

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Blida1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme master II en biologie  
Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire: Génétique du cancer

### *Thème*

## *ETUDE DU CANCER COLORECTAL ET DE SES CARACTERISTIQUES IMMUNOHISTOCHIMIQUES P53, CDX2*

Présenté par :

M<sup>me</sup> LAKHDARI Hayette.

Date de soutenance : 11.06.2015

Devant les membres de jury :

Mme OUARAB .S	Maitre de conférences A à l'UB1	Présidente
Mme KESKAS.S	Maitre assistante A à l'UB1	Examinatrice
Mme KALEM .K	Professeur UHS Salim Zemirli	Promotrice
Mme BEN AZOUZ .F	Maitre assistante A à l'UB1	Co promotrice
Mme Kanane.A	Maitre assistante A à l'UB1	Invité d'honneur

# REMERCIEMENT

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

*A Madame le Professeur kalemkheira.*

*Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et mes très vifs remerciements à Madame le Professeur kalemkheira, Encadreur de mon mémoire et chef du service Anatomie et Cytologie Pathologiques de zmirlid' avoir accepté de diriger ce travail, pour m'avoir fait partager son expérience, pour son aide permanent sur tous les plans, pour les conseils et encouragements qu'elle a su me prodiguer pendant toute la durée de ce mémoire. En quelle j'ai touché une impression de modestie qui mérite toute ma gratitude. Merci beaucoup.*

*A Madame benazouzfella*

*Je vous remercie chaleureusement Mme Benazzouzfella maitre assistante enseignante à la FSB USDB pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Votre soutien, vos conseils et votre gentillesse le partage de vos connaissances et son expérience scientifique en toutes circonstances m'ont permis de mener à bien ce travail et de surmonter toutes les difficultés qui se sont présentées durant tout mon cursus.*

*C'est pour moi un honneur et une joie que vous ayez accepté de co-diriger ce travail. Merci beaucoup.*

*Aux membres du jury*

*Amadame ouarabsamia*

*Je remercie Mme ouarabsamia maitre assistante enseignante à la FSB USDB d'avoir accepté de présider ce travail. Vous avez toujours pris le temps de discuter et de m'encourager durant cette formation merci beaucoup.*

*Amadame kaskassabiha*

*Je remercie Mme kaskassabiha maitre assistante enseignante à la FSB USDB d'avoir d'examiner ce travail .sabiha vous étiez toujours pour moi la femme de force qui peut défier les difficultés.je vous dis courage pour cette vie dieu te protège.*

*A Madame kananeamel*

*Je vous remercie chaleureusement Mmekananeamel maitre assistante enseignante à la FSB USDB pour toute l'aide que vous m'avez apportée, vos conseils et votre gentillesse le partage de vos connaissances et son expérience scientifique en toutes circonstances.*

*C'est pour moi un honneur et une joie que vous ayez accepté d'être invité d'honneur dans ce travail. Merci beaucoup.*

*A Madame le chef de département saadileila*

*Je vous remercie chaleureusement et infiniment Mme saadileila chef de département à la FSB USDB pour votre confiance et vous encouragements et pour toute l'aide que vous m'avez apportée. , vos conseils et votre gentillesse et de surmonter toutes les difficultés qui se sont présentées durant tout mon cursus.  
Merci beaucoup.*

*A Madame le Professeur TEBIBEL SORAYA*

*Je tiens à remercier chaleureusement et infiniment Mme TEBIBEL SORAYA Professeur à l'université de Constantine pour votre confiance et pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Votre gentillesse et de surmonter toutes les difficultés qui se sont présentées dans cette thèse c'était un honneur pour moi.*

*Merci beaucoup*

*A Madame le Professeur AMIR Z-C*

*Je tiens à remercier chaleureusement et infiniment Mme AMIR Z-C Professeur et chef de service Anatomie et Cytologie Pathologiques de CHU Mustapha Bacha de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire, de m'avoir introduit dans le monde de l'anatomopathologie mais également de m'avoir ouvert les portes et de m'avoir laissé travailler sur ce sujet.*

*A Madame le Professeur AIT YOUNES S.*

*Je remercie Mme AIT YOUNES S Professeur et maître de conférences de m'avoir aidé sur une partie de ce travail.*

*A mesdemoiselles Kobbilamia et Nadjisihem*

*Je tiens à remercier chaleureusement et infiniment mesdemoiselles technicienne en biologie dans le laboratoire d'anapathie de Mustapha Bacha et master en BCM génétique du cancer pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Votre soutien, vos conseils et votre gentillesse. Merci beaucoup*

*Mes vifs remerciements à toute l'équipe de Laboratoire d'Anatomie pathologique  
du Mustapha bacha.*

*Je remercie l'équipe d'agents de sécurité de Mustapha bacha surtout Mr redouan  
et son équipe qui m'ont considéré comme leurs sœur merci beaucoup.*

*Je remerciemes collègues de travail, ingénieurs de laboratoire de l'université de  
Blida surtout hasniamina à laquelle je souhaite une bonne chance dans cette vie  
et l'ensemble de l'équipe administrative pour leurs aides, merci beaucoup.*

*A toute personne ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*Enfin mes pensées vont vers mes parents, ma fille, mes frères et sœurset ma  
belle-sœur mes nièces et mes neveux, C'est grâce à leur soutien que j'ai pu réaliser  
ce travail. Ils savent déjà combien je leur dois.*



# Dedicaces



*Louanges à Allah (mon dieu) qui m'a guidé sur le droit chemin tout le long du travail, de m'avoir donné la capacité de réfléchir et d'écrire, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "YA KAYOUM" car sans sa miséricorde ; ce travail n'aura pas abouti. il me mis devant des gens qui m'ont aidé.*

*Je dédie ce modeste travail:*

*A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur*

*Et ma réussite, à ma mère **RABIA** était mon pilier durant toute ma vie que dieu lui prête longévité et le bonheur et la santé.*

*A mon père **YAHIA**, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger et qui a toujours cru en moi*

*Que dieu lui prête longue vie.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être et la poursuite de mes études dans de bonnes conditions.*

*Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mon fruit ma petite fille **rahma** je lui souhaite une bonne chance dans ses études et dans la vie que dieu te protège et te prête une longue vie.*

*A mes adorables sœurs*

*Faiza et son mari **allel** et leurs enfants **soumia, sadik, abdellatif** je vous souhaite une bonne chance dans la vie que dieu vous protège.*

*Sadika et son mari **hocine** et leurs enfants **feriel, abir, osama** et le prochain bébé qui va venir **inchallah** bientôt je vous souhaite une bonne chance dans la vie que dieu vous protège.*

*A ma binome dans ce travail et ma petite chère sœur douniaet son futur  
marieahcenje vous souhaite une bonne chance dans la vie pleine de bonheur que  
dieu vous protège.*

*A mes chers frères*

*Mohamed et sa femme leila et leurs enfantsabderrahman,salsabilje vous souhaite  
une bonne chance dans la vie que dieu vous protège.*

*Yacine je te souhaite une bonne chance dans la vie et une femme qui te convient  
qui te mérite que dieu te protège.*

*A la mémoire de mon frère sadakklakhdari*

*A mes amies.*

*A tous ceux qui m'aiment*

*A tous ceux que j'aime*

*A toute personne qui a participé de près ou de loin à mettre ce travail en œuvre.*



LAKHDARI  
HAYETTE  
QUI VOUS  
AIME  
BEAUCOUP

# Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité, il occupe le 2<sup>ème</sup> en Algérie, et le second en termes de décès par cancer (Registre du cancer INSP, 2009).

Dans notre étude, nous avons évalué l'expression des facteurs pronostiques p53 et CDX2 par la technique d'immunohistochimie. Elle concerne 37 patients atteints d'adénocarcinome colorectal, Colligés au service d'anatomie et de cytologie pathologique de Mustapha.

L'objectif de notre étude était de décrire les paramètres cliniques et anatomo-pathologique des CCR, ainsi que d'évaluer l'expression du p53 et CDX2 dans ce type de cancer. Les résultats de notre étude sont réunis sur trois principaux points: épidémiologique, anatomopathologique, immunohistologique ; on note une fréquence des cancers de siège colique par rapport à ceux du rectum, une légère prédominance masculine est constatée et la majorité des cancers s'observe entre 55ans et 80, L'adénocarcinome bien différencié est de loin le plus fréquent avec 70% des cas.

Comme on le sait, le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi intestinale est l'un des principaux facteurs pronostiques des cancers colorectaux. Il influe fortement sur l'envahissement lymphatique et la survenue de métastases à distance. En effet dans notre série seul 24% des cancers qui ne dépasse pas la musculuse T2 contre un 68% lorsque la tumeur la dépassé T3 et pour T4 avec un 8% le diagnostic du cancer colorectal est fait tardivement chez la majorité des patients : 13% stade I et 30 % de stade II et 54% de stade III et 3% de stade IV. L'évaluation du statut ganglionnaire régional ; Dans notre série, 41% des patients porteurs des ADK classé à N0 et 35% qui sont classés en N1 et 22% sont classés en N2.

La technique d'immunohistochimie a été réalisée sur des blocs de paraffine dans le but de déterminer le mode d'expression du p53 et CDX2 dans ce type de cancer. L'immunomarquage nucléaire de la p53 est positivement marqué, tandis que le marquage de cdx2 est corrélé au degré de différenciation.

Mots clés: adénocarcinome, Cancer colorectal, CDX2, le degré de différenciation, p53, TNM.

# Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a major public health problem because of its frequency and severity; he was the second in Algeria, and the second in terms of cancer deaths(Cancer Registry INSP, 2009).

In our study, we attempted to evaluate the expression of p53 and CDX2 prognostic factors by immunohistochemistry technique. It concerns 37 patients with colorectal adenocarcinoma, collected the anatomy department of pathology and cytology Mustapha.

The aim of our study was to describe the clinical and pathological parameters of the CCR, as well as evaluate the expression of p53 and CDX2 in this type of cancer, the results of our study together on three main points: epidemiological, histological, immunohistochemical; there is a frequency of colonic cancers seat versus rectum, a slight male predominance is recognized and the majority of cancers is observed between 80 and 55 years, the well-differentiated adenocarcinoma is by far the most common with 70% of case.

As is known, the degree of infiltration of the tumor in the intestinal wall is a key prognostic factor in colorectal cancer. It strongly affects the lymphatic invasion and the occurrence of distant metastases. In fact in our series only 24% of cancers that do not exceed the muscular T2 against one 68% exceeded when the tumor T3 and T4 with 8% cancer diagnosis colorectal is done late in the majority of patients: 13% in stage I 30% in stage II 54% in stage III 3% of stage IV. The evaluation of regional lymph node status; In our series, 41% of patients rated the ADK to N0 and 35% which are classified as N1 and 22% are classified as N2.

The technique of immunohistochemistry was performed on paraffin blocks in order to determine the mode of expression of CDX2 and p53 in this type of cancer. Nuclear immunostaining of p53 is positively marked, while CDX2 is marker correlated with the degree of differentiation.

Keywords: adenocarcinoma, colorectal cancer, CDX2, P53, the degree of differentiation, TNM.

ملخص

إن سرطان القولون و المستقيم يعتبر مشكلا كبيرا بالنسبة للصحة و هذا بسبب كثرته و خطورته فهو يمثل النسبة الثانية في الجزائر و يحتل المركز الثاني بالنسبة للوفيات بسبب السرطان.(سجلالسرطانINSP،2009).

فيدر استنا،قنابتقويمالتعبير عنالبروتينp53وCDX2بواسطةتقنيةمناعيةلكونهمعواملالتحذير.تعلقالأمر ب37 مريضالذينعانوا منغدية القولونوالمستقيم،جمعت من قسمالتشريحعلمالأمراضوعلمالخلايا لمستشفى مصطفى باشا. وكانالهدفمندر استناوصفالمعايير السريريةوالمرضيةوكذلكتقويمالتعبير عنالبروتينp53وCDX2فيهذاالنوع من السرطان.. نتانجدر استناتتركز علىثلاثنقاطرئيسية: الوبائي،النسجي،المناعي.

نلاحظترددسرطانالقولون بكثرة مقابلالمستقيم،فإنهتماثباتغلبةطفيفةللذكورويلاحظأنغالبية شرائح السن المصابة بهذا السرطان تتراوح بين55و80عاما،و غدية-متباينةبشكلجيدهيالأكثر شيوعا مع 70٪ منالحالات.

كما هو معروف،درجة تسلل الورم في جدار الأمعاء من العوامل التحذيرية الرئيسية في سرطان القولون والمستقيم. أنه يؤثر بشدة على الغزو اللمفاوي وحدوث النقائل البعيدة. في سلسلتنا لدينا فقط 24٪ من السرطانات التي لا تتجاوز طبقة المسكوز T2 ضد 68٪ تجاوزت T3 عندما يكون الورم في T4 تكون النسبة 8٪. تمتشخيص سرطان القولون والمستقيم في وقت متأخر عند غالبية المرضى: 13٪ في المرحلة الأولى، 30٪ في المرحلة الثانية، 54٪ في المرحلة الثالثة، 3٪ في المرحلة الرابعة. تقييم العقد الليمفاوية الموضعية في هذه السلسلة هو 41٪ منالمرضا المصابون بADK صنفوا فيN0، و 35٪ منالمرضى صنفوا فيN1 و 22٪ فيN2 .

تمت تنفيذ تقنية مناعية على كتل البارافين من أجل تحديد طريقة التعبير عن CDX2 و p53 في هذا النوع من السرطان. تموضع العلامات المناعية النووية من البروتين p53 بشكل إيجابي، في حين CDX2 هو علامة مترابطة مع درجة التمايز.

الكلمات المفتاحية: ادنوكرسينوما، سرطان القولون والمستقيم، CDX2, p53, درجة التمايز، TNM.

# Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Anatomie du côlon.....	<b>03</b>
<b>Figure 02</b> : Histologie de la paroi colique saine chez l'homme après coloration HE (Gr 20X) (INCa ; 2010).....	<b>04</b>
<b>Figure 3</b> : polypose colique (polypose adénomateuse).....	<b>07</b>
<b>Figure 04</b> : polype pédiculé du côlon (pied du polype ; flèche : tête du polype).....	<b>08</b>
<b>Figure05</b> : Schémas des différents types histologiques d'Adénome (guennouni,N ;2014).....	<b>09</b>
<b>Figure 06</b> : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (Catherine.D, 2011).....	<b>10</b>
<b>Figure 07</b> : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse.....	<b>11</b>
<b>Figure 08</b> : adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) avec quelques lambeaux de cellules tumorales (flèche) flottant dans des flaques de mucus.....	<b>12</b>
<b>Figure 09</b> :Photographies de coloscopie.....	<b>13</b>
<b>Figure 10</b> :Séquence adénome-cancer, instabilité chromosomique.....	<b>15</b>
<b>Figure11</b> : Deux mécanismes de carcinogénèse colique (Aparicio, 2007).....	<b>16</b>
<b>Figure12</b> :Mécanisme d'inactivation de la transcription (d'après (Leggett, B et al. 2010)....	<b>16</b>
<b>Figure 13</b> :Voie de signalisation Wnt en l'absence du ligand Wnt / en présence du ligand Wnt d'après (Pino, MS et al. 2010).....	<b>18</b>
<b>Figure 14</b> : La Voie de p53 (Aparicio ,2007).....	<b>19</b>
<b>Figure 15</b> : Voies de signalisation impliquant CDX2 ( Boudreau,F ;2007).....	<b>20</b>
<b>Figure 16</b> : répartition des patients porteurs d'adénocarcinome en fonction du sexe.....	<b>28</b>
<b>Figure17</b> : Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome en fonction de l'âge.....	<b>28</b>
<b>Figure18</b> : La répartition des ADK selon l'âge chez les femmes.....	<b>29</b>

<b>Figure19</b> : La répartition des ADK selon l'âge chez les hommes.....	<b>29</b>
<b>Figure20</b> : histogramme récapitulatif entre femmes ; hommes et nombre totale des patients par tranche d'âge.....	<b>30</b>
<b>Figure21</b> :Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur .....	<b>30</b>
<b>Figure22</b> : aspect macroscopique d'un colon .....	<b>31</b>
<b>Figure23</b> : aspect microscopique de la paroi colique saine après coloration HE .....	<b>32</b>
<b>Figure 24</b> : carcinome colique bien différencié HE GX 40.....	<b>33</b>
<b>Figure 25</b> : carcinome colique moyennement différencié HE GX 40.....	<b>33</b>
<b>Figure 26</b> : carcinome colique peu différencié HE GX 40.....	<b>34</b>
<b>Figure 27</b> : carcinome colique bien différencié à stroma inflammatoire HE G X 40.....	<b>34</b>
<b>Figure 28</b> :Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le grade de différenciation.....	<b>35</b>
<b>Figure 29</b> :Répartition des patients selon le grade de différenciation et le sexe.....	<b>36</b>
<b>Figure 30</b> :la répartition selon l'infiltration de la tumeur .....	<b>37</b>
<b>Figure 31</b> :la répartition selon le nombre de ganglions.....	<b>37</b>
<b>Figure 32</b> :la répartition des patients porteurs ADK selon l'état métastatique.....	<b>38</b>
<b>Figure 33</b> :Répartition on fonction de stade.....	<b>38</b>
<b>Figure 34</b> :Répartition en fonction de stade etsex.....	<b>39</b>
<b>Figure 35</b> :Immunomarquagede la p53, par IHC G X 40.....	<b>40</b>
<b>Figure 36</b> :Immunomarquagepar IHC de p53 d 'ADK bien différencie G X 40.....	<b>40</b>

<b>Figure 37:</b> immunomarquage par IHC de p53 d 'ADK peu différencié G X 40.....	<b>41</b>
<b>Figure 38:</b> Immunomarquagepar IHC De cdx2 d 'ADK colique G X 40.....	<b>41</b>
<b>Figure 39:</b> IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique à l'anticorps anti CD 2x, : G X 60.....	<b>42</b>
<b>Figure 40:</b> immunomarquage par IHC De cdx2 d 'ADK colique moyennement différenciéG X 40.....	<b>42</b>
<b>Figure 41:</b> IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique bien différencié à l'anticorps anti CDX2: G X 40.....	<b>43</b>
<b>Figure 42:</b> IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique moyennement différencié à l'anticorps anti CDX2 pas de marquage du tissu normal: G X 40.....	<b>43</b>

# Liste des tableaux

**Tableau I :**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le sexe

**Tableau II:** Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les tranches d'âge et le sexe

**Tableau III :**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur

**Tableau IV:**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la différenciation de la tumeur

**Tableau V :**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le grade de la tumeur

**Tableau VI:**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le statut ganglionnaire

**Tableau VII:**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le l'état métastatique

**Tableau VIII :**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les stades PTNM(2010)

**Tableau IX:**Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les stades et le sexe

# Liste des abréviations

**ABD** : Adénocarcinome bien différenciée.

**ADK** : Adénocarcinome.

**AMD** : adénocarcinome moyennement différenciée.

**APC** : Adénomatos Polyposis Coli.

**APD** : adénocarcinome peu différenciée.

**CCR** : Cancer colorectal.

**CDX2**: Caudal homeobox transcription factor 2.

**CCRm** : Cancer colorectal métastatique.

**CIMP**: CpG Island Methylator phenotype.

**CIN**: Chromosomal Instability.

**CPMC** : Centre Pierre Et Marie Curie.

**CT** : Tubes de prélèvement.

**DAB**: 3-3 DiAminoBenzidine.

**DAKO**: Dakocytomation.

**DCC**: Deleted in Colorectal Cancer.

**DNA PBB** : Tampon de liaison de l'ADN à la paraffine.

**DNA SD** : Diluant échantillon d'ADN.

**DNA TLB** : Tampon de lyse de tissu d'ADN.

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor.

**ER** : épithélium de revêtement.

**FT** : Tubes de filtration avec bouchons.

**GL**: glande de Liberkühn.

**Grb2**: Growth factor Receptor-Bind protein 2.

**GSK3**: Glycogen Synthase Kinase 3..

**HE**: Hématoxyline-Eosine.

**hMLH1:** human mutL homolog 1.

**hMSH2:** human mutS homolog 2.

**HNPCC:** hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

**hPMS1:** human postmeiotic segregation 1.

**HRP :**Peroxydase de Raifort.

**IHC:** Immunohistochimie.

**kDa :** Kilo Dalton.

**K-ras :** Kirsten rat sarcoma viral oncogene.

**MAPK:** Mitogen-activated protein Kinase.

**MGAC :** Acétate de magnésium.

**MMR :** Mis-Match Repair.

**MSI :** Microsatellite Instability.

**NS :** non significative.

**OMS :**Organisation mondiale de la Santé.

**P110 :** protéine 110.

**PAF :**PolyposisAdénomateuse Familiale.

**PBS :** Phosphate Buffered Saline.

**PCR :**Polymerasechainreaction (Réaction en chaine par polymérase).

**PKB:**Protéine Kinase B.

**pTNM:** post Tumor Nodes Metastasis.

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique.

**AJCC :**American Joint Committed on Cancer.

## GLOSSAIRE

---

**Adénocarcinome** : est une tumeur maligne développée à partir d'un épithélium glandulaire (Goldman ,2013).

**Adénome** : est une tumeur bénigne pouvant affecter une glande ou bien une muqueuse (Goldman ,2013).

**Adjuvant** : chimiothérapie ou radiothérapie offerte après la chirurgie afin de réduire le risque de récurrence du cancer (Cacheux et *al.* ,2011).

**Cancer localement avancé** : terme descriptif pour parler d'un cancer s'étant propagé, depuis son site d'origine à la surface interne de l'intestin, à travers la paroi de l'intestin pour venir occuper des tissus ou des ganglions lymphatiques avoisinants (Michel, 2008).

**La dysplasie** : correspond à des anomalies cellulaires, nucléaires et cytoplasmiques associées à des anomalies architecturales de l'épithélium des glandes. Les anomalies sont progressivement croissantes, d'abord de bas grade puis de haut grade avec désorganisation architecturale marquée. L'apparition d'une dysplasie de haut grade témoigne des anomalies génétiques précoces de la transformation maligne (Morère et *al.* ,2011).

**La néoplasie** : il s'agit littéralement «d'une nouvelle formation» l'appellation du néoplasie est toutefois réservée à la prolifération pathologique car elle indique une multiplication cellulaire qui se vise aucun but utile et qui n'est pas contrôlée par les lois de la croissance cellulaire normale ou homéostasie (Morère et *al.* ,2011).

**Les gènes suppresseurs de tumeurs** : sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène. Il s'agit d'une transmission récessive, les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique (mode récessif). Les gènes suppresseurs de tumeur peuvent être classés en 2 familles de gènes: gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (gatekeepers) et Les gènes de maintien de l'intégrité du génome (caretakers)

(Michaël et *al.* ,2004).

**Oncogène** : est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale (Michaël et *al.* ,2004).

## GLOSSAIRE

---

**Polype :** est une croissance anormale de tissus en saillie adénome, ou tumeur bénigne, se développant sur les muqueuses. Certains sont plats (polypes sessiles), d'autres possèdent un pied plus ou moins long (polypes pédiculés). Ils se retrouvent plus fréquemment sur les muqueuses du côlon, du rectum, de l'utérus, de l'estomac (Rochaix et *al.* ,2005).

**Pronostic :** une prévision ou une prédiction de l'évolution probable de la maladie, de l'issue du traitement et du risque de récurrence (Giacchetti S, 2010).

**Système de stadification TNM :** un système permettant de décrire l'étendue du cancer dans le corps d'un individu; T décrit la taille de la tumeur et si celle-ci a envahi les tissus avoisinants, N décrit tout ganglion lymphatique atteint par le cancer et M décrit les métastases (propagation du cancer d'un endroit du corps à l'autre) (AJCC, 7ème édition 2009).

**Thérapie ciblée :** un type de traitement contre le cancer qui utilise des médicaments afin d'identifier et d'attaquer précisément les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules saines (Cacheux et *al.* ,2011).

