

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHESCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master
En Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES
Option : Biochimie

Laboratoire de Biotehnologie, Environnement et Santé

THÈME

**Etude de l'association des éléments de traces et le cancer
colorectal chez le sujet Algérien : Recherche des facteurs de
risques**

Présenté par :

Soutenu le : 24 septembre 2020

**Melle BOUCHENAFSA Selsabil
Mr BOUTEKRABT Abdelkrim
Melle CHACHOUH Wissem**

Devant le jury :

Mme HAMAIDI Fella	Pr	U.BLIDA1	Présidente
Mme BENCHABANE Sara	MCA	U.BLIDA1	Examinatrice
Mme EDDAIKRA Atika	MCB	U.BLIDA1	Promotrice

Promotion : 2019 – 2020

Remerciements

Qu'il nous soit permis au travers de ces quelques lignes de remercier tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail et sans lesquels nous ne serions pas arrivés.

*Tout d'abord, nos vifs remerciements s'adressent à la responsable de l'option de BIOCHIMIE et Directrice du laboratoire « Biotechnologie environnement et santé » **Pr SAIDI Fairouz** pour l'investissement sans égal afin de mener à bien notre formation.*

*Nous remercions vivement notre promotrice **Dr EDAIKRA Atika** pour nous avoir encadrés, orientés, conseillés, soutenus et pour le temps qu'elle nous a consacré lors de notre télétravail.*

*Nous remercions également **Pr Hamaidi Fella** de nous avoir fait l'honneur de présider notre jury.*

*Notre reconnaissance s'adresse au **Dr Benchabane Sara** qui a bien accepté de juger notre mémoire de master.*

Enfin, nous tenons à remercier tous les enseignants qui ont contribué à notre formation ainsi qu'à nos amis(es) pour les encouragements afin de mener à bien ce travail.

Dédicace

A ma très chère Mère

Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, sans toi je n'avais certainement pas fait des études longues, et ce projet de fin d'études représente donc l'aboutissement de ton soutien et tes encouragements tout au long de mes années scolaires.

Merci infiniment pour ton affection, ta bienveillance et ta présence à mes côtés qui a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Tu es et tu resteras mon exemple de vie et ma fierté.

A mon très cher Père

Je tiens à honorer l'homme que tu es, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, Merci pour ton amour, ta générosité et ta compréhension.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain que Dieu te protège pour nous

A ma famille

A la mémoire d'un deuxième père disparu très tôt, comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme

*A Lina, Rayane et Youcef qui ont toujours cru en moi
Que Dieu leur offre la chance et le bonheur*

A mes meilleurs Amies

« Lydia, Chayma, Wissem, Melissa » Merci de faire partie de ma vie, de m'avoir aidé et encouragé sans oublier les sacrifices dont vous avez fait toujours preuve à mon égard

A tous ceux qui me sont chers

Selsabil

Dédicace

À mes très chers parents,

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

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

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

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

Puisse dieu vous protéger et vous accorder une bonne santé et une longue vie

À mes sœurs et mes frères

Fatma Zohra, Kawthar, Abdenour, Riadh, Azzedine et Abd el Wadoud qui sont toujours proches de moi et qui m'ont fait rire quand j'en avais besoin.

À mon fiancé Amine

Qui a toujours fait bien plus que me soutenir et m'encourager.

À ma chère amie Selsabil

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

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

WISSEM

Dédicace

*Je remercie Dieu qui m'a donné le courage et la force pour aboutir à ce
modeste travail*

*A la mémoire de mon frère **HAMZA** qui est parti trop tôt, qu'il trouve le
repos éternel, in chaa Allah*

*A ma mère, celle qui s'est battue pour mon avenir et a veillé à mon
éducation*

*A mon frère Farid, père spirituel, présent dans les moments pénibles ou
joyeux que je passe,*

*A mon frère Mahmoud qui a balisé ma route et veillé à me protéger et
corriger mes erreurs,*

*A Attika ma tante deuxième mère qui a été présente pour me montrer le
droit chemin et qui m'a toujours soutenu dans les moments de doute*

A mes tantes et leurs enfants

*A tous les enseignants du primaire, moyen, secondaire et universitaire pour le
savoir qu'ils m'ont inculqué et pour la curiosité scientifique qu'ils ont su mettre
en exergue*

A mes camarades de promotion

Abdelkrim

Résumé

Le cancer colorectal est classé deuxième dans le monde et en Algérie. Il touche particulièrement les personnes du sexe masculin de plus de 50 ans avec un taux de 53%.

Le questionnaire mis en ligne a montré que la population étudiée est constituée de 17,9% d'hommes. Sachant que l'âge moyen des hommes est de 37 ans, ils ont de fortes chances qu'ils ne développent pas cette maladie quelque soit le groupe sanguin.

La région de Chlef représente la plus grande fraction de la population, ce qui lui confère un haut risque de Cancer Colorectal vu l'absence de centre anticancéreux selon des études antérieures. Quant à la répartition selon les zones, il a été montré que 2,6 % de la population habitent dans les zones industrielles présentant ainsi un haut risque de développer le cancer colorectal de par l'émanation des produits volatils dangeureux et les rejets des métaux lourds dans les eaux.

L'activité physique est un facteur protecteur du cancer colorectal. Le taux de personnes n'exerçant aucune activité représente 46, 2% de la population et qui risque de développer une telle tumeur. Quant aux facteurs de risques tabagismes et consommation de boissons alcoolisées, le taux est assez faible et ne dépasse pas les 2,6%. Cette catégorie est fortement exposée au développement de cette maladie. La prise de l'aspirine semble avoir des propriétés protectrices sur 20,5% de la population.

Le risque d'être atteints chez les sujets souffrant d'inflammation ou d'un antécédant de CCR représente respectivement 5,1% et 2,6%. Quant à l'alimentation, elle influe d'une manière importante sur les risques de développer un CCR. A ce titre, 10,2% de la population semble épargnée par un régime végétarien protecteur, ainsi que les personnes consommatrices de produits laitiers et de fromage (20% et 25%).

Mots clés :

Cancer, colorectal, oligo-éléments, facteurs de risques, stress oxydant

Abstract

The colorectal cancer is ranked second in the world and in Algeria. It particularly affects male gender over 50 years old with a rate of 53%. The online survey showed that the studied population consists of 17.9 of men with a 94% risk of developing Colorectal Cancer. Knowing that the average age of these men being around 37 years old have a good chance of not developing this disease regardless of the blood type. The Chlef's region represents the largest fraction of the population. Which makes it at high risk for Colorectal Cancer given the absence of an anticancer center and the lack of previous studies. As for the distribution by area, it was shown that 2.6% of the population live in the industrial zones hence presenting a high risk of developing colorectal cancer from the emanation of dangerous volatile products and the heavy metals release in the waters. Physical activity is a protective factor against colorectal cancer. The rate of people not performing any activity represents 46.2% of the population, who are (eventually) at risk of developing that tumour. As for the risk factors for smoking and consuming alcoholic beverages, the rate is quite low and does not exceed 2.6%, which are highly exposed to the development of this disease. Taking aspirin appeared to have protective properties on 20.5% of the population.

Keywords :

Cancer, colorectal, trace elements, risk factors, oxidative stress

الملخص

يحتل سرطان القولون المرتبة الثانية في العالم وفي الجزائر. وهو يؤثر بشكل خاص على الرجال الذين تزيد أعمارهم عن الخمسين، حيث يبلغ معدل تأثره 53% أظهر الاستبيان عبر الإنترنت أن عدد الدراسة يتكون من 17.9 من الرجال الذين يشكلون 94% من خطر الإصابة بسرطان القولون. إن معرفة أن متوسط عمر الرجال الذين يبلغون من العمر 37 سنة لديهم فرصة جيدة بأنهم لا يطوّرون هذا المرض بغض النظر عن نوع الدم. وتمثل منطقة شلف أكبر جزء من السكان، مما يعطيها خطورة عالية لسرطان القولون نظراً للافتقار إلى مركز السرطان والدراسات السابقة. أما عن التوزيع حسب المنطقة فقد تبين أن 2.6% من السكان يعيشون في مناطق صناعية بها ونتيجة لذلك، هناك خطر كبير يتمثل في الإصابة بسرطان القولون نتيجة إطلاق منتجات متطايرة خطيرة وإطلاق المعادن الثقيلة في الماء. النشاط البدني هو عامل وقائي لسرطان القولون. ويمثل معدل الأشخاص الذين لا يؤدون أي نشاط 46.2% من السكان والذين يتعرضون لخطر الإصابة بمثل هذا الورم. أما بالنسبة لعوامل الخطر المتعلقة بالتدخين واستهلاك المشروبات الكحولية، فإن المعدل منخفض جداً ولا يتجاوز 2.6% ممن يتعرضون بشكل كبير لتطور هذا المرض. ويبدو أن تناول الأسبرين كان يتمتع بخصائص وقائية على 20.5% من السكان. تبلغ نسبة خطر الإصابة في الأشخاص المصابين بالالتهاب أو تاريخ الإصابة بالتهاب المفاصل 5.1% و 2.6% على التوالي أما عن الغذاء، فإن له تأثيراً كبيراً على مخاطر تطوير سرطان القولون. وعلى هذا فإن 10,2% من السكان يبدو أنهم بمنأى عن النظام الغذائي النباتي الوقائي، فضلاً عن الأشخاص الذين يستهلكون منتجات الألبان والجبن (20% و 25%).

الكلمات المفتاحية: السرطان، القولون، عناصر التتبع، عوامل الخطر، الإجهاد المؤكسد.

Sommaire

Introduction.....	1
1 Rappels bibliographiques	2
1.1 Cancer colorectal.....	2
- Epidémiologie	3
- Incidence	3
- Influence de certains paramètres sur l'incidence du cancer colorectal	4
1.2 Principales étapes du CCR et caractéristiques	5
a) Phase d'initiation	5
b) Phase de promotion	5
c) Phase de progression	5
d) Phase de Métastases.....	5
1.3 Physiopathologie du cancer colorectal.....	6
1.3.1 Du polype au cancer.....	6
1.3.2 Cellules dysplasiques.....	7
1.3.3 Adénocarcinome.....	8
1.4 Symptômes digestifs	8
1.5 Facteur de risque du cancer coloréctal	9
1.5.1 Acteurs génétiques.....	9
a. Polypose.....	9
b. Syndrome de Gardner.....	9
c. Syndrome de Peutz-Jeghers.....	9
d. Polypose juvénile.....	10
e. Syndrome de Lynch.....	10
f. Polypose adénomateuse familiale (PAF).....	10
1.5.2 Autres facteurs de risques.....	10
a. Antécédents personnels de cancer colorectal.....	10
b. Polypes dans le côlon et le rectum.....	10
c. Inactivité physique	11
d. Obésité.....	11
e. Alcool.....	11
f. Tabac.....	11
g. Exposition aux rayonnements ionisants.....	11
h. Maladies inflammatoires.....	11
1.5.3 Facteurs alimentaires.....	11
1.6 Rôle des éléments de trace dans le cancer colorectal.....	13

1.6.1 Oligoélément.....	14
1.6.2 Orientation future de l'étude des oligo-éléments et CRC.....	17
1.6.3 Perturbations liées au déséquilibre de la balance.....	18
1.6.4 Déséquilibre de la balance en minéraux et cancer colorectal.....	19
1.6.5 Le stress oxydant.....	20
1.6.6 Oligoéléments et le stress oxydant.....	21
2 Matériel et Méthodes.....	24
2.1 Matériel Biologique.....	24
2.2 Méthode d'étude.....	24
2.2.1 Protocole de l'étude.....	24
2.2.2 Etude Prospective.....	25
3 Résultats et Discussions.....	26
3.1 Répartition de la population selon le sexe.....	26
3.2 Répartition de la population selon la moyenne d'âge.....	27
3.3 Répartition de la population selon le groupe sanguin.....	27
3.4 Répartition de la population selon le lieu et la zone de résidence.....	28
3.5 Répartition de la population selon l'activité physique.....	30
3.6 Répartition selon les facteurs de risque de consommation de l'alcool.....	32
3.7 Répartition selon le facteur de risque tabagisme.....	32
3.8 Répartition selon le facteur de risque consommation d'aspirine.....	33
3.9 Répartition selon le risque d'une inflammation de l'intestin.....	34
3.10 Répartition selon l'atteinte du cancer colorectal.....	35
3.11 Alimentation et risque du cancer colorectal.....	36
3.11.1 Répartition selon le régime alimentaire.....	36
3.11.2 Répartition selon les aliments consommés.....	37
3.12 Influence des éléments de traces sur le cancer colorectal.....	39
Conclusion.....	42
Références bibliographiques.....	43
Annexe.....	48

Listes des figures

Figure 1	Representation du cancer colorectal	3
Figure 2	Evolution de l'incidence de quatre localisations digestives à Sétif de 1986 à 2010	4
Figure 3	Incidence des cancers digestifs à Alger Sexe Masculin	5
Figure 4	Incidence des cancers digestifs à Alger Sexe féminin	5
Figure 5	Image d'un polype et d'un cancer colique provenant d'une coloscopie	7
Figure 6	Développement du cancer colorectal via des cellules dysplasiques	8
Figure 7	Protocole d'étude des facteurs de risques du CCR	24
Figure 8	Répartition de la population selon les sexes	26
Figure 9	Répartition de la population selon le groupage	28
Figure 10	Répartition de la population selon la région	29
Figure 11	Répartition de la population selon la zone de résidence	30
Figure 12	Répartition selon l'activité physique	31
Figure 13	Répartition selon les facteurs de risque de consommation de l'alcool	32
Figure 14	Répartition selon le facteur de risque tabagisme	33
Figure 15	Répartition selon le facteur de risque consommation d'aspirine	33
Figure 16	Répartition selon le facteur de risque d'une inflammation de l'intestin	34
Figure 17	Répartition selon l'atteinte du cancer colorectal	35
Figure 18	Répartition selon le régime alimentaire	37
Figure 19	Répartition selon les aliments consommés	38

Introduction

Le rôle des oligo-éléments chez l'homme a augmenté au cours des 20 dernières années. Il semble qu'ils jouent un rôle important dans le maintien de l'état sain de l'organisme. Ces minéraux sont présents en petites quantités, mais leur rôle est vital. Bien qu'ils ne représentent que 0,02% du poids corporel total, il a été mis en évidence qu'ils jouent un rôle important, soit comme centres actifs d'enzymes, soit comme traces de substances bioactives. Leur excès ou leur insuffisance peut influencer l'homéostasie et peut conduire à plusieurs maladies. Il est connu que certains éléments à l'état libre ou combiné peuvent être des agents responsables ou des facteurs de risque de cancer humain. Néanmoins, il est important de souligner que très peu d'étude ont été consacrées à l'effet cancérigène de ces éléments. [1]. Le cuivre, le cobalt, le chrome, le zinc et le sélénium sont impliqués dans de nombreux processus biochimiques soutenant la vie. Cependant, leurs concentrations peuvent jouer un rôle important dans le développement du cancer, en influençant la prolifération ou l'apoptose. La perturbation de l'équilibre entre les radicaux libres et les antioxydants peut provoquer des dommages cellulaires et déclencher une cancérogenèse [2]

Le cancer colorectal prend de plus en plus des dimensions inquiétantes dans le monde et en Algérie ces derniers temps. Il est considéré comme étant le troisième pour les hommes après le cancer de la prostate et du poumon et le deuxième chez la femme après celui du sein. Il est dû à plusieurs facteurs de risques modifiables (hygiène de vie, poids, activité physique, tabagisme, ...) et non modifiables (facteurs génétiques, inflammation chronique des intestins) mais beaucoup s'accordent au fait qu'il est en partie lié à l'alimentation et au déséquilibre des éléments de traces dans le corps [3].

C'est bien dans ce contexte que notre projet de mémoire de master s'insère. Nous nous intéressons particulièrement à l'influence des éléments de traces sur le cancer colorectal chez le sujet Algérien. Nous tenterons de comprendre quel sont les phénomènes et les mécanismes d'actions et phénomène du stress oxydant de ces éléments qui favorisent l'apparition du cancer colorectal chez le sujet Algérien.

Notre travail sera structuré en différents chapitres. Le premier traitera de rappels bibliographiques. Il sera tout particulièrement dédié à l'étude du cancer où seront détaillés les facteurs de risque, l'épidémiologie, la physiopathologie, les symptômes, etc...

Le deuxième chapitre, abordera la partie expérimentale. Elle commencera par l'énoncé du matériel et méthodes, suivi des résultats collectés à partir d'un questionnaire mis en ligne et une discussion approfondie.

Le travail sera enfin clôturé par une conclusion et des recommandations.

1 Rappels bibliographiques

1.1 Cancer colorectal

Le cancer colorectal constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein. Près d'un million de cancers colorectaux sont diagnostiqués, et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année [4]

Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques, sa fréquence reste sous-estimée et la mortalité élevée [5]. Son incidence varie d'un pays à l'autre du fait des différences dans le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire. Cependant, un constat est commun c'est que l'on commence à remarquer un rajeunissement de la population atteinte de ce type de cancer [6].

