



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : de Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie-Oncologie

Recherche de corrélation entre le taux plasmatique de l'homocysteine et le taux des marqueurs tumoraux utilisés dans le diagnostic et la surveillance du cancer colorectal

Présenté par : *BOURAOUI Manel*
BOUNAB Insaf

Soutenu le : 12/06/2016

Jury d'évaluation :

- Président du jury :** *Mlle ELOUAR.I* (Maitre de Conférence A- UFM Constantine).
Rapporteur : *Mme NAIMI.D* (Professeur à l'école Nationale supérieure de Biotechnologie- Constantine).
Examineurs : *Mr KHANAOUI.R* (Docteur et chef d'unité du service des Urgences Chirurgicales CHU Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016

Plan de travail :

Liste d'abréviation.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction.....01

Chapitre I : Anatomie et physiologie du tube digestif

1. Anatomie, histologie et fonction du gros intestin et du rectum	02
1.1. Anatomie.....	02
1.2. La structure de la paroi du gros intestin.....	04
1.3. La vascularisation et innervation du colon	05
1.4. Les fonctions du gros intestin	06

Chapitre II : Cancer du colon

I. Facteurs de risques

1. Définition	07
2. Les facteurs de risques.....	07

II. Développement Naturel du cancer

1. Les maladies inflammatoires.....	09
2. Aspects morphologiques du développement du CCR.....	
3. Aspects moléculaires du développement de cancer colique.....	12
4. Diagnostic des cancers colorectaux.....	14
5. Les stades et les grades du cancer colorectal.....	14
6. Les voies de dissémination.....	16
7. Le Traitement.....	17
8. Prévention.....	20

Chapitre III : L'homocysteine

1. Définition.....	21
2. Structure de l'Hcy.....	21
3. Métabolisme de l'Hcy.....	21
4. Les différentes formes physiologiques d'Hcy circulante.....	22
5. Les valeurs physiologiques de l'Hcy.....	23
6. Hcy, maladies inflammatoires digestives et CCR.....	23

Chapitre IV : Les Marqueurs Tumoraux du cancer colorectal (MT)

1. définition.....	25
2. Détection des marqueurs tumoraux en dehors d'un cancer.....	25
3. Mesure des marqueurs tumoraux.....	25
4. Les marqueurs tumoraux utilisés dans le cancer du colon.....	26

La partie pratique

Chapitre I: patients et méthodes

1. Patients.....	28
2. Méthodologie.....	29
3. Analyse anatomopathologique.....	32

Chapitre II: Résultats et discussion

1. Etude rétrospective.....	40
1.1. Dans le monde.....	40
1.2. En Constantine.....	40
2. la population cible.....	43
2.1. Les données épidémiologiques.....	43
3. Etude biochimique.....	48
3.1. Le taux de l'hey.....	48
3.2. Le taux plasmatique de l'ACE.....	49
3.3. Le taux plasmatique de CA19-9.....	50
4. La corrélation entre l'hey et les MT.....	52
5. Etude anatomopathologique.....	53
6. Discussion.....	55
7. Conclusion.....	57

Références bibliographiques

Annexes.

Résumé en Français, en Anglais, en Arabe

Remercîments

*En préambule à ce mémoire, louange à Allah le tout miséricordieux
Pour son aide dans un parcours acharné envers le savoir
Scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.
Nos premiers remerciements vont à notre rapporteur Professeur
NAIMI.D qui nous a conseillé tout le long de ce mémoire pour sa
Disponibilité, sa patience et ses remarques avisées.*

*Nous sommes très sensibles dans ce jury Mlle ELOUAR.I et Mr
KHANAOUI.R nous leur témoignons notre profonde considération.*

*Nous remercions également le professeur LALOUI, ainsi que
Dr RIACHI et toute l'équipe du CTS CLINIQUE RENALE DAKSI qui
ont été un grand soutien de moral pour le bon déroulement de cette
œuvre A TOUS LES MALADES qui n'ont pas hésité à coopérer avec
nous malgré leur état de santé.*

Au personnel du service des urgences chirurgicales.

Aux membres du laboratoire de Biochimie CHU CONSTANTINE

*Merci a tous nos enseignants pour les connaissances qu'ils nous ont
transmises.*

A toute la promotion d'immunologie et oncologie.

*A nos amies nous vous remercions infiniment pour toute votre
amitié, sympathie, soutien et joie de vivre. Nous nous rappellerons
toujours de tous les bons moments que nous avons partagés
ensemble et qui resteront gravés dans la mémoire.*

A tous ceux qui ont contribué à notre formation de prés ou de loin.

Dédicaces

« Je remercie Allah le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire

Revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, ma soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce travail ».

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.

*Tout d'abord, à mes chers parents (**DJAMEL et SAMIHA**) pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute Ma vie.*

Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.

A mes frères: HATEM et MOHAMED :

Vous avez été pour moi mes confidents. Vos sacrifices pour la réalisation de ce travail me sont inestimables .Vous êtes formidables .Que le seigneur Resserre nos liens.

*A toute ma grande famille **GRAND PARENTS, ONCLES, TANTES, COUSINS et COUSINES***

A mon binôme : INSAF

A mes amis : AMIRA, IMENE, SOUMIA, SAMAH, LAMIA

Je tiens donc à remercier toutes les personnes qui m'ont permis de réaliser ce travail et Accompagner tout au long de ce chemin.

MANEL

Dédicaces

Du fond de mon coeur, j'ai le plaisir de dédier ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donnent des raisons d'arriver à mes buts

A la plus chère personne dans ma vie, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, à toi chère maman (**NORA**), qu'Allah te protège et te donne une longue vie

A mon papa chéri, depuis que tu nous as quittés, je pense toujours à toi, tu es l'exemple de père que je rêvais d'avoir, sans toi ce jour n'aurait pas existé !

A l'unique frère que j'ai au monde (**RAID**), que dieu te protège.

A l'homme de ma vie (**ZAKI**), que j'aime très fort, merci de remplir ma vie de joie et de bonheur.

A mon binôme : **MANEL**

A mes adorables amies : **AMIRA, SOUMIA, IMENE** et

A toute ma grande famille

A toute ma promotion de 2ème année master immunologie-oncologie

A tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin

A toute patient de cancer colorectal qu'Allah vous guéris

Je remercie toutes les personnes qui m'ont formé lors de mon parcours étudiant, et Notamment tous les enseignants sans exception durant ces cinq ans.

JNSAF

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

5-FU : 5-fluoro-uracil.

AA : acide aminé.

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire.

ACM : anticorps monoclonaux.

ADK : Adénocarcinome.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Ag : antigène

ATCDF : Antécédents Familiaux.

ATCDs : Antécédents.

ATP : Adénosine Triphosphate.

CBS : la cystathionine beta synthase.

CC : Cancer colique.

CHU : centre hospitalier universitaire.

CIN : Chromosomal Instability.

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine.

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique.

EGF-R: Epidermal Growth Factor Receptor.

FCA : Foyer de cryptes aberrantes.

Hcy : homocystéine.

HE : hématoxyline- eosine.

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine.

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon.

Ig : immunoglobuline.

INCa : l'Institut National du Cancer.

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

LNH : lymphome malin non hodgkinien.

LOH : Loss of heterozygosity

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale.

MMR: MisMatch Repair.

MSI : *Microsatellite Instability.*

MT : *les marqueurs tumoraux.*

MTHFR : *Méthylénetétrahydrofolate réductase.*

MTR : *la méthionine synthase.*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé.*

PAF (FAP) : *Polypose Adénomateuse Familiale, (Familial Adenomatous Polyposis).*

RCH : *Rectocolite ulcéro-hémorragique.*

RER+ : *Replication error-positive.*

RTK : *récepteur tyrosine kinase.*

SAM : *la S-adénosyl-méthionine.*

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences.*

TNF α : *tumor necrosis factor alpha.*

TNM : *Tumeur Node Métastases tumeur, ganglion métastase.*

UICC : *Union International Contre le Cancer.*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor.*

Liste des illustrations

Liste des figures :

- Figure 01** : Le système digestif de l'être humain.
- Figure 02** : Anatomie du côlon.
- Figure03** : Les différentes couches de la paroi du côlon
- Figure 04** : Les stades d'évolution du cancer.
- Figure 05** : Schémas des différents types histologiques d'Adénome.
- Figure 06** : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques.
- Figure 07** : Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer.
- Figure 08** : Une hémicolectomie droite avec une anastomose.
- Figure 09** : Une hémicolectomie gauche.
- Figure 10** : Une sigmoïdectomie avec une anastomose.
- Figure 11** : La structure de l'Hcy.
- Figure 12** : Le métabolisme de l' Hcy.
- Figure 13** : Les différentes formes physiologiques d'Hcy circulante.
- Figure 14** : Les tubes des patients.
- Figure 15** : La centrifugeuse.
- Figure 16** : Résultat après centrifugation (tube EDTA).
- Figure 17** : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPi.
- Figure 18** : Examen macroscopique d'une biopsie.
- Figure 19** : Déshydratation.
- Figure 20** : Inclusion en paraffine.
- Figure 21** : La Coupe.
- Figure 22**: Les étapes de coloration à l' hématoxyline et à l'éosine.
- Figure 23** : Le montage
- Figure 24** : Visualisation des lames sous microscope optique.
- Figure 25** : Estimation de l'incidence des cancers dans le monde en 2012.
- Figure 26** : Répartition des patients selon la tranche d'âge.
- Figure 27** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 28** : Répartition des patients selon l'ATCD.
- Figure 29** : Répartition des patients selon localisation de la tumeur
- Figure 30** : Répartition des patients selon Le groupage et le rhésus

Figure 31 : La répartition des sujets présentant un CCR selon le sexe.

Figure 32 : Répartition des malades atteints d'un CCR selon l'âge et le sexe.

Figure 33 : Répartition des sujets malades selon la localisation des tumeurs.

Figure 34 : Répartition des sujets malades selon le stade TNM.

Figure 35 : Répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Figure 36 : Répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.

Figure 37 : La moyenne et l'écartype du taux plasmatique de l'Hcy des patients et des contrôles

Figure 38 : La moyenne et l'écartype du taux plasmatique d'ACE des patients et des contrôles

Figure 39 : La moyenne et l'écartype du taux plasmatique de CA19-9 des patients et des contrôles

Figure 40 : ADK liberkhunien bien différencié (structure glandulaire infiltrant la musculature de La paroi colique).

Figure 41 : Adénocarcinome peu différencié

Liste des tableaux :

Tableau I : Les stades du CCR.

Tableau II : Classification TNM du cancer colorectal.

Tableau III : Les stades TNM.

Tableau IV : Répartition des sujets malades selon le stade TNM.

Tableau V : Répartition des patients selon le taux plasmatique de l'hcy

Tableau VI : La moyenne et l'écartype de l'Hcy des patients et des contrôles.

Tableau VII : Répartition des patients selon le taux plasmatique ACE.

Tableau VIII : La moyenne et l'écartype de l'ACE des contrôles et des patients.

Tableau IX : Répartition des patients selon le taux plasmatique CA19-9.

Tableau X : La moyenne et l'écartype de l'CA19-9 des contrôles et des patients.

Tableau XI : La corrélation entre l'HCY et ACE.

Tableau XII : La corrélation entre l'HCY et CA19-9.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de l'âge (annexe 01)

Tableau XIV : Répartition des patients selon le sexe (annexe 02).

Tableau XV : Répartition des patients selon l'ATCDF (annexe 03).

Tableau XVI : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur (annexe 04).

Tableau XVII : Répartition des patients selon le groupage (annexe 05).

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le sexe (annexe 06).

Tableau XIX : Représente la répartition des patients selon l'âge et le sexe (annexe 07).

Tableau XX : Répartition des sujets malades selon la localisation de la tumeur (annexe 08).

Tableau XXI : Répartition des patients selon le type histologique de l'ADK (annexe 09).

Tableau XXII : Répartition des patients selon le degré de différenciation de l'ADK

(Annexe 10).

Abstract

The incidence of colorectal cancer is gradually increasing in our Algerian population. The risks of this disease are related to many factors especially food which plays an important role in the occurrence of this cancer.

Homocysteine is a molecule derived from the metabolism of methionine and could induced mutations at the cellular level gene causing over expression that could result in unplanned and uncontrolled cells proliferation.

Recently, several studies have shown increased plasma levels of homocysteine in cancer patients associated with vitamin deficiencies throughout in patients suffering from chronic inflammatory bowel disease, appears to play a role in the occurrence of a CCR.

Our work has allowed for the first step to conduct a study on the correlation between MT and hcy in the diagnosis of CCR where we found that plasma values of MT and hcy are correlated in patients with CCR.

This allows considering homocysteine as a marker for monitoring in colorectal cancer.

Keywords: hyperhomocysteinemie, CCR, MT, adinocarcinoma

ملخص

إن وتيرة الإصابة بمرض السرطان في نمو متزايد في مجتمعنا . إن مخاطر الإصابة بهذا المرض متعلقة بعدة عوامل خصوصا التغذية التي تلعب دورا مهما في حدوث هذا النوع من السرطان .

الهوموسيستين جريئة ناتجة عن تفاعل ابيض لمادة الميثيونين التي تستطيع ان تحدث طفرات على مستوى المورثات الخلوية محدثا تزايد في التعبير المورثي . التي من شأنها أن تؤدي إلى الانتشار العشوائي وغير المنضبط للخلية .

أظهرت مؤخرا العديد من الدراسات زيادة مستويات البلازما للهوموسيستين عند مرضى السرطان و الذي يرتبط مع نقص الفيتامينات و خاصة عند المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء المزمن، ويبدو أنه تلعب دورا في حدوث سرطان القولون والمستقيم .

وقد سمح عملنا لأول مرة لإجراء دراسة حول العلاقة بين الهوموسيستين ومميزات الورم في تشخيص سرطان القولون والمستقيم عند المرضى حيث وجدنا أن قيم البلازما مرتبطة.

وهذا يسمح للنظر في الهوموسيستين كعلامة لرصد في سرطان القولون والمستقيم.

