



*République Algérienne Démocratique Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Blida -1-, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de Biologie et Physiologie Cellulaire*

*Mémoire de fin d'études*  
*En vue de l'obtention du Diplôme de Master*

*Option: Génie Biologique*



*Sous le thème :*

*Etude Biochimique, Anatomopathologique et Immunohistochimique*  
*dans le Cancer Colorectal*

*Date de Soutenance : 18 – 09 - 2017*

*Présenté par :*

*M<sup>lle</sup> DJAÏRENE NASSIMA*

*M<sup>lle</sup> KHELIFA AICHA*

*Devant le Jury :*

*Présidente : Pr. SAIDI F*

*Professeur*

*Examinatrice : KESKAS S*

*Maître assistant A*

*Promotrice : Dr. BOUCHELOUCHE H*

*Assistante en Oncologie chirurgicale*

*Co-promotrice : BENAZOUZ F*

*Maître assistant A*

*Invité : Pr. BELARBI*

*Professeur en médecine pathologique*

# Remerciements

Nous adressons nos vifs remerciements au **Pr.SAIDI. F**; professeur en biologie à l'université de Blida -1-, faculté des sciences de la nature et de la vie; qui a eu la bonté d'accepter d'être présidente de ce jury. Assurée de l'intérêt que vous portez à ce travail, on reste convaincue que votre présence nous assurera de la valorisation et de la teneur de notre projet. Veuillez croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.

Nos remerciements à Madame **KESKAS. S**; maître assistante A à l'université de Blida -1-, faculté des sciences de la nature et de la vie; pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir de ses éminentes compétences scientifiques dont son enseignement et sa passion resteront des exemples pour nous. Veuillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

On remercie tout particulièrement notre promotrice **Dr. BOUCHELOUCHE. H**; assistante praticienne en Oncologie Chirurgicale au CHU Frantz Fanon, Centre Anti-Cancer, Blida; pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses encouragements, sa sympathie et sa disponibilité à tout moment. Ses conseils, ses commentaires, ses corrections et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien ce travail. Enfin, nous avons été extrêmement sensibles à ses qualités humaines, à sa rigueur, à son professionnalisme et à son ouverture d'esprit. Nous sommes infiniment heureuses et honorées d'avoir fait notre travail sous sa direction. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer notre respect et notre reconnaissance.

On tient à exprimer nos remerciements les plus sincères à Madame **BENAZOUZ.F**; maître assistant classe A à l'université de Blida -1-, faculté des sciences de la nature et de la vie, de nous avoir orienté et nous encouragé au cours de notre travail, également pour sa gentillesse, sa grande compétence et sa disponibilité continue. Malgré toutes ses journées surchargées, merci d'avoir toujours trouvé un moment pour discuter notre projet. Elle a su nous faire partager ses nombreuses connaissances, sa vision toujours claire et synthétique. Notre sincère gratitude et un grand respect vous sont personnellement adressés, pour nous avoir fait confiance, pour nous avoir beaucoup appris.

On remercie également :

Tous les patients qui ont accepté de participer à cette étude sans oublier les deux patientes qui sont décédées, qu'ALLAH accorde Sa Sainte Miséricorde et les accueille en Son Vaste Paradis." A Allah nous appartenons et à Lui nous retournons"

Le staff hospitalier qui a contribué à la réalisation de cette étude. On pense plus particulièrement à : Monsieur, le professeur **SEMMAR. R**, chef de service d'Onco-Chirurgie, Centre Anti-Cancer et à tous les membres de son équipe pour leur grande disponibilité, CHU Frantz Fanon, Blida.

*Madame, le professeur **OUAHOUN. W**, chef de service de laboratoire d'anatomie-pathologique, CHU Frantz Fanon, Blida.*  
*Monsieur, le professeur **BELARBI. A**, chef de service de laboratoire d'anatomie-pathologique CHU, Douera.*

*Ce travail est le résultat d'une collaboration avec le laboratoire d'analyses médicales, Blida. On tient à remercier vivement **Dr. OULD ROUIS. H** pour nous avoir permis de réaliser la majeure partie expérimentale de la biochimie dans son laboratoire et pour nous avoir conseillé et guidé avec bienveillance. On remercie chaleureusement tous les membres de son équipe pour leur grande disponibilité et l'ambiance décontractée qui nous a facilité le travail.*

*On remercie également **Dr. NACEUR. M**; docteur en statistiques, génétique et sciences animales, à l'institut national de l'agronomie de Tunisie d'avoir mis à notre disposition son logiciel des traitements statistiques. Trouvez ici le témoignage de notre gratitude et de notre profonde considération.*

*On remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*A toutes et tous, un grand merci !*

# Dédicaces

## À mes très chers parents,

*Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer de leur ample affection.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance que je porte pour vous.*

*Sans vos prières, votre soutien, votre dévouement et vos conseils précieux, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

*Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance.*

*Seul Dieu tout puissant pourra vous récompenser. Mon plus vif espoir est de vous voir à mes côtés le plus longtemps possible.*

*Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts, de vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.*

*Puisse Dieu vous protéger et vous accorder une bonne santé et une longue vie.*

## À ma sœur Khadidja,

*Pour votre soutien indéfectible car je sais pertinemment que je peux toujours compter sur vous car vous m'avez prêté main forte durant la réalisation de ce projet.*

## À mes chers amis,

*Ikram, Aicha, Kheira, Rania, Rym, Meriem, Khadidja, Mohamed, Hichem, Mélissa et Maroua.*

## À toute ma promotion de master Génie Biologie,

*Pour notre amitié d'hier, d'aujourd'hui et de demain. Au souvenir des bons moments passés ensemble.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage des souvenirs inoubliables.*

*Nassima.*

Je dédie ce travail

A mes chers parents

Que Dieu me les garde, eux qui m'ont soutenu le long de ma vie.

A mes sœurs et mon frère

Khadîdja, Fatima, Hafssa et Mohamed, qui sont toujours proches de moi et qui m'ont fait rire lorsque j'en avais besoin.

A ma chère tante Wahiba.

Les mots vont me manquer pour verbaliser l'ensemble de choses que je souhaiterais exprimer.  
Tu as été d'un soutien absolument merveilleux pendant mon cursus.

A mes amis

Nassima, Kheira, Rania, Rym, Fatiha, Soumia, Rahima, Fatima ... Un grand merci tout particulier pour l'amour fraternel que vous m'avez témoigné tout au long de ces années et bien sûr pour les souvenirs inoubliables.

A toute la famille Khelifa et Gouita

A toute personne qui m'a aidée de proche ou de loin le long de mon cursus.

*Aïcha Micha*

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Anatomie du côlon.....	3
<b>Figure 2</b> : Différentes couches de laparoi du côlon.....	4
<b>Figure 3</b> :Effet catalytique du fer héminique sur la peroxydation des lipides et la N-nitrosation.....	7
<b>Figure 4</b> : Fonction de système MMR.....	9
<b>Figure 5</b> : Infiltration de la tumeur dans les différentes couches coliques.....	11
<b>Figure 6</b> : Photographies de coloscopie.....	11
<b>Figure 7</b> : Caractéristiques moléculaires des deux phénotypes de cancers colorectaux.....	13
<b>Figure 8</b> : Voie de signalisation APC/ $\beta$ Caténine.....	14
<b>Figure 9</b> : schéma simplifié la voie EGF.....	15
<b>Figure 10</b> : Voie de signalisation P53.....	16
<b>Figure 11</b> : Modification du métabolisme énergétique dans cancer colorectal.....	17
<b>Figure 12</b> :Principe de dosage des marqueurs tumoraux (ACE et Ca19-9).....	24
<b>Figure 13</b> : Examen macroscopique.....	26
<b>Figure 14</b> : Principales étapes de la technique histologique.....	27
<b>Figure 15</b> : Coloration Hématoxyline / Eosine.....	28
<b>Figure 16</b> : Principe de l'examen immunohistochimique.....	29
<b>Figure 17</b> : Principales étapes de l'immunohistochimie.....	30
<b>Figure 18</b> :Répartition des cas selon le sexe.....	38
<b>Figure 19</b> : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	39
<b>Figure 20</b> : Répartition des cas en fonction de siège de la tumeur. ....	40
<b>Figure 21</b> : Répartition des cas selon le type histologique. ....	41
<b>Figure 22</b> : Répartition des différents stades selon la classification TNM ....	42
<b>Figure 23</b> : Répartition des cas selon la présence ou non de la métastase.....	42
<b>Figure 24</b> : Répartition des cas en fonction de type de métastase.....	43
<b>Figure 25</b> : Pièce de résection colique.....	44

## Liste des figures

---

<b>Figure 26:</b> Coupe histologique d'une paroi colique saine.....	<b>45</b>
<b>Figure 27 :</b> Adénocarcinome bien différencié.....	<b>46</b>
<b>Figure 28 :</b> Adénocarcinome moyennement différencié .....	<b>47</b>
<b>Figure 29 :</b> Adénocarcinome peu différencié.....	<b>47</b>
<b>Figure 30 :</b> Adénocarcinome mucineux.....	<b>48</b>
<b>Figure 31 :</b> Profil immunohistochimique de l'expression nucléaire des protéines MMR et P53 et l'expression membranaire de l'EGFR .....	<b>51</b>
<b>Figure 32 :</b> Profil immunohistochimique de l'expression nucléaire des protéines MMR et P53 et l'expression membranaire de l'EGFR. ....	<b>53</b>
<b>Figure 33 :</b> Profil immunohistochimique de la surexpression de l'EGFR.....	<b>55</b>
<b>Figure 34 :</b> Equipements utilisé dans l'étude biochimique et anatomopathologique... <b>annexe3</b>	
<b>Figure 35 :</b> Coupe histologique d'un adénome tubuleux G x 10.....	<b>annexe8</b>
<b>Figure 36 :</b> Coupe histologique d'un adénome vilieux Gx10.....	<b>annexe9</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I</b> : Répartition des sujets à risque.....	<b>10</b>
<b>Tableau II</b> : Résultats de l'anamnèse.....	<b>33</b>
<b>Tableau III</b> : Résultats des paramètres biochimiques .....	<b>35</b>
<b>Tableau IV</b> : Répartition des cas diabétique et non diabétique. ....	<b>38</b>
<b>Tableau V</b> : Niveaux d'expression des marqueurs tumoraux.....	<b>49</b>
<b>Tableau VI</b> :Résultats de l'étude immunohistochimique.....	<b>49</b>
<b>Tableau VII</b> :Résultats de corrélation.....	<b>56</b>
<b>Tableau IIX</b> : Interprétation référentielle immunohistochimique des protéines MMR <b>annexe1</b>	
<b>Tableau IX</b> : Classification TNM UICC 7 <sup>ème</sup> édition (2009).....	<b>annexe2</b>
<b>Tableau X</b> : Références des appareillages.....	<b>annexe4</b>
<b>Tableau XI</b> : Références des réactifs utilisés dans l'étude biochimique.....	<b>annexe5</b>
<b>Tableau XII</b> : Références des réactifs utilisés dans l'étude anatomopathologique.....	<b>annexe6</b>
<b>Tableau XIII</b> : Représentation des anticorps utilisés dans l'étude IHC.....	<b>annexe7</b>

## Liste des abréviations

---

**ABD** : Adénocarcinome Bien Différenciée

**Ac** :Anticorps

**ACE** :Antigène Carcino-Embryonnaire

**ACPB** :Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU-Blida

**ACPD** :Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU-Douera

**ADK**:Adénocarcinome

**ADN**:Acidedésoxyribonucléique

**AICR**:American Institute for Cancer Research

**AMP**:Adénocarcinome moyennement différencié

**Akt/mTOR**:ProtiéneKinase B/ mammaliantergetofrapamycin

**ALAT**: Alanine AminoTransférase

**AMD**: Adénocarcinome Moyennement Différencié

**Apc** : AdenomatousPolyposis Coli

**APD** : Adénocarcinome peu différencié

**ARC** : Association pour la Recherche sur le Cancer

**ASAT** : AspartateAminoTransférase

**BAX** :Bcl-2 associated X protein

**CAC** :Centre Anti-Cancer

**CA 19-9** : Carbohydrate Antigène 19-9

**CCR**: Cancer Colorectal

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIMP** : Hyperméthylation des îlots CpG

**CIN** :Instabilité chromosomique

**CIP/WAF1** : CDK inhibitorprotein

**DAB** : Diaminobenzidine

**EDTA** : Acide Ethylène Diammine Tétra-acétique

## Liste des abréviations

---

**EGF:** Epidermal Growth Factor

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor

**ELFA:** Enzyme Linked Fluorescence Assay

**FAB:** Fragment AB

**Fc:** Fragment constant

**HAS:** Haut Autorité de Santé

**HCl:** Acide chlorhydrique

**HNPCC:** Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

**HRP:** Enzyme horseradish peroxydase

**IHC:** Immunohistochimie.

**IGF-1:** Insulin-like Growth Factor 1

**INC:** Institut National du cancer

**K-ras:** Kirsten RAS

**LDH:** Lactate-déshydrogénase

**LOH:** Loss of Heterozygoty

**MAP:** Mitogen Activated Protien

**MAP-K:** Mitogen-Activated Proteins Hereditary kinas

**MDA:** Malondialdéhyde

**MDH :** Malate-déshydrogénase

**MEK:** MAPK –ERK Kinase

**MICI :** Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

**MLH1:** *MutL homolog 1*

**MMR:** MisMatchRepair

**MSH2:** *MutS homolog 2*

**MSH6:** *MutS homolog 6*

**MSI :** Microsatellites Instables

**MSS :** Microsatellites Stables

**NAD :** Nicotinamide AdenineDinucléotide

**NADH :** Nicotinamide AdenineDinucléotide Réduite

## Liste des abréviations

---

**NOC** :Composés N-nitrosés

**NO2**: Nitrite

**OMS**:Organisation Mondiale de la Santé

**PAF** :Polypose Adénomateuse Familiale.

**PAL**:Phosphatases Alcalines

**PI3K**: Phosphatidylinositol-3-Kinase

**PMS2**:*Postmeiotic segregation increased 2*

**P53**: Protein 53

**Raf** :Ratfibrosarcoma virus

**Ras** :Rat sarcoma

**S**:Phase de Synthèse

**SAS** : StatisticalAnalysisi System

**SL**:Syndrome de Lynch

**TBS** : Tris Buffered Saline

**TGO**: Transaminase glutamooxaloacétique

**TGP**: Transaminase glutamopyruvique

**TNM**: Tumor-Nodes-Metastasis

**UICC**: Unionfor International Cancer Control

**WCRF**: World Cancer Research Fund

**WNT**:*Wingless- type mouse mammary tumor virus integration site*

**4-HNE**: 4-hydroxy-nonénal

**5-FU**: 5-fluorouracile

# Sommaire

---

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Partie bibliographique</b>	
I. 1. Rappels anatomophysiologiques .....	3
I. 1. 1. Histologie du côlon .....	4
I. 1. 2. Rôle physiologique du côlon .....	4
I. 2. Cancer colorectal .....	5
I. 2. 1. Epidémiologie .....	5
I. 2. 2. Facteurs de risque.....	5
I. 2. 3. Niveaux de risque .....	10
I. 2. 4. Histologie, développement et classification « Tumor, Node, Metastasis ».....	10
I. 2. 5. Localisation .....	12
I. 2. 6. Grades de la tumeur.....	12
I. 3. Carcinogénèse colorectale .....	12
I. 3. 1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN) .....	12
I. 3. 2. Voie de l'instabilité des microsatellites (MSI) .....	13
I. 3. 3. Voie de l'hyperméthylation des îlots CpG(CIMP).....	13
I. 4. Voies de signalisation et mutations impliqués dans le cancer colorectal .....	13
I. 4. 1. Voie WNT (ou voie de APC/ $\beta$ Caténine) .....	13
I. 4. 2. Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor).....	14
I. 4. 3. Voie de P 53 .....	15
I. 5. Etude biochimique .....	16
I. 5. 1. Amaigrissement, dénutrition et cancer colorectal .....	16
I. 5. 2. Anémie ferriprive d'origine colorectale .....	18
I. 5. 3. Bilan hépatique.....	18
I. 5. 4. Biomarqueurs de cancer colorectal .....	19
I. 6. Métastase et cancer colorectal .....	19
I. 7. Traitement.....	20
I. 7. 1. Chirurgie .....	20
I. 7. 2. Radiothérapie.....	20

# Sommaire

---

I. 7. 3. Chimiothérapie .....	20
-------------------------------	----

## **Chapitre II : Matériel et Méthodes**

II. 1. Matériel d'études .....	21
II. 1. 1. Matériel biologique .....	21
II. 1. 2. Matériel non biologique .....	22
II. 2. Méthodes .....	22
II. 2. 1. Interrogatoire .....	22
II. 2. 2. Méthodes de dosage biochimique .....	22
II. 2. 3. Méthodes anatomopathologiques .....	25
II. 2. 3. 1. Etude macroscopique.....	25
II. 2. 3. 2. Etude histologique .....	26
II. 2. 3. 3. Etude immunohistochimique .....	29
II. 2. 4. Etude de corrélation (Logiciel SAS).....	31

## **Chapitre III. Résultats et discussion**

III. 1. Résultats de l'anamnèse.....	32
III. 2. Résultats biochimiques.....	35
III. 3. Données anatomo-cliniques .....	38
III. 4. Résultats Anatomo-pathologiques .....	44
III. 4. 1. Résultats macroscopiques.....	44
III. 4. 2. Résultats histologiques .....	45
III. 4. 3. Résultats immunohistologiques.....	48
III. 5. Résultats de corrélation .....	56

<b>Conclusion</b> .....	<b>58</b>
-------------------------	-----------

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

## Résumé

---

Notre mémoire est une étude prospective sur le cancer colorectal qui représente un vrai fléau médico-social et un véritable problème de santé publique vu les chiffres alarmants des nombres de cas dans le monde et en Algérie (4000 cas/ année).

A travers notre stage, nous avons cerné les caractères cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques, et de corréler les paramètres biopathologiques aux paramètres clinico-pathologiques sur une série de 100 patients.

Selon nos résultats, le CCR touche une population jeune avec une moyenne d'âge de 59 ans, une prédominance masculine et un sexe ratio de 1,86.

A l'interrogatoire, le CCR est révélé essentiellement chez les deux sexes confondus présentant des rectorragies (57cas), des troubles de transit intestinal(55 cas) et des douleurs abdominales (42 cas). En ce qui concerne les facteurs de risques associés au CCR, 27(36%) patients sont diabétiques, 23 malades avec des antécédents familiaux (cancer), 48 cas consomment des viandes rouges et des charcuteries plus de 3 fois/semaine. Sur 75 patients, des perturbations dans leur bilan hépatique ont été retrouvées chez seulement dans 18 cas métastatiques. Par contre, dans les résultats du bilan nutritionnel : une hypo-albuminémie et une hypo-protidémie ont été retrouvées chez 46.67% et 30.67% respectivement. Concernant les marqueurs tumoraux ACE, Ca19-9 et PAL dont leur dosage est subjectif et pas spécifique d'organe sont augmentés chez 34.7%, 13.63% et 26.67% cas.

Sur le plan anatomopathologique, la tumeur siégeait de façon préférentielle au niveau du côlon (58.48%). L'étude histologique révèle que 91.26% des CCR sont des adénocarcinomes lieberkühniens dont 73.78% sont des adénocarcinomes bien différenciés. Selon la stadification de l'Union International Cancer Control, les stades III et II sont le plus souvent observés dans 32 % et 28% des cas, 18 cas avaient des formes métastatiques d'emblée avec une fréquence élevée des métastases hépatiques et ovariennes. Sur le plan immunohistochimique, l'instabilité des microsatellites a rarement été observée dans les adénocarcinomes et n'est retrouvée que dans 1/5 des cas(20%), des pertes chromosomiques (phénotype CIN (ou (LOH+)) pour les gènes *EGFR* et *p53* ont été détectées chez deux cas sur 5.

**Mots-clés :** Cancer colorectal, Perturbation métabolique, Rectorragie, Adénocarciome, Instabilité microsatéllitaire.

## Abstract

---

Our work is based on a prospective study of colorectal cancer which present a real problem of health in the world also in Algeria (4000 case/ year), in order to clarify the clinical, pathological and immunohistochemical characteristics and to correlate the biopathological parameters with the clinico-pathological parameters on a series of 100 patient.

The more interested age range is between 50-60 years with mine age 59 years and a masculin predominance and a sex ratio of 1.86.

At the interview, the CRC was revealed essentially in both sexes confounded by rectal bleeding in 57 cases, Intestinal transit disorders (55 case) and abdominal pain (42 case). Concerning risk factors associated with CRC, 27 (36%) patients are diabetic, 48 cases consume red meats and sausages more than 3times / week with family history (cancer) in 23 cases.

Systematically, 75 patients with CRC do not show a disturbance in their liver function only in 18 metastatic cases. On the other hand, the results of the nutritional analysis: hypo-albuminemia and hypo-proteidemia is found in 46.67% and 30.67% respectively. For tumor markers whose dosage is subjective and not specific are increased in 34.7%, 13.63% and 26.67%.

On the anatomopathological level, the tumor was preferentially located in the colon (58.48%). According to the staging of the International Union of Cancer Control, stages III and II are most often observed in 32% and 28% of cases, 18 cases had metastatic forms with a high frequency of liver and ovarian metastasis.

The histological study revealed that 91.26% of the CRC were Lieberkühnian ADK.

On the immunohistochemical profile, microsatellite instability has rarely been observed in adenocarcinomas and is found only in 1/5 of cases (20%) and Chromosomal losses (CIN phenotype (or (LOH +)), for genes *EGFR* and *p53* were discoverable in tow cases/ 5 cases.

**Key words:** Colorectal cancer, Metabolic disorder, Rectorragy Adénocarcinom ,Microsatellite Instability.

يستند بحثنا على الدراسة المستقبلية لسرطان القولون و المستقيم الذي يعتبر مشكلة صحية مستعصية من حيث تزايد المستمر في العالم و في الجزائر(4000 حالة جديدة / السنة).و هذا بهدف تحديد المظاهر السريرية, المرضية, و المناعية و كذا الربط بين مختلف هذه المظاهر.

مس سرطان القولون و المستقيم عينتنا بنسبة عالية الشريحة الشابة بمتوسط عمر 59 سنة وغالبية ذكورية بنسبة جنس 1.86.

نتائج الاستجواب تظهر أن علامات هذا السرطان عند الجنسين تكمن في نزيف المستقيم ( 57 حالة) اضطرابات الجهاز الهضمي(55 حالة) و كذا آلام البطن(42 حالة), أما في ما يخص عوامل الخطر فان 48 مريض يعتبرون من اكبر مستهلكي اللحوم الحمراء و النفاق بنسبة تفوق 3 مرات في الأسبوع. 27 مريض يعاني من السكري و 23 ذو حالات وراثية.

من بين 75 مريض معني بالدراسة البيوكيميائية لم نسجل اختلالا في وظائف الكبد عند أغلبية المرضى بصفة عامة سوى في حالات انتشار المرض (18 حالة). بينما سجلنا نقص كبير في معدل الألبومين و البروتينات بنسبة 46.67% و 30.67% على التوالي. و في ما يخص علامات تقييم الورم لكل من ACE, CA19-9 و PAL, كانت النتائج كالتالي: 34.7% 13.63% 26.67%.

كما أظهرت النتائج المرضية أن هذا السرطان تركز على مستوى القولون بشكل كبير بنسبة 58.48%.

النتائج التشريحية تبين أنه و وفقا للاتحاد الدولي لمكافحة السرطان فان المرحلة III و II يعدان الأكثر شيوعا بنسبة 32% و 28% تواليا. كما سجلت الادينوكارسينوما الجد مميزة المرتبة الأولى بنسبة 73.78%. أما فيما يخص في انتشار المرض سجلنا 18 حالة أهمها في الكبد و المبيضين. و بالنسبة لنتائج الدراسة المناعية النسيجية لوحظت حالة واحدة لعدم استقرار الميكروساتيليت و حالتين للضياح الكرو موزومي فسرتا بطفرة كل من جينة *EGFR* و *p53*.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان القولون و المستقيم, اختلال الايض, نزيف المستقيم, الادينوكارسينوما, الميكروساتيليت.

# Introduction

---

Le cancer colorectal est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus répandu chez l'homme (746000 cas, soit 10% de l'ensemble des cancers dans le monde) et le 2<sup>ème</sup> chez la femme (614000 cas, soit 9.2%) avec un risque absolu de survenue dans une vie comprise entre 4,7 et 5 % (**Hobeika et al.,2016**).

Le taux de mortalité est respectivement de 50.1% et 52.% (**OMS, 2017**), ce qui représente un problème de santé publique majeur.

Etiologiquement parlant, il existe 3% de forme héréditaire (Syndrome de Lynch, PAF) et 97% de forme sporadique (**Frémont et Tougeron, 2016**) modulée par des facteurs de risques alimentaires (viande rouge et charcuterie), des antécédents familiaux (diabète et cancers) et des perturbations métaboliques (bilan hépatique et nutritionnel).

Le CCR est une maladie insidieuse mais elle peut être accompagnée par des rectorragies, d'une anémie ferriprive, voire des signes fonctionnels aspécifiques : douleurs abdominales, troubles de transit intestinal, amaigrissement...(**HAS,2013**).

L'histoire naturelle du cancer colique est fortement corrélée à la présence d'altérations génétiques qui interviennent au cours de la progression de la maladie du stade adénome au stade carcinome et jusqu'au métastase. Il existe plusieurs mécanismes de carcinogenèse colique : l'instabilité chromosomique, l'instabilité génétique qui conduisent à des dysfonctionnements de la transduction du signal, ainsi que plusieurs voies de signalisation cellulaire sont fortement impliquées tels que la voie de l'EGFR, la voie WNT/APC, la voie TGB- $\beta$ , et la voie p53 (**Perkin et Laurent-Puig, 2015**).

Le présent travail s'inscrit dans cette optique à travers la problématique posée : Existe-t-il une corrélation entre les principaux symptômes, les résultats de bilan hépatique et nutritionnel avec l'évolution de CCR ?

L'analyse immunohistochimique de certaines protéines MMR, de la p53 (gène suppresseur de la tumeur) et d'EGFR (récepteur de facteur de croissance) est-elle nécessaire dans le choix de la thérapie et l'orientation des patients vers un traitement néo-adjuvant (thérapie ciblée) ?

Pour répondre à notre problématique et mieux comprendre l'évolution du CCR chez 100 patients algériens venant de différentes wilayas pour une consultation approfondie, nous avons tracé les objectifs suivants :

- ✓ Faire une anamnèse pour chaque patient afin de déterminer certains facteurs de risques personnels et familiaux.

## Introduction

---

- ✓ Décrire les paramètres cliniques et d'explorer les relations possibles entre les indicateurs de mode de vie et le CCR (Sédentarité et/ou activité physique, tabagisme...).
- ✓ Evaluer les paramètres biochimiques sériques responsables des altérations métaboliques impliqués dans la cancérogénèse (bilan hépatique, nutritionnel, hémogramme, et marqueurs tumoraux).
- ✓ Déterminer la valeur prédictive et pronostique de l'expression des protéines *MismatchRepair*MMR, la p53 de l'EGFR dans la carcinogénèse colorectale.
- ✓ Identifier les différents stades et grades des tumeurs recto-coliques pour l'étude anatomopathologique.
- ✓ Corréler les différents paramètres biopathologiques (Bilan hépatique, Bilan nutritionnel, marques tumoraux et amaigrissement) au paramètres clinico-pathologiques (Types histologiques, Stades TNM, et métastase).