# SOMMAIRE

## Chapitre I: RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUES

<b>I-ETUDES ANATOMOPHYSIOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM DIGESTIF COLORECTAL</b> .....	<b>2</b>
<b>I.1 rappel anatomohistologique du colon et du rectum</b> .....	<b>2</b>
I.1.1 anatomie du colon et du rectum.....	2
I.1.2 Histologie de la paroi colique.....	3
I.1.3 role physiologique.....	4
<b>II-LE CANCER COLORECTAL</b> .....	<b>4</b>
<b>II.1 Epidémiologie</b> .....	<b>4</b>
<b>II.2 Facteurs de risque du cancer colorectal</b> .....	<b>5</b>
II.2.1Facteurs génétiques .....	5
II.2.2 Les facteurs environnementaux.....	6
II.2.3Maladies inflammatoires chroniques.....	6
<b>II.3Etats precancereux, cancerogenese</b> .....	<b>6</b>
II.3.1 Formes polyposiques .....	7
II.3.2 Les Foyers de cryptes aberrantes.....	8
II.3.3 Le polype adénomateux .....	8
II.3.4 La dysplasie .....	10
II.3.5 L'adénocarcinome.....	10
<b>II.4 Les types histologiques du CCR</b> .....	<b>11</b>
<b>II.5 Classification des cancers colorectaux</b> .....	<b>13</b>
<b>II.6 Physiopathologie du cancer colorectal</b> .....	<b>13</b>
<b>III. PRISE EN CHARGE DES CANCERS COLORECTAUX</b> .....	<b>13</b>

<b>IV-MECANISMES MOLECULAIRES DE LA CANCEROGENESE.....</b>	<b>14</b>
<b>V. LES VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LA CANCEROGENESE COLORECTALE .....</b>	<b>17</b>
<b>V.1 Voie de signalisation Wnt.....</b>	<b>17</b>
<b>V.2 La voie P53.....</b>	<b>18</b>
<b>V.3 les voies de signalisation impliquant CDX2 .....</b>	<b>19</b>

## **Chapitre II :MATERIELS ET METHODES**

<b>II.1 Matériel .....</b>	<b>21</b>
II.1.1.Matériel biologique.....	21
II.1.2 Matériel non biologique .....	21
<b>II.2 Méthodes.....</b>	<b>21</b>
II.2.1. Technique anatomo-pathologique.....	21
II.2.2 Technique immunohistochimique.....	24

## **Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION**

<b>III.1 : les paramètres clinique .....</b>	<b>28</b>
III .1.1 Répartition des patients selon le sexe.....	28
III .1.2 Répartition des patients en fonction de l'âge .....	28
III .1.3 Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur .....	30
<b>III.2 Etude histopathologique .....</b>	<b>31</b>
III.2.1. Aspect macroscopique .....	31
III.2.2. Aspect microscopique .....	32
III .2.3 Répartition des patients selon le grade de différenciation.....	35
III .2.4 Répartition des patients en fonction de l'infiltration tumorale et envahissement ganglionnaire et métastase .....	37
III .2.5 Répartition en fonction de stade pTNM.....	38
<b>III.3. Etude immunohistochimique de la P53, CDX2 .....</b>	<b>39</b>
III.3.1. Immunodétection de la p53.....	39
III.3.2. Immunodétection de CDX2 .....	41

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>49</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXE</b>	

## INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est un problème majeur, de santé publique. Avec une incidence annuelle d'environ 1,2 million de nouveaux cas et une mortalité, de plus de 600000 décès, le nombre absolu de cas est en augmentation constante, du fait du vieillissement et de l'expansion des populations dans le monde. L'incidence la plus élevée, est trouvée en Amérique du nord et en Nouvelle Zélande ; la plus faible, en Afrique et en Asie.

Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité, dans le monde, chez les deux sexes. En Algérie, il représente le 2<sup>ème</sup> cancer chez l'homme après le cancer du poumon et le 2<sup>ème</sup> chez la femme après le cancer du sein (Registre du cancer, INSP, 2009).

Le cancer colorectal (CCR) correspond à toutes proliférations néoplasiques malignes prenant naissance à partir de la paroi colique (Scotté et *al.*, 2000), résultant de l'accumulation de plusieurs mutations des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que des gènes de réparation de l'ADN (Iniasta et *al.*, 1998).

Les cancers colorectaux se développent le plus souvent sur des adénomes préexistants dont environ 50% ont une morphologie polypoïde, et 50 % une morphologie non polypoïde, après une période de latence de plusieurs années, ce qui le rend accessible au dépistage et la prévention secondaire. L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié à ce jour dans l'étiologie du cancer colorectal. Divers facteurs alimentaires favorisant et divers facteurs de protection ont été identifiés au cours des études de cohortes et d'études cas-témoins.

Malgré le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, qui vont permettre de mieux comprendre la genèse de ce cancer, l'immunohistochimie reste la technique de base permettant un bon pronostic de ce cancer, afin de cibler la thérapie.

Parmi les molécules utilisées comme des marqueurs tumoraux de l'ADK colorectal, nous avons voulu mettre en évidence l'intérêt des deux marqueurs p53, cdx2 dans l'évolution de l'ADK colorectal afin de répondre à notre problématique.

Nous avons tracés certains objectifs :

- Classé nos échantillons d'ADK selon leurs grade et selon la classification PTNM en se basant sur l'ensemble des paramètres cliniques.

- Mise en évidence de degré d'implication de p53, cdx2 dans la rétro différenciation des cellules colorectales au sein d'ADK par technique immunohistochimique.

## *Chapitre I : rappel bibliographique*

---

### **I-ETUDES ANATOMOPHYSIOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM DIGESTIF COLORECTAL**

#### **I-1-rappel anatomohistologique du colon et du rectum**

##### **I-1-1-anatomie du colon et du rectum**

Le colon suivi du rectum forme la partie terminale du tube digestif. La longueur de l'ensemble du gros intestin varie de 1,45 m à 1,65 m selon la taille de l'individu. (Christèle, 2008).

- ❖ **le colon** : ou gros intestin, fait suite à l'intestin grêle au niveau de la valvule iléocœcale et se termine au niveau de la jonction rectosigmoïdienne. Situé dans la cavité abdominale et forme le cadre colique qui est en avant des anses grêles.

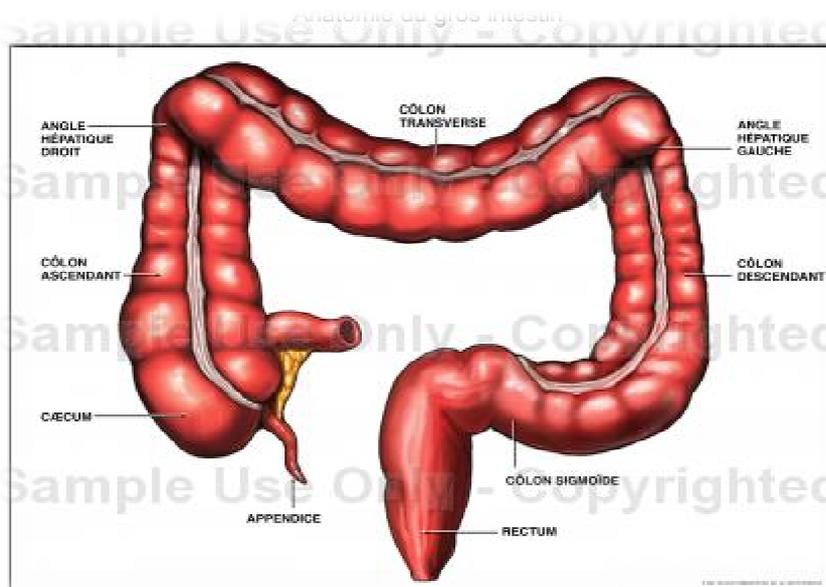
Il est constitué de plusieurs segments (figure01)

- le **caecum** : légèrement dilaté, situé en bas et à droite de l'abdomen, auquel s'attache l'appendice.
- le **côlon droit** ou ascendant qui remonte vers le foie.
- le **côlon transverse** qui passe de droite à gauche devant l'estomac et remonte un peu sous les côtes gauches.
- le **côlon gauche** ou descendant qui redescend vers le bassin.
- le **côlon sigmoïde**, qui pénètre dans le bassin juste au-dessus du rectum.

##### ❖ **Rectum**

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il s'étend depuis le côlon sigmoïde auquel il fait suite niveau de la 3ème vertèbre sacrée jusqu'à l'orifice anal. (Mallem, 2010). Il est constitué de deux parties :

- ✓ **un segment pelvien ou ampoule rectale** : c'est la partie supérieure.
- ✓ **Un segment périnéal ou canal anal** : c'est la partie inférieure.

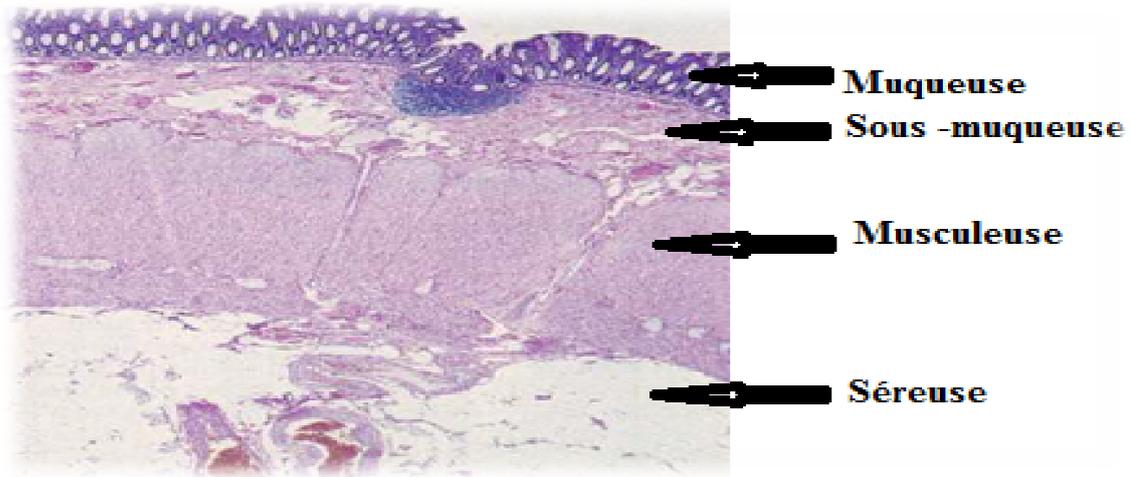


**Figure 01** : Anatomie du côlon

### I.1.2 Histologie de la paroi colique

La paroi du côlon comprend 5 couches distinctes (Stevens et Lowe, 1989 ; Leshie et al.,1994 ; FrançoisBernaudin, 1994)(figure 02)

- **La muqueuse** : Sa surface est lisse, sans villosités, marquée seulement par les orifices des glandes de Lieberkühn.
  - ✓ **L'épithélium** de surface et des cryptes est formé par une couche unicellulaire formée d'une part d'entérocytes, d'autre part de cellules caliciformes à mucus.
  - ✓ **Chorion** ou (**lamina propria**).des cryptes de Lieberkühn situées dans le chorion, sont plus longues que celles de l'intestin grêle.
- **La musculature muqueuse** elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe faite de muscle lisse.
- **La sous muqueuse** : contient le tissu conjonctif riche en plexus sanguins et lymphatiques, et en cellules lymphocytaires, plasmocytaires, macrophages, éosinophiles.
- **La musculature** à deux couches, une couche longitudinale externe (tenia coli), et une couche circulaire interne.
- **La séreuse** qui constitue le péritoine viscéral est composée des vaisseaux lymphatiques et présente de petites poches remplies de tissu adipeux. (Luillmann et al.,2008).



**Figure 02** : Histologie de la paroi colique saine chez l'homme après coloration HE (Gr 20X)  
(INCa , 2010).

### I.1.3 Role physiologique

- ✓ Le colon contribue à 3 fonctions importantes : Absorption, Stockage, Elimination et défécation.
- ✓ Le rectum sert à recueillir et à entreposer les résidus alimentaires (fèces) entassés et digérés (Ebert et al., 2008).

## II- LE CANCER COLORECTAL

Toute prolifération néoplasique maligne primitive prenant naissance à partir de la paroi colorectale, ou secondaire. (Scotté et al., 2000)

Les tumeurs colorectales font partie des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme (15% de l'ensemble des cancers)

La plupart sont sporadiques c'est-à-dire qu'ils se développent en dehors d'un contexte évoquant une transmission héréditaire du risque de cancer. Les tumeurs épithéliales bénignes sont presque toutes des adénomes, qui est la lésion précancéreuse à partir de laquelle se développent la grande majorité de cancers colorectaux. Les tumeurs non épithéliales (conjonctives et lymphatiques) sont très rares et posent des problèmes spécifiques.

### II-1 Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) : est un problème majeur de santé en raison de sa fréquence et de sa gravité, il occupe le 3ème rang dans le monde, et le second en termes de décès par cancer. Fréquent dans les pays occidentaux à haut niveau de vie (Amérique du nord – Australie – Europe), représente le deuxième cancer le plus fréquent en France, pour les deux sexes confondus. Il paraît plus rare dans les pays d'Asie et d'Afrique (Buech .B et al., 2012).

## ***Chapitre I : rappel bibliographique***

---

En Algérie, son incidence parait croissante et il représente le 2ème cancer chez l'homme après (INSP, 2009). Rare avant 50ans (6% des cancers)

Age moyen du décès est de 69.5ans chez les hommes et de 72.8ans chez les femmes.

La proportion des cas diagnostiqués double chaque année entre 40 et 70 ans.

Il existe une légère prédominance masculine avec un sexe (ratio) de 1.5.

L'incidence est identique dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65ans puis apparait une prédominance plus grande de cancer du côlon descendant et sigmoïde.

### **II.2 Facteurs de risque du cancer colorectal**

- Le cancer colorectal est un processus multi factoriel, impliquant plusieurs facteurs de risque.

#### **II.2.1 Facteurs génétiques**

##### **Polypose adénomateuse familiale (PAF)**

Le PAF est responsable de moins de 1 % des cancers colorectaux. Cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs dizaines ou centaines d'adénomes, tapissant toute la lumière intestinale. Il s'agit de mutations germinales qui siègent sur le bras long du chromosome 5 du gène APC de transmission autosomique dominante à pénétrance élevée. Ces cancers sont tous de phénotype LOH+, Une mutation germinale bi-allélique du gène MYH a été mise en évidence chez des patients ayant un phénotype de PAF mais pas de mutation APC. Le gène MYH est un gène appartenant au système de réparation BER (base excision repair) de l'ADN. La transmission de cette anomalie se fait sous un mode autosomique récessif. (Sieber et al.,2003).

##### **a) Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou Syndrome de Lynch**

Ce syndrome est défini cliniquement par les critères d'Amsterdam II de 1999 suivant (Faivre et al.,2009).

- Au moins 3 sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC et histologiquement prouvé
- Unis 2à 2 par un lien de parenté au 1er degré sur 2 générations
- Un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans

## **Chapitre I : rappel bibliographique**

---

Affection génétique de transmission autosomique dominante résultant de mutations germinales touchant des gènes codant des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN MMR (Mismatch Repair), les 2 principaux gènes impliqués sont les gènes hMSH2 et hMLH1, respectivement 31 % et 33 %. Plus rarement, les gènes PMS2 (4 %), PMS1 (2 %) et le gène hMSH6 (Laurent-Puig et al., 2005, Buecher et al., 2012).

Le diagnostic moléculaire du syndrome de Lynch est basé sur l'analyse des gènes touchés par la mutation : gène MSH2, gène MLH1, gène MSH6 (Vogel et al., 2009). Les patients porteurs de la mutation peuvent développer un cancer du côlon et du rectum, un cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'ovaire, de l'urothélium, ou des voies biliaires. (Olschwang S et al., 2004).

### **II.2.2 Les facteurs environnementaux**

Plusieurs études ont rapporté que l'alimentation joue un rôle très important dans le développement du cancer du côlon. En effet, un apport calorique riche en graisses animales et l'obésité sont liées à une augmentation du risque du CCR. Par contre, on note un rôle protecteur par la consommation régulière de fibres (légumes, fruits, céréales) et par l'exercice physique régulier. Aussi, le tabagisme et l'alcool sont des facteurs d'apparition des adénomes favorisant l'augmentation de leurs tailles. Le risque d'être atteint d'un gros polype est dix fois plus élevé chez un sujet ayant fumé plus de 20 paquets par année plus de trois quart de litre de vin par jour (Morère et al., 2011).

### **II.2.3 Maladies inflammatoires chroniques**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent un risque accru d'apparition du cancer digestif en particulier après 8 à 10 ans d'évolution (Beton et Ppillon, 2013 ; Barthet, 2004). Parmi elles nous citons:

- \_ La maladie de Crohn
- \_ La rectocolite hémorragique (appelée aussi colite ulcéreuse)

A savoir que le cancer colorectal est trois fois plus fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale (Indc ; edit2011) (Annexe V).

### **II.3 Etats precancereux, cancerogenese**

On distingue les cancers colorectaux sporadiques des cancers familiaux liés à une prédisposition génétique. (Annexe v)

### II.3.1 Formes polyposiques

#### - Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Polypose adénomateuse familiale (figure 3) :

- 1 % des CCR, mutation germinale du gène APC (transmission autosomique dominante).
- développement de multiples polypes adénomateux colorectaux (> 100 polypes) avec un risque de 100% de développer un CCR (cancer avec instabilité chromosomique).
- adénomes duodénaux pouvant se transformer en cancer ; polypes glandulokystiques gastriques ne dégénérant en général pas ; cf. infra « Tumeurs de l'estomac », item 300 (Bellet, 2013)
- tumeur desmoïde : prolifération tumorale de myofibroblastes (le plus souvent dans la paroi abdominale ou dans le mésentère). Cette tumeur est très infiltrante mais ne donne pas de métastase. C'est une tumeur dite à malignité locale.



**Figure 3** : polypose colique (polypose adénomateuse)

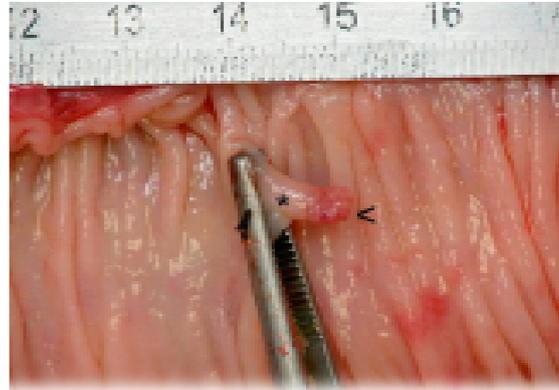
#### -Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)

- 1 à 5 % des CCR, mutation d'un des gènes mismatch repair (MMR) (le plus souvent MLH1, MSH2), entraînant une instabilité de microsatellites (cf. infra).
- Risque très élevé de développer un CCR, âge moyen de survenue 45–50 ans.
- Histologiquement, les adénocarcinomes liés à une mutation des gènes MMR présentent des caractéristiques morphologiques particulières (mucineux ou médullaires).
- Risque de développer un cancer colique, également de la thyroïde, du sein.

Il est actuellement admis que la plupart des cancers se développent à partir d'une lésion tumorale précancéreuse : **l'adénome**

## Chapitre I : rappel bibliographique

Il existe une séquence de transformation muqueuse normale → adénome → adénocarcinome par accumulation d'altérations génétiques impliquant des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur. Macroscopiquement, l'adénome correspond à un polype (sessile ou pédiculé). (figure04)



**Figure 04 :** polype pédiculé du côlon (pied du polype ; flèche : tête du polype)

🇪🇺 Au plan morphologique la première anomalie décelable est :

### II.3.2 Les Foyers de cryptes aberrantes

Ce sont des lésions pré-néoplasiques, qui constituent les précurseurs morphologiques les plus précoces des néoplasies épithéliales. Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) sont composés de larges cryptes recouvertes d'un épithélium épaissi pauvre en mucine. La classification morphologique des FCA est histologique, différenciant les FCA hyperplasiques et dysplasiques.

Les FCA hyperplasiques sont caractérisés par un aspect apical branché des cryptes, tandis que les FCA dysplasiques ont un nombre plus important de cryptes et ils sont plus fréquents chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale. (Heresbach, 1998 ; Heresbach et al., 2003)

La prolifération anormale de cellules immatures incapables d'envahir le chorion tend à s'accumuler dans et au-dessus de la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype adénomateux.

### II.3.3 Le polype adénomateux

Il s'agit d'une véritable lésion précancéreuse qui correspond déjà à l'expansion clonale de cellules mutées dans l'immense majorité des cas, le cancer colorectal résulte de la transformation d'un polype adénomateux.

## Chapitre I : rappel bibliographique

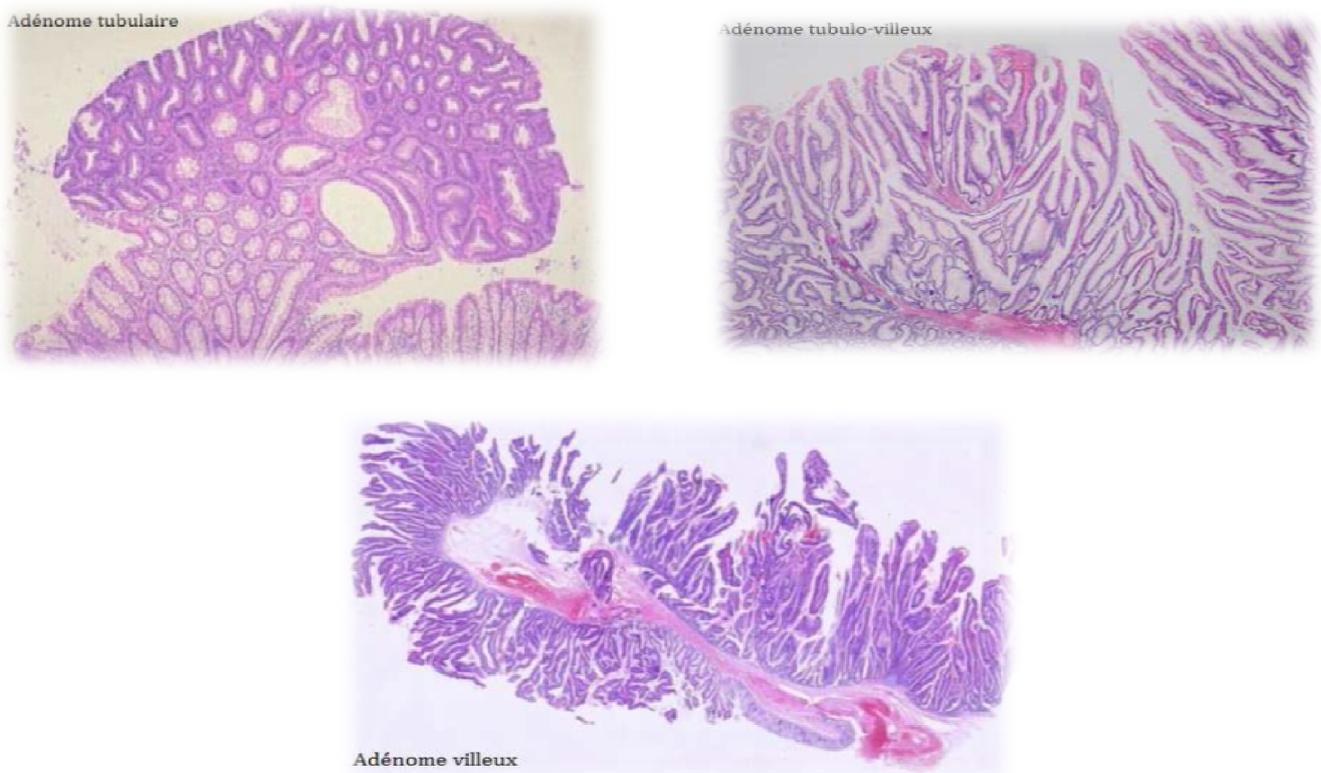
Les adénomes du gros intestin proviennent de l'épithélium glandulaire et se présentent sous trois formes histologiques différentes: **tubuleuse**, **villeuse**, et **tubulo-villeuse**.

Les adénomes tubulaires sont des lésions arrondies, tandis que les adénomes vilieux ont un aspect en touffes d'algues. Finalement il y a les adénomes tubulovilleux qui sont des lésions surélevées sur une base de muqueuse normale présentant à la fois une structure tubuleuse et vilieuse (Figure 5).