Le cancer colorectal est une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, à la suite d'une mutation. Sa dénomination dépend de leur position. A ce titre, lorsque la tumeur se trouve à plus de 15 cm de l'entrée du rectum, il s'agira du cancer du côlon et si elle se positionne à moins de 15cm, il s'agira du cancer du rectum.

Environ 40% des cancers colorectaux touchent le rectum et 60% le colon, principalement dans sa partie la plus basse.

Les localisations sur le colon gauche (26%) sont plus fréquentes que les localisations sur le colon droit (14%). La localisation rectale prédomine nettement (50%).

L'existence de lésions pré - cancéreuses et le rôle du régime alimentaire dans sa genèse permettent d'envisager de manière assez efficace, la prévention des cancers colorectaux. Le dépistage, l'exérèse et le suivi endoscopique de certains états pré – cancéreux, constituent une première étape préventive.

La fréquence d'âge augmente de manière significative entre 40 et 50 ans. Au dessous de 40 ans, ils surviennent en particulier, en présence de facteurs génétiques ou de maladies inflammatoires qui en font le lit comme la rectocolite hémorragique et la maladie de ROHN.

Rappels bibliographiques

Le dépistage joue un rôle fondamental dans sa détection précoce, évoluant en général à partir d'un polype bénin. La symptomatologie est typique avec des troubles digestifs plus ou moins importants qui imposent une consultation médicale dès qu'ils deviennent chroniques. L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent. Viennent en deuxième lieu d'autres variétés telles que les lymphomes, les tumeurs carcinoïdes ainsi que d'autres types histologiques beaucoup plus rares [7]



Figure 1 : Représentation du cancer colorectal

- **Epidémiologie :**

Les données épidémiologiques dans ce contexte ont longtemps été méconnues en Algérie mais actuellement commencent à se développer grâce à l'instauration des registres des cancers et aux nombreuses études qui s'intéressent à la cancérologie.

Il a été montré que pas moins de **881 000 décès** chaque année au monde et pas moins de **20.000 décès** dus aux cancers Colorectaux sont enregistrés chaque année en Algérie.

Ce chiffre est inquiétant et susceptible d'augmenter davantage et ce type de cancer constitue de plus en plus un problème majeur de santé public en Algérie [8]

- **Incidence :**

Elle est grande puisque dans les pays à haute fréquence, on enregistre dans chaque année 12 nouveaux cas pour 100 000 habitants annuellement. Nous constatons une nette augmentation de ce cancer qui est de l'ordre de 5 % chaque année. Les régions considérées à haut risque sont : l'Europe occidentale, l'Amérique du Nord alors que l'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud sont des zones à faible risque de cancer colorectal.

Rappels bibliographiques

Dans les 3 registres les plus anciens du Cancer (Alger, Sétif, Oran), on a noté que le nombre de cas incidents annuels augmente régulièrement d'année en année.

La figure 2 montre à titre d'exemple, l'évolution de l'incidence de quatre localisations digestives à Sétif de 1986 à 2010 [9] Cette étude montre l'augmentation inquiétante du cancer colorectal sur cette période, comparativement aux autres cancers tels que le cancer du foie et de l'estomac.

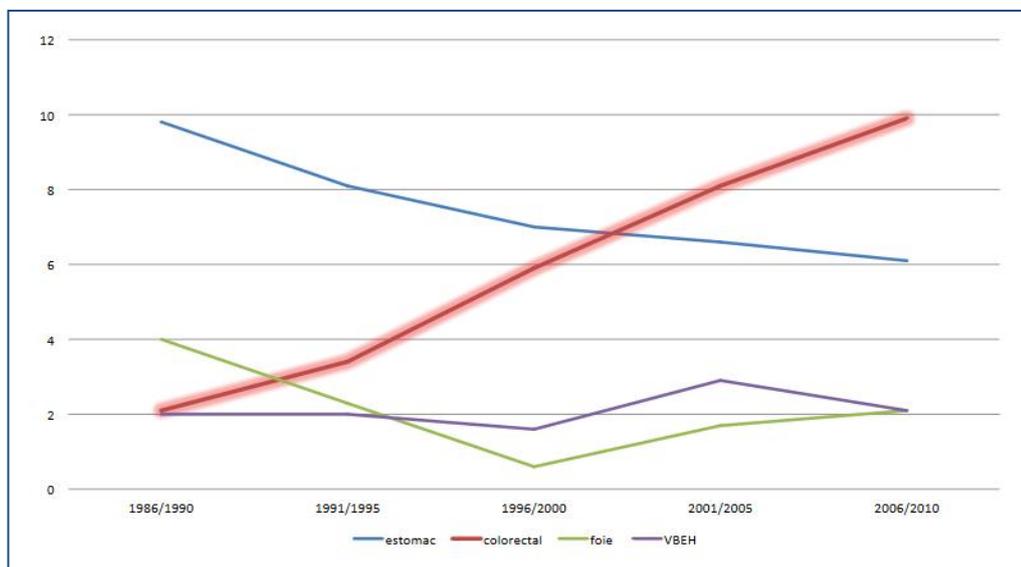


Figure 2 : Evolution de l'incidence de quatre localisations digestives à Sétif de 1986 à 2010

- Influence de certains paramètres sur l'incidence du cancer colorectal :

▪ *Age* :

La fréquence augmente de manière significative entre 40 et 50 ans, et continue à croître en doublant à chaque décennie successive. L'âge moyen se situerait autour de 60 ans avec des extrêmes allant de 15 à 95 ans. Au-dessous de 40 ans, ils surviennent en particulier, en présence de facteurs génétiques ou de maladies inflammatoires qui en font le lit (RCUH, CROHN).

▪ *Le Sexe* :

La prédominance masculine est habituelle. Cette tendance est globale dans toutes les régions du monde.

En Algérie [10], on ne constate pas d'exception et le cancer du tube digestif, en général est prédominant chez les hommes comme le montrent les figures 3 et 4.

Rappels bibliographiques

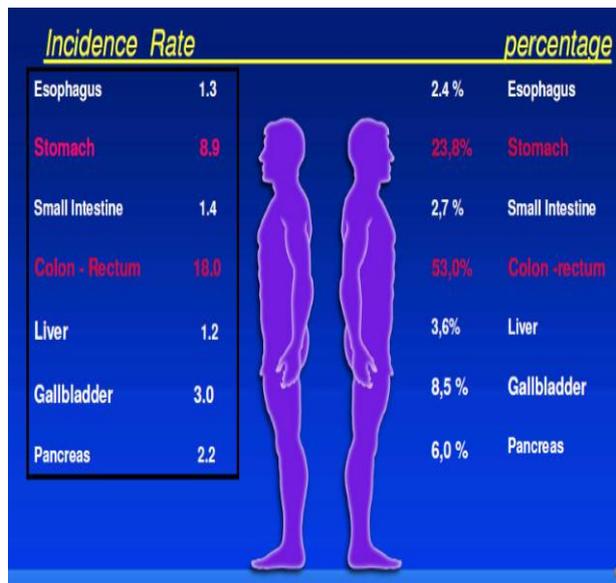


Figure 3

Incidence des cancers digestifs à Alger
Sexe Masculin

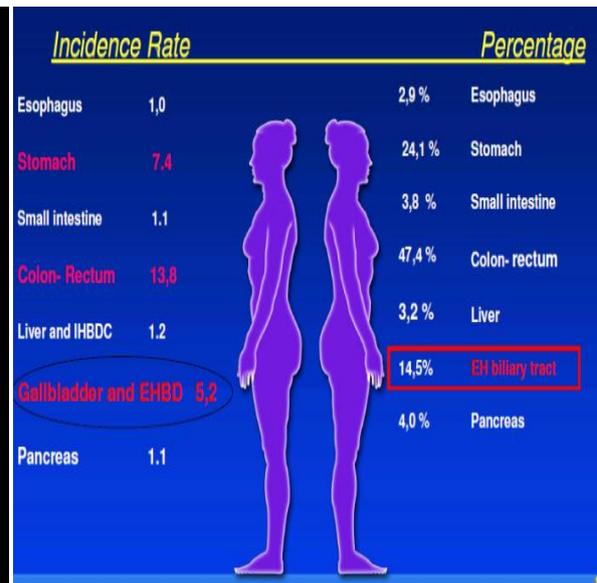


Figure 4

Incidence des cancers digestifs à Alger
Sexe féminin [10]

1.2 Principales étapes du CCR et caractéristiques

L'histoire naturelle du CRC est divisée en quatre grandes étapes : initiation, promotion, progression et métastases [11]

a) Phase d'initiation : Les dommages génétiques irréversibles comme les adduits d'ADN prédisposent les cellules affectées aux néoplasies ultérieures transformées.

b) Phase de promotion : les cellules prolifèrent, induisant une croissance anormale qui conduit au néoplasme.

c) Phase de progression : des modifications génétiques et épigénétiques pourraient conférer un avantage de croissance sélective pour les cellules. Des cellules tumorales bénignes sont transformées en cellules cancéreuses malignes et développent des agrégats...

d) Phase de Métastases : Cette phase est marquée par la propagation des cellules cancéreuses de l'organe primaire à d'autres organes ou tissus par la circulation sanguine ou le système lymphatique. La durée de chaque phase est difficile à estimer avec précision et peut présenter de grandes périodes. Ces processus prennent généralement beaucoup de temps voire, des décennies. Pour les CRC héréditaires, la progression dans certaines étapes peut être plus

Rappels bibliographiques

rapide. Notamment, lorsqu'il y a une présence de cellules souches cancéreuses, qui pourraient jouer un rôle dans la carcinogenèse en se divisant rapidement et continuellement en cellules cancéreuses ou des cellules filles identiques et formant ainsi une prolifération de cellules malignes.

1.3 Physiopathologie du cancer colorectal

La mise en place et la progression du cancer colorectal suivent une séquence d'événements rigoureusement orchestrés dans l'espace et dans le temps. Il existe des défaillances ciblant les voies de signalisation responsables de la cancérisation de la muqueuse rectocolique, et parmi ces voies il apparaît que dans 90 % des cas un dysfonctionnement de la voie Wnt/ β -caténine qui est impliqué dans l'amorce de ce processus. Plusieurs événements caractérisent la physiopathologie du cancer coloréctal.

1.3.1 Du polype au cancer

Le cancer du côlon se développe toujours à partir d'un polype bénin, une excroissance évoluant au niveau de la muqueuse colique. Tous les polypes ne dégèrent pas mais peuvent se développer. Cependant, ce risque augmente avec leur taille (un sur dix lorsqu'elle excède plus de 1 cm). Classiquement, il s'agit d'un adénocarcinome développé à partir des glandes de Lieberkühn qui sécrètent le mucus de la paroi colique.

Le processus suit les étapes ci-dessous :

1) Une cellule épithéliale de la paroi des villosités du côlon devient anormale à la suite d'événements génétiques provoqués par une substance exogène (alimentation, produits chimiques, ...) ou endogène (stress oxydatif, inflammation, ...). Au cours, de cette phase irréversible, certains gènes vont être affectés, en particulier ceux impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire et conduire au phénomène d'immortalisation.

2) La seconde étape correspondant à l'hyperplasie va se caractériser par la prolifération anarchique et incontrôlée de la cellule anormale donnant naissance à des cellules filles surnuméraires encore plus anormales suite à l'accumulation d'aberrations génétiques.

3) le troisième stade appelé dysplasie est le moment où les cellules tumorales immortalisées vont se transformer, c'est-à-dire acquérir de nouvelles propriétés modifiant leur morphologie et leur physiologie. Ces cellules vont donner naissance à un polype qui est une tumeur

Rappels bibliographiques

bénigne restant confinée dans le tissu sain. Ce troisième stade est aussi dénommé « cancer in situ ».

4) Ensuite, pour progresser, la tumeur bénigne devenue très importante va avoir besoin d'oxygène et de nutriments. Ce faisant, la quatrième étape de l'évolution du cancer colique est marquée par l'échappement des cellules malignes hors du tissu d'origine où s'est formée la tumeur. le polype va devenir invasif en développant de nouveaux vaisseaux sanguins.

5) Durant le dernier stade, la tumeur devenue très agressive, va coloniser les tissus avoisinants via le sang ou la lymphe pour former des foyers tumoraux secondaires appelés métastases. Comme le montre la figure 5

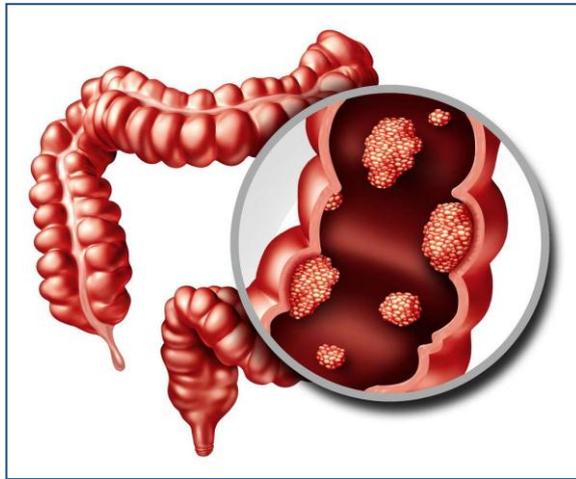


Figure 5 : Image d'un polype et d'un cancer colique provenant d'une coloscopie

1.3.2 Cellules dysplasiques

Le premier stade est la transformation de cellules normales du côlon en cellules dysplasiques bénignes qui constitueront le polype. Celui-ci peut être pédiculé ou sessile selon sa forme. Sa taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. En fonction des atypies cellulaires visualisées au microscope, les polypes sont classés en adénomes, pouvant être des dysplasies de bas ou de haut grade comme le montre la figure 6.

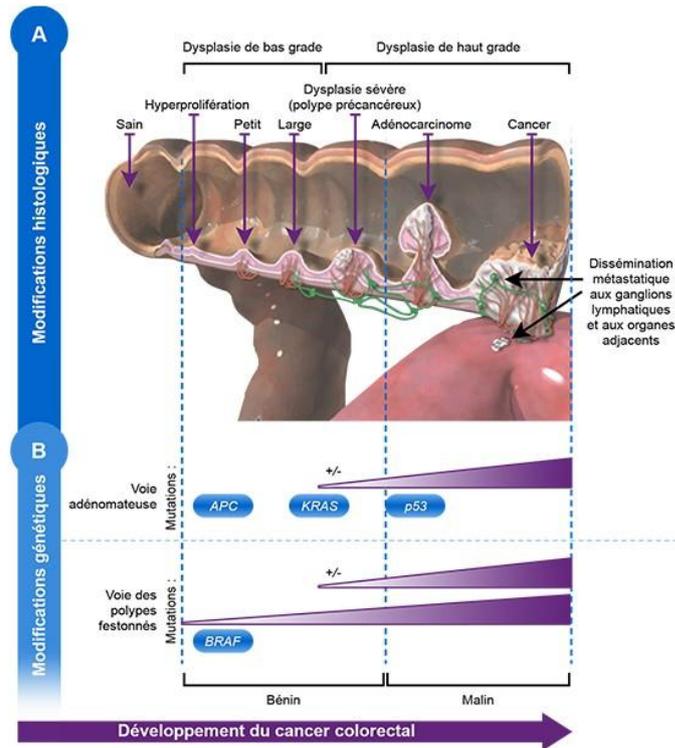


Figure 6. Développement du cancer colorectal via des cellules dysplasiques

1.3.3 Adénocarcinome

Le stade suivant est celui de l'adénocarcinome situ, puis, en grossissant, les cellules tumorales infiltrent les différentes parois (muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse).

À partir du moment où les cellules tumorales atteignent les vaisseaux sanguins et lymphatiques de la sous-muqueuse, le cancer devient infiltrant et le risque métastatique apparaît. Les ganglions localisés aux environs de la tumeur sont d'abord atteints, des métastases pouvant ensuite envahir le foie, puis les poumons. Le pronostic de la maladie est directement lié au degré d'envahissement : plus le cancer est découvert précocement, meilleur il sera, pour le patient d'où l'importance du dépistage [12]

1.4 Symptômes digestifs

En général il n'existe pas de signes avant coureurs, mais on peut observer certains symptômes résumés comme suit:

- des problèmes de transit intestinal: constipation, diarrhée, vomissements, sensations de rectum plein ou d'évacuation incomplète.

Rappels bibliographiques

- la présence de sang dans les selles: à partir de 45 ans. Ces saignements, très fréquemment attribués aux hémorroïdes par les intéressés, proviennent parfois d'un polype,
- des douleurs abdominales ou au rectum;
- une perte de poids;
- de l'anémie; de la fatigue.

1.5 Facteur de risque du cancer coloréctal

Un facteur de risque est un comportement, une substance ou un état, qui accroît le risque d'apparition d'un cancer. La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque, mais il arrive que le cancer colorectal apparaisse chez des personnes qui ne présentent aucun des facteurs de risque décrits dans la littérature.

