

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1-  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Intérêt du dosage de la préalbumine au  
cours de la préparation nutritionnelle  
préopératoire chez les malades porteurs  
d'un cancer digestif.**

**Mémoire de fin d'études**

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie**

**Présenté par :**

Ounaceur Razika  
Djermoun Afaf  
Messoaudi Bouchra

**Encadreur :**

Dr SERIDJ NARDJES, maître *assistante en chirurgie général* EHS TOT de Blida.

**Membres du jury :**

**-Président :** Dr Hamoudi Djamila  
**-Examineurs :** Dr Bouzida Meriem  
Dr Seridj nardjess

**Session : septembre 2021**

**Soutenu le : 30 /09/2021**

## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous tenons à remercier le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier sincèrement notre encadreur Madame « Dr.SERIDJ NARDJES » qui a été toujours à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce projet, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous accorder. Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

*Nos remerciements s'adressent également aux honorables membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.*

*Pour finir, nous souhaiterons adresser nos remerciement les plus sincères aux ceux qui, de près ou de loin, qui nous ont apporté leur aide participé à l'élaboration de ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*À mes très chers parents, leur amour, leur tendresse, leur sacrifice, leur compréhension et leur patience envers moi. Je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne peux les remercier assez d'avoir donné le meilleur d'eux même que Dieu les protège.*

*À mon cher frère DR, BILAL et sa femme merci de m'avoir soutenu et témoigné votre affection durant tout ce temps. J'ai toujours pu compter sur vous quel que soit le moment. Que DIEU vous bénisse.*

*À mes très chères sœurs et frères FATIMA, SELMA, MOUADH et ABD EL RAHMANE*

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Votre bonté, votre précieux soutien, votre encouragement tout au long de mes années d'étude, votre amour et votre affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Que ce travail soit un remerciement et un témoignage sincère de mes sentiments. Je vous souhaite bonne santé, bonheur et réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.*

*À mes chères adorables nièces TASMINE, SELSABILE et AFNANE  
Je vous souhaite bonne santé, bonheur et réussite dans la vie.*

*À mes chères tantes et mes chers oncles, qui me donnent toujours l'aide et le courage et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*Et mes chers amis : RAZIKA, HAMIDA, HALIMA et BOUCHRA  
avec qui j'ai partagé tous les moments de stress de fatigue, mais aussi de fou rire.*

*Mes beaux souvenirs avec vous ne seront jamais oubliés.*

*À toute ma promotion et tous les amis(es) que je n'ai pas cités*

*AFAF*

## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail*

*À mes très chers parents, leur amour, leur tendresse, leur sacrifice, leur compréhension et leur patience envers moi. Je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne peux les remercier assez d'avoir donné le meilleur d'eux même que Dieu les protège.*

*À mon cher grands père **ABDELKADER**, aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce je ressens pour vous, je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*À mes très chères frères **FATEH**, **AZEDINE**, et **SALIME** et mes chères sœurs **SELMA**, son fils **HAMZA** et **FATIHA**.*

*Qui sont toujours à mes cotés pour me soutenir et m'encourager. Merci d'être les meilleurs frères et les meilleures sœurs du monde. Merci pour votre complicité, votre joie de vivre et votre humour. Je vous souhaite bonne santé, bonheur et réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.*

*À mon cher frère **HAMZA** "paix à son âme". Que DIEU t'accueille dans son vaste paradis.*

*À mes chères tantes et mes chers oncles, qui me donnent toujours l'aide et le courage et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*Et mes chers amis : Afaf, Dr. **CHIBDRAA RHAYHANA**, **HAMIDA**, **ZAYNEB**, **BOUCHRA**, **HALIMA**, **LAMIA**, **MAREIME WAFAA** et **SELMA GUELILE** avec qui j'ai partagé tous les moment de stress de fatigue, mais aussi de fous rire.*

*Mes beaux souvenirs avec vous ne seront jamais oubliés.*

*À toute ma promotion et tous les amis(es) que je n'ai pas cités*

**RAZIKA**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*À mes très chers parents, leur amour, leur tendresse, leur sacrifice, leur compréhension et leur patience envers moi. Je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne peux les remercier assez d'avoir donné le meilleur d'eux même que Dieu les protège.*

*À mes très chères frères et sœurs **LOTFI**, sa fille **RIZLANE**, **HASSANE** et sa fille **ROIA**, **HALIME**, **AHMED**, **FOZIA**, **MARWA**, **CHAIMA**.*

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je vous porte. Votre bonté, votre précieux soutien, votre encouragement tout au long de mes années d'étude, votre amour et votre affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Que ce travail soit un remerciement et un témoignage sincère de mes sentiments. Je vous souhaite bonne santé, bonheur et réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.*

*À mes chères tantes et mes chers oncles, qui me donnent toujours l'aide et le courage et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*Et mes chers amis : **RAIKA**, **HAMIDA**, **HALIMA** et **AFAF** avec qui j'ai partagé tous les moments de stress de fatigue, mais aussi de fous rire.*

*Mes beaux souvenirs avec vous ne seront jamais oubliés.*

*À toute ma promotion et tous les amis(es) que je n'ai pas cités*

**BOUCHRA**

## *Sommaire*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Cancérologie digestive .....</b>	<b>3</b>
<b>I.1.Historique de cancer .....</b>	<b>3</b>
<b>I.2.Développement de tumeurs .....</b>	<b>4</b>
<b>I.3.DIFFERENTS TYPES DE CANCERS.....</b>	<b>6</b>
<b>I.3.1.Les cancers solides .....</b>	<b>6</b>
<b>I.3.2.Les cancers liquides ou sanguins .....</b>	<b>6</b>
<b>I.3.3.Les cancers métastatiques ou disséminés .....</b>	<b>7</b>
<b>I.3.4.Les cancers secondaires .....</b>	<b>7</b>
<b>I.4.cancers digestifs .....</b>	<b>7</b>
<b>I.4.1.Données épidémiologiques .....</b>	<b>7</b>
<b>I.4.2.Les tumeurs de tube digestif .....</b>	<b>9</b>
<b>I.4.2.1.Le cancer de l'œsophage .....</b>	<b>9</b>
<b>I.4.2.2.Le cancer de l'estomac .....</b>	<b>10</b>
<b>I.4.2.3.Le cancer colorectal .....</b>	<b>10</b>
<b>I.4.2.4.Le cancer du foie .....</b>	<b>11</b>
<b>I.4.2.5.Le cancer de la vésicule biliaire .....</b>	<b>12</b>
<b>I.4.2.6.Le cancer du pancréas .....</b>	<b>13</b>
<b>I.4.2.7.Le cancer de l'intestin grêle.....</b>	<b>14</b>
<b>I.4.3.La prise en charge du cancer digestif .....</b>	<b>15</b>
<b>I.4.3.1.Prise en charge médicale globale .....</b>	<b>15</b>
<b>I.4.3.2.Traitements selon le type de cancer digestif .....</b>	<b>15</b>
<b>I.4.4.Evolution et pronostic .....</b>	<b>16</b>
<b>I.4.4.1. Facteurs pronostiques .....</b>	<b>17</b>
<b>I.4.5.Effets indésirables et complications des traitements .....</b>	<b>18</b>
<b>II. La préalbumine/transthyréine(TTR) .....</b>	<b>21</b>

<b>II.1.Définition .....</b>	<b>21</b>
<b>II.2. Structure de la préalbumine .....</b>	<b>21</b>
<b>II.3. génétique de la préalbumine .....</b>	<b>23</b>
<b>II.4.Synthèse de la préalbumine.....</b>	<b>24</b>
<b>II.4.1. Sites de synthèse de la transthyrétine .....</b>	<b>24</b>
<b>II.4.1.1. Foie .....</b>	<b>24</b>
<b>II.4.1.2.Plexus choroïde .....</b>	<b>24</b>
<b>II.4.1.3. Sac vitellin viscéral et placenta .....</b>	<b>25</b>
<b>II.4.1.4.Epithélium pigmentaire rétinien et ciliaire .....</b>	<b>25</b>
<b>II.4.1.5. Intestin, pancréas et méninges .....</b>	<b>26</b>
<b>II.5.Catabolisme de la transthyrétine .....</b>	<b>27</b>
<b>II.6.Fonction de la transthyrétine .....</b>	<b>27</b>
<b>II.7. Le dosage de préalbumine .....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.1. Prélèvement .....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.1.1.Conditions de prélèvement .....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.1.2.Délai d'exécution .....</b>	<b>29</b>
<b>II.7.2.Techniques de dosages.....</b>	<b>29</b>
<b>II.7.2.1.l'immunoprécipitation (IP) en milieu liquide .....</b>	<b>29</b>
<b>II.7.2.2.L'immunoprécipitation en milieu gélatiné (immunodiffusion radiale) .....</b>	<b>29</b>
<b>III-Intérêt du dosage de la préalbumine au cours de la préparation nutritionnelle préopératoire chez les malades porteur d'un cancer digestif .....</b>	<b>32</b>
<b>III.1.Physiopathologie de la dénutrition cancéreuse.....</b>	<b>32</b>
<b>III.1.1.La cachexie cancéreuse .....</b>	<b>32</b>
<b>III .1.2. Anorexie .....</b>	<b>34</b>
<b>III.1.3.Anomalies métaboliques .....</b>	<b>35</b>
<b>III.1.3.1.Dépense énergétique .....</b>	<b>36</b>

<b>III.1.3.2.Métabolisme protéique .....</b>	<b>37</b>
<b>III.1.3.3.Métabolisme lipidique .....</b>	<b>39</b>
<b>III.1.3.4. Métabolisme glucidique .....</b>	<b>39</b>
<b>III.2. L'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire .....</b>	<b>39</b>
<b>III.3.Les patients à risque de complications postopératoires .....</b>	<b>42</b>
<b>III.4.Évaluer le risque nutritionnel en fonction de la lourdeur de l'intervention .....</b>	<b>44</b>
<b>III.5.Identification de la dénutrition préopératoire .....</b>	<b>44</b>
<b>III.6. Transthyrétine plasmatique en tant que biomarqueur de l'état nutritionnel .....</b>	<b>45</b>
<b>III.6.1.La synthèse hépatique de TTR et réponse précoce aux déficits nutritionnels .....</b>	<b>46</b>
<b>III.6.2. Sa courte demi-vie biologique .....</b>	<b>47</b>
<b>III.6.3. Sa richesse inhabituelle en Trp AA indispensable (AAI) .....</b>	<b>47</b>
<b>III.7.Diminution de préalbumine sanguine.....</b>	<b>48</b>
<b>III.7.1.Variations physiologiques .....</b>	
<b>III.7.2.Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe.....</b>	<b>49</b>
<b>III.8. Principales causes de la diminution de préalbumine en chirurgie carcinologique .....</b>	<b>50</b>
<b>III.8.1.Dénutrition .....</b>	<b>50</b>
<b>III.8.2.les troubles stressants .....</b>	<b>51</b>
<b>III.8.3.Fuites protéiques .....</b>	<b>52</b>
<b>III.8.4.Insuffisance hépatocellulaire .....</b>	<b>53</b>
<b>III.8.5.Hyperthyroïdies .....</b>	<b>53</b>
<b>III.8.6.Hyperoestrogénie .....</b>	<b>53</b>
<b>III.9.Données des différentes études .....</b>	<b>53</b>
<b>III.9.1.faibles niveaux de TTR peuvent être des indicateurs de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer dans les établissements de soins palliatifs .....</b>	<b>53</b>

<b>III.9.2.Valeur pronostique du taux sérique de transthyréline avant traitement chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux .....</b>	<b>54</b>
<b>III.9.3.Association entre le taux de préalbumine préopératoire et la mortalité et la morbidité postopératoires après résection hépatique pour carcinome hépatocellulaire .....</b>	<b>55</b>
<b>III.9.4.Le rapport CRP/transthyréline au premier jour postopératoire prédit les complications infectieuses après une gastrectomie pour le cancer gastrique avec un ratio de 0.1831.....</b>	<b>56</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>59</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>61</b>
<b>Résumé</b>	<b>62</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 : L'incidence régionale des cancers digestifs dans le monde de l'année 2012.....</b>	<b>08</b>
<b>Tableau 2 : Répartition des cancers digestifs en Algérie entre 1975 et 2014.....</b>	<b>08</b>
<b>Tableau 3 : comparaison des taux de survie relative à 5 ans des cancers du tube digestif en Europe (période 1992-1994).....</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 4: Effets métaboliques du cancer.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 5 : Principales conséquences postopératoires de la dénutrition</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 6: Facteurs de risque de dénutrition pré- et postopératoire.....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 7: Évaluation du risque nutritionnel lors de la période préopératoire.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 8 : Tableau pour reconnaître les patients dénutris.....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 9 : Intervalles de référence sélectionnés pour la transthyrétine selon l'âge et le sexe.....</b>	<b>49</b>

## Liste des figures

<b>Figure1: Phases du développement du cancer.....</b>	<b>05</b>
<b>Figure2: Cancer de l'œsophage .....</b>	<b>09</b>
<b>Figure 3 : Cancer de l'estomac.....</b>	<b>10</b>
<b>Figure 4 : Cancer colorectal.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 5: Cancer du rectum.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 6 : Cancer colorectal.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 7:Cancer du Foie .....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 8: Métastases au foie.....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 9 : tumeur du voie biliaire.....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 10 :Représentation des différentes localisations possible des CVB.</b>	<b>13</b>
<b>Figure 11 : Tumeur du pancréas.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 12 : Le cancer de pancréas.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 13 : Cancer de l'intestin grêle.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure14 : survie relative à 5 ans de 25 localisation de cancer en fonction de leur incidence annuelle .....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 15 : enchaînement des acides aminés d'une sous-unité de préalbumine.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 16: Structure tridimensionnelle de la transthyrétine.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 17: Squelette polypeptidique de la préalbumine, un dimère.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 18 : La préalbumine un exemple de domaine bêta constitué de motifs en clé grecque.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure19 : Gène de la transthyrétine sur le bras long du chromosome.....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 20: Modèle de transport de la T4 dans le LCR médiépar la TTR via le plexus choroïde T4.....</b>	<b>25</b>

<b>Figure 21 : Tétramère de transthyréline humaine complexée avec la thyroxine (en vert ; PDB 2ROX).....</b>	<b>27</b>
<b>Figure22 : Schéma de la disposition structurale des molécules de transthyréline (TTR), retinol-bindingprotein (RBP), rétinol (R) et thyroxine (T) au sein du complexe trimoléculaire circulant.....</b>	<b>32</b>
<b>Figure23: pourcentage de malades anorexiques au moment du diagnostic selon le type cancer.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure24 : Dysrégulation métabolique liée au cancer.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure25 : Mécanismes des troubles du contrôle de l'appétit chez le malade cancéreux.....</b>	<b>42</b>
<b>Figure26: Évolution de la préalbumine en fonction de l'âge et du sexe.....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 27 : Analyse de survie utilisant le TTR.....</b>	<b>54</b>
<b>Figure 28: courbe de temps de survie postopératoire en fonction des taux de préalbumine préopératoire.....</b>	<b>55</b>
<b>Figure 29: le diagramme de dispersion entre la préalbumine sérique préopératoire et l'albumine.....</b>	<b>56</b>
<b>.Figure30: Relation entre la transthyréline (TTR) et les caractéristiques clinicopathologiques.....</b>	<b>57</b>

## Abréviations

<b>AA:</b>	Acide Aminé
<b>AAI:</b>	Acide Aminé Indispensable
<b>ADN:</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AOG:</b>	Adénocarcinome de la Junction OesophagoGastrique
<b>ARN m:</b>	Acide Ribonucléique messenger
<b>ATP:</b>	Adenosine Tri Phosphate
<b>CCR:</b>	Cancer Colorectal
<b>CHC:</b>	Carcinome Hépatocellulaire
<b>CRC:</b>	Colorectal Cancer
<b>CRM:</b>	Certified Reference Material
<b>CV:</b>	Coefficient de Variation
<b>CVB:</b>	Cancer du Voie Biliaire
<b>DER:</b>	Dépense Energétique de Repos
<b>FFCD :</b>	Fédération Française d'endoscopie Digestive
<b>FIG:</b>	Figure
<b>FR :</b>	Facteur Rhumatoïde
<b>GN :</b>	Grade Nutritionnel
<b>ICC :</b>	Cholangio Carcinome Intra hépatique
<b>IL :</b>	Interleukine

<b>IMC :</b>	Indice de Masse Nutritionnel
<b>INF- g:</b>	Interferon gamma
<b>IP:</b>	Immunoprécipitation
<b>KD:</b>	kilo Dalton
<b>KG:</b>	kilo Gramme
<b>LBM:</b>	La masse corporelle Maigre
<b>LCR :</b>	Liquide Céphalo- Rachidien
<b>NF :</b>	Facteur Nucléaire
<b>NRI :</b>	Nutrition Risk Index
<b>PA :</b>	Pré Albumine
<b>PEM :</b>	Malnutrition Protéinique et énergétique
<b>PINI :</b>	Prognostic Inflammatory and Nutritional Index
<b>PNET</b>	Tumeurs Pancréatique Neuroendocrines
<b>RBP :</b>	Rétinol –Binding -Protéine
<b>RPA :</b>	Réactif de la Phase Aigue
<b>SG :</b>	Suivie Global
<b>SIDA :</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome Acquired immune
<b>T3 :</b>	Triiodothyronine
<b>T4 :</b>	Tétraïodothyronine

<b>TH :</b>	Tyrosine Hydroxylase
<b>TNF :</b>	Facteur de Nécrose Tumorale
<b>TNM :</b>	T tumeur N ganglion M métastase
<b>TRP :</b>	Tryptophane
<b>TTR:</b>	Transthyréline
<b>VBEH:</b>	Voies Biliaires Intra Hépatique
<b>VIH :</b>	Virus d'Immunodéficience Humain

# *INTRODUCTION*

## Introduction:

Les patients malnutris ont un risque élevé de mortalité, de complications postopératoires, et de séjour prolongé à l'hôpital. Cette malnutrition est si communément associée à la maladie tumorale du tube digestif qu'il est souvent considéré comme partie intégrante de l'évolution du cancer. Pour traiter ce genre de pathologie, on aura tendance parfois à une intervention chirurgicale ou le patient bénéficiera d'une résection tumorale: l'anastomose digestive qui se fait soit simultanément soit à distance (rétablissement de la continuité), elle est fréquemment pratiquée au niveau des services de chirurgie, et elle aboutit plus à des fins thérapeutiques que de diagnostiques. Bien qu'elle soit une opération banalisée, le risque de complications postopératoires existe et peut être fatale pour la survie du patient, parmi ces complications, la plus redoutable et qui peut mettre le pronostic vital en jeu c'est la fistule digestive d'où l'importance de prendre en considération l'état nutritionnel.

Parmi les paramètres biochimiques fréquemment utilisées dans l'évaluation de l'état nutritionnel, le dosage de l'albumine et de la préalbumine. La détermination de la préalbumine est beaucoup plus spécifique d'une malnutrition protéique par ailleurs, la diminution de sa concentration sérique est plus précoce que celle de l'albumine dont la demi-vie est relativement longue. La mesure de la concentration sérique de préalbumine est le meilleur témoin d'une malnutrition périopératoire.