Ce risque varie en fonction du degré d'infiltration en profondeur, qui ne peut être établi qu'après exérèse complète de l'adénome.

Il existe des formes sporadiques et des formes héréditaires de l'adénome. Les adénomes sporadiques augmentent en fréquence avec l'âge, et leurs apparitions et sans doute liée à des facteurs environnementaux; ils apparaissent sous les formes décrites précédemment. Tandis que les adénomes familiaux sont observés dans les polyposes familiales caractérisées par une transmission héréditaire autosomique dominante par mutation d'un gène PCA (gène de la polypose colique adénomateuse).

Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie (Heresbach et al., 2003 ; Alan, 1997 ; Julie, 2008 ; Rougier, 2006)



**Figure05** : Schémas des différents types histologiques d'Adénome (Guennouni ,2014)

### II.3.4 La dysplasie

Elle s'agit d'une anomalie cytologique et architecturale qu'on peut résumer en une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, perte de la polarité cellulaire, pseudostratification, anomalies des mitoses, et hypertrophie glandulaire. Il s'agit d'une véritable lésion néoplasique, strictement limitée à l'épithélium, sans infiltration à la membrane basale (synonyme = néoplasie intra-épithéliale). Les anomalies sont classées en dysplasie de bas grade et de haut grade. Le risque d'évoluer vers un cancer est d'autant plus grand que la dysplasie est plus sévère, de haut grade. (Lullote, 1996)

La plupart des CCR (90%) sont des adénocarcinomes et se développent à partir d'un Adénome (Goldman, 2013).

### II.3.5 L'adénocarcinome (figure 06)

- **Adénocarcinome in situ** : le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, strictement intra-épithélial puis intra muqueux, sans franchissement de la lame basale et est désigné sous le terme in situ (Michaël et al., 2004).
- **Adénocarcinome infiltrant** : le terme de carcinome invasif s'applique aux lésions entraînant une rupture de la lame basale dépassant la musculaire muqueuse, le carcinome s'étend ensuite progressivement en profondeur dans la paroi colique, dans la sous muqueuse dans la musculature, puis dans la sous séreuse et la séreuse (Michel, 2008).



**Figure 06** : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (Catherine, 2011)

## Chapitre I : rappel bibliographique

---

🧬 Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Figure 10)

### II.4 Les types histologiques du CCR

#### a) La forme fréquente :

##### L'adénocarcinome lieberkuhnien (figure07)

L'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente. Il s'agit d'une prolifération infiltrant de tubes ou de glandes dont le revêtement apparaît cylindrique et basophile, avec pluri stratification, atypies cytonucléaires et mitoses, ressemblant aux glandes de Lieberkuhn constituant la muqueuse normale du colon. On distingue des formes bien, moyennement ou peu différenciées (Rougier et al., 2006).

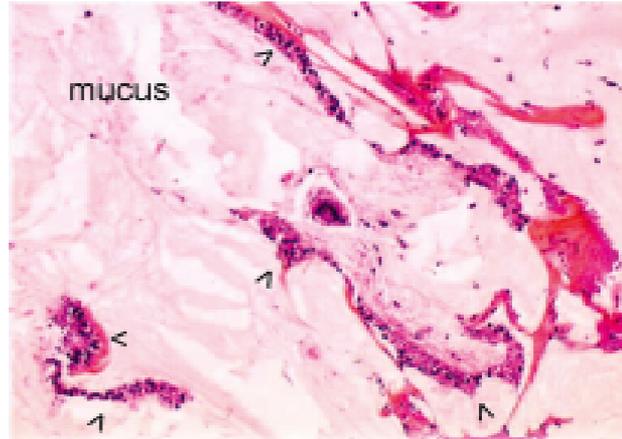


**Figure 07** : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse

#### b) Les formes histologiques particulières

##### Adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux)

Représente 10 à 15 % des adénocarcinomes colorectaux, définis par la présence de plus de 50% de la composante mucineuse (Rougier et al., 2006). (figure08)



**Figure 08** : adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) avec quelques lambeaux de cellules tumorales (flèche) flottant dans des flaques de mucus

### **Carcinome à cellules en « bague à chaton »**

Appelé aussi carcinome à cellules isolées ou carcinome à cellules indépendantes.

Il est rare, représente environ 1% de CCR (Morère et al .,2011).

### **Carcinome épidermoïde**

Il est rare, constitué uniquement de cellules malpighiennes, de mauvais pronostic (Rougier et al .,2006).

### **Carcinome adéno-squameux**

Défini par la présence de nombreux foyers malpighiens ou séparés de la composante adénocarcinomateuse (Morère et al.,2011).

### **Carcinome à petites cellules**

Il est constitué de cellules rondes ou ovales à cytoplasme peu abondant, noyau mono chromatine irrégulière et nucléole peu visible s'y associent des figures de mitose et d'apoptose (Morère et al.,2011).

## Chapitre I : rappel bibliographique

### II.5 Classification des cancers colorectaux

#### La classification TNM

La Classification du cancer colorectal repose sur différentes classifications dont la classifications post opératoire Tumor Nodes Metastasis (pTNM) facteurs histopronostiques validé, qui permet la détermination de l'extension en profondeur de la tumeur dans et au-delà de la paroi digestive, L'étude des tumeurs se fait selon 3 critères : taille et profondeur de la tumeur (T), atteinte ou non des ganglions lymphatiques et nombre des ganglions atteints (N), présence ou non de métastase (M) qui permettent de définir le stade du cancer.(Annexe I)

**Classification en grade de différenciation**(Mémento de pathologie, 3ème édition 2009) :Les carcinomes colorectaux sont gradés en 3 classes :

- **Grade 1** : bien différencié, contenant  $\geq 95\%$  de structures glanduliformes.
- **Grade 2** : modérément différencié, contenant de 50 à 95% de structures glanduliformes.
- **Grade 3** : peu différencié, contenant  $< 50\%$  de structures glanduliformes.

#### II.6 Physiopathologie du cancer colorectal

On estime que plus de 90% des cas de cancer colorectal sont sporadiques.

### PHOTOGRAPHIES DE COLOSCOPIE

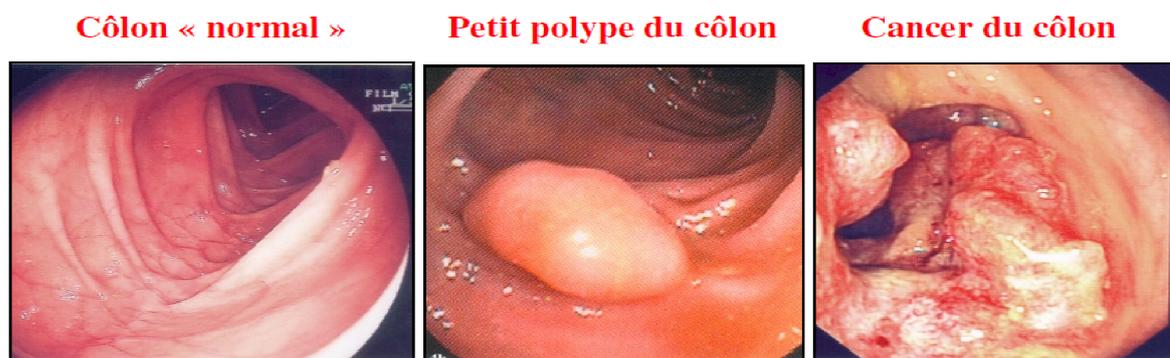


Figure 9 :Photographies de coloscopie

### III. PRISE EN CHARGE DES CANCERS COLORECTAUX

#### 1. Chirurgie

La chirurgie représente le principal traitement du cancer colorectal. L'intervention consiste en l'ablation du segment de côlon concerné. S'il s'agit d'un cancer rectal, le

## **Chapitre I : rappel bibliographique**

---

chirurgien réalise l'ablation du rectum en préservant si possible le sphincter (INCa ; 2008).

### **2. Radiothérapie**

Il est possible d'irradier la tumeur pour tuer les cellules cancéreuses, avant ou après une intervention chirurgicale. Elle est utilisée pour un cancer du rectum (INCa ; 2008).

### **3. Traitement médicamenteux**

#### **a) Chimiothérapie**

Le traitement chimio thérapeutique peut être donné avant ou après la chirurgie. On peut y avoir recours :

- 1) Avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante)
- 2) Après la chirurgie (Chimiothérapie adjuvante).
- 3) Pour aider à ralentir et à contrôler le cancer lorsqu'il s'est propagé à des organes distants.

Il s'agit de ce qu'on appelle une « chimiothérapie palliative » dont l'objectif est de contrôler les symptômes et de prolonger la vie, mais en définitive le cancer est incurable (INCa ; 2008).

#### **b) Les thérapies ciblées**

Les thérapies dites « ciblées » constituent une évolution majeure de ces dernières années en cancérologie en général et en cancérologie digestive en particulier. Ces thérapeutiques sortent du cadre habituel de la chimiothérapie anticancéreuse.

## **IV-MECANISMES MOLECULAIRES DE LA CANCEROGENESE**

Si les CCR sont très homogènes au niveau histologique (plus de 90% d'adénocarcinome), trois mécanismes différents ont été individualisés dans la cancérogenèse colorectale

- L'instabilité chromosomique (CIN, Chromosomal Instability)(figure15)
- L'instabilité génétique ou micro satellitaire (MSI : Microsatellite Instability)
- Hyper méthylation des îlots CpG (CIMP : CpG Island Methylator Phenotype).

Ces mécanismes vont modifier le fonctionnement de certaines voies de signalisation cellulaires et entraîner la cellule vers un phénotype tumoral. Au moins deux de ces mécanismes sont étayés par l'existence de syndrome de prédispositions héréditaires majeures au CCR : la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch.

### **Les cancers LOH (loss of heterozygosity) ou CIN (chromosome instability)**

Les CCR de type LOH représentent environ les trois quarts des CCR sporadiques et tous les CCR héréditaires développés sur polypose adénomateuse familiale (PAF). Ils sont définis par

## Chapitre I : rappel bibliographique

la perte de chromosome(s) ou des fragments de chromosomes. Le type LOH est caractérisé par une aneuploïdie des cellules, des pertes alléliques fréquentes, des mutations fréquentes des gènes APC (adenomatous polyposis coli), KRAS et P53, une localisation préférentielle dans le côlon distal et un mauvais pronostic (Svrceka et al.,2011).(figure10)

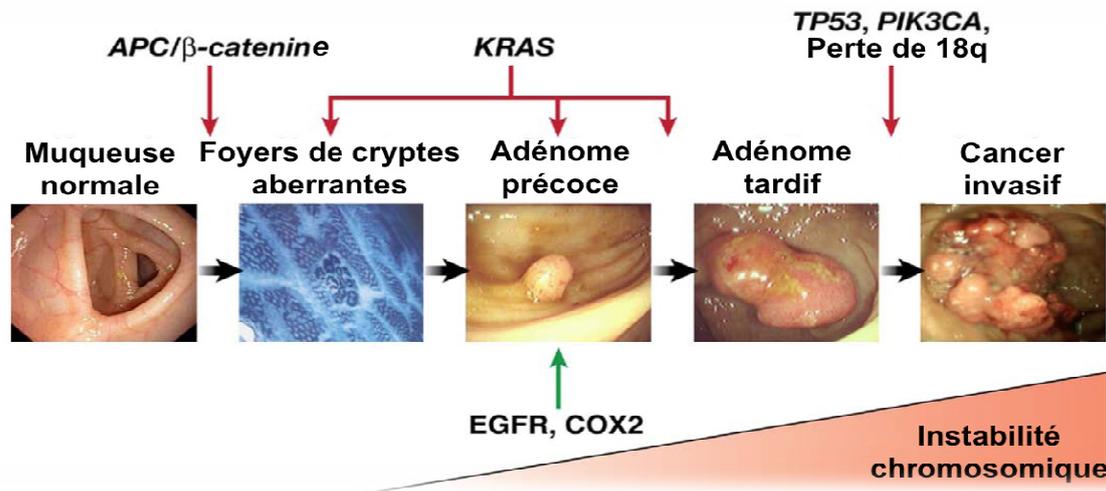
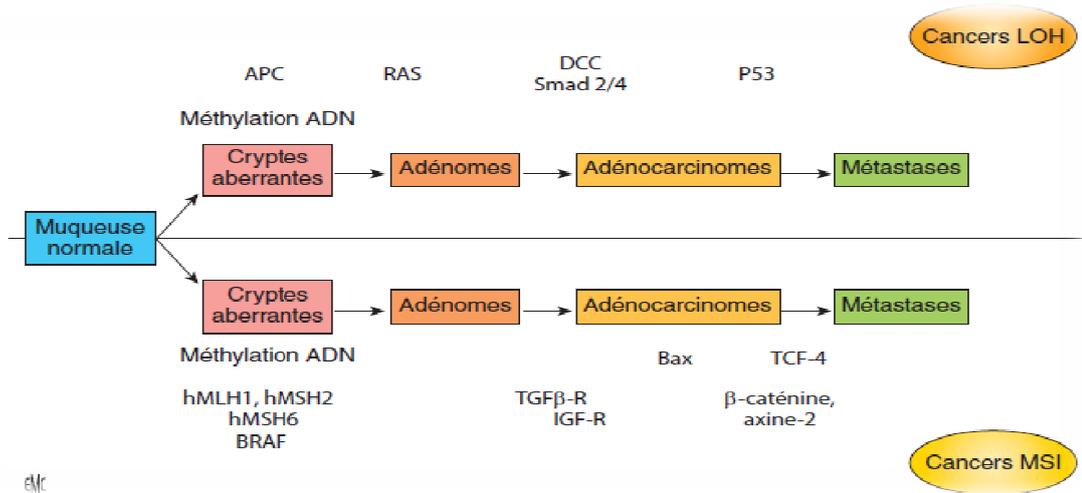


Figure 10 : Séquence adénome-cancer, instabilité chromosomique

### Instabilité génétique (phénotype MSI)

Ce mécanisme est retrouvé dans environ 15% des CCR (Laurent-Puig et al.,2010) et se caractérise par une instabilité des locus micro satellitaires liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN, tâche normalement dévolue au système MMR (MismatchRepair) composé en autres gènes hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMHS6, hPMS1, hPMS2... Ces séquences micro satellitaires sont très fréquentes dans l'ensemble du génome et sont particulièrement à risque d'être mal répliquées par l'ADN polymérase. Le système MMR peut être inactivé en cas de mutation germinale associée à une mutation somatique (Syndrome de Lynch) ou par méthylation du promoteur de hMLH1 qui inactive sa transcription (forme sporadique).(figure 11)



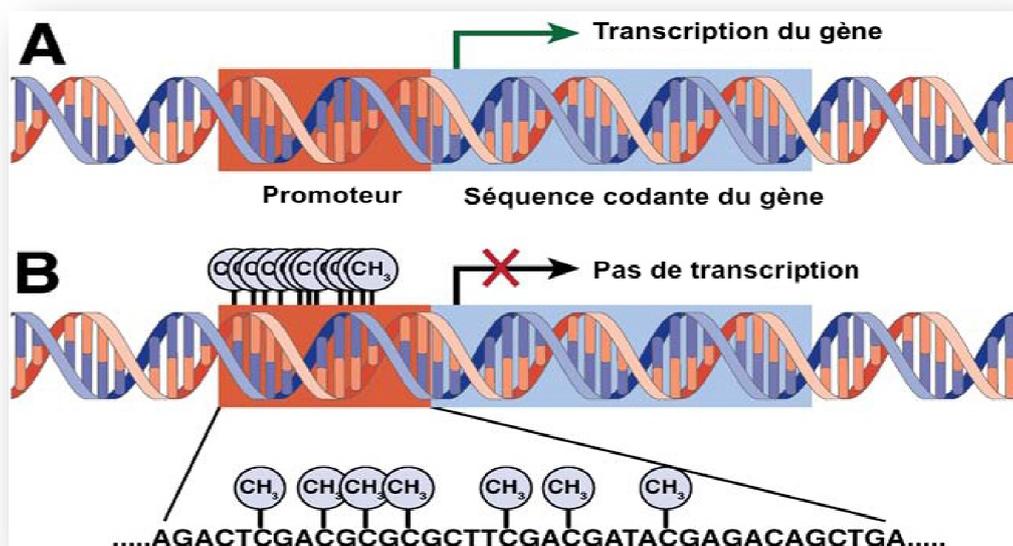
**Figure11** : Deux mécanismes de carcinogénèse colique (Aparicio, 2007).

## Modification épi génétique

### ➤ La méthylation de l'ADN

Jusqu'à relativement récemment, on pensait que la cancérogénèse n'était due qu'à des modifications de la séquence de l'ADN. Il est maintenant admis que les mécanismes épigénétiques jouent un rôle aussi important dans la cancérogénèse que les mécanismes génétiques (Olschwang, 2005). Lorsqu'on aborde la question de la méthylation et du cancer, deux événements majeurs et indépendants semblent étroitement liés et impliqués dans la tumorigénèse; l'hypo méthylation et l'hyper méthylation. (figure 12)

- **Hypo méthylation**
- **Hyper méthylation**



**Figure12** : Mécanisme d'inactivation de la transcription (d'après (Leggett et al., 2010)).

## **Chapitre I : rappel bibliographique**

---

Dans le CCR, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs peuvent ainsi être inactivés conduisant à ce phénotype CIMP (CpG Island MéthylationPhénotype) (Issa, 2004).

La méthylation du gène hMLH1 responsable d'une inactivation du système MMR et donc d'un phénotype MSI rentre également dans ce cadre expliquant la possibilité de tumeur MSI+/CIMP+. La plupart des CCR sporadiques présentant un phénotype MSI surviennent chez des individus âgés, sont associés à des mutations de BRAF et à un phénotype CIMP+ (Svrceka et al. ,2011).(figure12)

### **V. LES VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LA CANCEROGENESE COLORECTALE**

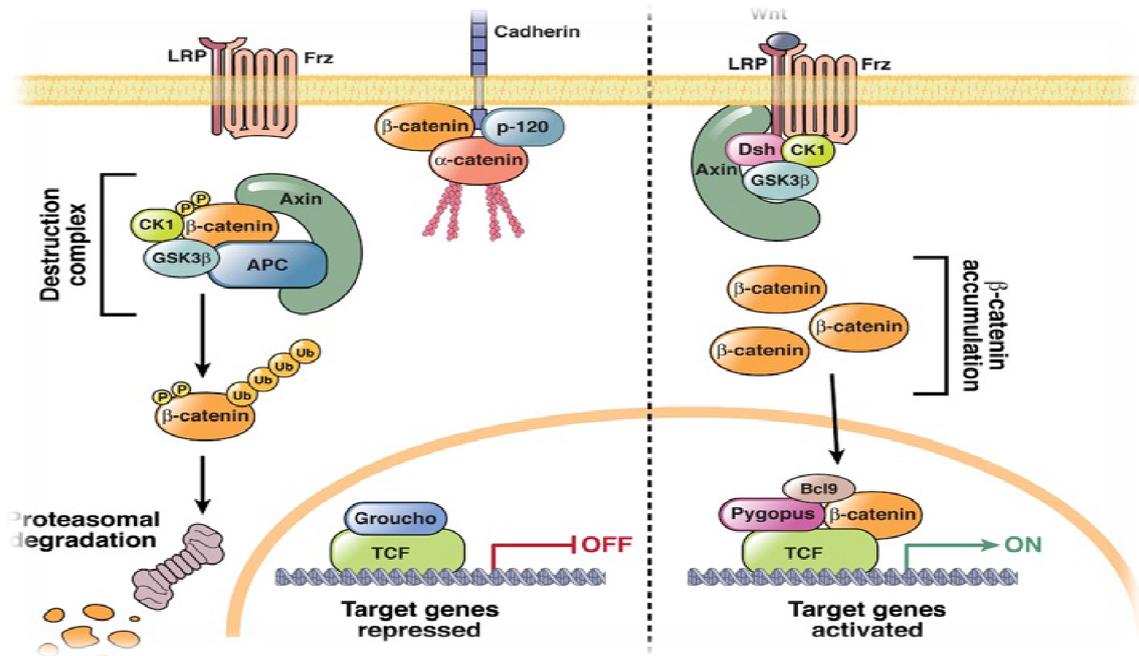
La cancérogenèse est un processus composé de multiples étapes nécessitant l'accumulation d'anomalie génétiques héritées et acquises. Ces anomalies vont donner à la cellule des capacités nouvelles et un avantage de croissance par rapport aux cellules adjacentes. Six caractéristiques vont être acquises : l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance cellulaire, perte de l'apoptose, multiplication cellulaire infinie, acquisition de l'angiogenèse, acquisition de la possibilité d'envahir les tissus avoisinant et possibilité de métastaser à distance. Certains oncogènes ou suppresseur de tumeur ont été identifiés comme favorisant le passage d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Même si ce sont les gènes qui sont étudiés et décrits, ce sont bien sur les protéines codées par ces gènes qui agissent sur la mécanique cellulaire.

En fonction du mécanisme de progression prépondérant au sein d'un CCR (CIN, MSI ou CIMP), une voie de signalisation est préférentiellement affectée. Les 4 voies de signalisation habituellement impliquées dans la cancérogenèse du CCR sont la voie Wnt (ou APC/ $\beta$ -caténine), la voie du TGF $\beta$ , la voie RAS/MAPK et la voie p53. (Annexe V)

#### **V.1 Voie de signalisation Wnt**

La voie Wnt est une des signalisations biochimiques les plus indispensables en biologie du développement et en cancérogenèse. On peut résumer la voie Wnt ainsi (Klauset al.,2008) (Figure 13) :

- En l'absence du ligand Wnt, la  $\beta$ -caténine est recrutée dans un complexe associant la protéine APC et l'Axine. Dans ce complexe, la  $\beta$ -caténine va être phosphorylée par les enzymes GSK3- $\beta$  et CK1 $\alpha$  et être adressée vers une dégradation via le protéasome. Le niveau de  $\beta$ -caténine cytoplasmique reste faible. L'expression des gènes cibles de la voie Wnt est alors réprimée par l'association de Groucho aux facteurs de transcription LEF et TCF.



**Figure 13** : Voie de signalisation Wnt en l'absence du ligand Wnt / en présence du ligand Wnt d'après (Pino et al., 2010).

-En présence du ligand Wnt, il va se lier à son récepteur Frizzled et ses co-récepteurs (LRP5/LRP6). L'Axine va interrompre la dégradation de la  $\beta$ -caténine via DVL (dishevelled).

La  $\beta$ -caténine libre dans le cytoplasme, va se transloquer dans le noyau pour former un complexe d'activation transcriptionnel avec LEF et TCF en déplaçant Groucho et en recrutant des Co activateurs (Bcl9, Pygopus et CBP). Les gènes cibles alors exprimés sont nombreux : MYC, FGF, VEGF, CyclinD1, E-Cadhérine, Matrisyline... Plusieurs études ont montré que la voie Wnt était activée par des mutations du gène APC dans la polypose adénomateuse familiale et dans environ 80% des formes sporadiques de cancers colorectaux, (tumeurs avec instabilité chromosomique) (Kinzler et al., 1991; Korinek et al., 1997). Dans les tumeurs avec instabilité des microsatellites, les mutations d'APC sont plus rares et la voie Wnt est généralement activée par des mutations du gène de la  $\beta$ -caténine et/ou par des mutations du gène de l'Axine (Narayan et al., 2003).

## V.2 La voie P53

Le gène suppresseur de tumeur TP53 situé en 17p est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer.

La protéine p53 régule de façon négative le cycle cellulaire et de façon positive la mort cellulaire programmée (apoptose). La survenue d'une altération de l'ADN dans une cellule en

## Chapitre I : rappel bibliographique

cycle stabilise la protéine p53 qui arrête les cellules en phase G1 (G1-S checkpoint) par l'activation de protéines inhibitrices de transcription telle que la p21. Cet arrêt permet la réparation de l'ADN avant la phase S. Toutefois, si les altérations sont trop importantes pour être réparées, la p53 induit l'apoptose par la transcription des gènes comme le gène BAX (Bcl-2 associated X protein). Ainsi, la mutation du gène TP53 est un point de non-retour pour la cellule cancéreuse (Nancy et al.,2000). (figure15)

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. D'autre part, le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50 % des tumeurs MSI+ ( Aparicio ,2007). (figure 14).