كلمات البحث الهوموسيستين سرطان القولون والمستقيم مميزات الورم غدية

Introduction

Introduction

A l'échelle mondiale, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer chez les deux sexes confondus. Quatre cents mille décès par ce cancer sont enregistrés chaque année. Les taux d'incidence et de mortalité par CCR varient considérablement selon les pays, il y a 10 fois plus de CCR aux USA qu'en Afrique. Ces différences sont la conséquence du rôle essentiel de l'alimentation dans la survenue du CCR **(1)**.

En Algérie, la cause de la tumeur colique est classée en troisième position, après le cancer du pommone et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme **(2)**.

Les risques de cette maladie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et certains facteurs environnementaux. **(2)**.

Soulignant que l'alimentation pourrait jouer un rôle primordial dans l'étiologie de cette pathologie d'où la consommation accrue de viande rouge connue par son effet prédisposant le CCR. **(3)**.

La prise en charge biologique du cancer colorectal a fait l'objet de plusieurs études, pour évaluer l'avantage et les limites d'utilisation des marqueurs biologiques dans la détection des adénocarcinomes, leurs diagnostic et la surveillance des patients ayant ce cancer avant, au cours, et après le traitement anticancéreux. **(4)**.

L'homocystéine (Hcy) est une molécule issue du métabolisme de la méthionine qui possède une action pro-oxydante, son groupement thiol étant oxydé pour former des espèces réactives de l'oxygène qui sont responsables de lésion et de dysfonctionnement cellulaire. Notamment au niveau de l'ADN et donc des gènes. Parmi ces gènes, on peut rencontrer ceux qui codent pour des facteurs de croissance ou des récepteurs aux facteurs de croissance qui sont généralement des proto-oncogènes

Des mutations induites au niveau de ces gènes par l'Hcy pourraient causer des surexpressions qui auraient comme conséquence des proliférations anarchiques et incontrôlées des cellules

L'hyper-homocysteinémie associée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) semble jouer un rôle dans la survenue d'un CCR, possiblement par l'intermédiaire d'une carence en folates associée. Ce qui montre l'importance de l'hyper-homocysteinémie dans le risque de survenue d'un cancer colorectal chez des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin **(5)**.

En partant de ce lien entre le CCR (tumeur solide) et l'Hcy nous avons tenté d'évaluer le taux de l'hcy chez les malades souffrant de CCR et de rechercher une éventuelle corrélation entre les marqueurs tumoraux confirmés dans ce type de cancer et l'Hcy.

Introduction

Notre travail repose sur une étude rétrospective, observationnelle et analytique qui a été réalisée respectivement au service des urgences chirurgicale du CHU Constantine et au laboratoire de biochimie, et laboratoire d'anatomopathologie au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier (E P H) d'El khroub de Constantine sur une période allant de Janvier 2014 à Mai 2016.

Ainsi nous nous sommes fixés les objectifs suivants, pour réaliser le présent travail :

- L'étude de dossiers de 150 patients présentant le CCR.
- Une étude approfondie de la population cible de 52 patients choisis parmi les 150 patients atteints de CCR.
- Le dosage du taux plasmatique des marqueurs tumoraux (MT).
- Le dosage du taux plasmatique de l'Hcy.
- Etude histologique des adénocarcinomes(ADK) pour initier à l'observation des tumeurs coliques.
- Recherche de corrélation entre le taux plasmatique de l'hcy et le taux plasmatique des MT pour confirmer ou infirmer une possible corrélation entre l'hyperhomocysteinémie et les MT.

Partie théorique

1. Anatomie, histologie et fonction du gros intestin et du rectum :

1.1 Anatomie :

Le système digestif comprend successivement la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon), le caecum et le gros intestin ou colon (colon ascendant, colon transversal et colon descendant) puis se termine par le rectum et l'anus **(6) (Fig.01)**.

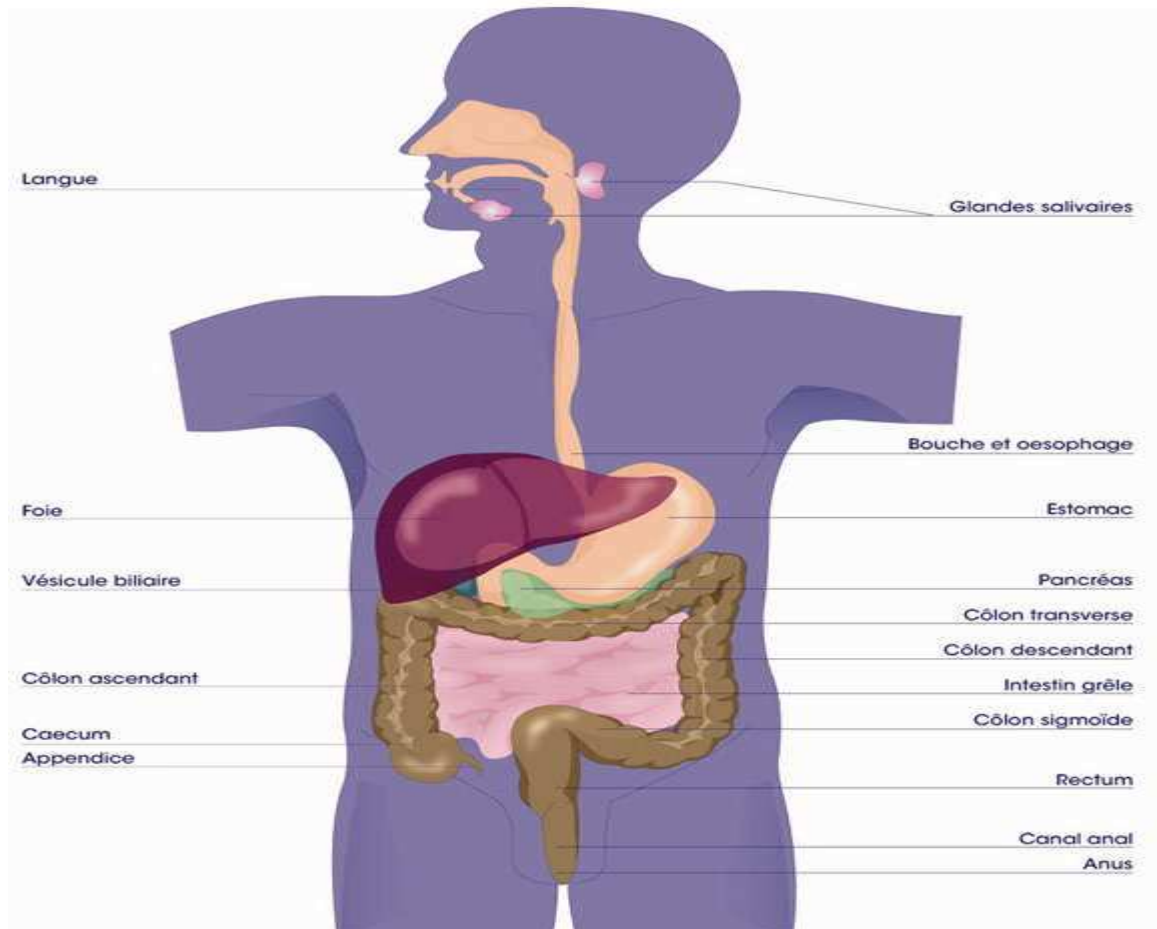


Figure 01 : Le système digestif de l'être humain **(6)**.

Le colon est la partie du tube digestif qui s'étend depuis la fin de l'intestin grêle dans la fosse iliaque droite au niveau de la valvule iléocœcale jusqu'à la jonction recto sigmoïdienne au niveau de la troisième vertèbre sacrée **(6)**.

D'un point de vue strictement morphologique, on peut lui décrire les différents segments suivants dans l'ordre :

Le côlon : se divise en trois portions :

***Le colon droit :**

Le caecum: (situé au-dessous de la valvule de Bauhin à 2cm).

Le côlon ascendant :(12-17 cm), occupe la fosse iliaque et la fosse lombaire droite (7).

***Le côlon transverse :** (50 à 60 cm), va de l'angle colique droit à l'angle colique gauche

L'angle colique droit: sous hépatique.

L'angle colique gauche: ou angle splénique est plus haut situé que l'angle hépatique (7).

***Le colon gauche :**

Le côlon descendant (14-20cm) : est cylindrique et de calibre plus réduit.

Le côlon sigmoïde (45-51cm) : partie terminale et mobile du côlon, intercalée entre le côlon iliaque et le rectum (7).

***Le rectum :** se situe au niveau des 20 derniers centimètres du tube digestif ; il est situé devant le sacrum et le coccyx. Les 2 cm ou 3 cm à l'extrémité du rectum forment le canal anal(7).

***L'anūs :** point de sortie du côlon, est protégé par un sphincter interne composé de tissu musculaire lisse (involontaire) et d'un sphincter externe de muscle squelettique (volontaire). L'anūs ne s'ouvre que durant l'élimination des matières fécales résidus de la digestion des aliments(7) (Fig.02).

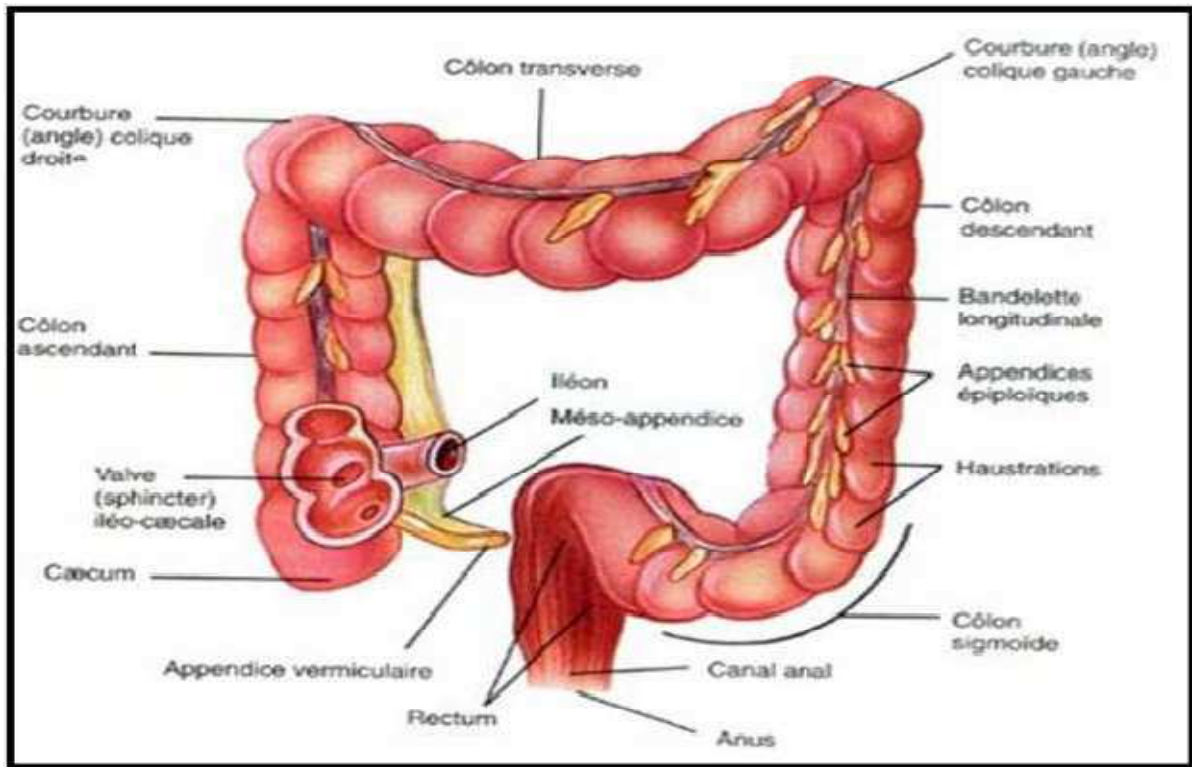


Figure 02: anatomie du colon (8)

1.2. La structure de la paroi du gros intestin :

La paroi du colon compte les quatre caractéristique du tube digestif ; mais ne contient ni valvules conniventes ; ni villosités intestinales(9).

Comme l'ensemble du tube digestif La paroi du cœlon comprend 4 couches

Les quartes couches du gros intestin de l'extérieure vers l'intérieure sont :

- **La séreuse** qui constitue le péritoine viscéral (9).
- **La musculuse** à deux couches, une couche longitudinale externe (ténia coli), et une couche circulaire interne. Entre les deux couches se situe le plexus d'Auerbach (9).
- La sous muqueuse** riche en plexus sanguins et lymphatiques, et en cellules lymphocytaires, plasmocytaires, macrophages, éosinophiles. Elle contient le plexus de Meissner(9).
- **La muqueuse** est séparée de la précédente par la muscularis mucosae. Sa surface est lisse, sans villosités, marquée seulement par les orifices des glandes de liberkühn. L'épithélium de surface et des cryptes est formé par une couche unicellulaire formée d'une part d'anthérocytes, d'autre part de cellules caliciformes à mucus et également des cellules endocrines (9) (Fig. 03).