# *Rappel bibliographique*



# *Matériel et Méthodes*



# *Résultats et Discussion*



# *Conclusion*





---

---

# *Références bibliographiques*

---

---



# *Annexes*



# *Introduction*



## II. 1. Matériel d'études

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, effectuée sur une période de 10 mois, allant de Décembre 2016 jusqu'à Septembre 2017, au sein du service d'onco-chirurgie, Centre Anti-Cancer(CAC), du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU-Blida (ACPB), du CHU-Douera (ACPD), et au sein de Laboratoire d'Analyses Médicales Ould Rouis.

### But de travail

Le but de notre travail est de rechercher les principaux facteurs de risques influençant le développement du CCR dans notre échantillon et de corrélérer ces résultats avec les résultats biochimiques et anatomopathologiques.

#### II. 1. 1. Matériel biologique

L'étude a été réalisée sur 100 patients opérés pour une résection colique ou rectale. La totalité de ces patients ont bénéficié d'une étude anatomoclinique, 75 patients d'une étude biochimique et 67 d'une anamnèse.

L'analyse des dossiers des patients comportant les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation a été effectuée sur une période de 10 mois, allant de Septembre 2016 jusqu'à Juin 2017.

➤ **Anamnèse**

Afin de réaliser la présente étude, l'interrogatoire a été réalisé sur 67 patients atteints de CCR venus en consultation ou en hospitalisation ; ces patients sont concernés par l'étude biochimique et anatomopathologique.

➤ **Etude biochimique**

L'étude est faite sur 75 patients traités au service d'onco-chirurgie CAC, Blida ; qui ont bénéficié d'un bilan biochimique réalisé dans le cadre de la prise en charge au laboratoire de biologie médicale Ould Rouis.

➤ **Etude anatomopathologique**

Le matériel d'étude est représenté par 75 cas colligés au laboratoire ACPB et 25 cas colligés au laboratoire d'ACPD.

Les prélèvements consistent en :

- 86 pièces d'exérèses chirurgicales.
- 15 biopsies (Coliques / Rectales).
- 75 prélèvements sanguins.

### **II. 1. 2. Matériel non biologique**

Le matériel non biologique est figuré dans les **annexes n° 3 et 4**.

## **II. 2. Méthodes**

### **II. 2. 1. Interrogatoire**

L'anamnèse précise l'identité du patient, son origine, son âge, le sexe, sa profession, ses antécédents pathologiques, personnels et familiaux. **Annexe n°11**.

Les 67 patients atteints de CCR venus en consultation ou en hospitalisation, qui ont bénéficiés d'une anamnèse, présentent les mêmes caractères symptomatiques comme des douleurs abdominales et des troubles de transit intestinal (constipation, diarrhée ou alternance diarrhée/constipation) d'apparition récente, de faux besoins, d'une pâleur et de rectocolite hémorragique.

**A l'interrogatoire**, il faut rechercher :

- Des facteurs de risque (consommation de viandes rouges et de charcuteries, tabagisme sédentarité ....)
- Des antécédents personnels (maladie de Crohn, HNPCC, diabète ....) et familiaux.

### **II. 2. 2. Méthodes de dosage biochimique**

Pour l'analyse des paramètres biochimiques, des prélèvements sanguins sont effectués le matin à jeun au niveau des coudes des patients. Le sang a été prélevé sur des tubes héparinés (vacutinés) pour le dosage des marqueurs tumoraux, du bilan hépatique, du bilan nutritionnel et sur des tubes EDTA pour évaluer le taux d'hémoglobine.

#### **❖ Bilan nutritionnel**

- **Dosage d'albumine**

L'albumine présente dans l'échantillon provoque l'agglutination des particules de latex couvertes avec les anticorps anti-albumines humaines. L'agglutination des particules de latex est proportionnelle à la concentration en albumine et peut être quantifiée par un turbidimètre.

- **Dosage des protides**

En milieu alcalin, les protéines donnent une couleur bleue/violette en présence des sels de cuivre, ces sels contiennent du iodure qui agit comme un antioxydant. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des protéines totales dans l'échantillon testé.

- ❖ **Hémogramme**

- **Dosage d'hémoglobine**

**Principe :** le principe de dosage associe la technique de cytométrie en flux permet de trier des cellules en faisant défiler à grande vitesse dans le faisceau d'un laser. La lumière ré-émise par ces particules (par diffusion ou fluorescence permet de classer la population des cellules suivant plusieurs critères (taille- volume ...).

- ❖ **Dosage des marqueurs tumoraux**

- **Dosage d'ACE et de CA19-9**

**Principe :** le principe de dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en 2 étapes, à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'automate. **(Annexe n° 3).**

- **Fixation de l'Ac primaire :** l'échantillon est aspiré et refoulé plusieurs fois à l'intérieur du cône. Cette opération permet à (l'AC 1116-NS-19-9 pour le CA19-9 et l'IG monoclonales de souris anti-ACE pour l'ACE) de se fixé sur le cône et de capturer les déterminants antigéniques réactifs présents dans l'échantillon.
- **1<sup>er</sup> lavage :** les composants non liés sont éliminés par lavage.
- **Fixation d'Ac secondaire :** incubation del'Ac 1116-NS-19-9 conjugué à la phosphatase alcaline ou d'AC poly-clonaux de chèvre anti-ACE conjugué à la phosphatase alcaline dans le cône où il se fixe aux déterminants antigéniques 1116-NS-1-9 réactifs et ACE respectivement.
- **2<sup>eme</sup> lavage :** élimination du conjugué non fixé.
- **Révélation :** l'enzyme conjuguée catalyse l'hydrolyse de substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) pour donner le produit (4-Méthyl-ombelliférol), dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

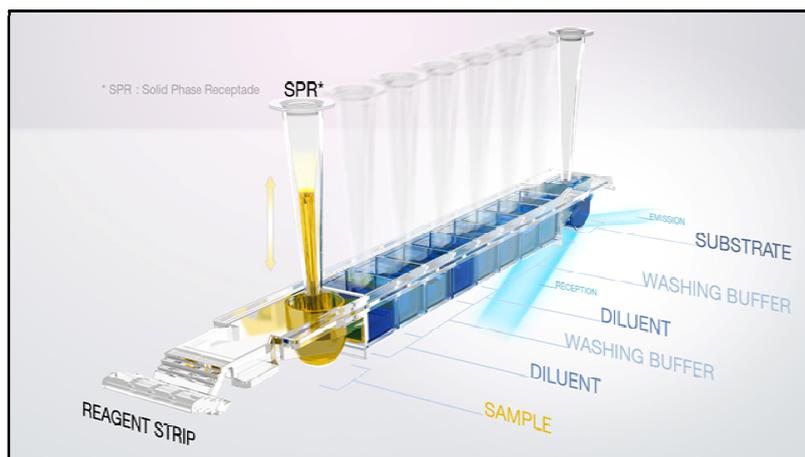
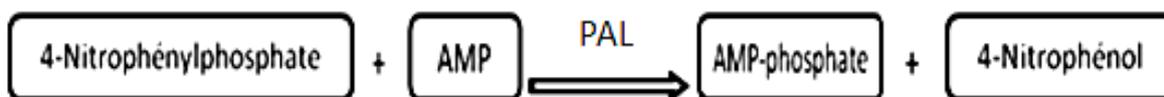


Figure 12 : Principe de dosage des marqueurs tumoraux (ACE et Ca19-9).

- **Dosage de la phosphatase alcaline**

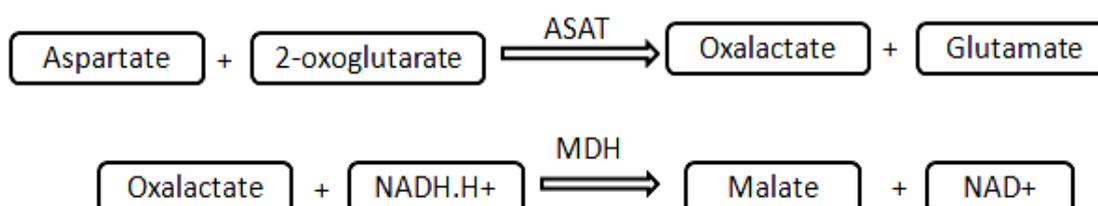
La phosphatase alcaline catalyse en milieu alcalin le transfert des groupements phosphates de 4-nitrophénylphosphate au 2-méthyle-1-propanol (AMP), libérant le 4-nitrophénol. La concentration catalytique est déterminée par la vitesse de formation de la 4-nitrophénol, mesurée à 405nm.



- ❖ **Bilan hépatique**

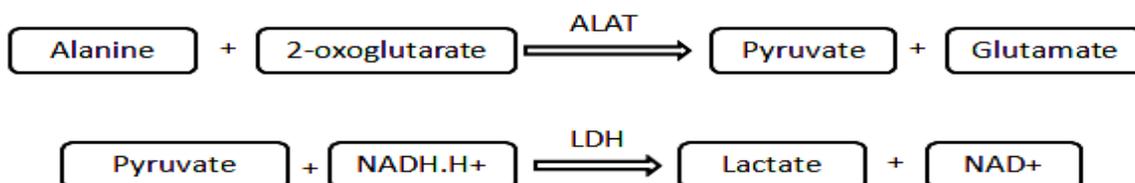
- **Dosage d'ASAT**

**Principe :** l'aspartate-aminotransférase(ASAT) catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au 2-oxoglutarate-formant l'oxaloacétate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée, en utilisant couplée de la malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesure à 340 nm.



- **Dosage d'ALAT**

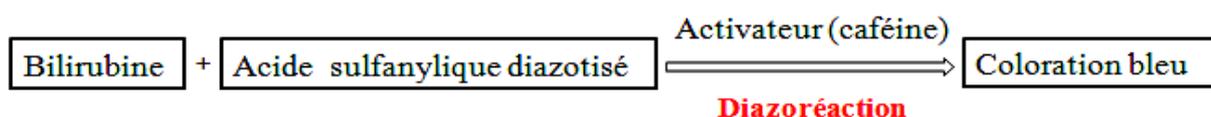
**Principe :** l'alanine-aminotransférase (ALAT ou GPT) catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine au 2-oxoglutarate-formant le pyruvate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction de la lactate-déshydrogénase (LDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm.



- **Dosage de bilirubine**

**Méthode de Jendrassik et Grof :** dans un milieu alcalin, la bilirubine réagit avec l'acide sulfanyliques diazotisé pour produire un complexe coloré en bleu (Coloration azoïque). L'intensité de la coloration est proportionnelle avec la concentration de la bilirubine totale présentée dans le milieu.

Au cours du dosage, le taux de la bilirubine globale est déterminé après addition de l'activateur (caféine) lors du premier dosage. Le taux de la bilirubine directe est déterminé lors du deuxième passage et le taux de la bilirubine indirecte est calculé par différence.



**II. 2. 3. Méthodes anatomopathologiques :** elles se déroulent en plusieurs étapes.

**II. 2. 3. 1. Etude macroscopique :** elle consiste à étudier les caractéristiques de la tumeur :

- Siège de la tumeur.
- Taille de la tumeur en centimètre: hauteur, largeur (circonférence).
- Distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse.
- Aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnant, ulcérant, infiltrant, plan, en lobe d'oreille, présence ou absence de polypes.
- Recherche de lésions associées: adénomes, ulcérations, perforations, colites inflammatoires, diverticules...

- Prélèvement de 12 ganglions, nécessaires à l'évaluation du statut ganglionnaire. (Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par le pathologiste).

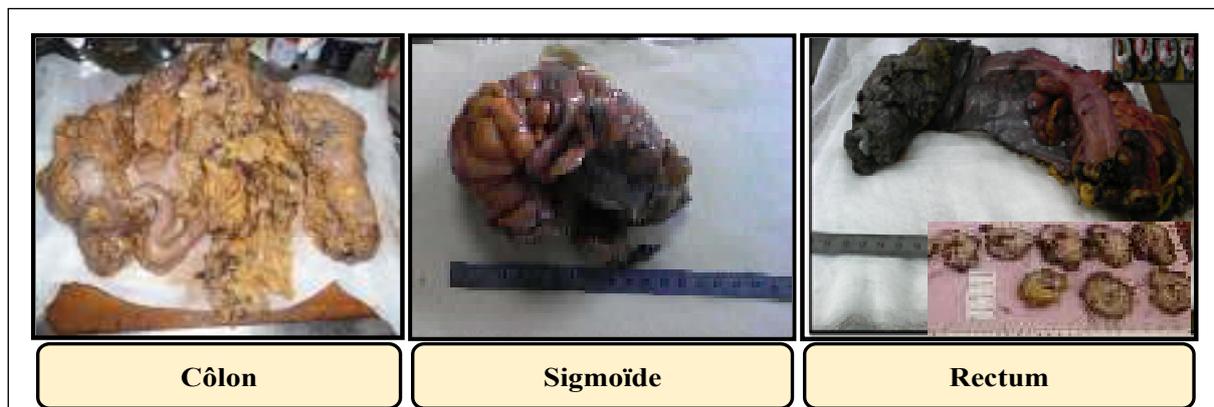


Figure 13 : Examen macroscopique (Photos originales).

### II. 2. 3. 2. Etude histologique

#### ❖ Fixation

Dès que les tissus sont coupés de l'organisme, ils doivent être immobilisés dans un état aussi proche que possible de l'état vivant, c'est pourquoi ils sont précédés de la fixation dans le formol aldéhyde 10%. Il est important de noter que la fixation est une étape critique de la préparation des tissus, puisqu'un tissu mal préservé ne peut être reconstruit.

#### ❖ Circulation

Elle se déroule dans un automate, qui comporte 12 bains disposés en cercle et permet le transfert automatique des paniers d'un bain à un autre toutes les deux heures, et assure une agitation constante pendant l'opération.

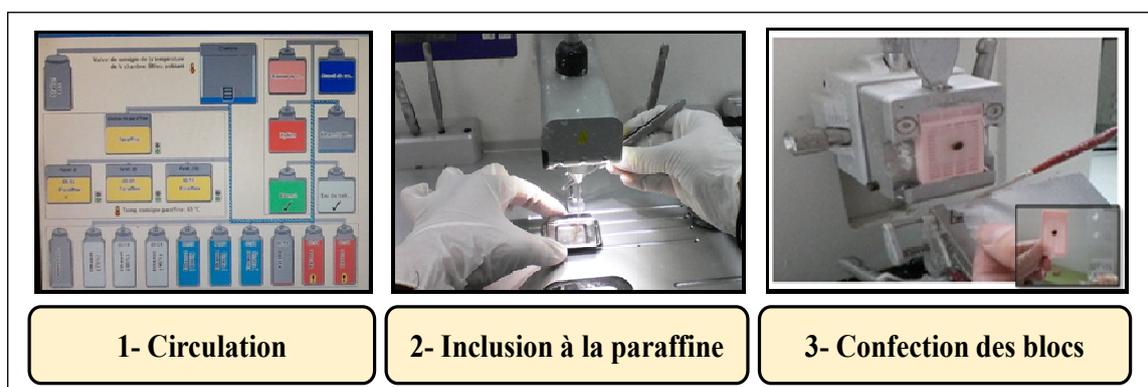
Les différentes phases de la circulation sont les suivantes :

- ✓ **Déshydratation** : elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Idéalement, un agent déshydratant devrait être miscible en même temps à l'eau et à la paraffine.

La déshydratation s'effectue par le passage des paniers dans des bains d'éthanol ( $C_2H_5OH$ ) à concentrations croissantes ( $75^\circ$ ,  $80^\circ$ ,  $95^\circ$ ,  $100^\circ$ ). L'éthanol présente une très grande miscibilité à l'eau donc il provoque une forte réaction et un durcissement assez important des tissus.

L'agent déshydratant utilisé (éthanol) n'est pas miscible à la paraffine. Dans ce cas, l'utilisation d'un second liquide intermédiaire est obligatoire.

- ✓ **Eclaircissement** : il consiste à remplacer l'éthanol dans le tissu par un solvant de la paraffine, par le passage des paniers dans deux bains de xylène.
- ✓ **Imprégnation** : c'est l'étape terminale de la circulation dans laquelle les paniers sont trempés dans les deux derniers bains de paraffine chauffée à 60°C (point de fusion).
- ✓ **Inclusion à la paraffine** : elle consiste à déposer la pièce (ou biopsie) dans des moules, puis remplir ces derniers avec une quantité suffisante de la paraffine fondue afin d'avoir une meilleure fixation.
- ✓ **Confection des blocs** : une fois que les tissus sont inclus dans des blocs homogènes, il est nécessaire de faire des coupes minces de 5 µm d'épaisseur à l'aide d'un microtome.



**Figure 14 : Principales étapes de la technique histologique (Photos originales).**

### ❖ Coloration

Les étapes de la coloration sont les suivantes :

- ✓ **Déparaffinage** : il se fait par le passage des coupes dans deux bains de xylène pendant 5min, et sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer.
- ✓ **Réhydratation** : c'est le passage dans des bains d'alcool de degrés décroissants de 100° à 70°, deux bains pour chacun pendant 5 min et se termine par un traitement de 3 à 5 min à l'eau courante.
- ✓ **Coloration à l'Hématoxyline-Eosine** : c'est une coloration universelle de routine qui permet de mettre en évidence les principaux éléments morphologiques des pièces (noyaux, cytoplasme, collagène) en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Mayer (colorant basique) qui colore le noyau en bleu et l'éosine

(colorant acide) colore le cytoplasme en rose. Elle se réalise selon les étapes suivantes :

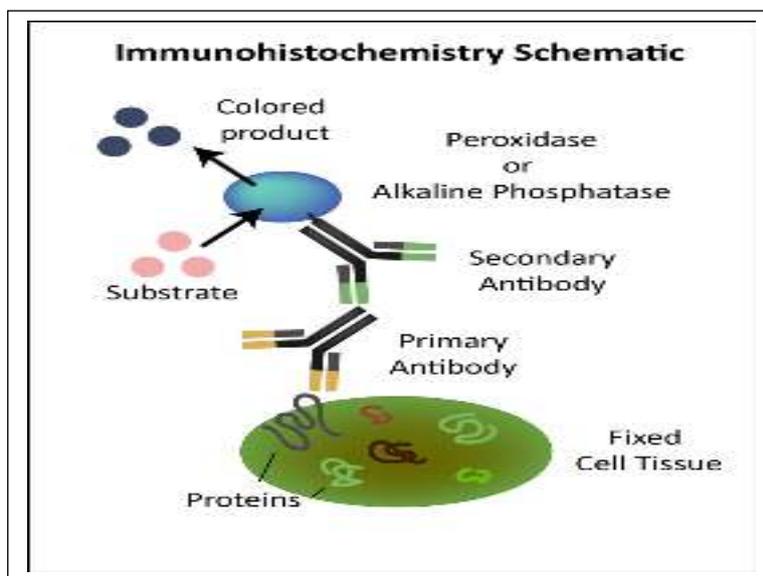
- 1- Passage des lames à l'hématoxyline de Mayer pendant 5 min pour colorer les noyaux en bleu.
- 2- Rinçage à l'eau courante pendant 5 min.
- 3-Différenciation rapide des coupes dans une solution d'HCl (5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 1000 ml d'eau distillée).
- 4-Passage dans l'acide ammoniac(2 ml d'ammoniac dans 1L d'eau distillé).
- 5-Passage à l'Eosine (100 ml de solution aqueuse à 3%d'éosine) pour colorer le cytoplasme en rose pendant 2 à 6 min.
- 6- Lavage rapide à l'eau courante.
- 7- Trempage à l'éthanol, enfin les lames sont séchées à l'air libre.
- 8-Montage des lames entre lame est lamelle à l'aide d'une colle synthétique (Eukitt).



**Figure15 :Coloration Hématoxyline / Eosine(Photo originale).**

### II. 2. 3. 4. Etude immunohistochimique :

Le principe de cette technique repose sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique qui se lie à la molécule d'intérêt par le fragment Fab et sur lequel va pouvoir se fixer un anticorps secondaire dirigé contre le fragment Fc du premier anticorps. Le complexe formé étant rendu visible par un marqueur coloré.



**Figure 16 : Principe de l'étude immunohistochimique.**

L'intérêt est de détecter de manière spécifique les protéines, c'est-à-dire leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires. Elle s'effectue en plusieurs étapes :

**1-Préparation des coupes :** montage des coupes sur des lames revêtues d'un adhésif approprié aux tissus.

**2- Déparaffinage :** incubation des lames dans l'étuve pendant une nuit (12h) à 37°C.

**3-Démasquage antigénique :** à l'intérieur de l'autocuiseur, les lames sont immergées dans une solution de tampon de démasquage pendant 30 min, à pH9 pour MLH1(declère)et pH 6 pour MSH2, MSH6, PMS2, P53 et EGFR (TRI logie).

- Refroidissement des lames sur la paillasse pendant 5 min puis rinçage à l'eau distillée pendant 5 min.
- Encercler les fragments déposés sur les lames par un gel hydrophobe (DAKOpen) pour empêcher les Ac de diffuser sur toute la lame.

**4-Neutralisation de la peroxydase endogène** à l'aide d'une solution peroxyde d'Hydrogène/ Méthanol à 100  $\mu$ l (0.5% V/V), pendant 10 min.

- Lavage des lames par le PBS (5 min) pour éliminer l'excès.

#### **5-Marquage à l'anticorps primaire**

- Application de 200  $\mu$ l de l'Ac primaire avec une incubation de 24 heures à 4°C.
- Lavage 2 fois dans un tampon TBS pendant 5 min.

#### **6-Marquage à l'anticorps secondaire**

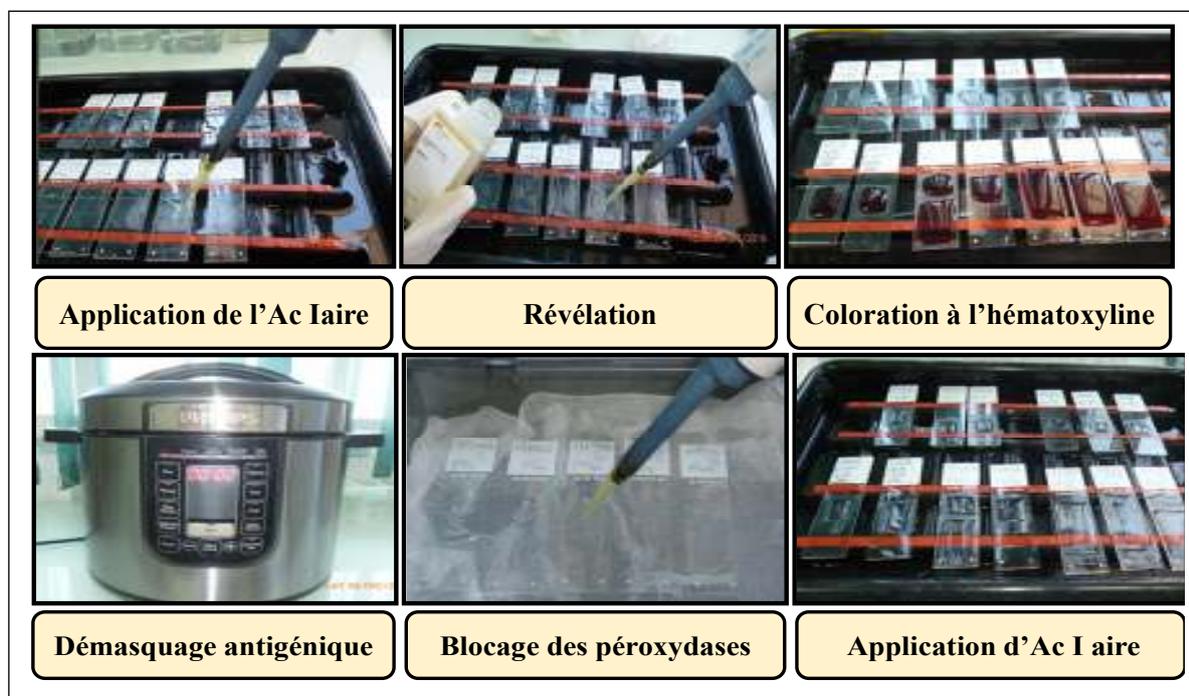
- Application de 200  $\mu$ l de l'Ac secondaire HRP avec une incubation de 30 min.
- Deux lavages successifs par le PBS pendant 5 min pour chacun.

#### **7-Révélation**

- Application d'une goutte de DAB chromogène (3 à 10 min).
- Rinçage des lames par le TBS (5 min).

#### **8- Procéder à la contre-coloration de l'Hématoxyline.**

**9-Montage aqueux :** déshydrater, sécher, monter les coupes et accéder à la lecture microscopique.



**Figure 17 : Principales étapes de l'immunohistochimie. (Photos originales)**

**II. 2. 4. Etude de corrélation****❖ Logiciel SAS des traitements et analyses statistiques :**

SAS (Statistical Analysis System) est un logiciel complet qui couvre une large gamme des méthodes d'analyse en statistiques. De conception américaine, il est développé par la société SAS Institute Inc. Le système SAS se présente sous la forme d'un ensemble de modules logiciels adaptés pour la gestion et l'analyse statistique de gros volumes de données et la création de rapports de synthèse (Lejeune, 2012).

L'étude statistique englobe tous les paramètres biologiques de différents bilans (ASAT, ALAT, Bilirubine, Albumine, Protides, Hémoglobine, ACE et CA19-9) pour être corrélés aux stades TNM et aux cas métastatiques.

**III.1. Résultats et discussion****➤ But de travail**

Nos objectifs s'inscrivent dans la description des caractéristiques biopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux dans notre population et de corrélés les différents paramètres biopathologiques (Bilan hépatique, Bilan nutritionnel et marqueurs tumoraux) aux paramètres clinico-pathologiques (Types histologiques, Stades TNM, et métastase).

Nous présentons les résultats analytiques sous forme de tableaux récapitulatifs et graphiques pour un meilleur aperçu.

Nous analyserons successivement les paramètres biochimiques anatomopathologiques et immuno-histochimiques chez les patients recrutés au service d'onco-chirurgie pendant une durée de 10 mois.

**III.1. Résultats de l'anamnèse**

Les différents résultats concernant nos 67 patients atteints de CCR, soumis à une anamnèse basée sur un interrogatoire qui englobe des informations personnelles, cliniques ainsi que des antécédents familiaux. L'ensemble des données est répertorié dans le tableau suivant :

Tableau II: Résultats de l'anamnèse

Réponse	OUI		NON	
	Femme	Homme	Femme	Homme
1-Âge plus de 50 ans.	24	28	9	6
2-Consommation de viandes rouges et de charcuteries.	26	22	7	12
3-Douleurs abdominales, ballonnement, malaise au rectum.	21	21	12	13
4- Rectocolites hémorragiques.	28	29	5	5
5- Troubles de transit intestinal.	28	27	6	6
• Diarrhée.	9	11		
• Constipation.	15	10		
• Alternance diarrhée/constipation.	4	9		
6-Faux besoins.	25	24	7	11
7- Antécédents familiaux.(CCR ou autre)	10	13	24	20
8- Pâleur et fatigue.	20	21	13	13
9-Amaigrissement avec apparition du CCR.	28	29	6	4
10- Tabagisme.	0	15	34	18
11- Sédentarité.	11	15	22	19

Selon les résultats de l'interrogatoire, le CCR est révélé essentiellement chez les deux sexes confondus par des rectorragies chez 57 cas dans notre série, ce qui se rapproche aux résultats retrouvés dans l'étude de **Umpleby et al (1985)** avec 39% de rectorragies des douleurs abdominales et ballonnements, et des troubles de transit intestinal (Constipation) sont présents chez 42 et 55 patient respectivement.