1.5.1 Acteurs génétiques

Il existe plusieurs types de polypes génétiquement déterminés qui constituent des états pré - cancéreux :

a. Polypose

La polypose ou adénomatoase recto-colique diffuse familiale dont la transmission se fait selon le mode autosomal dominant. La totalité des patients développent un cancer colique, à moins qu'une colectomie totale ne soit pratiquée. Le risque de cancérisation du rectum conservé après colectomie totale, impose une surveillance des patients par des rectoscopies répétées. Ce risque est de l'ordre de 3% à 5ans et 13% à 10 ans après l'opération.

b. Syndrome de Gardner

Le syndrome de Garner est transmis selon le mode autosomal dominant. Ce syndrome comporte des polypes adénomateux et des tumeurs conjonctives des tissus mous et osseux. A ce syndrome correspond un haut risque de cancer colique.

c. Syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une affection héréditaire associant une lentiginose péri- orificielle a une polypose digestive, le risque de cancérisation des polypes qui sont des hamartomes est de l'ordre de 5%.

Rappels bibliographiques

d. Polypose juvénile

La polypose juvénile est une polypose colique et juvénile est classiquement de nature hamartomateuse, mais peut être mixte, hamartomateuse et adénomateuse se révélant chez l'enfant entre 7 et 15ans. Elle touche essentiellement le cadre colo-rectal et comporte un risque de dégénérescence dans sa forme mixte.

e. Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch, également appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC, le syndrome de Lynch est une affection héréditaire causée par des mutations dans les gènes qui corrigent toute erreur faite par les cellules quand elles se divisent et que l'ADN est copié. Il engendre la formation de polypes dans le revêtement du côlon, du rectum, ou des deux.

f. Polypose adénomateuse familiale (PAF)

La PAF est une affection héréditaire rare. Elle est caractérisée par la formation de centaines ou de milliers de polypes adénomateux sur le revêtement interne (muqueuse) du côlon et du rectum. Ces polypes peuvent apparaître dès l'adolescence. Si elles ne sont pas traitées, ces personnes développent un cancer colorectal avant l'âge de 40 ans.

1.5.2 Autres facteurs de risques

En dehors du facteur héréditaire, il existe plusieurs facteurs de risques qui peuvent engendrer l'apparition du CCR.

a. Antécédents personnels de cancer colorectal

Un sujet ayant déjà été atteint d'un cancer colorectal, risque davantage d'avoir un deuxième cancer colorectal. A titre d'exemple, une femme ayant déjà été atteinte d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus présente un plus grand risque de cancer colorectal.

b. Polypes dans le côlon et le rectum

Les polypes colorectaux se forment habituellement dans le revêtement interne (muqueuse) du côlon ou du rectum. Les adénomes (polypes adénomateux) sont des polypes qui peuvent devenir cancéreux. Le risque qu'un cancer colorectal prenne naissance dans des polypes adénomateux est lié au type, à la taille et au nombre de polypes.

Rappels bibliographiques

c. Inactivité physique

Les personnes qui ne sont pas actives physiquement présentent un risque plus élevé de cancer colorectal.

d. Obésité

Un indice de masse corporelle (IMC) élevé fait augmenter le risque à la fois chez l'homme et chez la femme, bien que l'homme semble être plus à risque.

e. Alcool

Les personnes qui boivent environ 3 verres d'alcool par jour présentent 1,5 fois plus de risque de cancer colorectal que les non-buveurs. L'alcool fait augmenter le risque à la fois chez l'homme et chez la femme, bien que l'effet semble plus marqué chez l'homme.

f. Tabac

Il semble que le risque augmente selon la durée de la période pendant laquelle le sujet fume ainsi que la quantité fumée.

g. Exposition aux rayonnements ionisants

Les personnes qui ont été exposées aux rayonnements ionisants, par exemple lors d'explosions de bombes atomiques au Japon, présentent un risque accru d'être atteintes d'un cancer colorectal, en particulier d'un cancer du côlon.

h. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

▪ *Rectocolite ulcéro- hémorragique*

Après 10 ans d'évolution et dans 20 à 30% des cas, cette maladie entraîne un risque de cancer colo- rectal, 5 à 10 fois plus par rapport à une population normale. Ce risque double lorsque la maladie est apparue avant 25 ans. Ce risque justifie après colectomie totale, la surveillance endoscopique systématique du rectum conservé, avec biopsie bi- annuelle de la muqueuse à la recherche de dysplasie sévère qui justifierait alors l'exérèse rectale. Cette crainte incite certains à étendre d'emblée les indications de la proctectomie (exérèse du rectum) ou de la proctomusectomie (laissant un manchon de musculature rectale, dépouillée de sa muqueuse) avec anastomose iléo-anale et « réservoir iléal ».

▪ *Maladie de Crohn*

Cette maladie augmente le risque d'apparition d'un cancer colique mais ce risque est beaucoup plus faible que dans la RCUH.

1.5.3 Facteurs alimentaires

Il a été montré que le régime alimentaire est un facteur important dans le développement du cancer colorectal [13]. Une alimentation riche en viande rouge et faible

Rappels bibliographiques

en fibre accentue le risque de développer les cancers digestifs et en particulier le CCR. Les régimes pauvres en fibres et riches en graisses animales ont été reliés à l'accroissement du risque de cancer.

▪ *Indice inflammatoire nutritionnel ou alimentaire*

L'indice inflammatoire alimentaire (IIA) a été pensé en 2004 à la suite d'étude épidémiologique ayant mis en évidence le lien entre l'alimentation et l'inflammation dans l'organi [14]. Il classe les aliments (apports énergétiques par exemple) en fonction de leur impact sur les marqueurs biologiques de l'inflammation (cytokines, interleukine, facteur de croissance, protéine C-réactive, etc.). Ces aliments sont ensuite évalués grâce à un système de points répartis dans différentes catégories :

- Anti-inflammatoire
- Pro-inflammatoire
- Neutre

Un bref questionnaire permet d'obtenir un score entre -1 (100% anti-inflammatoire) et 1 (100% pro-inflammatoire). Cet outil est utile pour rendre compte de l'impact global de l'alimentation sur l'inflammation.

▪ *Evolution de l'indice inflammatoire*

La première version de la DII a été lancée en 2009. Elle reposait sur la notation de 927 articles publiés dans la littérature biomédicale jusqu'en 2007, liant l'alimentation à l'argumentation de biomarqueurs inflammatoires : IL-1 β , IL-6, TNF- α et la CRP

À la suite de sa création, aucune étude n'a été publiée par la suite sur cette ancienne version du DII par ses développeurs d'origine.

Bien que l'IIA d'origine représente le développement réussi d'un index dérivé de la littérature pouvant être appliqué universellement à une grande variété d'études humaines, la seconde version a été améliorée.

L'élaboration du nouvel IIA repose sur la connaissance des limites de l'IIA d'origine, à savoir :

- Les quantités de consommation des aliments doivent être plus précises et correctement associées aux scores d'inflammation.
- La prise en compte des nouvelles données scientifiques liant l'inflammation et le régime alimentaire.

Rappels bibliographiques

- Les flavonoïdes, en tant que modulateurs importants de l'inflammation systémique, doivent être inclus dans l'algorithme de notation.
- Il faut inverser le système de notation, avec des scores négatifs pour les aliments anti-inflammatoires et des scores positifs pour les aliments pro-inflammatoire.

▪ *Amélioration de l'indice inflammatoire alimentaire*

Conscients de l'importance des flavonoïdes dans le contrôle de l'inflammation, les chercheurs ont ajouté 16 flavonoïdes différents, regroupés en 6 catégories (anthocyanidines, flavan-3-ols, flavanones, isoflavones et flavones) à la liste des aliments.

Par ailleurs, l'algorithme de notation DII a été inversé, de sorte que plus l'aliment est anti-inflammatoire plus le score est négatif et plus l'aliment est pro-inflammatoire plus le score est positif [15].

Contrairement à la DII originale, la nouvelle version révisée a rapidement gagné en popularité en tant qu'outil de recherche pour l'étude de l'inflammation associée à un régime et des résultats pour la santé. Cela a abouti à plus de 160 articles en 4 ans à compter de la publication officielle des méthodes.

Au cours des dernières années, les scientifiques ont beaucoup appris sur les différences de consommation alimentaire, en ce qui concerne l'inflammation, chez une grande variété de populations :

- Sur les hommes et les femmes
- Sur une grande variété d'âge
- Sur des personnes de tailles différentes
- Sur des personnes ayant une activité physiques variées ou étant sédentaire
- Dans plus de 30 pays, représentant une grande variété de culture de différentes régions du monde
- Sur différentes pathologies : les cancers de différents sites anatomiques, les maladies cardiovasculaires, la dépression et d'autres troubles mentaux.
- Sur la santé de manière générale, la santé maternelle et infantile et le vieillissement.

1.6 Rôle des éléments de trace dans le cancer colorectal

Bien qu'un caractère héréditaire ait pu être décrit dans certains cas, les principaux facteurs de risque en ce qui concerne le cancer colorectal relèvent tout de même

Rappels bibliographiques

essentiellement des styles de vie. C'est dans le domaine des habitudes nutritionnelles que l'on a retrouvé le plus souvent une relation avec l'augmentation significative des cas [16] En effet, les pays occidentaux semblent être les plus touchés par ce fléau et ce, pour la richesse de leur alimentation en particulier par l'apport calorifique et protéinique. Pourtant la pratique de l'activité physique est de mise. D'autres part, et avec l'évolution des habitudes de vie, d'autres pays comme le Moyen-Orient, certains pays d'Asie et d'Afrique ont connu une augmentation considérable de l'incidence du cancer colorectal. De nombreuses études indiquent un rôle important des facteurs environnementaux, y compris les oligo-éléments comme étiologie du cancer [17]

1.6.1 Oligoélément

Un oligoélément est un sel minéral nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, mais en quantité très faible, soit une valeur de 1ppm (1mg par Kg de poids corporel). On distingue notamment, le fer, le zinc, l'iode, le sélénium, le cuivre, le chrome, le manganèse, le cobalt, le fluor, le molybdène, le vanadium et le silicium.

Des travaux [18] se sont consacrés à évaluer la concentration des oligo-éléments zinc (Zn), chrome (Cr), manganèse (Mn), étain (Sn), cuivre (Cu), aluminium (Al), plomb (Pb), et les niveaux de fer (Fe) dans les tissus cancéreux et adjacents non cancéreux chez des patients atteints de cancer colorectal. L'âge moyen de la population étudiée était de 55,6. La médiane de Zn, Cr, Cu, Al et Pb dans les tissus cancéreux était significativement plus élevée que celle des tissus sains. Néanmoins, la médiane de Mn, Sn et Fe était significativement inférieure à celle des tissus non cancéreux. Il a été montré que le sexe et les antécédents de tabagisme peuvent influencer le niveau de certains oligo-éléments. Ces résultats reflètent l'importance de la pollution de l'environnement dans ce contexte.

[19] Concentration en éléments traces dans les tissus et le sérum chez les patients colorectaux: un examen systématique des études cas-témoins) ils se sont intéressés au taux des oligoéléments dans le sérum et le tissu atteint des patients souffrant de cancer colorectal. Il a été montré une augmentation du taux de cobalt (Co) et de soufre (S) dans leur sérum. Le Co est un composant important de la vitamine B12 et essentiel au bien-être de l'être humain [19]. On pense qu'une concentration plus élevée de Co dans la circulation est principalement due à une exposition professionnelle [20] mais aucune des études n'a évalué ce paramètre. De plus, la cancérogénicité co-induite a été démontrée dans des lignées cellulaires et des modèles animaux expérimentaux en provoquant des cassures de l'ADN et en inhibant la réparation de l'ADN [21]

Rappels bibliographiques

Une concentration plus élevée de S dans les échantillons de sérum et de tissu CCR est considérée comme conséquence d'une altération du métabolisme de l'élément S en raison d'une hypoxie dans l'environnement tumoral. Cette condition compromise peut altérer l'activité redox et sa capacité à coller à des molécules spécifiques [22] conduisant ainsi à l'abondance. Le Zn est un élément vital jouant un rôle majeur dans la synthèse de l'ADN, l'expression des gènes, diverses activités des enzymes et le maintien d'une croissance humaine normale [23]. Dans le cadre du superoxyde dismutase fonctionnelle (SOD), le Zn délivre l'effet anti-oxydant et protège contre la carcinogenèse en éliminant les radicaux libres et en activant le mécanisme de réparation de l'ADN [21]. Des études antérieures de supplémentation ont suggéré le rôle protecteur du Zn contre les carcinogènes dans plusieurs cancers gastro-intestinaux, y compris le CRC [24] [26].

Le sélénium (Se) est un élément clé de plusieurs séléno-protéines essentielles à une bonne santé comme la glutathion peroxydase (GPx) [23]. Sous forme de sélénoprotéines, le Se joue un rôle important dans les fonctions structurelles et enzymatiques et est le plus connu comme antioxydant. Des concentrations faibles ou décroissantes de Se sont associées au développement du cancer [27] [30].

Une étude sur le CRC utilisant un modèle animal a montré une suppression claire de l'apoptose et de la carcinogenèse induite par l'inflammation par GPx2 [31]. Inversement, un apport adéquat en Se, a été associé à une meilleure protection contre l'inflammation, l'apoptose et la carcinogenèse dans une étude clinique [32].

Le cuivre est le principal élément constitutif de plus de 30 enzymes dans le corps humain, notamment la céruloplasmine, l'ascorbate oxydase, la lysine oxydase, la dopamine-hydroxylase, la cytochrome oxydase et la tyrosinase [19]. Il a été suggéré que la mobilisation et l'activité redox du Cu catalytique jouent un rôle clé dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [33]. La liaison du Cu aux bases d'ADN dans la chromatine pourrait endommager les brins d'ADN et est considérée comme une étape clé d'initiation de la carcinogenèse [34] [35].

Aucun changement significatif n'a été signalé pour le bore (B) et le Calcium (Ca) à partir de nos données extraites, probablement en raison de valeurs non ajustées en relation avec différentes expositions environnementales telles que le tabagisme et l'alimentation [36]. Des études antérieures ont montré des preuves qui relient fortement ces éléments au cancer. Le bore a été utilisé comme agents anticancéreux [37], tandis qu'une étude de cohorte

Rappels bibliographiques

suédoise AMORIS a prouvé que les variations du taux de Ca peuvent conférer un risque plus élevé de CCR [38]

Le magnésium est un autre élément essentiel de notre corps responsable de l'absorption et de l'utilisation des nutriments tels que les glucides, les tissus adipeux et les protéines. Le Mg agit comme un cofacteur pour de nombreuses enzymes dans les voies métaboliques et comme un antagoniste direct du calcium intracellulaire [23]. Il a été rapporté que des taux intracellulaires élevés de Mg^{2+} confèrent un avantage métabolique aux cellules néoplasiques en plus de provoquer l'altération du génome [39] et la prolifération cellulaire [40]

Un lien étroit entre le Fe et le cancer a été bien documenté. La sécrétion excessive de lipocaline 2, une protéine de liaison au fer, entraînera une augmentation de la teneur en fer dans les tissus adipeux, déclenchant ainsi l'effet indésirable de la surcharge en fer et par conséquent des dommages oxydatifs qui conduisent au développement du CRC [43]

Une étude de cohorte à Taiwan a rapporté une courbe en forme de J entre le Fe sérique et le risque de cancer, avec un risque de cancer plus élevé pour les personnes dont la concentration en Fe est inférieure à 60 mg / dL ou supérieure à 120 mg / dL [41]. De plus, les fers libres qui ne sont liés à aucun ligand pourraient également avoir un effet négatif sur la santé humaine [42]

Le manganèse (Mn) est présent à raison d'environ dix milligrammes dans le corps humain, principalement dans les os, le foie et les reins [43]. Le Manganèse sert de cofacteur pour plusieurs enzymes importantes, notamment l'arginase, la cholinestérase, la superoxyde dismutase mitochondriale et plusieurs phosphatases, la phosphoglucomutase, la pyruvate carboxylase, les peptidases et les glycosyltransférases [44]. Un faible niveau de Mn était fortement associé au cancer du sein [45] La superoxyde dismutase mitochondriale de manganèse (MnSOD) est connue pour inhiber la croissance cellulaire dans différentes lignées cellulaires tumorales [46]. Il a été rapporté que la surexpression de MnSOD ralentit la croissance des cellules cancéreuses colorectales humaines HCT116 en induisant la sénescence cellulaire [47]

Le mécanisme d'action cancérigène du plomb (Pb) est présumé être via l'interférence avec les processus de réparation de l'ADN [48]

Le stress oxydatif induit par le plomb comprend des dommages à la membrane cellulaire, à l'ADN, aux enzymes clés telles que la catalase, la SOD, la GPx et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), ainsi qu'au pool de molécules antioxydantes non enzymatiques telles que les thiols [49]

Rappels bibliographiques

Les produits alimentaires d'origine animale et végétale sont les principales sources de cadmium (Cd) dans notre corps [19]. L'activité cancérigène du Cd a été découverte pour la première fois chez l'animal puis chez l'homme [50]. Des données antérieures avaient suggéré le mécanisme d'action possible du Cd via des processus indirects ou des changements épigénétiques qui suppriment l'apoptose ou active les oncogènes [51]

Le bromure de méthyle est un composant du brome (Br) qui est très efficace comme fumigant et est largement utilisé dans les pesticides. Les données épidémiologiques et toxicologiques suggéraient une relation potentielle entre l'exposition au bromure de méthyle et de graves problèmes de santé humaine, y compris le cancer [52]. Cependant, le mécanisme cancérigène reste incertain malgré sa présence en quantité omniprésente mais infime dans notre corps. Le dernier mais non le moindre est le chrome (Cr), un élément important du métabolisme énergétique. Dans les cellules, le Cr (VI) qui est la forme la plus cancérigène du Cr, est métabolisé par plusieurs mécanismes en son espèce réduite avec la génération de ROS. Le processus par lequel le Cr peut induire une progression néoplasique a été impliqué comme à la fois complexe et insaisissable avec des preuves suggérant son rôle dans la formation de liaisons croisées ADN-protéines [53].