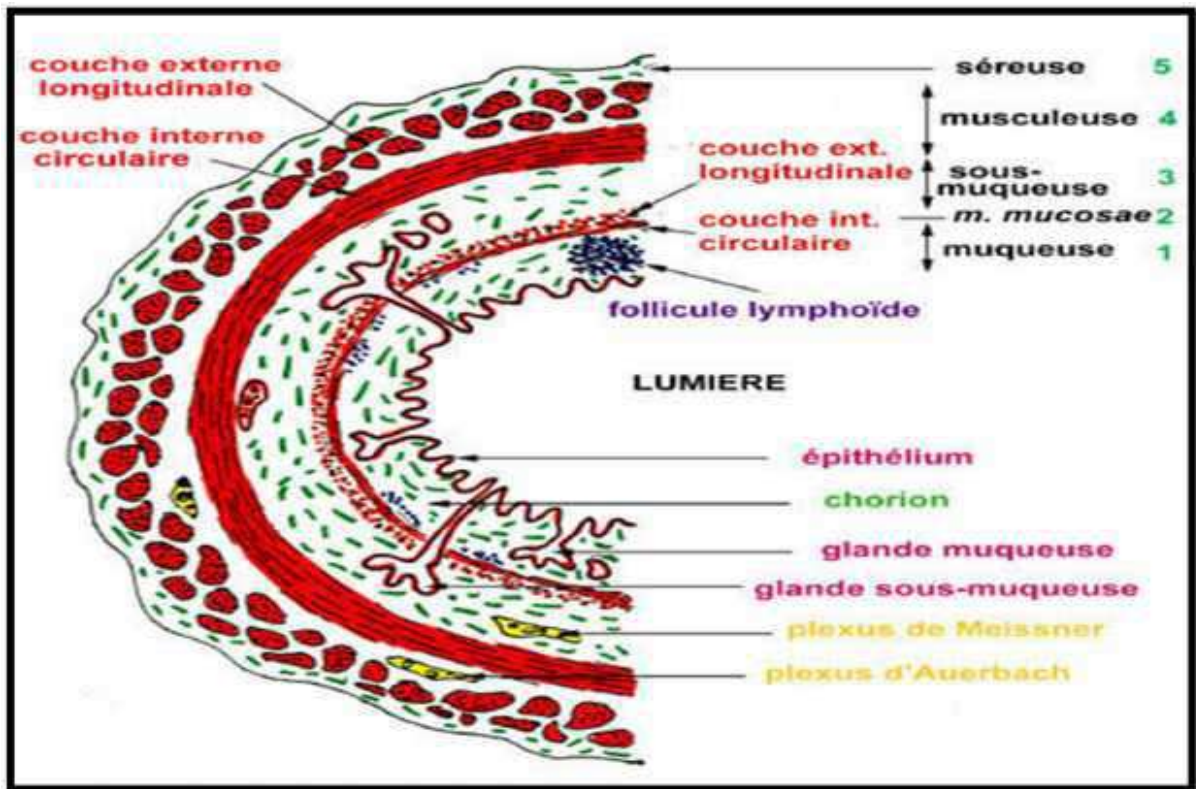


Figure03 : Les différentes couches de la paroi du côlon (10).

1.3. La vascularisation et innervation du colon :

A. La vascularisation artérielle : Elle est assurée pour le côlon droit par l'artère mésentérique supérieure, pour le côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure, branches de l'aorte abdominale. Leur collatérales forment une arcade anastomotique le long du bord mésentérique du côlon. L'anastomose entre la colique moyenne (branche de la mésentérique supérieure) et la colique gauche (branche de la mésentérique inférieure) forme l'arcade de Rolian (11).

B. La vascularisation veineuse : Les veines suivent les artères. Elles se drainent dans le système veineux porte (11).

C. La vascularisation lymphatique : Les lymphatiques coliques suivent les pédicules artérioveineux. Ils sont drainés dans 5 groupes ganglionnaires successifs :

- Le groupe épi colique au contact de la paroi intestinale.
- Le groupe para colique le long de l'arcade anastomotique.
- Le groupe intermédiaire le long des vaisseaux coliques principaux.
- Le groupe central, péri-aortico-cave, à l'origine des artères mésentériques (11).

***L'innervation** : dépend du système nerveux autonome (fibres sympathiques et parasympathiques du nerf pneumogastrique). Elle se fait à partir **(12)** :

-Du plexus mésentérique cranial (supérieur) destiné à l'innervation du côlon droit, situé autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

-Plexus mésentérique inférieur destiné à l'innervation du côlon gauche. Situé autour de l'artère mésentérique inférieure.

Entre les 2 plexus, se situe un riche réseau anastomotique : le plexus inter mésentérique. Toutes ces fibres nerveuses aboutissent au niveau de la paroi colique au plexus d'Auerbach et Meissner **(12)**.

1.4. Les fonctions du gros intestin :

Le colon remplit plusieurs fonctions :

-**Absorption** : L'épithélium du côlon absorbe l'eau et les éléments nutritifs des Aliments ingérés et d'acheminer les résidus alimentaires hors du corps.

- **Fermentation** : Il joue ainsi un rôle dans la digestion des résidus glucidiques non absorbés par le grêle.

- **Stockage des selles** : il stock les résidus de la digestion dans l'intervalle des exonérations.

-**Fonction de réabsorption** : Le colon droit termine la digestion, il résorbe les substances assimilables, (en particulier les graisses et les sucres) et digère la cellulose.

-**fonction de motricité** : le côlon est le siège de trois types de mouvements :

***Mouvements de segmentation** qui restent localisés et ne se déplacent pas sur le cadre colique.

***Mouvements antipéristaltiques** du cæcum et de la partie initiale du côlon ascendant qui favorisent le processus de réabsorption qui se déroule à ce niveau.

***Mouvement de masse** enfin, appartenant uniquement au côlon transverse et au côlon gauche : il s'agit de grands mouvements péristaltiques survenant deux ou trois fois par jour et qui transportent chaque fois environ un tiers du contenu colique dans le rectum **(13)**.

I. Facteurs de risques :

1. Définition :

Le CC est le plus souvent un adénocarcinome, développé aux dépens de l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Ces ADK surviennent généralement après La transformation maligne d'un polype adénomateux préexistant. (fig. 04) (14).

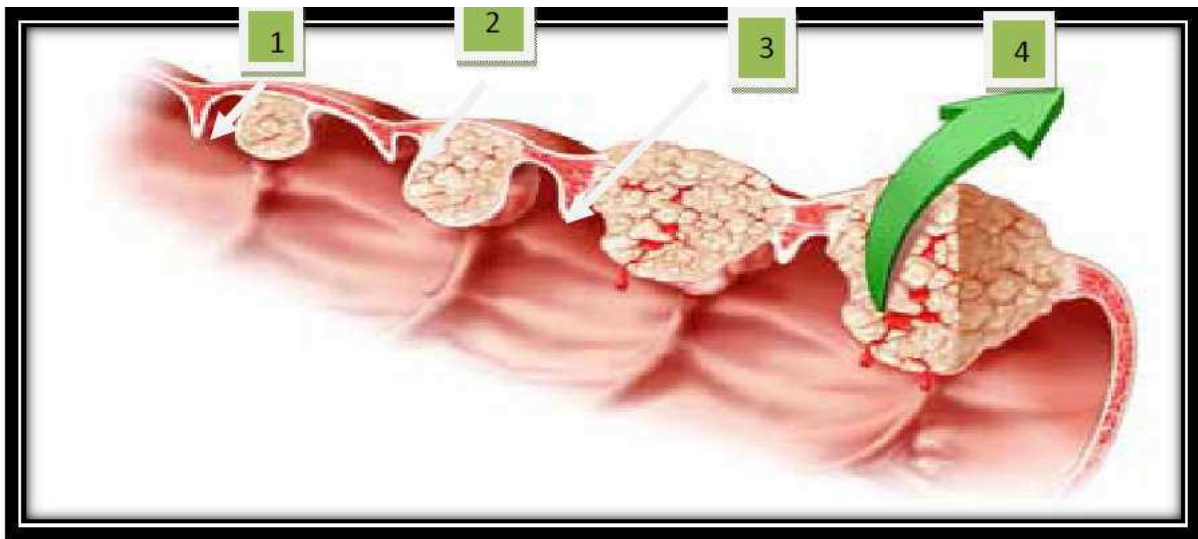


Fig. 04 : Les stades d'évolution du cancer (15).

Voici comment le cancer se développe habituellement : les cellules recouvrant la paroi du Colon peuvent parfois se former de façon anormale et commencer à se diviser rapidement, formant des croissances bénignes, appelées des polypes (1). Avec le temps, à mesure que les polypes grossissent (2), certains d'entre eux deviennent malins ou cancéreux (3). Ces cancers peuvent se développer sur la paroi du colon et se propager à d'autres parties du corps (4). Selon la quantité de cellules qui se sont propagées, on assigne au cancer du côlon une cote de 0 à 4 (appelée stade) (14).

2. les facteurs de risques :

Les principaux facteurs de risque de CC sont l'âge supérieur à 50 ans, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de CCR, une prédisposition génétique, la consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme, l'obésité (16).

Les CC sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas (16).

2.1. Détermination des groupes à risque :

Dans la population générale on identifie trois niveaux de risque :

2.1.1. Les sujets à risque moyen :

Ce sont des sujets appartenant à la population générale sans ATCDs de CC ou d'autres cancers favorisants dont l'âge est supérieur à 50 ans **(17)**.

2.1.2. Les sujets à risque élevé :

1-Parmi les sujets à risque élevé, le groupe le plus important numériquement est celui des apparentés au premier degré (père, mère, sœurs, frères, enfants) des sujets atteints d'un CC.

2-Le risque de CC en cas d'antécédents familiaux d'adénome, et notamment d'adénomes à risque de transformation maligne, est moins étayé dans la littérature que ne l'est le risque associé aux ATCDF de cancer.

3-Chez les sujets atteints d'adénomes coliques, le risque dépend des caractéristiques des adénomes découverts initialement **(18)**.

2.1.3 Sujets à risque très élevé :

Si la plupart des CC sont sporadiques, environ 2 % à 5 % d'entre eux surviennent dans le cadre d'une prédisposition génétique majeure. Il s'agit de maladies héréditaires dont la transmission est autosomique dominante, à forte pénétrance et à expressivité variable **(18)**.

II. Développement Naturel du cancer colorectal :**1. Les maladies inflammatoires :**

Deux maladies chroniques augmentent le risque d'avoir un CCR :

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (appelée aussi colite ulcéreuse)

1.1. Rectocolite ulcéro-hémorragique :

Le risque diffère fortement en fonction de l'étendue de la RCH ; de son ancienneté et de l'âge au moment du diagnostic. Par rapport à un sujet de la population générale, une étude de 1990 proposait que le risque de survenue d'un CCR soit multiplié par 14,8 en cas de pancolite et par 2,8 en cas d'atteinte limitée au côlon gauche (19).

1.2. Maladie de Crohn :

Le risque de développer le cancer du côlon lié à la maladie de Crohn reste encore discuté. Il semble en fait que les sujets ne sont à risque élevé que si la maladie de Crohn est étendue et diagnostiquée avant 30 ans (20).

2. Aspects morphologiques du développement de CCR :

Le CCR est un ADK dans l'immense majorité des cas (97%), c'est-à-dire que c'est un cancer développé aux dépens de l'épithélium (revêtement superficiel) du muqueux colorectal épithélium qui s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn.

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyper prolifération de l'épithélium colique, Au plan morphologique, la première anomalie décelable est:

2.1. Les Foyers de cryptes aberrantes :

Ce sont des lésions pré-néoplasiques, qui constituent les précurseurs morphologiques les plus précoces des néoplasies épithéliales.

Les FCA sont composés de larges cryptes recouvertes d'un épithélium épaissi pauvre en mucine.

La classification morphologique des FCA est histologique, différenciant les FCA hyperplasiques et dysplasiques. Elles sont caractérisées par une stratification des noyaux, une présence de mitoses dans les deux tiers superficiels des cryptes et une raréfaction des cellules caliciformes. Les FCA hyperplasiques sont caractérisés par un aspect apical branché des cryptes, tandis que les FCA dysplasiques ont un nombre plus important de cryptes par FCA et Ils sont plus fréquents chez les patients atteints de PAF (21).

La prolifération anormale de cellules immatures incapables d'envahir le chorion tend à s'accumuler dans et au-dessus de la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype adénomateux (22).

2.2. Le polype adénomateux :

Il s'agit d'une véritable lésion précancéreuse qui correspond déjà à l'expansion clonale de cellules mutées dans l'immense majorité des cas, le CCR résulte de la transformation d'un polype adénomateux, dont l'aspect macroscopique peut être pédiculé, sessile, ou plane. Les adénomes du gros intestin proviennent de l'épithélium glandulaire et se présentent sous trois formes histologiques différentes: tubuleuse, vilieuse, et tubulovilleuse (22).

Les adénomes tubulaires sont des lésions arrondies, mesurant de 0.5 à 2cm de diamètre reposé sur un pied de muqueuse normale, tandis que les adénomes vilieux ont un aspect en touffes d'algues, une épaisseur de +/-0.6 cm et un diamètre de 1 à 5 cm. Finalement il y a les adénomes tubulovilleux qui sont des lésions surélevées sur une base de muqueuse normale présentant à la fois une structure tubuleuse et vilieuse (22) (23) (Fig. 6).

On entend par adénome «transformé» tout adénome présentant un foyer d'ADK quel que soit le degré d'infiltration. Les polypes «transformés» sont donc des formes précoces de cancer avec pour conséquence un risque, pour certains d'entre eux, de dissémination métastatique ganglionnaire ou viscérale. Ce risque varie en fonction du degré d'infiltration en profondeur, qui ne peut être établi qu'après exérèse complète de l'adénome (24) (Fig. 05)

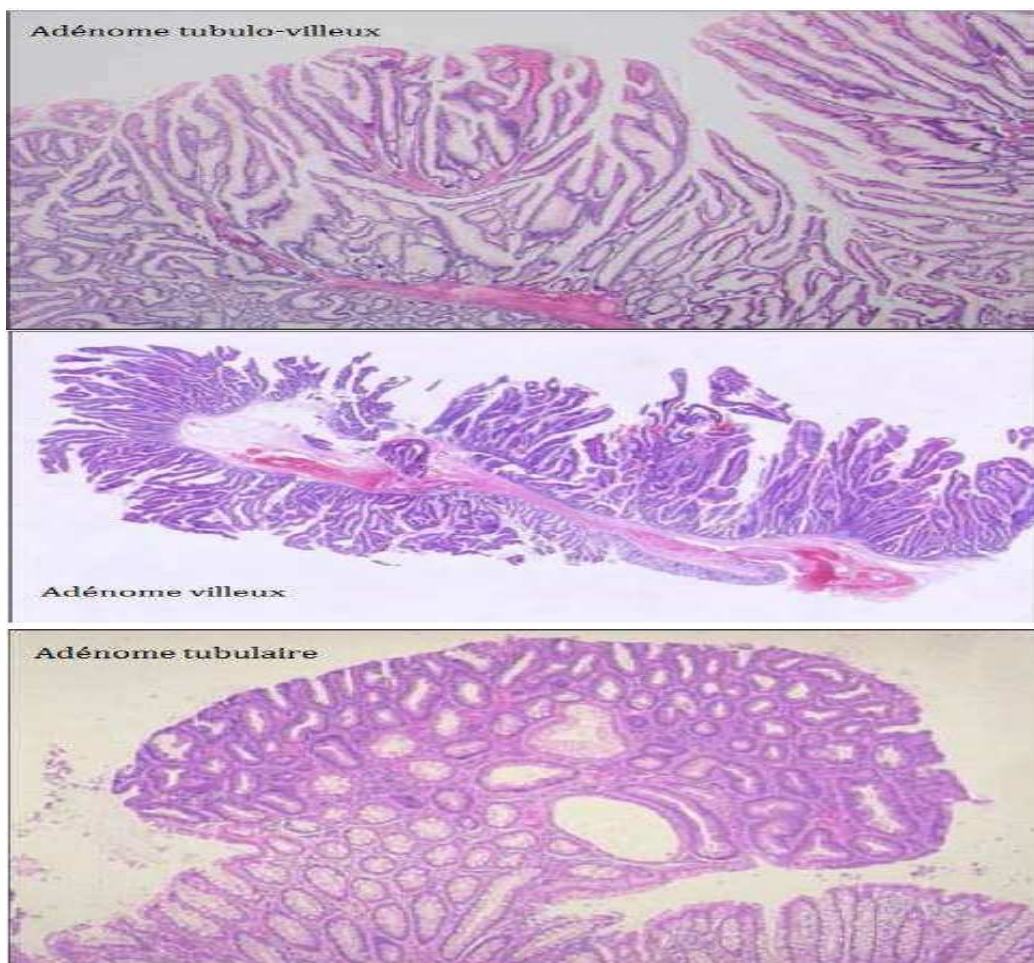


Figure 05 : Schémas des différents types histologiques d'Adénome (25).