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**De Gramont et al., 2015**) qui a décrit que la rectorragie et les douleurs abdominales ainsi que les troubles de transit sont les principaux signes révélateurs qui alarment le patient et le poussent à venir consulter.

En ce qui concerne les facteurs de risques associés au CCR, on note que trois quart des cas ont un âge plus de 50 ans (52 cas), dont 48 cas consomment des viandes rouges et des charcuteries avec des antécédents familiaux (cancer) chez 23 cas.

Ces résultats sont en corrélation avec ceux de **Sportes et Benamouzig (2017)** dont leur méta-analyse récente a permis de définir certains facteurs de risque responsables du développement d'un CCR. Certains sont non modifiables : âge supérieur à 50 ans avec antécédents familiaux (cancer). Dans une autre étude (**Lahmidani, 2011**) portée sur 76 patients atteints de CCR 36 cas présentaient un âge dépassant les 60 ans.

D'autres études épidémiologiques montrent une association positive entre consommation de viandes rouges et de charcuterie liée au cancer colorectal selon (**Fabrice, 2016**), (**Corpet, 2012**), (**Chao et al., 2005**), (**Chappuis et al., 2013**) et (**WCRF/AICR, 2010 ; Qiao et Feng, 2013**) ce qui peut être expliqué par l'effet de fer héminique issu de ces aliments via la formation de produits de lipoperoxydation ou de composés N-nitrosés qui induisent la promotion de la colorectale soit à un stade des lésions précancéreuses ou cancéreusestumorogénèses.

Un autre facteur qui n'est pas pris en considération en Algérie est la sédentarité, retrouvé chez 26 cas dans notre série ; ce qui n'est pas négligeable. Par contre dans l'étude de (**Devulder, 2015 ; Hobeika et al., 2016**), la sédentarité n'est pas considérée comme un facteur de risque.

### III. 2. Résultats biochimiques

#### III.2.1. Résultats du bilan biologique

Le tableau III résume les résultats du bilan biologique (bilan hépatique, nutritionnel, profil anémique et marqueurs tumoraux) chez les 75 patients de notre série.

**Tableau III : Résultats des paramètres biochimiques**

Bilan biologique		Patient (Bilan normal)	Patient (Bilan perturbé)	Non effectué
Bilan hépatique	ASAT	61(81.33%)	14(18.67%)	0
	ALAT	58(77.33%)	17(22.67%)	0
	Bilirubine	61(81.33%)	12(16%)	2
Bilan Nutritionnel	Albumine	39(52%)	35(46.67%)	1
	Protides	47 (62.66%)	23(30.67%)	5
Hémoglobine		18 (24%)	57 (76%)	0
Marqueurs tumoraux	PAL	52 (69.33%)	20(26.67%)	3
	ACE	47(62.66%)	26 (34.7%)	2
	CA19-9	45 (60%)	10 (13.36%)	10

#### ❖ Résultats biochimiques

Dans notre étude portée sur 75 patients, les résultats du bilan hépatique représentés par le dosage des ASAT, ALAT et la bilirubine montrent que nos patients atteints de CCR ne représentent pas systématiquement une perturbation dans leur bilan.

Par contre les résultats du bilan nutritionnel concernant les teneurs sériques en albumine et en protides révèlent une baisse relative chez nos patients avec des pourcentages de 46.67% et 30.67% respectivement. Ce qui peut expliquer d'une manière directe ou indirecte l'état anémique de 76% de nos patients présentant tous un taux d'hémoglobine bas.

En ce qui concerne les marqueurs tumoraux ACE, CA19-9 et PAL dont leur dosage est subjectif et pas spécifique d'organe, nous constatons qu'ils sont augmentés chez 34.7%,

13.63% et 26.67% chez nos patients de façon respective et cela témoigne d'une atteinte associée ou de récurrence.

#### ❖ Discussion

Nos résultats du bilan hépatique concordent avec ceux de **Dendane et al (2014)** qui a montré une augmentation d'ASAT(19.44%) et d'ALAT (11.11%) sur 100% des patients présentant un CCR.

Selon (**Sales et Gayral, 1998**), les dosages sanguins les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PAL), des transaminases (ASAT, ALAT) et de la bilirubine.

Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et/ou une cholestase (ictère), une hépatomégalie évoquant des métastases hépatiques pouvant être une conséquence d'un CCR très avancé ou métastatique(**Bouedjar, 2012**).

Sur le plan nutritionnel et selon **Antoun et al(2010)**, la présence d'un tissu tumoral modifie la composition corporelle. La cachexie cancéreuse associe classiquement une anorexie, une destruction musculaire progressive et une fonte des réserves de masse grasse. La perte de poids et la baisse des concentrations plasmatiques d'albumine sont les paramètres dont la valeur prédictive est le plus souvent rapportée dans les cas de cancers.

Nos résultats corrélerent avec les travaux de **Bach-Ngohou et al(2004)** ; **Antoun et Baracos (2009)**, qui ont montré une différence entre l'hypoalbuminémie dans le cas de dénutrition endogène (maladie inflammatoire) et exogène : sa variation post-inflammatoire est liée à l'action transcriptionnelle de cytokines, notamment de l'IL-6, l'IL-1 et du TNF $\alpha$  qui réorientent la synthèse hépatique de nombreuses protéines en favorisant celle des protéines de l'inflammation au détriment de celle de la nutrition comme la pré-albumine et l'albumine.

En revanche, l'incidence de la cachexie chez les patients cancéreux est généralement déterminée en évaluant le degré de perte de poids. En 1980, **Dewys et l'équipe** de « **Eastern Cooperative Oncology Group** » ont réalisé une étude clinique afin d'analyser le potentiel pronostique de la perte de poids chez des patients atteints de cancers et ils ont mesuré l'incidence et la sévérité de cette perte indiquant que ce phénomène est présent dans le CCR avec 54% après le cancer de prostate (56%).

Selon (**Gyasi, 2007**), la dénutrition est définie par une insuffisance alimentaire liée à l'état psychologique des patients cancéreux ou un stock énergétique insuffisant en relation avec des facteurs endogènes (inflammation) pour répondre à ses besoins métaboliques.

La présence de l'anémie chez 76% des cas peut être expliquée par des hémorragies digestives à répétition de types réctorragiques chez 85% des cas.

Nos résultats divergent de ceux de **Maire (2010)**, qui déclare : parmi les 161 cas, la répartition du nombre de patients anémiés selon la localisation tumorale en 2008, le cancer du côlon révèle 18 patients alors que ce du rectum présente 2 malades uniquement, au total 12% ainsi de ceux de **(Lahmidani, 2011)** qui décrit que l'anémie était présente dans 18.5% des cas.

La disparition quotidienne de plusieurs milliards de globules rouges (10 ml de sang contiennent 5 mg de fer) épuise progressivement les stocks en fer de l'organisme alors que le fer alimentaire ne suffit pas à remplacer. Cependant les réserves importantes en fer dans notre organisme font que l'anémie n'apparaît qu'après plusieurs mois de saignement **(Maire, 2010)**.

En ce qui concerne le taux très élevé du marqueur tumoral ACE dans notre échantillonnage qui est comparable aux résultats d'une étude réalisée par la **fondation ARC pour la recherche sur le cancer (2015)**, nous pouvons prédire que ce dernier est corrélé à la présence de métastase.

Ainsi, une élévation supérieure à 5 µg/ml est associée trois fois sur quatre à la présence de métastases viscérales. C'est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques **(Wang et al., 1994 ; Zentare et al., 2008)**.

Notre résultat concernant le marqueur Ca19-9 qui est moins spécifique dans le cas du cancer colorectal concorde avec **Vallée et Tougeron (2016)**, qui disent que le CA 19-9 est un marqueur tumoral non spécifique car il est augmenté dans de nombreux cancers et dans des pathologies bénignes (notamment en cas de cholestase) et peu sensible car il est augmenté dans moins de 50 % des tumeurs digestives.

### III. 2.2. Répartition des cas diabétiques et non diabétiques

Tableau IV : Répartition des cas diabétiques et non diabétiques.

Caractère	Diabétique		Non diabétique	
Effectifs	27		48	
Pourcentage %	36		64	
Répartition selon le sexe	F	H	F	H
	13.33 %	22.67 %	22.67%	41.33%

Dans la population étudiée, nous constatons que le diabète est un facteur de risque dans le CCR avec un pourcentage de 36%. (13.33% pour femmes et 22.67% pour hommes).

L'étude de **Scholefield et Eng, 2014** montre qu'il existe une forte corrélation entre le diabète et le CCR. Une méta-analyse récente a conclu qu'il y a eu une augmentation de 38% du risque de cancer du côlon chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques.

### III. 3. Données anatomo-cliniques

#### III. 3.1. Répartition des cas en fonction du sexe

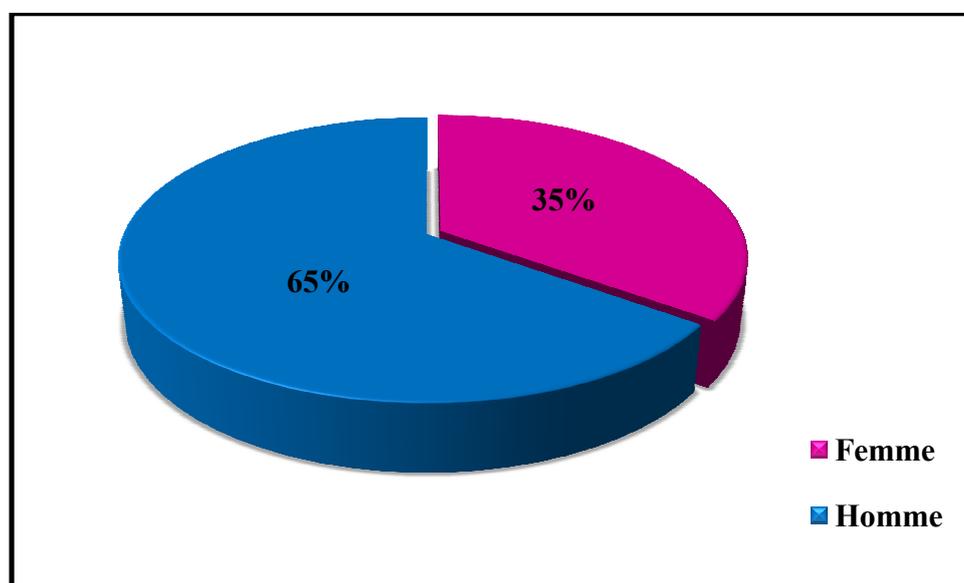


Figure 18 : Répartition des cas selon le sexe.

Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance masculine avec un taux de 65%, soit un sex-ratio de 1.86. Ces données se rapprochent de l'étude rétrospective **Tebibet al (2014)** qui rapporte une majorité masculine avec un taux de 66.36% et de sex-

ratio de 1,99 ainsi que d'autres publications **Benelkhaiat *et al* (2010)**, **Sedkaoui (2015)**, d'**Amegbor (2008)**, **Letonturier (2008)** et **Siby (2010)** indiquant une légère prédominance masculine et notent des sex-ratios de 1,36 ; 1,8 ; 1,2 ; 1,5 et 1,7 respectivement.

Selon **Raisch (2015)**, le sexe féminin est sous la protection hormonale (Estrogène) qui joue un rôle protecteur par des effets pro-apoptotiques et antiprolifératifs.

### III.3.2. Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

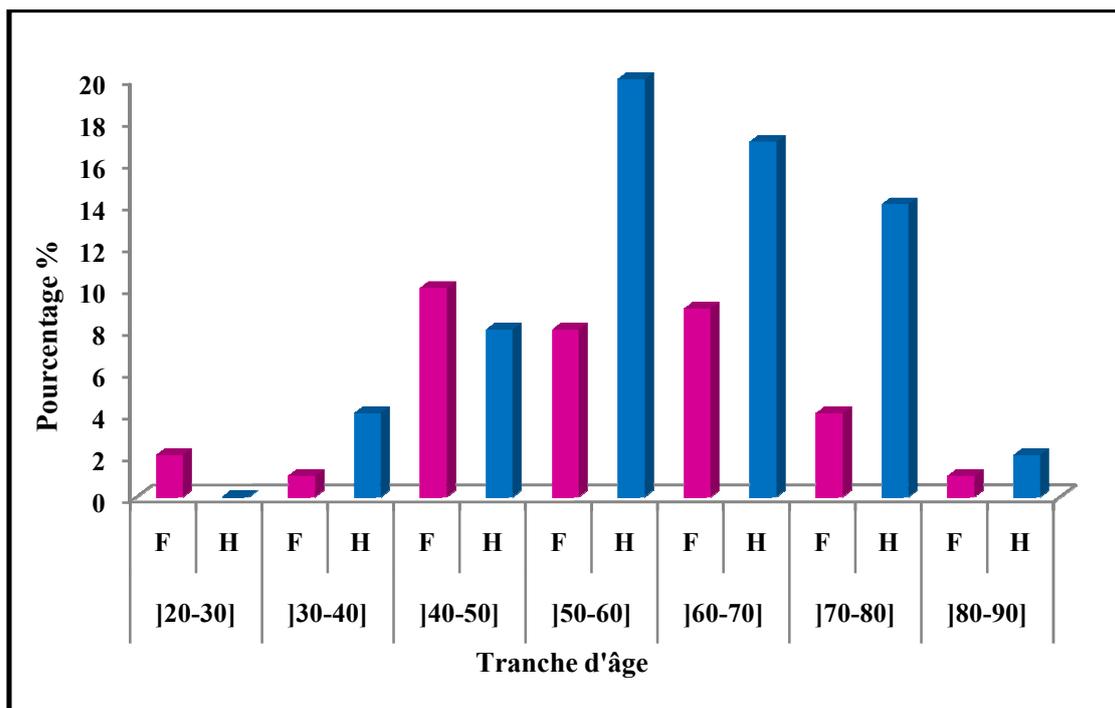


Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Dans notre étude, le CCR touche une population relativement jeune moins de 60 ans, avec un âge moyen de 59,09 ans et une médiane de 59.

Ces résultats convergents avec ceux de **Boudiaf (2016)** qui note : contrairement en occident où le cancer colique touche une population vieillissante dont l'âge moyen est de 70 ans ; en Algérie il touche une population relativement jeune moins de 60 ans.

D'autres travaux confirment tous que cette tranche d'âge 50-59 ans est la plus touchée par le CCR (**Malleme (2010)** ; **Sedrati (2013)** ; **Tebibelet *et al* (2013)** ; **Bouزيد (2013)** ; **El Housse *et al* (2015)** ; **Maamri (2015)**).

## III.3.3. Répartition des tumeurs en fonction de la localisation de la tumeur

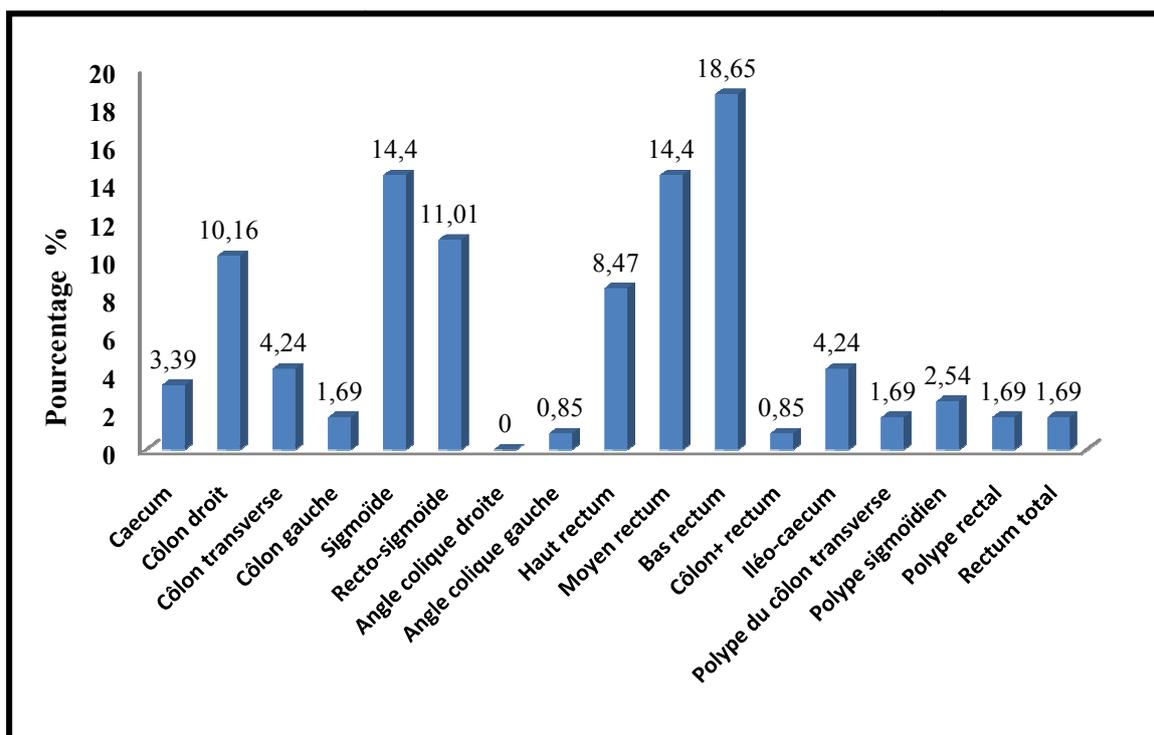


Figure 20 : Répartition des cas en fonction de siège de la tumeur.

Dans notre étude, les cancers colorectaux sont principalement situés au niveau du côlon avec **58.48%** et **41.52%** dans le rectum. Ce qui concorde avec ceux de **Lahmidani (2011)**, **’El Housse et al (2015)**, **Sedkaoui (2015)** et **Vallée et Tougeron (2016)** qui indiquent que le cancer du côlon représente environ 60% de CCR, alors que le cancer de rectum représente environ 40%.

Par contre, dans l’étude de **Hallem (2010)**, le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le caecum, le côlon descendant, le côlon ascendant et en dernier le cancer du côlon transverse.

## III.3.4. Répartition des cas en fonction de type histologique :

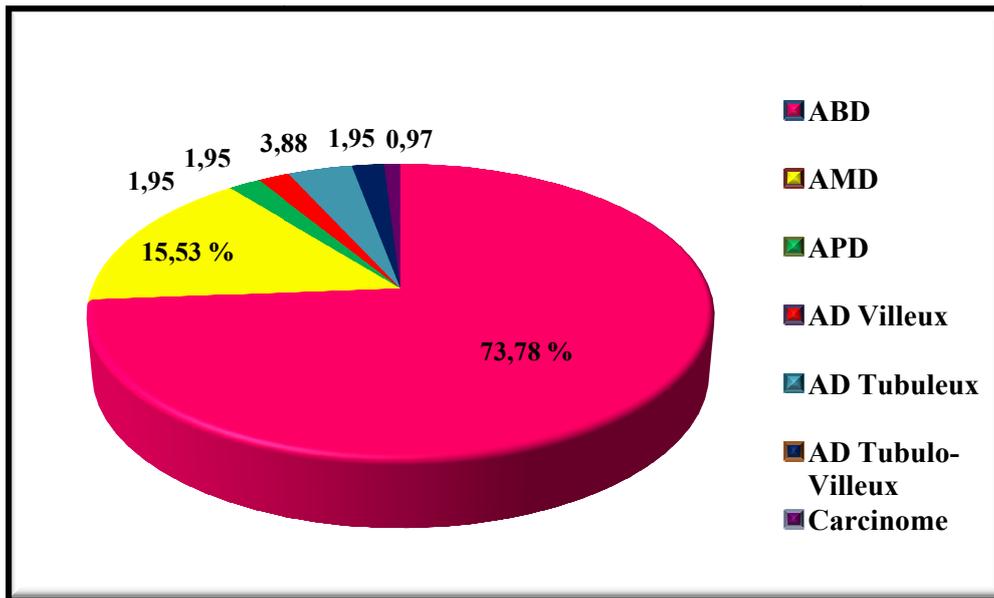


Figure 21 : Répartition des cas selon le type histologique.

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente (91.26%), avec 73.78 % des cas d'adénocarcinomes bien différenciés, suivi par 15.53% des cas d'adénocarcinome moyennement différenciés. Ce qui se rapproche à l'étude de *Tebibelet al (2014)* et d'*El Housse et al (2015)* qui ont trouvé que l'adénocarcinome lieberkuhnien est le plus fréquent 85.07%, 88% respectivement. Ce qui est encore comparable à l'étude de *Demet al au Sénégal (2000)*, de *Fabreet al en France (2004)*, de *Ghaleket al en Algérie (2003)* avec un pourcentage de 80% d'adénocarcinome lieberkuhnien.

### III.3.5. Répartition des différents stades selon la classification TNM

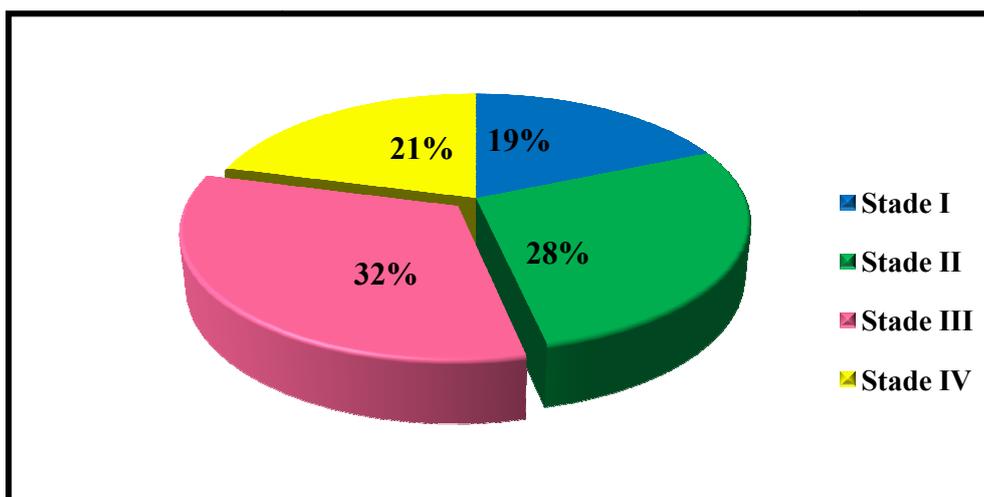


Figure 22: Répartition des différents stades selon la classification TNM.

Dans notre série, le stade III est le plus représentatif soit 32%, suivi du stade II (28%) puis le stade IV (21%) qui est représenté par les cas métastatiques et en dernier le stade I (19%).

Nos résultats divergent avec ceux de *Tebibet al (2014)* qui montre une prédominance de stade II, suivi par le stade III et avec les données d'*Ez-zouak (2008)* qui a montré que les stades « III et IV » prédominent avec 10 cas (66,6%) versus 5 cas (33,4%) pour les stades « I et II ».

### III.3.6. Répartition des cas selon la présence ou l'absence de métastase

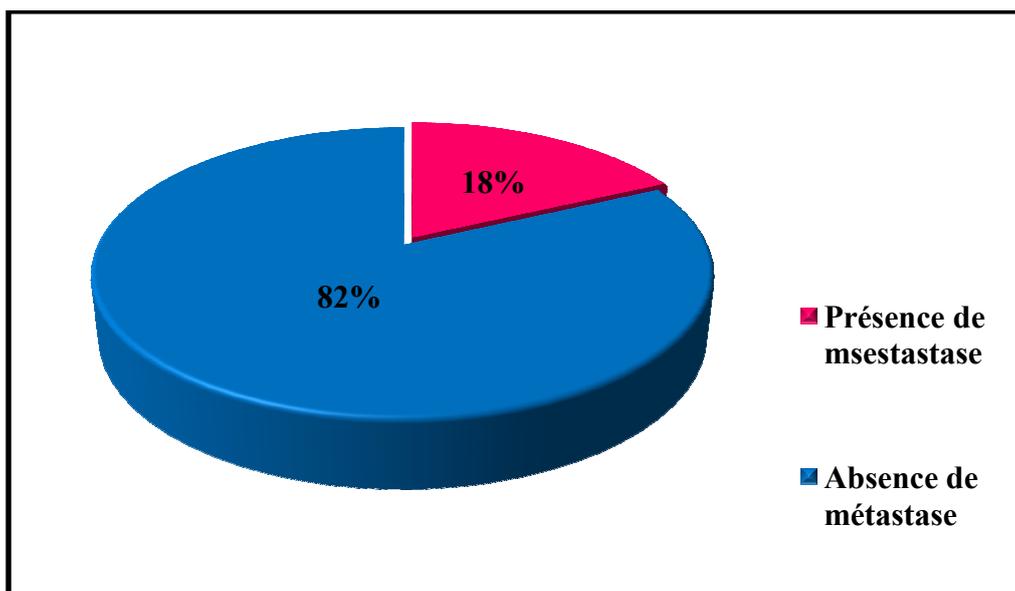
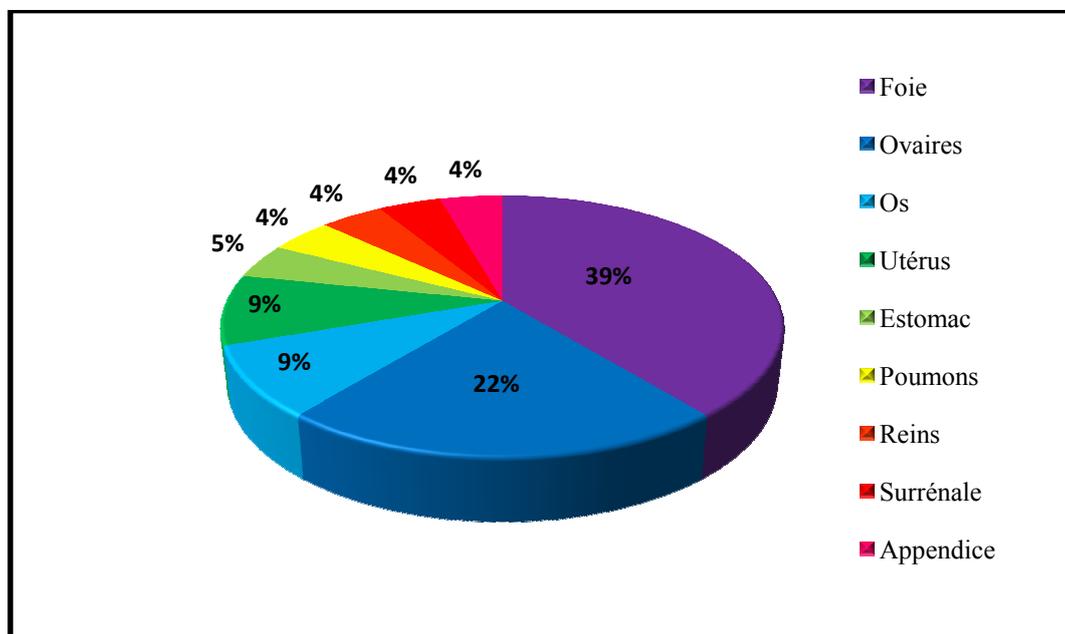


Figure 23 : Répartition des cas selon la présence ou non de métastase.