1.6.2 Orientation future de l'étude des oligo-éléments et CRC

Il a été montré que les données sont limitées et il y a un manque d'évaluation standardisée des expositions environnementales (démographiques, mode de vie et alimentation) liées aux niveaux d'oligo-éléments dans notre corps. Cette insuffisance contribue aux résultats incohérents qui peuvent être dus à des valeurs non ajustées avec des niveaux d'exposition différents. Les preuves impliquent l'influence de ces expositions sur la concentration des oligo-éléments. Différents niveaux d'activité physique [54] catégorie de poids [55] tabagisme [56] consommation d'alcool [57] et régime [58] ont également influencé les concentrations. Par conséquent, il est nécessaire d'examiner plus spécifiquement les expositions environnementales, qui sont susceptibles de révéler des changements dans le niveau des éléments. Non seulement l'évaluation des expositions est cruciale, mais les différents âges au sein de la population étudiée [59] le sexe [60] peuvent également interagir de manière exogène avec ces éléments.

La recherche sur les métaux lourds a généralement établi le lien avec le cancer à des concentrations plus élevées ou plus faibles. Il y a encore un besoin d'étudier d'autres éléments car ils peuvent être les biomarqueurs potentiels pour la détection précoce du cancer ou encore développés comme agents chimiopréventifs. Cependant, de nombreuses phases de recherche

Rappels bibliographiques

de découverte et d'études de validation doivent être menées avant que toute valeur seuil puisse être établie. La nécessité d'étudier le rôle de ces oligo-éléments dans un contexte de cohorte ne peut être négligée afin de les classer comme un facteur de risque défini et pas seulement comme une association. Avec l'avancement de la technologie dans les instruments modernes avec une plus grande sensibilité. De même, l'interaction entre les oligo-éléments doit également être explorée plus avant. Le stress oxydatif, les antioxydants et les niveaux d'oligo-éléments doivent être mesurés simultanément pour fournir un meilleur aperçu de leur rôle central, en particulier dans les mécanismes de la cancérogenèse. Cela peut être résolu scientifiquement en menant des études *in vitro* et *in vivo*. La recherche génomique peut également fournir des indices sur la manière dont les polymorphismes et mutations génétiques peuvent avoir un impact sur les oligo-éléments et leurs fonctions biologiques.

1.6.3 Perturbations liées au déséquilibre de la balance en minéraux

Dans un état sain, les oligo-éléments constituant le corps vivant sont régulés et maintiennent leur équilibre entre eux et leur gamme de concentration optimale physiologique afin de maintenir les fonctions vitales normales. Cependant, lorsque les conditions optimales de leur équilibre et de leur homéostasie sont dégradées par une carence ou un excès de certains oligo-éléments, une accumulation excessive ou une carence de l'élément spécifié est induite et il s'ensuit qu'une maladie particulière est provoquée en fonction de la fonction de chaque élément spécifié. Généralement, la perturbation d'éléments majeurs tels que O, C, H, N, Ca, P induira une lésion nutritionnelle et une anomalie électrolytique, et la perturbation de 10 oligo-éléments tels que Fe, F, Si, Zn, Sr, Rb, Br, Pb, Mn, Cu étant à l'ordre du ppm et 14 ultra-oligo-éléments tels que Al, Cd, Sn, Ba, Hg, Se, I, Mo

La carence est due à une teneur insuffisante en oligo-éléments dans les régimes alimentaires ou à des besoins accrus d'un organisme. En outre, l'apport massif d'un oligo-élément influencera l'absorption des autres : le molybdène affectera la rétention du cuivre.

Une carence en cuivre limitera les besoins en fer. Le cuivre peut neutraliser la toxicité du zinc ou du molybdène [61].

Il y a aussi le phénomène de compétitions entre les éléments pour se fixer sur un tissu biologique spécifique. Le strontium (St) et le béryllium (Be) ont une affinité pour les os et peuvent provoquer le rachitisme, alors que tous les éléments du groupe VII du tableau périodique comme le manganèse altèrent la glande thyroïde. Ainsi, la carence ou l'excès en oligo-éléments est l'un des plus difficiles diagnostic [64].

1.6.4 Déséquilibre de la balance en minéraux et cancer colorectal

Les déficiences montrent quelques règles générales de développement. Tous sont suivis d'une diminution de la réponse immunitaire. La déficience n'est jamais isolée et est toujours suivi par une perturbation considérable de métabolisme (minéraux, lipides, glucides et protéines). En conséquence, il peut y avoir un gain de poids, une réduction du système immunitaire résistance, athérosclérose ou pathologies des glandes endocrines. Tous ces éléments peuvent favoriser le développement de diverses tumeurs malignes [63] Plus tard, le déficit chronique conduit à des perturbations métaboliques considérables [64]. Ce processus entraîne des endocrinopathies, des inflammations et des maladies néoplasiques. Des travaux récents suggèrent le rôle du Se dans la réduction du risque de diverses tumeurs malignes. Les mécanismes d'action anticancéreuse du Se correspondent à une action antioxydante qui se traduit par une meilleure détoxification des cancérogènes, une amélioration immunitaire, inhibition de l'invasion et inhibition des cellules tumorales de l'angiogenèse [65]. De plus, des études ont montré que le supplément Zn peut protéger contre les dommages des radicaux libres [66] ou que les concentrations en Zn sont faibles chez les patients atteints de tumeurs malignes [67]. Les teneurs de Se et de Zn ont été corrélés au risque de cancer de la prostate [68]. Des niveaux de Se plus élevés sont liés à un risque plus faible de nombreux types de néoplasmes, y compris poumon, colorectal, prostate et éventuellement vessie [69].

De même, il a été montré par de nombreux auteurs [70] [74] l'effet cancérigène de ces éléments de traces lorsqu'ils se trouvent à des concentrations plus élevées que la norme. En effet, le chrome (Cr) conduit au cancer du poumon et du cavum, le fer (Fe) provoque le cancer du foie, des voies respiratoires, des voies urinaires et du thorax, l'arsenic (As) endommage la peau, les voies respiratoires et urinaires, le cadmium (Cd) s'attaque à la prostate, le plomb (Pb) provoque le cancer des poumons, du cerveau et de l'estomac, et le Bérium (Be) conduit au cancer du poumon et du cerveau.

Il est bien établi alors que des perturbations en concentration élémentaire peuvent entraîner des lésions cellulaires, des lésions de l'ADN et déséquilibrer la charge oxydative [75] Sohrabi M et al., (2018) [77]. Ces deux derniers processus pourraient provoquer une transformation maligne [78]. Toutefois, les mécanismes d'actions de ces éléments dans la prolifération des cellules tumorales restent encore méconnus.

Au cours de ces dernières années de plus en plus de travaux de recherche sont dédiés à l'étude du rôle exact des oligo-éléments et métaux dans la pathogenèse de nombreux cancers humains, y compris le cancer colorectal qui constitue à lui seul, plus de 1,8 million de

Rappels bibliographiques

nouveaux cas dans le monde en 2018 dont 881 000 décès [79]. Il est à rappeler que qu'il constitue le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein et le troisième chez l'homme après le cancer de la prostate et du poumon.

1.6.5 Le stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées actives (EOA) et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières. Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires. Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant chez un individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les EOA au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides.

- **Principales cibles biologiques des EOA**

- Les protéines
- Les lipides membranaires
- L'acide désoxyribonucléique ou ADN

L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA. La guanine, par exemple, peut réagir avec OH pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement

- **Conséquences**

- Altération de la fonction mitochondriale.
- Formation d'espèces mutagènes.
- Activation des systèmes de réparation.

- **Moyens de lutte contre le stress oxydatif**

Les antioxydants sont définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce dernier.

Les antioxydants enzymatiques

Rappels bibliographiques

Les antioxydants non enzymatiques

- Vitamine E : sous forme d' α -tocophérol (la plus active et la plus absorbée), antioxydant majeur des structures lipidiques, il possède aussi une autre action, la neutralisation de l'oxygène O_2 .
- Vitamine C : acide ascorbique, c'est un agent réducteur et chélateur sous forme d'acidedéhydro-L-ascorbique (DHA), il réagit directement sur les radicaux libres et élimine
- L'eau oxygénée H_2O_2 .
- Provitamine A (caroténoïdes) : β -carotène : précurseur de la vitamine
- Processus de la peroxydation lipidique.
- Autres vitamines : Vitamine P (flavonoïdes), Coenzyme Q10.
- Protéines transporteuses : par séquestration des métaux impliqués dans la génération des ERO, par exemple : la transferrine et le Fer.
- Glutathion : est un cofacteur de l'enzyme GPx. C'est un tripeptide naturel, la L- γ -glutamyl-L-cystéinylglycine hydrosoluble (cytoplasme, noyau, mitochondries) dont le GSH constitue 90% de sa teneur totale.

1.6.6 Oligoéléments et le stress oxydant

▪ *Sélénium*

Le sélénium n'est pas un anti-oxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Dans l'alimentation, on retrouvera essentiellement du sélénium organique, lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx. La dose journalière recommandée est de 50- 70 $\mu\text{g}/\text{jour}$. Les aliments riches en sélénium sont, notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail... le sélénium a été reconnu comme une toxine lorsqu'il était ingéré en grandes quantités [80]. Cependant, on a déterminé plus tard, que Se était un micronutriment essentiel et indispensable pour la production de Seps, où il est incorporé comme le 21^e acide aminé sélénocystéine (Sec). Sur le plan fonctionnel, les SEP sont connus pour être de puissants antioxydants, et la majorité des SEP caractérisés catalysent les réactions d'oxydation-réduction en utilisant le Sec comme site actif [81].

Rappels bibliographiques

▪ *Sélénium et maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)*

Une augmentation de la tumeur et de la progression de la maladie a également été observée chez des souris déficientes en Se placées sur un protocole de carcinome associé à la colite (CAC), utilisant de l'azoxyméthane (AOM) [82].

Les MICI de longue date prédisposent également les patients au cancer colorectal (CRC). Dans cette situation, une inflammation soutenue entraîne un microenvironnement protumorigénique dans lequel les espèces d'oxygène réactives (ROS) induisent des dommages aux protéines et à l'ADN, stimulent le recrutement et la polarisation des cellules immunitaires et accélèrent la prolifération des cellules épithéliales [83].

▪ *Selenoprotéine P et cancer*

Pour illustrer l'effet du SEPP1 sur le transport de Se, la désactivation de Sepp1 spécifique aux hépatocytes a entraîné une réduction de 90 % des concentrations de Se plasmatique, ce qui a considérablement réduit le Se du corps entier et des tissus [84]. Cependant, il est important de noter que le SEPP1 peut également fonctionner comme antioxydant par une seule Sec N-terminal, qui existe dans un motif UXXC qui catalyse l'oxydation du glutathion (GSH) par un peroxyde d'hydrogène ou un hydroperoxyde de phosphatidylcholine [85].

Les niveaux et l'activité du SEPP1 diminuent considérablement dans les tumeurs du côlon, les tumeurs de la prostate humaine, les tumeurs de la souris et les lignées cellulaires du cancer de la prostate [87]. De plus, plusieurs SNP ont été identifiés dans SEPP1 qui peuvent contribuer à une diminution de l'expression dans les adénomes colorectaux et qui ont été associés au risque de cancer [89].

▪ *Cuivre*

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, la cytochrome oxydase (impliqué dans le transfert d'électrons) et la dopamine β -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'EOA (réactions de Fenton) et peut générer des radicaux OH en présence d' H_2O_2 et peut – lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant et La carence du Cu s'accompagne d'une réduction de la réponse immune

Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau.

Rappels bibliographiques

- *Zinc*

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'EOA induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Le rapport Cu /Zn, (normalement inférieur à 1,5) sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg.

2 Matériel et Méthodes

Ce présent travail est une thématique qui s'est déroulée pendant la période de confinement lié à la pandémie covid19 du mois d'Avril jusqu'au mois de juillet 2020.

Notre travail consiste à une étude prospective dont le premier objectif était l'étude de l'association des éléments de traces et le cancer colorectal chez le sujet Algérien : Recherche des facteurs de risques.

Sachant que nous ne pouvions ne pas réaliser notre stage pratique « dosages biochimiques » dans les hopitaux suite aux conditions de pandémie COVID19. Notre travail a été réorienté vers une étude prospective « questionnaire en ligne » qui avait pour but de rechercher les facteurs de risques liés au cancer colorectal.

2.1 Matériel Biologique

L'étape de prélèvement et dosage n'a pas pu être réalisé suite au confinement lié à la pandémie COVID 19. Cette partie a été réorientée vers une étude prospective « questionnaire en ligne » par les soins de notre promotrice.

2.2 Méthode d'étude

2.2.1 Protocole de l'étude

Le protocole de notre étude est schématisé par l'organigramme de la figure 7 ci-dessous :

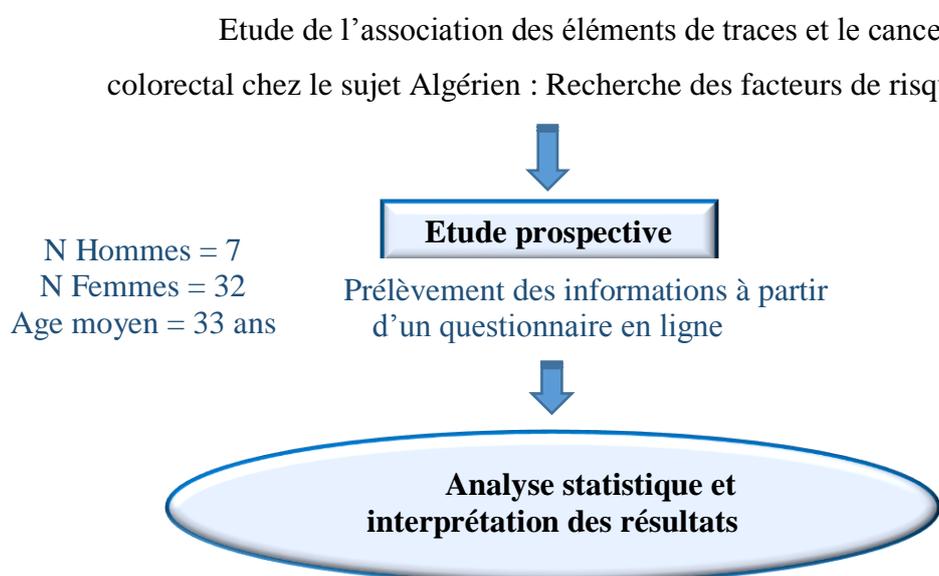


Figure 7 : Protocole d'étude des facteurs de risques du CCR

2.2.2 Etude Prospective

Les renseignements des facteurs de risques du cancer coloréctal de notre étude prospective ont été réalisés grâce à un questionnaire en ligne

▪ *Fiche de renseignement et questionnaire*

Une fiche de renseignement (voir l'annexe) a été utilisée pour répertorier : l'âge, poids, taille, tours de taille, les analyses sanguines, etc, ...

Pendant l'anamnèse, nous avons évalué le statut anthropométrique : les paramètres ont concerné la mesure du poids corporel et de la taille. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule de Quételet : $IMC = \text{poids (kg)}/\text{taille (m}^2\text{)}$.

Calcul de l'indice corporel :

IMC Hommes : $87/1,75 = 28,4$

IMC Femmes : $65 / 1,63 = 24,5$

IMC Général : 26,45

Une corpulence normale indique un IMC compris entre 18,5 et 24,9 ainsi, les femmes de la population étudiée ont une corpulence normale alors que les hommes se trouvent en situation de surpoids. En effet le domaine d'IMC compris entre 25 et 29,9 caractérise le domaine du surpoids. Nous pouvons conclure alors que les hommes de notre échantillon présentent un plus grand risque que les femmes à développer un CCR.

▪ **Analyse statistique**

Nos résultats ont été automatiquement analysés par le logiciel en ligne google form

Les données qualitatives ont été exprimées par les effectifs (n) affectés à des pourcentages (%)

Les données quantitatives ont été exprimées par la moyenne \pm ESM grâce à la formule suivante :

La moyenne arithmétique (\bar{X}) des valeurs individuelles :

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n} \quad \left\{ \begin{array}{l} X_i = \text{somme des valeurs individuelles} \\ N = \text{nombre de valeur} \end{array} \right.$$

Erreur standard de la moyenne (ESM) :

$$ESM = \frac{s}{\sqrt{n}}$$
$$s(\text{écart type}) = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

3 Résultats et Discussions

Comme indiqué plus haut, le questionnaire mis en ligne nous a permis de collecter des données relatives aux facteurs de risques modifiables et non modifiables.