2.3. La dysplasie :

Elle s'agit d'une anomalie cytologique et architecturale qu'on peut résumer en une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, perte de la polarité cellulaire, pseudo stratification, anomalies des mitoses, et hypertrophie glandulaire. Il s'agit d'une véritable lésion néoplasique, strictement limitée à l'épithélium, sans infiltration à la membrane basale (synonyme = néoplasie intra-épithéliale).

Les anomalies sont d'intensité variable classées selon l'OMS en dysplasie de bas grade et de haut grade. Le risque d'évoluer vers un cancer est d'autant plus grand que la dysplasie est plus sévère, de haut grade.

Lorsque les anomalies cellulaires et architecturales sont majeures avec une effraction de la membrane basale (lame basale) péri glandulaire et invasion du chorion muqueux, cela définit l'étape de transformation adénocarcinomeuse (26).

2.4. L'adénocarcinome :

A. ADK in situ :

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le Cancer est dit in situ (par opposition aux autres épithéliums dans l'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique (27).

B. ADK invasif :

Le foyer d'adénocarcinome est d'abord superficiel, strictement intra muqueux, limité au chorion entourant les glandes, sans franchissement de la musculaire muqueuse mais dès que les lésions dépassent la musculaire muqueuse, on peut parler d'adénocarcinome invasif. (31) (Fig. 06).

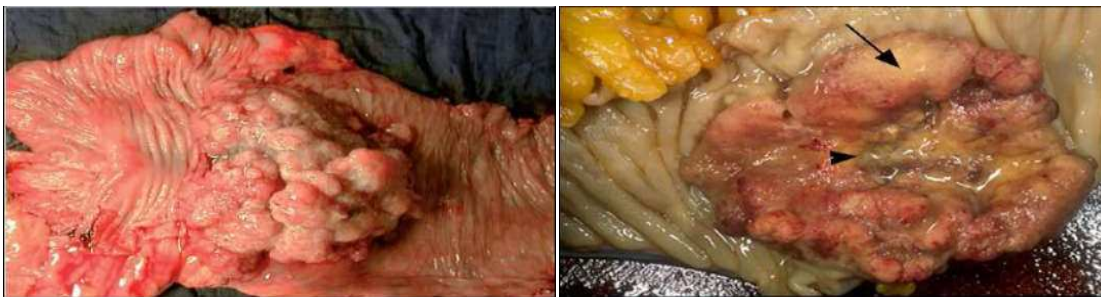


Figure 06 : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (28) (29).

3. Aspects moléculaires du développement de cancer colorectal :

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un CCR correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (30) (Figure 7).



Figure 07 : Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer (31).

3.1. Altération génétique :

A. Instabilité chromosomique :

La CIN est présentée dans environ 85% des cas de CCR sporadique, conduit à un phénotype dit phénotype de CIN. CIN ou encore phénotype LOH+ (32).

Elle est caractérisée par des pertes récurrentes de segments chromosomiques qui concernent en particulier les bras courts des chromosomes 8(8p), et 17(17p), et sur les bras longs des chromosomes 5(5q) et 18(18q) (32).

B. Instabilité des locus microsatellites :

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15% des CCR sporadiques, et il est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de lynch HNPCC dans 95% des cas. Les cancers sont appelés RER+ou MSI, les cellules cancéreuses sont un contenu en ADN normal (diploïdie) n'ont pas des pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR. Ces six gènes codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN (33).

3.2. Modification épigénétique :

3.2.1. La méthylation de l'ADN :

Jusqu'à relativement récemment, on pensait que la cancérogenèse n'était due qu'à des modifications de la séquence de l'ADN. Il est maintenant admis que les mécanismes épigénétiques jouent un rôle aussi important dans la cancérogenèse que les mécanismes génétiques.

Lorsqu'on aborde la question de la méthylation et du cancer, deux événements majeurs et indépendants semblent étroitement liés et impliqués dans la tumorigenèse; l'hypométhylation et l'hyperméthylation (34).

*** Hypométhylation :**

Elle joue un rôle dans le cancer en activant des gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique (35).

***Hyperméthylation :**

Parallèlement à cette déméthylation, se produit une hyperméthylation au niveau des îlots CpG situés au niveau des promoteurs ayant un mécanisme épigénétiquement mutagène qui conduit à l'arrêt d'une fonction génétique responsable, de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (35).

4. Diagnostic des cancers colorectaux :

4. 1.Signes des cancers rectaux :

4.1.1. Signes de découverte :

Les signes révélateurs du cancer de rectum sont variés, trop souvent banalisés. Il s'agit de rectorragies, troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), l'atteinte de l'état général, et le syndrome rectal (faux besoins, émission ganglionnaire, épreintes, ténésmes) constitué la séméiologie la plus évocatrice, et est retrouvé dans 1/3 des cas. Il est plus marqué pour les tumeurs hautes qui se révèlent plus par des alternances diarrhée-constipation. Les autres circonstances peuvent montrer une anémie, métastases révélatrices (20).

4.1.2. Examen clinique :

Le toucher rectal est le temps capital de l'examen clinique dans le diagnostic de cancer du rectum ; une exécution correcte permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum. Il évalue la distance qui sépare le pôle inférieur de la tumeur de la marge anale, mais aussi du bord supérieur du sphincter anal pour un examinateur entraîné en faisant contracter le sphincter de l'anus (20).

5. Les stades du cancer colorectal :

Une fois le diagnostic de CCR posé, le cancer est habituellement désigné par un stade. Les stades du CCR décrivent la taille de la tumeur, à quelle profondeur elle a pénétré dans la paroi du côlon ou du rectum et si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres endroits du corps au-delà du lieu où il est d'abord apparu. Les 5 stades du CCR sont les suivants (36) (37) :

Stade	Description
0	Les <i>cellules</i> anormales sont localisées dans le revêtement interne (<i>muqueuse</i>) du côlon ou du rectum. Ces <i>cellules</i> peuvent devenir cancéreuses et se propager. Le stade 0 du CCR est aussi appelé <i>carcinome in situ</i> .
I	La <i>tumeur (cancer)</i> s'est propagée dans la paroi interne du côlon ou du rectum mais ne l'a pas traversée.
II	La <i>tumeur (cancer)</i> s'est propagée plus profondément dans la paroi du côlon ou du rectum ou l'a traversée, et elle peut envahir les tissus environnants, mais elle n'a pas atteint les <i>ganglions lymphatiques</i> .
III	Le <i>cancer</i> a atteint les <i>ganglions lymphatiques</i> proches, mais ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps.
IV	Le <i>cancer</i> s'est propagé à d'autres parties du corps comme le foie ou les poumons.

Tableau I : les stades du CCR (38).

5.1. Les stades de cancer colorectal selon la classification TNM :

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories T (tumeur), N (Adénopathies régionales) et M (métastase) repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale (39) (Tableau II et III).

Catégorie	Classification	Descriptif
T (tumeur primitive)	Tx	⇒ Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
	T0	⇒ Pas de signes de tumeur primitive
	Tis	⇒ Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la <i>lamina propria</i>
	T1	⇒ Tumeur envahissant la sous-muqueuse
	T2	⇒ Tumeur envahissant la musculéuse
	T3	⇒ Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et péirectaux non péritonéalisés
	T4a	⇒ Tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b	⇒ Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
N (adénopathies régionales)	Nx	⇒ Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
	N0	⇒ Pas de métastase ganglionnaire régionale
	N1a	⇒ Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
	N1b	⇒ Métastase dans 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c	⇒ Nodule(s) tumoral(aux), c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou péirectaux sans métastase ganglionnaire régionale
	N2a	⇒ Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b	⇒ Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M (métastases à distance)	M0	⇒ Pas de métastases à distance
	M1a	⇒ Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s)), autre que régional
	M1b	⇒ Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

Tableau II : Classification TNM du cancer colorectal (40).

Stades TNM

Stade	T (tumeur)	N (adénopathies régionales)	M (métastases à distance)
0	Tis	N0	M0
	T1	N0	M0
I	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Tous T	N1, N2	M0
	T1, T2	N1	M0
IIIA	T1	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
IIIB	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Tous T	Tous N	M1a
IVB	Tous T	Tous N	M1b

Tableau III : les stades TNM (40).

6. Les voies de dissémination :

6.1. L'extension locale et régionale :

a) extension circonférentielle : par épithéliotropisme (en surface) et par voie lymphatique, à cheminement circulaire, le cancer s'étend circonférentiellement pour réaliser à l'extrême une forme sténosante dont la complication clinique est l'occlusion (27).

b) extension en profondeur : depuis la surface épithéliale, le cancer infiltre progressivement la paroi digestive puis la séreuse (sauf au niveau du rectum où il n'y en a pas), puis l'atmosphère péri-rectale et les organes adjacents (27).

c) extension longitudinale : dans la paroi digestive, l'extension microscopique déborde rarement de plus de 1 cm la tumeur macroscopique en amont et en aval. A l'extérieur de la paroi digestive, en particulier dans les tissus adipeux péri-rectale, elle peut dépasser 2 cm en aval et plus surtout en cas de cancer peu différencié (27).

d) extension extradigestive : extension extradigestive peut être continue ou discontinuée de façon embolique dans la masse adipeuse péri- digestive, en empruntant les lymphatiques, les veines ou les espaces péri nerveux (27).

6.2 Les métastase hématogènes :

Au stade tardif de l'évolution du CCR, les cellules malignes génétiquement instables accumulent les mutations et certains clones acquièrent la capacité de métastaser (41).

Près du tiers des patients présentent des métastases décelables lors du diagnostic des CCR le risque de survenue de métastases est corrélé au degrés d'infiltration pariétale : 24% quand la musculature n'est pas dépassée, 46% lorsqu'elle est dépassée. Aux degrés de différenciation. 23%

Quand la tumeur est bien différenciée, 56% quand celle-ci est peu différenciée.

A l'existence d'embolies intra vasculaires : 47% lorsqu'il existe des embolies et 27% dans le cas contraire (41).

7. Le traitement :

7.1 Le traitement curatif :

Il est essentiellement chirurgical (hémicolectomie droite ou gauche ou résection) : L'importance de la résection est fonction de la vascularisation colique ; le drainage ganglionnaire du territoire s'effectue le long de la vascularisation (42).

Le rôle bénéfique sur la survie de la chimiothérapie adjuvante a été démontrée (5 FU- acide folinique) au stade N1 ou N2. Le bénéfice n'est pas clairement démontré dans les stades N0.

La surveillance doit être stricte : coloscopie 3 ans après intervention puis tous les 5 ans afin de détecter un cancer métachrone ou des polypes adénomateux (risque individuel) (42).

L'échographie hépatique tous les trois mois surtout les 3 premières années, tous les six mois ensuite pendant 5 ans. L'apparition de métastases hépatiques, quel que soit le moment de l'évolution (syndrome ou métachrone) peut permettre un traitement curatif dans la mesure où les métastases sont limitées ; elles peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical curateur (discussion multidisciplinaire indispensable) précédé et/ou suivi de chimiothérapie (42).

7.2. Le traitement palliatif :

Exérèse palliative de la tumeur ; traitement par prothèse intra-luminale en cas de contre-indication chirurgicale - laser ou plasma d'argon pour destruction locale en cas de sténose. La chimiothérapie : 5 FU-acide folinique : ce traitement en association avec de nouvelles drogues Irinotekan ou Oxaliplatine augmente la survie et améliore la qualité de vie de façon nette ; Elle permet parfois un traitement chirurgical des métastases après régression partielle (32).

7.3. La thérapie ciblée :

Le terme de « thérapies ciblées » est utilisé pour désigner certaines des nouvelles molécules récemment disponibles entre autres dans l'artisanal thérapeutique oncologique qui interfèrent de façon relativement ciblée avec la biologie cellulaire (43).

La thérapie ciblée est une autre méthode qui peut aider à traiter le CCR. Les médicaments utilisés dans le cadre de la thérapie ciblée ont pour but de combattre et d'attaquer les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules normales. , il existe des thérapies ciblées utilisant des ACM ou des inhibiteurs enzymatiques (44) (45) (46).

Le concept des thérapies ciblées repose sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse. D'une manière générale, ces nouvelles thérapeutiques sont des médicaments (des ACM) ; leur mécanisme d'action : bloquer les ligands des récepteurs membranaires, bloquer les récepteurs membranaires ou empêcher l'activation des voies de signalisation induites par les RTK (43).

7.4 Le traitement chirurgical :

La chirurgie est historiquement le premier traitement cancérologique et reste aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique dont elle constitue fréquemment le premier temps voire le seul. Toutefois, la place de la chirurgie a considérablement évolué à la fois dans le sens d'une contribution diagnostique éminente parfois exclusive mais aussi dans son adaptation aux autres thérapeutiques oncologiques au fur et à mesure de leur émergence et de l'amélioration de leurs performances (47).

On peut avoir recours à la chirurgie pour les personnes dont le cancer ne peut pas être entièrement éliminé, aux fins de soulagement des symptômes de la maladie.