Nous avons noté dans notre série que 18 patients présentaient des métastases à distance (M+) au moment du diagnostic, contre 82 patients sans métastases M0 (82%).

### III.3.7. Répartition des cas métastatiques selon le type de métastase



**Figure 24: Répartition des cas en fonction de type de métastase.**

Les métastases sont observées chez les 18 cas avec 39% de métastase hépatique et 22% de métastase ovarienne.

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés par **Sadkaoui (2015)** qui montre que sur 52 cas une fréquence de 38.3% de métastase hépatique, 16% de métastase pulmonaire, 4.3% métastase osseuse et 3.2% métastase ovarienne.

Une autre étude (**Spanoet al., 2005**) réalisée sur 33 patients confirme la prédominance de métastases hépatique (29 cas) suivies par des métastases pulmonaires.

Selon **Vallée et Tougeron (2016)**, la présence de métastase hépatique en premier rang suivie de métastase pulmonaire peut être expliquée par la présence des récepteurs spécifiques de l'ACE sur les cellules de Kupffer dans le foie et sur les macrophages alvéolaires dans le poumon, sachant que l'ACE joue un rôle dans l'inhibition de la différenciation cellulaire, et favorise les propriétés adhésives des cellules tumorales ; ce qui peut induire une dissémination métastatique.

### III. 4. Résultats anatomo-pathologiques :

#### III. 4. 1. Résultats macroscopiques :

Les pièces d'exérèses chirurgicales colorectales présentent un aspect bien ou mal limité. La forme végétante, exophytique, irrégulière et friable, est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose. La forme infiltrante est dure, rétractant la paroi colique, à l'origine d'une sténose qui réalise le cancer « en virole » plus fréquent dans le côlon gauche. La forme ulcéreuse pure est rare, et souvent associée aux formes précédentes (**Dendane et Ghellai, 2014**).

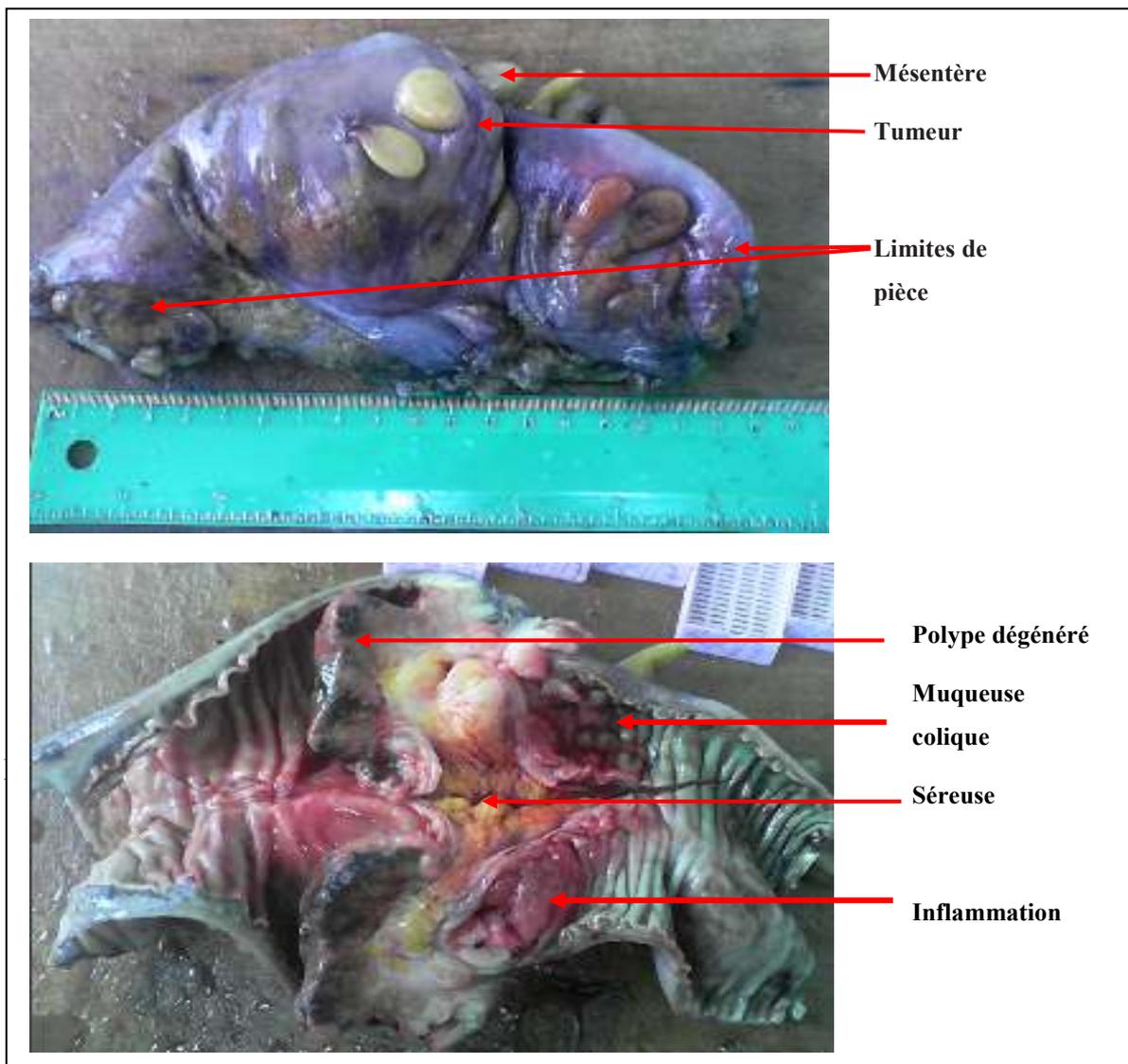
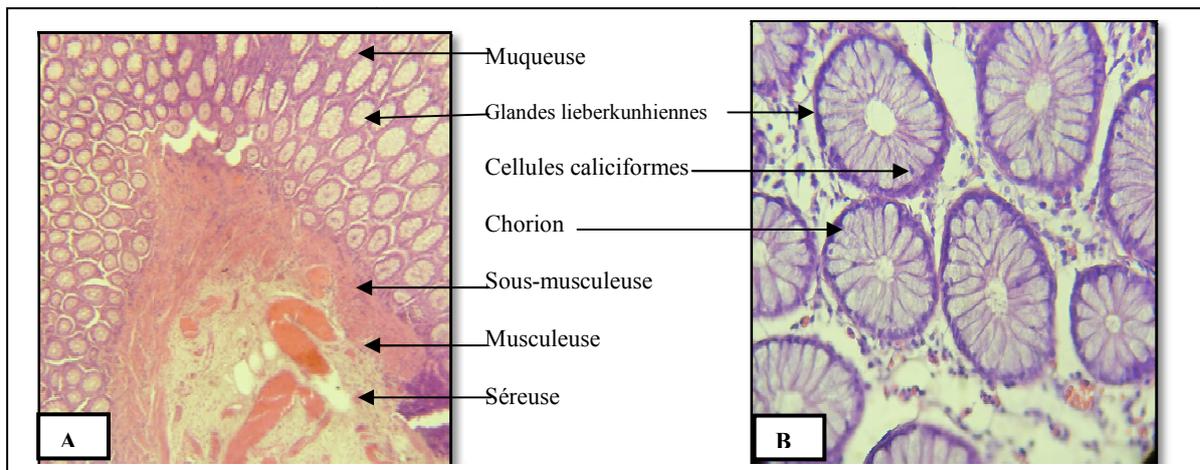


Figure 25: Pièce de résection colique (Photo originale).

### III. 4. 2. Résultats histologiques :

L'étude histologique de notre échantillon nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux des tissus sains à une certaine distance de la tumeur, en se basant sur un système international de la classification des tumeurs : Système TNM selon l'Union International Cancer Control (UICC7<sup>eme</sup> édition 2009).

A partir des 100 cas étudiés, nous avons retrouvé différents types histologiques d'adénocarcinomes colorectaux.



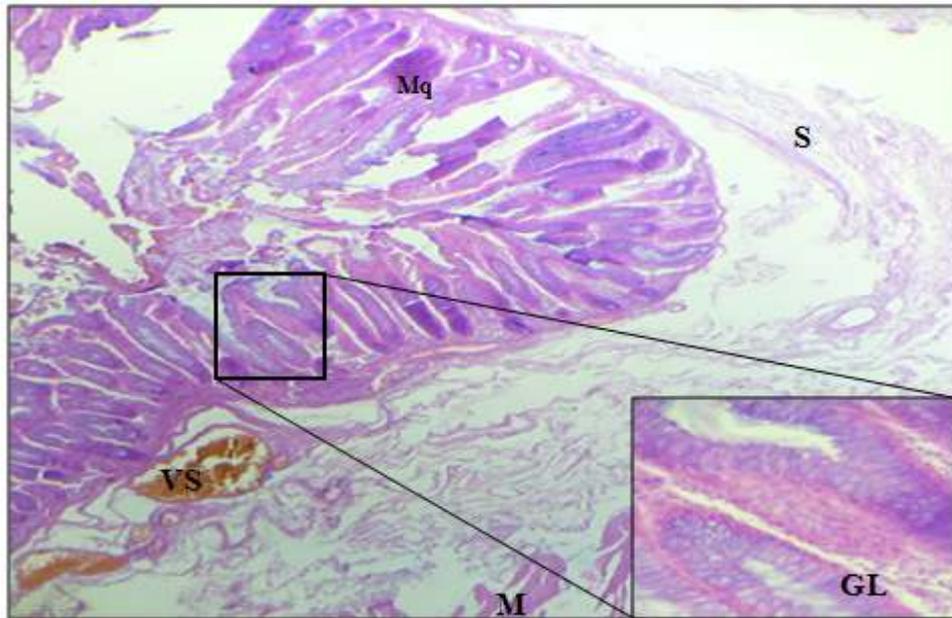
**Figure 26 : Coupe histologique d'une paroi colique saine A : G x 10 et B : G x 40.**

**Coloration HE (Photos originales).**

➤ **Différentes couches coliques :**

- **La muqueuse** comporte un épithélium de revêtement à majorité de cellules caliciformes sécrétrices de mucus qui s'invaginent dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn. Le chorion est riche en tissu lymphoïde (lymphocytes diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculaire muqueuse).
- **La musculaire-muqueuse et la sous-muqueuse** sont sans spécificité histologique locale.
- **La musculeuse** est en 2 couches avec toutefois des discontinuités de la couche longitudinale externe qui forme en fait des bandelettes antérieure et postérieure (tænia coli) reliées par de fins faisceaux musculaires longitudinaux.
- **La tunique externe** est une séreuse parfois infiltrée de tissu adipeux. Elle présente toutefois par endroits des adhérences qui réalisent des zones adventives.

## III.4.2.1.Représentation selon le grade de différenciation de la tumeur



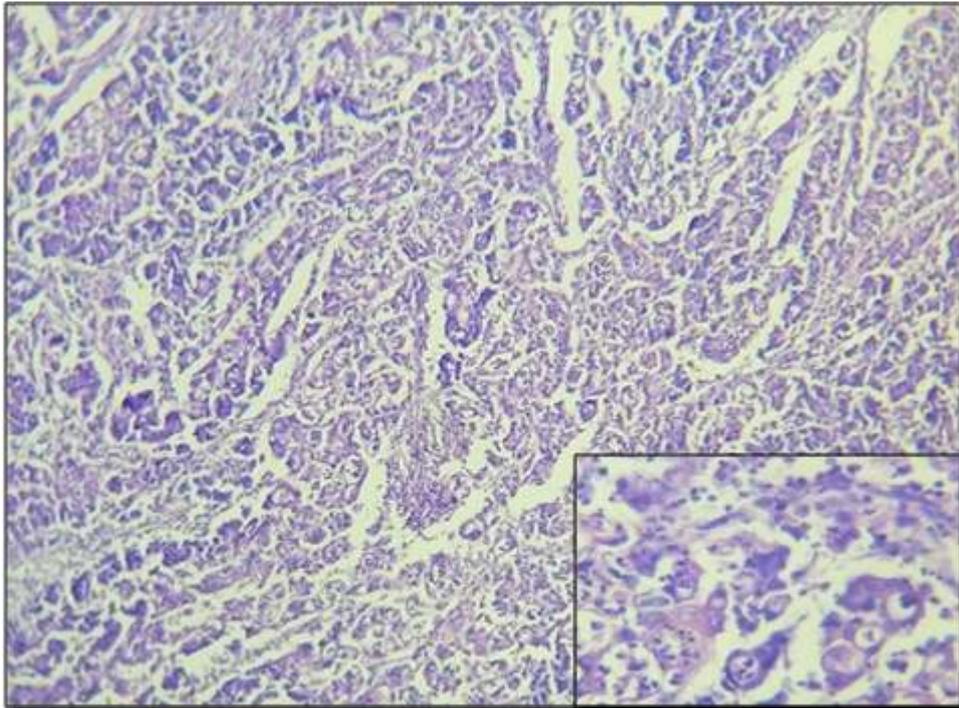
**Figure 27 : Coupe histologique d'un adénocarcinome bien différencié G x 4 ;x 40**

**Coloration HE (Photo originale).**

**Mq** : Muqueuse ; **M** : musculuse ; **S** : séreuse ; **VS** : vaisseau sanguin ;

**GL** : Glande Lieberkühnienne

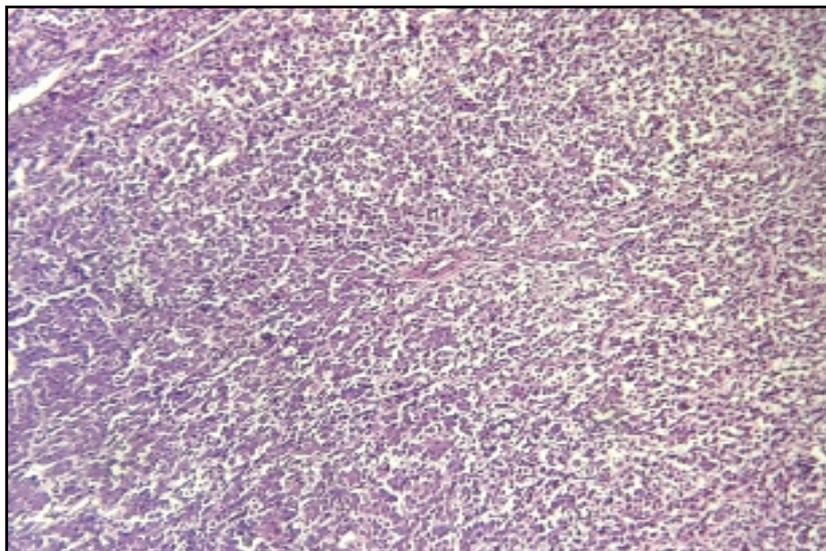
La figure 27 illustre un adénocarcinome bien différencié (grade I) infiltrant la muqueuse. Pour les critères cytologiques de malignité, nous remarquons un agencement du tissu désorganisé avec une structure uniquement glandulaire (contenant plus de 95% de structures glanduliformes), un épithélium uni stratifié fait de cellules cylindriques présentant des cellules tumorales (atypiques et mitose). Leur sécrétion est conservée ou diminuée, le stroma fibrovasculaire est en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.



**Figure 28 : Coupe histologique d'un adénocarcinome moyennement différencié.**

**G x10 ;x 40Coloration HE (Photosoriginales).**

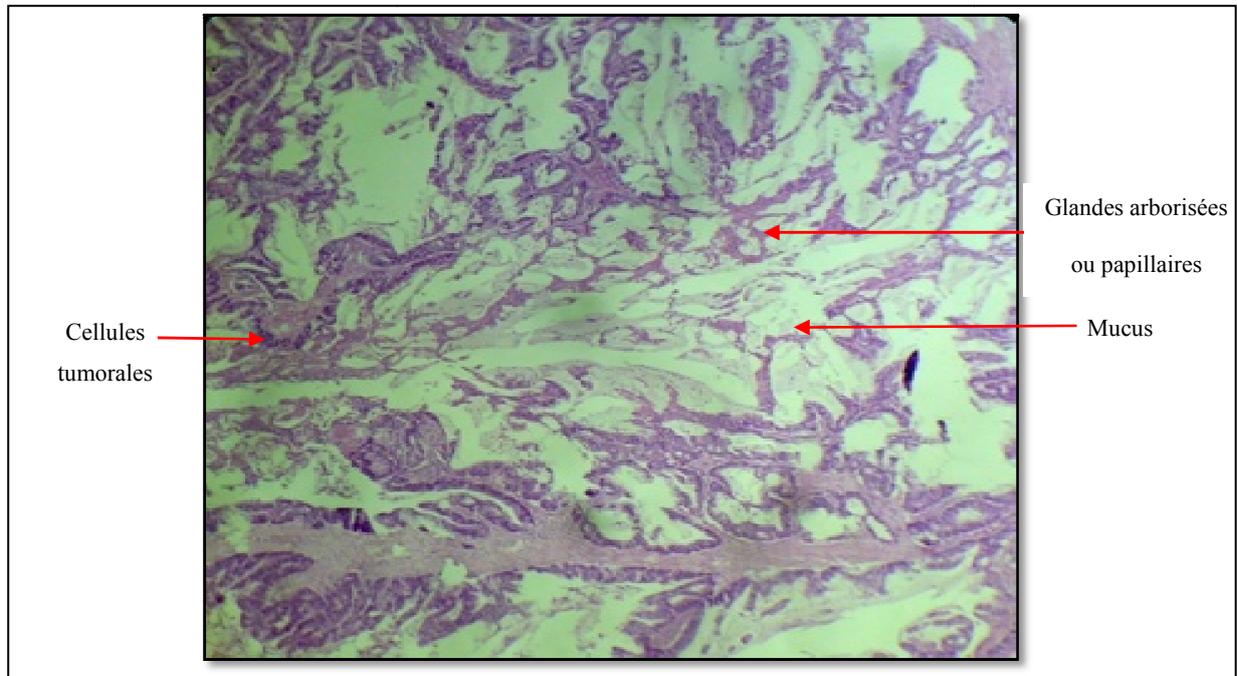
La figure 28 montre un adénocarcinome modérément différencié (grade II) dans lequel les proliférations carcinomateuses présentent un aspect de tubes néoplasiques simples ou avec une cyto-architecture complexe, d'un épithélium néoplasique unique ou pluristratifié. Cet AMD comporte entre 50% à 90% de glandes.



**Figure 29 : Coupe histologique d'un adénocarcinome peu différencié G x 10.**

**Coloration HE (Photo originale)**

La figure 29 présente un adénocarcinome peu différencié (grade III) dans lequel les proliférations carcinomateuses montrent un type de couche cellulaire compacte sans formation de lumens glandulaires et avec des prononcées atypiques cytologiques et nucléaires. Cet APD comporte moins de 50% des glandes.



**Figure 30 : Coupe histologique d'un adénocarcinome mucineux. G : x 10**

**Coloration HE (Photo originale).**

La figure 30 montre des larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes, isolées ou groupées en tubes en flottant dans des lacs de mucine.

### III. 4. 3. Résultats immunohistochimiques :

L'immunohistochimie est nécessaire dans le suivi thérapeutique des CCR. Pour cela, des investigations moléculaires sont réalisées, correspondant à la détermination :

- ✓ de l'instabilité microsatellitaire par étude immunohistochimique conjointe de l'expression des protéines du système MMR (*MisMatchRepair*) dans le cadre d'un probable syndrome de Lynch;
- ✓ du statut mutationnel du gène *EGFR*, dans le cadre de l'éventuelle prescription d'une thérapie ciblée avec anticorps monoclonaux anti-EGFR ;
- ✓ du statut mutationnel du gène *TP53*.

**Tableau V: Niveaux d'expression des marqueurs tumoraux.**

Marqueurs	Réactivité
<b>Protéines MMR</b>	<b>Nucléaire</b> : cellules tumorales des glandes lieberkühniennes, les lymphocytes fibroblastes et cellules endothéliales....
<b>EGFR</b>	<b>Membranaire</b> : cellules de la muqueuse colique.
<b>P53</b>	<b>Nucléaire</b> : cellules tumorales des glandes lieberkühniennes.

Le cancer colorectal se développe suivant une accumulation graduelle de changements génétiques et épigénétiques qui mènent à la transformation de la muqueuse colonique normale en un cancer invasif. La plupart des CCR se développent à partir d'un adénome ; la transformation néoplasique se produit sur une période qui varie entre 10 à 15 ans (**Binefaet al.,2014**).

Sur les 100 patients, nous avons réalisé une étude immunohistochimique pour 5 cas, les résultats IHC sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau VI : Résultats de l'étude immunohistochimique**

Protéines	Protéines MMR				EGFR	P53	Interprétation
	MSH2	MSH6	MLH1	PMS2			
Cas n° 01	+	+	+	+	-	-	MSS
Cas n° 02	+	+	+	+	-	+	CIN ou (LOH+)
Cas n°03	+	+	+	+	-	-	MSS
Cas n°04	+	+	+	-	-	-	MSI +
Cas n° 05	+	+	+	+	+	-	CIN ou (LOH+)

Nos résultats montrent :

- L'instabilité des microsatellites a rarement été observée dans les adénocarcinomes et n'est retrouvée que dans 1/5 des cas(20%).
- Le déséquilibre allélique s'observe dès les stades précoces de la cancérogenèse colorectale : des pertes chromosomiques (phénotype CIN (ou LOH+)) sont ainsi détectables chez deux cas.

Nos investigations sont en accord avec les travaux de **Scartozziet al (2015)** qui montrent que l'instabilité des microsatellites est observée chez 15 à 20% des patients avec un CCR et avec ceux de **Popatet al (2005)** et **Poynteret al (2008)** qui ont décrit que 10 à 20% des cas sont diagnostiqués comme MSI.

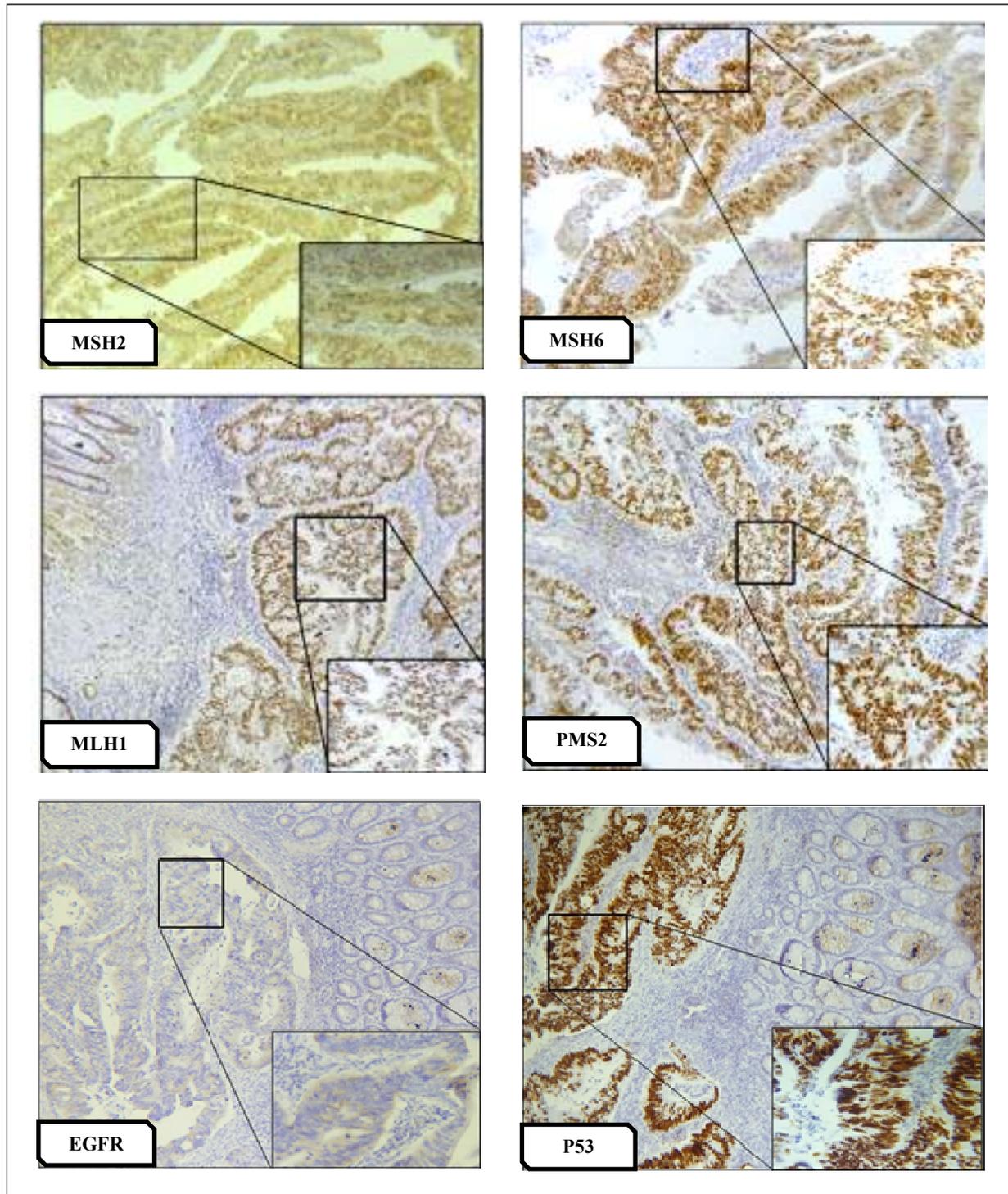
Au Ghana, où la fréquence de l'atteinte des sujets jeunes et des localisations rectales sont aussi élevées (40% et 50% respectivement), le pourcentage de l'instabilité microsatellitaire, sur un échantillon de 90 patients, était légèrement élevé par rapport à la littérature (20%), confirmée par PCR (**Raskinet al., 2013**).

Dans le travail de **Lahlali (2015)**, 230 patients bénéficient de la recherche d'extinction des protéines MMR. La prévalence des cas MSI probable est de 10,4 %. Ce qui ne concorde pas avec nos données.

Nos résultats sont à l'encontre de ceux de (**Chang Gon et al., 2016 ; National Comprehensive Cancer Network NCCN, 2014**) qui montrent que parmi 2940 patients, 261 (8.9%) avaient un MSI associé à un âge plus jeune ; moins de 50ans compte tenu de la probabilité d'être atteint d'un syndrome de Lynch ainsi de ceux de (**Sekal, 2012**) dont l'étude touche 17 cas, 7 cas présentant une extinction des protéines MMR sont confirmés, d'où une instabilité microsatellitaire (MSI).

En préambule, il nous faut préciser que pour étudier certains aspects de la carcinogénèse colorectale, il est nécessaire de disposer à la fois de tissus tumoraux et normaux appariés afin de procéder à des comparaisons rigoureuses.

- ❖ **1<sup>er</sup> cas** : Nous rapportons le cas d'un homme de 70 ans présentant une tumeur colique droite et transverse, l'examen anatomopathologique mettait en évidence un adénocarcinome bien différencié (grade I) de stade pT3 N1.