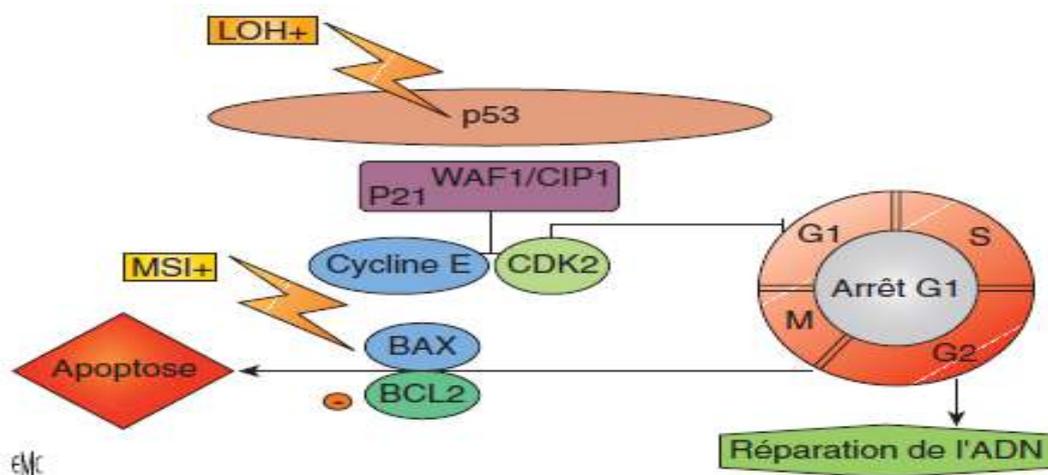


Figure 14: La Voie de p53 (Aparicio,2007).

### V.3 les voies de signalisation impliquant CDX2

CDX2 était déjà connu comme régulateur de la prolifération et de la différenciation épithéliale intestinale de cellules dérivées en culture (Suh,1996) Dans les cellules indifférenciées, les complexes cyclines E/A/Cdk2 activent la progression du cycle cellulaire et inhibent la différenciation en phosphorylant CDX2, induisant sa dégradation dans le protéasome cytoplasmique. Lorsque les cellules sont induites à se différencier, l'engagement des cadhérines provoque le recrutement et l'activation de la PI3 kinase (PI3K) qui à son tour, active la kinase Akt et induit l'inhibition des ERK1/2, ce qui augmente l'expression de p27kip1 qui inhibe l'activité des complexes cyclines E/A/Cdk2 et le cycle cellulaire en phase G1. ERK1/2 modifie le niveau de phosphorylation de CDX2 de façon directe ou indirecte (ligne pointillée). Une surexpression de CDX2 mène à une diminution de la cycline D. La PI3K stimule aussi l'organisation du cytosquelette et la maturation des jonctions,

## Chapitre I : rappel bibliographique

Ce qui stimule la p38MAP-kinase (isoforme  $\alpha$ ) qui se rend au noyau où elle phosphoryle CDX2, augmentant son activité transcriptionnelle, favorisant ainsi la différenciation. (Boudreau, 2007) (figure 15).

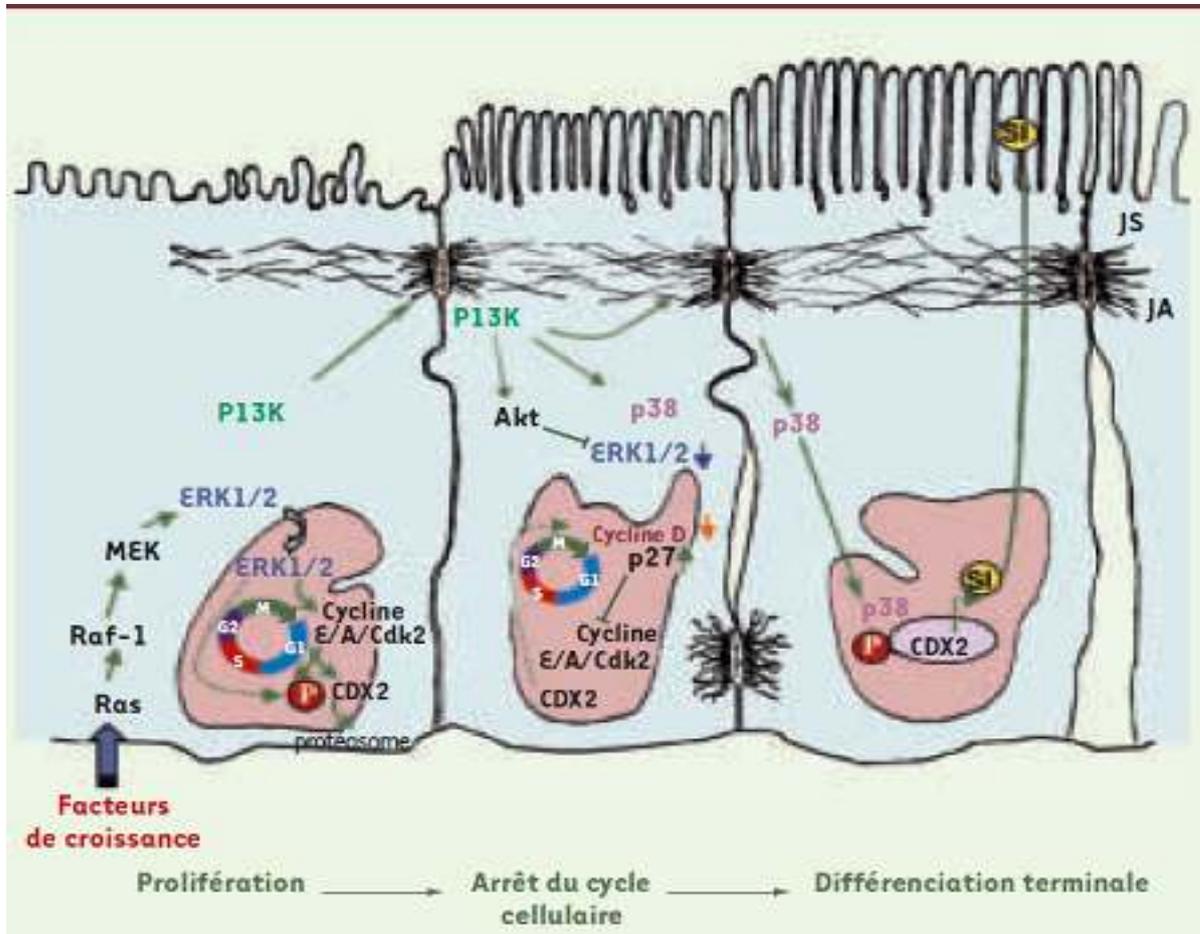


Figure 15 : Voies de signalisation impliquant CDX2 (Boudreau, 2007)

### **II.1 Matériel (Annexe II et IV)**

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective s'étendant de l'année (2014-2015) réalisée au niveau de laboratoire d'anatomie pathologique du l'hôpital Mustapha à l'aide d'un matériel biologique et non biologique.

#### **II .1.1 Matériel biologique (voirAnnexe II)**

Cette étude a été réalisée sur 37patients opérés d'un cancer colique ou rectal à des différents stades de différenciations.

-Une étude histopathologique a été réalisée sur l'ensemble des cas.

-L'étude immunohistochimique avait pour la mise en évidence de l'intérêt que pourrait porter les deux marqueurs tumoraux p53 et cdx2 dans la progression tumorale.

#### **II.1 .2 Matériel non biologique (voirAnnexe II)**

On a utilisé les produits chimiques, petits matériels et appareillages pour l'histopathologie et immunohistochimie

### **II.2.Méthodes**

Des pièces opératoires coliques et rectales du service de chirurgie ont été réceptionnées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du l'hôpital Mustapha, accompagnées d'une fiche de renseignements comprenant les caractéristiques suivantes l'âgedes patients, le sexe, le site tumoral, la date de l'opération, et le malade est ce que il est sous traitement ou non et un numéro d'enregistrement leur est attribué.

Deux techniques ont été réalisées

#### **II .2.1 Technique anatomo-pathologique (fiche technique de l'hopitale)**

##### **II .2.1.1 Examens macroscopique**

L'étude macroscopique consiste à mesurer la taille de la tumeur et à rechercher les ganglions atteints et la présence des polypes. Les prélèvements effectués sont déposés dans des cassettes en plastique sur les quelles est inscrit le numéro d'enregistrement accompagné d'un chiffre romain pour chaque partie prélevée.

### ➤ Les étapes de l'étude anotomopathologique :(Annexe II,IV)

#### a) Fixation

Les prélèvements sont déposés dans un liquide fixateur (solution de formaldéhyde à 10%).

La fixation a pour but la conservation des structures tissulaires et des déterminants antigéniques, une bonne fixation empêche l'autolyse et la putréfaction des tissus.

C'est une étape primordiale faisant appel à plusieurs facteurs :

- Le temps car la fixation doit s'effectuée dans les plus brefs délais,
- La quantité du fixateur doit être suffisante (10x le volume du prélèvement),
- Un temps minimum, permettant au fixateur de pénétrer dans le tissu 24 heures jusqu'à 48 heures pour les grandes pièces.

#### b) Circulation ( voir annexe IV)

Elle est réalisée à l'aide d'un automate en trois étapes et dure 24 heures.

##### b.1) Déshydratation

Le fixateur contenant de l'eau rend l'organe mou après fixation. Ce dernier doit donc être entièrement déshydraté pour une bonne inclusion dans la paraffine et l'obtention des coupes.

L'eau est remplacée par l'alcool à raison de trois bains successifs:

- Un bain d'alcool 70° (2heure)
- Deux bains d'alcool 95° (2heure chacun)
- Trois bains d'alcool 100° (2heure chacun)

**b.2) Eclaircissement :** Remplacement de l'éthanol par un solvant miscible à la paraffine dans trois bains de xylène (2heure chacun) pour l'obtention d'un tissu plus transparent.

##### b.3) Imprégnation à la paraffine

Pénétration de la paraffine dans les tissus dans 3 bains chaque bain dure 2 heure de temps pour l'obtention des tissus plus rigides.

#### C) Enrobage et inclusion (voir annexe IV)

L'étape de l'enrobage suit celle de la circulation, elle consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc fait de milieu d'inclusion

- Les prélèvements ayant séjourné dans la paraffine liquide sont inclus dans un bloc de paraffine comme suit
- Le moule préchauffé dans une console thermique (60°)
- Les fragments tissulaires places et orientés dans les moules à moitié empli de paraffine

- Les parties des cassettes numérotées sont plaquées sur les fragments tissulaires suivies par le remplissage des moules sur une plaque froide. Les blocs sont décollés facilement, conservés au congélateur au paillasse a réfrigéré de 4°C, sont prêts à être débités en coupes minces.

### **Confection des coupes (voir annexe IV)**

- Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur mis dans un bain Marie à 37°C puis étalés sur lames.
- Les lames sont mises dans l'étuve à 65°C dont le but d'éliminer la paraffine du prélèvement et d'augmenter l'adhérence des coupes.

### **II.2.1.2. coloration à l'hématoxyline – Eosine (HE)**

- **Principe**

Il s'agit d'une coloration topographique de routine permettant l'identification des noyaux, du cytoplasme. Cette technique associe une coloration nucléaire en bleu grâce à l'hématoxyline de Harris (colorant basique) et une coloration rose du cytoplasme grâce à l'éosine (colorant acide).

- **Mode opératoire**

Avant d'effectuer la coloration, les coupes subissent une étape de déparaffinage et de réhydratation.

- **Déparaffinage** se fait dans trois bains de xylène (5 minutes chaque bac), pour déparaffiner.
- **Réhydratation** dans 4 bains d'éthanol de concentration décroissante (1 min par bac) pour réhydrater.
- **Coloration à l'hématoxyline de Harris** dans 1bain de 3min puis rinçage à l'eau courante, pour colorer les noyaux en bleu.
- **Coloration à l'éosine** 1 bain pour 1min, rincer à l'eau courante, pour colorer le cytoplasme en rose.
- **Déshydratation** un bain de éthanol de concentration croissante pour déshydrater.
- **Eclaircissement** se fait dans un bain xylène pour éclaircir les tissus.
- **Montage des lames** dépôt d'une goutte du milieu de montage Eukitt , recouvrir à l'aide d'une lamelle .
- **Observation microscopique** se fait par des microscopes photoniques.

### **II .2.2 Technique immunohistochimique (Annexe II)**

Cette technique a été également faite au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Mustapha.

- **Principe**

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extracellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des coupes de tissus fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire (Genton . 2010).

Intérêt :

- Localisation précise de certaines protéines
- Etude de leur lieu de synthèse et leur compartimentation
- Observation de leur cheminement cellulaire ou tissulaire, transport membranaire...
- Evaluation de leur expression.

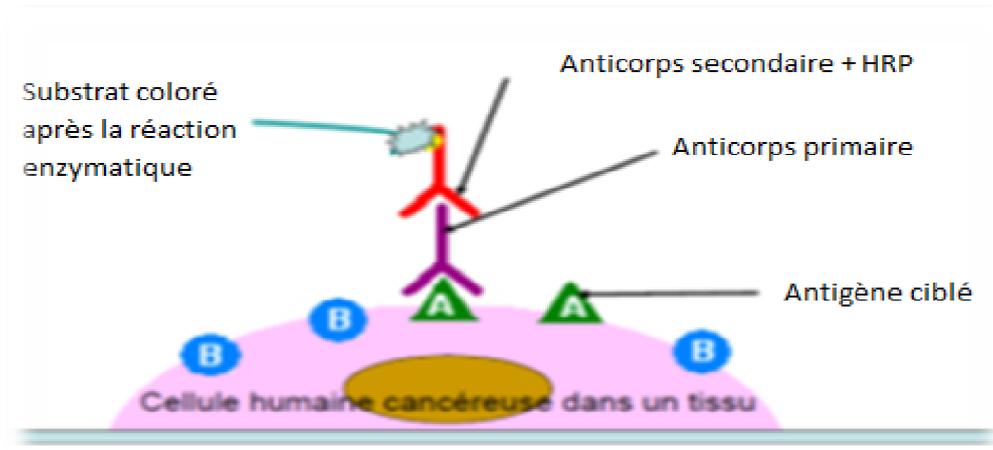
Dans notre travail, la substance antigénique recherchée CDX2 et la protéine suppressive de tumeur p53.

Le système HIER à l'aide du produit DAKO En Vision FLEX est une technique de révélation de marquage, extrêmement sensible et qui s'effectue en deux étapes :

- 1) Adjonction d'un polymère (Dextran), marqué à la peroxydase de **Raifort FLEX** conjugué aux anticorps secondaires qui se lient à l'anticorps primaire.
- 2) Adjonction d'un substrat chromogène 3-3 diAminoBenzidine (DAB).

La peroxydase, qui a pour substrat le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), oxyde la DAB et donne un précipité brun dans le milieu de réaction.

### ❖ Révélation de la technique IHC



**Figure:** Immunomarquage (système de révélation EnVision).

### Mode opératoire de la p53 et CDX2

- **Coupes tissulaires** : des coupes de 1 à 2  $\mu\text{m}$  sont réalisées, à partir des tumeurs rectales ou coliques à l'aide d'un microtome et sont étalées sur lames silanisées pour éviter le décollement des tissus lors de la manipulation.
- **Incubation** : L'incubation est effectuée à 37°C pendant 24h pour une meilleure adhésion des tissus sur lame.
- **Déparaffinage et réhydratation**
  - Les lames sont plongées dans 4 bains (5 min chacun) de xylène pour déparaffiner, puis dans 3 bains d'alcools de concentration décroissante (5 min chacun) pour réhydrater.
  - Les lames sont rincées par l'eau distillée.
- **Démasquage antigénique**
  - Les lames sont plongées dans la solution PT link pH =9préchauffée dans un bain marie entre 95 et 97°C pendant 40 minutes.
  - Puis elles sont laissées refroidies sur la paillasse à température ambiante pendant 20 minutes pour le démasquage des antigènes. Après sont rincées à l'eau distillée.
  - enlever l'excès de liquide autour des coupes avec de la gaze.
- **Blocage de la peroxydase endogène**
  - La zone étudiée est délimitée à l'aide du DAKO Pen (hydrophobe et insoluble dans l'acétone et l'alcool).
  - Mettre de la peroxydase H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pendant 5 mnt sur la zone encerclée.

## *Chapitre II : Matériels et méthodes*

---

- Les sites antigéniques non spécifiques sont bloqués par l'action de la peroxydase block ( $H_2O_2$ ) (5 minutes).

- Les lames sont rincées à l'eau distillée puis au 2 bains PBS(phosphate buffered saline) 5 minutes chacune.

-enlever l'excès de liquide autour des coupes avec de la gaze.

- **Application de l'anticorps primaire**

- 200  $\mu$ l d'anticorps primaire Monoclonal mousse Anti-humainp53 protéine Clone Do-7 est déposé sur les tissus encerclés (30 minutes) dans une chambre humide et obscure.

-200 $\mu$ ld'anticorps primaire Monoclonal mousse Anti-humain CDX2 clone DAK-CDX2 est déposé sur les tissus encerclés (30mnt) dans une chambre humide et obscure.

-Les lames sont rincées 2 fois par la solution de PBS 5 minutes pour chacun.

-enlever l'excès de liquide autour des coupes avec de la gaze.

- **Application de l'anticorps secondaire**

- Le système labelled polymère HRP RABBIT/MOUSE En Vision (DAKO) est appliqué suffisamment et incubé pendant 30 minutes.

- Les lames sont rincées au PBS (2 fois 5 minutes).

-enlever l'excès de liquide autour des coupes avec de la gaze.

- **Révélation**

- Le chromogène-substrat DAB est déposé et incubé pendant 5 minutes. L'enzyme dégrade le substrat DAB, le produit qui en résulte en présence de chromogène donne une coloration marron. Les lames sont rincées à l'eau distillée.

- **Contre coloration**

- Les lames sont immergées2 minutes dans l'hématoxyline de Mayer,

- Elles sont rincées à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau devienne limpide,

- L'immersionest effectuée dans un bain d'eau ammoniacuée,

- Les lames sont rincées à l'eau distillée.

Cette étape a pour but de colorer les noyaux en bleu.

## *Chapitre II : Matériels et méthodes*

---

- **Montage** : Une goutte du milieu de montage (Eukitt) est déposée puis recouverte par la lamelle.
- Evaluation d'immunomarquage

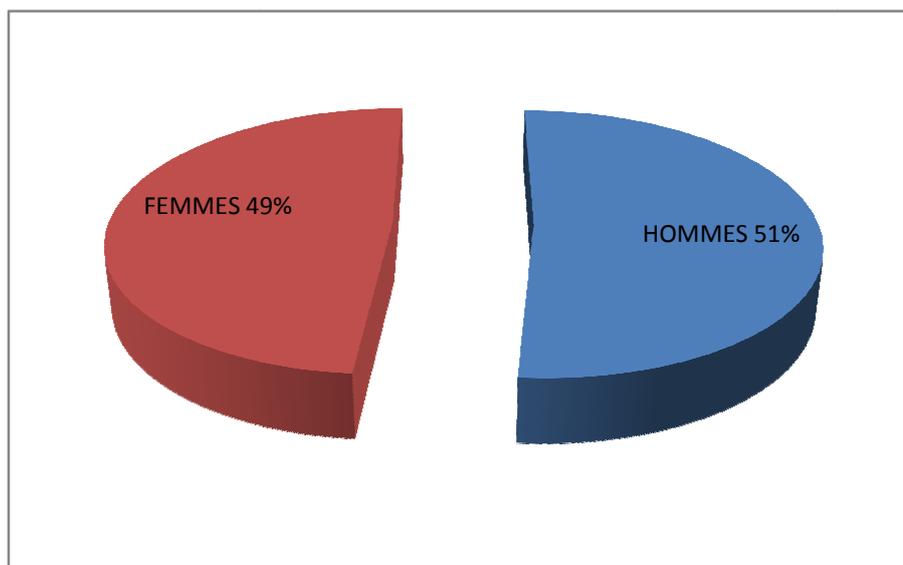
L'expression du CDX2 et la protéine p53 ont été évaluées par une méthode qualitative et quantitative en se basant sur la présence ou l'absence du marquage sur les pièces analysées. Les tumeurs sont classées soit positives (+) soit négatives (-).

**Observation** : Elle est réalisée à l'aide d'un microscope photonique comprend appareil photos par laquelle on a pris des photos aux grossissements Gr20x et Gr40x et Gr60.

### III.1 les paramètres clinique (voir annexe III)

Il s'agit de 37dossiers de malades atteints de cancer colorectal (CCR), nous avons analysé un ensemble de paramètres indispensable pour le diagnostic, qui sont l'âge, le sexe et le siège de la tumeur. Tous ces patients ont subi une résection colique ou rectale.

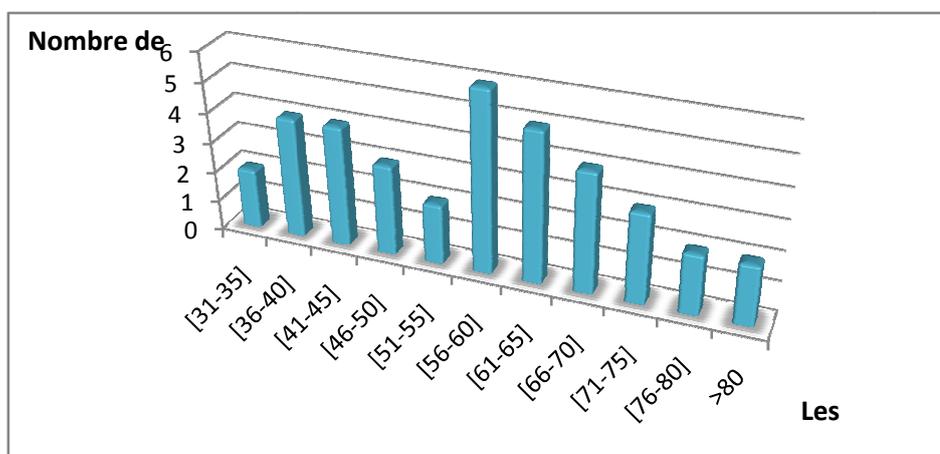
#### III .1.1 Répartition des patients selon le sexe (annexe III)



**Figure16** : répartition des patients porteurs d'adénocarcinome en fonction du sexe

Dans notre étude la répartition en fonction du sexe montre une légère prédominance masculine. Femme n=18 ; Homme n= 19 avec un sexe ratio homme/femme de 1.05.De moyenne d'âge 56ans (31-94).

#### III .1.2 Répartition des patients en fonction de l'âge (annexe III)



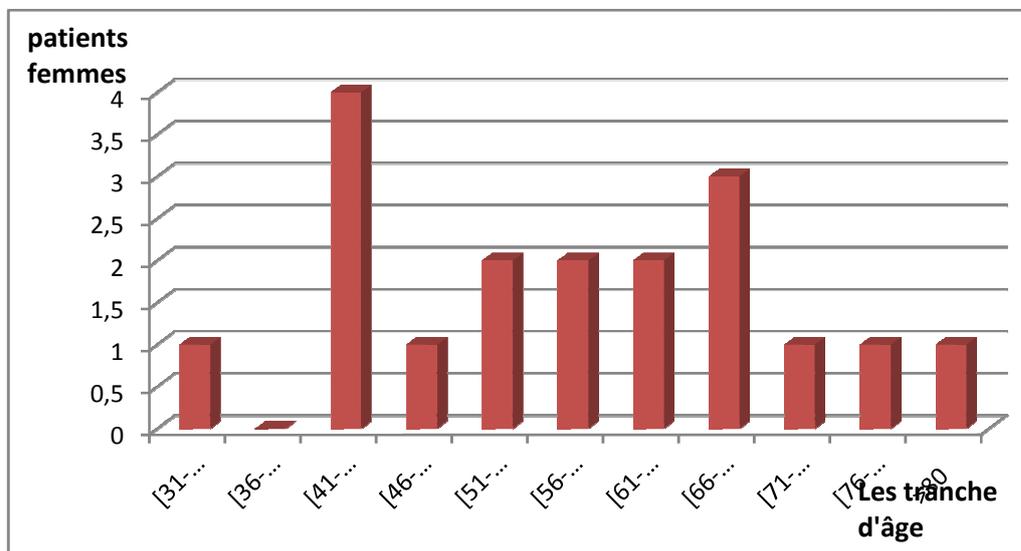
**Figure17** : Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome en fonction de l'âge

## Chapitre III : Résultats

On remarque une

-moyenne atteinte par CCR entre [36-45].