Ce sont la taille de la tumeur et son emplacement (l'endroit de l'intestin où elle se situe) qui déterminent le type de chirurgie qui convient à chaque personne (44) (45).

Pour cette raison, dans tous les cas, une portion saine du côlon (au moins 5 centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le risque de récurrence. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées: une **hémi colectomie** (résection d'une partie du gros intestin), **sigmodectomie**, colectomie totale. Or ces interventions peuvent s'effectuer par deux types de chirurgie qui sont alors possibles (toutes deux sous anesthésie générale) (48).

Si la tumeur est située dans la moitié droite du côlon, le chirurgien retire le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. C'est ce qu'on appelle une hémi colectomie droite (Fig.08).

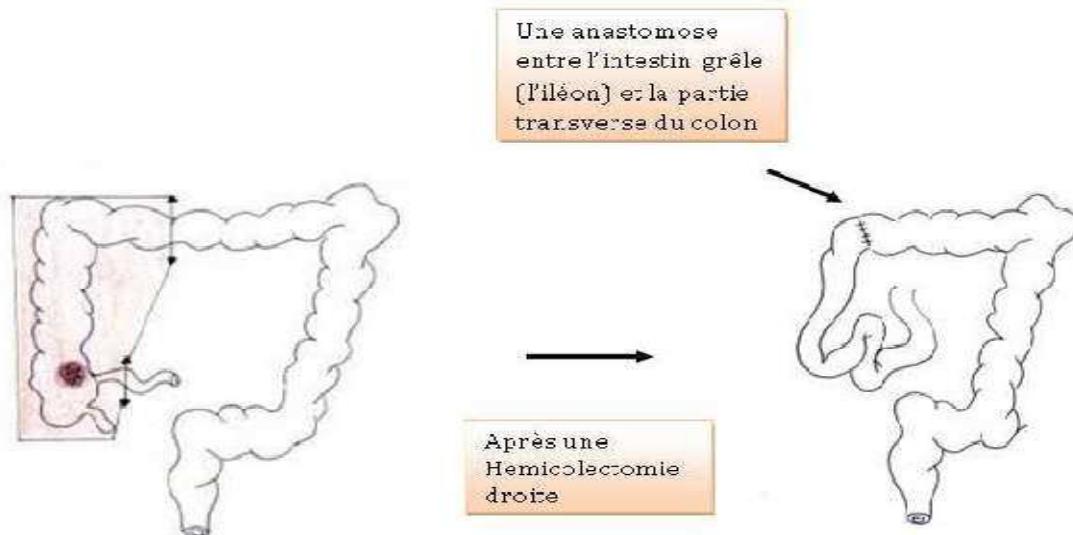


Figure 08 : Une hémicolectomie droite avec une anastomose (49).

Si la tumeur est située dans la moitié gauche du côlon, le chirurgien enlève le côlon gauche et la moitié gauche du côlon transverse. On parle d'hémicolectomie gauche (Fig.09).

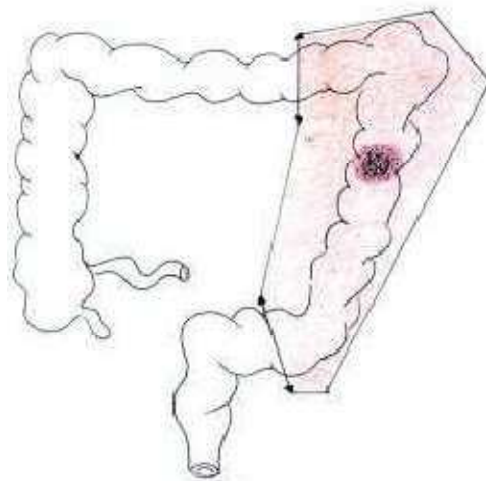


Figure 09 : Une hémicolectomie gauche (49).

Si la tumeur est située dans la dernière portion du côlon, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde. On parle de sigmoïdectomie (Fig. 10).

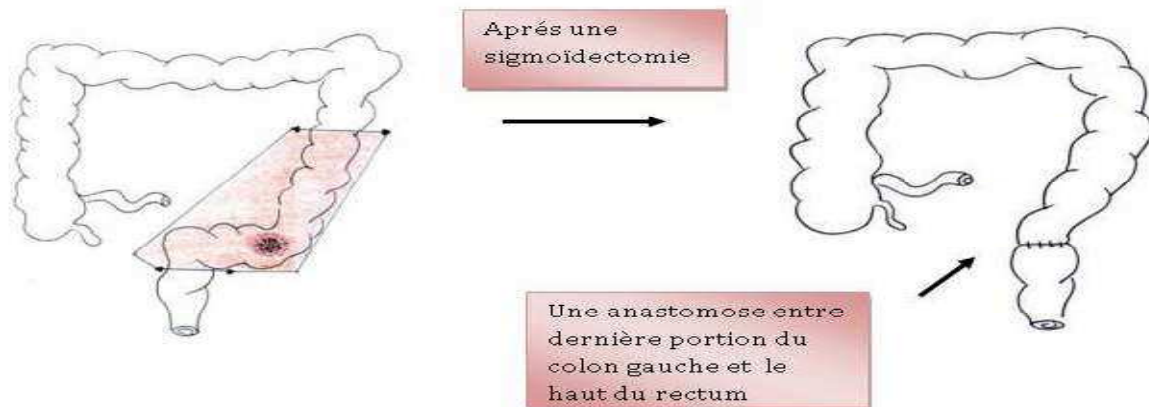


Figure 13 : Une sigmoïdectomie avec une anastomose (10)

8. prévention :

La prévention du cancer colorectal est un problème d'actualité. Il s'agit d'une maladie redoutée, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter du fait, d'une part de l'environnement, notamment l'alimentation (50).

Bien que des progrès diagnostiques et thérapeutiques importants aient été réalisés, on ne guérit actuellement qu'un CCR sur deux. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention (50).

8.1. La prévention primaire :

Elle consiste à agir sur les causes du cancer pour prévenir son apparition. C'est la stratégie privilégiée chaque fois que les causes du cancer sont connues. Malheureusement, comme beaucoup de cancers, les connaissances sur les causes du cancer colorectal sont encore insuffisantes, on connaît seulement les grandes lignes d'un comportement alimentaire permettant de diminuer le risque et dont l'intérêt dépasse cette pathologie (50).

On peut recommander de ne pas fumer, de ne pas boire de l'alcool, de manger beaucoup de légumes et fruit, d'éviter les excès alimentaires et d'avoir une activité physique dans le cadre de son travail et ses loisirs. On ne dispose pas encore de données pertinentes permettant de préciser l'effet de ces mesures (50).

Il est probable que ces mesures diminuent d'au moins un tiers le risque de cancer colorectal. Il reste à identifier dans notre patrimoine génétique ce qui fait que les individus sont plus ou moins sensibles à tel facteur favorisant ou tel facteur protecteur. (50).

8.2. La prévention secondaire :

La prévention secondaire consiste à détecter précocement le cancer à un stade curable et les états précancéreux. A court terme, et tant que l'état actuel des connaissances ne permettra pas de définir une politique de prévention primaire, la prévention secondaire et le dépistage sont les seuls moyens de réduire la mortalité et la morbidité liées au cancer colorectal (50).

1. Définition :

L'Hcy est un AA soufré qui représente un échelon intermédiaire du métabolisme cellulaire d'un essentiel, la méthionine. Elle est formée par la voie enzymatique de synthèse de SAM, le plus important donneur de groupe méthyle intervenant dans de nombreuses réactions biochimiques (synthèse d'ADN, de protéines, de neurotransmetteurs, d'hormones, de phospholipides...) (51).

2. Structure de l'Hcy :

-Formule chimique : C₄H₉NO₂S

-Masse moléculaire : 135.186g /mol (Fig. 11) (52).

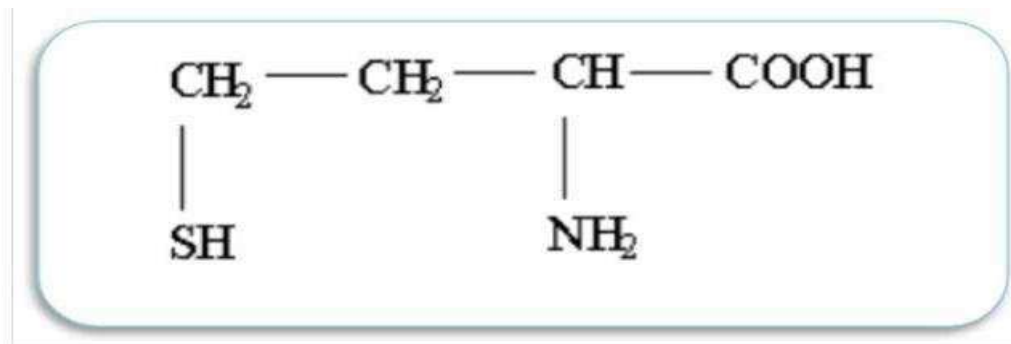


Figure 11 : la structure de l'Hcy (52).

3. Métabolisme de l'Hcy:

Le métabolisme de l'Hcy est complexe (Fig.12), L'Hcy occupe une position clé entre deux voies métaboliques (53).

L'Hcy est initialement formée par demethylation de la méthionine et éliminée a travers l'une des deux voies vitamine-dépendantes, en plus d'une troisième, non vitamine-dépendante, exclusivement hépatique. Ce rôle de donneur de groupe méthyle est essentiel pour la synthèse de nombreuses réactions biochimiques (synthèse d'ADN, de protéines, de neurotransmetteurs, d'hormones, de phospholipides. . .). (53).

Mais, il existe une voie de remethylation de l'Hcy en méthionine, qui nécessite des cofacteurs, la vitamine B12 et les folates. Cette AA soufre peut être soit remethyle en méthionine, AA essentiel :

Par la voie de remethylation, folates et vitamine B12-dépendantes, la MTR catalyse la conversion de l'Hcy en méthionine en présence du donneur de groupement MTHFR.

L'Hcy peut également être métabolisée en cystéine : l'Hcy emprunte alors la voie de transsulfuration, pour former, avec la serine, la cystathionine par l'action de l'enzyme vitamine B6-dépendante : CBS (54).

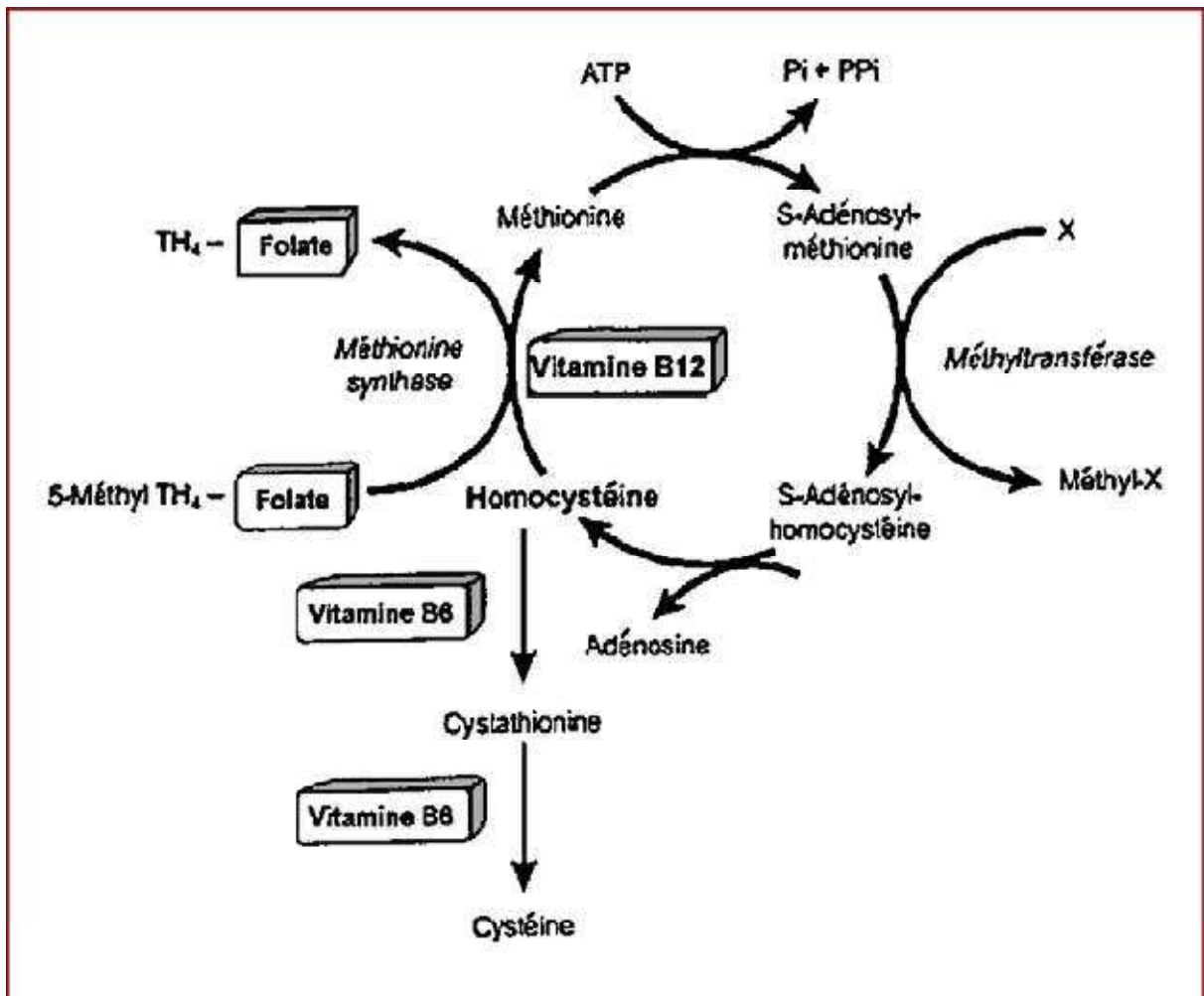


Figure 12 : métabolisme de l' Hcy (54).

4. Les différentes formes physiologiques d'Hcy circulante :

L'Hcy circule dans le plasma sous deux formes (fig.13) :

***L'Hcy liée aux protéines** : principalement l'albumine (70 à 80 %). par l'intermédiaire de ponts disulfures réversibles ou de ponts Peptidiques, représente 75 % à 80 % de l'Hcy plasmatique totale (55).