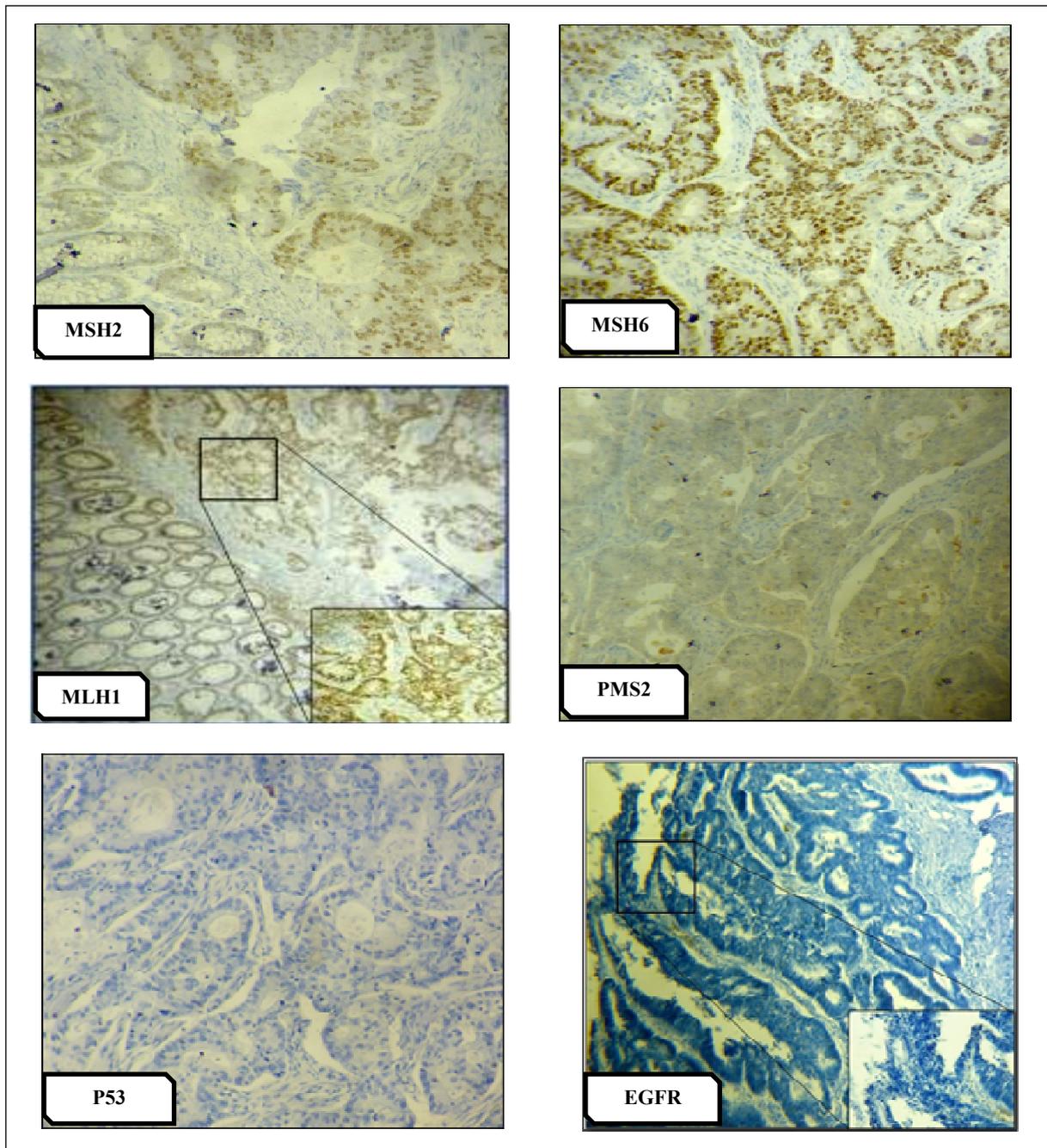
**Figure 31: Profil immunohistochimique de l'expression nucléaire des protéines MMR, la P53 et l'expression membranaire de l'EGFR G : x10, x40 HE(Photos originales).**

Conservation de l'expression des protéines MMR et donc absence de mutation.  
Marquage faible de l'EGFR, une surexpression de la P53.

Les résultats de l'étude IHC présentée dans la **figure 31** montre une conservation de l'expression des protéines MMR (marquage intact dans les cellules tumorales ainsi que pour les lymphocytes et la muqueuse saine), un marquage faible (score 1) pour l'EGFR et une surexpression de la p53.

Ces résultats nous orientent vers un statut CIN qui se manifeste par une mutation du gène *TP53*. Selon **Laurenty (2014)**, le statut CIN se caractérise par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53*, *APC*, *SMAD4* ...) et participent ainsi à l'inactivation bi-allélique de ces gènes.

- ❖ **2eme cas** : Nous rapportons aussi le cas d'une femme de 30 ans chez laquelle une tumeur du haut rectum bien différencié nécrosé de stade T3 N1a M1, associée à une métastase ovarienne. À l'interrogatoire, il existait des antécédents d'adénocarcinome colorectal. La patiente présentait un taux élevé d'ACE égale à 147.08 µg/l.



**Figure 32: Profil immunohistochimique de l'expression nucléaire des protéines MMR, la P53 et l'expression membranaire de l'EGFR G : x 10 HE (Photos originales).**

Perte d'expression de la protéine PMS2 avec la conservation des autres protéines MMR.  
Conservation d'expression de la p53 et l'EGFR.

Les résultats de l'étude IHC présentée dans la **figure 32** montre une conservation de l'expression nucléaire des protéines MSH2, MSH6 et MLH1 au niveau tumoral contrastant la perte d'expression de la protéine PMS2 ; la conservation d'expression de la p53 et l'EGFR traduite par un marquage négatif au niveau nucléaire et membranaire respectivement.

Dans ce cas, une instabilité microsatellitaire a été mise en évidence par la perte d'expression de la PMS2 qui nous a permis d'interpréter les résultats comme un statut MSI et donc un syndrome de Lynch.

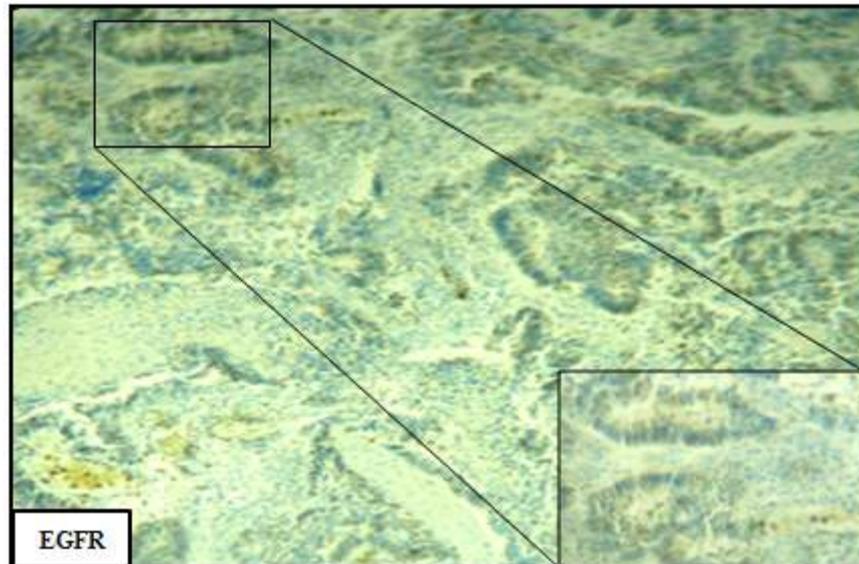
Nos résultats sont en accord avec (**Jim Boulangeret al., 2016**) qui montre que le statut MMR est évalué dans les situations suivantes :

- En présence d'un cancer colorectal diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 50ans.
- A la suite d'un diagnostic de CCR chez deux ou plusieurs parents du premier ou de deuxième degré atteints d'une tumeur liée au syndrome de Lynch.

L'instabilité des microsatellites a d'abord été décrite dans un cancer héréditaire du côlon, le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (*hereditary nonpolyposis colon cancer*) où elle est présente dans 95 % des cas (**Bodiaf, 2016**). Le HNPCC est causé par l'activation des mutations dans les gènes du système *MismatchRepair* (MMR) principalement: MSH2, MLH1, MSH6 mais aussi PMS2 (**Musulen et al., 2012**). Les mutations de ces gènes ont un risque cumulatif de 30 à 80% de développer un CCR (**Ligtenberget al., 2012**).

Le problème le plus important des MSI dans le CCR est la perte d'expression de MLH1, ce phénotype peut se développer sur la base de la méthylation du promoteur MLH1 (**Kane et al., 1997 ; Miyakura et al., 2001**).

Selon **Paraf (2007)**, l'activité de réparation de l'ADN est maintenue dans les tissus grâce à l'expression de la protéine normalement produite par l'allèle sauvage. Pendant la croissance tumorale, cet allèle est inactivé par mutation, délétion ou méthylation, ce qui aboutit à une perte d'expression de la protéine dans les cellules tumorales, qui correspond par conséquent au gène altéré.



**Figure 33 : Profilimmunohistochimique de la surexpression de l'EGFR**

**G : x10, x40 Coloration HE (Photo originale).**

Le cas n° 04 présente une surexpression de l'EGFR par contre les protéines MMR et la p53 présentent une expression normale. Ce profil nous oriente aussi vers un statut CIN (LOH+).

Actuellement, un immunomarquage est considéré comme positif lorsque l'on observe avec un marquage membranaire complet ou incomplet. L'intensité est notée de 0 à 3+ (Penault-Illorcaet *al.*, 2005).

En effet, l'intensité des dépôts de peroxydase, allant du beige clair au brun foncé, a été visuellement comme indication de la membrane de cellule tumorale, le cytoplasme ou les deux et noter comme : 0(négatif), 1(faible), 2(modérée), 3(forte) (Goldstein et Amrin, 2001).

Le pourcentage de cellules marquées a été classé comme suit :

- Grade 0** : pas de cellules positives.
- Grade1** : 1 à 25% des cellules tumorales marquées.
- Grade2** : 25 à 50% des cellules tumorales marquées.
- Grade3** : > 50% des cellules tumorales marquées.

Dans son étude, (Goldstein *et al.*, 2001) a constaté que 143 tumeurs ont exprimé l'EGFR et a montré une association significative entre la surexpression de l'EGFR et le stade de la tumeur ( $p= 0.003$ ). Dans la publication de Spano *et al* (2005) qui ont décrit que le pourcentage de patients présentant une surexpression était plus élevé dans le stade 3 de TNM que dans le stade 4 de CCR (85% versus 59% respectivement,  $p=0.006$ ). Ce qui empâtenos résultats et justifie la présence d'une tumeur de grade III chez la patiente.

Selon l'étude de Zolbecet *al*(2007), 15 tumeurs (18.3%) ne représentent aucune immunoréactivité (score 0) pour l'EGFR alors que 67 (81.7%) représentent une positivité membranaire. Alors qu'une discordance avec nos résultats est observée dans les travaux de Spano *et al*(2005)qui ont montré que l'expression de l'EGFR été détectée dans 143 (97%) cas. Selon les scores d'étiquetage d'intensité, 82 (55%), 47 (32%), et 14 (10%) d'adénocarcinome ont reçu des scores 3-2-1 respectivement .

En ce qui concerne les cas MSS, où une expression normale des protéines MMR ainsi que la p53 et l'EGFR (cas n°01 et 03) a été remarquée, on suggère alors que le problème peut être une mutation de gènes *Kras* ou *Braf* est mise en points. Cela peut être confirmé par les techniques de biologie moléculaire.

### III. 5. Résultats de corrélation

Les corrélations sont déterminées par la méthode de Pearson. Une corrélation est considérée comme un résultat significatif si ( $p<0.05$ ).

**Tableau VII : Résultats de corrélation.**

Paramètres biologiques	ACE	PAL	Bilirubine	Stade TNM	Métastase	Amaigrissement
ASAT	0.270	0.406	0.084	0.333	<b>0.009</b>	0.114
ALAT	0.336	0.500	0.06	<b>0.03</b>	0.169	0.079
Bilirubine	-0.063	0.034	1	0.536	0.899	0.654
Albumine	-0.013	-0.009	<b>0.032</b>	0.597	<b>0.02</b>	<b>0.05</b>
Protides	0.112	0.228	0.146	0.620	0.134	<b>0.03</b>
Hémoglobine	-0.106	0.053	0.079	0.893	0.862	0.877
PAL	0.370	1	<b>0.034</b>	0.061	0.456	0.556
ACE	1	0.370	-0.06	<b>0.0006</b>	<b>0.013</b>	0.920
CA 19-9	0.519	0.317	-0.061	0.136	<b>0.003</b>	0.134

Dans notre recherche, il existe une corrélation significative entre l'augmentation des taux sériques d'ASAT, ACE et CA19-9 aux cas métastatiques (stades avancés **IV**) ( $p= 0.009$ ,  $p= 0.013$  et  $p= 0.003$ ). Cela se rapproche de l'étude de **Vallé et Tougeron (2016)** qui indique que le dosage de l'ACE et du CA19-9 est corrélé au stade tumoral et incite à rechercher des métastases synchrones s'ils sont très élevés.

La variation d'albuminémie est significativement corrélée aux cas métastatiques (**Stade IV**) avec ( $p= 0.02$ ). Ce-ci est sensiblement confirmé par l'étude de **Rigaud et al (1991)**.

Aucune corrélation n'est significative entre le taux bas d'hémoglobine et le taux élevé de la bilirubine. Cela explique que la diminution d'hémoglobine est le résultat de la rectorragie et non pas un marqueur d'hémolyse.

L'hypo-albuminémie et l'hypo-protidémie (dénutrition) sont en corrélation positive ( $p=0.05$  et  $p= 0.03$  respectivement) avec la perte de poids (amaigrissement). Ce qui concorde avec les études de **Rakotondrainibeet al (2013)** qui montrent que le grade nutritionnel **IV (sévère)** est en corrélation avec la perte de poids ( $p= 0.0005$ ) et l'albuminémie ( $p= 0.039$ ).

Les différents paramètres exprimant un taux élevé du bilan hépatique (transaminases, PAL et bilirubine) sont en corrélation significative entre eux, ce-ci explique les cytolyses hépatiques causées par des métastases et les nécroses musculaires.

## Conclusion

---

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique, malgré les progrès tangibles réalisés dans son dépistage. Il survient dans notre population chez des cas plus jeunes (59 ans) avec une prédominance masculine (sexe ratio 1.86) et des localisations coliques (58.48%).

Concernant l'impact des paramètres biologiques sur l'évolution du CCR, nos résultats montrent qu'il existe une corrélation significative entre le taux élevé des paramètres du bilan hépatique ( $p=0.009$ ), des marqueurs tumoraux ( $p=0.013$ ) et ( $p=0.003$ ) avec nos cas métastatiques. Ainsi l'hypo-albuminémie et l'hypo-protidémie ( $p=0.005$ ) et ( $p=0.003$ ) sont en corrélation avec la perte de poids. Ce qui témoigne que le bilan biologique tient une place fondamentale dans la prise en charge de CCR.

L'analyse immunohistochimique des protéines MMR, la p53 et l'EGFR détermine l'indication d'un traitement néoadjuvant dont l'objectif est de diminuer le taux de récurrence locale, car des cancers liés au SL semblent être très sensibles à l'immunothérapie qui va bouleverser la prise en charge de ces tumeurs.

Après 50 ans, il est souhaitable de faire pratiquer, par un médecin généraliste, un toucher rectal lors d'un examen médical ainsi qu'un test de dépistage (**test Hémocult II**). Le meilleur levier dans la prise en charge des cancers colorectaux réside dans l'engagement d'une profonde réflexion multidisciplinaire.

Les liens entre les bactéries coliques et les maladies métaboliques et tumorales commencent à être étudiés. Dans ce domaine, le CCR revêt une importance particulière, tant ces études pourraient à la fois donner des indications cruciales sur l'impact de l'environnement dans la genèse des cancers et ouvrir un champ important d'indicateurs physiopathologiques, diagnostiques et pronostiques.

Enfin, le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces afin d'améliorer le pronostic du CCR.

## I. 1. Aspect anatomophysiologique du côlon et du rectum

### ➤ Côlon

Le côlon, ou gros intestin, est la portion du tube digestif comprise entre la valvule iléo cœcal et le rectum (Sadkaoui, 2015). Il a une longueur d'environ 1 m 50 et comporte plusieurs parties: caecum, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, sigmoïde et rectum, mais tous ses segments ont la même structure histologique. Sa surface est dépourvue de tous replis et de toutes villosités (Kohler, 2011).

### ➤ Rectum

Le rectum et le canal anal constituent le segment terminal du tube digestif. Il peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée. (Ou bord supérieur du sphincter) :

- Le bas rectum, à moins de 2cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5cm de la marge anale.
- Le moyen rectum, étendu de 2 à 7cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale.
- Le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 18 cm de la marge anale (Beaugerie et Sokol, 2014).

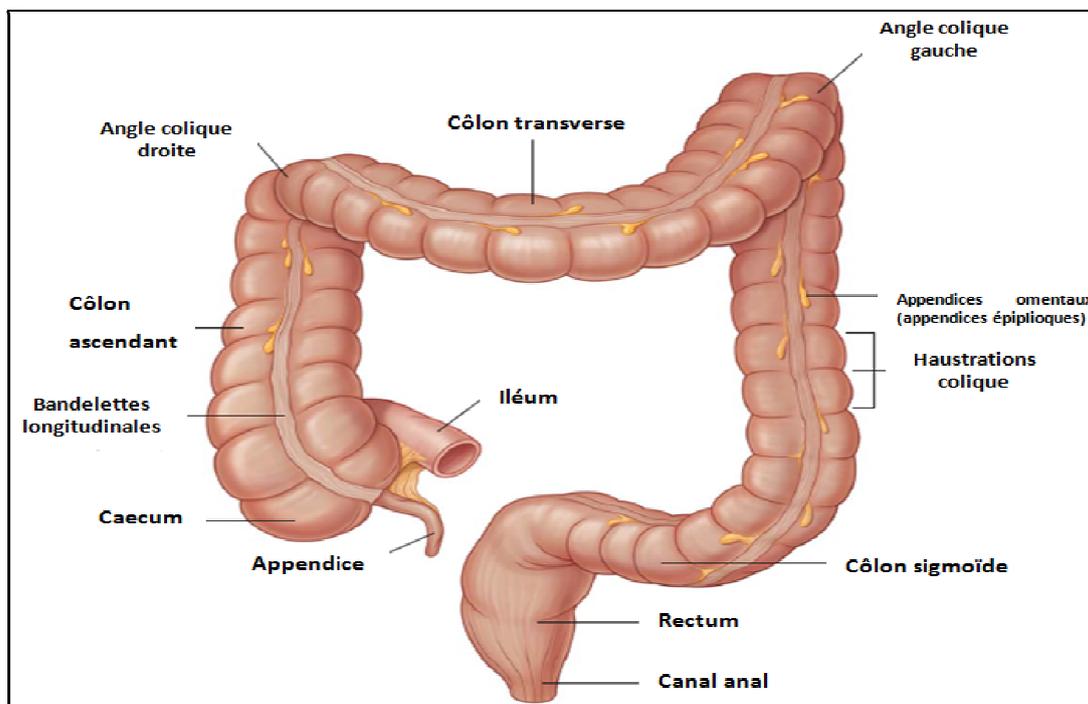


Figure1 : Anatomie du côlon (Beaugerie et Sokol, 2014).

### I. 1. 1. Histologie du côlon

La paroi intestinale est constituée de 4 couches : **(Baillet, 2003)**.

- La muqueuse : l'épithélium qui s'invagine pour former les glandes de Lieberkühn et le chorion.
- La sous-muqueuse : tissu conjonctif riche en vaisseaux.
- La musculuse : couche circulaire interne et couche longitudinale externe.
- La sous-séreuse et la séreuse.

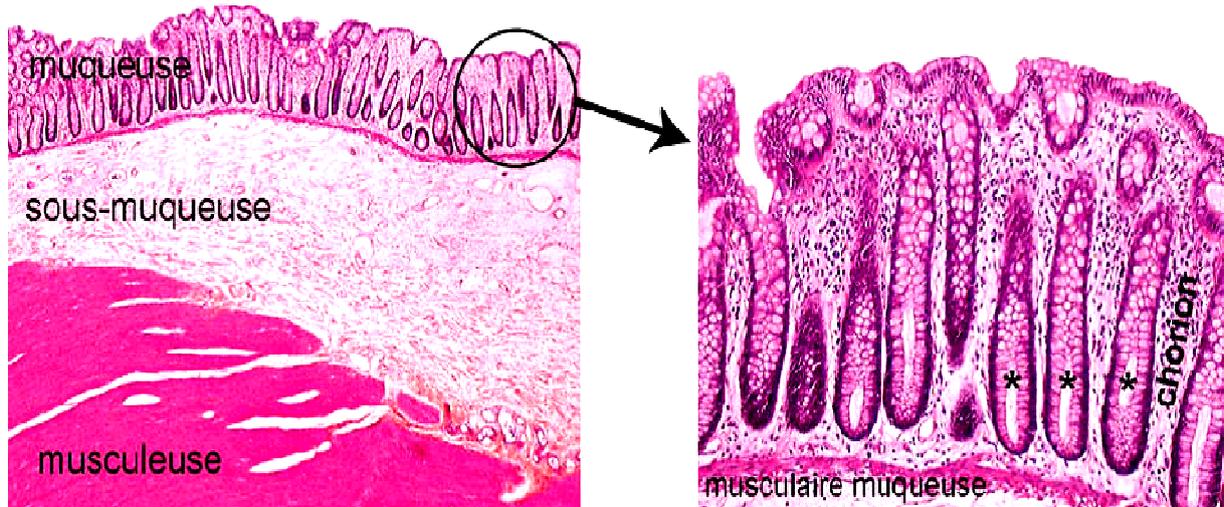


Figure2 : Différentes couches de la paroi colique **(Beaugerie et sokol, 2014)**.

### I. 1. 2. Rôle physiologique du côlon :

- **Fonction de motricité** : stockage et brassage des matières grâce à des mouvements de contraction segmentaire et propulsion des matières vers le rectum par des mouvements longitudinaux.
- **Fonction d'absorption** : résorption d'eau au niveau des entérocytes du côlon droit.
- **Fonction de sécrétion** : notamment du mucus des cellules caliciformes qui protège la muqueuse.
- **Fonction de digestion** : la masse bactérienne du microbiote colique, par son abondance et sa diversité, fait du côlon un lieu important de métabolisme et de fermentation. Ce métabolisme bactérien permet de récupérer de l'énergie, notamment à partir des glucides non absorbés dans le grêle **(Beaugerie et Sokol, 2014)**.
  - **Glucides** : l'action du microbiote sur les glucides concerne des substrats exogènes (amidon résistant, lactose, fructose, raffinose et polysaccharides des fibres alimentaires). L'hydrolyse de ces substrats conduit à la formation d'acides gras à

chaînes courtes (acide acétique et butyrique) et de gaz (hydrogène, gaz carbonique ...). Certains de ces acides à chaînes courtes (butyrates) sont importants pour le maintien de l'intégrité de la muqueuse (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

- **Protéines** : le métabolisme protéique concerne les substrats azotés exogènes qui n'ont pas été digérés dans l'intestin grêle (protéines alimentaires) et endogènes (enzymes pancréatiques et intestinales, cellules intestinales ou bactéries mortes, urée). La protéolyse surtout effective dans le côlon gauche donne lieu à des phénomènes de putréfaction avec formation d'acides aminés et d'amines (**Beaugerie et Sokol, 2014**).
- **Lipides** : les lipides, qui n'ont pas été complètement digérés et absorbés dans l'intestin grêle ne sont ni digérés ni absorbés pendant leur transit colique. Ils donnent lieu à la stéatorrhée, mesurable dans les selles (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

## I. 2. Cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum (**HAS, 2013**).

### I. 2. 1. Epidémiologie :

Le CCR est la troisième cause de cancer chez l'homme (746 000 cas, 10,0 % des cancers mondiaux) et la deuxième cause chez la femme (614 000 cas, 9,2 % des cancers) dans le monde avec un risque absolu de survenue dans une vie comprise entre 4,7 et 5 % (**Hobeika, 2016**).

L'incidence des CCR est plus importante dans les régions développées du monde ; elle est la plus importante en Australie, Nouvelle Zélande (44,8 et 32,2 pour 100 000 hommes ou femmes, respectivement), et la plus basse en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8/100 000) (**Hobeika et al., 2016**).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérin chez la femme (**Boundedjaret Smaili, 2012**).

### I. 2. 2. Facteurs de risque

#### ➤ Facteurs environnementaux

Les principaux facteurs associés à une augmentation du risque de cancer colorectal sont :

**❖ Viandes rouges et charcuteries**

La consommation élevée de viande rouge (bœuf, veau, mouton, et abats) et de charcuteries (viandes fumées, séchées, de salaison ou avec ajout d'agents de conservation) est associée à une augmentation convaincante du risque de cancer colorectal d'après le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR) mise à jour en 2010 (**Moroiset Boutron-Ruault, 2012**).

Les études épidémiologiques ont montré que les personnes qui consomment plus de 100 g/jour de viande rouge et de charcuteries, voient le risque de cancer colorectal augmenter de 20% (**Mollier, 2015**).

La viande rouge est la source alimentaire la plus riche en fer héminique lequel est mieux absorbé que le fer non héminique. D'un point de vue quantitatif, 100 g de viande bovine crue apportent 2,2 à 3,8 mg de fer dont 70% est sous la forme héminique (**Martin, 2015**).

**Comment l'hème agit-il sur la cancérogenèse ?**

Le fer héminique de la viande rouge est le principal facteur en cause dans la promotion du cancer du côlon (**Garcia et Villar, 2015**). Le fer héminique présent dans les viandes rouges catalyse la formation de composés nitrosés (NOC) et des produits terminaux de la peroxydation des lipides (malondialdéhyde, MDA ; 4-hydroxy-nonéanal, 4-HNE). Le 4-HNE sélectionne les cellules mutées sur le gène *Adenomatous Polyposis Coli* (Apc). Ces deux voies expliquent, au moins en partie, l'effet pro-cancer des viandes rouges et des charcuteries, lesquelles apportent aussi des nitrites (NO<sub>2</sub>). On peut inhiber l'effet de l'hème en bloquant celui-ci par du calcium ou de la chlorophylle. La formation endogène des composés N-nitrosés est inhibée par les vitamines C et E. Des études en cours suggèrent que certains polyphénols inhibent la peroxydation et/ou la nitrosation (**Copret, 2012**).