-une grande atteinte par le CCR entre [56-65]

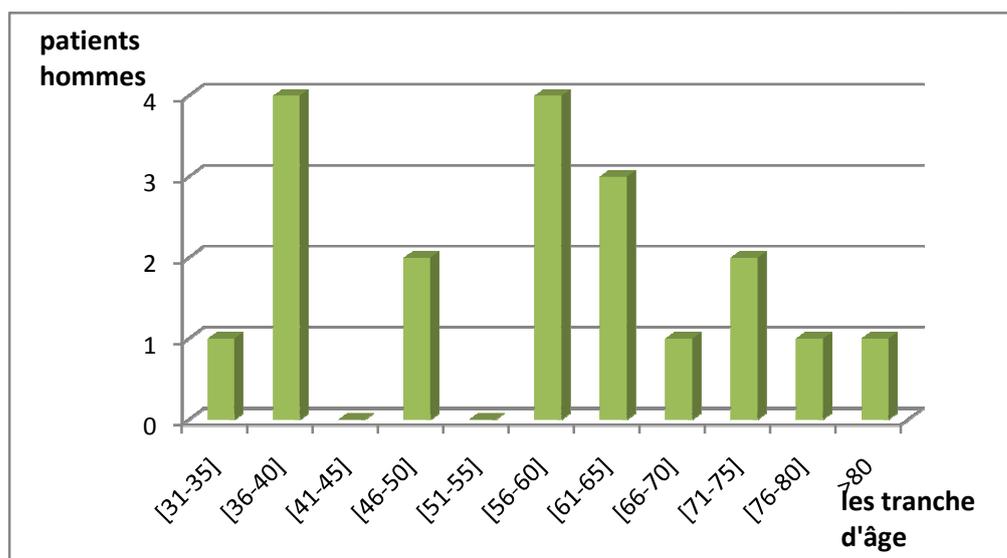


**Figure 18 :** La répartition des ADK selon l'âge chez les femmes

On note une atteinte tardive chez la femme par rapport à l'homme

-un pic est moyen entre [66-70]

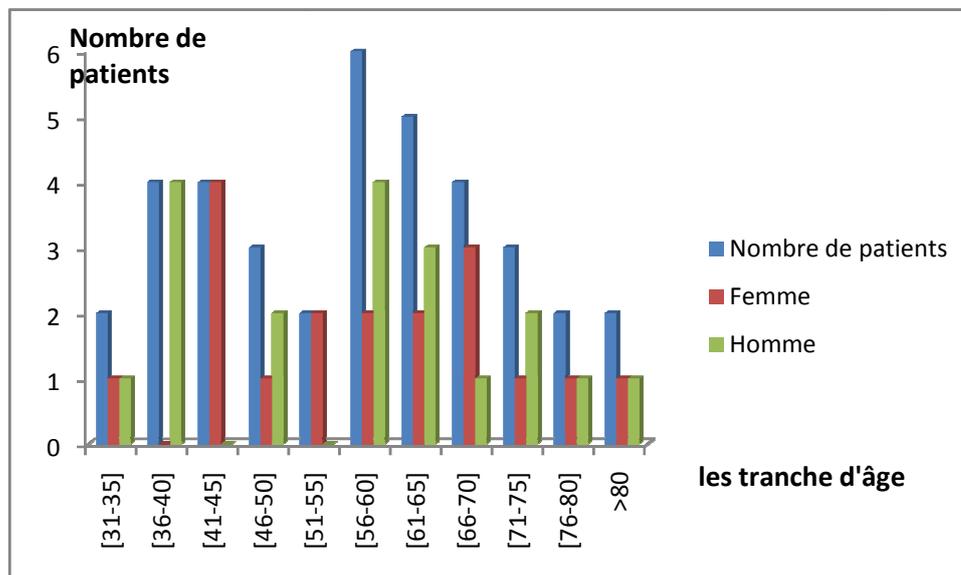
-un pic est important entre [41-45]



**Figure 19 :** La répartition des ADK selon l'âge chez les hommes

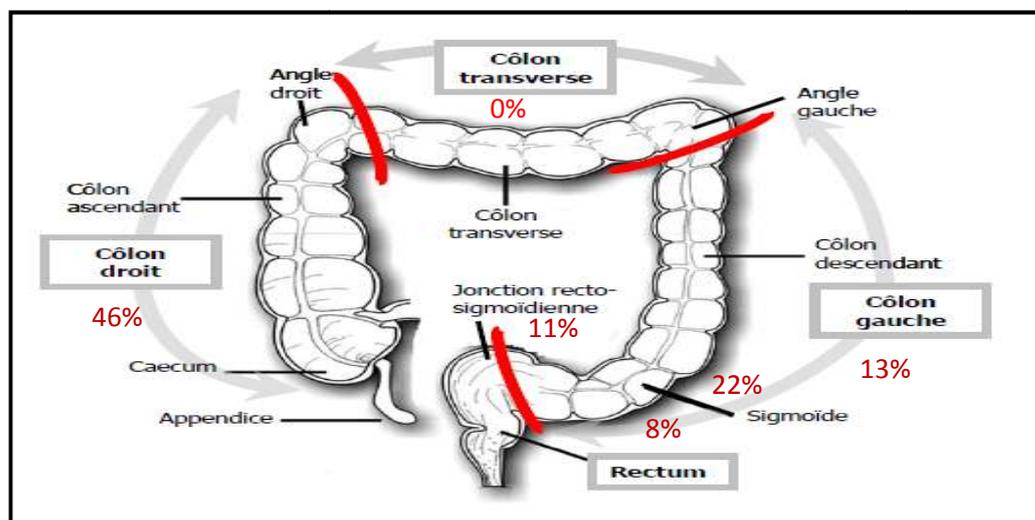
## Chapitre III : Résultats

On note une atteinte précoce par le CCR chez l'homme dans la tranche d'âge [36-40] tandis qu'elle est importante dans la tranche d'âge [56-65].



**Figure 20** : histogramme récapitulatif entre femmes ; hommes et nombre totale des patients par tranche d'âge

### III .1.3 Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur



**Figure 21** : Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur

## Chapitre III : Résultats

Concernant la répartition selon la localisation de la tumeur nous notons :

- 8 cas au niveau du sigmoïde (22%).
- 5 cas au niveau du colon gauche (13%).
- 17 cas au niveau du colon droit (46%).
- 4 cas au niveau de la jonction recto sigmoïde (11%).
- 3 cas au niveau de rectum (8%).

### III.2 Etude histopathologique

#### III.2.1. Aspect macroscopique

À travers cette étape on décrit les lésions et on donne les mensurations de ces dernières, avant d'entamer le prélèvement de différents échantillons à partir de la pièce opératoire sur la tumeur et sur le tissu sain, et on prend des photos.

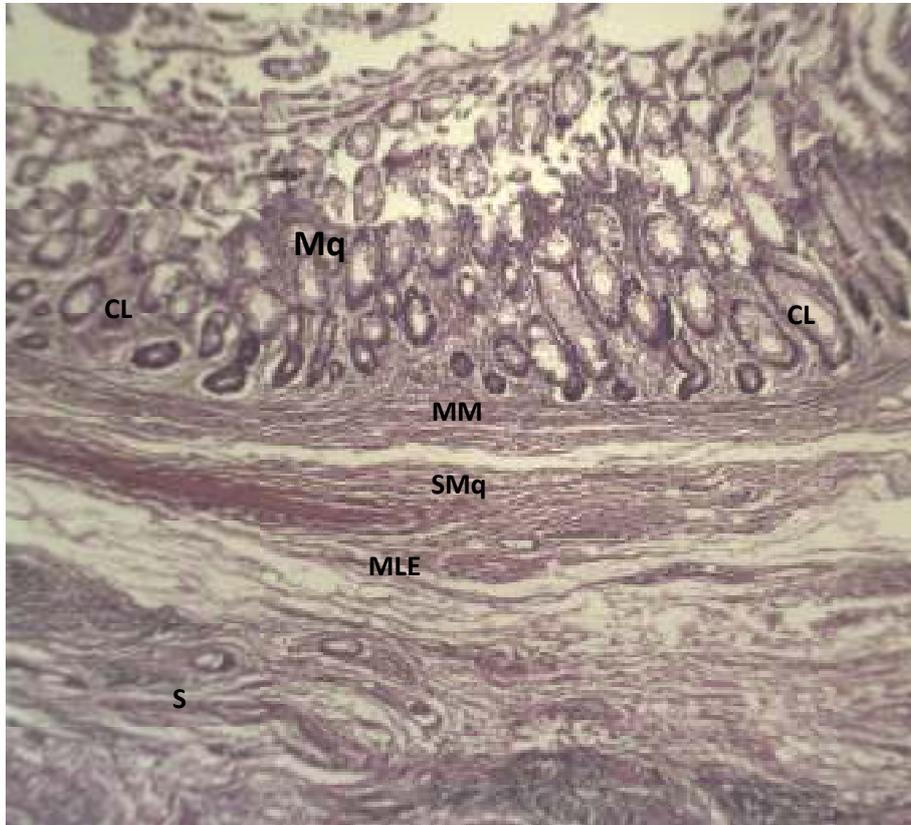


**Figure 22** : aspect macroscopique d'un colon

L'aspect macroscopique de résection des pièces coliques ou rectales montre 50% de nos cas sont ulcero-bourgeonnantes et 18% sont bourgeonnantes et 32% sont infiltrant, Dans notre série.

### III.2.2. Aspect microscopique

Après coloration à l'Hématoxyline – Eosine (HE) et observation des lames au microscope optique aux différents grossissements, nous avons observé des différents grades d'ADK colorectal en comparaison avec le tissu sain du même patient.



**Figure : Aspect microscopique de la muqueuse colique saine après coloration HE (Gr 40X).**

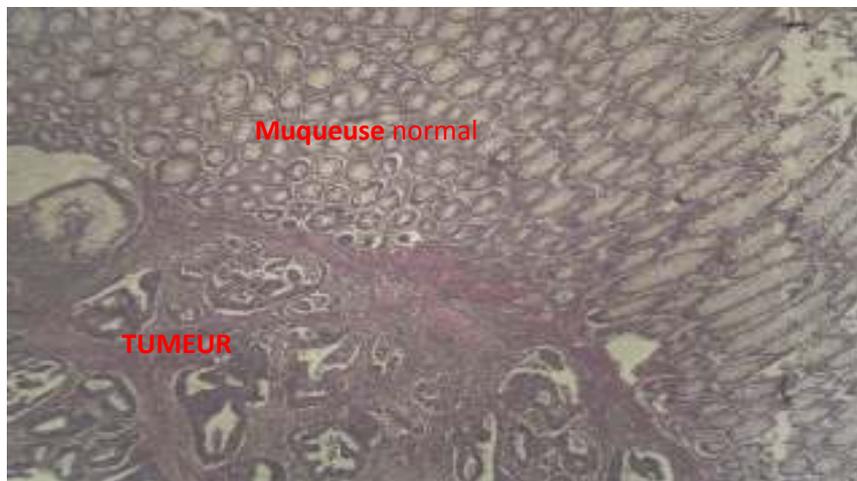
**Mq** : Muqueuse, **CL** : Crypte de Lieberkühn, **MM** : Musculaire muqueuse **SMq** : Sous muqueuse, **MLE** : Musculaire Longitudinale Externe, **S** : Séreuse

**Figure 23** : aspect microscopique de l'apex colique saine après coloration HE

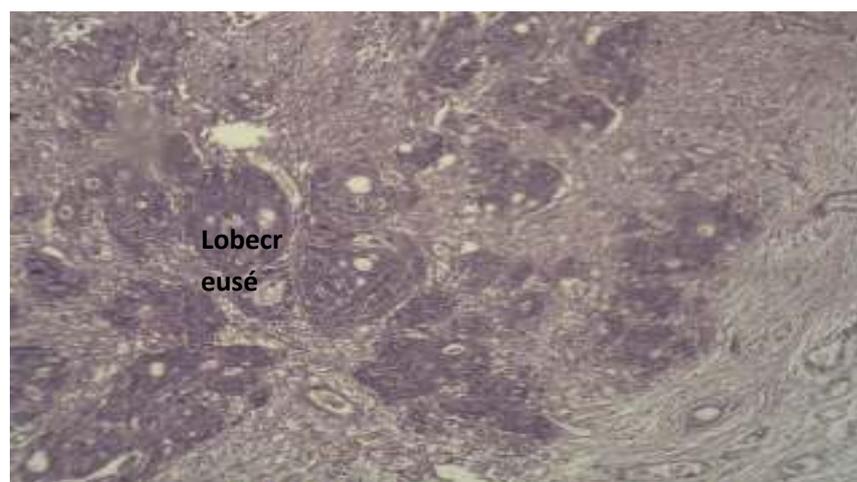
- **La muqueuse (Mq)** : Elle présente des glandes tubuleuses droites serrées (cryptes de Lieberkühn (CL) qui comprennent de nombreuses cellules caliciformes sécrétrices de mucus dont la base repose sur une couche fine de cellules musculaires lisses ou **musculaire muqueuse (MM)**. Des entérocytes sont également présents.
- **La sous muqueuse (SM)** : C'est un tissu conjonctif lâche qui renferme des vaisseaux sanguins (VS) et lymphatiques, des follicules lymphatique et des neurofibres.

## Chapitre III : Résultats

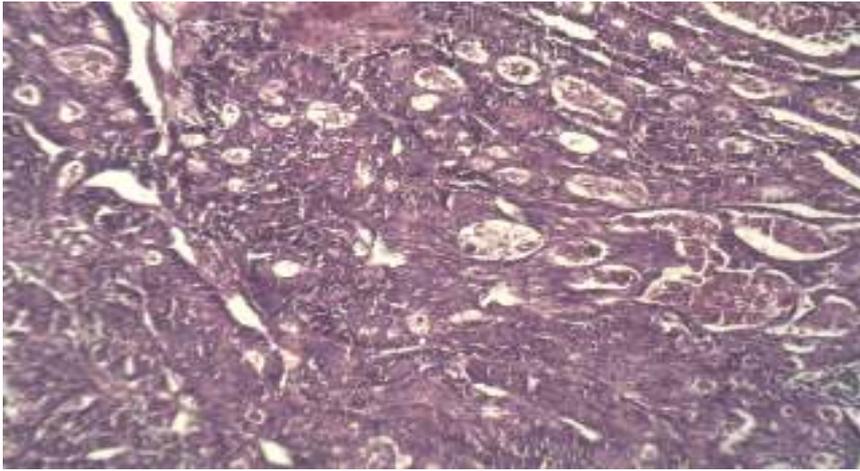
- **La musculuse (M) :** Elle est composée d'une couche de muscle lisses circulaire interne (MCI) et d'une couche longitudinale externe (MLE) discontinue
- **La séreuse (s) :** C'est la couche la plus externe, elle a un rôle protecteur et est formée par le péritoine viscéral. Elle se compose de tissu conjonctif lâche aréolaire recouvert de mésothélium.
- **Aspects histologiques du CCR :**  
Dans notre série, la majorité des tumeurs sont des adénocarcinomes biens différenciés ou la prolifération est faite de structures tubuleuses reproduisant le tissu d'origine et rappelant les glandes de lieberkühn. Les autres adénocarcinomes sont bien à, moyennement différenciés et peu différenci.



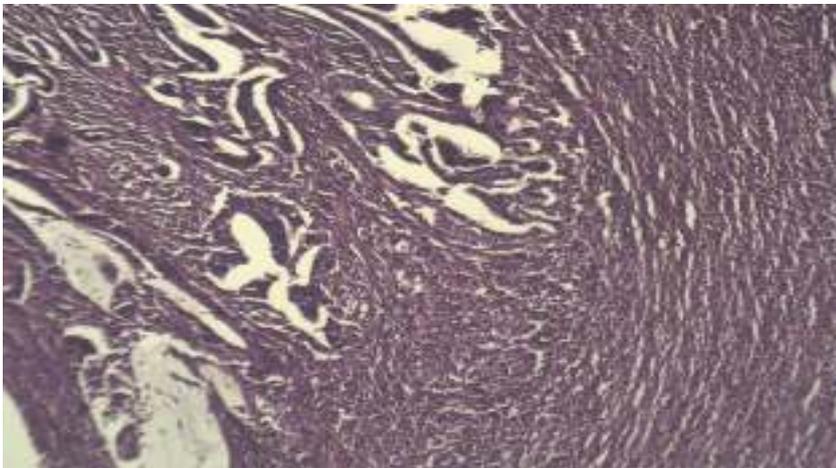
**Figure 24 :** carcinome colique bien différencié HE GX 40



**Figure 25 :** carcinome colique moyennement différencié  
HE GX 40



**Figure 26:** carcinome colique peu différencié HE GX 40



**Figure 27:** carcinome colique bien différencié à stroma inflammatoire HE G X 40

- **Figure : Adénocarcinome bien différencié.**

L'aspect microscopique des adénocarcinomes bien différencié montre que les glandes tumorales se disposent en tube glandulaire. Les cryptes de Lieberkuhn perdent leur organisation normale elles deviennent irrégulières avec des cellules cylindriques. Les cellules caliciformes avec pole muqueux ne sont pas présentes.

- **Figure : Adénocarcinome moyennement différenciés.**

L'aspect microscopique des adénocarcinomes moyennement différencié montre une diminution de la fréquence de l'aspect glanduliforme de la muqueuse par rapport à l'aspect normal. Une prolifération tumorale est présente au niveau de cette dernière les cellules sont groupées en lobules creusés de multiples cavités.

- **Figure : Adénocarcinome peu différenciés.**

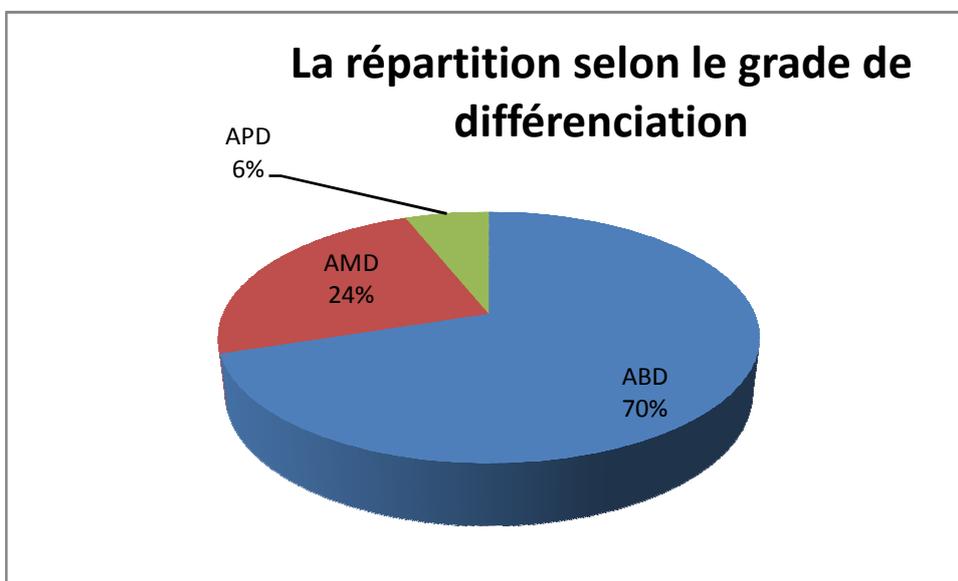
L'aspect microscopique des adénocarcinomes peu différencié montre une prolifération tumorale très importante.

- **Figure : Adénocarcinome bien différenciés à stroma inflammatoire**

L'aspect microscopique des adénocarcinomes bien différencié à stroma inflammatoire montre une prolifération.

### III .2.3 Répartition des patients selon le grade de différenciation

Les adénocarcinomes représentent la majorité des types histologiques des cancers colorectaux avec un pourcentage de 100%.

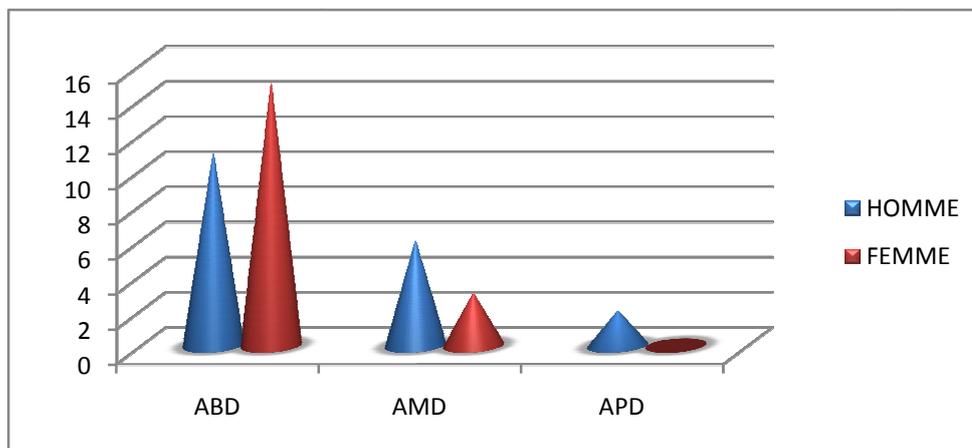


**Figure 28** : Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le grade de différenciation

## Chapitre III : Résultats

Concernant la répartition selon le grade de différenciation de la tumeur nous notons

- Adénocarcinome bien différencié n= 26 cas (70%) sont les prédominants.
- Adénocarcinome moyennement différencié n= 9 cas (24%).
- Adénocarcinome peu différencié n= 2 cas (6%).



**Figure 29 :** Répartition des patients selon le grade de différenciation et le sexe

-on note que les femmes ont le plus grand pourcentage 40,54% et les hommes ont 29,72% à un grade bien différencié.

-pour le grade moyennement différencié c'est le contraire on remarque que le pic intense chez les hommes 16,21% que les femmes 8,10%.

-pour le grade peu différencié on remarque que les hommes prennent la totalité de pourcentage 5,40%.