L'objectif de notre travail est d'apprécier :

- L'altération de l'état nutritionnel préopératoire en chirurgie carcinologique.
- L'utilisation de préalbumine comme meilleur marqueur biochimique d'évaluation de l'état nutritionnel.
- L'importance de l'évaluation périopératoire de préalbumine chez les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie digestive.

# **Chapitre I**

## **Cancérologie digestive**

## **I. Cancérologie digestive :**

### **I.1. Historique de cancer :**

L'oncologie est la science qui s'intéresse à la cancérologie, diagnostic, prise en charge et accompagnement des malades atteints de cancer. Le cancer commence quand les cellules dans une partie du corps commencent à se développer anarchiquement et échappent au contrôle de l'organisme. Plusieurs différentes parties du corps peuvent être affectées par le cancer à l'origine de différents types de cancers (les cancers hématologiques, et les tumeurs solides qui peuvent intéresser les autres appareils du corps humain dont l'appareil digestif).

- **Les références les plus tôt au cancer :**

Une partie de la preuve du cancer la plus tôt est trouvée parmi des tumeurs osseuses fossilisées dans les momies humaines en Egypte antique, et des références à la même chose ont été trouvées en manuscrits antiques. La description osseuse de crâne comme vue dans le cancer de la tête et du col a été trouvée, aussi.

Bien que le cancer mot n'ait pas été employé, la description la plus ancienne de la maladie remonte environ à 3000 AJC, Elle est appelée le papyrus d'Edwin Smith et est une copie d'une partie d'un manuel égyptien antique sur la chirurgie de traumatisme. Elle décrit 8 cas des tumeurs ou ulcères du sein qui ont été traités par cautérisation avec un outil appelé l'exercice contre l'incendie.

- **ORIGINE DU MOT CANCER :**

Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe. C'est Hippocrate (460 -377 avant J-C) qui a été le premier à comparer le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. La tumeur est en effet centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe. Cette comparaison est reprise ultérieurement par Gallien (131-201 après J-C) qui a écrit une traite des tumeurs et décrit avec beaucoup de précision le cancer du sein.

- **Entre le XV<sup>ème</sup> et le XVIII<sup>ème</sup> siècle**

Cette période a connue des avancées dans la recherche scientifique avec une compréhension plus grande du fonctionnement du corps humain et de ses procédés de la maladie.

Les autopsies, faites par Harvey (1628), ont mené à une compréhension de la circulation du sang dans le corps.

Giovanni Morgagni de padoue a en 1761 régularisé des autopsies pour trouver la cause des maladies. Ceci a jeté les fondements pour l'étude du cancer aussi bien, c'était le chasseur écossais de John de chirurgien (1728-1703) qui a proposé que quelques cancers pourraient être guéris par la chirurgie. C'était presque un siècle plus tard que le développement de l'anesthésie a incité la chirurgie régulière pour les cancers « mobilisé » qui ne s'étaient pas écartés à d'autres organes

- **Le XIX<sup>ème</sup> siècle**

Rudolf Virchow, souvent appelé le fondateur de la pathologie cellulaire, a fondé la base pour l'étude pathologique des cancers sous le microscope.

Il a également développé l'étude des tissus issus de la chirurgie. Le pathologiste pourrait également dire au chirurgien si le geste a enlevé complètement le cancer(1).

## **I.2.Développement de tumeurs :**

Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases.

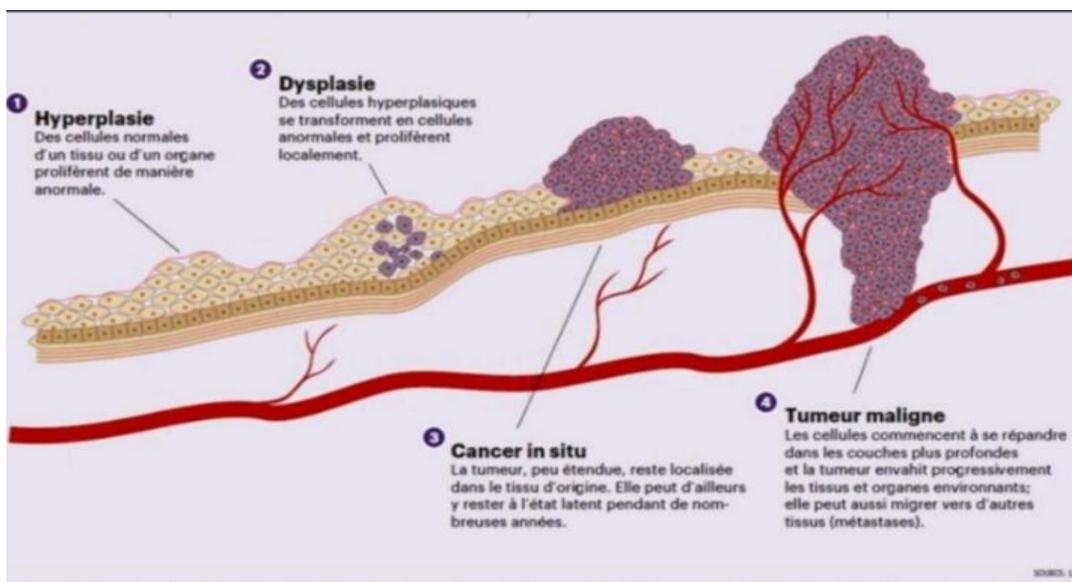
La cancérogenèse résulte d'une accumulation de plusieurs altération génétique irréversible Elle se déroule en trois phases :

- **L'initiation** : correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc...)
- **La promotion** : correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.

- **La progression** : correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique(2).

Dans l'évolution on distingue :

- **L'extension locale** : au niveau des épithéliums, la cancérisation passe par différentes séquences pour passer de l'épithélium normal à un épithélium hyperplasique puis dysplasique qui aboutit au cancer in situ puis invasif (figure 1)



**Figure1: Phases du développement du cancer(3).**

Dans le stade in situ, les cellules cancéreuses restent encore confinées dans l'épithélium. Il se caractérise en théorie par une absence de risque métastatique. Dans le **stade invasif**, les cellules cancéreuses atteignent les tissus voisins du fait de la pression exercée par la population cellulaire croissante, des capacités des cellules tumorales à franchir les barrières cellulaires et des réactions cellulaires croissantes, des capacités des cellules tumorales à franchir les barrières cellulaires et des réactions de l'hôte.

- **L'extension « à distance »** : l'extension métastatique est la caractéristique essentielle de la malignité d'une tumeur. Les cellules

- cancéreuses peuvent à tout moment quitter la tumeur principale, ces départs étant possibles dès le début de la croissance tumorale.
  - Par voie lymphatique, les cellules doivent aborder les ganglions qui peuvent les éliminer ou les accepter.
  - Par voie sanguine, les cellules doivent traverser l'adventice pour se fixer dans un tissu péri vasculaire, elles peuvent être détruites ou entreprendre un développement(4).

### I.3.DIFFERENTS TYPES DE CANCERS :

Derrière le terme **cancer** se "cachent" une **centaine de maladies différentes**, sans compter un grand nombre de sous-catégories, puisque chaque organe et chaque type de cellule peut être à l'origine d'une tumeur cancéreuse! Ainsi, il existe plusieurs formes différentes de cancers du sein, du poumon, du cerveau, etc.

Il n'existe pas moins de 200 types de cancers différents. On peut les répartir en 4 grandes catégories:

#### I.3.1.Les cancers solides :

Les tumeurs solides peuvent se développer dans n'importe quel tissu: peau, muqueuses, os, organes, etc. Ce sont les plus fréquents puisque, à eux seuls, ils représentent 90% des cancers humains. On distingue 2 types de tumeurs:

- les **carcinomes** sont issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes). Exemples: cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin, etc.
- les **sarcomes**, moins fréquents, sont issus de cellules des tissus conjonctifs (dits tissus de «soutien»). Exemples: cancers de l'os, du cartilage, etc.

#### I.3.2.Les cancers liquides ou sanguins :

On distingue 2 types de cancers dits liquides:

- les **leucémies** sont des cancers du sang et de la moelle osseuse. Les leucémies sont liées à la multiplication anarchique des cellules précurseurs (cellules immatures qui donneront naissance à des cellules «adultes») des globules blancs dans la moelle osseuse. Ces cellules vont ensuite envahir le sang.

- les *lymphomes* sont des cancers du système lymphatique: ganglions, mais aussi rate, foie, etc. Les lymphomes affectent les lymphocytes, un type de globules blancs. Il existe 2 grands types de lymphome, hodgkinien et non hodgkinien, dont les traitements et le pronostic sont différents.

### **I.3.3.Les cancers métastatiques ou disséminés :**

Un cancer métastatique ou disséminé signifie que les cellules cancéreuses ont migré à travers le corps, par la voie des vaisseaux sanguins ou lymphatiques et ont colonisé un ou plusieurs autre(s) tissu(s), loin de la tumeur d'origine. Différents organes peuvent être colonisés par ces métastases: os, foie, cerveau, poumon, etc. Mais la nature d'un cancer reste toujours déterminée par son point de départ.

### **I.3.4.Les cancers secondaires :**

Il arrive que certains traitements anti-cancer, indispensables pour guérir la maladie, puissent eux-mêmes provoquer l'apparition ultérieure de nouvelles cellules cancéreuses. Ce sont les cancers secondaires, consécutifs à un traitement.

Le type de cancer, sa localisation, son degré d'agressivité, ses manifestations cliniques et l'état de santé du patient déterminent la façon dont le cancer est traité(5).

## **I.4.cancers digestifs :**

### **I.4.1.Données épidémiologiques :**

- **Dans le monde :**

Les cancers de tube digestif sont en augmentation de fréquence depuis plusieurs années, les études épidémiologiques apportent des renseignements sur la fréquence de ces cancers et sur les facteurs d'environnement qui favorisent leur survenue. Les fortes incidences ont été rapportées dans les pays d'Asie d'Est et d'Europe alors qu'elles sont moins fréquentes en Afrique et en Amérique (Tableau 1) (6).

**Tableau 1 : L'incidence régionale des cancers digestifs dans le monde de l'année 2012(6)**

	Incidence	
	Hommes	Femmes
Est de l'Asie	83.7	40.6
Europe oriental	70.9	38.5
Europe occidental	65	39
Amérique du nord	51.1	34.4
Amérique du centre	25.9	22
Afrique	20	15.1

- **En Algérie :**

Les cancers digestifs sont les plus fréquents après le cancer du poumon chez l'homme (représentent 25%) et les cancers génitaux chez la femme (représentent 17.5%).

**Tableau 2 : Répartition des cancers digestifs en Algérie entre 1975 et 2014(7).**

Auteur / Organe	Yaker Ana-path (1975) 2157 cas	Illoul Hopital (1983) 2470 cas	Abid Alger (1986) 734 cas	Registre Alger (2006) 710 cas	Registre Alger (2011) 1051 cas	Registre Alger (2014) 229 cas	Rang
Œsophage	4.0%	3.2%	2.0%	2.6%	2.4%	1.7%	7
Estomac	30.8%	37.0%	28.7%	23.9%	21.5%	24.0%	2
Grêle	2.3%	6.7%	8.8%	3.2%	1.8%	0.8%	6
Colorectal	27.3%	33.2%	26.0%	50.3%	52.7%	52.0%	1
Foie	17.6%	7.6%	6.0%	3.4%	5.7%	5.7%	5
VBEH	10.8%	10.8%	13.2%	11.4%	7.9%	8.3%	3
Pancréas	2.5%	1.6%	7.1%	5.0%	8.0%	7.4%	4

- Jusqu'aux années 80, c'était le cancer gastrique qui arrivait au 1<sup>er</sup> rang des cancers digestifs.

- Les cancers des voies biliaires extra hépatiques occupent une place relativement importante.

En Blida la situation Epidémiologique du cancer digestif pour l'année 2018 :

❖ Le cancer colo –rectal chez l'homme :

Effectif : 88 cas incidents

Incidence Brute : 16,9 pour 100000 habitants

Incidence standardisée : 16,2 pour 100000 habitants.

❖ Le cancer colo –rectal chez la femme :

Effectif : 64 cas incidents

Incidence Brute : 12 ,5 pour 100000 habitants

Incidence standardisée : 11,7 pour 100000 habitants(8).

## I.4.2.Les tumeurs de tube digestif :

Les cancers digestifs peuvent se développer sur tout le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, colon, rectum, anus) ainsi que dans les organes annexes connus comme le foie, le pancréas et les voies biliaires (9).

### I.4.2.1.Le cancer de l'œsophage :

Il résulte du développement de cellules cancéreuses dans le tissu de l'œsophage. La majorité des cancers de l'œsophage sont des cancers épidermoïdes développés à partir de l'épithélium avec différenciation glandulaire(10). Il est associé à un mauvais pronostic, sa sévérité est liée au diagnostic tardif le plus souvent à un stade de métastase(11).

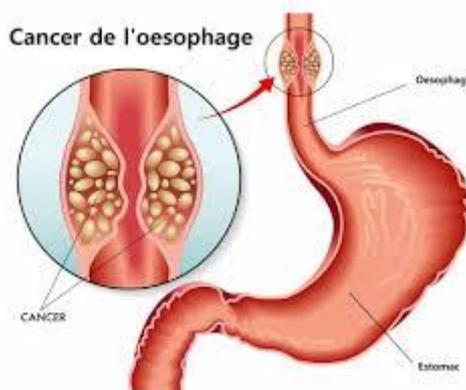


Figure2: Cancer de l'œsophage (12)

### I.4.2.2. Le cancer de l'estomac :

Le cancer de l'estomac ou cancer gastrique se développe à partir d'une cellule de l'estomac initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique à partir des structures histologique de l'estomac (tumeurs primitives) ou provenant d'autres organes (tumeurs secondaires) (13).

Les cancers de l'estomac sont classés en fonction de leur répartition anatomique, on distingue trois types : tumeur du cardia, tumeur du corps (fundus), et tumeur de l'antre (distale) (14).

Une classification selon le type histologique : l'adénocarcinome est la forme la plus fréquente présente chez plus de 90% des patients, se développe à partir des cellules de la couche interne de l'estomac (la muqueuse).

Les autres tumeurs gastrique sont plus rares comprennent des tumeurs stromales, des tumeur endocrines, des lymphomes et des sarcomes(15).

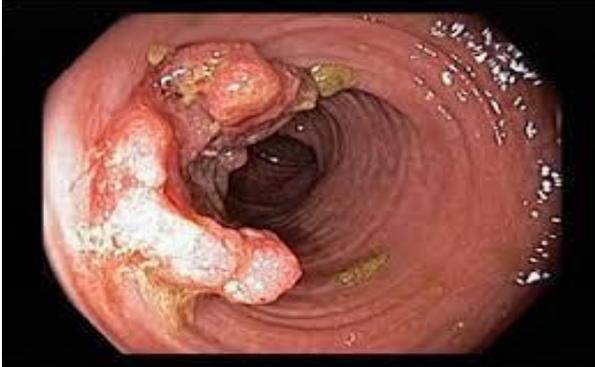


**Figure 3 : Cancer de l'estomac(16).**

### I.4.2.3. Le cancer colorectal :

Le cancer colorectal (CCR) regroupe le cancer du côlon et celui du rectum. Il se développe à partir des cellules de la muqueuse intestinale. La première étape dans le développement d'un CCR est l'apparition à la surface de l'épithélium du colon ou du rectum, d'une hyper prolifération cellulaire. La prolifération cellulaire anormale tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype. Dans la majorité des cas, le CCR provient d'un polype adénomateux dégénéré.

Un adénome est une lésion néoplasique qui peut évoluer vers un cancer. Deux tiers de tous les carcinomes colorectaux sont localisés à l'intérieur du colon sigmoïde, un tiers environ est limité au **rectum**(17).



**Figure 4 : Cancer colorectal(18)**



**Figure 5: Cancer du rectum(19).**



**Figure 6 : Cancer colorectal(19).**

### **I.4.2.4.Le cancer du foie :**

Le cancer du foie correspond à la formation d'une tumeur dans les tissus du foie. Il existe différents types de cancers du foie selon la nature des cellules cancéreuses. Certains se développent dans le foie ou tumeurs dites primaires, ou présente une métastase d'un autre cancer du sein, du poumon du rein ou du colon ..... dans ce cas elles sont appelées tumeurs secondaires. Parmi les cancers primaires du foie, on distingue :

- **Le carcinome hépatocellulaire (ou hépatocarcinome) CHC :** ce sont des tumeurs malignes intra hépatiques qui représentent 90% de tous les cas. Il se

développe préférentiellement sur un foie cirrhotique à partir des hépatocytes, cellules majoritaires du foie.

Plus rarement, d'autres tumeurs peuvent se développer, comme :

- **Cholangiocarcinome** : se développe à partir des cellules des voies biliaires.
- **L'angiosarcome** : se développe à partir des cellules des vaisseaux sanguins intra-hépatiques.
- **L'hépatoblastome** : ce sont des tumeurs de l'enfant, se développe à partir des cellules embryonnaires du foie(20).

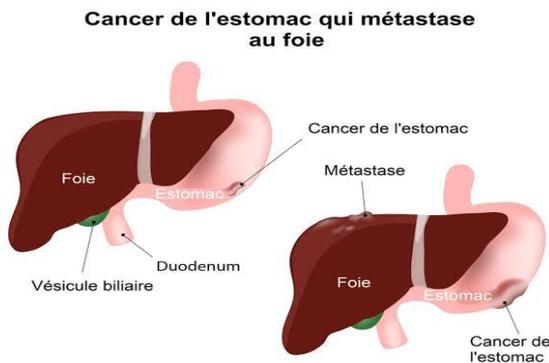


Fig 7:Cancer du Foie (21)



Fig 8: Métastases au foie(22)

### I.4.2.5.Le cancer de la vésicule biliaire :

Le cancer de vésicule biliaire est le plus fréquent parmi les cancers de la voie biliaire, c'est une tumeur agressive, son incidence est variable en fonction de la région géographique(23). Les tumeurs de la vésicule sont primitives. Les extensions métastatiques à cet organe sont très rares ; elles proviennent le plus souvent d'un mélanome.Les métastases d'origine rénale sont exceptionnelles(24).

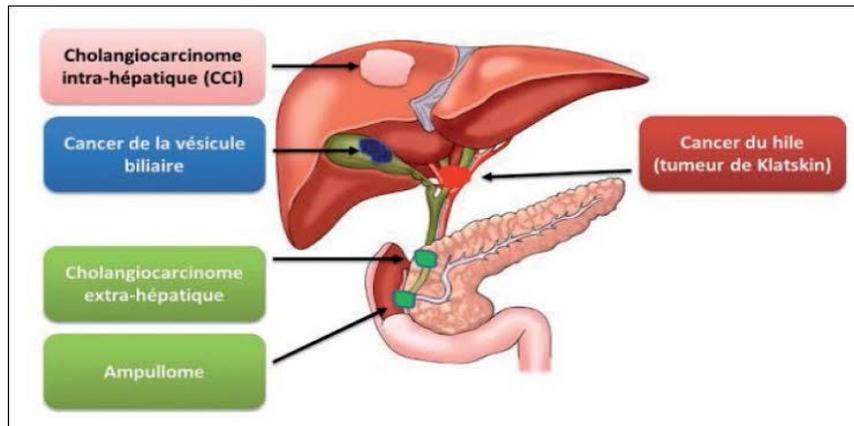


Fig 09 :Représentation des différentes localisations possible des CVB(25).