Les résultats ont été collectés, énumérés et discutés dans l'ordre suivant :

3.1 Répartition de la population selon le sexe

Sur l'ensemble des participants sondés en ligne, nous avons recensé 82.1% de femmes 17.9% d'hommes comme l'indique la figure 8. Cette différence est due aux contacts féminins sur les réseaux sociaux et qui ont été contactés pour répondre aux questionnaires élaborés par nos soins et mis à leurs dispositions.

En effet, notre trinôme étant composé de deux filles et d'un garçon, il y va de soi qu'il y'ait plus de répondants de sexe féminin. De ce fait, la discussion a quelque peu été biaisée par cet écart par rapport au sexe masculin.

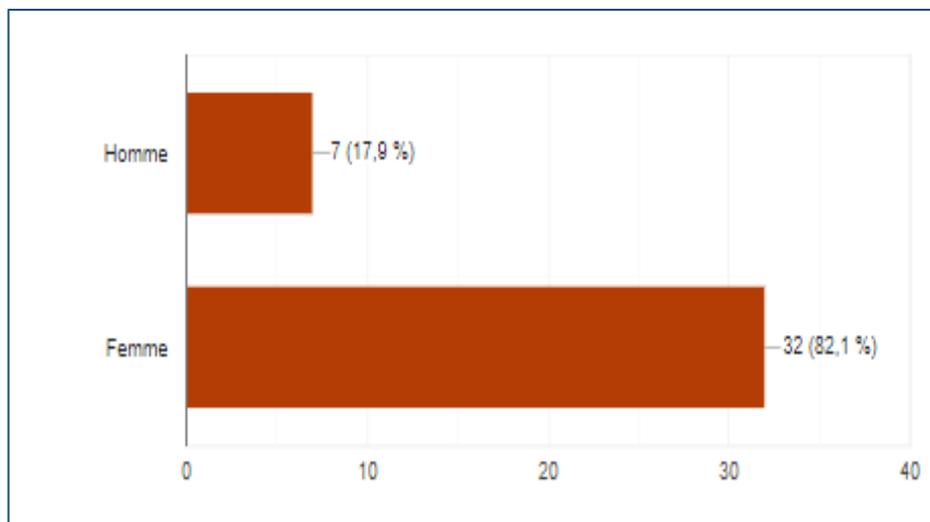


Figure 8 : Répartition de la population selon les sexes

Il semble que le groupe du sexe masculin présente une faible probabilité d'atteinte par le cancer colorectal (17,9%). En général ce type de cancer affecte plus de 52% d'hommes que de femmes au monde. Ce qui permet d'estimer que 94% ($52\% \times 17,9\%$).

En revanche, nos résultats suggèrent une atteinte féminine plus importante que l'atteinte masculine. Ce résultat suggère une prédisposition flagrante des femmes au risque du cancer colorectal.

3.2 Répartition de la population selon la moyenne d'âge

Nos résultats montrent que la moyenne d'âge est d'environ 37 ans pour les hommes et 29 ans pour les femmes. Par ailleurs l'incidence de nouveaux cas augmente avec l'âge notamment après 50 ans. Autrement dit, plus les conditions de vie sont améliorées, plus la longévité augmente plus la population est vieillissante, plus le risque de développer un cancer colorectal est grand, particulièrement chez les hommes. En effet, et omme pour la plupart des cancers, le risque d'avoir un cancer colorectal augmente avec l'âge. Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans. 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans. C'est la raison pour laquelle tous les hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans sont invités chaque année à réaliser un test de recherche de sang dans les selles [6]

Dans notre étude, et dans cet intervalle d'âge de notre échantillon pratiquement personne ne présente le risque de développer un cancer colorectal sauf s'il a des antécédents familiaux

3.3 Répartition de la population selon le groupe sanguin

Il a été constaté que pour le groupe sanguin, un taux de 38.5% de la population étudiée avait un groupe O+ suivi de 28.2% de B+ et 23.1 de A+ (figure 9).

Il n'a été trouvé aucune corrélation entre le type de groupe sanguin et le risque de développer un cancer colorectal.

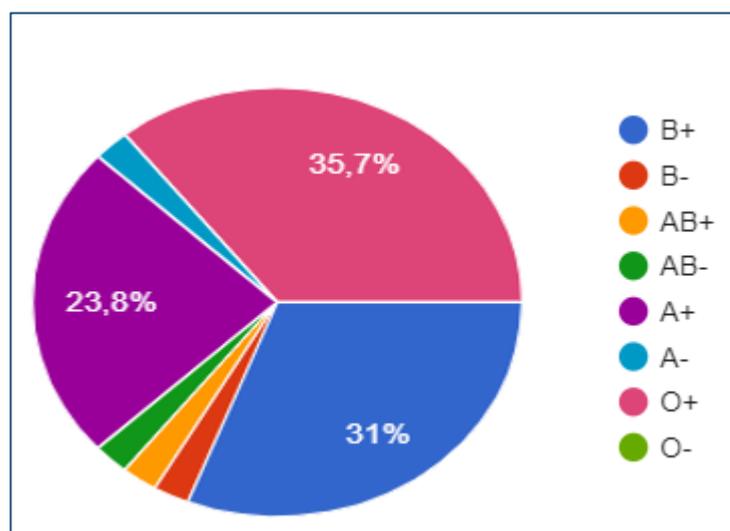


Figure 9 : Répartition de la population selon le groupe

3.4 Répartition de la population selon le lieu et la zone de résidence

La figure 10 montre que la plus grande majorité se situe à Chlef. Il s'agit d'une ville qui se situe à l'ouest au pays.

Cette région a montré une progression inquiétante des cas de cancer colorectal. En effet 871 nouveaux cas de porteurs de cette maladie ont été recensés en 2019 dont une fraction non négligeable concerne le colon-rectum.

La situation devient complexe en absence de centre anticancéreux dans la ville de Chlef, ceci suggère que la majorité de notre population présente un risque accru de développer un cancer colorectal particulièrement en absence de dépistage dans cette ville.

Résultats et Discussions

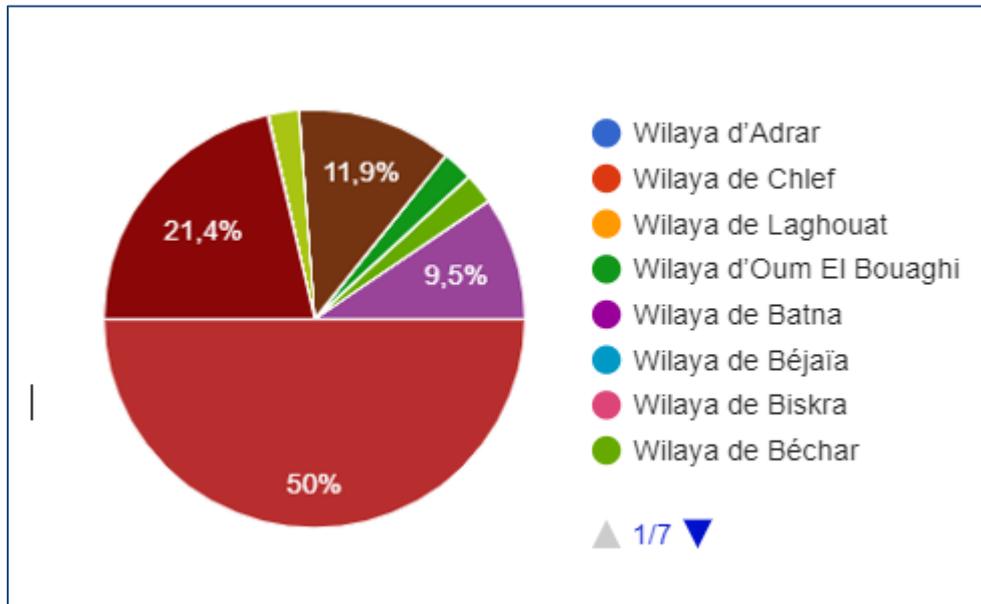


Figure 10 : Répartition de la population selon la région

Par ailleurs, plus de 71% de la population est localisée dans les centres villes et 12.8% se trouvent dans les villes côtières a coté de la mer. Cela suggere que cette localité affecte le régime alimentaire de la population probablement par une consommation importante en poissons riches en oméga 3 qui peut avoir un rôle protecteur.

Les différences régionales quant à l'incidence du cancer colorectal n'ont pas encore été expliquées. On peut chercher la cause dans une différence régionale en ce qui concerne la prévalence des facteurs de risque [16].

Quant à la répartition dans les zones industrielles comme le montre la figure 11, elle représente 2.6% de la population. Il semble, que cette dernière peut en effet présenter un risque accru de développer un cancer colorectal a cause des rejets industrielles et à la pollution.

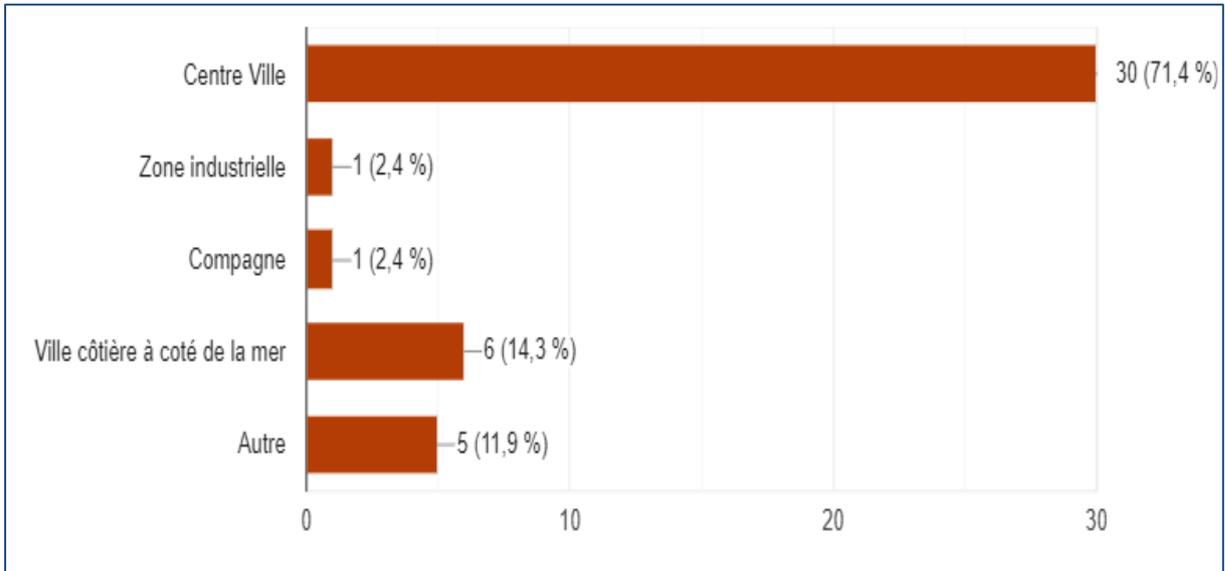


Figure 11 : Répartition de la population selon la zone de résidence.

En effet, ces résultats suggèrent que la population qui habite des régions industrielles présente une grande probabilité de consommer des eaux contaminées par des métaux lourds tels que le Cadmium, le plomb et le chrome, qui sont cancérigènes.

En conséquence, nous pouvons supposer qu'en plus des rejets des eaux, peuvent s'ajouter les émanations gazeuses polluant l'air environnant. Ainsi le rôle de la zone d'habitation et le cancer colorectal est clairement établi, ce qui présente un grand risque aux habitants des zones industrielles. Quant aux autres zones, le risque de développer un cancer colorectal est beaucoup moindre.

3.5 Répartition de la population selon l'activité physique

Le sondage a permis de déduire que 53.8 % de la population étudiée exerce une activité sportive régulièrement (figure 12). Cette activité physique limite la sédentarité comme regarder la télévision longtemps, elle ne peut pas être uniquement une pratique de sport mais peut être résumée en marche rapide, le jardinage, le ménage, le vélo, etc...

Résultats et Discussions

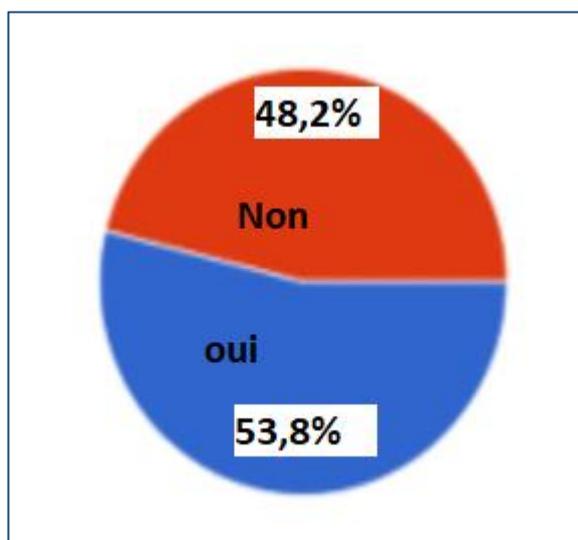


Figure 12 : Répartition selon l'activité physique

Nos résultats montrent que l'activité physique stimule le métabolisme et active ses voies de régulation.

Il est bien établi que cette activité physique est impliquée dans la régulation de l'équilibre énergétique de l'organisme en particulier celui de l'insuline.

En effet, l'insuline est l'hormone clé dans l'équilibre glycémique. Elle favorise l'absorption du sucre par les cellules du métabolisme évitant ainsi les hyperglycémies.

Nous pouvons suggérer qu'une activité physique régulière favorise la diminution du stress par une baisse du taux de cortisol sérique avec une augmentation de la défense antioxydante.

Aussi, une activité physique régulière favorise la réduction du cholestérol sérique par une régulation du métabolisme lipidique. Aussi, la sécrétion le cholesterol sérique et les profils hormones gastro-intestinale et du pancréas sont modifiés lors d'une activité physique régulière, ce qui est un élément complémentaire de protection. Il est à signaler aussi que l'activité physique pourrait accélérer le transit intestinal. En effet cette accélération raccourci le temps d'exposition de la muqueuse digestive aux cancérogènes d'origine alimentaire [91].

3.6 Répartition selon les facteurs de risque de consommation de l'alcool

La figure 13 montre également que 2.4% de la population étudiée consomme de l'alcool et coïncide avec les 2.6% des personnes ayant été atteintes de cancer colorectal. Il a été montré que l'alcool est un cancérigène avéré pour l'homme.

Les cancers dont le lien avec la consommation de l'alcool est prouvé sont les cancers des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, du foie, du sein chez la femme et le cancer colorectal [92]. Aucun type d'alcool n'est plus cancérigène qu'un autre, c'est-à-dire que tous les types de boissons alcoolisées produisent le même effet. C'est plutôt la quantité d'alcool pur consommé qui expose au risque de développer la CCR. Il a été prouvé qu'un verre par jour quotidiennement augmente le risque.



Figure 13 : Répartition selon les facteurs de risque de consommation de l'alcool

3.7 Répartition selon le facteur de risque tabagisme

D'après notre étude, la catégorie consommant le tabac représente aussi 4.8% (figure 14). Il a été prouvé que la probabilité de développer un cancer colorectal est associée d'une façon significative à la consommation du tabac [92]. Ceci apporte un argument supplémentaire pour renforcer les actions d'éducatives à la santé sur ces comportements à risque.



Figure 14 : Répartition selon le facteur de risque tabagisme

3.8 Répartition selon le facteur de risque consommation d'aspirine

La figure 15 montre que 19% de la population consomme de l'aspirine probablement pour des problèmes d'hypertension et cardio-vasculaire. Une vaste étude [93] confirme l'effet protecteur des faibles doses d'aspirine.

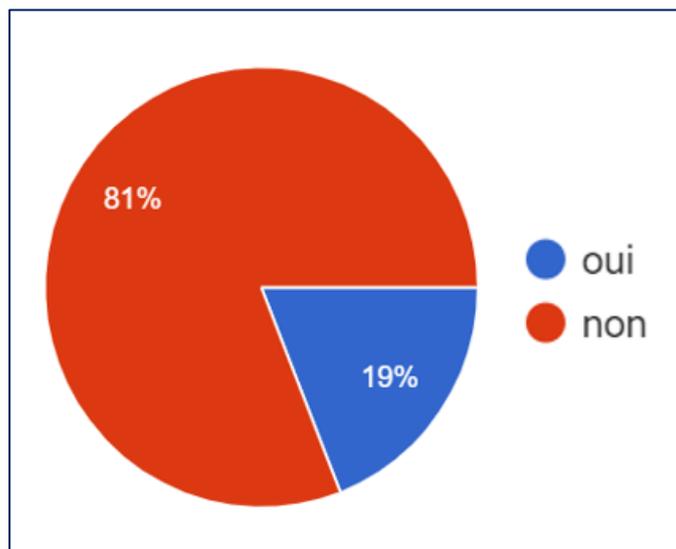


Figure 15 : Répartition selon le facteur de risque consommation d'aspirine

D'après Stephane Meffre [94], il a été démontré que la prise de l'aspirine semble avoir des effets préventifs. Sur ces études de Harvard médical Hospital, a mis en évidence une

Résultats et Discussions

diminution de 19% de développer un cancer colorectal. Toutefois aucune réduction du risque n'a été observée pour les autres types de cancers.