### III .2.4 Répartition des patients en fonction de l'infiltration tumorale et envahissement ganglionnaire et métastase

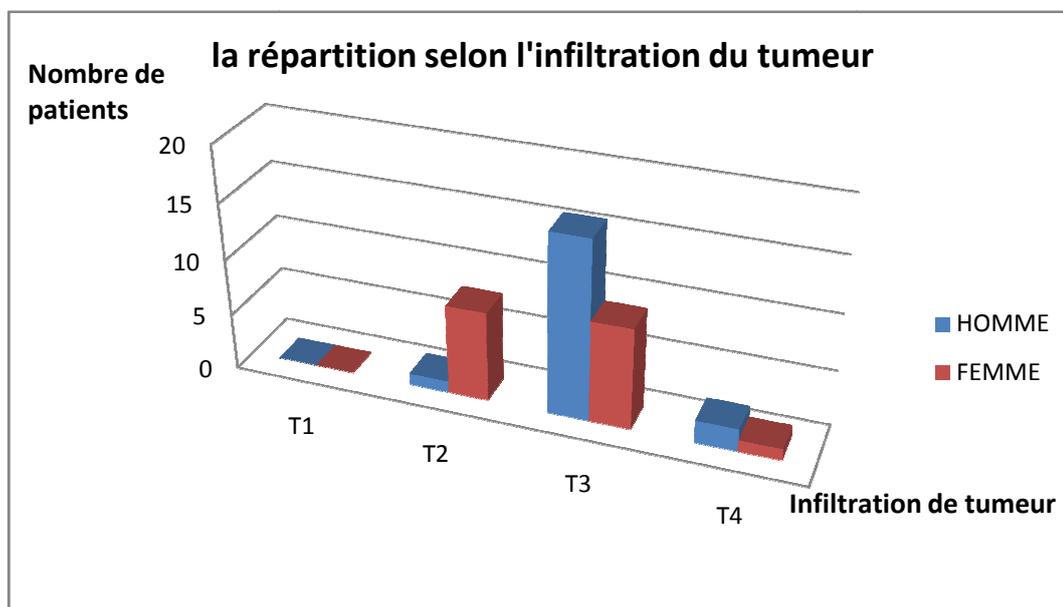


Figure 30: la répartition selon l'infiltration de la tumeur

L'étude montre qu'il y'a que 24% de patients dont l'atteinte ne dépasse pas la Musculeuse est classé en T2 Mais un pourcentage très important qui dépasse la musculature 68% pour T3 et 8% pour T4

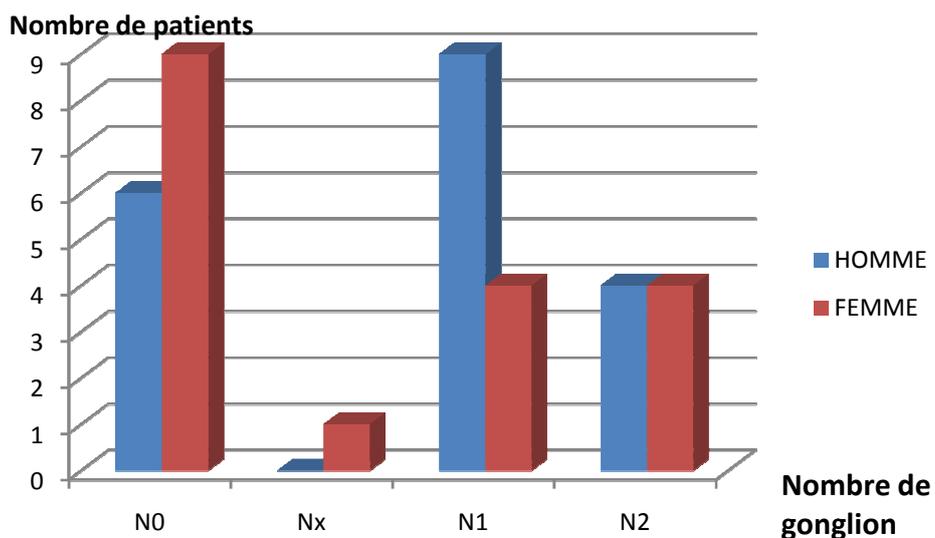


Figure 31: la répartition selon le nombre de ganglions

## Chapitre III : Résultats

L'évaluation du statut ganglionnaire régional ; Dans notre série, 41% des patients porteurs des ADK classé à N0 et 35% qui sont classé en N1 et 22% sont classé en N2

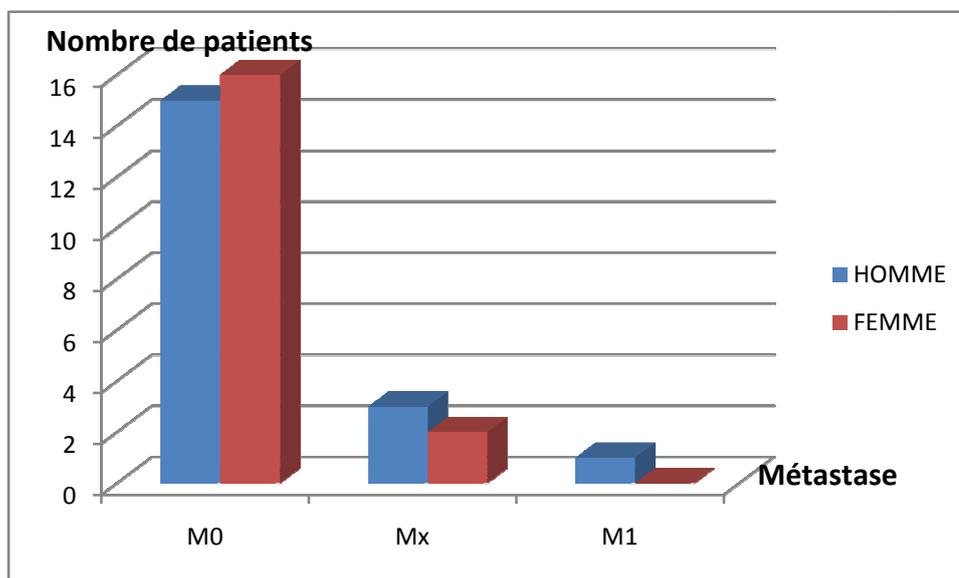


Figure 32 : la répartition des patients porteurs ADK selon l'état métastatique

L'évaluation métastatique n'existe pas chez la majorité de notre série exempte un seul cas.

### III .2.5 Répartition en fonction de stades TNM (UICC, AJCC 2010. 7ème édition)

Version validée : 03/02/2011 • CANCER DU COLON

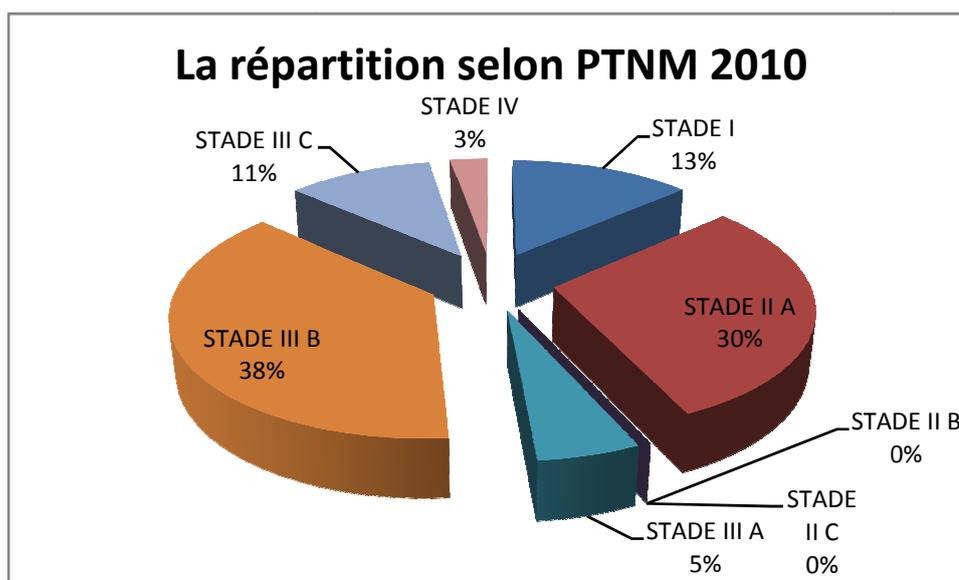


Figure 33 : la Répartition en fonction de stade.

Dans notre série on a 20 cas de stade III (54%) nous notons

## Chapitre III : Résultats

- Stade IIIA 2cas (5%).
- Stade IIIB 14 cas (38%).
- Stade IIIC 4 cas (11%).
- Stade II 11cas (30%)
- Stade I 5cas (13%)
- stade IV 1 cas (3%).

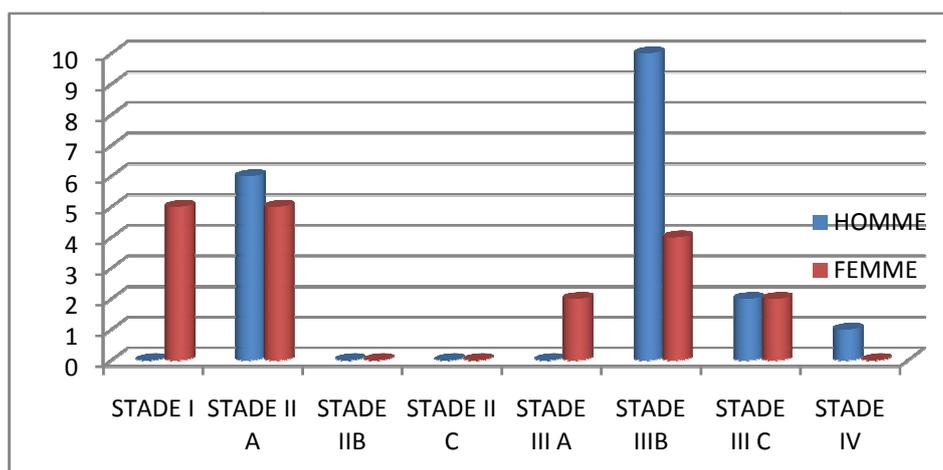


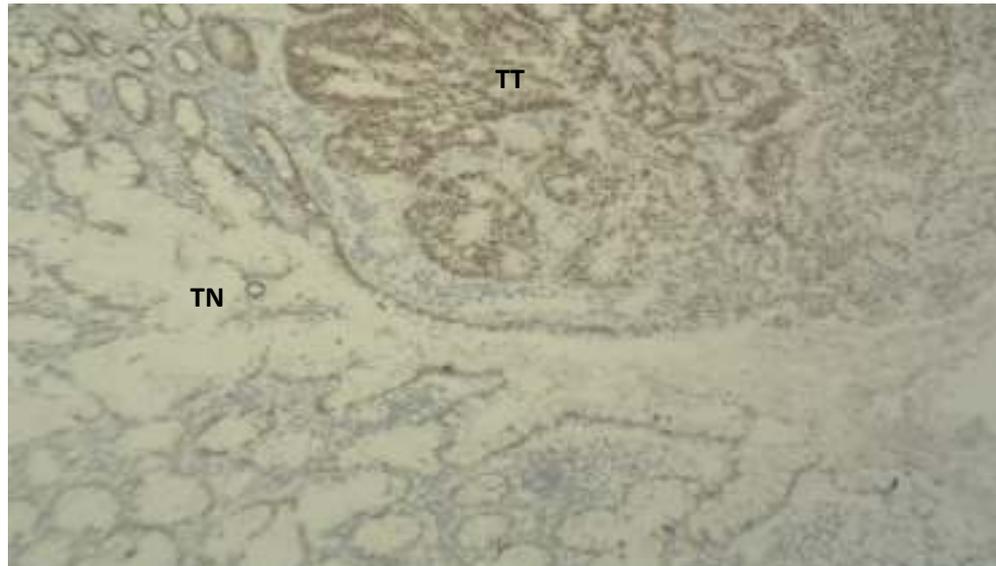
Figure 34: Répartition en fonction de stade et sexe.

### III.3. Etude immunohistochimique de la P53, CDX2

Une approche semi-quantitative se basant sur la quantification du pourcentage des cellules marquées ainsi que sur l'intensité et la distribution de la coloration, a été utilisée pour scorer l'immunoréactivité des deux marqueurs.

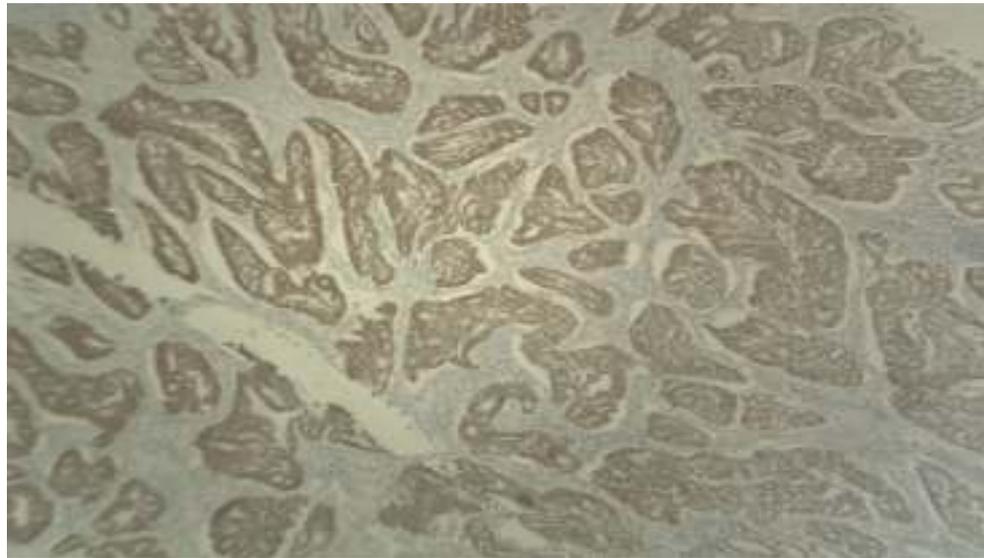
#### III.3.1. Immunodétection de p53

Dans la détection de la p53 par IHC les cellules tumorales présentent une expression nucléaire plus ou moins hétérogène (Figure).



**Figure 35** :immunomarquage de la p53 par IHC G X 40

On remarque l'Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique à l'anticorps anti p53, les cellules normales expriment l'anticorps: faiblement G X 40



**Figure 36** :immunomarquage par IHC de p53 d 'ADK bien différencié G X 40

On note un Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique bien différencié à l'anticorps anti p53, G X 40

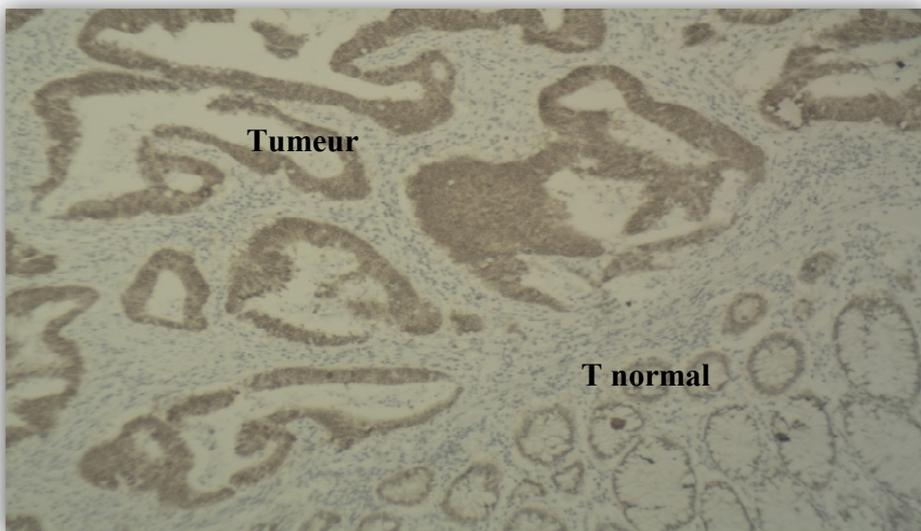


**Figure 37:**immunomarquage par IHC de p53 d 'ADK peu différencié G X 40

On note l'immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique peu différencié à l'anticorps anti p53, G X 40

### III.3.2. Immunodétection de CDX2

Dans la détection de la cdx2 par IHC les cellules tumorales présentent une expression nucléaire plus ou moins hétérogènes (figure).



**Figure 38:**immunomarquage par IHC De cdx2 d 'ADK colique G X 40

Cette lame représente l'immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique à l'anticorps anti CD 2x, les cellules normales n'expriment pas l'anticorps: G X 40

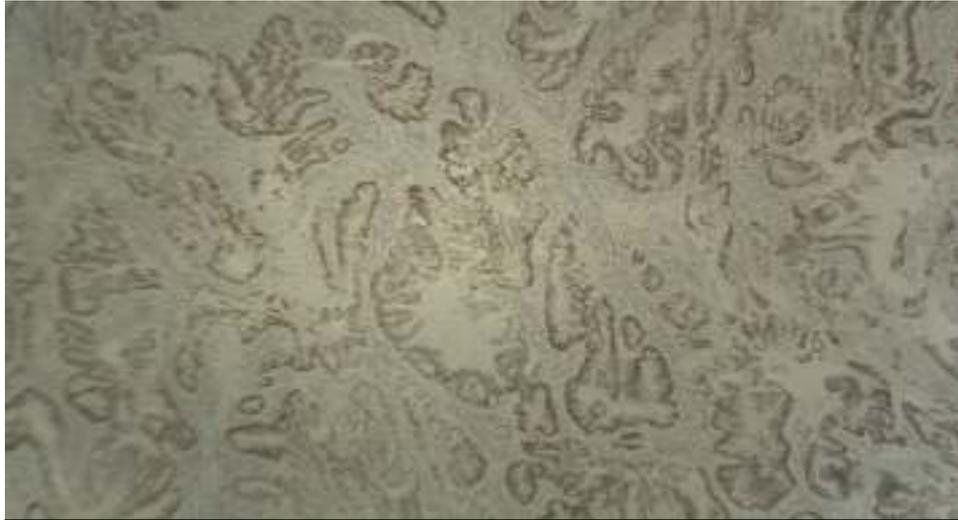


**Figure 39:** IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique à l'anticorps anti CD 2x, : G X 60



**Figure 40 :**immunomarquage par IHC  
De cdx2 d 'ADK colique moyennement différenciéG X 40

Il y'a une intensité de l' Immunomarquage des cellules tumorales du carcinome colique moyennement différencié à l'anticorpsanti CDX2: G X 40



**Figure 41:** IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique bien différencié à l'anticorpsanti CDX2: G X 40



**Figure 42:** IHC: Immunomarquage intense des cellules tumorales du carcinome colique moyennement différencié à l'anticorpsanti CDX2 pas de marquage du tissu normal: G X 40

Ces deux lames représentent l'immunomarquage par IHC à l'anti corps CDX2 qui est intense pour les ADK moyennement et bien différencié.

## Chapitre IV : Discussion

---

Le cancer colorectal est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus diagnostiqué dans le monde. Son incidence varie considérablement entre les pays en voie de développement (Afrique et Asie) et les pays développés, ou elle est la plus élevée (Amérique du Nord, Australie et Europe Centrale/Ouest) (Jemal, *et al.* 2011).

La forte incidence du CCR dans les pays développés s'explique par une prédominance des facteurs de risque tels que la croissance démographique, l'augmentation de la longévité et surtout la mauvaise hygiène de vie (alimentation, absence d'activité physique, tabagisme)

En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du poumon chez l'homme et le second chez la femme après le cancer du sein (Registre des Tumeurs d'Alger 2007). Parmi les cancers colorectaux 5% sont d'origine héréditaire avec une prévalence de 1% pour la PAF. Celle-ci se définit comme une maladie héréditaire rare caractérisée par l'apparition précoce des centaines, voire milliers de petites excroissances, des polypes bénins au niveau du colon et du rectum. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant et le risque cumulé de CCR après l'âge de 40 ans est élevé.

Nos résultats enregistrés dans une série de 37 patients atteints de cancer colorectal montrent une légère prédominance masculine : 18 femmes (49%) et 19 hommes (51%) avec une sex-ratio (homme /femme) est proche de 1 (1.05) Cette différence n'est pas statistiquement significative. Un résultat similaire est obtenu dans la série de (Mallem D ; 2010) Sex-ratio : 1,06. Elle est comparable à celle (d'Abid et al ; 2009). La prédominance masculine habituellement rapportée dans la littérature occidentale avec une sex-ratio comprise entre 1,5 et 2 selon (Mallem, 2010). Selon (Tebibel S, et al ; 2014) ont trouvé Prédominance masculine avec un taux de 66,36% contre 33,64% pour femme et un sex-ratio de 1,9. Mais l'étude de Sekal, (2012) trouvait une prédominance féminine.

Dans notre série, on constate que le cancer colorectal apparaît à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature. En effet, l'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 56 ans dans notre série contre un âge moyen qui se situe entre 65 et 75 ans dans la littérature occidentale (Boutron Ruault MC ;2005). Il est similaire à (Tebibel, S et al ; mai 2014) avec un âge moyen 56,74 ans et a une étude tunisienne (Tebrat Mrad ,A et al ;2010) un âge moyen 56 ans sur une série de 165 cas. Ainsi, selon le réseau français des registres de cancers colorectaux (Francim), une étude multicentrique descriptive réalisée dans le département Loire-

## Chapitre IV : Discussion

---

Atlantique en 2000 (Cerbelaud C ;2008) , portant sur un échantillon de 181 patients atteints d'un cancer du côlon, a trouvé un âge moyen de 70,2 ans au moment du diagnostic.

Une étude rétrospective réalisée par (Bouزيد,K et al ;2013). Sur une série de 1186 patients porteurs d'un cancer colorectal admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre l'année 1994 et 2002, a trouvé un âge moyen voisin de celui de notre série (55 ans) elle est proche de notre résultats.

Nos résultats montre l'incidence du CCR est très importante à l'âge >50, n= 24 cas (65%), et 35% ,13cas < 50ans, sont similaires à ceux rapportés par Boutron et al (2005). Dans la littérature occidentale, le CCR est rare avant 50 ans (6% des cas) mais son incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 chez la femme (Riguier et al. 2003).

Dans notre série, le cancer du côlon constitue la majorité des cancers colorectaux. Ils représentent 81% des cas. Le cancer du rectum, moins fréquent représente 19%. Dans la littérature, les cancers du côlon représentent globalement 2/3 et le cancer du rectum un 1/3.

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

Sur le plan histologique ; les adénocarcinomes bien différenciés sont prédominants comme dans la littérature (70% à 75%) (Barth X ; 1997). Dont n= 26 cas (70%), n= 9 cas (24%) de nos patients avait des adénocarcinomes moyennement différencié et n= 2 cas (6%) des adénocarcinomes peu différencié. Ces proportions sont voisines de celles Riguier et al, (2003), où 85% des CCR étaient bien différenciés, 10% moyennement différencié et 5% peu différencié. Dans l'étude rétrospective menée par arfa et la en tunisie, les ADK bien différenciés représentent dans 46%, les ADK moyennement différenciés 33.3% et peu différenciés 11.3% ; nos résultats sont proche (arfa et al, 2006).

Comme on le sait, le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi intestinale est l'un des principaux facteurs pronostiques des cancers colorectaux. Il influe fortement sur l'envahissement lymphatique et la survenue de métastases à distance. En effet dans notre série seul (%24) des cancers qui ne dépasse pas la musculature (T2) contre un (68%) lorsque la tumeur la dépassé (T3) et pour (T4) avec un (8%).chez (Grinnell RS ; 1950) 13% pour(T2) et 50% pour (T3, T4).

## Chapitre IV : Discussion

---

L'évaluation du statut ganglionnaire régional ; Dans notre série, 41% des patients porteurs des ADK classé à N0 et 35% qui sont classé en N1 et 22% sont classé en N2.

Dans notre série le diagnostic du cancer colorectal est fait tardivement chez la majorité des patients : 5 cas (13%) stade I et 11 cas (30 %) de stade II et 20cas (54%) de stade III ET 1 cas (.3%) de stade IV.

Mallem (2010), retrouve dans sa série 66,7% au stade III et 28,4% au stade IV.

Selon Arafa et al, (2006) en Tunisie, 6 patients (4%) sont au stade I, 61 stade II (40,7%), 51 de stade III (34%) et 32cas stade IV (21,33%).

Les facteurs de transcription nucléaires impliqués dans la différenciation cellulaire, fournissent d'excellents marqueurs utilisés dans la biologie du développement et les études de l'oncogenèse (Kaimatchiev et al, 2004).L'expression de la p53 pourrait avoir un rôle dans le dépistage des patients porteurs d'adénomes qui ont un risque élevé de développer des carcinomes colorectaux.

Le gène P53 localisé en 17p est un anti-oncogène qui joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire, dans la réparation des lésions de l'ADN, est dans l'apoptose. En cas de mutation du gène TP53, la protéine p53 a une demie vie plus longue et devient détectable par Immunohistochimie, la protéine est ainsi surexprimée( Charaibi et al, 2011).

La P53 : l'expression immunohistochimique (marquage nucléaire) de la p53 est un marqueur de sa mutation et donc de la perte biallélique LOH.

Chapusot *et al.*, 2001 ont montré que la protéine P53 est accumulée dans 50 à 70% dans les cancers colorectaux. Ce qui s'accorde avec nos résultats, en effet parmi les cas d'adénocarcinomes étudiés, était positif et il présentait une localisation nucléaire de la P53.

Selon li *et al.* (2003) en chine, l'expression de la protéine P53 n'a pas été observée dans des conditions normales de la muqueuse. Le taux de l'expression positive de P53 dans les adénocarcinomes était de 52.6% il y avait une différence significative entre adénocarcinomes et de la muqueuse normale ( $p < 0.001$ ).les données de Nussrat *et al.*, (2001) ; et Ghavam *et al.*, (2007) qui montrent qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre l'expression de p53 et le sexe ( $p=0,34$ ) ; l'âge ( $p=0,74$ ), le site de la tumeur ( $p=0,26$ ) et le type histologique ( $p=0,63$ ). Ainsi, Meedea *et al.*, (1997) dans une série de 101 patients ne retrouvent pas de corrélation significative.Par contre pour Theodoropoulou *et al.*, (2009) et Paluszkievicz *et al.*,

## Chapitre IV : Discussion

---

(2004) il existe dans leurs études une corrélation entre l'expression de p53 et le stade tumoral. Cette discordance des résultats pourrait être due à la différence entre l'effectif d'échantillons.