***L'Hcy libre** : existe sous deux formes ; une forme libre oxydée, majoritaire, et une forme Libre réduite, correspondant à l'Hcy proprement dite. La forme libre oxydée est principalement représentée par le disulfide Hcy-Hcy (Hcy), Par des disulfides mixtes (tels que le disulfide homocystéine-cystéine) et par L'Hcy thiolactone (55).

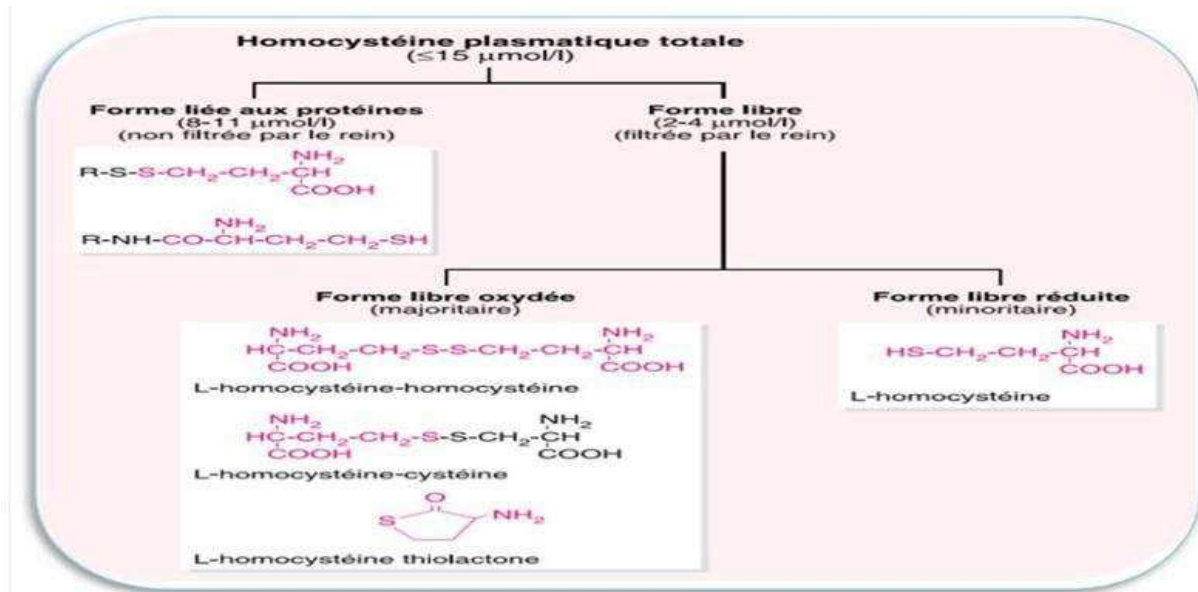


Figure 13 : les différentes formes physiologiques d'Hcy circulante (55)

5. Les valeurs physiologiques de l'Hcy :

Les valeurs normales d'Hcy varient légèrement entre les différents laboratoires et suivant les techniques utilisées. Sur la base des travaux menés, la gamme de la concentration totale en Hcy dans le plasma des adultes en bonne santé est de 5 à 15 μmol (56).

Chez les personnes de plus de 60 ans, elle doit être inférieure à 20 $\mu\text{mol/L}$. Chez les femmes enceintes et les enfants, la limite est ramenée à 10 $\mu\text{mol/L}$ (56).

En raison de la répartition de l'Hcy seuls 20% de l'Hcy-t (correspondant à la forme libre) pourront être filtrés par le rein et catabolisés par les cellules tubulaires (56).

6. Hyperhomocystéinémie, maladies inflammatoires digestives et CCR :

L'hyperhomocystéinémie pourrait jouer un rôle direct dans la pathogénie des MICI en favorisant le maintien d'une inflammation chronique muqueuse par le biais notamment d'un stress oxydatif et d'une augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires comme le TNF alpha (57).

Le risque est d'autant plus marqué qu'il s'y associe une carence en vitamine B12 (58).

Cette hyper-homocystéinémie pourrait favoriser la survenue de manifestations cardiovasculaires observées dans ces pathologies, mais également d'autres complications (58).

Le CCR constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité des patients atteints de MICI: le risque de survenue d'un CCR est multiplié par deux chez un patient ayant une RCH par rapport à la population générale (59).

L'hyper-homocystéinémie associée aux MICI semble jouer un rôle dans la survenue d'un CCR, possiblement par l'intermédiaire d'une carence en folates associée (3).

Les facteurs associés au risque de développement d'une tumeur colique étaient : le tabagisme, un taux de folates sérique inférieur à 145 pmol/L, une hyperhomocystéinémie supérieure à 15 µmol/L, une durée de la maladie supérieure à dix ans et la RCH (60).

Ce qui montre l'importance de l'hyper-homocystéinémie dans le risque de survenue d'un CCR chez des patients ayant une MICI. L'hyper-homocystéinémie pourrait également jouer un rôle dans certains cancers hormono-dépendants (sein, utérus) chez la femme (60).

1. définition :

Les bio marqueurs (aussi appelés marqueurs tumoraux ou marqueurs biologique de cancer) sont définis par l'INCa comme «des substances présentes dans le sang ou dans d'autres liquides biologiques dont la concentration reflète la présence d'un cancer dans un organisme» (61).

Une autre définition, plus large, a été proposée en 1988 par le biomarker définition working group: «un marqueur est une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur d'un processus normal ou pathologique ou de la réponse à des agents pharmacologique (61).

Les MT ou marqueurs biologiques de cancers sont le plus souvent des molécules glycoprotidiques, ou glycopeptidique produites par les cellules cancéreuses différentes des molécules produites par les tissus sains, (témoins de la maladie cancéreuse) (61).

De nombreux MT ont été décrites ces 30 dernières années. Bien que leur intérêt pratique soit discuté. En effet leur utilisation dans le dépistage, diagnostic, suivi et comme valeur pronostique des cancers nécessite entre autres une sensibilité et une spécificité suffisantes dans ces différentes situations (4) (5).

Longtemps débattue, voire déniée, la place des marqueurs tumoraux dans la prise en charge des CCR est maintenant reconnue du fait des progrès récents dans la connaissance de la biologie des cancers (4).

2. Détection des marqueurs tumoraux en dehors d'un cancer :

Les MT sont principalement produits par les cellules cancéreuses mais pas seulement. Certains MT subissent des variations physiologiques (4).

Leur manque de spécificité doit inciter à une extrême prudence car l'élévation d'un MT en l'absence de cancer est possible dans des états infectieux, inflammatoires ou encore lors de prolifération tissulaire comme dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (4).

Par ailleurs, d'importantes fluctuations ont été constatées selon les techniques de dosage utilisées liées à une variabilité importante entre les trousse de réactifs.

Il est donc recommandé d'avoir un suivi dans le même laboratoire. Ceci permet une interprétation du dosage en fonction des valeurs antérieures et de distinguer entre autre une récurrence, d'une augmentation ponctuelle significative mais non spécifique (4).

3. Mesure des marqueurs tumoraux :

Certaines tumeurs sécrètent des substances caractéristiques dans le sang ou dans les tissus. On les appelle marqueurs tumoraux. Pour déterminer leur présence ou non, on effectue une prise de sang ou un prélèvement de tissu. Les marqueurs caractéristiques du CCR sont l'Antigène carcino-embryonnaire (ou ACE) et l'antigène carbohydate (AC 19-9) (62).

Effectuée dans le bilan initial, la mesure sert de repère pour suivre l'efficacité du traitement et déceler, en cas d'ascension du marqueur, une rechute ou la présence de métastases (62).

4. Les marqueurs tumoraux utilisés dans le cancer du côlon :

4.1. L'ACE :

C'est une glycoprotéine ayant une demi-vie de 2 à 8 jours. Son taux est élevé en cas de CCR, du sein, du pancréas, de l'estomac ou des bronches, mais aussi chez les fumeurs et en cas de cirrhose du foie, de pneumopathies inflammatoires et de rectocolite hémorragique. Non spécifique et peu sensible, il ne convient pas pour le dépistage ou le diagnostic du CCR mais a une utilité pour le contrôle du traitement et la détection des récurrences dans ce type de cancer (63).

4.1.1. Caractéristiques générales de l'ACE :

L'ACE est une glycoprotéine monocaténaire jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire. Il est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration (64).

Dans le CCR, l'ACE est surexprimé et on peut alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule. C'est une protéine hyperglycosylée dont le poids moléculaire est d'environ 150 kDa composée en moyenne de 45% de protéines et de 55% d'hydrates de carbone.

L'ACE appartient à la superfamille des Ig dont plusieurs membres sont impliqués dans les processus d'adhésion et de reconnaissance (64) (65) (66).

Des variations physiologiques sont observées entre les individus et peuvent résulter de l'influence du sexe, de l'âge ou des conditions environnementales (tabagisme). La grossesse entraîne également une augmentation des concentrations d'ACE (66).

Les différents facteurs influençant les taux d'ACE. Ils doivent bien évidemment être pris en compte pour l'interprétation des résultats des dosages d'ACE en pratique clinique (67).

4.2. CA 19-9 :

Exprimé par les cellules des muqueuses, fait partie des antigènes BG du système Lewis, Sa demi-vie est de 4 à 8 jours. Il est utilisé pour le contrôle du traitement et de l'évolution des cancers du pancréas et des voies biliaires et a une importance diagnostique aux stades avancés de ces tumeurs (63).

On le trouve également élevé en cas de CCR, de cancer de l'estomac et d'affections bénignes du foie et du pancréas (63).

4.2.1. Caractères généraux :

L'antigène carbohydate CA 19-9 (aussi appelé GICA pour gastro-intestinal carbohydate antigen) est défini par sa reconnaissance par l'anticorps monoclonal 1 116 NS 19.9 obtenu à partir de cellules d'une lignée d'adénocarcinome colique humain. Le CA 19-9 est un Ag polysaccharidique présent sur des mucines de haut poids moléculaire (200 à 800 kDa) (68).

Le CA 19-9 permet également l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet Ag. Il a été montré une corrélation Entre l'intensité de son expression en immunohistochimie et la gravité du pronostic des CCR (68) (69).

4.2.2. Intérêt de CA19-9 dans les CCR :

Il a été montré que le taux de CA19-9 était élevé dans 17% à 32,7% des CCR. Le taux et l'incidence d'élévation de ce marqueur étaient corrélés avec le degré d'extension, avec une sensibilité plus grande chez les patients en phase métastatique. La sensibilité du CA19-9 était toujours inférieure à celle de l'ACE à tous les stades de la maladie (68).

Mais aucune étude n'a montré que le CA19-9 et l'ACE, ont une place dans le dépistage ou dans le diagnostic précoce même en présence de signes cliniques standards (68).

Dans une analyse multivariée, il a été montré que le CA19-9 était un indicateur pronostique indépendant de la classification de Dukes, de la localisation de la tumeur, du sexe, de l'âge et du taux d'ACE. La survie des patients ayant un CA19-9 élevé était significativement plus mauvaise comparée à celle des patients dont le taux de CA19-9 était normal (68) (69).

L'augmentation du CA19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition d'une récidive ou d'une métastase d'un CCR (étude faite sur 370 patients suivis après résection de leur CCR dont 96 ont eu une rechute). Une élévation du taux du CA19-9 a été observée chez 48% des patients (69).

Une augmentation progressive du CA19-9 supérieure à 48 U/ml a été observée chez 25% des patients avant le diagnostic clinique de la rechute survenue en moyenne 3 mois plus tard. Par contre, l'ACE était anormal dans 84% des rechutes. Une augmentation progressive du taux d'ACE a été observée chez 75% des patients avant le diagnostic clinique de la récidive (69).

Partie pratique

1. Patients :**1.1. Cadre d'étude :**

Cette étude rétrospective, descriptive, concernant les dossiers de 150 patients atteints d'un CCR qui ont été admis au service des urgences médicale CHU Constantine entre Janvier 2014 et Mai 2016.

Les caractéristiques épidémiologiques cliniques et histologiques recueillies ont été rapportées et analysées.

1.2. Population étudiée :

La population étudiée est constituée de 52 patients (34 hommes et 18 femmes) présentant d'un CCR dont l'âge varie entre 25 à 91 Chez lesquelles un interrogatoire médical et un prélèvement sanguin ont été effectués.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ Critères d'inclusion :

- Les Patients atteints d'un cancer primitif du colon et / ou du rectum.
- Les patients présentant un cancer colique, et cancer du rectum.
- Les patients ayant un CCR type ADK, un lymphome malin non hodgkinien (LNH) et une tumeur carcinoïde.

➤ Critères d'exclusion :

- Les patients manifestants un cancer secondaire du colon et /ou du rectum.
- Les patients ayants un cancer du canal anal.
- Les patients présentant une rectocolite ulcéreuse, des colites spécifiques des colites infectieuses,

2. Méthodologie :**2.1. Le Questionnaire :**

Un questionnaire comprenant toutes les données épidémiologiques et cliniques a été Établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires ont été enregistrés, à Partir du dossier médical et de l'interrogatoire avec les patients.

2.2 .Données épidémiologiques :

Les caractéristiques épidémiologiques ont concerné, l'état civil des patients, les coordonnées téléphoniques, les adresses, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, les signes d'apparition de la maladie), le groupage-rhésus. Nous avons également rapporté les caractéristiques de la tumeur (localisation, taille, type histologique, et classification, marqueurs biologiques particulièrement (l'ACE et le CA19- 9).

2.3. Le prélèvement sanguin :

Nous avons réalisé le prélèvement sanguin chez 52 patients. Nous avons également répertorié la valeur du taux de l'Hcy, du CA19-9 et ACE (valeur initiale avant tout traitement) à partir des dossiers médicaux de 150 patients recrutées au service des urgences chirurgicale du CHUC, dans le premier semestre 2016.

Le prélèvement sanguin destiné au dosage du CA 19-9, ACE et de l'Hcy a été recueilli à partir du sang total périphérique (5 à 10 ml), dans des tubes héparines.

Les prélèvements ont été réalisés par des infirmiers du service des urgences chirurgicales du CHU Constantine en respectant les conditions de prélèvement (choix du site et de l'aiguille de prélèvement, mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse, et la désinfection soigneuse du site de ponction).