Dans l'étude de JAMA oncologie [95], l'effet bénéfique de l'aspirine a été observé à partir d'une dose hebdomadaire située entre 0.5 et 1.5 doses standards (la dose standard en USA est de 325 mg) et cet effet augmente lorsque la dose hebdomadaire se situe entre 2 à 5 doses standards durant au moins 6 ans. Toutefois, eux-mêmes soulignent la prudence nécessaire pour interpréter leurs résultats. Il est alors trop tôt pour conclure définitivement et ne recommandent pas l'aspirine pour une prévention anticancéreuse. D'autres effets indésirables comme l'hémorragie peuvent subvenir.

3.9 Répartition selon le risque d'une inflammation de l'intestin

Notre population présente 9.5% de personnes ayant une inflammation de l'intestin alors que le reste n'a aucun problème inflammatoire comme le montre la figure 16, en général les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn où la rectocolite hémorragique appelée RCH entraînent elles aussi un risque de développer un cancer colorectal [96].

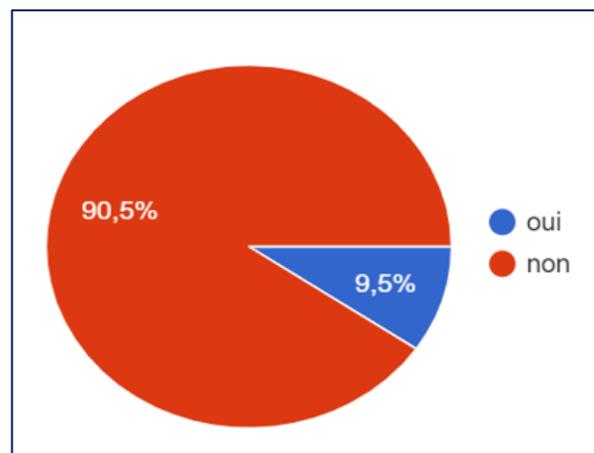


Figure 16 : Répartition selon le facteur de risque d'une inflammation de l'intestin

Contrairement à la muqueuse normale, la muqueuse colique enflammée présente des anomalies dans ces voies moléculaires avant même toute évidence histologique de dysplasie ou de cancer alors que les raisons sont inconnues, le stress oxydatif joue probablement un rôle important. Les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote produites par les cellules inflammatoires peuvent interagir avec les gènes clés impliqués dans le processus cancérogène.

Résultats et Discussions

telle que p53 , les gènes de répartition des mésappariements d'ADN [96]. D'autres facteurs tels que NF-KB et les cyclo oxygénases peuvent également y contribuer. Il a été prouvé que l'administration d'agents qui causent la colite chez les rongeurs sains ou des souris génétiquement modifiés accélère le développement du cancer colorectal.

3.10 Répartition selon l'atteinte du cancer colorectal

La figure 17 montre qu'une fraction de 14,3 % de la population ont plus de chance de développer un cancer colorectal une seconde fois par rapport aux personnes n'ayant eu aucun antécédent.

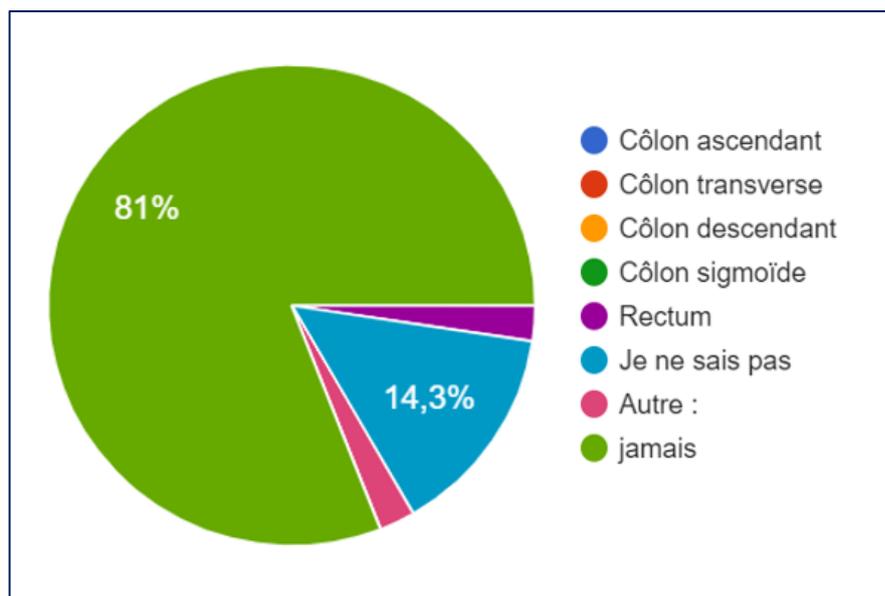


Figure 17 : Répartition selon l'atteinte du cancer colorectal

Toutefois, Suzanne K.Chambers et al. [97] que les antécédents de la qualité de vie après le cancer colorectal sont multifactoriels, et comprennent des variables socio-démographiques, médicales et psychologiques prédisposantes. Les interventions psychosociales que ciblent à la fois le soutien social et l'évaluation des menaces peuvent être efficaces pour ce groupe de patients.

Pour éviter une récurrence importante conduisant à des complications et particulièrement pour les personnes d'un environnement social plus pauvres qui présentent des multiples facteurs de risques pour un ajustement plus médiocre, un soutien accru supplémentaire est nécessaire.

3.11 Alimentation et risque du cancer colorectal

Le colon rectum est une partie de l'appareil digestif. Il est évidemment affecté par le type d'alimentation, que ce soit du point de vue, régime alimentaire, type d'aliments ou encore la consommation dans les fast food [98].

Il y a une forte corrélation entre, d'une part les consommations des viandes rouges, de viandes transformés associés à un risque augmenté de cancer colorectal et d'autre part, les consommations de fibres et de produits céréales complètes et de lait liées à un risque réduit de cancer colorectal. Les mêmes auteurs [98] suggèrent que le niveau de preuve des relations entre une réduction de risque de cancer colorectal et la consommation des fruits et des légumes est bien établie. A la lumière de ces conclusions, nous pouvons interpréter les résultats de notre enquête dans l'ordre suivant.

3.11.1 Répartition selon le régime alimentaire

L'alimentation est considérée comme facteur déterminant du développement du cancer colorectal MF Mc Carty [99] a montré que les protéines végétaliennes peuvent réduire le risque du cancer et des maladies cardio-vasculaires en favorisant une activité accrue du glucagon, car elles sont plus riches en acides aminés non essentiels que la plupart des protéines alimentaires d'origine animale.

En effet, le glucagon régule à la baisse la sécrétion d'insuline. En plus la teneur relativement faible en acides aminés essentiels de certains régimes végétaliens peut diminuer la synthèse hépatique l'IGF-I. Donc le taux de lipides sériques devient plus faible ce qui favorise la perte du poids et diminue l'activité de l'IGF-I en circulation. Ce dernier effet empêche l'apparition du cancer colorectal, diminue les dommages inflammatoires induits par les neutrophiles et réduits en général certains cancers < occidentaux > importants. Dans notre étude 9.5% seulement (figure 18) suivent un régime végétarien que semble avoir un effet protecteur par rapport au cancer colorectal [99].

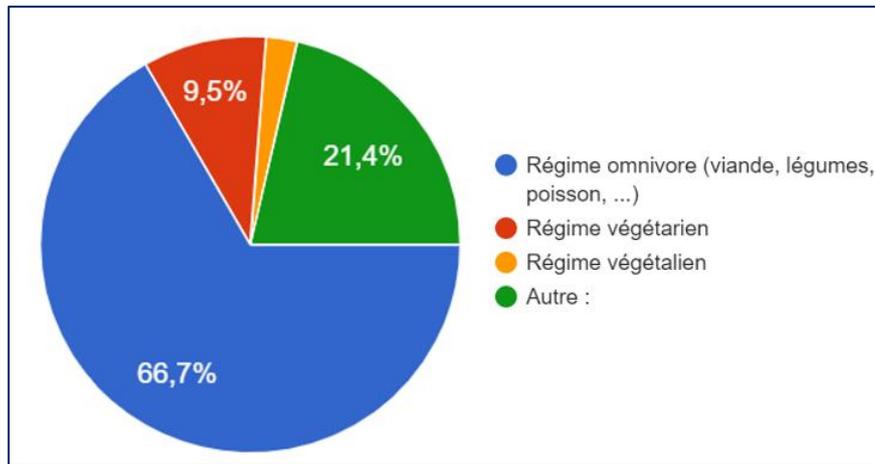


Figure 18: Répartition selon le régime alimentaire

Donc il apparaît que le reste de la population représenté par 66.7% de régime omnivore présente le risque de développer un CCR particulièrement pour les hommes. Dans le régime omnivore on consomme les viandes rouges, le poulet et les poissons. Il a été montré une forte corrélation [100] entre la mortalité du CCR et la consommation des viandes. Ceux qui en consomment le plus, sont les plus touchés. La consommation des viandes blanches comme la volaille et le poisson ne semble pas avoir un effet néfaste et serait plutôt protectrice d'après la même étude. Quant aux 21.4% dont le régime est dit < autre > nous ne pouvons conclure vu le manque d'éléments justificatifs.

3.11.2 Répartition selon les aliments consommés

La figure 19 montre une variété de la consommation des aliments comme les légumineuses, produits laitiers, les légumes et les fruits, les fromages et les boissons gazeuses. Certains les consomment avec modération, mais d'autre plus souvent et même tous les jours.

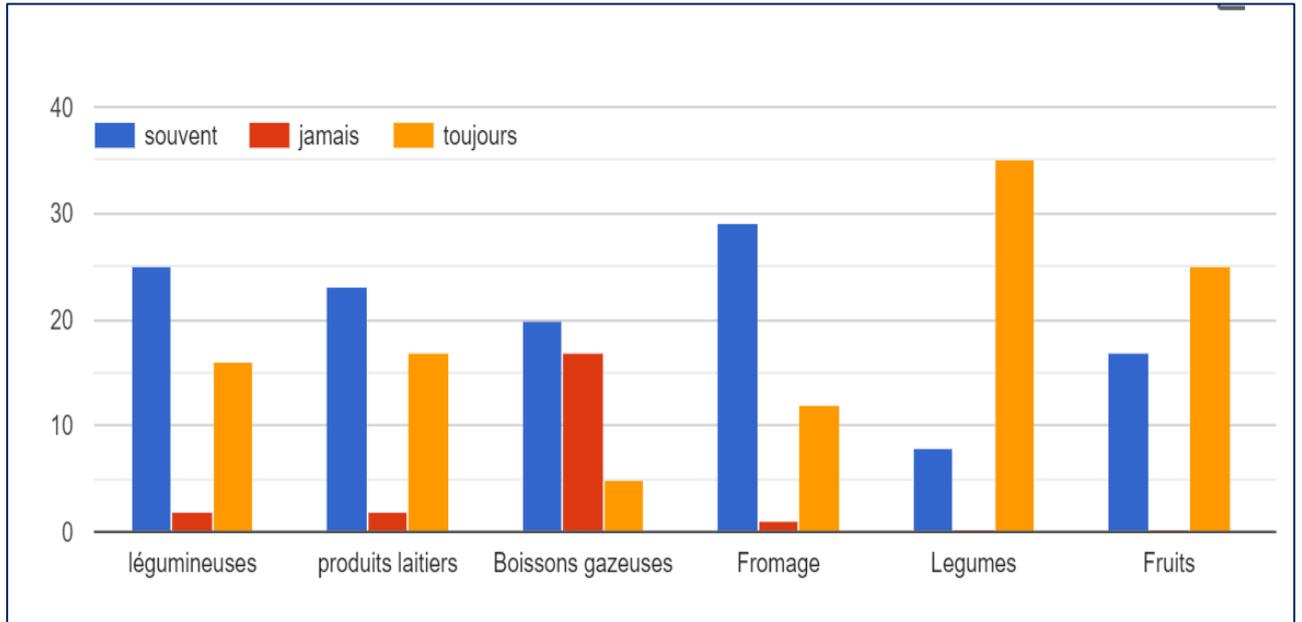


Figure 19 : Répartition selon les aliments consommés

Les fruits et les légumes constituent les principales sources de fibres [101] qui protègent de l'incidence du CCR. Il est alors important de promouvoir une alimentation équilibrée, riche en poissons, légumes, fruits, sans excès de viande rouge et d'éviter les charcuteries et les saucisses. Quant à la consommation des produits laitiers et le fromage une large proportion 12% et 29% respectivement de notre population en consommant.

Il a été montré par Zhuoye Sun et al. [102] que de tels produits contiennent de grandes quantités de calcium ou vitamine D. ces éléments contribuent fortement à abaisser les facteurs de risque du cancer colorectal. A ce sujet, il est fortement recommandé de consommer les produits laitiers (lait, yaourt, fromage...) pour prévenir ce type de cancer.

3.12 Influence des éléments de traces sur le cancer colorectal

Etant donné que le questionnaire n'a donné aucun résultat concluant sur les éléments de traces dans le sang de la population étudiée, nous nous sommes intéressés à collecter les interprétations de quelques articles quant à l'effet de ces éléments sur l'incidence du cancer colorectal. Notre choix s'est porté sur le fer, le calcium et le magnésium à titre d'exemple.

▪ *Fer*

Le lien entre le fer alimentaire et le risque de CCR a été examiné dans de nombreuses études bibliographiques. Une méta-analyse d'études portant sur l'apport alimentaire en fer, les réserves de fer dans le corps et le CRC a démontré une corrélation positive entre le fer dans l'alimentation et le risque du CRC. Les études ont révélé qu'un apport élevé en fer et un risque élevé de CRC étaient associés à d'autres facteurs comme un régime alimentaire riche en gras ou des acides biliaires. Parmi les études analysant les réserves de fer corporel et le CRC, une étude a observé une association entre la saturation en transferrine et le risque de CRC, alors que d'autres études témoins ont révélé une corrélation positive entre les taux sériques de ferritine et la formation de polypes adénomateux-colorectaux. D'autres études ont toutefois fait état de corrélations inverses entre la saturation en transferrine ou les niveaux de ferritine et le risque CRC. Le rôle des réserves de fer dans le corps semble plus complexe que celui du fer alimentaire. L'effet de la consommation élevée de viande rouge, en tant que source alimentaire de fer, sur la pathogenèse du CRC a suscité un intérêt considérable. La viande rouge est une composante majeure de l'alimentation humaine dans certaines sociétés et contient une quantité élevée de myoglobine et d'hémoglobine. Les deux contiennent de l'hémum, une structure de porphyrine qui contient un atome central de fer et il a été suggéré que la teneur en hémum de la viande rouge favorise la carcinogenèse [39]

Le fer est un oxydant puissant et peut contribuer au stress oxydant lorsqu'il se trouve est en grandes concentrations. En effet, lorsqu'il est présent à des niveaux élevés, il génère de la ROS (Reactive oxygen species) par la réaction de Haber-Weiss-fenton. La génération de ROS par le fer peut causer des dommages oxydatifs aux lipides, aux acides nucléiques ou aux protéines. Les dommages oxydatifs aux protéines et aux lipides peuvent générer des intermédiaires réactifs qui peuvent se coupler à des bases d'ADN entraînant des lésions d'ADN. Les dommages à l'ADN résultant d'un stress oxydatif prolongé peuvent entraîner une mutation des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, une instabilité des microsattellites et des réarrangements chromosomiques ainsi qu'une dysrégulation de la

Résultats et Discussions

transcription, de la transduction du signal et de la réplication, qui sont tous associés à la carcinogenèse [39]

▪ *Calcium et le magnésium*

Une consommation élevée de calcium peut réduire le risque de cancer colorectal, il a été signalé dans une étude cas-témoins que l'apport en calcium peut être associé à une diminution du risque d'adénome colorectal seulement lorsque le rapport apport alimentaire en (calcium/magnésium) est faible. Cette constatation fournit une interprétation possible des incohérences dans les études précédentes sur l'association de l'apport en calcium avec le risque de néoplasie colorectale.

Appartenant à la même famille dans le tableau périodique, le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}) partagent le même système de contrôle homéostatique et peuvent s'antagoniser physiologiquement. Un apport élevé en calcium réduit l'absorption du magnésium et du calcium alors qu'une privation modérée de magnésium entraîne un bilan magnésien négatif mais une rétention calcique accrue. En raison de la concurrence potentielle entre le magnésium et le calcium, nous avons émis l'hypothèse que le rapport calcium-magnésium alimentaire pourrait modifier les effets de la supplémentation en calcium sur la carcinogenèse colorectale.

Une étude a été réalisée pour cette hypothèse à l'aide des données d'un essai clinique randomisé de supplémentation en calcium (1200 mg/jour) pour prévenir la récurrence d'adénomes sur une période de 4ans/ la mesure des résultats de cette analyse était la récurrence des adénomes au cours de la période de risque principal préétablie {c-à-d après une coloscopie de l'année-1 jusqu'à un examen de l'année-4 inclusivement}. Un questionnaire semi-quantitatif validé sur la fréquence des aliments (FFQ) a été remis au début de l'étude pour évaluer l'alimentation habituelle.