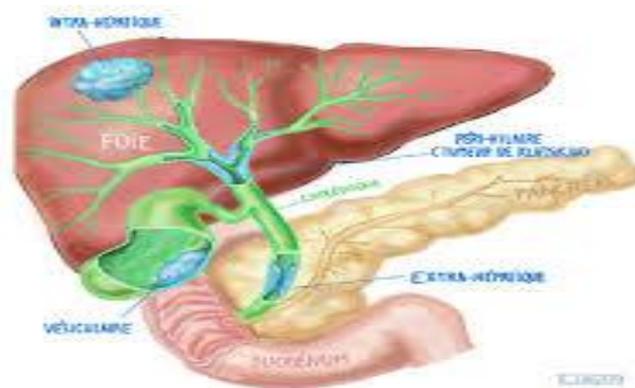


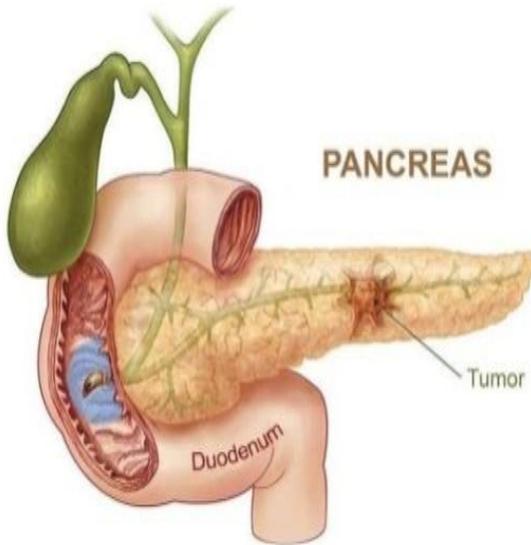
Fig10 : tumeur du voie biliaire(26).

### I.4.2.6.Le cancer du pancréas :

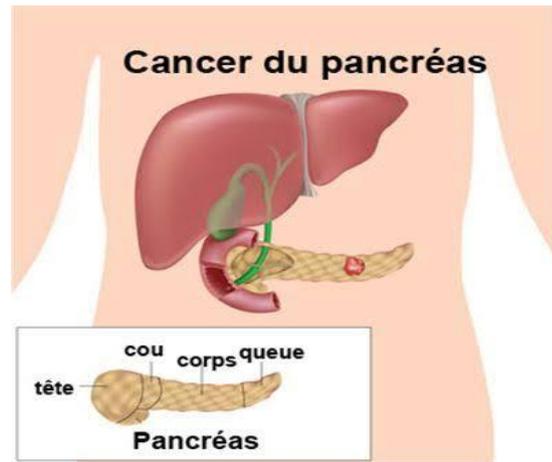
Un cancer apparaît lorsque des cellules du pancréas se développent et se multiplient de manière anarchique et incontrôlée jusqu'à former une tumeur maligne. La plupart des tumeurs se situent sur la tête du pancréas, partie de l'organe proche de l'intestin. Le cancer du pancréas non traité se propage aux organes voisins et aux vaisseaux sanguins. Un cancer qui se développe dans le pancréas se divise en deux grandes catégories :

- **Les cancers du pancréas endocrine** (la partie qui produit l'insuline et d'autres hormones) sont appelés «ilots » ou « tumeurs pancréatiques neuroendocrines ou PNET »(27).
- **Les cancers du pancréas exocrine** (la partie qui fabrique les enzymes). Les cancers des ilots de Langerhans sont rares et se développent généralement lentement par rapport au cancer pancréatique exocrine. Les tumeurs des ilots pancréatiques libèrent souvent des hormones dans la circulation sanguine et sont

en outre caractérisées par les hormones qu'elles produisent (insuline, glucagon, gastrine et autre hormones). Les cancers du pancréas exocrine (cancers exocrine) se développent à partir des cellules qui tapissent le système de canaux qui délivrent des enzymes à l'intestin grêle et sont communément appelés adénocarcinomes pancréatique(27). Le cancer du pancréas correspond dans 90% des cas à un adénocarcinome exocrine (28).



**Fig11 : Tumeur du pancréas(29)**



**Fig12 : Le cancer de pancréas(30).**

### **I.4.2.7.Le cancer de l'intestin grêle :**

Les tumeurs cancéreuses de l'intestin grêle sont très rares. L'adénocarcinome est la forme la plus fréquente de tumeur de l'intestin grêle. Les adénocarcinomes se forment à partir des cellules glandulaires situées dans la paroi de l'intestin grêle(31).



**Figure 13 : Cancer de l'intestin grêle(32).**

### **I.4.3. La prise en charge du cancer digestif :**

#### **I.4.3.1. Prise en charge médicale globale :**

Le suivi du cancer digestif s'intègre dans une prise en charge médicale globale, qui repose notamment sur:

- La surveillance des complications tardives.
- Prise en charge des comorbidités du patient.
- Le contrôle des symptômes.
- Evaluation et correction de l'état nutritionnel.
- Un soutien psychologique.
- Sevrage d'alcool et de tabac.

#### **I.4.3.2. Traitements selon le type de cancer digestif :**

Il existe différentes options thérapeutiques pour les différentes tumeurs pouvant apparaître dans les organes et influant sur le bon fonctionnement du système digestif.

- **Traitement du cancer du pancréas :**

Selon le type de cancer et d'autres raisons et facteurs, il existe plusieurs options thérapeutiques: la chirurgie, la chimiothérapie, des médicaments spécifiques pour le traitement du cancer du pancréas, la radiothérapie et les traitements d'ablation.

- **Traitement du cancer de l'œsophage :**

Selon le stade dans lequel le cancer de l'œsophage est détecté.

En cas d'état primaire, une chirurgie (oesophagectomie) ayant pour objectif de retirer la région affectée de l'œsophage, pouvant également, en fonction de certains facteurs, opter pour une chimiothérapie et une chimio radiothérapie après une chirurgie si les cellules cancéreuses n'ont pas été éliminées. Aux stades avancés (s'étendant aux organes ou aux ganglions lymphatiques), une chimiothérapie peut être administrée pour maîtriser les symptômes ainsi que d'autres traitements, tels que les traitements ciblés ou palliatifs.

- **Traitement du cancer du foie :**

Prendre en compte des facteurs variables tels que l'extension ou le stade de la maladie, ainsi que l'état général du foie. Les options de traitement peuvent passer par une intervention chirurgicale (greffe du foie ou hépatectomie partielle), une radiothérapie, une chimiothérapie, une ablation ou une embolisation de la tumeur.

- **Traitement du cancer de l'estomac :**

Il peut traiter à la fois un cancer de l'estomac à l'état primaire et celui qui vient d'être détecté et peut également traiter un cancer de l'estomac à un stade avancé. Dans le premier cas, chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie de la tumeur à l'estomac sont généralement associées. Dans les cas très avancés qui ne guérissent pas, une intervention chirurgicale peut être appliquée pour prévenir les obstructions de l'estomac, ainsi qu'une chimiothérapie et une radiothérapie pour contrôler l'état et soulager les symptômes. Également envisager la possibilité de médicaments d'immunothérapie.

- **Autres traitements :**

Radiothérapie, chimiothérapie et autres traitements du cancer de l'intestin grêle (les cas de patients atteints de ce cancer sont rares) et d'autres liés au système digestif (cancer du côlon, du rectum, etc.)(33).

### **I.4.4.Evolution et pronostic :**

Les cancers digestifs sont généralement de mauvais pronostic à cause d'un retard diagnostic (le diagnostic se fait généralement au stade avancée de métastase qui est le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs digestives) avec l'ensemble de complications et répercussions sur l'état de santé du patient notamment sur l'état général et l'état nutritionnel du patients aggravées par les effets secondaires des thérapeutiques lourdes et cela sans oublier de parler du retentissement psychosocial du cancer(34).

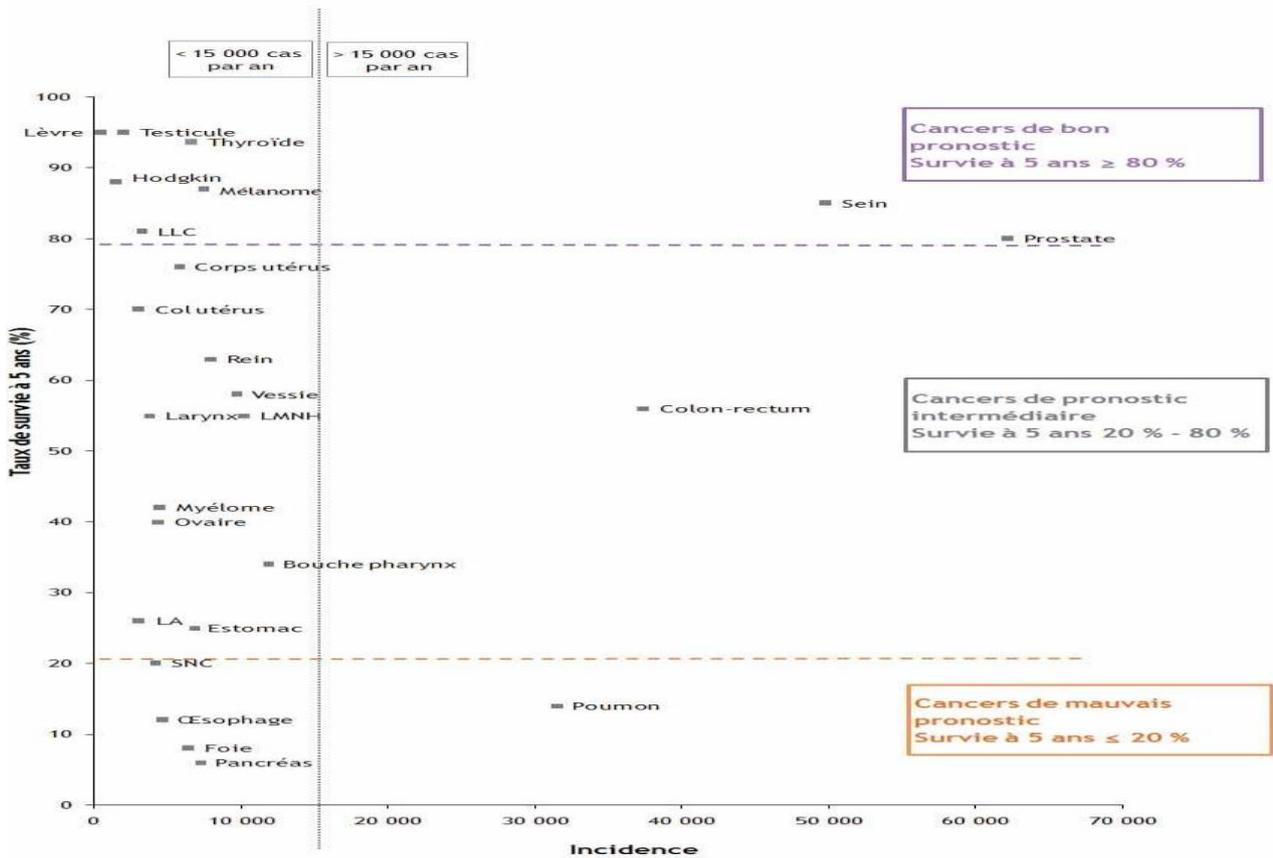


Figure14 : survie relative à 5 ans de 25 localisation de cancer en fonction de leur incidence annuelle (34) (données Françaises).

### I.4.4.1. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques qui sont pris en compte dans la décision thérapeutique du cancer digestif sont :

- Le stade tumoral TNM clinique qui est déterminé à partir du scanner et ou de l'écho-endoscopie.

- L'âge physiologique.

- L'état général et nutritionnel.

- Les comorbidités.

### **I.4.5.Effets indésirables et complications des traitements :**

- Complications liées à la chirurgie :

-Un amaigrissement.

-Un déficit en vitamine B12 en cas d'une gastrectomie totale.

-Ulcère anastomotique ou autres complications (hémorragie, perforation, fistule).

-Le syndrome du petit estomac et ledumping syndrome.

-Diarrhées et altération de la qualité de vie.

-Une œsophagite par reflux biliaire, dyspepsie.

-Troubles psychologiques, anxiété, fatigue.

- Complications liées à la radiothérapie :

-Nausées, vomissements et diarrhée.

-Une dénutrition.

-Troubles fonctionnels intestinaux chroniques(34).

**Tableau 3 : comparaison des taux de survie relative à 5 ans des cancers du tube digestif en Europe (période 1992-1994)(34).**

	Œsophage	Estomac	Colon	Rectum
Allemagne	12 %	30 %	55 %	52 %
Angleterre	10 %	14 %	47 %	46 %
Danemark	5 %	13 %	47 %	45 %
Espagne	14 %	30 %	56 %	52 %
Estonie	4 %	20 %	40 %	32 %
Finlande	8 %	25 %	55 %	51 %
France	11 %	26 %	60 %	59 %
Italie	9 %	27 %	53 %	50 %
Hollande	9 %	21 %	54 %	55 %
Norvège	6 %	20 %	53 %	55 %
Pologne	4 %	13 %	30 %	30 %
Portugal	–	22 %	44 %	41 %
Slovaquie	3 %	15 %	43 %	32 %
Slovénie	6 %	18 %	40 %	36 %
Suède	9 %	19 %	54 %	55 %
Suisse	13 %	30 %	56 %	57 %

## **Chapitre II**

### **La préalbumine / transthyrétine(TTR)**

## II. La préalbumine/transthyrétine(TTR) :

### II.1.Définition :

La TTR a été découverte en 1942 dans le liquide céphalo-rachidien humain (LCR) et dans le sérum. Comme c'était la seule protéine qui a migré avant l'albumine lors de l'électrophorèse, elle a été nommée "préalbumine" ou PA(35).

La TTR est une protéine globulaire non glycosylée d'une masse moléculaire de 54,98 kDa. Avec une molécule complexée rétinol- bindingprotein (RBP ; 21 kDa), la masse totale est d'environ 76 kDa, ce qui est encore assez petit pour diffuser hors de l'espace vasculaire aussi facilement que l'albumine (66,3 kDa) ou la transferrine (79,6 kDa); un peu moins de 50 % de chacune de ces protéines est normalement intravasculaire en conséquence(36).

### II.2. Structure de la préalbumine :

La préalbumine est formée de 4 sous-unités, dont l'une fixe d'une manière non covalente une chaîne polypeptidique supplémentaire, la protéine liant le rétinol (RBP « retinol-bindingprotein »). La préalbumine transporte ainsi le rétinol, mais elle véhicule aussi un tiers de la thyroxine du sang(37)]. Elle est retrouvée principalement dans le plasma à la concentration de 320mg/l chez l'homme et 280mg/l chez la femme et dans le LCR où elle représente environ 20% des protéines. Chaque sous-unité est constituée d'une unique chaîne polypeptidique de cent vingt-sept acides aminés, pour une masse moléculaire de 13.775 Da, dont la séquence a été complètement déterminée(38).

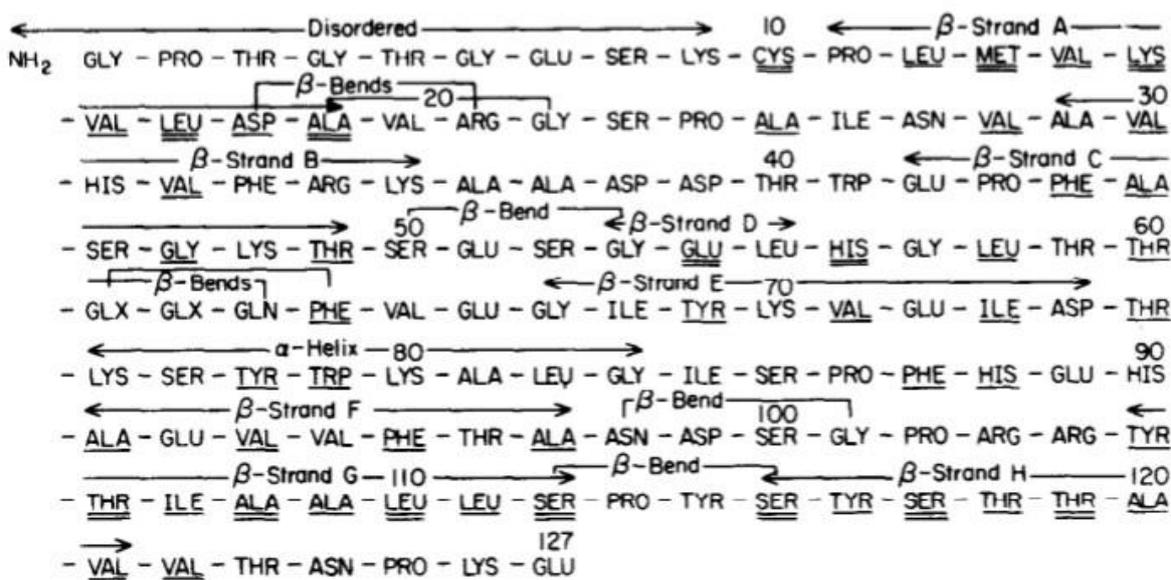


Figure 15 : enchaînement des acides aminés d'une sous-unité de préalbumine(39).

## La Préalbumine / Transthyréline(TTR)

L'acide aminé tryptophane abonde dans la préalbumine et la proportion des acides aminés essentiels aux non-essentiels est la plus élevée dans la préalbumine par rapport à toute autre protéine dans le corps. Ainsi, la préalbumine devient un marqueur unique pour démontrer la synthèse de protéine(40).

Les monomères s'associent d'abord en dimères, deux dimères s'associant ensuite pour constituer la transthyréline mature. La structure dans l'espace de la transthyréline a été déterminée en 1974 par analyse cristallographique aux rayons X(38).

### La transthyréline

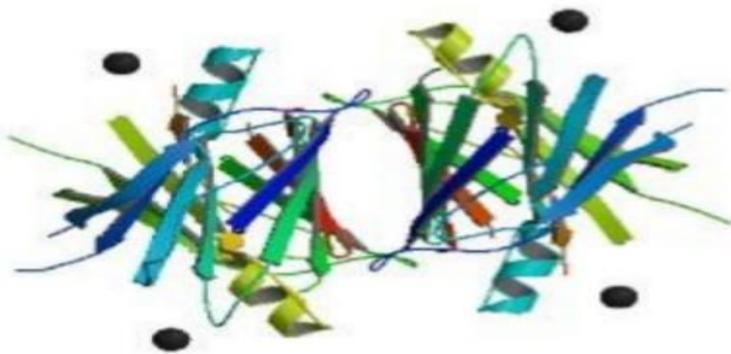


Figure 16: Structure tridimensionnelle de la transthyréline(41).