Les résultats retrouvés par Chraïbi et *al*, (2011) qui indiquent que la moyenne d'expression de la p53 dans les adénocarcinomes est de 86% et très augmentée par rapport à celle des adénomes qui sont de 36%. Selon l'étude établie par Li *et al*. (2003) en Chine, l'expression de la protéine P53 n'est pas liée au degré de différenciation de l'adénocarcinome.

Selon l'étude faite par (T. Aparico et al ;2015) le gène tp53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de Tp53 est un facteur de mauvais pronostic et peut être de chimiorésistance.

Les mutations du gène TP53 marquent la transition de l'adénome au cancer et sont détectées dans plus de 50 % des CCR sporadiques. Cependant, la valeur pronostique péjorative des mutations du gène P53 est controversée, certains auteurs lui reconnaissent une valeur pronostique péjorative indépendante (Auvinen, A et al ; 1994 ;Zhang H ; 1999) Alors que d'autres en font un critère évolutif péjoratif dépendant du 111 stade (Gang Oet al ,1996 ;Grewal Het al ;1995). Certains montrent même un pronostic meilleur en cas de mutation du gène P53 (Ahnen D et al ; 1998,Tollemar R et al, 1998). Plusieurs raisons peuvent expliquer ces discordances :

-La mutation du gène P53 intervient tardivement dans la séquence adénome-carcinome, ce qui explique l'absence de marquage dans les petits adénomes étudiés et sa positivité dans le cas de l'adénome avec dysplasie de haut grade/ carcinome in situ.

La valeur pronostique péjorative des mutations du gène TP53 reste controversée dans la littérature.

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

## *Chapitre IV : Discussion*

---

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

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

Werling et *al* (2003) ils ont démontré que les adénocarcinomes colorectaux ont une expression positive pour le CDX2 et que cette expression est proportionnelle au degré de la tumeur. De même, Moskaluk et *al* (2003) ont analysé le marquage par le CDX2 dans 745 cas des cancers humains, et ils ont arrivés aux mêmes résultats.

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

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

De ce fait, le CDX2 est le premier gène suppresseur de tumeur intestinale spécifique qui peut être utilisé dans le cadre du dépistage ou du traitement des tumeurs colorectales.

Son rôle est également très important dans la détection de l'origine des cancers métastatiques.

## Conclusion et perspectives

---

A la lumière de ce travail réalisé au niveau du CHU Mustapha Bacha concernant 37 cas de cancer colorectal de la période qui s'étale de 2014-2015 il en ressort :

Les patients de notre série sont relativement jeunes avec un moyen d'âge de 56 ans et une légère prédominance masculine.

Nous avons confirmé que le du colon est plus fréquent que celui du rectum.

Le cancer du côlon droit occupe la première place, suivi par le cancer du côlon sigmoïde et enfin le cancer du côlon gauche.

La grande majorité des cancers Colorectaux sont diagnostiqués à un stade avancé de l'évolution de la tumeur (pT3). Les adénocarcinomes bien différenciés représentent la forme histologique la plus répandue dans les cancers colorectaux.

L'étude cytopathologie de la pièce opératoire fait apparaître beaucoup d'insuffisances telles que l'absence dans le compte-rendu cytopathologie de renseignements histologiques ayant une valeur pronostique considérable.

La protéine p53 est surexprimée dans notre série, cependant il est encore difficile d'établir avec certitude la valeur pronostique réelle d'une surexpression de la p53 dans l'évolution tumorale, Il n'y a donc pas de preuves assez concluantes pour considérer le statut de p53 comme un facteur histopronostique validé par la communauté scientifique.

Bien que de nombreuses études aient montré que le gène p53 était fréquemment muté dans les cancers colorectaux, la valeur pronostique de telles mutations reste très discutée. Mais d'après les études de (J, Netter et al., 2015) à démontrer que La détermination du statut p53 ne permet pas de prédire la réponse à la chimio- thérapie dans le CCM.

Le CDX2 est un facteur de transcription spécifique gastro-intestinale, il est impliqué dans la prolifération, la différenciation, l'adhésion cellulaire et la migration, il est le premier gène suppresseur de tumeur intestinale spécifique, qui peut être utilisé dans le cadre du dépistage ou du traitement des tumeurs colorectales, Son rôle est également très important dans la détection de l'origine des cancers métastatiques.

En perspective, l'évaluation des altérations de la p53 et de CDX2 dans les tumeurs colorectales par de nouvelles méthodes de biologie moléculaire s'avèrent indispensable pour confirmer la gravité des altérations génétiques de ces molécules dans la progression maligne des tumeurs colorectales.

## Conclusion et perspectives

---

On ne doit pas négliger également de souligner la sous-évaluation du statut ganglionnaire qui est un facteur pronostic.

En fin, créer des consultations d'oncogénétique au sein des centres de cancérologie pour le dépistage et la prise en charge préventive des formes familiales du cancer colorectal.

## Références bibliographiques

---

- **Abboud ; Pai ; Hall-Daniels ; James ; Gilmore ; et Tan .**,2010 Demographic factors on KRAS mutation in colorectal cancers. *Washington University in St. Louis, St. Louis, MO; Barnes Jewish St. Peters Hospital, St. Peters, MO*Gastrointestinal Cancers Symposiu., P: 303.
- **Abid I ; Ali Benamara ;Bouaza ; Lachouri** « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas »Santé Maghreb2009. Com.
- **Ahnen ;Feigl ; Quan ; Fenoglio-Preiser VC;lovato ; Bunn et al.**,« Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer : a Southwest oncology group study » *Cancer Res* 1998 ; 58 : 1149-58.
- **ALAN ; LOWE.**,Anatomie pathologique générale et spéciale ; page : 231-232 De Boeck ; 1997
- **André**, 2009 Thérapies ciblées en cancérologie. Une terminologie ambiguë,*LaRevue de médecine interne* 30 ,391–392 .
- **Aparicio** , 2007 Carcinogenèse colique, données fondamentales. *Elsevier Masson SA*, 1- 9.
- **Arafa ;Hamdani ;Ben Abid ; Ghariani ; Mannai ;Mestiri ;Khalfallah ; et Mazabi .**, 2006 Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux étude analytique uni et multifactorielle de 150 cas ,131 ,104-111.
- **Artru ; Guiu ; Laurent-Puig ; J.L Merlin ; J.C Sabourin ; LiuW ;Dong ; Mai ; Seelan ;Taniguchi ; et Krishnadath .**,2000. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating beta catenin/TCF signalling. *Nat Genet*;26, 146-7.
- **ASSOCIATION CANADIENNE DU CANCER COLORECTAL** Vous et le cancer colorectal : un guide pour les personnes vivant avec le cancer colorectal Edition 2008 ; 64 : pages 14-15
- **Astrid Lièvre., Pierre Laurent-Puig.**,2010 La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancérodig*, Vol. 2 N° 1, 38-42.
- **Auvinen ; Isola ; Visakorpi ; Koivula ; Virtanen ; Hakama.**,1994. «Overexpression of p53 and longtermsurvival in colon carcinoma » *Br J Cancer*; 70 : 293 – 6.
- **Barth ; Leclercq .**,1997. « Cancer du côlon » *La Revue du Praticien*; 47 : 1575 – 1581.

## Références bibliographiques

---

- **BARTHET, 2004** Surveillance endoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Ipsen, Septembre 2004 ; 26 :50-390
- **BELLETT,2013.** Du bon usage des marqueurs tumoraux : quand les demander et comment les interpréter Les Entretiens de Bichat, 136
- **BELLETT ;MLIKA ;CABANNE ;BEDENNE ;BRUN.B ;DEMEAUX ;LORIMIE et al.,**Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux ANAES, 1997.
- **BELON ; AURE ; PILLON** Pathologies et thérapeutiques commentées ; page : 35 Elsevier Health Sciences; 3 juillet 2013
- **Blanchard ; Levy ; Breunot ; Michaud ; Delmasc et Hennequin.,** 2010. Le cancer du rectum.*Cancer/Radiothérapie 14 Suppl, 1 S111-S119.*
- **Bos ; Fearon ; Hamilton ; Verlaan-de Vries ; van Boom ; van der Eb AJ et Vogelstein .,** 1987. Prevalence of RAS gene mutations in human colorectal cancers. *Nature, 327,293-7.*
- **Boudreau., Nathalie Rivard.,Fernand-Pierre Gendron., Jean-Francois Beaulieu.,2007** CDX2 : un facteur à multiples facettes pour les cellules épithéliales du tube digestif M/S n° 1, vol. 23, janvier 2007.
- **BoutronRuault ;LaurantPuig P** « Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque,Prévention et dépistage du cancer colorectal »*Traité de gastro-entérologie.* Deuxième édition Flammarion. 2005 : 538 – 550.
- **Bouzid ,2013** Cancer des chiffres record pour l'Algérie, Santé – MAG, 15, 2013, 37.
- **Breivik ;Meling ;Spurkland ;Rognum et Gaudernack .,** 1994.Kras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location.
- **Buecher ; de Pauw.,** 2012. Formes héréditaires des cancers colorectaux. *La Revue de médecine interne, 33, 471–474.*
- **Bukhari ;Niazi et Naseer .,2009.** Relationship of immunohistochemistry scores of altered p53 protein expression in relation to patient's habits and histological grades and stages of squamous cell carcinoma. *Journal of CutaneousPathology, J CutanPathol, 36, 342–349.*
- **Cacheux ;Tourneau ;Baranger ;Mignot et Mariani .,**2011.Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : place actuelle.*Elsevier Masson SAS, Page : 12-19.*

## Références bibliographiques

---

- **CATHERINE,2011**Thèse doctorat en Biologie-Santé : Université Toulouse III Paul Sabatier : 2011
- **Cerbelaud ; Chouillet ; Molinie ; Auffert ; Bouvier ; Lambrail.,** « Pratique de prise en charge du cancer du côlon en Loire Atlantique en l'année 2000 » *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2008 ; volume 56. Issue 5, suppl 1, page 298.
- **Chapusot ;Assem ;Martin ;Chalabreyse ;Benhamiche ;Llignier ;Cauffert ;Teysier ;Faivre ;et Piard .,2001 :** Expression de la protéine p21dans les cancers colorectaux ;études de sa relation avec les mutations du gène p53 et l'expression de la protéine p53 et de l'antigène ki67.*pathol Biol.*,49 :115-123.
- **Chraïbi ; Elfatemi ; Chbani ; Znati ; Harmouch ; Bennis ; Amarti ; Elabkari et Ibrahimi.,2011.**Profil immunohistochimique du ki67 et de la p53 dans les adenomes et les adenocarcinomes colorectaux ;vol. 3, n°4, 31-35.
- **Christéle,2008 .**Les 5 fonctions vitales du corps humain anatomopathologie, page 269.
- **Collège Français des pathologistes (CoPath)** Histoire naturelle du cancer 2011-2012
- **Collège Français des Pathologistes (CoPath),2013** Item 298 (ex item 148) – Tumeurs du côlon et du rectum.
- **Cressy R.,Pimpa S.,TontrongW.,Watananupong O.et Leatprasertsuke N . 2006:** Expression of cyclooxygenase -2 in colorectal adenocarcinoma is associated with p53 accumulation and hdm2 overexpression. *Cancer letters.*,**233**:232-239.
- **DELCROS.J-G, MEHLEN.P** Les récepteurs à dépendance : carrefours entre vie et mort John LibbeyEurotext, décembre 2013 ; 100 : N°12
- **DEPROST.M** Le gène p53, un allié contre le cancer *Enviscope*, septembre 2013
- **Di Fiore ; Michel .,2009.** Pronostic role of KRAS mutation in colorectal cancer. *Unité d'oncologie urodigestive, pôle viscéra,* Page : 23-30.
- **Dolisi , 2013 .**Anatomie du colon.
- **Dreyer , Raymond et Faivre ., 2009.** La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR ,*Cancérodig*, Vol. 1 N° 3, 187-18.
- **Dreyer ; Raymond et Faivre .,2009.** Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de médecine interne*, 30, 416-424.
- **Dubosson, 2011.**Mise au point d'une PCR en temps réels pour le diagnostic de kératites à *AcanthamoebaSPP.**Mémoire de doctorat*, Grenoble.

## Références bibliographiques

---

- **FABRE.E, SPANO.J-PH, ALTAN.D, BRAUD.A-CH, MITRY.E, PANIS.Y, FAIVRE.J**
- **Faivre** , 2003.Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux, vol.187, n05, p 815-823.
- **Faivre ; Lepage et Viguier .,** 2009.Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, 660-671.
- **Fearon ; Vogelstein.,** 1990.A genetic model for colorectal tumorigenesis *Cell*, 61,759-767.
- **Finkelstein; Sayegh ; Christensen et Swalsky .,** 1993. Genotypic classification of colorectal adenocarcinoma. Biologicbehaviorcorrelateswith K-RAS-2 mutation type. *Cancer*;71 ,3827-38.
- **Francois Boudreau, Nathalie Rivard,Fernand-Pierre Gendron, Jean-Francois Beaulieu** :CDX2 : un facteur à multiples Facettes pour les cellules épithéliales du tube digestifM/S n° 1, vol. 23, janvier 2007.
- **GAILLARD.O** Profils immunoanalytiques en biologie clinique : CA19-9 Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2001;16: 244-245
- **Gang O, Ahnen D, Fenoglio-Preiser C, Loll L, Bunn P, Feigl P** « K-ras mutation and p53 overexpression but not ploidy status predict the clinical behavior of colon cancer » *Gastroenterology* 1996 ; 110 : A516.
- **Genton** , 2010 .L'immunohistochimie : son principe, ses applications et ses limites. *Clinics in Mother and childHealth* , Vol.3(1) ,477-481.
- **Giacchetti** ,2010. Facteur pronostique dans le cancer du sein. *Centre des maladies du sien hopital saint louis*.
- **Goldstein ; Armin .,**2001. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer*; 92, 1331-46.
- **Grady ;Carethers.,** 2008. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*,135, 1079-99.
- **Grewal H, Guillem J, Klimstra D, Cohen A** « p53 nuclear overexpression may not be an independent prognostic marker in early colorectal cancer » *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 1176 – 81.
- **Grinnell RS** « Lymphatic metastases of carcinoma of colon and rectum » *Ann Surg*1950; 13: 494– 506.

## Références bibliographiques

---

- **Guennouni** ,2014 cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques Thèse N° :36/14.
- **Gurzu ; Jung ; Mezei et Pávai.**, 2007. The correlation between the immunostains for p53 and Ki67 with bcl-2 expression and classical prognostic factors in colorectal carcinomas. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 48(2), 95–99.
- **Heinemann ;Stintzing; Kirchner ; Boeck et Jung .**, 2008. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev*, 35(3), 262-71.
- **HERESBACH.D, D'ALLIUM.P-N, HERESBACH LE BERRE.N, CORBINAIS.S, PAGENAUL.M, BRETAGNE.J-F**, Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques Hépatogastro, Avr 2003 ; 10 (2) : 129-40
- **HERESBACH.D; HERESBACH LE BERRE.**, 1998 Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques : une lésion précancéreuse à dépister ? 1998
- **IBRRONDO.F, CAMUS.G** Cancers et gènes suppresseurs de tumeurs Edition mars 2008
- **INCa** ,2008. GUIDE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer colorectal.
- **INSTITUT NATIONAL DUCANCER** Les Maladies inflammatoires chroniques du colon Edition 2011
- **Jemal A, Bray F, Center MM et al.**,2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61:69–90. doi:10.3322/caac.20107 PMID:21296855.
- **Jimeno ;Messersmith ; Hirsch ; Franklin et Eckhardt .**,2009. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol*, 27, 1130-6.
- **JULIE. C** (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne) Anatomie pathologique : Polypes et cancers coliques Edition juillet 2008 (123)
- **KRAOUL.M, TRESALLET.C, BROUQUET.A, RADVANYI.H, PENNA.C** Colorectal carcinogenesis: Underlying epigenetic and genetic alterations and molecular Classification of colorectal cancers Journal de la chirurgie, 2007
- **Lamoril ; Deybach&Bouizegarène.**, 2006. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 21, 211–222.

## Références bibliographiques

---

- **Lamoril ; Ameziane ; Deybach ; Bouizegarène et Bogard.,**2009. KRAS et cancer colorectal : un pas de géant vers la médecine personnalisée. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 24, Issue 4, Pages 196-209.
- **Laurent-puig et Olschwang,**1997: le cancer du côlon :du diagnostique moléculaire à la conduit diagnostique et thérapeutique.Revue Med internet.,**18** :386s-391s.
- **Laurent-Puig ; Lecuru ; Millat ; Sobol ; Thomas et Eisinger.,** 2005. HNPCC syndrome (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer): identification and management. *La revue de médecine interne*, 26 ,109-118.
- **LAURENT-PUIG.P, LANDL.B, LIEVRE.A** Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellitaire des cancers colorectaux *Gastroenterol Clin Biol*, 2005; 29: 657-658
- **Lee Goldman ; Pierre Masson.,** 2013. Ceci Médecine Cancérologie. *Elsevier Masson*, 336.Les cancers du colon : mise au point John LibbeyEurotext, 2000 ; 87 : 5-20
- **Li Z; Chen ; Wang ; Wang ; L He et J Suo.,** 2012. Detections of KRAS Mutations and their association with clinopathological features and survival in chines colorectal cancers patients. *The journal of International Medical Research*, 40, 1589-1598.
- **Lüllman ; Rauch.,** 2008.Histologie. *De Boeck Supérieur Amazon ; France*.
- **LULLOTE.J, SOBHANI.I** Proctologie ; page : 502 Estem ; Janvier 1996
- **Mallem,** 2010 .Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna étude épidémiologique clinique et thérapeutique. *Batna*.
- **Michael ; Henrey ; Thompson.,** 2001. Chirurgie clinique. *De boeck 1ère édition anglaise*.
- **Michel Greff,**2009. POST'U-FMC- HGE. *Springer-verlag*France,Paris.
- **Mohammdi ;jamialahmadi ; Lary et Ghaffarzagdegan .,** 2011. Expression of membranous Epidermal Growth factor receptor In colorectal Adenocarcinoma and It's Correlation with Clinicopathological Features. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14, 357-362.
- **Morère ;Mornex et Demis Soulières.,** 2011.Thérapeutique du cancer. *2eme édition Springer-verlag ; France*.
- **MORERE.J-F, MITRY.E** Les cancers digestifs des sujets âgés ; page : 26 Springer, Avr2010

## Références bibliographiques

---

- Nancy ; MA Kandil. et Mokhtar .,2000.Prognostic value of cyclin D1 and P53 protein in colorectal carcinoma. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst*, Vol 12, No 4, 283-292.
- Nasiri ; Reza; Rezaei ; Kamran Ghafarzadegan ; Seilanian-Toosi et Malekifard ., 2010Expression of p53 in Colorectal Carcinoma: Correlation withClinicopathologic Features. *Arch Iranian Med*, 10 (1), 38 – 42.
- Netter 1, Jacqueline Lehmann-Che 2,3, Jerome Lambert 4,5, Anne Tallet 2, Nelson Lourenco 1, HanySoliman 2,3, Philippe Bertheau 6,7, Benjamin Pariente 1,8, MirceaChirica 9, Marc Pocard 10, Jeanne MatthieuAllez 1,8, Hugues De The 2,3, Jean-Marc Gornet1Functional TP53 mutations have no impact on response to cytotoxic agents in metastatic colon cancer 20 January 2015.
- Olschwang ;Bonaïti ; Feingold ; Frébourg ; Grandjouan et Lasset.,2004 .Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon,cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas.*Bull Cancer*, 91, 303-315.
- OLSCHWANG., BONAÏTI-PELLIE., FREBOURG., GRANDJOUAN., LASSET., LAURENT-PUIG., LECURU., MILLAT., SOBOL., GILLES., EISINGER., 2005 Prédiposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN EMC-Hépatogastroentérologie, july2005; 2 (3): 214-222
- Paluszkiewicz ; Berbe ; Pawłowska-Wakowicz ; Cybulski et Paszkowska.,2004.Cancer Detection and Prevention 28.p53 protein accumulation in colorectal cancer tissue has prognostic value only in left-sided colon tumours,252–259 .
- PARHAM.P Le système immunitaire ; page : 361 France : Groupe de Boeck ; 2003
- Parsons; Myerof; Liu ;Willson ; Markowitz .et Kinzler ., 1995. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor beta type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res*, 55, 5548-50.
- Penault-Illorca ; Bibeau ; Arnould ; Bralet ; Rochaix et Sabourin., 2005.Expression du récepteur du facteur de croissance épidermique dans les carcinomes colorectaux et rôle dans la cancérogenèse colique. *Bull Cancer*, 92, S5-11.
- Piard F .,Martin L.,Chapusot C.,Ponnelle T. et Monges G.2002: Nouveaux facteurs histopronostique du cancer colorectal.*Gastroenterol Clin Biol*.,26 :B62-B73.

## Références bibliographiques

---

- **Rivera ; Vega-Villegas ; Lopez-Brea et Marquez** .,2008. Current situation of panitumumab, matuzumab, nimotuzumab and zalutumumab. *ActaOncol*,47 ,9-19.
- **Roock ; Claes ; Bernasconi ; De Schutter ; Biesmans et Fountzilias.**, 2010. "Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis." *Lancet Oncol*, 11(8), 753-62.
- **Rougier ; Mitry et Dominguez.**,2006. les cancers digestifs, page 381.
- **Rougier ; Mitry.**,2009. Cancers colorectaux avant et après les biothérapies : une révolution dans la prise en charge des patients, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, 672-680.
- **ROUGIER.P, MITRY.E, DOMINGUEZ.S, TAIEB.J** Les cancers digestifs ; pages : 24-25 Springer ; Mars2006
- **Rouleau ; Spyrtos ; Dieumegard ; Guinebretière ; Lidereau et Bièche** .,2008. KRAS mutation status in colorectal cancer to predict response to EGFR targeted therapies: the need for a more precise definition. *Br J Cancer*; 99, 2100.
- **Sabourin ; Lamya ; Le Pessota ; Sesbouïéb et Frébourg.**, 2009. Pathologie moléculaire tumorale : à propos du génotypage de *KRAS* dans les carcinomes colorectaux. *revue francophone des laboratoires* - janvier 2010, N°418.
- **Santini ; Loupakis ; Vincenzi ; Floriani ; Stasi et Canestrari.**, 2008. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*;13,1270-5.
- **Scott ; Sagar ; Stewart ; Blair ; Dixon et Quirke.**,(1991). p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance ,63, 317-319.
- **Sedrati Y**, Cancer colorectal, A propos de 182 cas (étude descriptive) Thèse doctorat médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. Maroc., 2013.
- **Sieber ; Lipton ; Crabtree ; Heinemann ; Fidalgo et Phillips** ., (2003). Multiple colorectal adenomas classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*, 348, 791-9.
- **Simms; Radford-Smith ; Biden ; Buttenshaw et Cummings** ., 1998. Reciprocal relationship between the tumor suppressors p53 and BAX in primary colorectal cancers. *Oncogene*, 17, 2003-8.