L'identification des tubes a été réalisée on mentionnant le nom, le prénom du sujet prélevé et le service des urgences chirurgicales sur les étiquettes des tubes (**fig.14**).



Figure 14 : Les tubes des patients

2.4. Séparation du plasma :

Le sang total est acheminé au laboratoire Central de Biochimie puis centrifugé pendant 5 minutes à 3250 rpm pour obtenir le plasma (fig.15).



Figure 15 : La centrifugeuse

Le volume nécessaire est 20 μ l de plasma qui sera divisé en deux tubes le premier est destiné pour le dosage plasmatique de l'Hcy et l'autre pour les MT (CA19-9, ACE) (fig.16).



Figure 16 : résultat après centrifugation (tube EDTA)

2.5. Conservation :

Les échantillons conservés à 2-8°C sont stables pendant 24h, alors qu'à -25°C ils peuvent être conservés pendant 12 mois.

2.6. Techniques de dosage des marqueurs tumoraux (CA19-9, ACE) :

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer le taux des MT (CA19-9 et ACE) dans notre étude le taux a été déterminé suivant un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide dans, L'IMMULITE 2000 XPI (fig.17).



Figure 17 : Système d'immuno-analyse IMMULITE 2000 XPI

2.7. Technique de dosage de l'Hcy :

Le dosage de l'hcy total a été fait selon la technique immuno-chimiluminescence effectué par l'analyseur IMMULITE 2000.

L'Hcy des échantillons est séparée des protéines de liaison et convertie en S adenosyl homocystéine (SAH) après une incubation de 30 min à 37°C en dehors du système et en présence de S adenosyl-L-Hcy Hydrolase et de dithiothreitol (DTT).

3. Analyse anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe; on parle aussi d'examen histopathologique. Cet examen anatomopathologique est souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ». C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer.

On parle de preuve histologique. De manière générale, un examen anatomopathologique est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer:

- au moment du diagnostic, lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie,
- après la chirurgie, lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé.

3.1. Les prélèvements tissulaires :

Les prélèvements tissulaires qu'on reçoit sont obtenus soit par biopsie, soit par dissection d'une pièce opératoire ou d'organes. Le plus souvent les tissus sont préalablement fixés (les solutions de formol ou le liquide de Bouin) dans le but de figer les structures et immobiliser in situ les antigènes afin que les structures ne soient pas endommagées et que les antigènes ne soient pas élués par les différents bains réactionnels.

3.2. Préparation des échantillons :**3.2.1. Etude macroscopique :**

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée.

Cette étape se fait dans la salle de macroscopie en présence d'un médecin et d'un technicien et tous les prélèvements reçus se préparent dans l'hôte.

➤ En cas d'une pièce opératoire :

Prendre les mesures de 3 dimensions : c'est-à-dire la détermination de la longueur et la largeur et la hauteur de cette pièce.

1. Ouvrir le colon selon le plan longitudinal et faire une description de la tumeur : taille, aspect degré d'infiltrations et la distance par rapport aux marges chirurgicales.
2. Décrire l'aspect de la muqueuse colique à distance de tumeur ; présence ou non d'autres lésions (polypes). Leurs nombres et leurs aspects.
3. On déterminé par la population du méso colon à la recherche des adénopathies qui seront prélever systématiquement et inclus en totalité.
4. Prélèvement des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.
5. Prélever les adénopathies. En totalité.
6. On Mettre les fragments dans les cassettes On conserve les cassettes dans le formol (10%)

➤ **En cas de biopsie :**

La biopsie est un Prélèvement sur le corps vivant d'un fragment de tissu ou d'organe en vue d'un examen microscopique ou d'une analyse biochimique.

Les échantillons recueillis sont mis dans des feuilles pour ne pas les perdre (**Fig. 18 .A,**) puis on doit les placer dans les cassettes ces dernières sont conservées dans le formol pour la fixation. (**Fig. 18, B**) Cette étape est essentielle dans la préparation tissulaire, Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver aux tissus une structure la plus proche possible de la structure "in vivo".

Elle se fait par immersion du prélèvement dans un liquide fixateur comme le Bouin ou Formol du commerce (1/10).

L'opération de fixation doit être immédiate, et doit se faire dans un volume suffisant de fixateur correspondant à 10 fois le volume de la pièce opératoire ou la biopsie.

La durée de fixation dépend de la taille de prélèvement. Elle est de 2 à 5h pour une biopsie et 48h pour une pièce opératoire.



Figure 18 : Examen macroscopique d'une biopsie

3.2.2. La déshydratation :

La paraffine n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation consiste à éliminer l'eau des échantillons, elle se fait grâce à un appareil : le technicum.

On place les cassettes contenant les échantillons dans un flacon, puis on les met dans le technicum, cette étape dure 15 heures. **(Fig.19)**.

Pendant ces heures le flacon contenant les cassettes va se déplacer d'un baquet à un autre sachant que cet appareil contient 12 baquets :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures).
- 7 baquets d'éthanol (2heurs pour chaque baquet).
- 3 baquets de xylène (2 heures pour chaque baquet).
- 1 baquet chaud de paraffine (pour le reste de la nuit : 9 heures).



Figure 19 : Déshydratation

3.2.3. L'inclusion en paraffine :

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières. Elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire (alcool).

1. On prélève les échantillons par une pince à partir des cassettes (**Fig.20 A**).
2. On place les échantillons puis on les fixe dans les moules métalliques (**Fig.20 B**).
3. On couvre les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce et on les laisse refroidir sur l'appareil (coté froid). . (**Fig.20 C**).
4. On met les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe (**Fig.20 D**).

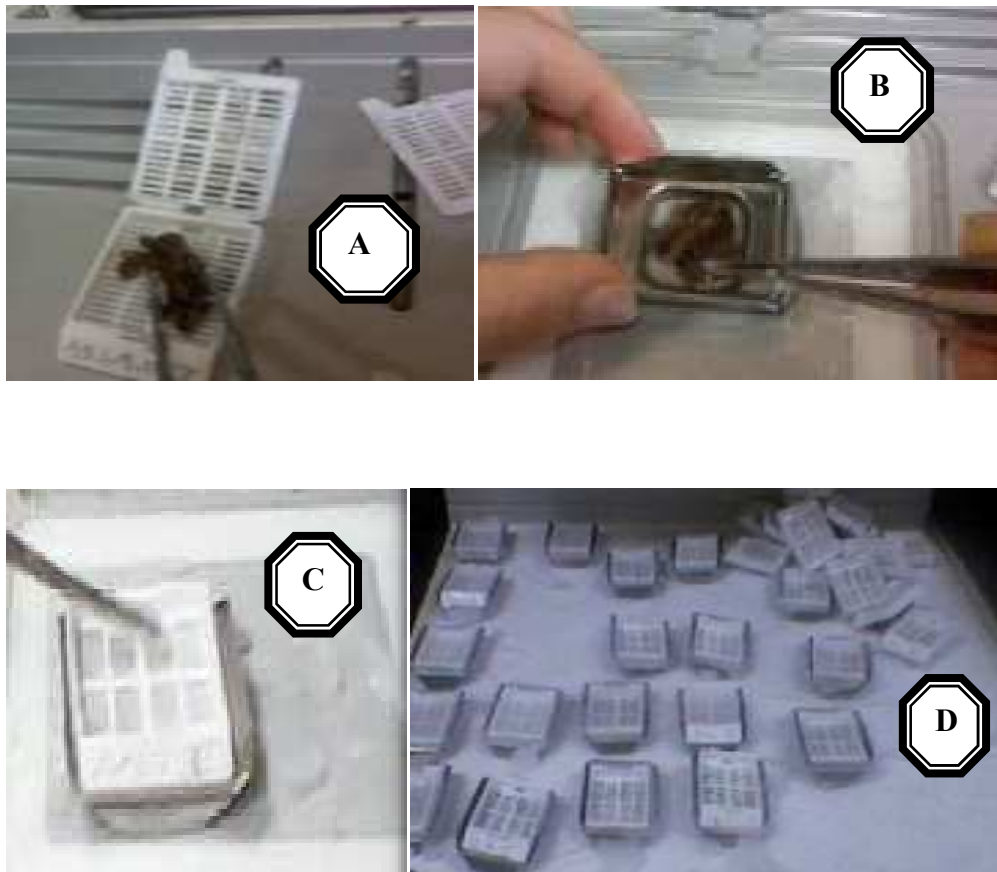


Figure 20 : Inclusion en paraffine.

3.2.4. La Coupe :

La coupe du bloc solide de paraffine, contenant le tissu, est coupé grâce à un microtome. Permettent de réaliser des tranches de section.

1. On fixe les blocs dans le microtome et on commence la coupe (**fig.21.A**).
2. Pour éliminer l'excès de la paraffine la coupe est démarrée à 25 μm , le microtome est réglé à 3 μm pour l'obtention des coupes tissulaires (**fig.21.B**).
3. On met les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (**fig.21.C**).
4. On plonge les lames dans le bain marie pour repêcher les films, ces lames doivent marquées par le même numéro du bloc qui lui correspond (**fig.21.D**).
- 5-On met les lames dans la porte lame et on les place dans une étuve a56°C afin de les déshydrater (**fig21.E**).



Figure 21 : La Coupe.

3.2.5. Coloration Hématoxyline- Eosine (HE) :

L'opération de la coloration est basée sur 8 étapes, qui sont les suivantes :

- 1- mettre les lames dans les trois bains d' xylène pendant 15min chacun,
- 2- plonger les lames dans deux bains successifs d'alcools (l'éthanol absolu 100°) pendant 15min pour la déshydratation,
- 3- colorer les lames durant 3 à 6 min par hématoxyline,
- 4- rincer après coloration pendant 5min,
- 5- colorer après par éosine de 4 à 6min,
- 6- rincer encore une fois par l'eau du robinet pendant 5min,
- 7- plonger les lames dans deux bains d'éthanol absolu 100° pendant 5min dans chacun,
- 8- passer les lames dans trois bains de xylène 5min pour chacun (**fig.22**).



Figure 22 : Les étapes de coloration à l' hématoxyline et à l'éosine.

3.2.6. Montage :

Comme l'examen cytopathologique, le montage consiste à fixer la lamelle sur L'échantillon avec du l'eukitt (**fig.23**).

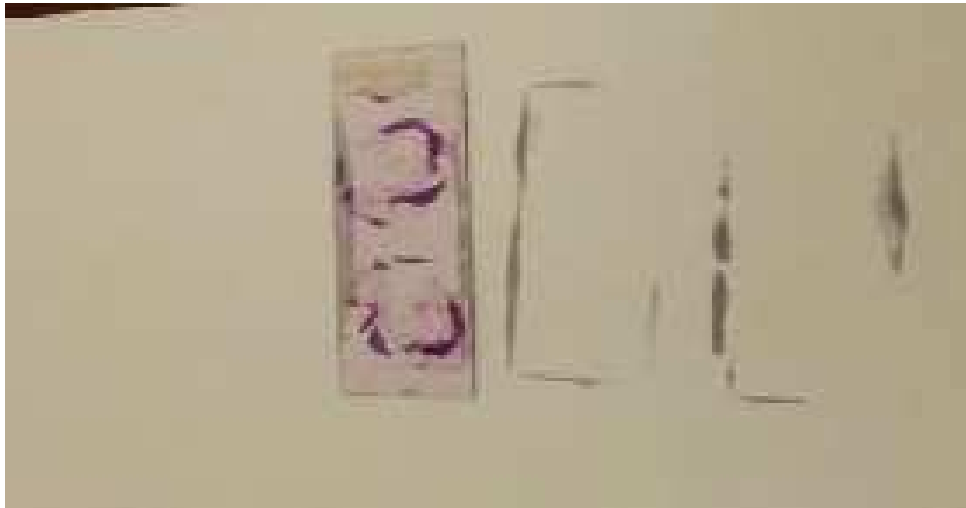


Figure 23: le montage

3.2.7. Etude microscopique :

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur qui permet de visualiser et d'enregistrer l'image observée sous le microscope. (Fig. 24).

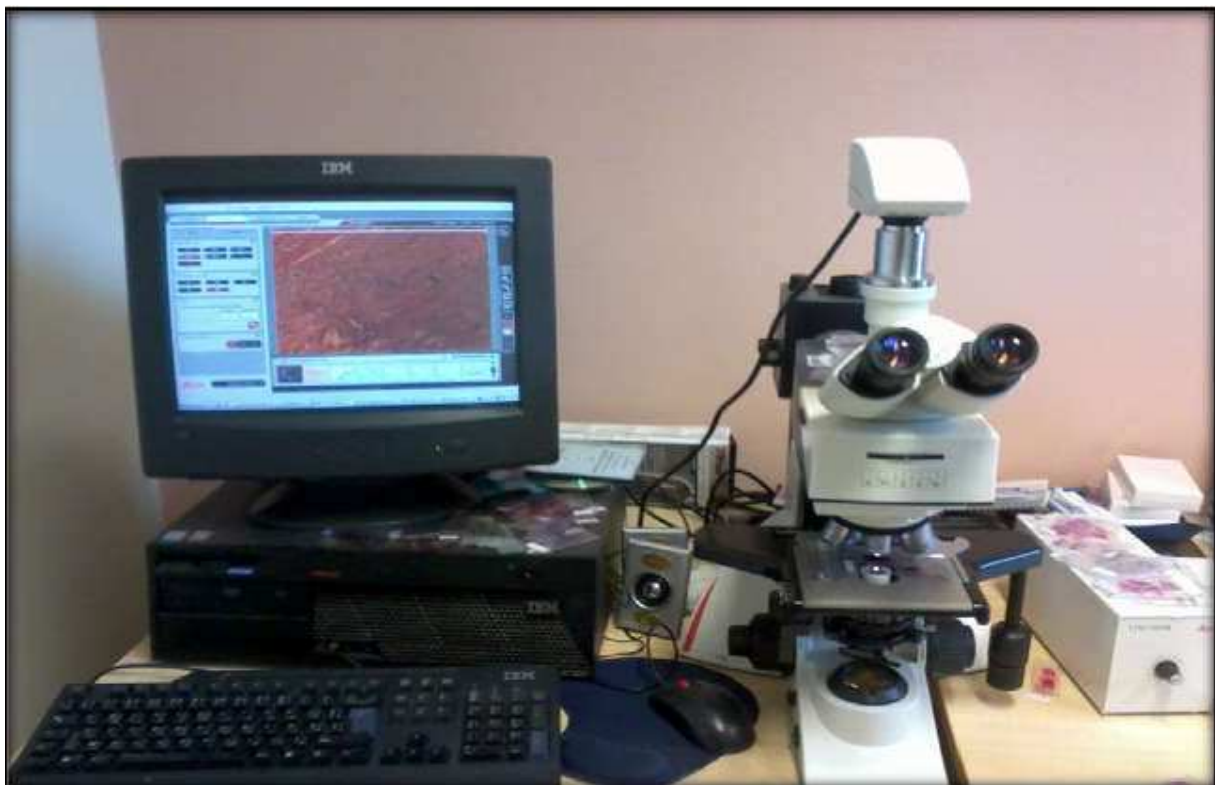


Figure 24: visualisation des lames sous microscope optique.