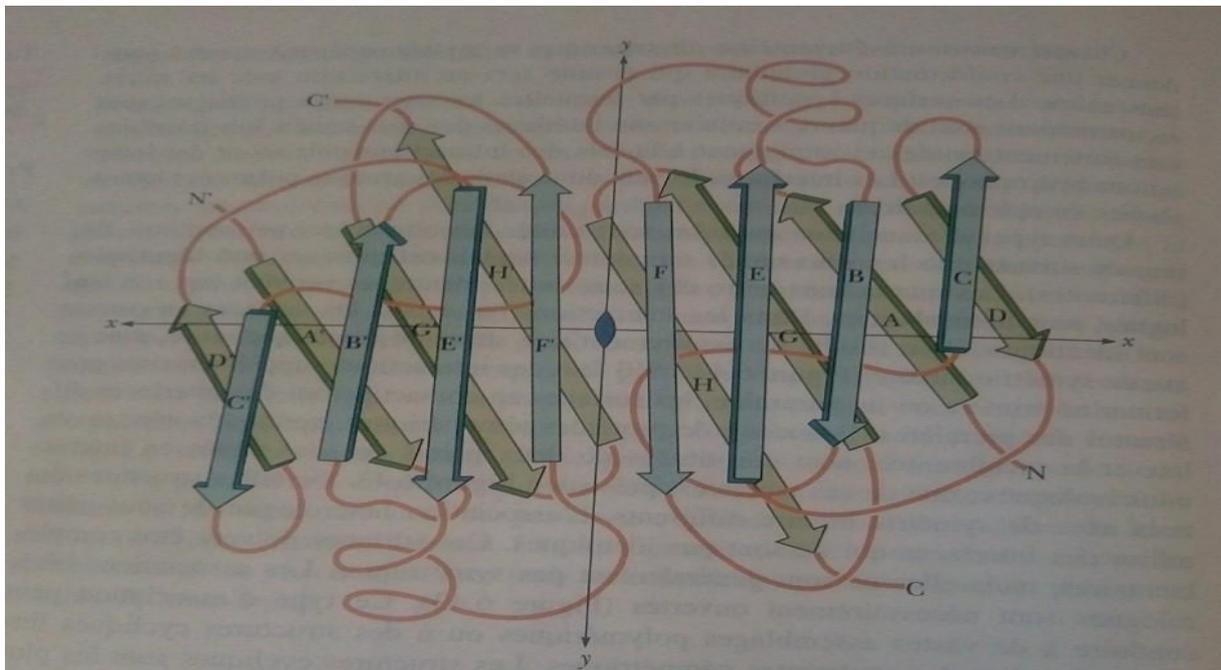
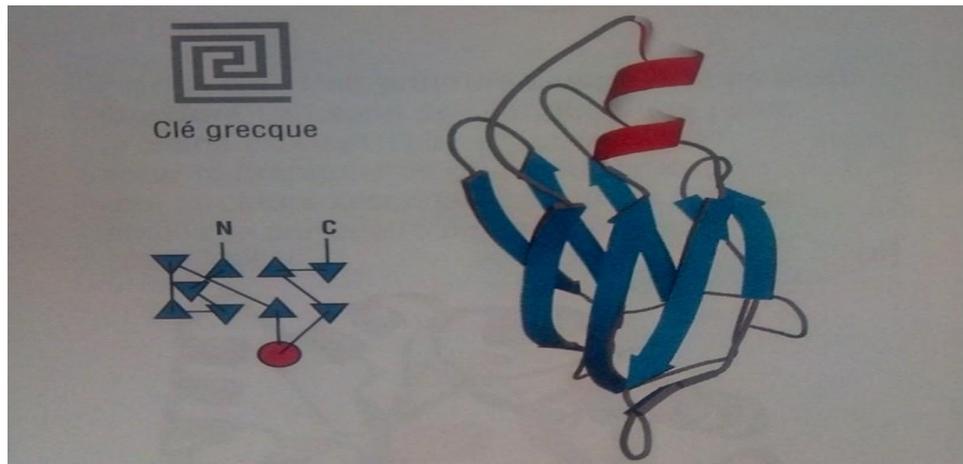


Figure 17: Squelette polypeptidique de la préalbumine, un dimère(42).

## La Préalbumine / Transthyrétine(TTR)

Les deux feuillets  $\beta$  des protomères s'associent de façon à former une continuité. La structure tétramérique se forme ensuite par des interactions isologues entre les chaînes latérales qui s'étendent vers l'extérieur des feuillets **D' A' G' H' HGAD** de chacun des dimères. Ces derniers s'assemblent presque à angle droit. (Jane Richardson)(42).

À l'état natif, plus de la moitié de la chaîne polypeptidique a une structure en feuillets bêta. Chaque monomère contient deux feuillets bêta, chacun étant constitué de quatre brins antiparallèles(38).



**Figure 18 : La préalbumine un exemple de domaine bêta constitué de motifs en clé grecque(43).**

Cette structure explique sa tendance à constituer des dépôts amyloïdes particulièrement stables et résistant à toutes les attaques. Au centre du tétramère se trouve une poche où peuvent se fixer deux molécules d'hormones thyroïdiennes. La transthyrétine est retrouvée dans de nombreuses espèces et a été fortement conservée au cours de l'évolution(38).

### **II.3. génétique de la préalbumine :**

Le gène de la TTR a été localisé en 18q11.2-12.1, donc sur le chromosome 18. Le gène a été isolé et entièrement séquencé en 1985. Il a une longueur de 6.9kb et est constitué de quatre petits exons (de respectivement 95, 131, 136 et 253pb)(38).

Il existe plus de 100 variantes génétiques connues, dont quelques-unes avec des affinités de liaison augmentées ou diminuées pour les hormones thyroïdiennes mais une euthyroïdie clinique. De nombreuses variantes génétiques sont associées au dépôt d'amyloïde dans les tissus, ce qui entraîne un groupe d'amyloses héréditaires autosomiques dominantes.

## La Préalbumine / Transthyréline(TTR)

Les concentrations plasmatiques de TTR sont essentiellement normales dans ces troubles et ne sont pas utiles au diagnostic ; cependant, certaines variantes présentent une mobilité électrophorétique altérée(36).

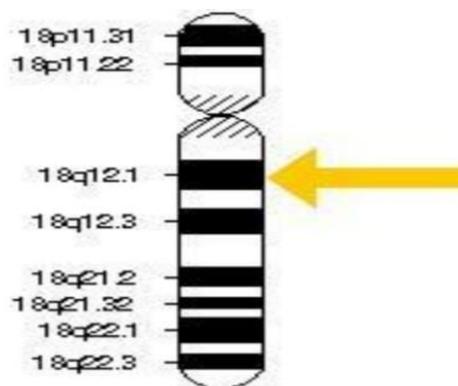


Figure19 : Gène de la transthyréline sur le bras long du chromosome18(44).

### II.4.Synthèse de la préalbumine :

#### II.4.1. Sites de synthèse de la transthyréline :

##### II.4.1.1. Foie :

La TTR est synthétisée par le foie et sécrétée dans le sang, où il se lie au TH et au RBP-rétinol. Ainsi, la TTR hépatique est impliquée dans la distribution des TSH et du rétinol dans tout le corps via le sang(35).

La synthèse de la préalbumine dépend directement du bon fonctionnement du foie et de l'apport récent en protéines et en calories de l'alimentation.

Le zinc est nécessaire pour la synthèse de la préalbumine, de faibles niveaux se produisent en cas de carence en zinc(45).

##### II.4.1.2.Plexus choroïde :

La TTR est synthétisée par les cellules épithéliales du plexus choroïde et sécrétée dans le LCR. Ce TTR est impliqué dans le mouvement de T4 (mais pas T3) du sang vers et à l'intérieur du cerveau(35). Elle est d'origine ventriculaire .Sa concentration est plus

importante dans le liquide cisternal ou ventriculaire que dans le liquide lombaire, où elle peut même disparaître en cas de blocage de la circulation rachidienne(37).

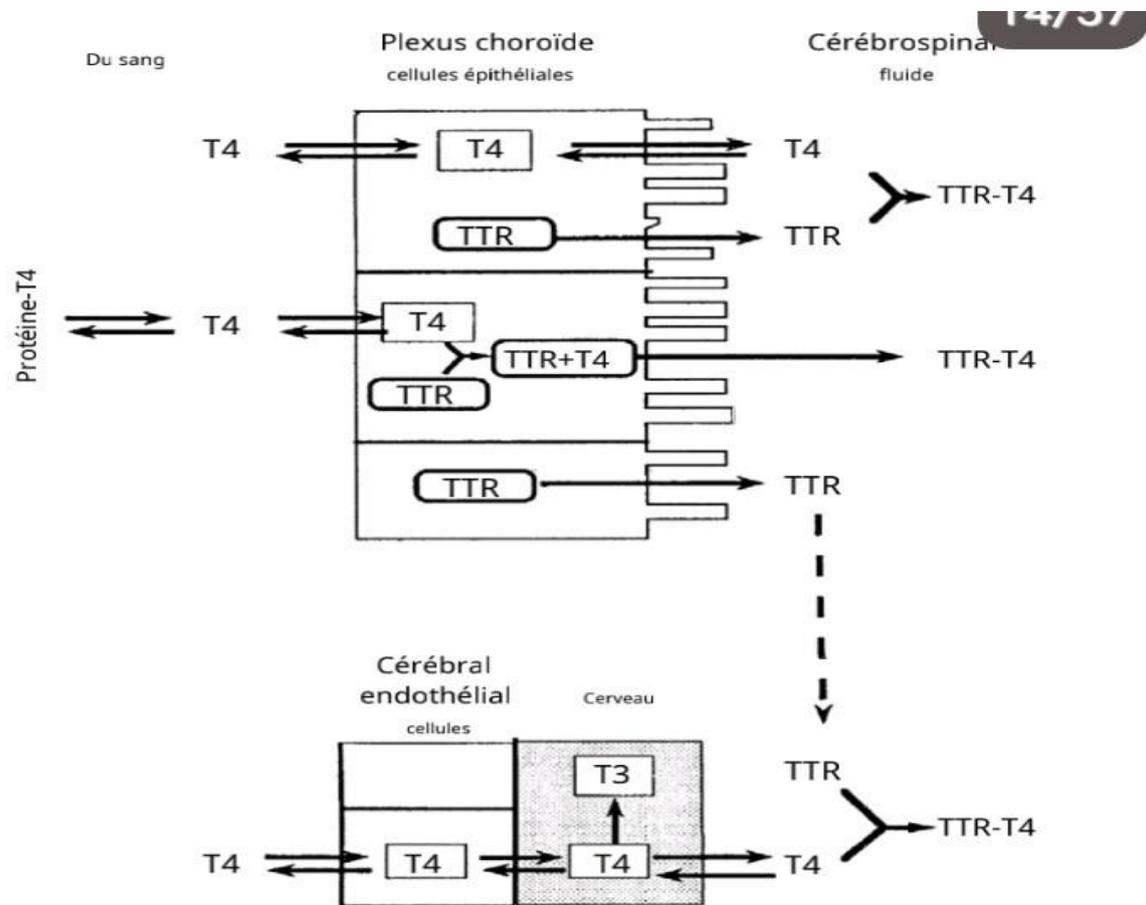


Figure 20: Modèle de transport de la T4 dans le LCR médié par la TTR via le plexus choroïde T4(35).

### II.4.1.3. Sac vitellin viscéral et placenta :

La TTR et la RBP sont sécrétées à travers la membrane basolatérale vers la circulation fœtale et ont suggéré que le sac vitellin viscéral pourrait être la source de protéines plasmatiques pour le fœtus avant le fonctionnement du foie fœtal. La synthèse de TTR a également été démontrée dans le placenta humain, où il a été proposé d'être impliquée dans le transfert des TSH de la mère au fœtus.

### II.4.1.4.Épithélium pigmentaire rétinien et ciliaire :

La TTR est synthétisée par l'épithélium pigmentaire rétinien et sécrétée à travers la membrane apicale dans la matrice extracellulaire, avec la RBP synthétisée par l'épithélium

pigmentaire rétinien. Il a été proposé que la TTR et la RBP synthétisées par l'œil soient impliquées dans l'administration de rétinol aux cellules de Müller et amacrines, où il est converti en rétinol, qui est nécessaire à la fonction photoréceptrice. Plus récemment, la synthèse de TTR par l'épithélium pigmentaire ciliaire a été identifiée, à environ un tiers les niveaux trouvés dans l'épithélium pigmentaire rétinien.

### II.4.1.5. Intestin, pancréas et méninges :

La synthèse de la TTR a été décrite dans les intestins humains au cours du développement fœtal. La synthèse de TTR dans le pancréas (îlots de Langerhans) a été décrite dans plusieurs études. Refai et al décrit un rôle de la TTR dans la promotion du glucose induit des augmentations de la concentration en ions calcium cytoplasmique et de la libération d'insuline dans la cellule bêta pancréatique. Un rôle du tétramère TTR dans la protection contre l'apoptose des cellules bêta a également été proposé, ayant des implications pour le diabète de type 1. Blay et al décrit des niveaux extrêmement bas de synthèse de TTR par les méninges(35).

- **Remarque :**

Essentiellement tout la TTR plasmatique est synthétisé par les cellules du parenchyme hépatique ou, dans la vie fœtale par endothélium du sac vitellin. De petites quantités de TTR sont également synthétisées par le plexus choroïde, le pancréas et la rétine, mais celles-ci n'affectent probablement pas la concentration en protéines sériques.

- **Le contrôle de la synthèse de la TTR :**

Le contrôle de la synthèse par le foie dépend du facteur nucléaire C/EBP, qui est homologue au facteur nucléaire de l'interleukine-6 (IL-6). Lorsqu'elle est stimulée par des cytokines en phase aiguë telles que l'IL6 qui **augmente** la synthèse des réactifs positives la phase aiguë, y compris CRP, sérum amyloïde-A,  $\alpha$ 1-antitrypsine...etc. L'ARNm de la TTR est significativement régulé à la baisse, ce qui entraîne une diminution de la synthèse et des concentrations plasmatiques, comme c'est également le cas pour l'albumine et la transferrine(36).

### II.5.Catabolisme de la transthyréline :

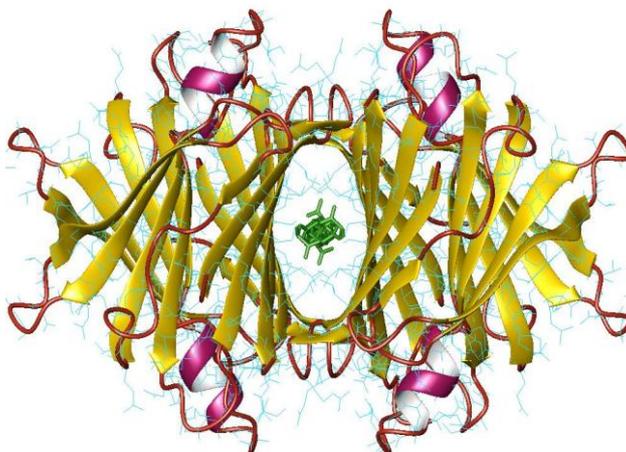
La TTR est catabolisée principalement par le foie et par la perte d'excrétion via les reins(36). (Elle est métabolisée au niveau du tubule proximal et par conséquent, elle voit son taux sérique majoré par l'insuffisance rénale chronique(46), et le tractus gastro-intestinal. Sa demi-vie biologique est d'environ 2,5 jours et n'est pas altérée par le stress ou l'inflammation aiguë(36).

### II.6.Fonction de la transthyréline :

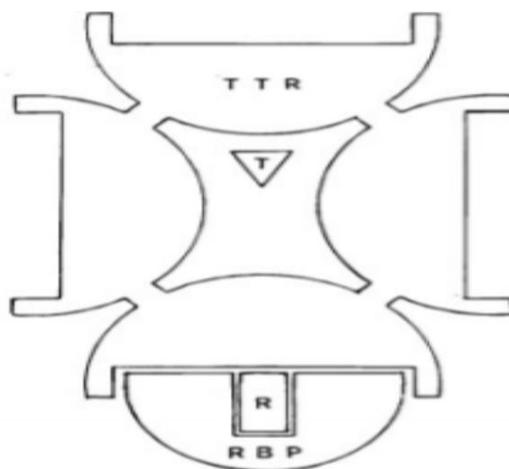
La transthyréline a d'abord été appelée préalbumine parce qu'elle migre devant l'albumine dans les électrophorèses des protéines. Son nom a été modifié ultérieurement afin qu'il reflète sa fonction. C'est une des rares protéines sériques à ne pas être glycosylée. La transthyréline a un rôle de transport de deux types de molécules :

➤ Les hormones thyroïdiennes, d'où son nom, il s'agit principalement de la thyroxine, la tri-iodothyronine étant transportée aussi mais en beaucoup plus faible proportion.

➤ Une protéine, la Retinol-Bindingprotéin (RBP) qui, comme son nom l'indique est une protéine qui fixe et transporte le rétinol. Elle se fixe sur la face externe de la transthyréline(38).



**Figure 21 : Tétramère de transthyréline humaine complexée avec la thyroxine (en vert ; PDB 2ROX)(45).**



**Figure22 : Schéma de la disposition structurale des molécules de transthyréline (TTR), retinol-bindingprotein (RBP), rétinol (R) et thyroxine (T) au sein du complexe trimoléculaire circulant(47).**

La presque totalité de la RBP plasmatique est fixée à la transthyréline alors que seulement environ 15% de la thyroxine plasmatique est associée à la transthyréline. Elle pourrait jouer un rôle dans le passage de la thyroxine au travers de la barrière méningée. Elle paraît cependant ne pas être indispensable puisque les souris transgéniques dépourvues de transthyréline semblent se porter parfaitement(38).

La TTR dans le LCR et le liquide interstitiel est impliquée dans la distribution de TH aux cellules souches et aux cellules progénitrices dans le cerveau, qui exigent TH pour la régulation du cycle cellulaire(35).

### **II.7. Le dosage de préalbumine :**

#### **II.7.1. Prélèvement :**

2 à 5 ml de sang recueilli sans anticoagulant(48).

##### **II.7.1.1. Conditions de prélèvement :**

- Prélèvement de sang veineux (en général au pli du coude).
- Le tube de prélèvement peut éventuellement contenir un anticoagulant.
- Il n'est pas indispensable d'être à jeun.

- Indiquer d'éventuels traitements en cours(49).

### **II.7.1.2.Délai d'exécution :**

C'est un examen qui n'est pas fait en routine tous les jours, et se conserve bien au laboratoire ; le délai d'exécution de cet examen varie de 2 à 7 jours, en fonction de l'activité du laboratoire(48).

Le dosage de la préalbumine s'effectue dans le sérum. Il doit être limpide et peut être conservé à +4°C pendant 1 mois ou à -20°C pendant 1 an évitant des cycles de décongélation /congélation(47).

### **II.7.2.Techniques de dosages :**

Seules les techniques immunochimiques spécifiques sont reproductibles :

#### **II.7.2.1.l'immunoprécipitation (IP) en milieu liquide :**

Est la technique qui permet la précipitation d'un antigène (protéine) en solution par un anticorps qui agglutine spécifiquement une protéine particulière. On l'utilise pour isoler et concentrer une protéine précise parmi des milliers d'autres(45).