## *Références bibliographiques*

---

- **SOUSSI.T, DEHOUCHE.K, BEROUD.C** L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains : le lieu entre l'épidémiologie Et la carcinogénèse. *Médecine-science*, 2000 ; 16 : 1387-96
- **Souza ; Appel ; Yin ; Wang ; Smolinski et Abraham .**,1996. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours. *Nat Genet*;14, 255-7.
- **Sparks; Morin ; Vogelstein et Kinzler .**, 1998. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*, 58,1130-4.
- **Starzynskal ; Bromley ; Ghosh ; Stern Br.**, 1992. Cancer Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal.
- **Suh E, Traber PG.** An intestine-specific homeobox gene regulates proliferation and differentiation. *Mol Cell Biol*1996 ; 16 : 619-25.
- **Svrceka ;Cerveraa ; Hamelinb ; Lascolsc ;Alex Duvalb et Fléjoua .**, 2011.Cancer colorectal : les nouveaux rôles, du pathologiste à l'ère de la biologiémoléculaire et des thérapies « ciblées ». *revue francophone des laboratoires*, n°428.
- **Tazi ; Benjaafar etRki** 2009 .Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat, *Edition* 2009.
- **TebibelSoraya\*, ZouaghiYoucef, Atallah Salah, MechatiChahinez, Messaoudi Saber, KabboucheSamy**Colorectal Cancer: Epidemiological Study, Clinical, Pathological an Immunohistochemical Examination in Patients of Eastern Algeria 1Department of Animal Biology, Faculty of Science, University Constantine 1, 25000 Constantine, Algeria; Accepted on: 13-03-2014; Finalized on: 31-05-2014.
- **TebraMrad A, Harrabi B, Belajouza A, ChaouacheA,Bouaouina N,** Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie: à propos de 165 cas. *Cancer / Radiothérapie*, 14(8), 2010, 411.
- **Tollemar R, Van Krieken J, van Slooten H, Bruinvels D, Nelemans K, van den Broek L et al** « Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 in colorectal carcinoma : no evidence for prognostic significance » *Br J Cancer* 1998 ; 77.
- **Tortola ;Marcuello ; González ; Reyes ;Arribas ;Aiza ;Francesc ; Sancho., Miguel ; Peinado et Capella G.**, 1999.*P53 and K-ras Gene Mutations Correlate with Tumor Aggressiveness but Are Not of Routine Prognostic Value in Colorectal Cancer.* *by American Society of Clinical Oncology.*

## *Références bibliographiques*

---

- **Tournigand ; Bengrine-Lefevre.,** 2009 . Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies. *La Revue de médecine interne* ,30 ,411–415.
- **Université Pierre et Marie Curie (Faculté de médecine)** Service d’anatomopathologie du CHU Pitié-Salpêtrière
- **Viguié ; Bastie ; Seronde et Ducreux .,**2013 .The KRAS mutation detection within the initial management of patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 49, 2126-2133.
- **Viguié ; Bourlier ; Karsenti ; De Calanl. et Danquechin Dorval .,**2003. Cancer du côlon, p18.
- **Vogel., Weijenberg ., Herman ., Wouters KA., de Goeij et PA van den Brandt.,** 2009. MGMT and MLH1 promoter methylation versus APC, KRAS and BRAF gene mutations in colorectal cancer: indications for distinct pathways and sequence of events. *Ann Oncol*, 20(7), 1216-22.
- **Wade ., Samowitz., Karen Curtin.; Donna Schaffer.; Margaret Robertson et Mark Leppert.** Relationship of Ki-ras Mutations in Colon Cancers to Tumor Location, Stage, and Survival: A Population-based Study.
- **Westra JL., Schaapveld M., Hollema H., de Boer JP., Kraak MM. et de Jong .,**2005. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol*, 23, 5635-43.
- **Zhang H** « Evaluation of four antibodies in detecting p53 protein for predicting clinicopathological and prognostic significance in colorectal adenocarcinome » *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 4126 – 32.

## Annexe I

### 1. Classification TNM et EN STADES (UICC, AJCC 2010. 7ème édition) **Version validée 03/02/2011 • CANCER DU COLON :**

#### 2. Extension de la tumeur

**TIS** = Carcinome in situ. Tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria sans extension à la sous-muqueuse.

T1 Envahissement du chorion ou de la sous-muqueuse ou taille < 2 cm

T1a : < 1 cm

T1b : 1 à 2 cm

T2 Envahissement de la musculuse ou taille > 2 cm

T3 Envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péri colorectaux

T4 Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes

T4a : perforation du péritoine viscéral

T4b : adhésion ou invasion d'un organe de voisinage.

#### 3. Envahissement ganglionnaire (N)

N0 pas de métastase ganglionnaire

Nx ganglions non évalués

N1 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux

N1a : 1 ganglion métastatique

N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques

N2 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus

N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques

N2b : 7 ganglions ou plus

#### 4. Métastases (M)

M0 pas de métastase

M1 métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)

Le nombre de ganglions examinés ainsi que le ratio nombre de ganglions métastatiques / nombre de ganglions examinés

Ne sont pas pris en compte dans cette nouvelle classification.

## Annexes

### 5. Stades de la classification

Stade I : pT1-T2 N0 M0 : sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire

Stade II A : pT3 N0 M0 : sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire

Stade II B : pT4a N0 M0 : séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase

Ganglionnaire

Stade II C : pT4b N0 M0

Stade III A : p T1-T2 N1a; p T1-T2 N1b ; p T1 N2a

Stade III B : p T1 N2b; p T2 N2a-N2b; p T3 N1a-N1b- N2a; p T4a N1a-N1b

Stade III C : p T3 N2b; p T4a N2a-N2b; pT4b N1a-N1b; p T4b N2a-N2b

Stade IV : tous T, tous N, M1 : métastases à distance.

## Annexe II

### Matériels non biologiques

#### 1. Technique d'histopathologie

**Tableau :** Les réactifs utilisés dans l'histopathologie

Réactifs	Références
Formol à 10%	SIGMA ALDRICH Réf : 4N2203
Ethanol	CARLO-ERBA
Xylène	SIGMA ALDRICH Réf : 16 446
Paraffine	Panreac CE 232-315-6
Hématoxyline de Mayer	CRESCENT DIAGNOSTICS
Eosine	SIGMA life science 45 240
Eukit	FLUKA 03989

### Petit matériel

Cassettes, Lames (deltalab D100002), Lamelles (deltalab D102440), Moules d'incubation.

Porte lame, Pince, Bistouri, Lame de dissection.

## Annexes

**Tableau :** Les appareillages utilisés dans l’histopathologie

Appareil	Référence
Automate d’incubation	TISSUE-TNK’III
La station d’enrobage	LEICA TP 1020
Microscope photonique	Zeiss AXIOSTAR Plus
Microtome	LEICA RM 2235
Bain marie	OSI MH 85148
L’étuve	SAKURA/Memmert
Automate de coloration	LEICA ST 4040

### 2. Technique d’immunohistochimie

**Tableau:** Les réactifs utilisés dans l’immunohistochimie

Réactif	Référence
Monoclonal mouse antihumain p53 protein clone Do-7	IS 616
Anti –Epidermal Growth Factor Receptor (3C6)	
TRS à pH=9 (Solution Target Retrieval high pH 50x)	k8000
DAKO Real™ Antibody Diluent	S 2022
Solution PBS Wash buffer (20×)	K 8000
DAKO REAL™ Peroxidase-Blocking solution	S 2023
Dako REAT™ HRP anti RABBIT/MOUSE (ENV)	K 5007
DAKO DAB+CHROMONGENE (substrat chromogène contenant le 3,3'-dibenzidine) (DM827)	K 8000
DAKO SUBSTRATE BUFFER (SM803)	K 8000
Eau distillée (Distillateur)	ELGA
Eau oxygénée (DAKO Real™)	S2023
Eau ammoniacuée (Flux BOIX)	R36/37/38
DAKO Faramount aqueous mounting medium ready to use	S 3025
Héματοxyline de Mayer’s DAKO	S3309

## Annexes

---

### Petit matériel d'IHC

Lames silanisées /lamelles (deltalab D102440), Micropipettes, Pipettes, Bac en verre, Bac en plastique, Bac en plastique avec couvercle. Porte-lames en verre, Porte-lames en plastique, Erlenmayer, Microtubes (tube eppendorf), Embouts micropipette, DAKO pen S2002.

**Tableau:** Les appareillages utilisés dans l'immunohistochimie.

Appareillages	Références
Etuve	Sakura
Agitateur magnétique (Stuart)	stu SB161
Agitateur magnétique pour tube	Janke et Kunkelika-werk
Bain marie	Memmert
Microtome	Leica RM 2235
Microscope photonique	Zeiss AXIOSTAR Plus
Appareil photos	SAMSUNG LENS HD 1 :2.5-6.3

## Annexes

### Annexe III

**Tableau : Caractéristiques des patients :**

N°	Sexe	Age	Localisation	type histologique	Taille	Stade	les stades
1	H	36	colon droit	AMD	06*04cm	p T3N1c M1a R0	stade IV
2	H	60	colon gauche	ABD	06*03 cm	pT3N1a	stade III B
3	H	33	Colon sigmoïde	AMD	4x3x3 cm	pT4 N1 R0 V1	stade III B
4	H	40	colon droit	APD	10x8x7cm	pT3N0	stade II A
5	F	68	Colon sigmoïde	ABD	18*7 cm	PT3N0R0V0	stade II A
6	F	45	Colon sigmoïde	ABD	4x2cm	p T2Nx Mx	stade I
7	F	54	colon droit	ABD	(6x4,5x1)cm	p T 3 N1 R0	stade III B
8	F	43	colon droit	ABD	(12x5x7)cm	p T 3N2b	stade III C
9	F	67	Rectum	ABD	9*7 cm	pT2 No	stade I
10	F	63	Recto-sigmoïdien	ABD	05*03 cm	pT3 No Ro	stade II A
11	F	68	Rectum	ABD	6*7*2cm	pT2 N1a	stade III A
12	F	50	colon droit	ABD	(13 x 9,5 x 4 cm)	PT2N1a	stade III A
13	H	63	colon gauche	AMD	(4,5 x 3x 2 cm)	pT3 N1b R0	stade III B
14	H	75	Colon sigmoïde	ABD	11*4,5 cm	pT3 N0 MX	stade II A
15	H	76	colon droit	AMD	2*2,5 cm	pT3 N1 V0 R0	stade III B
16	F	94	colon droit	ABD	( 3x3)cm	p T 3N0 R0V0	stade II A
17	F	42	colon gauche	AMD	15*9 cm	p T4b N2b V0 R0	stade III C
18	H	72	Recto-	APD	2*8 cm	pT3 N1b V1	stade III B

## Annexes

			sigmoïdien				
19	H	50	Rectum	ABD	10*02 cm	T3 N0 R0 V0	stade II A
20	H	84	colon droit	AMD	(07x6,5x4,5)cm	p T3N2a R0	stade III B
21	F	55	colon droit	AMD	(4x4x5)cm	p T2N0	stade I
22	H	57	colon droit	AMD	6*14 cm	p T3 N1b RO	stade III B
23	H	58	Colon sigmoïde	ABD	4,5x4cm	p T2 N2 Mx	stade III B
24	F	42	Recto-sigmoïdien	AMD	4,5x4cm	p T2 N2 Mx	stade III B
25	F	59	colon droit	ABD	12*02 cm	pT2 N0 R0 V0	stade I
26	F	31	Colon sigmoïde	ABD	4x4x0,7 cm	pT2 N0 R0	stade I
27	H	48	colon droit	ABD	5*6 cm	pT4 n1a	stade III C
28	F	57	Recto-sigmoïdien	ABD	11*8 cm	pT3No	stade II A
29	H	39	colon gauche	ABD	(4,5x3x1)cm	pT3N2b R0v1	stade III C
30	F	65	colon gauche	ABD	10x9x3 cm	pT3 N1 R0 V1	stade III B
31	H	57	Colon sigmoïde	ABD	6*6 cm	pT3N0MX	stade II A
32	H	65	colon droit	ABD	(5 x 4.2cm)	pT3 N1b R0	stade III B
33	F	71	Colon sigmoïde	ABD	(04x4x01)cm	PT3N2aV1Ro	stade III B
34	F	78	iléo-caecale	ABD	3 x4,5x1 cm	PT3N0R0V0	stade II A
35	H	62	iléo caecale	ABD	4*5 cm	PT3N2aV1Ro	stade III B
36	H	40	colon droit	ABD	4*3 cm	pT3 N0 R0 V0	stade II A
37	H	66	colon droit	ABD	10*4 cm	pT3 N0 R0 V1	stade II A

## Annexes

---

**ADK** : Adénocarcinome. **ABD** : Adénocarcinome Bien Différencié. **AMD** : Adénocarcinome Moyennement Différencié. **APD** : Adénocarcinome Moyennement Différencié.

### Annexe IV

- **Appareillage**



**Automate d'inclusion (Circulateur) Leica**



**Station d'enrobage Leica**

## Annexes

---



**Microtome Leica**



**Bain marie servant à l'étalement Leica**

## Annexes

---



**Plaque chauffante Leica**



**Etuve Memmert**

## Annexes

---



**Bain marie Memmert**



**Microscope photonique multi-têtes type Leica**



Les blocs

ANNEXES V

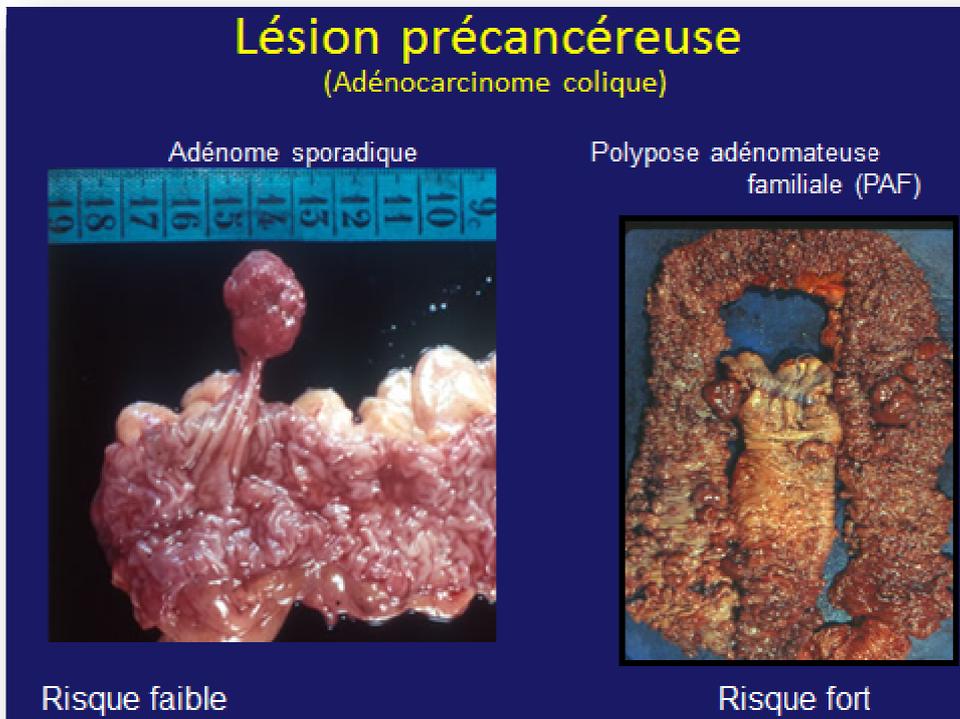


Figure : lésion précancéreuse

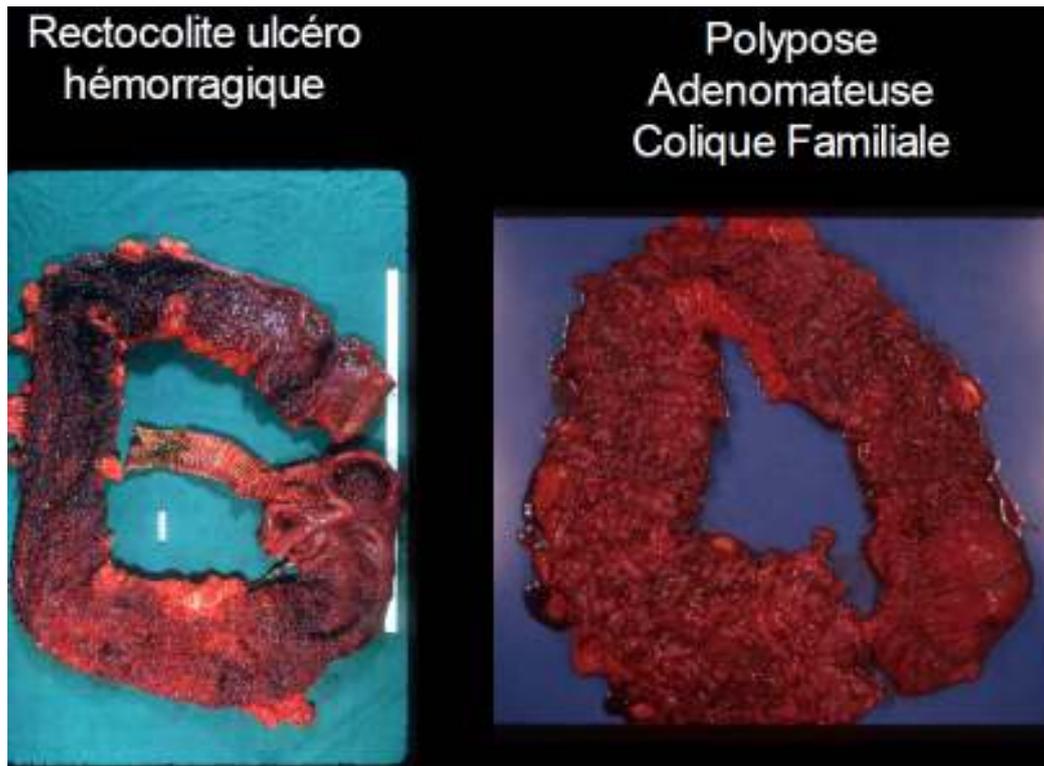


Figure: maladies inflammatoires

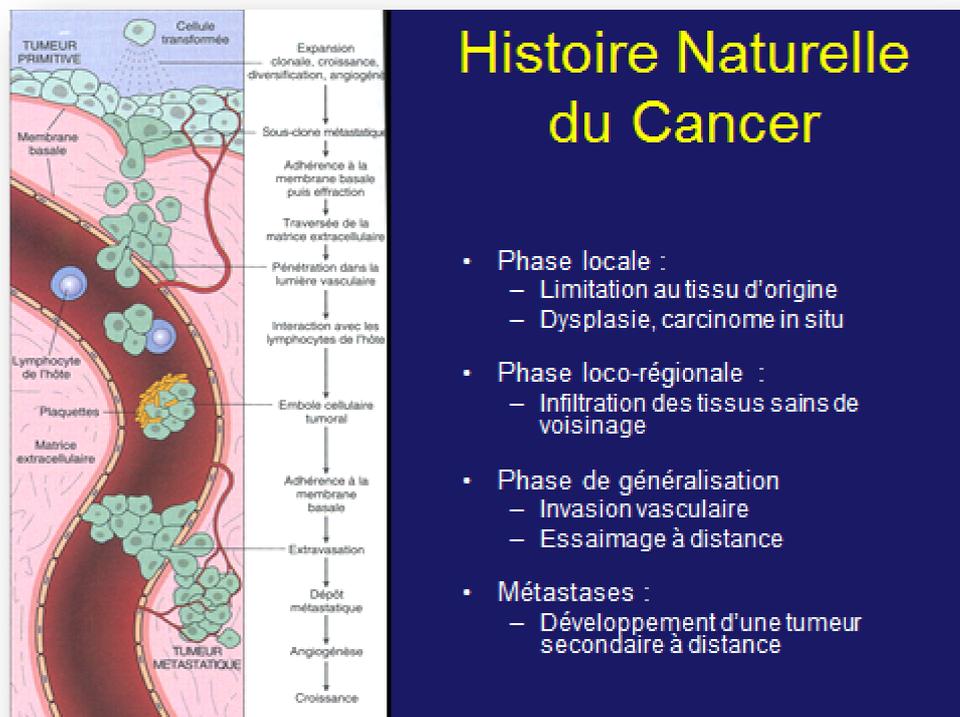


Figure : histoire naturelle du cancer

## Annexes

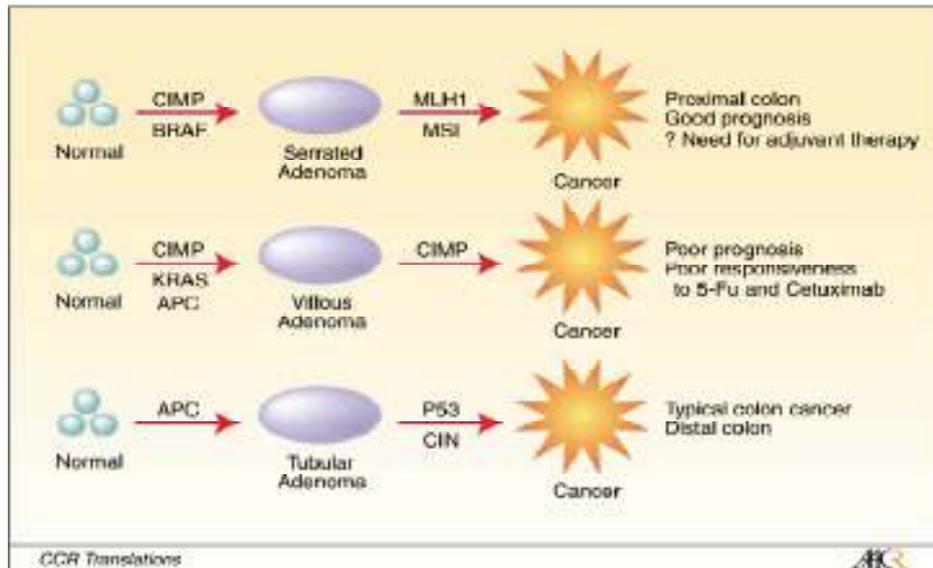


Figure : Voies de la cancérogénèse. D'après (Issa, JP 2008).

## ANNEXES VI

### 1- Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le sexe

	Nombre de patients	pourcentage
Femme	18	49%
Homme	19	51%

### 2-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les tranches d'âge et le sexe

Les classes	Nombre de patients	Femme	Homme
[31-35]	2	1	1
[36-40]	4	0	4
[41-45]	4	4	0
[46-50]	3	1	2
[51-55]	2	2	0
[56-60]	6	2	4
[61-65]	5	2	3
[66-70]	4	3	1
[71-75]	3	1	2
[76-80]	2	1	1
>80	2	1	1

### 3-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la localisation de la tumeur

	Nombre de cas	les pourcentage %
colon droit	17	46%
Colongauche	5	13%
colon sigmoïde	8	22%
Rectum	3	8%
Recto sigmoïde	4	11%

### 4-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon la différenciation de la tumeur

	ABD	AMD	APD
HOMME	11	6	2
FEMME	15	3	0

### 5- Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le grade de la tumeur

TUMEUR	HOMME	FEMME
T1	0	0
T2	1	8
T3	16	9
T4	2	1

### 6-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le statut ganglionnaire

NODE (N)	HOMME	FEMME
N0	6	9
Nx	0	1
N1	9	4
N2	4	4

### 7-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon le l'état métastatique

METASTASE	HOMME	FEMME
M0	15	16
Mx	3	2
M1	1	0

### 8-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les stades PTNM(2010)

LES STADES	LE Nombre de patients	Le pourcentage %
STADE I	5	13%
STADE II A	11	30%
STADE II B	0	0%
STADE II C	0	0%
STADE III A	2	5%
STADE III B	14	38%
STADE III C	4	11%
STADE IV	1	3%

## 9-Répartition des patients porteurs d'adénocarcinome selon les stades et le sexe

Les classes	Stade I	Stade II A	Stade II B	Stade II C	Stade III A	Stade III B	Stade III C	Stade IV
[31-35]	F					H		
[36,40]		2H					H	H
[41-45]	F					F	2F	
[46-50]		H			F		H	
[51-55]	F					F		
[56-60]	F	H.F				3H		
[61-65]		F				3H,F		
[66-70]	F	H.F			F			
[71-75]		H				H,F		
[76-80]		F				H		
>80		F				H		

LES STADES	HOMME	FEMME
STADE I	0	5
STADE II A	6	5
STADE IIB	0	0
STADE II C	0	0
STADE III A	0	2
STADE IIIB	10	4
STADE III C	2	2
STADE IV	1	0

# *Introduction*

***Chapitre I :***  
***Rappel bibliographique***

***Chapitre II :***  
***Matériels et méthodes***

***Chapitre III :***  
***Résultats***

***Chapitre IV :***

***Discussion***

*Conclusion et perspectives*

## *Références bibliographiques*

*Annexe*