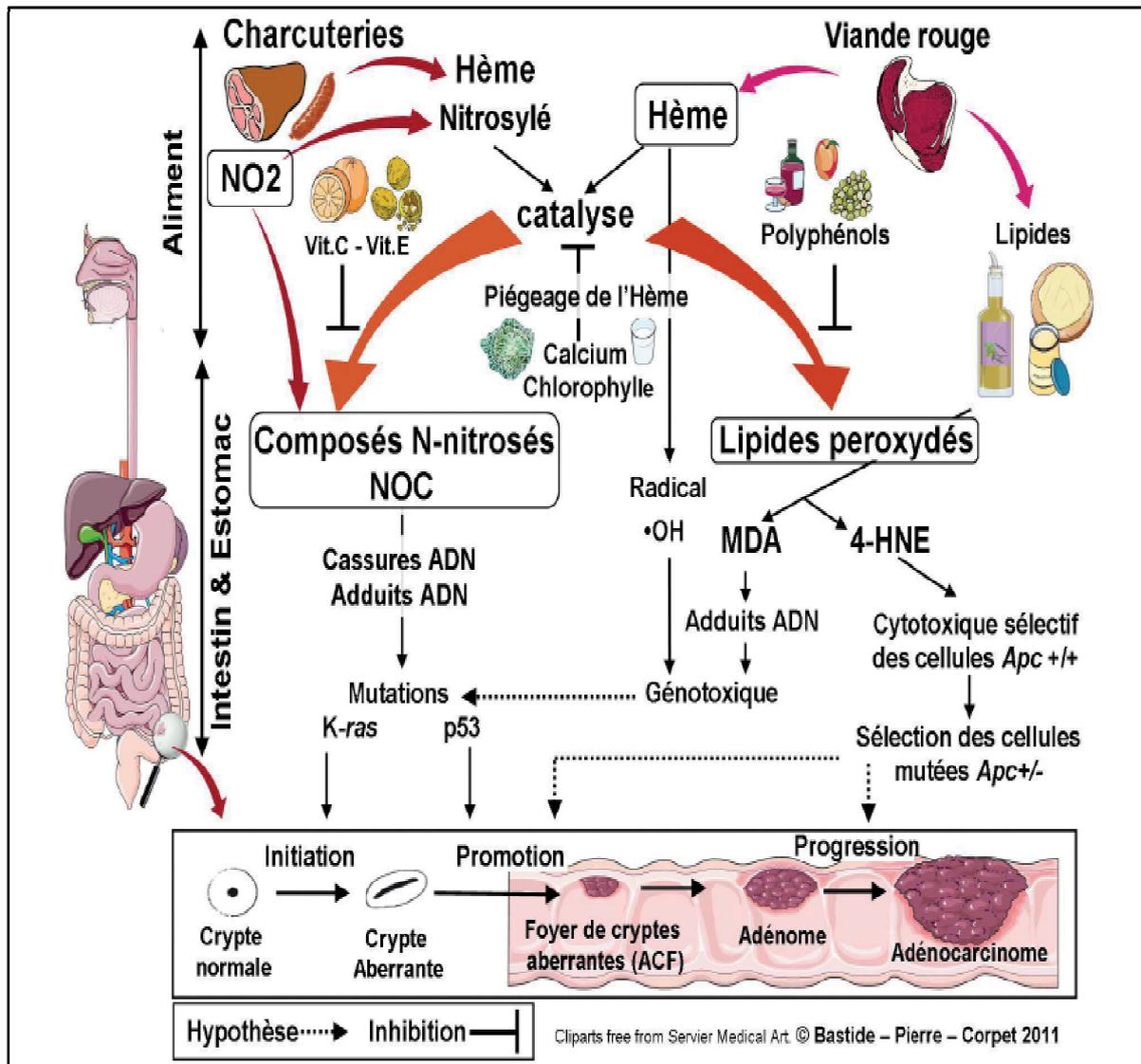


Figure 3: Effet catalytique du fer hémique sur la peroxydation des lipides et la N-nitrosation (Copret, 2012).

❖ **Aliments riches en graisses**

En ce qui concerne les matières grasses animales comme le beurre ou la crème, longtemps suspectés d'expliquer une partie importante du risque élevé de cancer colorectal dans les pays occidentaux (Moroiset Boutron-Ruault, 2012).

L'hypothèse suppose que les graisses agissent via les acides biliaires qui sont métabolisés en acides biliaires secondaires (cytotoxiques) par l'action de la 7<sup>e</sup> alphadéhydroxylase de la flore colique. Ces acides induisent une prolifération compensatrice des cellules épithéliales de la muqueuse colique, qu'est un aspect important de la promotion des tumeurs (Parnaud et Corpet, 1997).

### ❖ **Obésité et Diabète type 2**

L'obésité, et particulièrement l'obésité abdominale, est liée à la résistance à l'insuline, hyper-insulinémie et au développement du diabète de type 2, qui est lui-même associé à un risque accru de tumeurs colorectales. La première hypothèse met en jeu la résistance à l'insuline par un effet direct anti-apoptotique et mitogène de l'insuline sur la croissance tumorale, et un effet indirect via l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). La deuxième hypothèse fait intervenir une inflammation de bas grade induite par l'obésité. Ces deux hypothèses sont liées puisque les cellules du tissu adipeux sécrètent des molécules pro-inflammatoires pouvant induire une résistance à l'insuline (**Moroiset Boutron-Ruault, 2012**).

Enfin, des périodes régulières d'activité physique modérée améliorent l'efficacité et la capacité métabolique du corps, avec un effet bénéfique sur la corpulence, et pourrait diminuer le risque de cancer colorectal en réduisant l'inflammation, le taux d'insuline et la résistance à l'insuline (**Moroiset Boutron-Ruault, 2012**).

#### ➤ **Facteurs génétiques**

La grande majorité des cancers du côlon sont des cas « sporadiques » consécutifs à des mutations somatiques, dont l'incidence augmente après 50 ans, sans syndromes génétiques préexistants. Ces cancers peuvent néanmoins survenir dans un contexte familial dans 10 % des cas. Les principales formes de cancers coliques héréditaires, liées à des mutations constitutionnelles, sont la polypose adénomateuse familiale et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome de Lynch) (**Pointet et Taieb, 2016**).

### ❖ **Cancer sporadique**

Quinze pour cent des CCR se développent via une dysfonction du système de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) *mismatch repair* (MMR) qui va provoquer une instabilité de certaines régions du génome appelées microsatellites. Ainsi les tumeurs ayant une dysfonction de leur système MMR auront un statut MSI et les autres seront microsatellites stables (MSS). Cette dysfonction, dans les cancers sporadiques, correspond à une inactivation épigénétique par méthylation d'un des gènes du MMR (le plus souvent MLH1) (**Hobeika et al., 2016**).

### ❖ **Cancer héréditaire :**

Le syndrome de Lynch (SL), également appelé syndrome hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC), est lié à la présence d'une mutation constitutionnelle de l'un des

gènes du système *mismatchrepair*(MMR). Il est composé de quatre protéines : MLH1, MSH2, MSH6et PMS2 (**Frémont et Tougeron, 2016**).

Le système MMR assure en temps normal l'intégrité de l'ADN au cours des divisions cellulaires. En effet, lors de la réplication de l'ADN, l'ADN polymérase peut faire un certain nombre d'erreurs (ajout ou délétion de bases nucléiques). Ces erreurs surviennent plus fréquemment lors de la réplication de séquences répétées d'ADN, appelées microsatellites (répétition sur quelques dizaines de paires de bases d'un motif mono à tétra-nucléotidique) et sont normalement réparées par le système MMR. Ainsi, l'inactivation du système MMR conduit à des ajouts ou des délétions de bases au niveau de ces microsatellites ; on parle alors d'instabilité microsatellitaire (MSI) (**Frémont et Tougeron, 2016**).

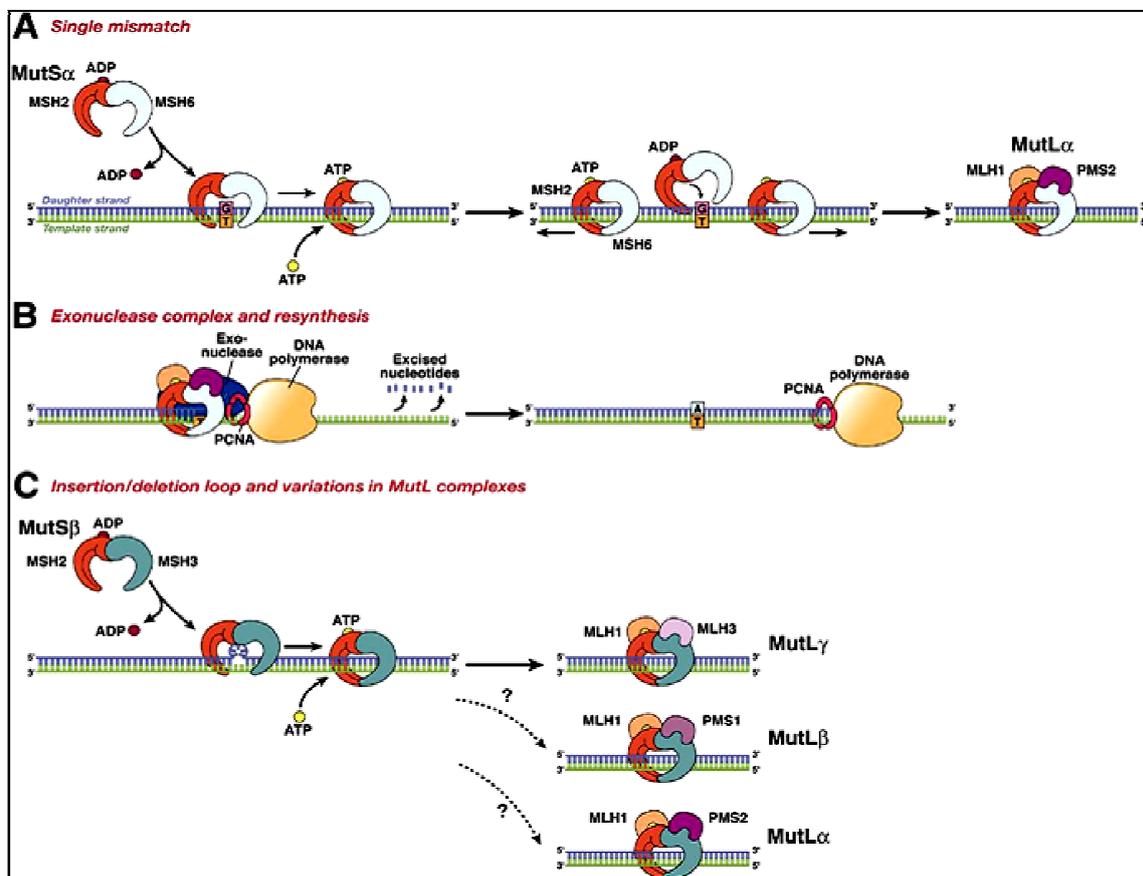


Figure 4 : Fonction du système MMR (Boland et Goel, 2010).

### ➤ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux maladies qui se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif évoluant par poussées : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. L'augmentation du risque de

cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution, notamment en cas d'atteinte colique au-delà du sigmoïde (HAS, 2013).

- **Âge** : Il touche des personnes de plus de 50 ans dans 95 % des cas (Duthu, 2012).

### I. 2. 3. Niveaux de risque

À l'échelle de la population, on peut différencier 3 groupes en fonction du niveau de risque (Duthu, 2012).

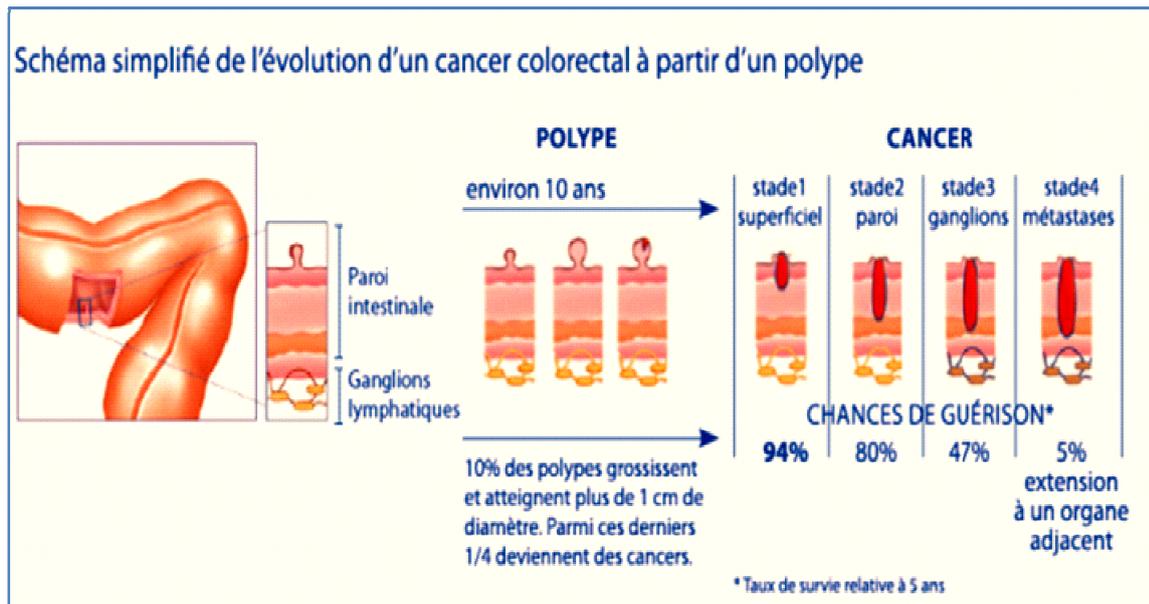
**Tableau I : Répartition des sujets à risque.**

<b>Risque très élevé</b>	<b>Risque relatif</b>
Polypose adénomateuse familiale.	100
Syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch.	100
<b>Risque élevé</b>	
Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution.	> 10
Antécédent de cancer colique.	> 10
Adénome villositaire ou supérieur à 1 cm.	3.6
Adénomes multiples.	6.6
Cancer colique chez un parent au premier degré.	2 à 5
<b>Risque moyen</b>	
Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein.	1,7 à 2,4
Cancer colique chez un apparenté.	1.4
Âge > 50 ans.	1.2
Adénome colique chez un apparenté au premier degré	1.4

(Dendane et Ghellai, 2014)

### I. 2. 4. Histologie, développement et classification « Tumor, Node, Metastasis »

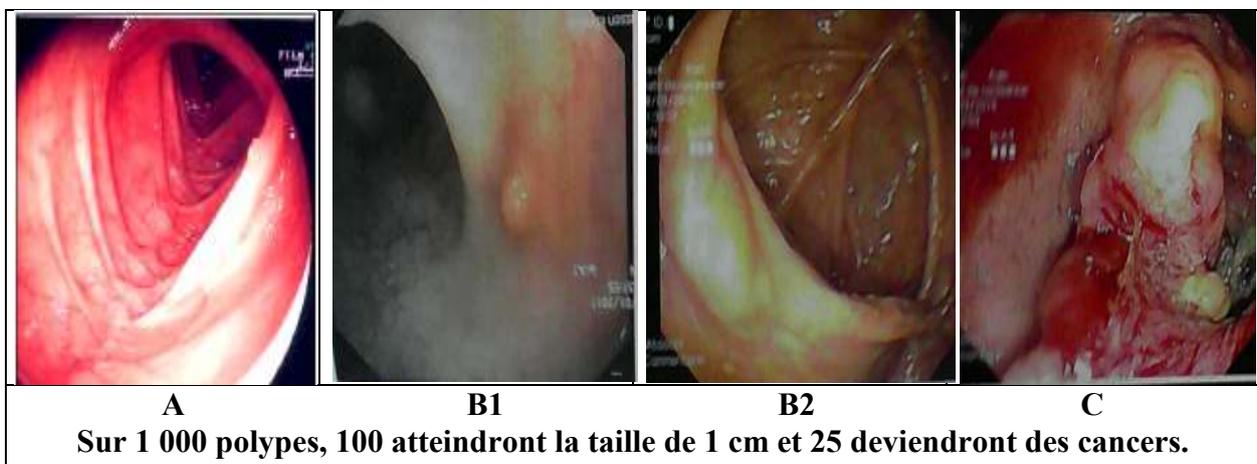
**Histologie** : l'extension de la tumeur débute localement depuis la muqueuse pour atteindre successivement les différentes couches qui sont la sous-muqueuse, la musculaire, la sous-séreuse, jusqu'au péritoine et organes de voisinages. La diffusion des cellules tumorales peut également aboutir à la formation d'embolies vasculaires, lymphatiques et périnerveuses au sein de la tumeur (Pointet et Taieb, 2016).



**Figure 5: Infiltration de la tumeur dans les différentes couches coliques(INC, 2015).**

**Développement :** Le cancer du côlon résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ». Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ». Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes également appelées « adénocarcinomes »(Bachet, 2009).

Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie (Duthu, 2012).



**Figure 6: Photographies de coloscopie A :Côlon « normal ». B1 et B2: Petit polype du côlon. C : Cancer du côlon(Photos originales).**

**Classification :** la classification actuellement en vigueur est celle de l'Union for International Cancer Control (UICC) (*tumor-nodes-metastasis*[TNM] 7<sup>ème</sup> édition 2009). (**Hobeika et al.,2016**). La classification histopronostique permet de hiérarchiser les cancers coliques en stades, dont le pronostic est très variable en fonction du degré d'invasion pariétal de la paroi colique, de la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire, ainsi que l'existence de métastases péritonéales ou viscérales (**Pointet et Taieb, 2016**). **Annexe n°2**.

### **I. 2. 5. Localisation**

Les cancers coliques sont principalement situés au niveau du côlon sigmoïde et de la jonction recto-sigmoïdienne (35 %), puis au niveau du cæcum (15 %), et des côlons transverses (12 %), droit (10 %) et gauche (7 %) (**Pointet et Taieb, 2016**).

### **I. 2. 6. Grades de la tumeur**

Ils représentent plus de 95% des tumeurs malignes primitives rectocoliques, développés à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture (**Ez-zouak, 2008**). Ils sont classés selon le degré de différenciation en ADK bien, moyennement ou peu différencié:

- Grade 1 ou bien différencié ;
- Grade 2 ou moyennement différencié ;
- Grade 3 ou indifférencié.

Les grades 1 et 2 sont dits « de bas grade » et de meilleur pronostic notamment en ce qui concerne leur envahissement ganglionnaire. Le grade 3 ou haut grade concerne 5 à 10 % des adénocarcinomes et est statistiquement lié à un taux d'envahissement ganglionnaire plus important (**Hobeika et al.,2016**).

## **I. 3. Carcinogénèse colorectale**

Les observatoires épidémiologiques et cliniques ont permis de mettre en évidence que 80 % des cancers du côlon se développent selon la séquence polype-adénome-cancer, quand 20 % se développent « de novo » (**Pointet et Taieb, 2016**).

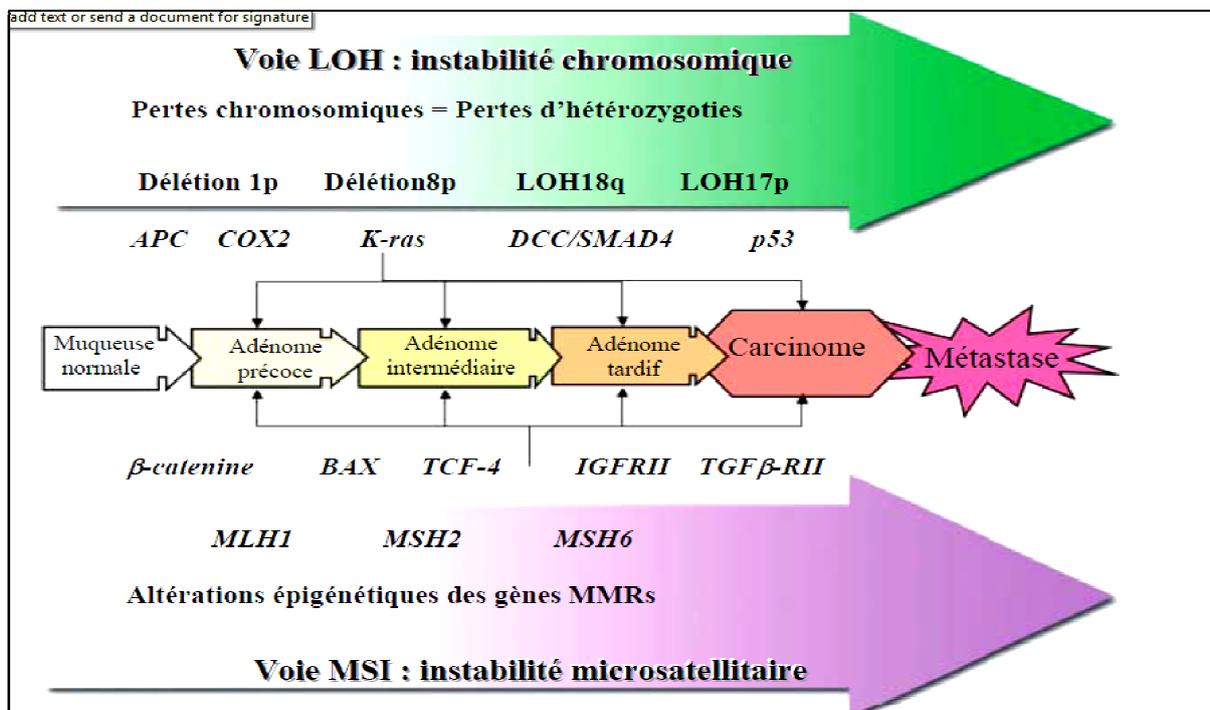
Il existe trois voies de carcinogénèse principales :

**I. 3. 1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN) :** dite loss of heterozygosity (LOH+) responsable d'environ 75 % des cancers colorectaux, est liée à des mutations chromosomiques successives du colonocyte. La mutation du gène *APC* survient précocement au

staded'adénome puis apparait successivement la mutation del'oncogèneK-ras et du gène supresseur de tumeur p53 (...)(Pointet et Taieb, 2016).

**I. 3. 2. Voie de l'instabilité des microsatellites (MSI):** imputable dans environ 15 % des cancers, est secondaire à une déficience du système *mismatchrepair* (MMR). Ils surviennent chez des sujets plus jeunes, présentent rarement des métastases ganglionnaires ou systémiques, et sont associés à une survie globalement meilleure (...)(Pointet et Taieb, 2016).

**I. 3. 3. Voie de l'hyperméthylation des îlots CpG (CIMP):** Il correspond à une hyperméthylation des cytosines des îlots CpG des régions promotrices des gènes entraînant une inactivation transcriptionnelle de gènes supresseurs de tumeur (Perkins, 2013).Pouvant être isolée ou associée plus rarement à une instabilité des microsatellites, a été récemment identifiée dans environ 25 % des cancers colorectaux(Pointet et Taieb, 2016).



**Figure 7 : Caractéristiques moléculaires des deux phénotypes de cancers colorectaux (Soreide et al., 2006).**

#### I. 4. Voies de signalisation et mutations impliquées dans le cancer colorectal :

**I. 4. 1. Voie WNT (ou voie de APC/βCaténine) :** la voie WNT est la voie de signalisation la plus importante dans le côlon. Elle est impliquée dans le développement de cet organe et pourrait jouer un rôle primordial dans la tumorigénèse colique(Moghtit, 2014).

Le gène *APC* est connu comme un gène suppresseur de tumeurs jouant un rôle majeur dans l'oncogenèse colorectale (Jacques, 2010).

Les mutations d'*APC* conduisent à la formation de protéines tronquées incapables de se lier à la  $\beta$ -caténine et donc de permettre sa phosphorylation, puis sa poly-ubiquitinylation, d'où une augmentation anormale de son activité transcriptionnelle (Jacques, 2010).

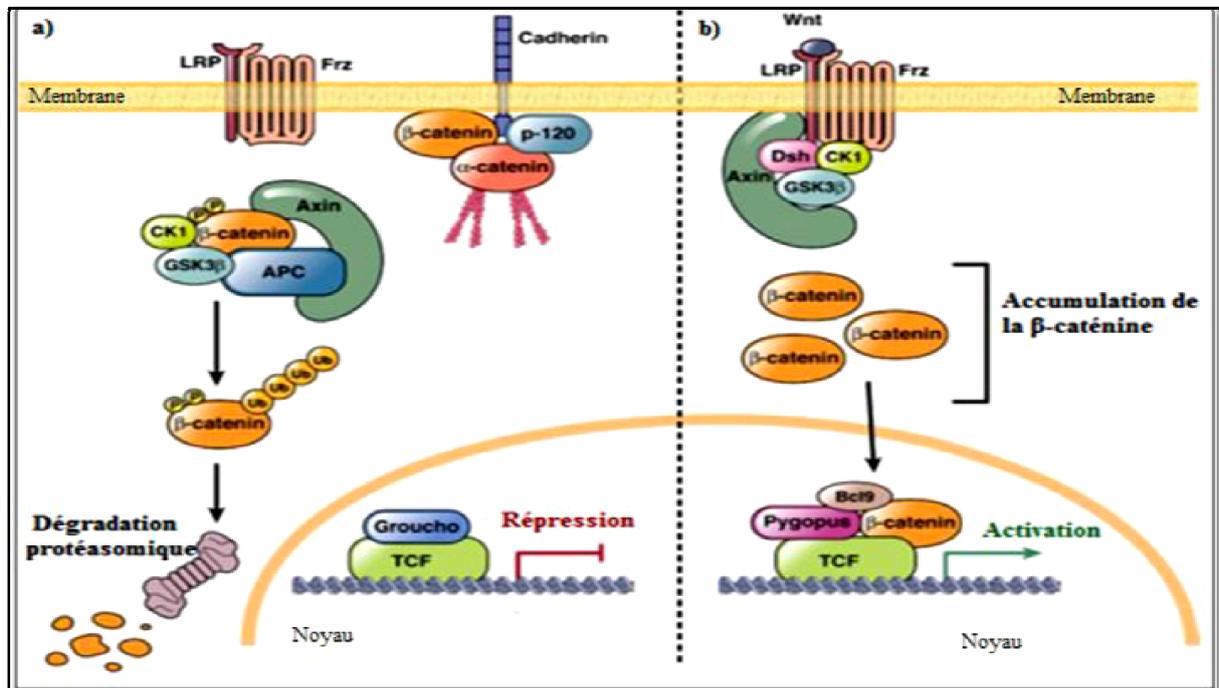


Figure 8 : Voie d'APC/ $\beta$ Caténine (Moghtit, 2014).

#### I. 4. 2. Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

L'EGF : c'est une petite protéine soluble de cinquante-trois acides aminés, avec trois ponts disulfure intra-chaîne, qui dérive d'une protéine transmembranaire plus volumineuse de 1 207 acides aminés, contenant une série de motifs EGF identiques.

La fixation du ligand entraîne l'activation du récepteur, après sa dimérisation, par autophosphorylation de résidus tyrosine spécifiques situés dans son domaine intracellulaire. Cette phosphorylation déclenche l'activation de deux voies de signalisation intracellulaire d'aval : la voie RAS / RAF / MEK / MAPK et la voie PI3K / AKT / m-Tor. Ces voies activent la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse (Laurenty et al., 2014).

Une sur-activation de la voie de l'EGF est impliquée dans un grand nombre de CCR. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette sur-activation : essentiellement une augmentation de l'expression des récepteurs à la surface de la cellule (30 à 80 % des cas) et/ou

une augmentation de la quantité de ligand, et certainement beaucoup moins fréquemment au cours des CCR, une activation constitutive du récepteur ou des voies RAS / RAF / MEK / MAPK ou PI3K / AKT(Laurenty *et al.*, 2014).