Puis on effectue une mesure néphélométrique (cette technique consiste à mesurer l'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon pour le relier à une concentration (45)), ou turbidimétrique (est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Elle fait partie de la photométrie des milieux troubles(45)).

#### **II.7.2.2.L'immunoprécipitation en milieu gélifié (immunodiffusion radiale) :**

Est plus longue mais reste encore utilisée(47).

Un nouveau matériau de référence international pour les protéines sériques (CRM 470) a été introduit en 1993-1994 en partie à cause des grandes différences dans les valeurs des protéines sériques utilisées par divers fabricants. La valeur de concentration pour la transthyréline dans le CRM 470 a été attribuée à partir du TTR hautement purifié et hautement caractérisé, en utilisant une méthode de transfert de valeur très précise. On espérait que les valeurs d'essai entre les fabricants et entre les laboratoires convergeraient après

## La Préalbumine / Transthyrétine(TTR)

---

introduction de ce matériel ; cependant, les programmes nationaux et internationaux de contrôle de la qualité continuent de montrer des variations significatives. Une récente enquête internationale sur le contrôle de la qualité a montré des coefficients de variation (CV) entre laboratoire allant de 12% à 20% (WhicherJW , Milford Ward A , Johnson AM, données non publiées) ; ainsi une concentration dosée peut être jusqu'à 50% ou plus au-dessus ou en dessous de la vraie valeur. Ce niveau élevé d'incertitude des valeurs est lié en partie aux concentrations sériques relativement faibles de TTR, aux différences de spécificité et de réactivité des antisérums et au transfert inexact des valeurs vers les calibrateurs et les contrôles par certains fabricants. Reste à voir si ces problèmes seront un jour résolus de manière adéquate(36).

# **CHAPITRE III**

**Intérêt du dosage de la préalbumine au  
cours de la préparation nutritionnelle  
préopératoire chez les malades porteur  
d'un cancer digestif**

### III-Intérêt du dosage de la préalbumine au cours de la préparation nutritionnelle préopératoire chez les malades porteur d'un cancer digestif :

#### III.1.Physiopathologie de la dénutrition cancéreuse:

La malnutrition est si communément associée à la maladie tumorale qu'elle est considérée comme partie intégrante de l'évolution des cancers(50).

La prévalence globale est de l'ordre de 40% au moment du diagnostic(51).

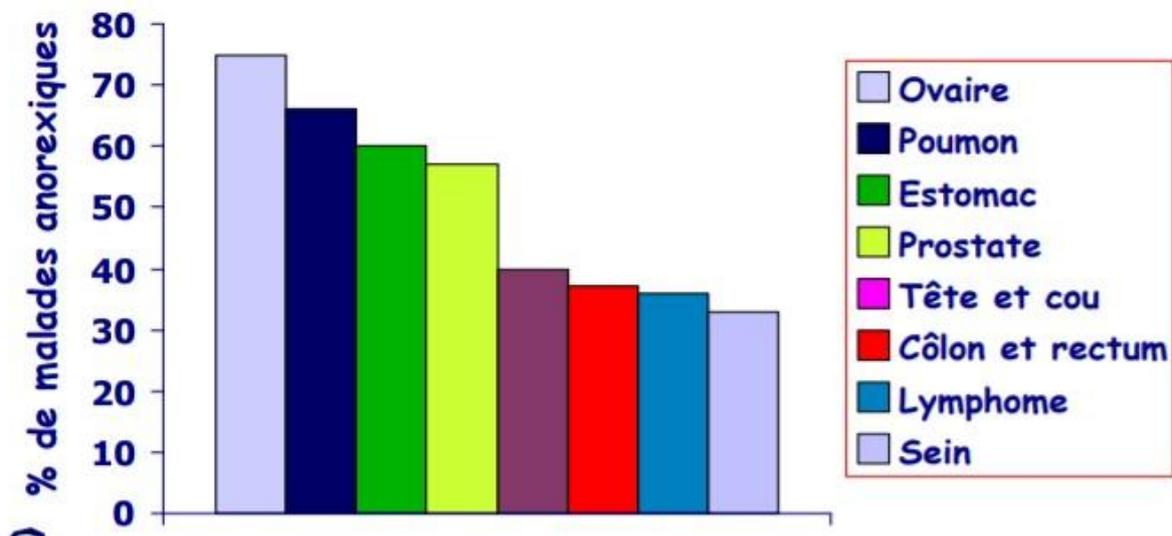
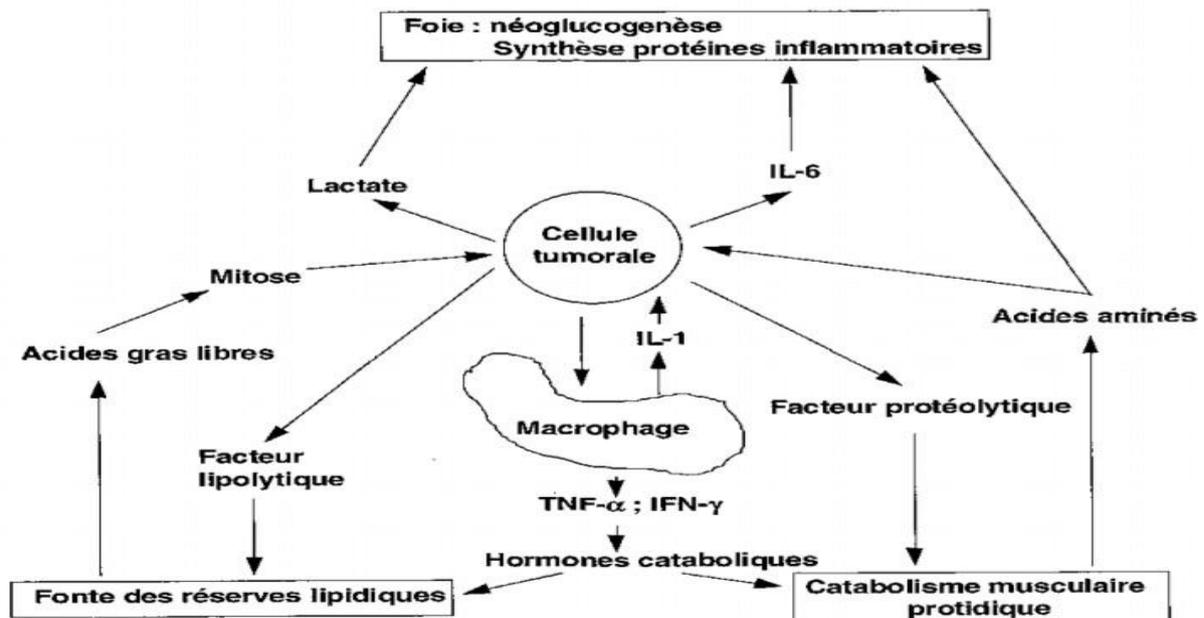


Figure22 : pourcentage de malades anorexiques au moment du diagnostic selon le type cancer(51).

#### III.1.1.La cachexie cancéreuse :

Est une condition définie par la destruction généralisée de la masse cellulaire active associée à la pathologie chronique sous-jacente. Le terme de cachexie cancéreuse implique en fait un syndrome métabolique complexe, qui malgré des décennies d'investigations reste médiocrement élucidé et surtout réfractaire à toute thérapeutique, du moins tant que la destruction complète de la tumeur n'a pas été réalisée. Notre ignorance relative a ainsi récemment conduit à des hypothèses physiopathologiques audacieuses.

Le symptôme essentiel de la cachexie cancéreuse est l'amaigrissement chez l'adulte et l'absence de développement staturo-pondéral chez l'enfant. L'étiologie de la dénutrition des cancers est multifactorielle (Fig.2)(50).



### Légendes:

*IL-1 = interleukine 1*

*IL-6 = interleukine 6*

*TNF-α = Tumor Necrosis Factor alpha*

*IFN-g = interféron gamma*

**Figure23 : Dysrégulation métabolique liée au cancer(50).**

En pratique, il existe toujours un déséquilibre entre une diminution des apports et/ou des troubles de l'absorption des nutriments d'une part, des anomalies de la dépense énergétique d'origine métabolique, infectieuse, ou tumorale d'autre part. L'anorexie, facteur essentiel de la cachexie cancéreuse, est d'autant plus fréquente qu'il existe une tumeur du tube digestif obstructive ou non, un certain degré d'ileus, des troubles digestifs induits par les traitements tels que nausées, vomissements, mucite, œsophagite, une altération du goût et de l'odorat, voire des troubles psychique à type de dépression ou d'anxiété. Elle est souvent associée à une asthénie qui peut-être prédominante dans certaines situations cancéreuses, et établit un cercle vicieux dangereux : la réduction de l'appétit et de la prise alimentaire entraîne progressivement une diminution de l'activité physique, voire une léthargie qui à son tour contribue à la diminution des apports oraux. D'autres facteurs peuvent entraîner une diminution de l'absorption digestive, tels que les diarrhées le plus souvent motrices ou les entéropathies liées à la chimiothérapie et /ou à la radiothérapie : on a même suggéré que le traitement carcino-lytique agressif, plus que la tumeur elle-même, pouvait constituer la cause essentielle de la cachexie chez certains patients cancéreux, en particulier en pédiatrie. Les besoins métaboliques de l'hôte peuvent être affectés de manière

majeure par la présence d'une tumeur, entraînant une compétition hôte tumeur pour les substrats nutritifs, qui a été l'objet d'importantes investigations(50).

### III .1.2. Anorexie :

Elle est présente dans 64 % des cancers digestifs, tous types et tous stades confondus. Son origine est loin d'être univoque.

Plusieurs mécanismes identifiés en rendent compte :

Près de 50 % des patients cancéreux souffrent de troubles olfactifs et/ou gustatifs plus ou moins prononcés. Ces anomalies gustatives touchent préférentiellement le sucré. Les modifications du goût et de l'odorat ont été corrélées à la diminution des apports énergétiques par plusieurs études ;

- l'importance de la dénutrition protéique peut faciliter la survenue de troubles moteurs, en particulier d'un ralentissement de la vidange gastrique, avec une sensation de satiété précoce amenant le malade à réduire ses apports alimentaires. L'atrophie intestinale proprement dite est rare, et conduit exceptionnellement à des troubles de l'absorption intestinale.
- le syndrome inflammatoire qui accompagne le cancer peut aussi contribuer à l'anorexie par le biais des effets centraux de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 et le TNF $\alpha$ .
- un syndrome anxio-dépressif est très fréquent au cours du cancer, contribuant pour une large part à l'anorexie
- enfin, les thérapies anti-cancéreuses, telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie, peuvent participer à l'anorexie par leurs effets secondaires : ulcérations buccales, mucites, entéropathie radique(52).

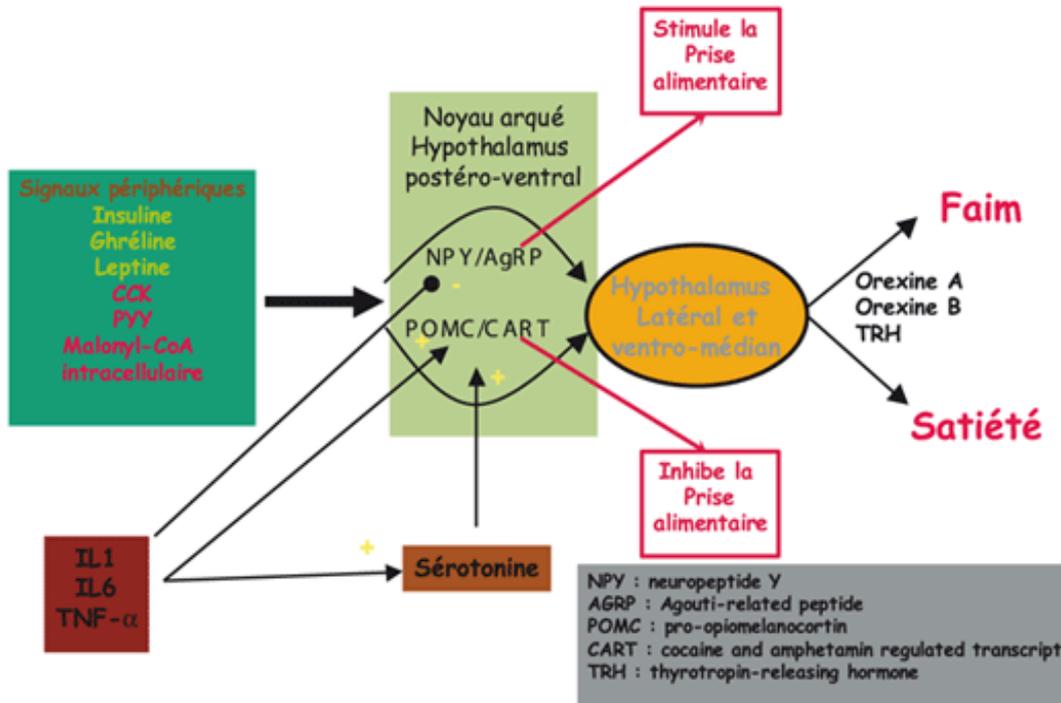


Figure24: Mécanismes des troubles du contrôle de l'appétit chez le malade cancéreux(51).

### III.1.3. Anomalies métaboliques :

Elles sont multiples, résultant du syndrome inflammatoire et des modifications hormonales (élévation du cortisol, réduction du rapport insuline/glucagon) provoqués par le cancer digestif. Il est important de souligner que le tissu tumoral continu à se développer quel que soit le niveau de dénutrition et d'anorexie, maintenant un haut niveau d'activité métabolique aux dépens des tissus normaux et réalisant une véritable compétition hôte-tumeur.

Le tissu tumoral échappe, en effet, à tous les mécanismes habituels de contrôle métabolique. Ainsi, afin de favoriser sa croissance, le tissu tumoral entraîne de profondes modifications du métabolisme(52).

Les modifications du métabolisme énergétique et du métabolisme glucidique, lipidique ou protidique du cancer sont résumées dans le tableau I(50).

**Tableau 4 : Effets métaboliques du cancer(50).**

		Effets
Métabolisme protéique	Flux corporel	±
	Synthèse corporel	±
	Catabolisme corporel	↑
	Anabolisme musculaire	↓
	Catabolisme musculaire	↑
	Concentration en AA	±
Métabolisme glucidique	Néoglucogé	↑
	Flux	↑
	Recyclage	↑
	Sensibilité à l'insuline	↓
Métabolisme lipidique	Lipolyse	↑
	Lipogénèse	?
Dépense énergétique	Dépense de fond	±

### Légendes

- ↑ Augmentation significative
- ↓ Diminution significative
- ± Résultats contradictoires ou variables
- ? Effet non étudié

### III.1.3.1. Dépense énergétique :

Les dépenses énergétiques de repos (DER) sont augmentées chez le malade cancéreux de 5 à 15%. Cette augmentation des DER chez le malade cancéreux dépend étroitement du degré d'inflammation présent au cours du cancer(52).

En règle générale, il n'y a pas de parallélisme chez le cancéreux entre la diminution des apports énergétiques et la réduction des dépenses énergétiques (DE), contrairement à ce que l'on observe chez les sujets sains. L'augmentation de la dépense énergétique est attribuée à une exacerbation de l'activité du cycle de Cori, entraînant une augmentation des cycles dits futiles, un accroissement du turn-over protéique et en définitive une faillite de mécanismes d'adaptation normaux au jeun(50).

### III.1.3.2.Métabolisme protéique :

Chez le sujet sain en état de jeune, les acides aminés d'origine musculaire et certaines protéines viscérales sont utilisés comme précurseurs pour la néoglucogenèse ; progressivement le catabolisme protéique diminue et la masse maigre fonctionnelle reste plus ou moins conservée. Ce mécanisme adaptatif semble totalement absent chez le malade cancéreux. Il en résulte une déplétion protéique notable et chez certains malades une véritable atrophie musculaire.

Les anomalies du métabolisme protéique les plus couramment observées chez le cancéreux incluent :

- une augmentation du turn-over protéique.
- une diminution de la synthèse protéique musculaire.
- une augmentation de certaines synthèses protéiques hépatiques (au profit des protéines inflammatoires).
- un bilan azoté constamment négatif et des anomalies diverses de l'acido-amino-acidogramme plasmatique.

De nombreux travaux ont évalué les concentrations circulantes d'acides aminés chez les patients cancéreux mais n'ont pas réussi à déterminer un profil acido-amino-acidogramme constant et spécifique du cancer. Une seule de ces études a stratifié les malades par type tumoral, ce qui permet de mieux séparer ce qui revient à l'anorexie et aux troubles de l'absorption de ce qui tient aux modifications du métabolisme intermédiaire : il semble que les malades ne souffrant pas de pathologie tumorale obstructive ont des altérations mineures de leur profil plasmatique. Aucune étude actuelle n'a étudié l'évolution du profil des acides aminés au cours du temps, de façon à documenter les effets respectifs de l'évolution tumorale, des thérapeutiques et de la cachexie. Les travaux consacrés au métabolisme protéique chez le cancéreux innombrables. La majorité des études ont montré une augmentation du turn-over protéique total, de la synthèse protéique en particulier au niveau hépatique et du catabolisme protéique en

particulier au niveau musculaire. A l'aide d'une de  $^{15}\text{N}$  glycine, Jeevanandam et al. Ont comparé le métabolisme protidique corporel de 7 patients cancéreux dénutris à celui de 7 malades dénutris souffrant de pathologie bénigne de 5 sujets normaux à l'état de jeune. Le flux protidique corporel total, de même que le catabolisme protidique, étaient plus élevés chez les patients cancéreux que chez les malades dénutris bénins et les sujets normaux. Cependant, en utilisant la  $^{14}\text{C}$  leucine, Heslin et al ont été dans l'incapacité de retrouver une différence au niveau de la synthèse protidique globale, du catabolisme protidique ou du bilan protidique net entre les patients cancéreux amaigris, les patients cancéreux non dénutris et les sujets témoins en période postprandiale.

Le métabolisme protidique musculaire a été également étudié de manière spécifique à l'aide de radiotraceurs, mais l'ensemble des études a donné des résultats discordants. Lumdholm et al ont ainsi montré à l'aide de  $^{14}\text{C}$  leucine que les patients cancéreux avaient une diminution de la synthèse protidique et une augmentation du catabolisme protidique fractionnel comparés aux témoins. Une étude ultérieure étudiant l'incorporation de  $^{13}\text{C}$  leucine dans le quadriceps a confirmé la diminution de la synthèse protidique musculaire chez les patients cancéreux. Cependant, les travaux utilisant comme traceur la  $^3\text{H}$  phénylalanine n'ont montré aucune différence au plan de la synthèse protidique, du catabolisme protidique et du bilan protidique net entre patients cancéreux et témoins. Des travaux récents suggèrent que la protéolyse musculaire serait largement médiée par des protéases ATP-dépendantes, et plus particulièrement par un système protéolytique ubiquitine –dépendant.