Conformément à notre hypothèse il a été trouvé des suggestions selon lesquelles le rapport d'apport alimentaire de base en calcium/magnésium modifiant l'effet du traitement calcique sur la récurrence des adénomes. Chez les sujets dont le taux d'incorporation est supérieur à la médiane, la supplémentation en calcium n'a eu aucun effet sur le risque d'un ou de plusieurs adénomes récurrents. En revanche, chez ceux dont le rapport de référence est inférieur ou égal à la médiane, le traitement au calcium était associé à un risque réduit.

Résultats et Discussions

L'effet de traitement au calcium ne différait pas en fonction de l'apport en magnésium au départ. Auparavant, l'étude avait montré que les effets de la supplémentation en calcium sur la récurrence des adénomes ne différaient pas selon l'apport alimentaire de base en calcium. On n'a été observé un changement important après ajustement pour l'apport alimentaire de base calcium. Ainsi, la suggestion de modification de l'effet par le rapport calcium/magnésium ne peut être attribuée uniquement à l'apport alimentaire de base en calcium ou en magnésium. L'effet du calcium sur le risque de polypes hyperplasiques ne différait pas selon le rapport d'apport de calcium et de magnésium de référence, mais un effet protecteur du calcium sur les polypes hyperplasiques a été observé lorsque l'apport de magnésium de référence était inférieur à la médiane. Bien qu'elles ne soient pas entièrement cohérentes, les études prospectives menées dans les sociétés occidentales ont généralement révélé qu'un apport élevé de magnésium était associé à une réduction du risque de cancer colorectal témoins sans polypes ont consommé des niveaux de magnésium nettement plus élevés que patients diagnostiqués avec un adénome colorectal initial. Il est possible que l'association entre l'apport en magnésium et la récurrence de l'adénome diffère de celle d'un diagnostic initial d'adénome. De plus, des adénomes de base chez les participants ayant une teneur élevée en magnésium alimentaire à l'entrée peuvent s'être produits malgré cet apport, de sorte qu'ils pourraient développer une récurrence d'adénome le long de voies non affectées par le magnésium à ce niveau dans tous les cas les études future sont nécessaires pour étudier la possibilité que le traitement du magnésium chez les personnes ayant un ratio calcium/magnésium élevé au départ pourrait réduire le ration calcium/magnésium et, à son tour, réduire le risque de cancer colorectal [40].

Conclusion

Ce travail a traité de l'étude de l'association des éléments de traces et le cancer colorectal ainsi que les facteurs de risques chez le sujet algérien.

Un questionnaire a été mis en ligne pour collecter et discuter les résultats. Contrairement à nos attentes, une faible proportion de sexe masculin a répondu à ce questionnaire. Ceci a quelque peu biaisé la discussion concernant le sexe et le facteur de risque du cancer colorectal.

L'analyse des résultats de notre étude a montré que la moyenne d'âge de notre population est inférieure à 50 ans. Par conséquent, il est probable qu'elle ne présente aucun risque de développer un CCR aussi bien pour les hommes que pour les femmes, sauf pour les 2,6% des personnes ayant présenté un antécédant et aux 5% des sujets souffrant d'inflammation des intestins. Toutefois, et avec l'avancée de l'âge, les personnes, n'excessant pas de l'activité physique, consommant assez souvent la viande rouge, les boissons alcoolisées, et le tabac présentent un risque accru de favoriser la survenue du CCR.

Un régime omnivore avec une consommation riche en viande blanche en légume, et fruits en produits laitiers protègent les sujets étudiés. Quant aux oligoéléments, il est indiqué de minimiser l'apport en Calcium vis-à-vis du magnésium de telle sorte que le rapport Ca/Mg soit minimal. L'excès du fer dans la majorité des cas provenant des viandes rouges est contre indiqué.

Enfin, il est fortement conseillé d'apporter des ajustements sur les facteurs de risques modifiables (poids, activité physique, régime alimentaire, tabagisme, alcool...). Ainsi, une meilleure hygiène de vie diminue, voire élimine la prédisposition au CCR.

Quant aux sujets souffrant d'inflammation intestinale ou présentant un terrain génétique favorable, il est fortement conseillé de contrôler l'état du colon rectum régulièrement.

En perspective, il serait intéressant d'effectuer les analyses des éléments de traces chez des réels sujets en milieu hospitalier.

Références bibliographiques

- [1]- Morton K. Schwartz CANCER RESEARCH 35, (1975) 3481-3487
- [2]- Nzungue Y, Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53, Archives ouvertes 2008
- [3]- Y-A Vano, M-J Rodrigues, S-M Schneider, Bulletin du cancer, Vol 96, num. 6, juin 2009.
- [4]-International Agency for Research on Cancer (IARC) Jenab M et al.(2010). Volume 94: Ingested nitrate and nitrite and cyanobacterial peptide toxins. Extrait de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol94/mono94.pdf>.
- [5]-International Agency for Research on Cancer (IARC). (2011). Volume 100D: Radiation: a review of human carcinogens. Extrait de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>.
- [6]-International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012). Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions.
- [7]-International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018). Volume 114 Red Meat and Processed Meat. Extrait de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol114/mono114.pdf>.
- [8]- Kamel BOUZID, 3èmes journées nationales d'oncologie médicale, juillet 2019, Skikda (www.alg24.net)
- [9]- Hamdi Cherif Mokhtar, presse médicale, Evolution de l'incidence de quatre localisations digestives à Sétif de 1986 à 2010
- [10] - L. Abid, Cours intensif de cancérologie Digestive FFCD-SAHGEED- septembre 2016, Hôpital Bologhine, Alger
- [11]- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>
- [12]- Le Duc-Banaszuk AS. Le dépistage organisé du cancer colorectal. Act Pharm. 577(57) (2018) 24-6.
- [13]- World Cancer Research Fund. (2018). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. (Third Expert Report Édition).
- [14]- Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. Adv Nutr. 2019 Mar 1;10(2):185-195.
- [15]- Kim Y, Chen J, Wirth MD, Shivappa N, Hebert JR. Lower Dietary Inflammatory Index scores are associated with lower glycemic index scores among college students. Nutrients 2018;10(2):E182.
- [16]- Marina Puddu, Jean Tafforeau, IPH/EPI Reports Nr. 2006 – 023, Cancer colorectal Etat

Références Bibliographique

des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique).

[17]- Masoudreza Sohrabi et al. Niveaux d'éléments traces et de métaux lourds dans le cancer colorectal: comparaison entre les tissus cancéreux et non cancéreux, Recherche sur les oligo-éléments biologiques vol 183,(2018)1-8)

[18]-.Masoudreza Sohrabi, Hosseini Azar, Trace element and heavy metal in colorectal cancer, Biol trace elem Res.(2017) DOI 10. 1007/s 12011-017-1099-7

[19]- Azmawati Mohammed NAWI, Rahman JAMAL, Iran J. Public Health n°4 (2019) 632-643

[20]- Mulware SJ. (2013). Oligo-éléments et cancérogénicité: un sujet à l'étude. 3 Biotech, 3 (2): 85–96

[21]- 36. Cobanoglu U, Demir H, Sayir F et al. (2010). Certaines concentrations de minéraux, d'oligo-éléments et de métaux lourds dans le cancer du poumon. Asian Pac J Cancer Prev, 11(5) 1383–8.

[22]- Fukuda H, Ebara M, Yamada H et coll. (2004). Oligo-éléments et cancer. Japan Med Assoc J, 47 (8): 391–5

[23]- 37. Balter V, Nogueira da Costa A, VP Bondanese, et al. (2015). Variations naturelles des isotopes stables du cuivre et du soufre dans le sang des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Proc Natl Acad Sci USA, 112 (4): 982–5.

[24]- Demerdash HM. (2015). Obésité et oligo-éléments. Obes Res Open J, 2 (3): 98–100.

[25]- Skrovanek S, DiGuilio K, Bailey R et al. (2014). Zinc et maladie gastro-intestinale. World J Gastrointest Pathophysiol, 5 (4): 496–513.

[26]- Pan YS, Zhou J, Gibbons L, et al. (2011). Les antioxydants et le risque de cancer du sein - une étude cas-témoin basée sur la population au Canada. BMC Cancer, 11 : 372.

[27]- Dhawan DK, Chadha VD. (2010). Zinc: Un agent prometteur dans la chimioprévention Diététique du cancer. Indian J Med Res, 132 : 676–82.

[28]- Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M et al. (2015). Le statut du sélénium est associé au Risque de cancer colorectal dans l'enquête prospective européenne sur le cancer et la cohorte nutritionnelle. Int J Cancer, 136 (5): 1149–61.

[29]- Allen NE, Travis RC, Appleby PN, et al. (2016). Sélénium et cancer de la prostate: analyse des données individuelles des participants à partir de quinze études prospectives. J.Natl Cancer Inst , 108 (11): 10.1093 / jnci / djw153.

[30]- Jaworska K, Gupta S, Durda K et al. (2013). Un faible niveau de sélénium est associé aux cancers du poumon et du larynx . PLoS One , 8 (3): e59051.

[31]- Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM et coll. (2000). Étude prospective des taux sériques de sélénium et des cancers œsophagiens et gastriques incidents. J Natl Cancer Inst, 92 (21)1753–63.

[32]- 46. Krehl S, Loewinger M, Florian S, et al. (2012). La glutathion peroxydase-2 et le sélénium ont diminué l'inflammation et les tumeurs dans un modèle murin de carcinogénèse associée à l'inflammation, tandis que les effets du sulforaphane différaient avec l'apport de sélénium Carcinogenesis, 33 (3): 620–8.

Références Bibliographique

- [33]- Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. (2013). Régime alimentaire et suppléments et Leur impact sur le cancer colorectal. *J Gastrointest Oncol*, 4 (4): 409–23.
- [34]- Fukai T, Ushio-fukai M. (2011). Superoxyde Dismutases: Rôle dans la signalisation redox, la fonction vasculaire et les maladies. *Antioxid Redox Signal*, 15 (6): 1583–606.
- [35]- Mileo AM, Miccadei S. (2016). Les polyphénols comme modulateur du stress oxydatif dans les maladies cancéreuses: nouvelles stratégies thérapeutiques. *Oxid Med Cell Longev*, 2016 : 6475624.
- [36]- Théophanides T, J. Anastassopoulou (2002). Cuivre et carcinogène. *Crit Rev Oncol Hematol* , 42 (1): 57–64.
- [37]- Lanocha N, Kalisinska E, Kosik-bogacka DI, et al. (2013). L'effet des facteurs environnementaux sur la concentration d'oligo-éléments dans les os de l'articulation de la hanche des patients après une chirurgie de remplacement de la hanche. *Ann Agric Environ Med* , 20 (3): 487–93.
- [38]- Scorei RI, Popa R. (2010). Composés contenant du bore comme agents préventifs et chimiothérapeutiques du cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 10 (4): 346–51.
- [39]- Gaur A, Collins H, Wulaningsih W et al. (2013). Métabolisme du fer et risque de cancer dans l'étude suédoise AMORIS. *Contrôle des causes du cancer*, 24 (7): 1393–402.
- [40]- Castiglioni S, juge Maier. (2011). Magnésium et cancer: une liaison dangereuse. *Magnes Res*, 24 (3) S92-100.
- [41]- Sun Y, Selvaraj S, Varma A et al. (2013). L'augmentation du rapport Ca^{2+}/Mg^{2+} sérique favorise la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate en activant le canaux TRPM7 *J Biol Chem*, 288 (1): 255–63
- [42]- Wen CP, Lee JH, Tai YP et al. (2014). Un taux de fer sérique élevé est associé à un risque accru de cancer. *Cancer Res*, 74 (22): 6589–97.
- [43]- Kell DB, Pretorius E. (2014). Marqueur de maladie, car il s'agit principalement d'un produit de fuite. *Metallomics* , 6 : 748–73.
- [44]- Santamaria AB. (2008). Exposition au manganèse, caractère essentiel et toxicité. *Indian J Med Res* , 128 (4): 484-500.
- [45]- Aguirre JD, Culotta VC. (2012). Combat le fer: le manganèse en protection contre le Stress oxydatif. *J Biol Chem*, 287 (17): 13541–8. 60. Shen F, Cai W, Li J et coll. (2015).
- [46]- Piotrowska H, Kucinska M. (2013). Expression de CYP1A1, CYP1B1 et MnSOD dans Un Panel de lignées cellulaires cancéreuses humaines. *Mol Cell Biochem*, 383 (1–2)95–102.
- [47]- Behrend L, Mohr A, Dick T et al. (2005). La superoxyde de manganèse Dismutase Induit une sénescence dépendante de p53 dans les cellules cancéreuses colorectales. *Mol Cell Biol*, 25 (17): 7758–69
- [48]- Flora SJS, Mittal M, Mehta A. (2008). Stress oxydatif induit par les métaux lourds et sa possible inversion par chélation. *Indian J Med Res*, 128 (4): 501–23.
- [49]- Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, et al. (2007). Cancers induits par le cadmium chez l'animal et chez l'homme. *Int J Occup Environ Health*, 13 (2): 202–12.
- [50]- Demerdash HM. (2015). Obésité et oligo-éléments. *Obes Res Open J*, 2 (3): 98–100.
- [51]- Waalkes MP. (2003). Carcinogène du cadmium. *Mutat Res*, 533 (1–2): 107–20.

Références Bibliographique

- [52]- Budnik LT, Kloth S, Velasco-Garrido M, et al. Environ Health, 11: 5. (2012). Cancer de la prostate et toxicité des exemptions pour utilisations critiques du bromure de méthyle: la protection de l'environnement permet de se prémunir contre les risques pour la santé humaine.
- [53]- Nickens KP, Patierno SR, Ceryak S. (2010). Génotoxicité du chrome: une arme à double tranchant. Chem Biol Interact, 188 (2): 276–88.
- [54]- Zaitseva IP, Skalny AA, Tinkov AA, et al. Oligo-éléments et vitamines essentiels du sang chez les élèves ayant une activité physique différente. Pakistan J Nutr, 4(10) (2015)721-6.
- [55]- Dambal SS, Kumari S. (2011). Relation de l'obésité avec le statut en micronutriments. Int J. Appl Biol Pharm, 2. 280–284.
- [56]- Saad Elewi A. L'effet du tabagisme sur certains oligo-éléments et la concentration d'hormone cortisol dans le sérum. AJPS, 11 (1): (2012) 32–46.
- [57]- Stanley, Okeke, Ukoli (2007). Profil des oligo-éléments chez les alcooliques dans une communauté nigérienne. J Appl Sci Environ Manage, 11 (1): 45–6.
- [58]- Li P, Xu J, Shi Y et al. (2014). Association entre l'apport en zinc et le risque de cancers du tube digestif: une revue systématique et une méta-analyse. Clin Nutr, 33 (3): 415–20.
- [59]- Ma E, Sasazuki S, Inoue M et al. (2010). Un apport alimentaire élevé en magnésium Peut réduire le risque de cancer colorectal chez les hommes japonais. J Nutr, 140 (4): 779–85.
- [60]- Mumtaz M, Siddique A, Mukhtar N, et al. (1999). État du niveau des oligo-éléments Dans les échantillons de sang de la population d'âge différent de Karachi (Pakistan). Tr J Med Sci, 29: 697–9.
- [61]- Kulkarni N, Kalele K, Kulkarni M, Kathariya R. Trace Elements in Oral Health and Disease: An Updated Review. Journal of Dental Research and Review, 2014;1(2):100- 4.
- [62]- Lingamaneni P, Kumar KK, Teja CR, Reddy BKR, Krishna PL. A Review on Role of Essential Trace Elements in Health and Disease. Journal of Dr. NTR University of Health Sciences. 2015; 4(2):75- 85.
- [63]- Wada O. What are Trace Elements? Their deficiency and excess states. JMAJ. (2004) 47(8): 351–358.
- [64]- Zofkoda I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. Physiol. Res. 2017; 66: 391-402.
- [65]- Méplan C. Trace elements and ageing, a genomic perspective using selenium as an example. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2011(25); 511-516.
- [66]- Mazdak H, Yazdekhashti F, Movahedian A, Mirkheshti N, Shafiqian M. The Comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group. International Urology and Nephrology. 2009;42(1):89–93.
- [67]- Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Effect of Soy Protein Isolate Supplementation on Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical prostatectomy. JAMA. (2013) 310(2):170-178.
- [68]- Platz EA, Helzlsouer KJ. Diet: Selenium, Zinc, and Prostate Cancer. Epidemiologic Reviews. 2001;23(1):93–101.