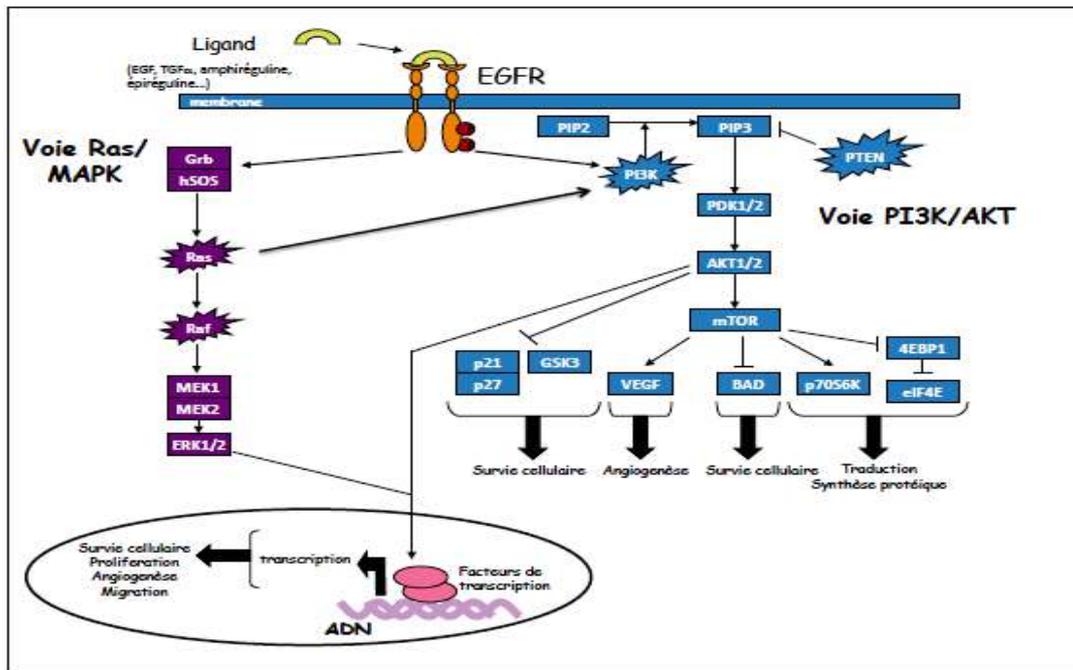


Figure 9 : Schéma simplifié de la voie EGF(Lièvre et Laurent-Puig, 2010).

**I. 4. 3. Voie de P 53 :** le gène suppresseur de tumeur p53 est activé par phosphorylation, déphosphorylation et acétylation, et elle devient un puissant facteur de transcription spécifique d'une séquence de l'ADN(Soussi, 2000).

La protéine p53 a plusieurs rôles. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire. D'autre part, elle induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (*Bcl-2 associated X protein*), si les altérations sont trop importantes pour être réparées. La p53 joue ainsi un rôle de « gardien du génome » et son inefficacité autorise la survenue d'altérations génétiques multiples (Olivieret *et al.*, 2011).

La mutation de p53 (45 % des CCR) est donc une des dernières étapes avant la métastase des cellules cancéreuses coliques et elle provoque la non-réparation des erreurs de réplication et l'échappement définitif à l'apoptose(Olivieret *et al.*, 2011).

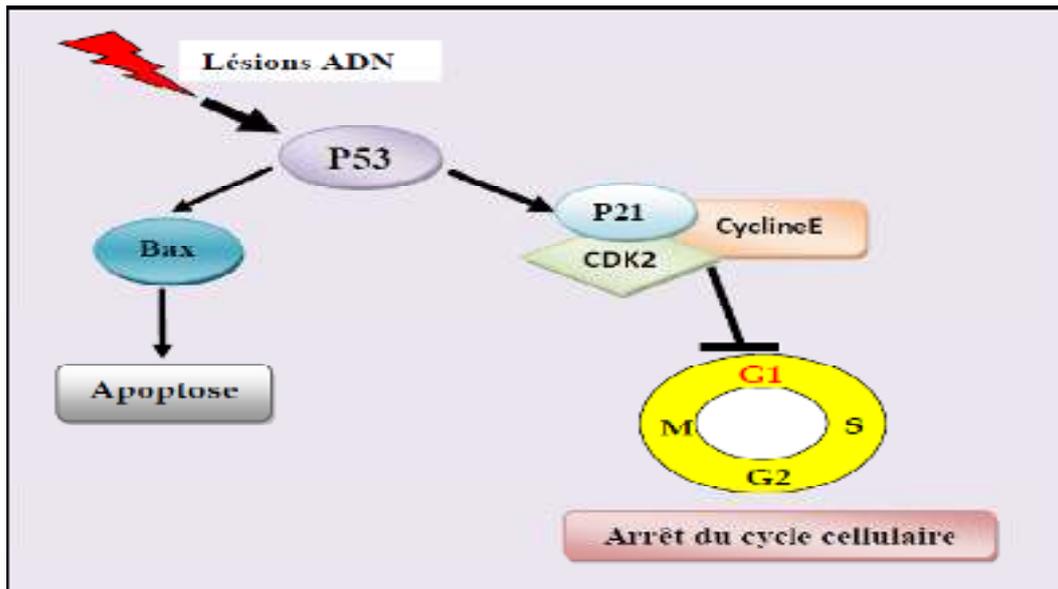


Figure 10 : Voie de signalisation P53(Moghtit,2014).

### I. 5.Etude biochimique

L'exploration coloproctale constitue un acte diagnostique, lorsqu'elle est motivée par divers symptômes évocateurs, ou bien un acte préventif, lorsqu'elle vise à dépister précocement une lésion cancéreuse ou pré-cancéreuse. Selon le guide – « affection longue durée cancer coloproctal » de la haute autorité de santé de février 2008, les signes évocateurs de lésion précancéreuse ou cancéreuse coloproctale sont une anémie ferriprive, des rectorragies, des troubles du transit ou des douleurs abdominales (Khung, 2011).

#### I. 5. 1. Amaigrissement, dénutrition et cancer coloproctal

Au cours du cancer, le métabolisme tumoral accentue ce déséquilibre. Le patient cancéreux se trouve dans un état nutritionnel où le déficit énergétique, protéique et de nutriments a un effet néfaste sur les tissus de son organisme. Il en résulte une atrophie des tissus conduisant à une perte de poids importante (Gyasi, 2007).

La dénutrition du patient cancéreux peut résulter également de la modification du métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses, et des lipides et des protéines au niveau de la masse musculaire et grasseuse par la sécrétion de facteurs cachectisants par les cellules tumorales (Hébrant, 2014).

#### ➤ Modification du métabolisme

Tout d'abord, le métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses est fortement modifié avec une utilisation préférentielle du glucose comme source d'énergie. De plus, la phosphorylation oxydative est en grande partie détournée au profit d'une grande

production de lactate, appelé «effet Warburg» qui retourne au foie où il est retransformé en glucose par néoglucogenèse (Hébrant, 2014).

Ensuite, le métabolisme des lipides au niveau des cellules du tissu adipeux est également modifié en cas de cachexie avec une augmentation de la lipolyse par oxydation lipidique, entraînant une augmentation du renouvellement du glycérol et des acides gras(Hébrant, 2014).

De plus, la néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs comme l’alanine et la glutamine est fortement augmentée et le glucose ainsi formé pourrait être réutilisé par les cellules cancéreuses peu oxygénées, leurs permettant ainsi de répondre à leurs propres besoins tels que la biosynthèse d’acides gras nécessaires à leur membrane cellulaire. L’alanine et la glutamine peuvent provenir de la protéolyse musculaire, ce qui participe également au processus de cachexie(Hébrant, 2014).

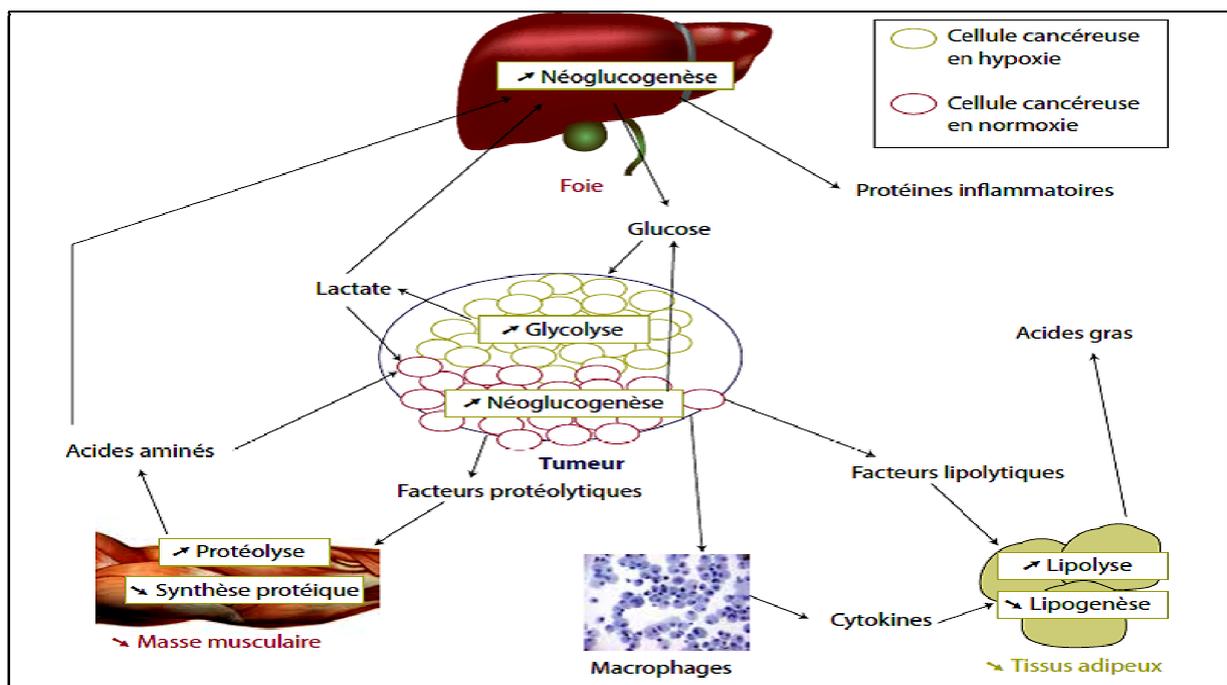


Figure 11 : Modification du métabolisme énergétique dans le cancer colorectal

(Hébrant, 2014).

### ➤ **Bilan nutritionnel**

Pour évaluer la dénutrition chez ces patients, les marqueurs biologiques apportent des arguments quantitatifs, reproductibles et sensibles (**Bach-Ngohouet *et al.*, 2004**).

L'évaluation biologique de l'état nutritionnel repose principalement sur le dosage de l'albuminémie qui est le témoin d'une carence protéique retentissant sur les fonctions de défense de l'organisme (immunité ...)(**CEN, 2011**).

- **Albumine** : Synthétisée par le foie, la sérum-albumine sert de transporteur à de nombreux ligands et joue un rôle capital dans le maintien de la pression oncotique du plasma.

Les hypo-albuminémies peuvent être dues à une insuffisance d'apport en acides aminés (dénutrition). Les pertes digestives d'albumine sont dues à une malabsorption découverte d'ordinaire lors du bilan d'une diarrhée chronique, et s'accompagnent d'une hypocalcémie-hypophosphatémie et d'une anémie microcytaire ferriprive (**Caquet, 2010**).

### **I. 5. 2. Anémie ferriprive d'origine colorectale**

D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'anémie est définie par une diminution de la concentration en hémoglobine inférieure à un seuil limite (12g/dl chez les femmes non enceintes et 13g/dl chez les hommes) qui varie en fonction de l'âge et du sexe (**Khung, 2011**). Sans cause évidente, elle est le plus souvent secondaire à un saignement occulte et doit faire évoquer une néoplasie principalement colique (**Boudiaf, 2016**).

### **I.5. 3. Bilan hépatique**

- **Transaminases (ASAT / ALAT)** : Elles sont normalement présentes en faible quantité dans le plasma ou le sérum. Leur activité est élevée dans certains tissus, en particulier le foie, le cœur et le muscle. En cas de nécrose de ces tissus, les enzymes sont libérées dans la circulation et leur activité sérique augmente. Les activités de ces deux enzymes sont toujours demandées simultanément, le plus souvent dans un bilan hépatique, comme marqueur de cytolyse (**Legrand *et al.*, 2007**).
- **Bilirubine** : Elle est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate, libérée dans le plasma sous une forme insoluble dans l'eau. Dans le foie, elle est conjuguée par le glucuronate, ce qui la rend soluble, puis elle est excrétée par les voies biliaires

dans l'intestin et dégradée par les bactéries intestinales dont 80% est éliminée dans les selles(Caquet, 2010).

Une hyperbilirubinémie peut apparaître en raison d'un dysfonctionnement à chaque étape de la dégradation et de l'élimination de la bilirubine(Meyer-Rogge et Meyer –Rogge, 2012).

#### **I. 5. 4. Biomarqueurs du cancer colorectal**

On définit sous le nom de biomarqueurs du cancer colorectal (CCR), lesmarqueurs biologiques qui influencent sa prise en charge thérapeutique. Ces biomarqueurs sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse colorectale(Laurenty *et al.*, 2014).

- **Antigène carcino-embryonnaire (ACE) et carbohydrate antigène 19-9 (CA 19-9) :** l'ACE et le CA 19-9 sont les deux marqueurs principaux utilisés dans les adénocarcinomes du tractus digestif. L'intérêt de l'ACE a été clairement démontré dans le suivi thérapeutique des cancers colorectaux, notamment pour détecter une récurrence après chirurgie curative, mais également pour évaluer la réponse thérapeutique dans les formes métastatiques sous chimiothérapie (Vallée et Tougeron, 2016).
- **Phosphatase alcaline :** les PAL catalysent l'hydrolyse d'esters phosphoriques variés à pH alcalin. L'activité plasmatique ou sérique provient de plusieurs tissus ou organes qui renferment l'enzyme (os, foie, intestin, placenta...) (Legrand *et al.*, 2007). Aussi les phosphatases alcalines (PAL) sont dosées pour reconnaître les affections hépatiques ou osseuses (Caquet, 2010).

#### **I.6. Métastase et cancer colorectal**

Une métastase peut se détacher de la tumeur primitive à tout moment à condition qu'il existe au sein ou autour de la tumeur des vaisseaux sanguins (les néo-vaisseaux) susceptibles de transporter ces cellules métastatiques vers d'autres lieux(Baggar, 2012).

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des CCR (synchrones dans 25 % des cas). Le foie est le site métastatique le plus fréquent (50 % des cas), suivi des poumons (15 %) et du péritoine, puis d'autres localisations comme les surrénales, les ovaires, les os (Pointet et Taieb, 2016).

## **I. 7. Traitement**

### **I. 7. 1. Chirurgie**

La chirurgie reste à l'heure actuelle le seul traitement curatif du CCR. Elle consiste en la résection de la tumeur avec des marges de sécurité suffisantes et un curage ganglionnaire(**Raisch, 2015**).

### **I. 7. 2. Radiothérapie**

Dans le cancer du bas rectum, la radiothérapie est systématiquement associée à la chirurgie car elle permet de diminuer les récurrences locales. Cette radiothérapie est réalisée avant la chirurgie, en association avec une chimiothérapie (**Launoyet al., 2009**).

### **I. 7. 3. Chimiothérapie**

Les données cliniques les plus récentes indiquent que les patients avec une tumeur MSI de forme héréditaire traités par 5-fluorouracile (5-FU) en situation adjuvante pourraient avoir un gain de survie, contrairement aux formes sporadiques qui n'en bénéficieraient pas(**Zaananet al., 2012**).

- **Chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine** : l'adjonction d'oxaliplatine au 5-FU (protocole FOLFOX) a permis d'améliorer l'efficacité du traitement adjuvant des patients opérés d'un cancer du côlon de stade II et III en réduisant le risque de récurrence tumorale(**Zaananet Taïeb., 2011**).

## Références bibliographiques

---

### *A:*

- **Amegbor K.,-Koura G A., Songne - Gnamkoulamba B., Redah D,Tekou A., 2008.**Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs du tube digestif au Togo, Gastroentero Clin et Biol 32 : 430-434.
- **Antoun S., Baracos E., 2009.** Comment dépister la dénutrition au cours du cancer ? Nutrition et cancer.Synthèse / Review Article. Vol 11. 211– 217.
- **Antoun S.,Basdevant A., Bouteloup C., Cano N., Ciangura C., Colomb V., Crenn P., Hasselmann M., Hébuterne X., Lescut D., Melchior J C., Pison C., Raynaud-Simon A., Rigaud D., Zazzo J F., 2010.** Dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance. SFNEP. Pp 36.

### *B:*

- **Bachet J-B. 2009.** LE CANCER PRIMITIF DU COLON. Fédération des pathologies digestives, Hôpital Ambroise Paré. Pp 9.
- **Bach-Ngohou k. Bettembourg A. Le Carrer D. Masson D. Denis M. 2004.** Évaluation clinico-biologique de la dénutrition. Revue générale abc. Vol 620. 395-403.
- **Baggar S, 2012.** La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux, n°046, Pp 18.
- **Baillet, 2003.** Cancérologie. Université Pierre et Marie Curie. Pp 289. 235.
- **Beaugerie L., Sokol H., 2014.**Les fondamentaux de la pathologie digestive, Elsevier-Masson.Pp 21.
- **Benelkhaiat R., Rabbani K., Nasrollah N., Finech B., Louzi A., El IdrissiDafali A., 2010.** Les cancers digestifs dans la région de Marrakech .J. Afr. Cancer 2:160-165.
- **Binefa G., Rodriguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M., 2014.**Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. World journal of gastroenterology : WJG;20(22):6786-6808.
- **Bodif A, 2016.**Manuel de prise en charge du cancer du côlon, Direction générale des structures de santé, Pp 12.
- **Boland C-R., Goel A.,2010.** Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. GASTROENTEROLOGY. Vol. 138, N°6. 2073–2087

## Références bibliographiques

---

- **Bounedjar A., Smaili F., 2012.** Gros plan sur le cancer colorectal, Santé-Mag, n°3, Pp28.
- **Bouid,2013.**Cancer des chiffres record pour l'Algérie. Santé-MAG ; 15 :37.
- **Buecher B, De Pauw A, Freneaux P, Rouleau E. 2011.** Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux. Cancéro dig.Vol3. N° 3. 200- 203.

### C:

- **Caquet R, 2010.** 250 Examens de laboratoire, Prescription et interprétation, Elsevier-Masson. Pp 16-17.
- **Chao A., Thun M J., Connell CJ., 2005.** Meatconsumption and risk of colorectal cancer. JAMA. 293, Pp 172-182.
- **Chang Gon K., JoongBae A., Minkyu J., SeungHoon B., Chan K., JooHoon K., Su J H., HyungSoon P., Jee Hung K., Nam Kyu K., ByungSoh M., Hoguen K., WoongSub K.,Sang J S., 2016.** Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. British Journal Of Cancer.Vol. 115. Pp 25-33.
- **Chappuis M., Jacquelin-Ravel N., Joly C., Pugliesi-Rinaldi A., 2013.**Nutrition et cancer vers un meilleur soin oncologique, OncoNut, 329361, Pp 4.
- **Collège des Enseignants de Nutrition,2011.** Item 110 : Diagnostic de la dénutrition et de ses facteurs de risque. Université Médicale Virtuelle Francophone. pp 9.
- **Corpet D E, 2012.** Mécanismes de l'effet pro-cancer des viandes, Méd.Vét, Vol.163, n°1, Pp 45.

### D:

- **De Gramont A., Andre T., Housset M., Nordlinger B., Rougier P., 2015.** Le cancer colorectal en questions. Fondation Aide et Recherche en Cancérologie Digestive (ARCAD)3ème Ed: 8-34
- **Dem A., Kasse A A., Diop M., Gaye-Fall M C., Doui A., Diop P S, Toure P.2000.**Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal:74 cases at the Cancer Institute of Dakar,Dakar Med ;45:66-69.
- **Dendane AEK O., Ghellai A., 2014.** Etude clinicoépidémiologique du cancer colorectal au CHU de Tlemcen. Université Abou Bakr Belkaid.pp 66.
- **Dewys W D., Begg C., Lavin P T.,Band P R.,Bennett J M., Bertino J R .,Cohen M H.,Douglass Jr H O.,Engstrom PF.,Ezdinli E Z.,Horton J., Johnson G J**

## Références bibliographiques

---

Moertel C G., Oken M M., Perlia C., Rosenbaum C., Silverstein M N., Skeel R T., Sponzo R W., Tormey D C., 1980. "Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group." Am J Med 69(4): 491-7.

- **Duthu S. 2012.** Haute autorité de santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal Adénocarcinome. pp57. 8-9.

### E:

- **Ez-zouak A, 2008.** Adénocarcinome colorectal colloïde muqueux. N°243, Pp 8.
- **El Housse H., Ajbara W., Amsaguine S., El Amrani N., 2015.** Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. African Journal of Cancer; 2: 95-99.

### F:

- **Fabre E., Spano JP., Atlas D., Braud AC., Mitry E., Panis Y., Faivre J., 2004.** Cancer of the colon. Bull Cancer; 4:5-20.
- **Fabrice P, 2016.** Produits carnés et risque de cancer : rôle du fer héminique et la peroxydation lipidique, Viande & Produits Carnés, Vol.32-4, n°5, Pp 3-4.
- **Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2015.** Le cancer colorectal, Collection comprendre et agir. Elsevier-Masson. Pp 21.
- **Frémont E., Tougeron D., 2016.** Syndrome de Lynch. EMC - Gastro-entérologie 1. Vol 11. N°4. 1-9.

### G:

- **Ghalek M., Ben Ahmad F., Sahraoui T., Senhadji R, Riazi A., El-Kebir Fz., 2003.** Approches épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer du côlon, Bulletin du Cancer, XXIIIe Forum de cancérologie 2003 ; 90:489-565.
- **Goldstein NS., Armin M., 2001.** Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on cancer stage IV colon adenocarcinoma. Cancer ; 92: 1331–1346.
- **Gracia villar R, 2015.** Cancer colorectal : le rôle central du fer dans le viande rouge. Presse Info. pp6-7.

## Références bibliographiques

---

- **Gyasi J, 2007.** Métabolisme énergétique au cours de la cachexie cancéreuse. HAL Id, n° 875, Pp 22.

### H:

- **Haute autorité de santé, 2012.** Tumeur maligne, affection maligne du tissulymphatique ou hématopoïétique. Pp52.
- **Haut Autorité de Santé, 2013.** Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratique de l'examen périodique de santé(EPS). N° ISBN : 978-2-11-128548-4.Pp2.
- **Hébrant A, 2014.** La dénutrition du patient cancéreux et le danger de la supplémentation, Onco, Vol.8, n°6, Pp 2-3.
- **Hobeika C., Lefèvre J., Parc Y., 2016.** Épidémiologie, diagnostic clinique et histologique, bilan et traitement du cancer du rectum. EMC - Gastro-entérologie 1. Vol 11. N°4. 1-12.

### I:

- **Institut National du Cancer, 2015.** Association pour le dépistage des maladies cancéreuses en essonne.

### J:

- **Jacques R, 2010** .Signalisation cellulaire et cancer. Un manuel pour les étudiants et les oncologues. Springer-Verlag France. pp 324. 109.
- **Jim Boulanger M.,Gino Boily M., Hugo Garneau M., 2016.**Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi cancer du côlon. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Québec. ISBN : 978-2-550-75701-6.p58

### K:

- **Kane MF., Loda M., Gaida GM.,1997.** Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res;57:808–11.
- **Khung S, 2011.** L'anémie ferriprive du sujet âgé de plus de 65 ans et demande de coloscopie par les médecins généralistes, Pp 5-7.
- **Kohler C, 2011.** L'appareil digestif. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). Pp. 18. 10.

## Références bibliographiques

---

### L:

- **Lahlali M, 2015.** Etude épidémiologique, clinique, endoscopique, anatomopathologique et moléculaire des cancers colorectaux au CHU HASSAN II Fès. Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie
- **Lahmidani N, 2011.** Etude épidémiologique, clinique, endoscopique, radiologique, biopathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au chu hassan II fès. Thèse doctorat. Université sidi mohammed ben abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie fes ; 56.
- **Launoy G., Sancho-Garnier H., May-Levin F., 2009.** Les cancers du côlon et du rectum. La ligue. pp 20. 8.
- **Laurenty A-P., Selves J., Guimbaud R., 2014.** Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. POST'U ( 2014 ) > 1-9.
- **Legrand A., Del Corso A., Garnotel R., 2007.** Le guide des examens biologiques. Pp 68. 5.
- **Lejeune F X, 2012.** Introduction au logiciel SAS. Institut de statistique, Université Pierre et Marie Curie, Pp 3
- **Letonturier P. 2008.** Colorectal cancer, from detection to treatment. La Presse Médical 37:10:1525-1527.
- **Lièvre A., Laurent-Puig P., 2010.** La voie de signalisation RAS/MAPK. Cancéro dig. Vol 2. N°1. 38-42.
- **Ligtenberg MJL., Kuiper RP., Van Kessel AG., Hoogerbrugge N., 2012.** EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. Fam Cancer. 10.1007/s10689-012-9591-x.

### M:

- **Maamri, 2015.** Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc. Revue bibliographique. Annales des Sciences de la Santé ;1: 20-29.
- **Maire E, 2010.** Prise en charge thérapeutique des anémies associées au cancer, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1. Faculté de pharmacie, Pp 45-55.

## Références bibliographiques

---

- **Mallem D.**2010.Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique, Thèse doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL Hadj Lakhdar, Faculté de médecine, Algérie ; 239
- **Martin O,** 2015. Promotion de la cancérogénèse colorectale par le fer héminique des viandes : Prévention nutritionnelle, rôle du microbiote et l'inflammation. Pp 40.
- **Meyer-Rogge S., Meyer-Rogge K.,** 2012. Biochimie métabolique. De boeck.Pp 69
- **Miyakura Y., Sugano K., Konishi F.,**2001. Extensive methylation of hMLH1 promoterregionpredominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. Gastroenterology;121:1300–9.
- **Moghtit F Z,** 2014. Etude de l'implication des polymorphismes des gènes de réparation de l'ADN dans la survenue du cancer colorectal dans la population de l'ouest algérien, Pp 27.
- **Moroi S.,Boutron-Ruault MC.,** 2012.Nutrition et cancer colorectal, Cancérologie, Vol.4, n°3, Pp 111-113.
- **Musulen E., Blanco I., Carrato C., Fernandez-Figueras MT., Pineda M., Capella G., Ariza A.,** 2012.Usefulness of epithelialcelladhesionmolecule expression in the algorithmicapproach to Lynch syndrome identification. Hum Pathol. 2013;44:412–6. doi: 10.1016/j.humpath.06.006.

### N:

- **National Comprehensive Cancer Network,** 2015. NCCN Guidelines Version 2.Rectal Cancer. Pp122.

### O:

- **Olivier S., Mir A-M., Michalski J-C., Lefebvre T.,** 2011. Signalisation et prédispositions métaboliques colorectal. médecine/sciences. Vol 27. N° 5. 514-520.
- **Olschwang S., Eisinger F.,** 2005. Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN. Elsevier. EMC-Hépto-Gastroentérologie2 .Vol 214–222.