Une augmentation de l'anabolisme protéique hépatique a été en général rapportée chez les patients cancéreux. La production accrue de protéines inflammatoires par le foie est un élément clé de la cachexie cancéreuse chez l'animal, car son niveau est proportionnel à la taille de la tumeur, mais les résultats sont moins uniformes chez l'homme. Une altération de la fonction de barrière intestinale, sans modification sensible de la hauteur des cryptes et des villosités, a également été décrite, et pourrait servir de base à l'utilisation de stratégies nutritionnelles nouvelles chez les cancéreux combinant nutriments spécifiques et facteurs de croissance. On a ainsi postulé que dans les états cachectiques les modifications régionales du métabolisme protidique, qui conduisent constamment à une hypoalbuminémie marquée, sont le reflet d'une redistribution des protéines périphériques au bénéfice de la synthèse des protéines viscérales (inflammatoires et anaboliques) de l'hôte ou/et de la tumeur.

Le rôle des nouveaux substrats azotés (immunomodulateurs) n'est pas encore élucidé. Les aspects les plus importants de la glutamine dans ce contexte concernent son rôle antioxydant via la production hépatique de glutathion et son rôle de nutriment essentiel des

cellules tumorales à des fins énergétiques et plastiques : chez l'animal, surtout lorsque s'ajoute un état de stress, une véritable compétition s'installe avec les autres cellules à renouvellement rapide, telles que les lymphocytes et les netérocytes, mais cette hypothèse de tumeur(piège à glutamine) n'a pas été confirmé chez le sujet cancéreux. La capacité de l'arginine à se comporter en (ami ou ennemi) de cancéreux est encore moins claire :l'arginine stimule la croissance de certaines lignées tumorales et induit la mise en phase cellulaire in vitro, mais l'interférence avec la NO-synthase inductible lui confère d'indéniable potentialités thérapeutiques, l'association arginine IL-2 inhibe la croissance de neuroblastome murin et la supplémentation en arginine s'est montrée efficace comme traitement des adénocarcinomes mammaires en clinique(50).

### **III.1.3.3.Métabolisme lipidique :**

La mobilisation excessive des réserves énergétiques lipidiques, ou lipolyse, constitue l'anomalie métabolique la plus constante chez les malades cancéreux. L'oxydation des acides gras provenant des réserves adipocytaires est également augmentée, entraînant plus ou moins rapidement une fonte des réserves lipidiques.

### **III.1.3.4. Métabolisme glucidique :**

Les modifications du métabolisme glucidique chez le malade cancéreux sont dominées par l'augmentation de la néoglucogenèse et la diminution de la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance périphérique) conduisant à un hyper catabolisme et à une diminution d'anabolisme. Comme on l'a vu, l'augmentation de la néoglucogenèse se fait principalement aux dépens des protéines musculaires(52).

De nombreuses études ont montré l'importance de l'évaluation de l'état nutritionnel dans la période périopératoire pour diminuer les complications, les coûts et la durée de séjour postopératoires.

## **III.2. L'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire :**

La chirurgie digestive majeure pour cancer digestif (oesophagectomie, gastrectomie, colectomie, pancréatectomie, ...) induit des modifications physiologiques considérables. Cette réponse est dénommée réaction de phase aiguë et est constituée d'un ensemble de modifications systémiques et biochimiques. Il existe constamment au cours de la période postopératoire une élévation de la température corporelle, une hyperleucocytose, une

sécrétion de cytokines, de cortisol, de catécholamines, d'insuline et de glucagon ainsi qu'une augmentation du renouvellement protéique. Cette situation s'aggrave en cas de chirurgie compliquée ou le catabolisme protéique devient très important.

D'autre part, la chirurgie digestive est souvent associée à une période de « jeune obligatoire ». Après deux à trois jours de jeune, la glycémie et la production hépatique de glucose baissent, et la majorité du glucose nécessaire aux cellules est produit par la voie de la néoglucogénèse qui s'effectue à partir des acides aminés, du glycérol et des lactates. Il s'y associe progressivement une diminution du métabolisme énergétique et de l'insulinémie qui aboutit à une augmentation de la lipolyse. Au cours de la jeune prolongée, l'ensemble des mécanismes adaptatifs induit normalement un effet d'épargne protéique.

Le stress chirurgical diminue la capacité de l'organisme à s'adapter au jeune sous l'action des cytokines, des catécholamines et du cortisol. La production hépatique de glucose reste élevée ; la concentration plasmatique de glucose et d'insuline est haute, l'utilisation des corps cétoniques est diminuée.

Il en résulte une diminution rapide et considérable de la masse musculaire avec des conséquences importantes sur la fonction musculaire, l'immunité et la cicatrisation.

Ainsi chez un malade qui doit subir ce type de chirurgie, la prise en charge nutritionnelle apparaît logique, dans le but d'en réduire les conséquences délétères pour la période postopératoire. Il y a près de 70 ans, des auteurs démontraient que les malades dénutris opérés d'un ulcère, faisaient significativement plus de pneumopathies et d'infections de paroi que les malades non dénutris. Un critère aussi simple que la perte de poids était un indicateur pronostique fiable. Depuis lors, de très nombreuses études ont clairement établi que, chez les malades qui doivent subir un acte de chirurgie digestive programmée, d'une part la dénutrition est fréquente et touche de 20 à 50 % d'entre eux, d'autre part elle est associée de manière indépendante à une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de la durée d'hospitalisation et du coût des soins.

Les complications infectieuses et plus spécialement les infections nosocomiales sont plus fréquentes chez les malades dénutris que chez les malades non dénutris. Dans l'étude des vétérans dont le but était de juger de l'intérêt de la nutrition parentérale préopératoire, le Nutrition Risk Index (NRI) a été utilisé pour évaluer le degré de dénutrition des malades. Dans le groupe des malades sévèrement dénutris qui n'avaient pas reçu de nutrition parentérale, la prévalence des complications sévères postopératoires était significativement plus élevée que chez les malades dont le NRI était normal (20 % pour les complications non infectieuses et 40 % pour les complications infectieuses) (53).

## Intérêt du dosage de la préalbumine

Donc Il a été démontré que la prise en charge préopératoire de la dénutrition permettait de réduire le risque supplémentaire généré par celle-ci. Il est, pour ces raisons, indispensable de connaître les facteurs de risques et les critères diagnostiques de la dénutrition afin de la dépister et de la prendre en charge pour améliorer le pronostic et les suites postopératoires(54).Les principales conséquences postopératoires de la dénutrition préopératoire sont présentées dans le tableau I(53).

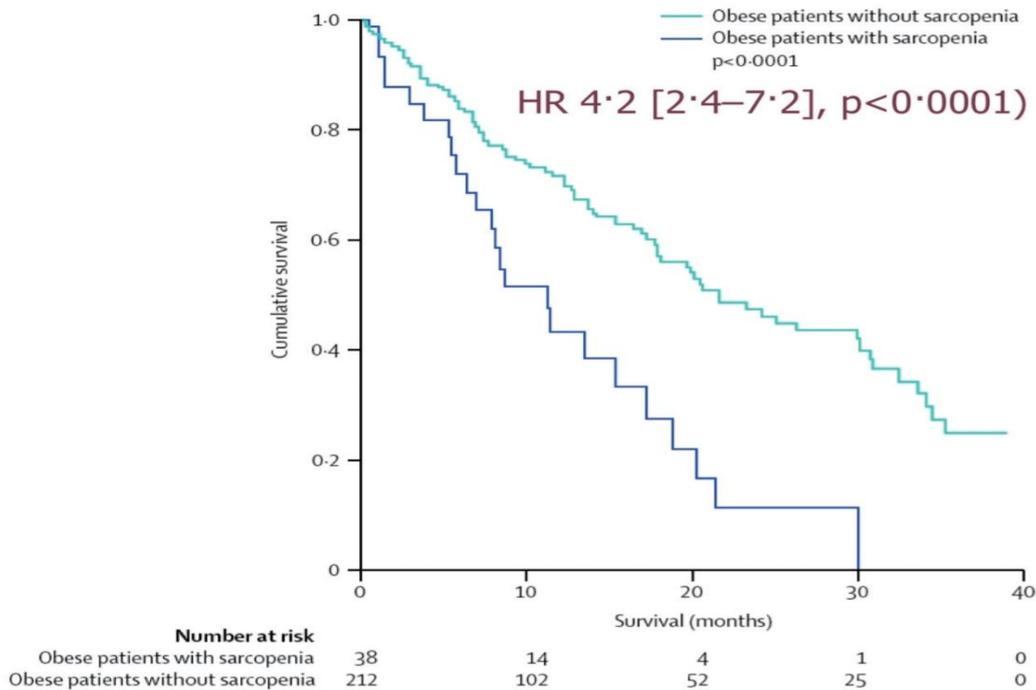
**Tableau 5: Principales conséquences postopératoires de la dénutrition(53) :**

Diminution de la force des muscles respiratoires	Prédispose à l'infection pulmonaire et retarde la guérison
Diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'oxygène	Prédispose à la ventilation artificielle en cas de maladie respiratoire et en retarde le sevrage
Inactivité et clinophilie	Prédispose aux escarres et à la maladie Thromboembolique
Anomalies de la thermorégulation	Prédispose à l'hypothermie
Mauvaise cicatrisation des plaies	Augmente la durée de convalescence, de séjour hospitalier et d'arrêt de travail
Apathie, dépression et hypochondrie	Affecte le bien-être
Négligence personnelle	Prédispose à d'autres effets négatifs physiques et psychologiques

Dans l'étude de Prado *et al.* qui a porté sur des sujets âgés et obèses porteurs d'un cancer digestif ou pulmonaire en cours de chimiothérapie, la masse musculaire était mesurée

en utilisant les coupes scannographiques passant en L3 (Fig. 1). La survie était supérieure chez les sujets non sarcopéniques que chez les patients sarcopéniques (Fig. 2).

Chez les malades qui doivent bénéficier d'une chirurgie lourde pour cancer, de plus en plus d'études démontrent qu'une perte de masse musculaire est associée à une péjoration du pronostic(53).



**Figure 25:** Courbe de survie chez des patients obèses sarcopéniques ou non, porteurs d'un cancer digestif ou pulmonaire en cours de chimiothérapie(53).

### III.3. Les patients à risque de complications postopératoires :

Avant une intervention de chirurgie digestive, il est, pour les raisons énoncées ci-dessus, indispensable de connaître les facteurs de risques et les critères diagnostiques de la dénutrition pour la dépister et la prendre en charge dans le but d'améliorer le pronostic et les suites postopératoires(53). Les facteurs de risques de dénutrition sont présentés dans le tableau 4(54).

**Tableau6 : Facteurs de risque de dénutrition pré- et postopératoire(54)**

<b>Facteurs de risque liés au patient (comorbidités)</b>
<b>Age &gt;70 ans</b>
<b>Cancer</b>
<b>Hémopathie maligne</b>
<b>Sepsis</b>
<b>Pathologie chronique :</b> -Digestive -Insuffisance d'organe (respiratoire, cardiaque, rénal, intestinale, pancréatique, hépatique) -Pathologie neuromusculaire et polyhandicap -Diabète -Syndrome inflammatoire
<b>VIH/SIDA</b>
<b>Antécédent de chirurgie digestive majeure (grêle court, pancréatectomie, gastrectomie, chirurgie bariatrique)</b>
<b>Symptômes persistants :</b> -Dysphagie -Nausée – vomissement –sensation de satiété précoce -Douleur -Diarrhée -Dyspnée
<b>Syndrome dépressif, trouble cognitifs, démence, syndrome confusionnel</b>
<b>Facteurs de risques liés à un traitement (traitement à risques)</b>
<b>Traitement à visée carcinologique (chimiothérapie, radiothérapie)</b>
<b>Corticothérapie &gt;1mois</b>
<b>Poly médication &gt; 5</b>

Tout patient présentant au moins un facteur de risque de dénutrition doit bénéficier d'une évaluation de son état nutritionnel.

Un patient est considéré à **risque de dénutrition** s'il présente au moins des facteurs de risque de dénutrition (tableau 5).

### III.4.Évaluer le risque nutritionnel en fonction de la lourdeur de l'intervention :

A l'issue de l'évaluation nutritionnelle, Il faut prendre en compte à la fois l'état nutritionnel, les différents facteurs de risque de dénutrition périopératoire et le risque lie à l'acte chirurgical. Le patient doit être classe selon son grade nutritionnel (GN) qui conditionnera les recommandations pour la prise en charge pré et postopératoire (Tableau III) (53).

**Tableau7 : Évaluation du risque nutritionnel lors de la période préopératoire(53).**

Grade nutritionnel 1 (GN 1)	Patient non dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité ET pas de facteur de risque de dénutrition
Grade nutritionnel 2 (GN 2)	Patient non dénutri ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie avec un risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 3 (GN 3)	Patient dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité
Grade nutritionnel 4 (GN 4)	Patient dénutri ET chirurgie avec un risque élevé de morbidité

### III.5.Identification de la dénutrition préopératoire :

La majorité des études recommande pour la détection ou le diagnostic de la dénutrition, l'utilisation de différents paramètres et scores dérivés de 3types de données:

- Etat nutritionnel actuel:
  - La mesure du poids actuel,
  - L'estimation de la perte de poids (volontaire ou non) par rapport au poids habituel, et
    - Le calcul de l'IMC [IMC = poids (kg)/ taille (m<sup>2</sup>)].
    - Biologie (albumine, transthyrétine ou préalbumine).
    - Critères anthropométriques.
    - Imagerie (DEXA,scanner);

## Intérêt du dosage de la préalbumine

- quantification des ingesta.
- pathologies sous-jacentes (syndrome inflammatoire: protéine C réactive [CRP]) (55).

Les protéines viscérales fréquemment utilisées dans la pratique clinique comprennent l'albumine, la préalbumine et la transferrine, entre autres.

Des études ont montré que l'albumine sérique était étroitement associée aux morbidités postopératoires chez les patients chirurgicaux. Cependant, la sensibilité de l'albumine peut être diminuée dans la malnutrition protéique aiguë en raison de sa longue demi-vie (près de 20 jours), notamment en période préopératoire(56).

**Tableau 8 : Tableau pour reconnaître les patients dénutris(54).**

<b>Adulte &lt; 70 ans</b>	Perte de poids en un mois	Perte de poids	IMC	Albumine préalbumine
Dénutrition si	> 5%	>10%	<17	< 30g /l < <b>0.11</b> g /l
Dénutrition sévère si	>10%	>15%	--	<20g /l < <b>0.05</b> g/l
<b>Adulte &gt; 70 ans</b>	En un mois	En six mois		
Dénutrition si	>5%	>10%	<21	<35 g/l
Dénutrition sévère si	>10%	>15%	<18	<30g/l

### III.6. Transthyréline plasmatique en tant que biomarqueur de l'état nutritionnel :

La transthyréline (TTR) a été proposée comme indicateur de malnutrition protéique et énergétique (PEM) dans Lancette en 1972. Dès le début, l'utilisation du TTR comme biomarqueur a reçu un appui solide pour évaluer un large éventail de maladies comprenant

des troubles métaboliques et septiques tout au long de la vie, de la naissance à la vieillesse. Certains chercheurs ont néanmoins mis en doute la fiabilité clinique du TTR, ce qui explique que le marqueur soit rapidement devenu un sujet de controverse persistante. L'opposition la plus agressive est venue des membres de la Division des protéines plasmatiques de la Fédération internationale de chimie clinique. Leur critique a semé la confusion dans l'esprit de nombreux cliniciens, contribuant au nihilisme pronostique et thérapeutique. Le moment est venu de revoir certains aspects fondamentaux de la physiopathologie de la TTR et de reconsidérer ses mérites nutritionnels à la lumière des données récemment publiées montrant que les fluctuations de la TTR plasmatique reflètent la taille et les altérations de la masse corporelle maigre (LBM) chez l'homme(57).

Le potentiel particulier de TTR pour détecter la PEM subclinique a été attribué à :

### **III.6.1.La synthèse hépatique de TTR et réponse précoce aux déficits nutritionnels :**

La synthèse des protéines est généralement commencer par la transcription de l'ADN en ARNm. La production de molécules protéiques est réalisée par la machinerie ribosomique, en utilisant 20 AA résidus comme éléments constitutifs. Plusieurs variables nutritionnelles, travaillant de concert ou indépendamment, peuvent moduler les mécanismes opératoires au niveau translationnel, transcriptionnel, ou post-transcriptionnel.

La plupart des processus dépendants de l'énergie (synthèse, repliement, sécrétion, transport et décomposition) associés au renouvellement des protéines et aboutissant à des propriétés fonctionnelles ont été progressivement clarifiés au cours des dernières années. La sensibilité de l'azote corporel aux changements d'apport énergétique a reconnu depuis de nombreuses décennies. Néanmoins, il existe une continuité incertitude sur les sources les plus efficaces et niveaux de substrats énergivores et la proportion parmi ceux-ci pour les soutiens de l'anabolisme des protéines. Bien qu'il n'entre pas dans le cadre de cette revue d'examiner ces aspects en détail, nous devons noter que le glucose fonctionne comme un substrat majeur dans un large éventail des conditions physiopathologiques. Si l'apport en glucides est réstrict, le glucose doit être synthétisé par néoglucogenèse, principalement à partir des AA présents dans les protéines endogènes et alimentaires. L'apport direct d'acides gras seul semble inefficace pour stimuler la synthèse des protéines dans les hépatocytes du rat ou dans l'amélioration de l'épargne N chez les patients à jeun. Les effets bénéfiques des triglycérides

en tant que source de substrat énergétique sur la synthèse des protéines opèrent grâce à l'énergie libérée par la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres (utilisés en partie pour favoriser la production de glucose à partir du lactate dans le cycle de Cori) ou par la conversion hépatique de leur partie glycérol en glucose(58).

Donc ces processus de synthèse protéique sont étroitement régulés et nécessitent l'apport d'énergie appropriée et d'éléments constitutifs de l'AA, conformément au concept selon lequel « la synthèse des protéines se produit dans la flamme du sucre », tel qu'exprimé par le physiologiste français Claude Bernard en 1865. Le TTR plasmatique est évidemment situé à la pointe de l'équilibre entre les classes de nutriments dont les besoins optimaux dépendent de l'âge, de l'état physiologique et des conditions de la maladie. La restriction de l'apport alimentaire en AA conduit à un bilan azoté réduit et au concept de reconstitution de LBM non atteint. Ceci s'accompagne d'une diminution de la production hépatique d'ARNm de *TTR*, d'une diminution de l'abondance des transcrits nucléaires de *TTR* et d'une exportation réduite correspondante de molécules de TTR matures dans la circulation sanguine(57).

**III.6.2. Sa courte demi-vie biologique :** La préalbumine est un marqueur très sensible de la dénutrition grâce à sa demi-vie très courte (48 h).