Références Bibliographique

- [69]- Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism Of action. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(4):527–42.
- [70]- Morton K. Schwartz, Role of Trace Elements in Cancer, *CANCER RESEARCH*,3481-3487(1975)
- [71]- Hiroyuki Fukuda, Massaki Abara, Trace elements and cancer, *JMAJ* 47 (8) 391-395 (2004)
- [72]- André F S Amaral Miquel Porta, Nuria Malat, Pancreatic cancer risk and levels on trace elements *GUT*, 61, (2012) 1583-1588
- [73]- Linlin Zhang, Jungang Lv, Chunyang Liao, Dietary Exposure Estimates of 14 Trace Elements in Xuanwei and Fuyuan, Two High Lung Cancer Incidence Areas in China, *Biol Trace Elem Res* (2012) 146:287–292
- [74]- Elena Popescu, Ana maria Alexandra Stanescu, Trace elements and cancer, *Modern Medecine* (2019) vol. 26, n° 4. 72.
- [75]- M. Sohrabi, A. Gholami, M.H. Azar, M. Yaghoobi, M.M. Shahi, S. Shirmardi, et al., Trace element and heavy metal levels in colorectal cancer: comparison between cancerous and non-cancerous tissues, *Biol. Trace Elem. Res.* 183 (2018) 1–8
- [76]- Q. Pasha, S.A. Malik, M.H. Shah, Statistical analysis of trace metals in the plasma of cancer patients versus controls, *J. Hazard. Mater.* 153 (2008) 1215–2121
- [77]- M. Nordberg, G.F. Nordberg, Trace element research-historical and future aspects, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 38 (2016) 46–52
- [78]- T. Rainis, I. Maor, A. Lanir, S. Shnizer, A. Lavy, Enhanced oxidative stress and leukocyte activation in neoplastic tissues of the colon, *Dig. Dis. Sci.* 52 (2007) 526–530
- [79]- F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 68 (2018) 394–424, <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [80]- 6. Emsley J (2011) *Nature's building blocks: an A–Z guide to the elements*. Oxford University Press, Oxford 78. Stadtman TC (2000) Selenium biochemistry. Mammalian selenoenzymes. *Ann N Y Acad Sci* 899:399–402
- [81]- Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS (2013) Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 8:e67845
- [82]- Itzkowitz SH, Yio X (2004) Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287:G7–17
- [83]- 5. Itzkowitz SH, Yio X (2004) Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287:G7–17
- [84]- Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, Atkins JF, Burk RF (2012) Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J Biol Chem* 287:40414–40424

Références Bibliographique

- [85]- Saito Y, Hayashi T, Tanaka A, Watanabe Y, Suzuki M, Saito E, Takahashi K (1999) Selenoprotein P in human plasma as an extracellular phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. Isolation and enzymatic characterization of human selenoprotein p. *J Biol Chem* 274:2866–2871
- [86]- Kurokawa S, Eriksson S, Rose KL, Wu S, Motley AK, Hill S, Winfrey VP, McDonald WH, Capecchi MR, Atkins JF, Arner ES, Hill KE, Burk RF (2014) Sepp1(UF) forms are N-terminal selenoprotein P truncations that have peroxidase activity when coupled with thioredoxin reductase-1. *Free Radic Biol Med* 69:67–76
- [87]- Al-Taie OH, Uceyler N, Eubner U, Jakob F, Mork H, Scheurlen M, Brigelius-Flohe R, Schottker K, Abel J, Thalheimer A, Katzenberger T, Illert B, Melcher R, Kohrle J (2004) Expression profiling and genetic alterations of the selenoproteins GI-GPx and SePP in colorectal carcinogenesis. *Nutr Cancer* 48:6–14
- [88]- Calvo A, Xiao N, Kang J, Best CJ, Leiva I, Emmert-Buck MR, Jorcyk C, Green JE (2002) Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Res* 62:5325–5335
- [89]- Steinbrecher A, Meplan C, Hesketh J, Schomburg L, Endermann T, Jansen E, Akesson B, Rohrmann S, Linseisen J (2010) Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 19:2958–2968
- [90]- Al-Taie OH, Seufert J, Mork H, Treis H, Mentrup B, Thalheimer A, Starostik P, Abel J, Scheurlen M, Kohrle J, Jakob F (2002) A complex DNA-repeat structure within the Selenoprotein P promoter contains a functionally relevant polymorphism and is genetically unstable under conditions of mismatch repair deficiency. *Eur J Hum Genet* 10:499–504
- [91]- Fondation contre le cancer, cancer du colon et activité physique, cancer.be
- [92]- Josiane Steinmetz, la presse médicale 36 (9), (2007) 1174-1178
- [93]- Aude lucriebier, Niche Mulcahy, Mescape, 20 avril 2017
- [94]- Stephane korsia Meffre (2016) Vidal.
- [95]- Marko Skelin, MPharm1; Eugen Javor, Marko Lucijanac, *JAMA Oncol.* 2019; 5(6):912-913
- [96]- Steven H. Itzkowitz, Xianyang Yin, *J.américain de physiologie-physiologie gastro-intestinale et hepaticque* 287(1), G7-G17, 2004
- [97]- Suzanne K. Chambers, Xingqiong Meng, Jeff Dunn. Peter, *recherche de la qualité de vie* 21(9) 15551-1564, 2012
- [98]- Lionel lafay, Raphaëlle anallin, *alimentation et cancer colorectal Food initiale and colorectal cancer, cahier de nutrition et de dietitique* vol 50, 5 (2015) 262. 270.
- [99]- MF Mc Carty *Medical hypothesis* vol. 53, 6 (1999) 459-485
- [100]- F. Pierre, R. L. Santarelli, *cahiers de nutrition et diététique* 4 (2008) 61-65, Géraldine Pernaud, Denis E. Corpet, 1997, hal. Archives-Ouvertes.fr
- [101]- F. Imad, H. Drissi, D.Radallah, *research*, vol 5 (2020) article 59, 27
- [102]- Zhuoyer, Sun, Michelle cotterchion, *Canadian journal of public health* 102 (5) (2011)382-389

Références Bibliographique

- [103]- Margaret Cho, Ogechukwu P Eze and Ruliang Xu, J Clin Exp Pathol 2013, Vol 3(1): 137.
- [104]- Qi Dai, Robert S. Sandler, Elizabeth L. Barry, Robert W. Summers, Maria V. Grau, and John A. Baron, Epidemiology. 2012 May ; 23(3): 504–505)

Annexe

cancer colorectal et recherche des facteurs de risques chez le sujet algérien

Ce questionnaire est élaboré dans le cadre d'un mémoire de Master 2 pour répondre a certaines de nos questions afin de compléter et assurer notre recherche

***Obligatoire**

taille: *

Votre réponse

Sexe: *

Homme
Femme

Date de naissance: *

Date

Tailles: *

Votre réponse

Indice de masse corporelle (IMC): *

Votre réponse

Poids: *

Votre réponse

Groupage: *

A+
A-
B+
B-
AB+
AB-
O+
O-

Lieu de résidence: *

Centre ville
zone industrielle
Compagne
Autre :

Références Bibliographique

Lieu de travail / scolarisation: *

Votre réponse

Pratiquez-vous une activité physique: *

Oui
Non

Si oui, la quelle?

Votre réponse

Fumez-vous? *

Oui
Non
de temps à autre
Autre :

Buvez-vous de l'alcool? *

Oui
Non
occasionnellement
Autre :

Prenez-vous de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens? *

Votre réponse

Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire de l'intestin? *

Oui
Non

Avez-vous déjà été atteint par un cancer colorectal ? *

Oui
Non

Avez-vous des antécédents familiaux de cancer colorectal ? *

Oui
Non

Si oui, qui ?

Votre réponse

Quelle était la partie touchée par le cancer ?

Côlon ascendant

Références Bibliographique

Côlon transverse
Côlon descendant
Côlon sigmoïde
Rectum
Je ne sais pas
Autre :

Quel régime alimentaire suiviez-vous ? *

Régime omnivore (viande, légumes, poisson, ...)
Régime végétarien
Régime végétalien
Autre :

Mangez-vous de la viandes rouges? *

Toujours
Jamais
Souvent

Mangez-vous de la viandes blanches? *

Toujours
Jamais
Souvent

mangez-vous du poissons? *

Toujours
Jamais
Souvent

Mangez-vous assez des fruits? *

Toujours
Jamais
Souvent

Mangez-vous assez des légumes? *

Toujours
Jamais
Souvent

Consommez-vous du lait? *

Toujours
Jamais
Souvent

Fréquence de consommation des boissons gazeuses: *

Elevée
Moyenne
Faible

Fréquence de consommation chez les fast-food: *

Elevée
Moyenne

Références Bibliographique

Faible

y'a t'il eu des signes déclencheurs/symptômes qui vous ont fait consulter un médecin ?

Votre réponse

Quels examens ont été réalisés pour établir le diagnostic ?

Coloscopie

Sigmoïdoscopie

Toucher rectal

coloscopie virtuelle (coloscopie par scanner)

Lavement baryté (radiographie du côlon)

Pas d'examens

Option 7

Autre :

vosre hormonothérapie post ménopausique actuelle:

Votre réponse

vosre ancienne hormonothérapie post ménopausique:

Votre réponse

Parmi les traitements suivants, lesquels avez-vous reçu ?

Chirurgie

Chimiothérapie

Radiothérapie

Immunothérapie

Plus de détails a propos de votre cancer et du traitement

Votre réponse

Synthèse

Le cancer colorectal est classé deuxième dans le monde et en Algérie. Il touche particulièrement les personnes de sexe masculin de plus de 50 ans avec un taux de 53%. Plusieurs facteurs de risques peuvent déclencher ce type de cancer. Parmi eux, on cite le tabagisme, l'alcool, la sédentarité, l'alimentation, le stress oxydant, les facteurs génétiques, les maladies inflammatoires intestinales et les fortes concentrations en oligoéléments. L'étude de ces facteurs ainsi que l'étude épidémiologique sont nécessaires à l'élaboration d'un plan d'action national de lutte contre l'incidence du cancer colorectal. A cet effet, il a été élaboré et mis en ligne un questionnaire pour connaître les facteurs de risque de cette maladie qui a montré que la population étudiée est constituée de 17,9% d'hommes. Sachant que l'âge moyen des hommes est de 37 ans, ils ont de fortes chances qu'ils ne développent pas cette maladie quel que soit leur groupe sanguin. La région de Chlef représente la plus grande fraction de la population, ce qui lui confère un haut risque de cancer colorectal vu l'absence de centre anticancéreux selon des études antérieures. Quant à la répartition selon les zones, il a été montré que 2,4 % de la population habitent dans les zones industrielles présentant ainsi un haut risque de développer le cancer colorectal de par l'émanation des produits volatils dangereux et des métaux lourds dans les rejets industriels. La consommation d'eau contaminée par ces métaux comme le chrome et le fer accélère la cancérogénèse du colon-rectum. Le taux de personnes n'exerçant aucune activité représente 46,2% de la population et qui risquent de développer une telle tumeur. Une activité physique régulière favorise la diminution du stress par une baisse du taux de cortisol sérique avec une augmentation de la défense antioxydante. De ce fait, cette activité est un facteur protecteur du cancer colorectal et un travail de proximité de sensibilisation serait nécessaire pour la prise de conscience pour diminuer le risque. Quant aux facteurs de risques tabagismes et consommation de boissons alcoolisées, le taux est assez faible et ne dépasse pas les 2,6%. Cette catégorie est fortement exposée à cette maladie. Il a été montré que le risque ne dépendait pas de la nature de la liqueur mais plutôt de la concentration d'alcool consommée. La prise de l'aspirine semble avoir des propriétés protectrices sur 19% de la population. Ceci a été confirmé par une étude qui s'est étalée sur 32 ans à partir de 1976 et qui a montré une diminution de 19% de développer un cancer colorectal par rapport à la population qui n'en consomme pas. Le risque d'être atteints chez les sujets souffrant d'inflammation intestinale représente 9,5%. En général, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. La muqueuse colique enflammée présente des anomalies dans ses

Références Bibliographique

voies moléculaires pour des raisons inconnues. Toutefois, le stress oxydatif joue un rôle important car les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote produites par les cellules inflammatoires peuvent interagir avec les gènes clés impliqués dans le processus cancérogène telles que p53. D'autres parts, les sujets ayant eu un antécédent de cancer colorectal représente 2,6%. Il a été prouvé que les antécédents de la qualité de vie après le cancer colorectal sont multifactoriels, et comprennent des variables socio-démographiques, médicales et psychologiques prédisposantes. Une prise en charge sérieuse s'impose pour éviter le risque de récurrence. Quant à l'alimentation, elle influe d'une manière importante sur les risques de développer un CCR. Elle est considérée comme facteur déterminant du développement du cancer colorectal. Il a été montré que les protéines végétales peuvent réduire le risque du cancer et des maladies cardio-vasculaires en favorisant une activité accrue du glucagon étant donné qu'elles sont plus riches en acides aminés non essentiels que la plupart des protéines alimentaires d'origine animale. Un taux de 9,5% de la population étudiée semble épargné par un régime végétarien protecteur. De même une diète riche en produits laitiers et de fromage (29% et 12%). Il a été bien établi qu'il y a une relation étroite existe entre les éléments de traces et le cancer colorectal. Notre étude s'est intéressée particulièrement au fer, calcium et magnésium. Le lien entre le fer alimentaire et le risque de CCR a été examiné dans de nombreuses études. L'effet de la consommation élevée de viande rouge, en tant que source alimentaire de fer, sur la pathogenèse du CRC a été démontré. Riche en myoglobine et d'hémoglobine, elles contiennent de l'hème qui est une structure de porphyrine comportant un atome central de fer. En grande quantité, il devient responsable de la carcinogenèse. Pour ce qui est du calcium et du magnésium, il a été prouvé qu'un apport élevé en calcium réduit l'absorption du magnésium et du calcium alors qu'une privation modérée de magnésium entraîne un bilan magnésien négatif mais une rétention calcique accrue. Il a été émise une hypothèse que le rapport calcium-magnésium alimentaire pourrait modifier les effets de la supplémentation en calcium sur la carcinogenèse colorectale.

Synthesis

Detailed summary Colorectal cancer is ranked second in the world and in Algeria. It particularly affects males over 50 years old with a rate of 53%. Several risk factors can trigger this type of cancer. Among them are smoking, alcohol, physical inactivity, diet, oxidative stress, genetic factors, inflammatory bowel disease and high concentrations of trace elements. The study of these factors as well as the epidemiological study are necessary for the development of a national action plan to fight against the incidence of colorectal cancer. To this end, a survey was developed and posted online to find out the risk factors for this disease, which showed that the population studied is made up of 17.9% men. Knowing that the average age of men is 37, they have a good chance that they will not develop this disease regardless of their blood type. The Chlef region represents the largest fraction of the population, which puts it at high risk of colorectal cancer given the absence of an anticancer center, according to previous studies. As for the distribution by area, it has been shown that 2.4% of the population live in industrial zones hence presenting a high risk of developing colorectal cancer due to the emanation of dangerous volatile products and heavy metals in industrial discharges. The consumption of water contaminated with these metals such as chromium and iron accelerates carcinogenesis of the colon-rectum. The rate of people not exercising any activity represents 46.2% of the population and who are at risk of developing such a tumour. Regular physical activity helps reduce stress by lowering serum cortisol levels with an increase in antioxidant defense. Therefore, this activity is a protective factor in colorectal cancer and outreach work to raise awareness would be necessary to reduce the risk. As for the risk factors for smoking and consuming alcoholic beverages, the rate is quite low and does not exceed 2.6%. This category is highly exposed to this disease. It has been shown that the risk does not depend on the nature of the liquor but rather on the concentration of alcohol consumed. Taking aspirin appears to have protective properties on 19% of the population. It was confirmed by a study that spanned 32 years since 1976 that showed a 19% decrease in developing colorectal cancer compared to the population that does not use it. The risk of being affected in subjects with intestinal inflammation is 9,5%. Usually, chronic inflammatory bowel disease is Crohn's disease or ulcerative colitis. The inflamed colonic mucosa exhibits abnormalities in its molecular pathways for unknown reasons. However, oxidative stress plays an important role because reactive oxygen and nitrogen species produced by inflammatory cells can interact with key genes involved in the carcinogenic process such as p53. On the other hand, subjects with a history of colorectal cancer represent

Références Bibliographique

2.6%. The history of quality of life after colorectal cancer has been shown to be multifactorial, and includes predisposing socio-demographic, medical and psychological variables. Serious management is required to avoid the risk of recurrence. As for diet, it has a major influence on the risk of developing CRC. It is considered to be a determining factor in the development of colorectal cancer. Vegan protein has been shown to reduce the risk of cancer and cardiovascular disease by promoting increased activity of glucagon since it is richer in non-essential amino acids than most dietary protein from animal sources. A rate of 9,5% of the population studied seems spared by a protective vegetarian diet. The same goes for people, consumers of dairy products and cheese (29% and 12%). It has been well established that there is a close relationship between trace elements and colorectal cancer. Our study was particularly interested in iron, calcium and magnesium. The link between dietary iron and the risk of CRC has been examined in numerous studies. The effect of high consumption of red meat, as a dietary source of iron, on the pathogenesis of CRC has been demonstrated. Rich in myoglobin and hemoglobin, they contain heme which is a porphyrin structure with a central iron atom. In large quantities, it becomes responsible for carcinogenesis. Regarding calcium and magnesium, high calcium intake has been shown to reduce the absorption of magnesium and calcium, while moderate magnesium deprivation results in a negative magnesium balance but increased calcium retention. It has been hypothesized that the dietary calcium-to-magnesium ratio may alter the effects of calcium supplementation on colorectal carcinogenesis.