### P:

- **Paraf F,** 2007.Comment et quand rechercher une instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux en 2008 ? .Ann Pathol. Vol 27. 433 - 438.

## Références bibliographiques

---

- **Parnaud G., Corpet D-E., 1997.** Cancer colorectal: Le rôle controversé de la consommation de viande. Bull cancer. Vol 84. N°9. 899-911.
- **Perkins G, 2013.** Marqueurs moléculaires prédictifs de réponse aux thérapies ciblées dans les cancers digestifs. p120.16. thèse.
- **Perkins G., Laurent- Puig P., 2015.** Biologie des cancers colorectaux. La revue du praticien, Vol.65, Pp 806.
- **Penault-Llorca F., Bibeau F., Arnould L., Bralet MP., Rochaix P., Sabourin JC.,2005.** EGFR expression in colorectal cancer and role in tumorigenesis. Bull Cancer; 92:S5–11.
- **Pointet A-L., Taieb J., 2016.** Cancer du côlon. EMC - Traité de Médecine Akos 1 Vol 11. N°4. 1-7.
- **Popat S., Hubner R., Houlston RS., 2005.** Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol 23(3): 609–618.
- **Poynter JN., Siegmund KD., Weisenberger DJ., Long TI., Thibodeau SN., Lindor N., Young J., Jenkins MA., Hopper JL., Baron JA., Buchanan D., Casey G., Levine AJ., Le Marchand L., Gallinger S., Bapat B., Potter JD., Newcomb PA., Haile RW., Laird PW., 2008.** Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLH1 promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17(11): 3208–3215.

### Q:

- **Qiao L., Feng Y., 2013.** Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies." Cancer Causes Control 24(6) : 1175-83.

### R:

- **Raisch J, 2015.** Piste infectieuse à *Escherichia coli* toxigènes dans le cancer colorectal. Microbiologie et Parasitologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I. pp384. 14.
- **Rakotondrainibe A, 2013.** Evaluation nutritionnelle péri-opératoire en chirurgie digestive majeure. Pan African. Vol.15. N°139, Pp 1-8
- **Raskin L., Dakubo J., Palaski N., Greenson JK., Gruber SB., 2013.** Distinct molecular features of colorectal cancer in Ghana. Cancer Epidemiology; 37: 556-561.
- **Rey O., Groleau P., Korsia-Meffre S., 2007.** Le guide de l'automédication. Ed Mon guide de santé. pp. 177.

## Références bibliographiques

---

- **Rigaud D., Rigot J-J., Brambilla S., Fumerron F., Zeltoun P., 1991.** Les métastases hépatiques ont-elles un rôle néfaste sur la positivité du bilan azoté sous nutrition entérale chez les patients cancéreux ? Nutr.Clin.Métabol. Vol.5, Pp 5-10

### S:

- **Sales JP., Gayral F., 1998.** Les résections des métastases hépatiques des cancerscolorectaux. Presse médicale.27 : 133-139.
- **Scartozzi M., Giampieri R., Aprile G., Iacono D., Santini D., dell'Aquila E., Silvestris N., Gnoni A., Bonotto M.,Puzzoni M., Demurtas L., Cascinu S., 2015.**The distinctive molecular, pathological and clinical characteristics of BRAF-mutant colorectal tumors. Expert Rev Mol Diagn;15(8):979-987.
- **Scholefield J H., Eng C., 2014.** Colorectal cancer Diagnosis and Clinical Management. Wiley Blackwell. Pp 13.
- **Sedkaoui C, 2015 .**Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique, thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou. Faculté de Médecine N° 203.
- **Sedrati Y.2013.**Cancer colorectal. A propos de 182 cas (étude descriptive) thèse doctorat médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. Maroc.
- **Sekal M, 2012.** Evaluation anatomopathologique et biopathologique des cancers colorectaux au CHU Hassan II de Fes.Université Sidi Mohammed ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie.
- **Siby A.2010.**Evaluation de la prise en charge des cancers colorectaux à la poly clinique internationale sainte Anne Marie (Pisam) d'Abidjan, Thèse Doctorat en médecine, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, Abidjan.
- **Soreide K., Janssen E A., Coll., 2006.** Microsatellite instability in colorectal cancer. BrJSurg 93(4) :395-406.
- **Soussi T, 2000.** Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur p53. médecine/sciences. Vol 16.N°4. 469-472.
- **Spano JP., Lagorce C., Atlan D., Milano G., Domont J., Benamouzig R., Attar A., Benichou J., Martin A., Morere JF., Raphael M., Penault-Llorca F., Breau JL., Fagard R., Khayat D., Wind P., 2005.**Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. Ann Oncol;16(1):102-8.

## Références bibliographiques

---

- **Sportes A., Benamouzig R., 2017.** Cancer colorectal, Comment augmenter la participation au dépistage organisé ?, Médecine générale, Vol.31, n°978, Pp 243.

### T:

- **Tebibel S., Zouaghi Y., Atallah S., Mechati C ., 2014.** Int.J. Pharm. Sci.Rev. Colorectal cancer: Epidemiologicalstudy, clinical, pathological an immunohistochemical.Examination in patients of EasternAlgeria 26 (2): 13-18.

### V:

- **Vallée V., Tougeron D., 2016.** Marqueurs sériques.EMC - Gastro-entérologie1. Vol 11.N°4. 1-16.[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968\(16\)72012-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968(16)72012-8)

### W:

- **Wang JY., Tang R., Chiang JM.,1994.**Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 37 : 272-7.
- **WCRF/AICR, 2010.** Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer.

### Z:

- **Zaanan A., Taïeb J., 2011.** Phénotype MSI et cancer colorectal opérable : clarifions les choses. Dossier Thématique : Cancers digestifs. Vol 10. N° 3. 298-306.
- **Zaanan A., Dubreuil O., Trouilloud I., Laurent-Puig P., Julien Taieb J., 2012.**Cancer du côlon MSI : faut-il un traitement adjuvant ?. Mini-revue. Vol 19. N°4. 242-247.Collège des Enseignants de Nutrition. 2011. Item 110 : Diagnostic de la dénutrition et de ses facteurs de risque. Université Médicale Virtuelle Francophone. pp 9.
- **Zentar A., Elkaoui HELhjouji A., Fahssi A., Ait Ali A., Sair K., Janati I M., 2008.** Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux. J médical Ibn Sina. Vol.4, N°2.
- **Zlobec I., Vuong T., Hayashi S., Haegert D., Tornillo L., Terracciano L., Lugli A., Jass J., 2007.**A simple and reproducible scoring system for EGFR in colorectal cancer: application to prognosis and prediction of response to preoperative brachytherapy, Br J Cancer, Vol.96(5): 793–800

## Références bibliographiques

---

# Annexes

## Annexe 1

**Tableau IIX : Interprétation référentielle immunohistochimique des protéines MMR.**

Table 1   Immunohistochemical patterns of mismatch repair deficiency						
Protein				Interpretation	Inactivated gene	Microsatellite instability
<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>			
+	+	+	+	Intact MMR	None	MSS
+	-	-	+	Deficient MMR	<i>MSH2</i> *	MSI
+	+	-	+	Deficient MMR	<i>MSH6</i>	MSI or MSS
+	+	+	-	Deficient MMR	<i>PMS2</i>	MSI
-	+	+	-	Deficient MMR	<i>MLH1</i> †	MSI

## Annexe 2

**Tableau IX : Classification TNM UICC 7<sup>me</sup> édition (2009)**

### TNM classification of tumours of the colon and rectum

TNM classification <sup>1,2</sup>					
T – Primary Tumour		M – Distant Metastasis			
TX	Primary tumour cannot be assessed	MX	Distant metastasis cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour	M0	No distant metastasis		
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria <sup>3</sup>	M1	Distant metastasis		
T1	Tumour invades submucosa	<b>Stage Grouping</b>			
T2	Tumour invades muscularis propria				
T3	Tumour invades through muscularis propria into subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues	Stage 0	Tis	N0	M0
T4	Tumour directly invades other organs or structures <sup>4</sup> and/or perforates visceral peritoneum	Stage I	T1	N0	M0
			T2	N0	M0
		Stage II	T3	N0	M0
			T4	N0	M0
		Stage III	Any T	N1	M0
			Any T	N2	M0
		Stage IV	Any T	Any N	M1
N – Regional Lymph Nodes					
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes				
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes				

<sup>1</sup> (1, 66). This classification applies only to carcinomas.  
<sup>2</sup> A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.  
<sup>3</sup> This includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or lamina propria (intramucosal) with no extension through muscularis mucosae into submucosa.  
<sup>4</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other segments of the colorectum by way of the serosa, e.g. invasion of sigmoid colon by a carcinoma of the cecum.

# Annexes

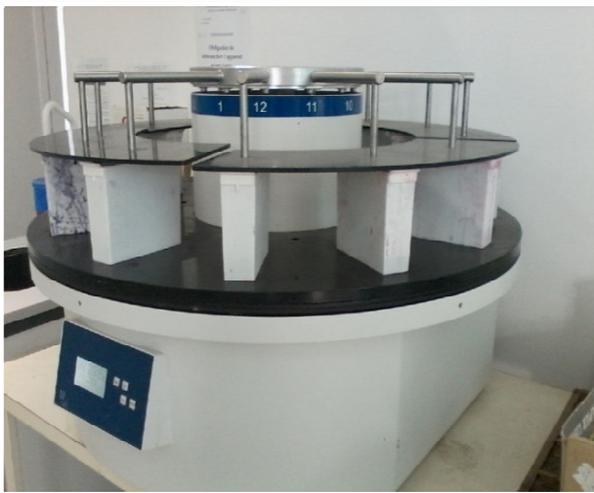
## Annexe 3



**Paillasse d'examen macroscopique**



**Incluseur : Confection des blocs**



**Batterie Colorateur**



**Automate de circulation**

## Annexes



**Autocuiseur**



**Etuve**



**Microtome**

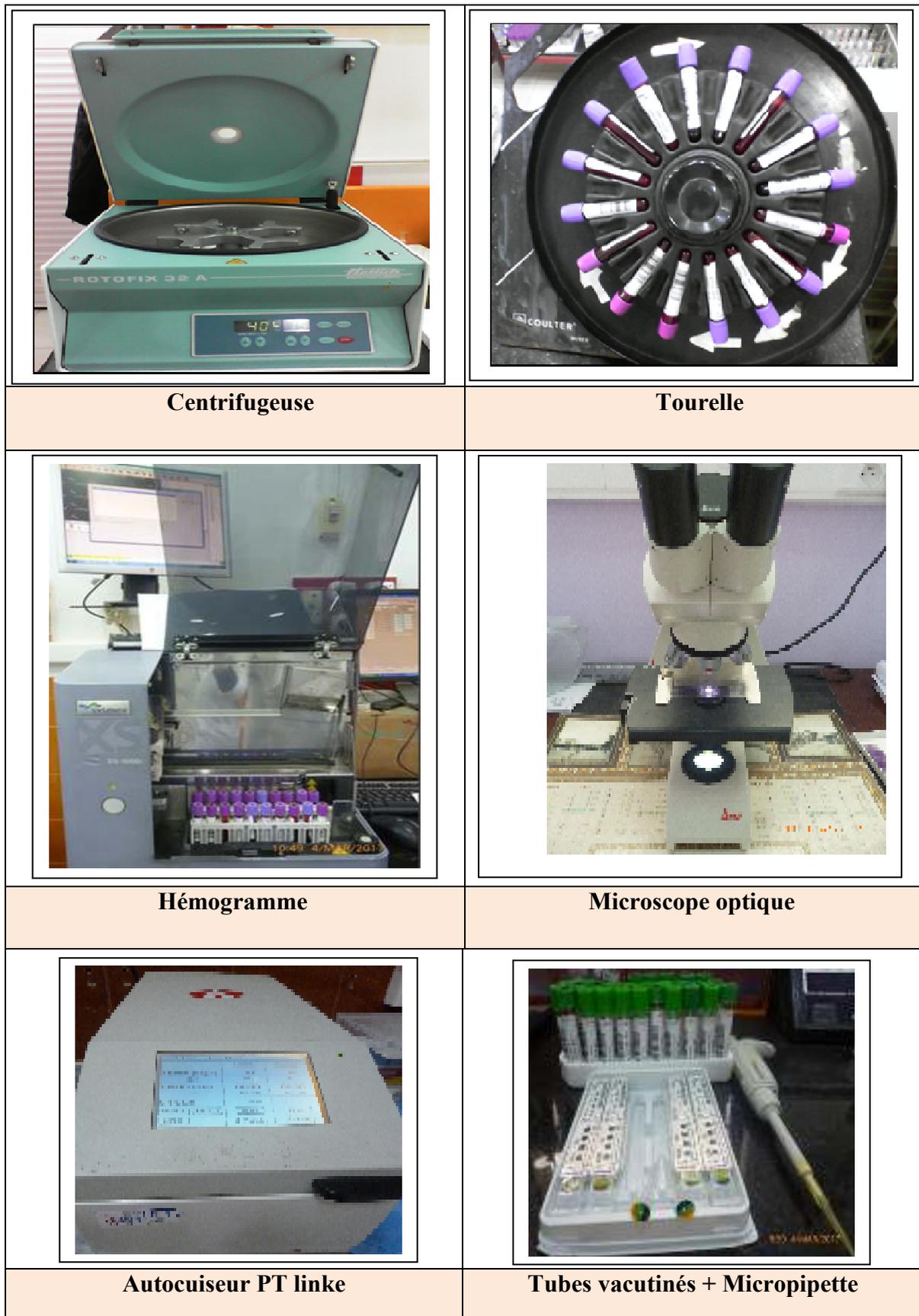


**Automate pour le dosage des marqueurs tumoraux + Système informatique**



**Automate pour le dosage biochimique + Système informatique**

## Annexes



**Figure 34 : Equipements utilisé dans l'étude biochimique et anatomopathologique.**

## Annexes

### Annexe 4

**Tableau X : Références des appareillages**

Appareillage	Référence
Cassettes	Leica : 39 LC-550-6
Lames normales	Slides (25.4*76.2) mm, CAT.NO.7105
Lamesscillanisées	Dako : K8020 / Thermo Scientific SUPERFROST ULTRA PLUS
Lamelles	Biocare (24*60) mm, 0340.4010
Microtome	Leica
Bainmarie	Polyscience
Etuve	Ovens/Incubator (dual-use)
Autocuiseur	Philips
Microscopeoptique	Leica
Micropipette	Socorex – Cyan pipettes
Automate de circulation	Leica ASP6025
Incluseur	SLEE MPS/C
Batterie colorateur	SLEE MSM
Réfrigérateur	ENIEM – Bosch
Automate des paramètresbiochimiques	BeckmanCoulter AU480
Hémogramme	Sysmex XS-1000i
Automate des marqueurstumoraux	Vidas
Appareilphoto	Lumix DC VARIO DMC-FS28

### Annexe 5

**Tableau XI : Références des réactifs utilisés dans l'étude biochimique.**

Réactifs	Références
Alanine-aminotransférase ALAT(BIOSYSTEMS)	11832-11533-11568-11562-11666
Aspartate-aminotransférase ASAT(BIOSYSTEMS)	11830-11531-11567-11561-11666
Bilirubine (RANDOX)	Cat.No.BR411/412
Phosphatase alcaline PAL (BIOSYSTEMS)	COD 11592-11593-11598
Ca19-9 (VIDAS)	1116-NS-19-9
ACE (VIDAS)	13718E
Albumine (BIOSYSTEMS)	COD 31324-31924
Protides ( SPINREACT)	1002120-1002210

## Annexes

---

### Annexe 6

**Tableau XII : Références des réactifs utilisés dans l'étude anatomopathologique.**

Réactifs	Références
Formol à 10%	ApplichemPanreac : 141328.1211
Ethanol	Sigma-Aldrich : 24103-2.5L-R
Xylène	ApplichemPanreac : 141769.2711
Paraffine	Leicamicrosystems 39601006
Hematoxyline (Hemaleinacc-Mayer Solution )	Chem-Lab CL04.0801.1000
Eosine	LeicaBiosystems 3801602E
Eukit	(Eukit ® quick-hardeningmounting medium : Flucka Analytical)
Dako: DAB+ Chromogène	K8000
Dakopen	S2002
Solution PBS (Dako)	K5204
Solution du pH (Diclère : Cell Marque)	921P-06
Solution du pH (Trilogi : Cell Marque)	920P-06
EGFR (Anticorps IgG1 monoclonal de Souris)	EGFR PharmDx : K1492, Clone 2-18C9
MLH1 (Anticorps IgG1) , Novocastra™ Anticorps monoclonal liquide de souris	NCL-L-MLH1 , Clone: ESO5
PMS2 ( Anticorps IgG1), Novocastra™ Anticorps monoclonal liquide de souris	NCL-L-PMS2 , Clone: MOR4G
MSH6 ( Anticorps IgG1), Novocastra™ Anticorps monoclonal liquide de souris	NCL-L-MSH6 , Clone: P429
MSH2 (Anticorps IgG1, Kappa), Novocastra™ Anticorps monoclonal liquide de souris	NCL-L-MSH2 , Clone: 25D12
P53 Novocastra™ Anticorps monoclonal liquide de souris	NCL-L-P53, Clone: D07

## Annexes

### Annexe 7

Tableau XIII: Représentation des anticorps utilisés dans l'étude IHC.

Type d'anticorps primaire	pH	Dilution
Anti-MLH1	9	1/50
Anti- MSH2	6	pré diluée
Anti- MSH6	6	1/100
Anti-PMS2	6	1/100
Anti-p53	6	1/800
Anti-EGFR	6	1/10

### Annexe 8

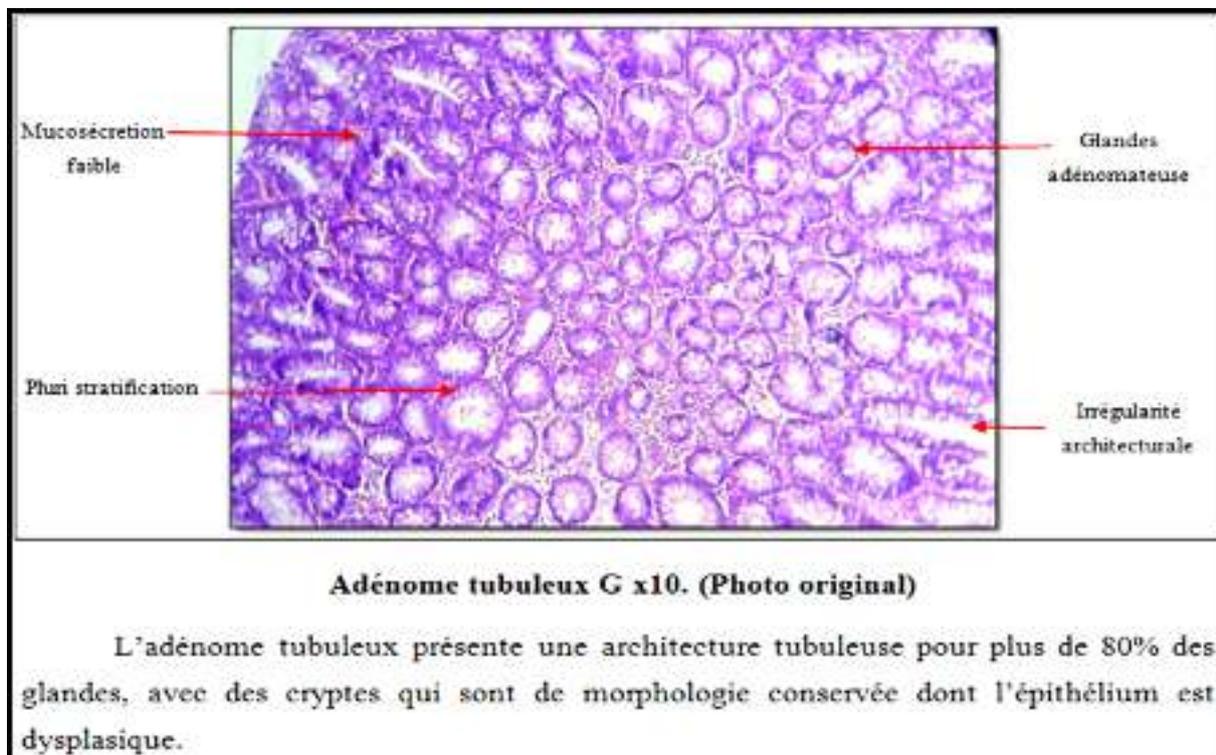
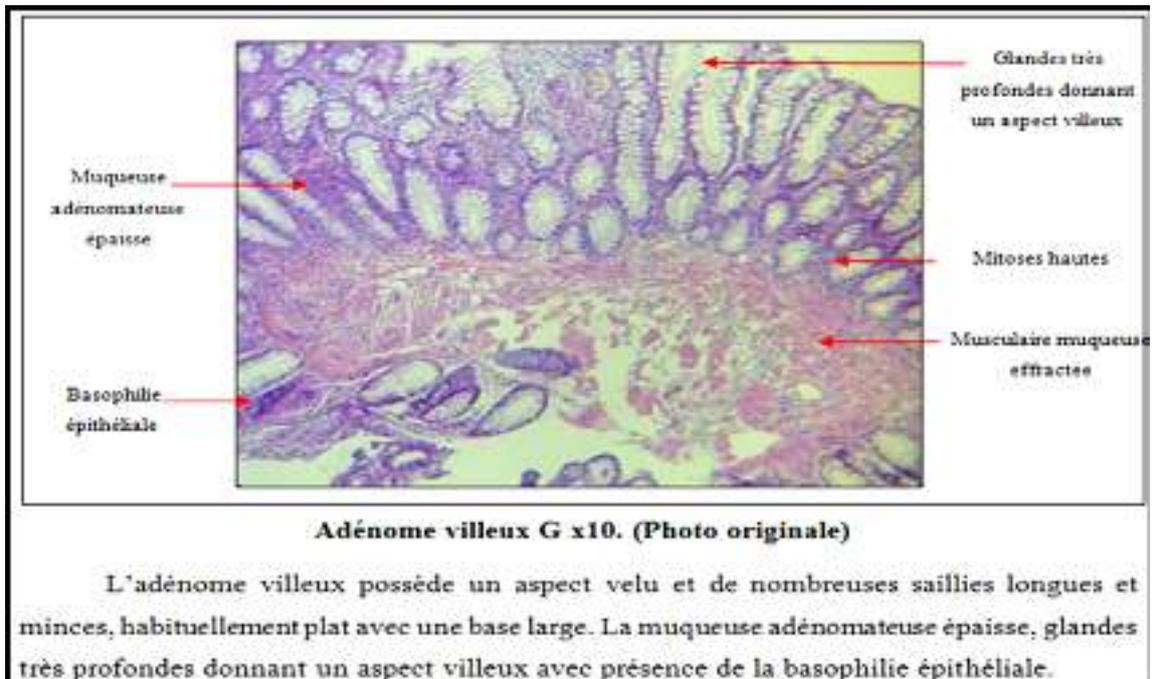


Figure 35 : Coupe histologique d'un adénome tubuleux G x 10 Coloration HE

(Photo originale)

Annexe 9



**Figure 36 : Coupe histologique d'un adénome vilieux Gx10 Coloration HE (Photo originale).**

### ❖ AdénocarcinomeLieberkühnien

Tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

### ❖ Cachexie cancéreuse

Définie par des perturbations importantes du métabolisme lipidique, glucidique et protéique. Ces perturbations sont à l'origine de l'augmentation de la dépense énergétique, de la perte de poids et de la sarcopénie (diminution de la masse musculaire) chez les patients atteints du cancer surtout à un stade avancé.

### ❖ Coloscopie

Examen destiné à visualiser l'intérieur du côlon et du rectum permettant d'effectuer des prélèvements au moyen d'un tube flexible pourvu d'un appareillage optique. Indispensable pour le diagnostic de cancer colorectal.

### ❖ Curage ganglionnaire

Ablation chirurgicale d'un groupe de ganglions lymphatiques. Un curage est indiqué dans la chirurgie des cancers pour savoir si des cellules cancéreuses ont essaimé loin de la tumeur.

### ❖ Dysplasie

Définie par des anomalies cellulaires (augmentation du rapport nucléocytoplasmique, hyperchromatisme, noyaux anormaux de taille irrégulière, anomalie de la polarité cellulaire, fusion des glandes et des formes complexes). Il s'agit d'une lésion limitée à l'épithélium.

### ❖ Epigénétique

Le terme epigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence d'ADN. Le lien entre epigénétique et cancer provient de dérégulation. Ces modifications (acétylation des histones et méthylation de l'ADN) participent à la tumorigénèse par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur.

### ❖ Glandes de Lieberkühn

Sont situées dans la muqueuse (revêtement interne) du côlon et l'intestin grêle. Elles ont une forme tubulaire et leur rôle est de sécréter dans la lumière intestinale, un mélange d'eau et de mucus qui va permettre le transport du chyme à la sortie de l'estomac, puis de chyle dans l'intestin grêle, ainsi que quelques enzymes digestives et antimicrobiennes (crptidines).

### ❖ **Métastase synchrone**

Correspond au développement de cellules cancéreuses à distance de la tumeur cancéreuse primitive avérées au moment du diagnostic.

### ❖ **Néoplasie**

Le terme néoplasie désigne littéralement une 'croissance nouvelle'. Il s'agit donc un développement anormal de cellules qui prolifèrent sans bénéficier d'une fonction ni d'une structure utile à l'organisme. Cette croissance tissulaire est appelée néoplasme «tumeur».

### ❖ **Polype**

Petite excroissance qui se développe à l'intérieur de l'intestin. C'est une tumeur non cancéreuse qui peut se transformer en tumeur maligne. En cas de polypes multiples, on parle de polypose.

### ❖ **Putréfaction**

Le défaut d'absorption des nutriments dans l'intestin favorise d'une part les carences, et d'autre part un résidu important de sucres qui parviennent au côlon. Leur fermentation provoque, entre autres, des gaz. Cette pullulation microbienne s'accompagne d'une perméabilité intestinale et du passage de fragments de bactéries, source d'inflammation permanente et d'immunodépression. Cette altération de la muqueuse de l'intestin grêle favorise les cancers.

### ❖ **Récidive**

Apparition de nouvelles cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps, après que leur disparition a été constatée. Elle peut survenir très tôt après la fin des traitements, mais aussi après une période de rémission. On parle aussi de rechute.

### ❖ **Sphincter**

Le sphincter anal définit un muscle situé au niveau de la partie terminale du tube digestif. Son rôle est de permettre la défécation.

### ❖ **Stéatorrhé**

Correspond à des selles grasses où comportant une quantité anormale de graisses supérieure à 6g/24h. Les malabsorptions intestinales parmi lesquelles certaines maladies comme la maladie cœliaque ou la maladie de Crohn sont souvent en cause.

### ❖ **Sténose**

Cliniquement significative, elle est définie par un rétrécissement fixé de la lumière digestive. La réduction du diamètre du côlon peut conduire à une impaction, où les matières fécales s'accumulent derrière le rétrécissement résultant une constipation et gonflement abdominal. Elle est traitée parfois par une intervention chirurgicale.

### ❖ **Test Hémocult II<sup>®</sup>**

C'est un test immunologique de dépistage pour la recherche de sang occulte dans les selles, avec lecture automatisée permettant une évaluation quantitative.