### **III.6.3. Sa richesse inhabituelle en Trp AA indispensable (AAI) :**

Dans ce contexte métabolique, le rôle potentiel de Trp est d'un intérêt particulier. Une nombre de considérations de base mérite d'être signalé :

- Premièrement, Trp représente la plus faible concentration de tous les AAI dans les aliments habituels et dans les tissus des mammifères.
- Deuxièmement, il a été démontré de bonne heure dans ce siècle que les rats adultes ayant reçu un régime déficient en Trp ont rapidement perdu du poids à un taux similaire à celui observé avec un régime sans protéines.
- Troisièmement, Trp peut réagréger les sous-unités polyribosomiques des cellules appauvries en protéines, restaurant ainsi la machinerie de synthèse des protéines.
- Quatrièmement, comme mentionné ci-dessus, la séquence AA des deux TTR et RBP se caractérise par une teneur en Trp anormalement élevée. Par conséquent, il est tentant de spéculer que la production de ces protéines porteuses riches en Trp est particulièrement sensible à la restriction des protéines alimentaires.

Le concept selon le quel la pénurie de Trp pourrait servir de facteur limitant pour TTR(58).

Le TTR a été utilisé comme indicateur de l'adéquation énergétique et protéique chez les nouveau-nés prématurés, normaux et malades. Le TTR s'est également avéré utile pour surveiller la gestion diététique de l'anorexie mentale et les programmes de réduction de poids. De même, l'utilisation du TTR est recommandée pour le suivi nutritionnel d'une variété de troubles génétiques et métaboliques tels que le diabète non contrôlé, la mucoviscidose, la drépanocytose, le syndrome de Reye, les erreurs innées du métabolisme de l'AAet les défauts du cycle de l'urée.

Il devient évident que la teneur en protéines intracellulaires de chaque composant LBM, pris séparément, peut subir des processus d'épuisement ou de récupération d'azote qui peuvent influencer la quantité hépatique de production de TTR. De telles liaisons coordonnées impliquent des mécanismes de régulation à médiation centrale régissant l'équilibre entre l'accrétion et la dégradation des protéines ainsi que les flux d'azote inter-organes entre les composants du LBM. Les données fournissent un concept unificateur de compartiments azotés corporels pour les quels les altérations adaptatives sont reflétées par le taux de sécrétion hépatique de TTR plasmatique apparaissant comme l'indicateur ultime des réserves de LBM. Chez les enfants malnutris, une concentration plasmatique de TTR de 65 mg/L indique la limite supérieure en dessous de laquelle le risque de létalité devient probable. Des enquêtes prenant en compte les différences de sexe et d'âge ont montré que le marqueur TTR est distribué le long de courbes de Gauss, ouvrant la voie à des approches épidémiologiques cherchant à comparer l'état de santé lié aux protéines dans de grands groupes de population. Notez également que, jusqu'à présent, la synthèse de la TTR humaine n'aurait pas été altérée par des différences ethniques ou une déficience génétique, comme décrit pour TBG et ALB. Les données fournissent un soutien supplémentaire pour la fiabilité universelle du TTR en tant que biomarqueur nutritionnel(57).

### **III.7.Diminution de préalbumine sanguine:**

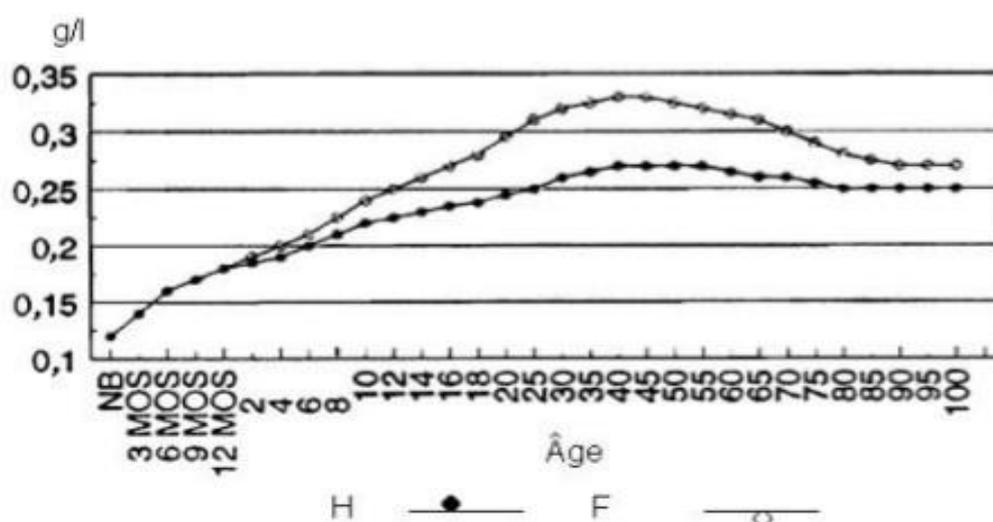
#### **III.7.1.Variations physiologiques :**

On observe une diminution de synthèse de la préalbumine sous l'effet des œstrogènes, en particulier pendant la grossesse.

### III.7.2. Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe :

À la naissance, la concentration de la préalbumine sérique est environ la moitié des valeurs observées chez l'adulte. Elle augmente au cours de la croissance régulièrement jusqu'à la puberté de la même façon dans les deux sexes.

Les concentrations observées entre 20 et 40 ans sont plus importantes chez l'homme (moyenne :  $0,33 \pm 0,11$  g/L) que chez la femme ( $0,27 \pm 0,10$  g/L).



**Figure 26 : Évolution de la préalbumine en fonction de l'âge et du sexe(47).**

Après 50 ans, les concentrations sériques de la préalbumine diminuent progressivement dans les deux sexes, mais avec une pente plus rapide pour les hommes.

Chez les sujets de plus de 70 ans, les différences entre les sexes s'estompent.

Du fait de ces variations physiologiques, il paraît souhaitable d'interpréter les résultats en pourcentage de la valeur normale par âge et sexe(47).

**Tableau 9 : Intervalles de référence sélectionnés pour la transthyréline selon l'âge et le sexe(36).**

	Nouveau née	1-2 ans	10-20 ans	20-35 ans	35-60 ans	>60 ans
Mâles g/l	0,07-0,17	0,11-0,26	0,16-0,40	0,22-0,44	0,22-0,45	0,16-0,40
Femelles g/l	0,08-0,17	0,12-0,25	0,15-0,32	0,16-0,35	0,18-0,38	0,14-0,37

### III.8. Principales causes de la diminution de préalbumine en chirurgie carcinologique :

#### III.8.1. Dénutrition :

La diminution de la concentration de la préalbumine est beaucoup plus précoce que celle de l'albumine.

L'estimation de la concentration sérique de la préalbumine pour l'évaluation d'un état nutritionnel n'est valable qu'en l'absence d'inflammation. Le dosage d'une protéine isolément ayant une signification limitée, il faut associer à la préalbumine, une protéine de l'inflammation (protéine C réactive ou orosomucoïde) qui permet d'apprécier une composante inflammatoire qui peut entraîner, à elle seule, la diminution de la préalbumine.

Un index, associant plusieurs protéines de demi-vies différentes, a été proposé afin de donner une valeur pronostique fiable aux variations des concentrations de protéines de la nutrition.

Le PINI (pronostic inflammatory and nutritional index) proposé par Ingelbleek et al associe la détermination de deux protéines de l'inflammation (CRP et  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide [ $\alpha$ 1 GPA]) et deux protéines de la nutrition (albumine [ALB] et transthyréline [TTR])

$$\alpha 1 \text{ GPA (mg/l)} \times \text{CRP (mg/l)}$$

$$\text{PINI} = \frac{\quad}{\quad}$$

$$\text{ALB (g/l)} \times \text{TTR (mg/l)}$$

PINI < 1 : absence de risque

PINI >>30 : risque vital

Cet index peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant pour le suivi d'une dénutrition associée à différentes pathologies.

La préalbumine permet de dépister des états de malnutritions infracliniques, d'évaluer l'efficacité d'une renutrition (qu'elle soit orale, entérale ou parentérale) et de dépister les fluctuations rapides du statut nutritionnel (malabsorption, marasme, anorexie [sauf anorexie de la jeune femme]).

Chez les hémodialysés, la préalbumine n'est pas un bon marqueur de dénutrition. En effet, le catabolisme rénal étant ralenti, la concentration de la préalbumine peut être légèrement augmentée(47).

### III.8.2.les troubles stressants :

Les troubles inflammatoires de toute cause sont initiés par des leucocytes activés libérant une pluie de cytokines fonctionnant comme des molécules autocrines, paracrines et endocrines. Les cytokines pro-inflammatoires stimulent la sur sécrétion d'hormones contre-régulatrices (glucocorticoïdes, catécholamines, glucagon et hormone de croissance) s'opposant aux effets hypoglycémiantes et anabolisants de l'insuline sur sécrétée, créant ainsi un stade de résistance à l'insuline dans les tissus sains. Malgré l'hyperglycémie ambiante, le maintien de valeurs de quotient respiratoire faibles (de ~ 0,7) indique que l'économie énergétique repose sur la mobilisation des réserves de graisse, ce qui permet d'épargner les résidus de glucose et d'AA et de les rediriger préférentiellement vers les territoires lésés pour soutenir la défense et la réparation fins. Au cours de tout trouble inflammatoire, les cytokines réorganisent le métabolisme global des protéines, régissant la surproduction de réactifs de phase aiguë (APR) qui contribuent de plusieurs manières aux mécanismes immunitaires en utilisant des propriétés cinétiques et fonctionnelles spécifiques. La gravité et la durée des infections bactériennes et virales et des infestations parasitaires ou de la défaillance multiviscérale conduisent à une dégradation accrue des protéines, qui prédomine sur la synthèse des protéines et à un bilan azoté négatif; ces développements soutiennent le concept de pertes excessives de LBM. Les fuites urinaires de catabolites d'azote (principalement l'urée, l'ammoniac et la créatinine) totalisant 95% de la production ainsi que des composés azotés mineurs tels que la 3-méthylhistidine, l'hydroxyproline et les AA révèlent que les compartiments viscéraux et structurels participent à l'épuisement des réserves de LBM de tout le corps. L'IL-6 est un médiateur clé dans la plupart des processus inflammatoires chroniques et aigus, travaillant par la médiation d'un facteur nucléaire (NF) homologue avec C/EBP-NF1 et en compétition pour le même élément sensible à l'ADN du gène IL-6. La stimulation induite par le stress de l'IL-6 provoque ainsi une élévation spectaculaire des valeurs APR ainsi qu'une suppression réciproque de la synthèse de TTR, comme le montrent les expériences animales et cliniques.

Le fardeau des cytokines sur le métabolisme des protéines est corrélé à la sévérité et à la durée de l'impact initial. Les patients atteints d'une combinaison de 2 maladies ou

affections distinctes présentent une réduction accélérée des LBM identifiée par des concentrations plasmatiques de TTR bien pires que celles enregistrées avec une seule maladie. Les données soutiennent fortement l'opinion selon laquelle l'utilisation de la TTR permet de surveiller l'épuisement de la LBM et de prévoir les résultats chez les patients gravement malades. Les équipes cliniques impliquées dans le traitement de l'insuffisance rénale, de la chirurgie cardiaque et du cancer de l'ovaire se sont mis d'accord pour définir des concentrations de TTR de 180 à 200 mg/L comme représentant la limite au-dessous de laquelle la probabilité de complications graves et d'un risque accru de mortalité peut être attendue, alors que le seuil de 100 à 110 mg/L, reflétant vraisemblablement l'épuisement des LBM magasins, suggère un pronostic sombre. La diminution du TTR plasmatique dans les états inflammatoires a alimenté des débats divergents. Au cours des 4 dernières décennies, les chercheurs soutenant l'utilité du biomarqueur TTR ont dû faire face à des observations de sa synthèse supprimée par des facteurs non nutritionnels, qui n'ont, ipso facto, le TTR de toute pertinence clinique.

La récente démonstration que l'épuisement des protéines et les troubles stressants agissent de concert pour épuiser les réserves de LBM le long de voies physiopathologiques distinctes et non liées, aide à concilier la diversité des opinions. Quels que soient les facteurs causaux, la synthèse de TTR par le foie intègre des influences opposées et donne comme résultat net un marqueur des réserves de LBM qui restent disponibles pour les processus métaboliques. En conséquence, le biomarqueur TTR bénéficie d'une fiabilité renouvelée dans l'identification des situations cliniques les plus complexes caractérisées par l'effet cumulatif de la malnutrition et de l'inflammation, comme documenté chez les patients hospitalisés, l'insuffisance rénale, le sepsis postopératoire, infarctus cérébral, traumatisme crânien, gestion des soins intensifs, transplantation d'organes, leucémie et cancer(57).

### **III.8.3.Fuites protéiques :**

Qu'elles soient d'origine intestinale (gastroentéropathies exsudatives), digestive (syndrome néphrotique) ou cutanée (escarres...), la chute de la préalbumine est généralement importante.

### **III.8.4.Insuffisance hépatocellulaire :**

La diminution de la préalbumine est essentiellement liée au déficit de synthèse.

Hépatites aiguës (virales ou médicamenteuses) : sa demi-vie courte lui permet d'être sensible même au stade précoce.

Cirrhoses et hépatites chroniques actives : dans leur évolution, la préalbumine apparaît comme l'indicateur le plus sûr du dysfonctionnement hépatique, sa diminution suivant d'assez près l'altération progressive des fonctions hépatiques.

### **III.8.5.Hyperthyroïdies :**

Légère diminution de la préalbumine (l'augmentation de la T4 entraîne une hyperoestrogénie qui inhibe la synthèse de la préalbumine).

### **III.8.6.Hyperoestrogénie :**

L'oestrogénothérapie diminue discrètement le niveau de concentration de la préalbumine par diminution de synthèse(47).

### **III.9.Données des différentes études :**

#### **III.9.1.faibles niveaux de TTR peuvent être des indicateurs de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer dans les établissements de soins palliatifs :**

Selon une étude de cohorte prospective multicentrique ayant intéressé 114 patients atteints d'un cancer à un stade avancé et nouvellement orientés vers des services de soins palliatifs (45,1 % de femmes ; âge médian, 72 ans). L'analyse de régression de Cox a révélé que de faibles niveaux de TTR (<10,9 mg/l) (rapport de risque 1,74,  $P = 0,025$ ), sont prédicteurs de mauvais pronostic. La survie médiane chez les patients avec des taux de TTR faibles (< 10,9 mg/l) était de 26 jours, ce qui était significativement plus court que ceux avec des taux de TTR élevés ( $\geq 10,9$  mg/l) (50 jours ;  $P < 0,001$ ) (59).

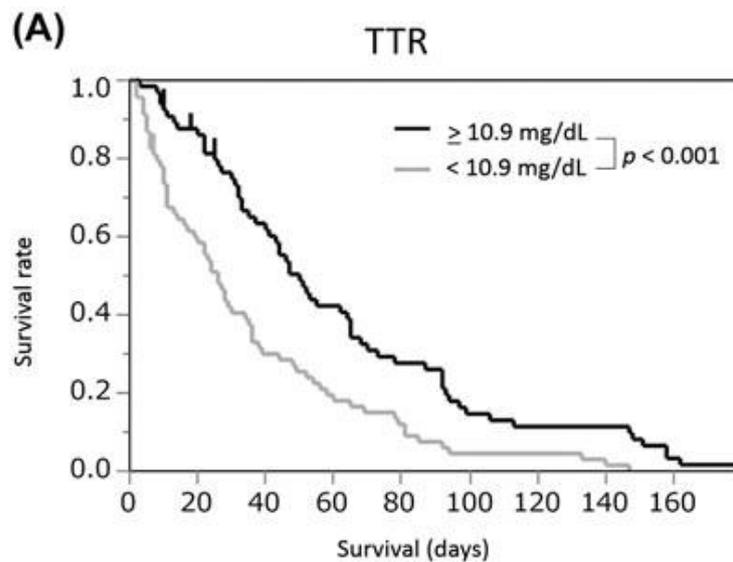


Figure 27 : Analyse de survie utilisant le TTR(59).

### III.9.2.Valeur pronostique du taux sérique de transthyrétiline avant traitement chez les patients atteints de cancers gastro-intestinaux :

L'analyse de 11 articles d'études menées en Chine, Japon et la Roumanie ayant intéressés une population de taille moyenne de 110 patients. Cinq types de cancers digestifs ont été analysés, dont l'adénocarcinome de la jonction œsophagogastrique (AEG), le cancer gastrique (GC), le cancer colorectal (CRC), le cholangiocarcinome intra-hépatique (ICC) et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Les résultats de cette analyse confirment le lien entre la transthyrétiline prétraitement et les résultats de survie dans les cancers digestifs. Toutes les études de cohorte incluses ont identifié la pertinence entre la transthyrétiline sérique avant traitement et la survie globale (SG).

Il a été constaté qu'une diminution de la transthyrétiline était un indicateur défavorable à la fois pour le cancer du tractus gastro-intestinal et le cancer du tractus non gastro-intestinal. Aussi, il a montré qu'un faible taux de transthyrétiline était lié à une SG plus courte chez les patients après la chirurgie ou plusieurs cas au stade non métastatique ou à tous les stades. Pendant ce temps, le faible niveau de transthyrétiline pourrait avoir des effets néfastes sur la survie à long terme des patients atteints de cancer digestif. Des résultats similaires ont également été observés dans les deux autres analyses de sous-groupes via la valeur seuil et le type d'analyse. De plus, une diminution de la transthyrétiline était significativement corrélée à une RFS/PFS (survie sans récurrence/survie sans douleur) inférieure dans les cancers digestifs. Par conséquent, la transthyrétiline sérique de prétraitement pourrait constituer un

marqueur pronostique utile pouvant être utilisé pour estimer les résultats de survie des cancers digestifs(60).

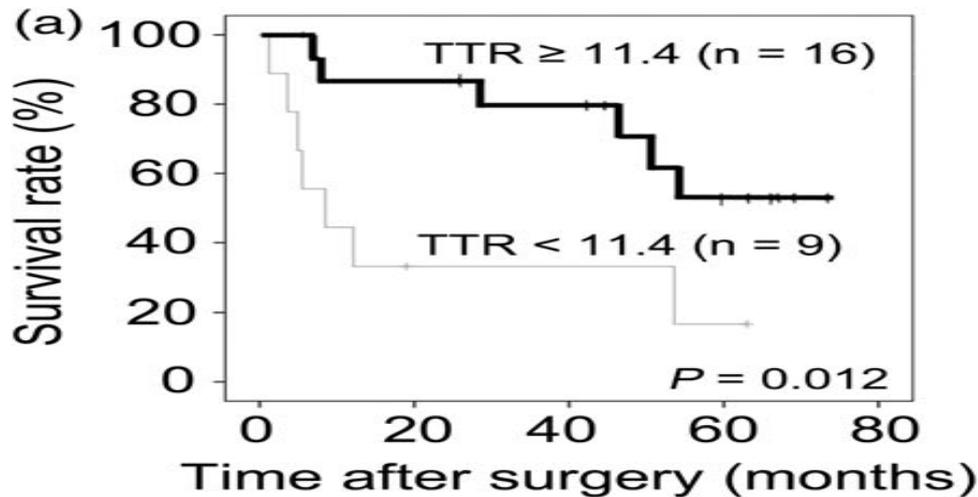
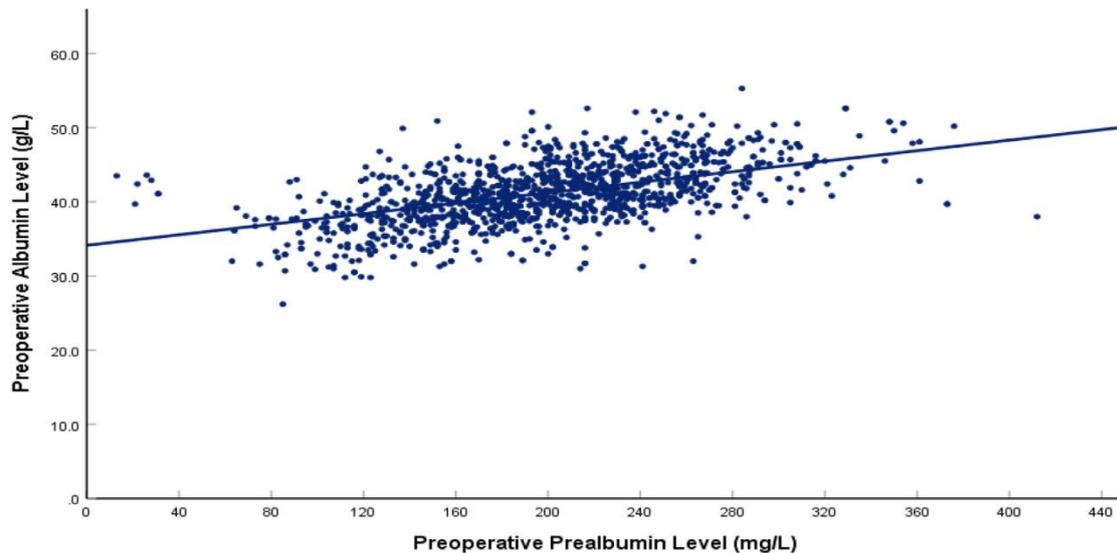


Figure 28: courbe de temps de survie postopératoire en fonction des taux de préalbumine préopératoire(60).

### III.9.3. Association entre le taux de préalbumine préopératoire et la mortalité et la morbidité postopératoires après résection hépatique pour carcinome hépatocellulaire :

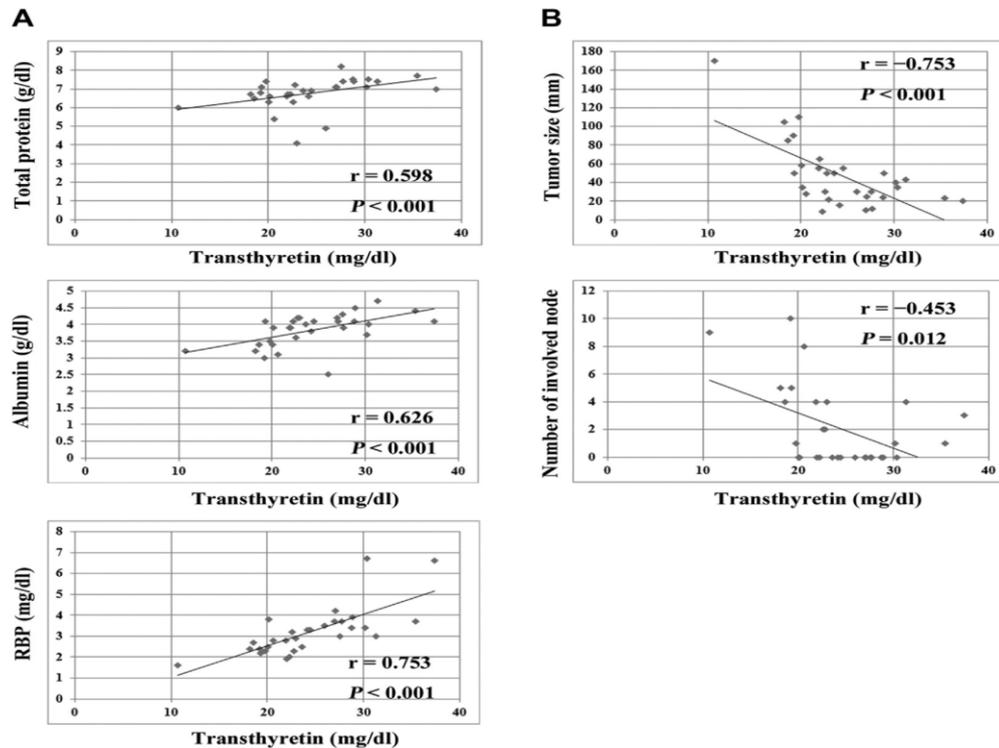
Le taux de préalbumine préopératoire pourrait être utilisé pour prédire la morbidité et la mortalité postopératoire chez les patients traités par résection hépatique pour CHC. Parmi 1356 patients, 409 (30,2 %) avaient un faible taux de préalbumine préopératoire. La mortalité postopératoire à 30 et 90 jours et la morbidité globale et majeure à 30 jours dans le groupe à faible préalbumine étaient significativement plus élevées que dans le groupe à préalbumine normale (2,9 % contre 0,5 %, 5,1 % contre 1,5 %, 35,7 % contre 18,4 % et 14,4 % contre 6,5 %, respectivement, tous les  $P < 0,001$ ) selon une étude analysant d'une base de données multicentrique chinoise. Des analyses multi variées ont identifié que le niveau de préalbumine préopératoire, mais pas le niveau d'albumine, était indépendamment associé à la mortalité postopératoire à 30 jours(61).



**Figure 29:** le diagramme de dispersion entre la préalbumine sérique préopératoire et l'albumine(61).

### **III.9.4. Le rapport CRP/transthyréine au premier jour postopératoire prédit les complications infectieuses après une gastrectomie pour le cancer gastrique avec un ratio de 0.1831:**

Le taux sérique de transthyréine est associé au pronostic des patients atteints de cancer gastrique : La mesure de la transthyréine sérique peut être utile pour prédire le pronostic des patients atteints de cancer gastrique. La transthyréine a été évaluée comme un biomarqueur utile pour prédire la survie globale des patients ( $P = 0,033$ ), et un niveau de 22,8 mg/dl a été déterminé comme valeur seuil. Les taux de transthyréine présentaient des corrélations statistiquement significatives avec les protéines totales ( $r = 0,598$ ,  $P < 0,001$ ), l'albumine ( $r = 0,626$ ,  $P < 0,001$ ) et la protéine de liaison au rétinol ( $r = 0,753$ ,  $P < 0,001$ ). D'autre part, les niveaux de transthyréine ont montré des corrélations inverses statistiquement significatives avec la taille de la tumeur et le nombre de ganglions infiltrés(62).



**Figure30: Relation entre la transthyrétine (TTR) et les caractéristiques clinicopathologiques.**

Les niveaux de TTR exposés une corrélations statistiquement significatives avec le TP ( $r [0,598, P < 0,001]$ ), l'albumine ( $r [0,626, P < 0,001]$ ) et la protéine de liaison au rétinol ( $r [0,753, p < 0,001]$ ).

Au contraire, les niveaux de TTR ont montré des corrélations inverses statistiquement significatives avec la taille du tumeur ( $r [ -0.753, P < 0.001]$ ) et nombre de ganglions lymphatiques impliqués ( $r [ -0.453, P [0.012]$ ) (62).

# ***CONCLUSION***

### **Conclusion :**

Les cancers digestifs exposent à une dénutrition protéino-énergétique fréquente et souvent sévère, résultant à la fois des modifications métaboliques communes à toute pathologie cancéreuse et des particularités propres aux tumeurs digestives. L'évolution ultime en est la cachexie. De plus La chirurgie digestive majeure pour cancer digestif (oesophagectomie, gastrectomie, colectomie, pancréatectomie, ...) induit également des modifications métaboliques qui conduisent à une diminution rapide et considérable de la masse musculaire avec des conséquences importantes sur la fonction musculaire, l'immunité et la cicatrisation.

D'où l'importance d'évaluation nutritionnelle, clinique et biologique des malades atteints de cancers digestifs qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale.

Le dosage des protéines sériques notamment la transthyretine, aide au diagnostic de la dénutrition qui conditionne le pronostic et les suites opératoires.

La transthyretine représente un indicateur biologique très sensible à la dénutrition protéino-calorique. Sa réponse extrêmement sensible est attribuée à sa petite taille de piscine son court demi-vie et sa teneur élevée en tryptophane, qui est connu pour constituer le plus étroit de tous les pools d'AA indispensables dans les tissus des mammifères.

Dans les syndromes inflammatoires comme c'est le cas pour le cancer digestif, les cytokines induisent une fuite urinaire de catabolites azotés, épuisent les réserves de LBM et provoquent une diminution brutale des concentrations de TTR et de RBP4.

De nombreuses études ont montré l'importance de dosage sérique de préalbumine dans l'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire pour diminuer les complications, les coûts et la durée de séjour postopératoires en chirurgie carcinologique.

Il a été montré que le niveau de transthyréline sérique avant le traitement était lié au pronostic des cancers gastro-intestinaux. Les patients avec une transthyréline réduite avant le traitement avaient une survie globale (OS) significativement pire et des suites opératoires défavorables.

En plus de son reflet de l'état nutritionnel, il permet l'évaluation du pronostic, pour la mise en place d'un traitement individualisé. La transthyréline est une protéine facilement identifiable dans le sang, peu coûteuse et non invasive.

*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

## Bibliographie

1. New medical life science
2. Heron, JF. 2003. Histoire générale du cancer. Faculté de Médecine de Caen – France.
3. Gordon, E. 2017. Trouver les clés des traitements des cancers devient un travail d'équipe. Le matin.
4. Moerchel, E. 2010. Généralités en cancérologie. Formation physiopathologie en ST25. 15–20
5. Fondation contre le cancer
6. Ferlay. J, Mataram. IS, Dikshit. R et *al.* 2014. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. International Journal of Cancer. 136,359–386
7. cours intensif de cancérologie digestive FFCD – SAHGEED
8. Service d'épidémiologie Frantz Fanon 2018.
9. Buecher. B. 2009. Les formes héréditaires des cancers digestifs. Hôpital Européen Georges Pompidon- Paris.
10. Daly-schveitzer. N, Cabarrot. E, Guimbaud. R. 2003, 2 edition. Cancérologie clinique. Paris. Masson. P135.
11. Gueye. MN, Diouf. D, Boye. A, Falla. T. et *al.* (2017). Costal métastasis revealing esophagéal squamous cell carcinoma.
12. Sante. Journal des femmes .fr.
13. Diallo. K. 2008. Etude épidémiologique et anatomique des cancers de l'estomac : A propos de 55 cas. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine. Université De Bamako. Mali.
14. El Hajj. N, Lammert. N, Barnes. R, Meloni-Ehrig. A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J GastrointestOncol3, 251–261.
15. Correa. P. 2013. Gastric Cancer: Overview. Gastroenterol Clin North Am 42,211–217.
16. Société Nationale Française de Gastro – Entérologie
17. La ligue contre le cancer 2009. Les cancers du côlon et du rectum.
18. MSD Manuals.
19. JIM.fr.
20. Mahcene et boudiar. 2015.
21. Banque d'image Et photos-Alamy.
22. chimio- Pratique.com.
23. Abahssain. H, Afchain.P, Melas. N et *al.* 2010. Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire Chemotherapy in gallbladder cancinoma. La Presse Médicale.39, 1238-1245. Abdelmaksoud-Dammak. R, Saadallah –Kallel. A et *al.* 2015. Mutation du gène K-ras chez les patients du sud Tunisien atteint de cancer colorectal : Scientification clinique. Jim.22, 39-44.
24. Brasseur. P, Bissen. L, Dupont. H, Sukkarieh. F. 1999. Métastase de la vésicule biliaire secondaire à une tumeur rénale à cellules claires. Journal de radiologie. 80,739.
25. afef .asso .fr

26. FMC- HGE – POST'U 2017 –Paris
27. Francis. W, Nugent. MD, Keith. E, Stuart. MD, Jay. W. 2017. Pancreatic cancer.
28. Pujol/ B, Napoléon. B, Palazza. L. 2012. Cancer du pancréas. Echo-endoscopie Digestive : 237\_238.
29. Docteurcliv.com.
30. Cabinet de chirurgie du Prado.
31. Elliot. M, Livstone. MD, Staff. E, Sarasota. FL. 2000. Cancer de l'intestin grêle.
- El Mouatassim. S, Ouatassim. S, Uatassim. S, Quilichini. B, Millaret. A. 2009. Détection des mutations de l'oncogène KRAS chez les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique.
32. Tunisie Esthétique.
33. Science Direct.
34. Valérie MAZEAU-WOYNAR. Nicole CERF. Avril 2010. Survie attendue des patients atteints de cancer en France.
35. Samantha J. Richardson. UMR CNRS 5166. Cell and Molecular Biology of Transthyretin and Thyroid Hormones. 75231 Paris, France.
36. Clin Chem Lab Med 2007. Walter de Gruyter • Berlin • New York. Clinical indications for plasma protein assays; 45(3):419.
37. J. Agneray, G. Féraud, JC. Fruchart, JC. Jardillier. Biochimie clinique 2 biochimie métabolique. Simep. Bibliothèque médecine. Blida. Préalbumine 81, 84, 08, 527.
38. Bull. Acad. Natle Méd. 2012. Les polyneuropathies amyloïdes, 196, n°7, 1309-1320, séance du 23 octobre 2012.
39. J. Mol. Biol. 1978. Structure of prealbumin. 121, 3398-356.
40. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. Alte Strasse 9 Février 2019. Préalbumine FS\*. 65558 Holzheim (Allemagne).
41. PDB, Protein Data Bank. Crystal Structure determination at 2.3Å of human transthyretin-3', 5'-dibromo-2', 4, 4',6-tetra-hydroxyaurone complex.  
<http://pdb.org/pdb/explor/images.do?structureId=1THC>.
42. Garrett. Grisham. Biochimie Traduction de la 2<sup>e</sup> édition américaine par Bernard Lubochinsky. Bibliothèque médecine. Blida. F6.43.p 202.
43. Petsko. Ringe structure et fonction des protéines. Bibliothèque médecine. Blida.37, F1-58, F1-69.
44. "TTR- Transthyretin". Genetic Home Reference , October 20, 2014.  
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTR>.
45. Wikipédia.
46. Audrey Berthet. 2009. Nutrition et insuffisance rénale chronique. Sciences pharmaceutiques. dumas-01165273.
47. Jeanne-Armelle Alexandre. 13 juillet 2021. Préalbumine. UNIVERSITE PARIS 13 VILLETANEUSE.

48. N. Kubab, I. Hakawati, S. Alajati-kubab 4<sup>ème</sup> édition. Guide des examens biologiques. Bibliothèque médecine. Blida. p 57.
49. Doctissimo.
50. Gérard Nitenberg, Bruno Raynard et Sami Antoun. Physiopathologie de la dénutrition chez le cancéreux.
51. Pr Xavier Hébuterne. Dénutrition et traitement en cancérologie digestive.  
<http://nutrition.unice.fr>.
52. S. Leclaire, P. Déchelotte\*. La lettre de l'hépto-gastroentérologue - n° 3 - vol. VI - mai-juin 2003. Conséquences nutritionnelles des cancers digestifs.
53. Xavier Hébuterne, Stéphane Schneider. 2017. Prise en charge nutritionnelle péri-opératoire en cancérologie digestive.
54. Cécile Chambrier, François Sztar. 2010. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition préopératoire. SFENP et SFAR.
55. Sylvie Khan, Taher Arif Alibay, Mansouria Merad, Mario Di Palma, Bruno Raynard, Sami Antoun. 2016. Détection et évaluation de la dénutrition en oncologie.
56. J. Zhou and al. 2016. Role of Prealbumin as a Powerful and Simple Index for Predicting Postoperative Complications After Gastric Cancer Surgery.
57. Yves Ingenbleek and Larry H Bernstein. 2015. Plasma Transthyretin as a Biomarker of Lean Body Mass and Catabolic States.
58. Yves Ingenbleek. 1994. TRANSTHYRETIN (PREALBUMIN) IN HEALTH AND DISEASE: Nutritional Implications.
59. Tomofumi Miura and al. 2018 Low Transthyretin Levels Predict Poor Prognosis in Cancer Patients in Palliative Care Settings.
60. Hongliang Luo, Jun Huang, Zhengming Zhu, et Peiqian Zhu. 2019. Prognostic Value of Pretreatment Serum Transthyretin Level in Patients with Gastrointestinal Cancers.
61. Ju-Dong Li and al. 2020. Association between preoperative prealbumin level and postoperative mortality and morbidity after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from a HBV-endemic area.
62. Hongliang. Zu, MD, PhD, Huiling Wang, MD, Chunfeng Li, MD, PhD, Yingwei Xue, MD, PhD. 2010. Preoperative prealbumin levels on admission as an independent predictive factor in patients with gastric cancer.

## Résumé

La préalbumine/ la transthyréline plasmatique (TTR) est une protéine plasmatique sécrétée par le foie qui circule liée à la protéine de liaison au rétinol 4 (RBP4) et à son ligand rétinol. Son impact sur la mortalité/morbidité post-chirurgicale est clairement démontré en médecine humaine.

De nombreuses études ont montré qu'il y a une chute rapide et très importante de préalbumine en période préopératoire de la chirurgie carcinologique étroitement liée à des altérations métaboliques.

En conclusion, dans la chirurgie digestive majeure essentiellement néoplasique le suivi périopératoire du taux de préalbumine est un facteur primordial.

**Mots clés :** préalbumine, dénutrition, néoplasie, chirurgie digestif majeure, préopératoire.

## المخلص

ما قبل الألبومين في البلازما / ترانسثريتين (TTR) هو بروتين بلازما جاري يفرزه الكبد ويرتبط ببروتين رابط الريتينول 4 (RBP4) ورابط الريتينول الخاص به. يظهر تأثيره على معدل الوفيات / المراضة بعد الجراحة بوضوح في الطب البشري.

أظهرت العديد من الدراسات أن هناك انخفاضًا سريعًا وهامًا للغاية في ما قبل الألبومين في فترة ما قبل الجراحة لجراحة السرطان ، وهو مرتبط ارتباطًا وثيقًا بالتغيرات الأيضية.

في الختام ، في جراحة الجهاز الهضمي الكبرى ، والتي هي في الأساس أورام ، فإن المراقبة المحيطة بالجراحة لمستوى ما قبل الألبومين هي عامل أساسي.

**الكلمات المفتاحية:** ما قبل الألبوم ، سوء التغذية ، الأورام ، جراحة الجهاز الهضمي الكبرى ، قبل الجراحة.

## Abstract

Plasma prealbumin / transthyretin (TTR) is a circulating plasma protein secreted by the liver that binds to the retinol 4 binding protein (RBP4) and its retinol ligand. Its impact on post-surgical mortality / morbidity is clearly demonstrated in human medicine.

Numerous studies have shown that there is a rapid and very significant drop in prealbumin in the preoperative period of cancer surgery, closely linked to metabolic alterations.

In conclusion, in major digestive surgery, which is essentially neoplastic, the perioperative monitoring of the prealbumin level is an essential factor.

**Key words:** prealbumin, malnutrition, neoplasia, major digestive surgery, preoperative.