4. Analyse statistique :

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi tous les paramètres
Considérés ont été traités par le logiciel SPSS (2015) version v23 *64.

1. Etude rétrospective :

1.1 Dans le monde :

en 2012, le fardeau mondial du cancer s'est élevé à 14.1 millions de nouveau cas et à 8.2 millions de décès. Avec 1.4 million de cas enregistrer (soit 9.7 %), le CCR s'est classé au troisième rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnosqués, après le cancer du poumon (1.8 millions de cas, soit 13%) et celui du sein (1.7 millions de cas soit 11.9%) (82) (Fig.25).

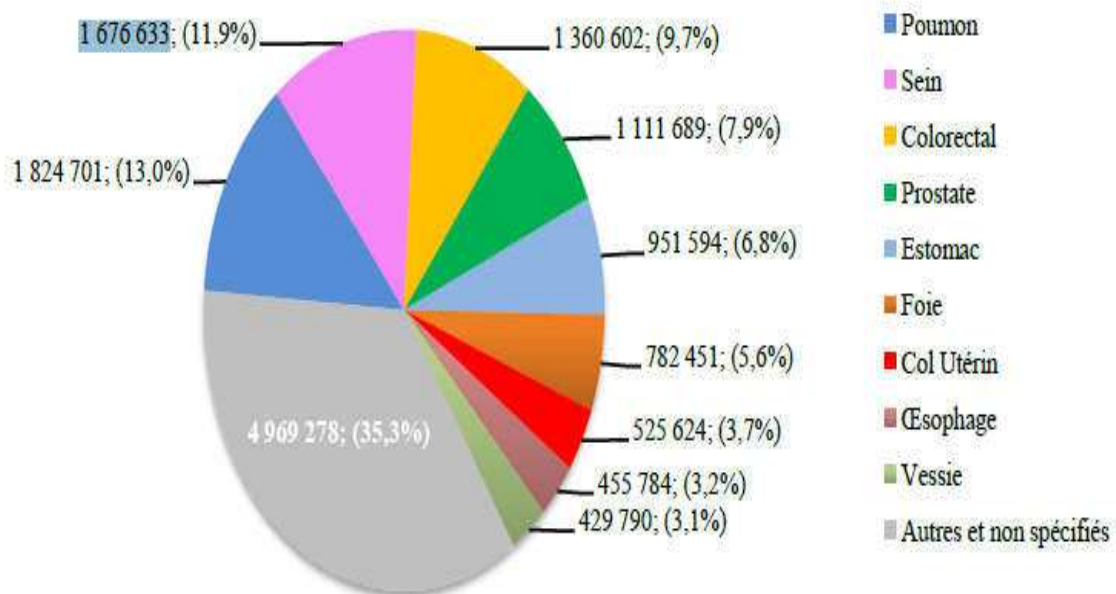


Fig. 25 : Estimation de l'incidence des cancers dans le monde en 2012.

1.2. À Constantine :

La présente étude a porté sur 150 dossiers des patients atteints du CCR, les données épidémiologiques sont présentées dans les graphes suivants :

1.2.1. Selon l'âge :

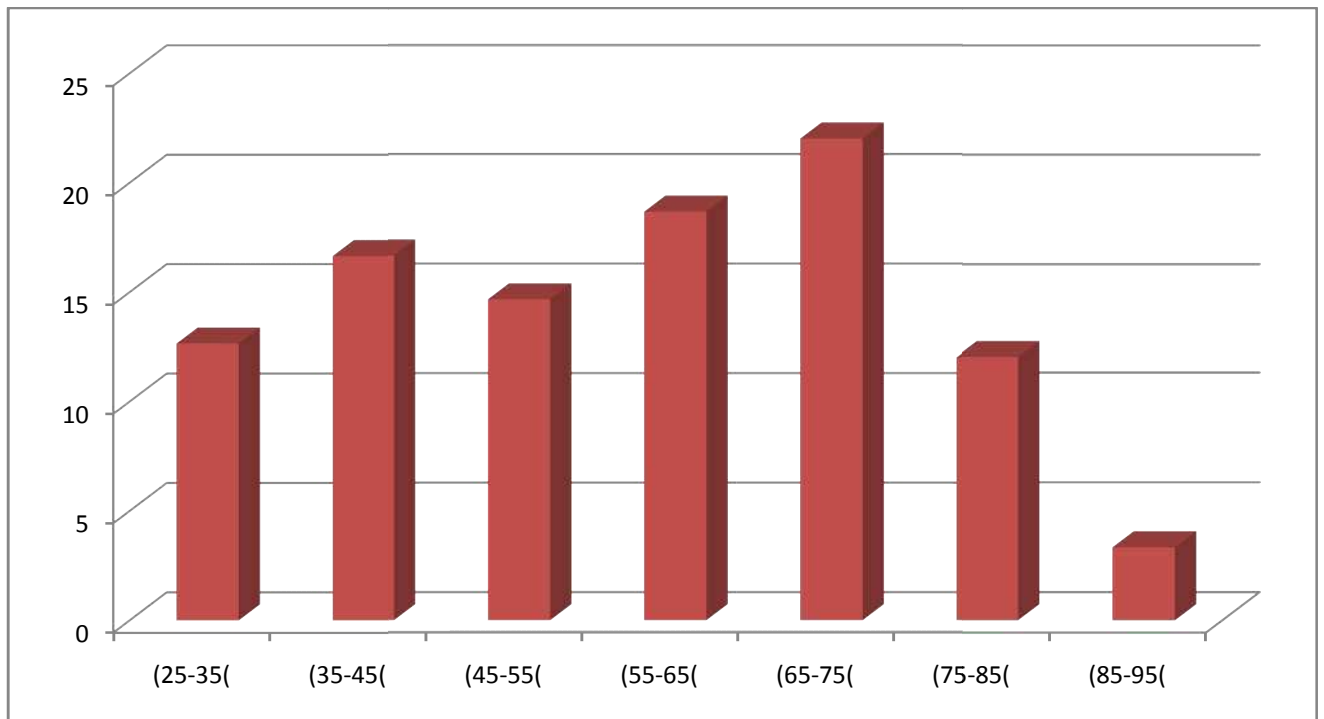


Figure 26: répartition des patients selon la tranche d'âge.

Cent cinquante patients ont été inclus dans cette étude avec des extrêmes allant de [25-95] pour les 2 sexes, dont le pic de fréquence du cancer colorectal se situe entre 65 ans et 75 ans.

1.2.2. Selon le sexe :

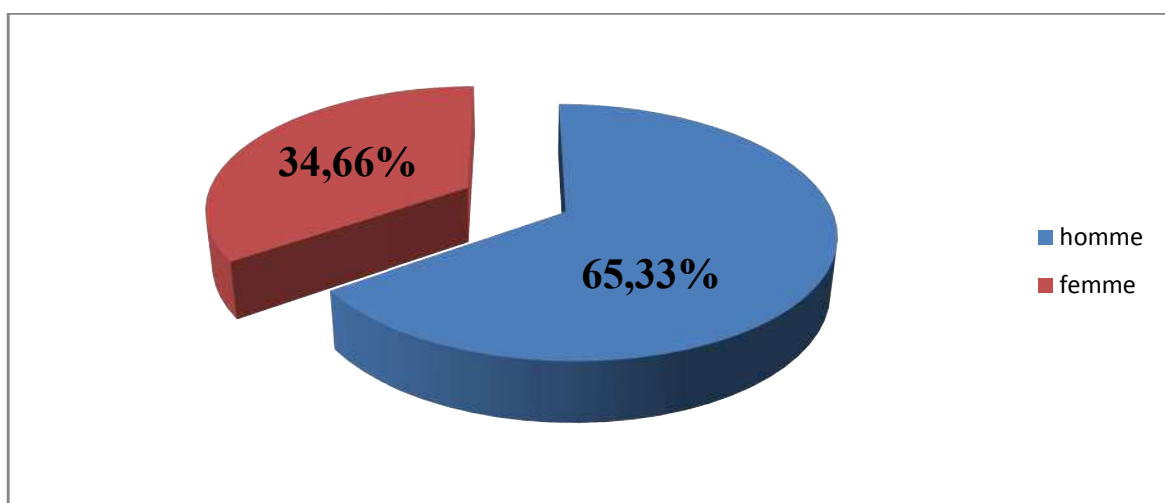


Figure 27: répartition des patients selon le sexe.

Le sexe ratio homme/femme était de 1,8 Dans notre série, le sexe masculin est le plus dominant, cette prédominance masculine est retrouvée dans 65.33%des cas.

1.2.3. Selon les antécédents familiaux (ATCDF) :

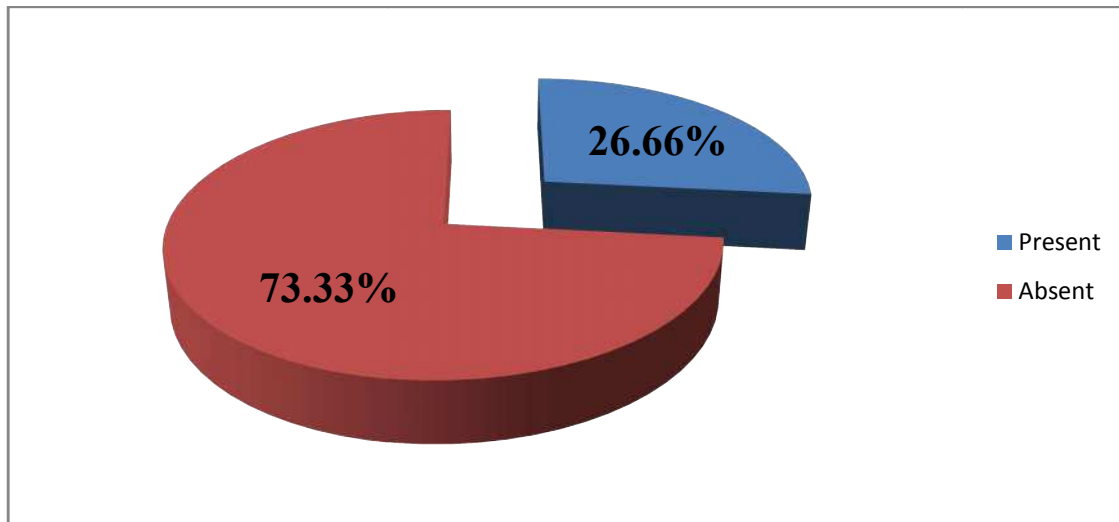


Figure 28: répartition des patients selon l'ATCDF

Nous avons noté que 26.66 % des patients ont des ATCDF, donc on ne peut pas évoquer l'aspect génétique.

1.2.4 .Selon la localisation de la tumeur :

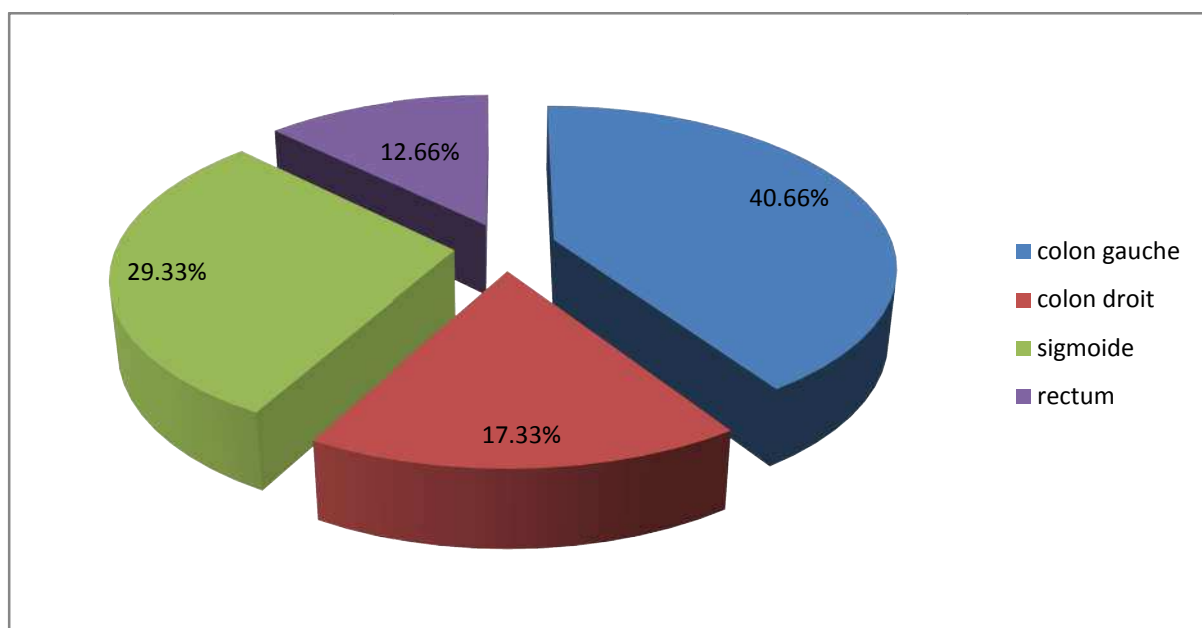


Figure 29: répartition des patients selon localisation de la tumeur

Dans notre série, le colon gauche est le site tumoral le plus fréquent 40.66 %.

1.2.5. Selon le groupage et le rhésus :

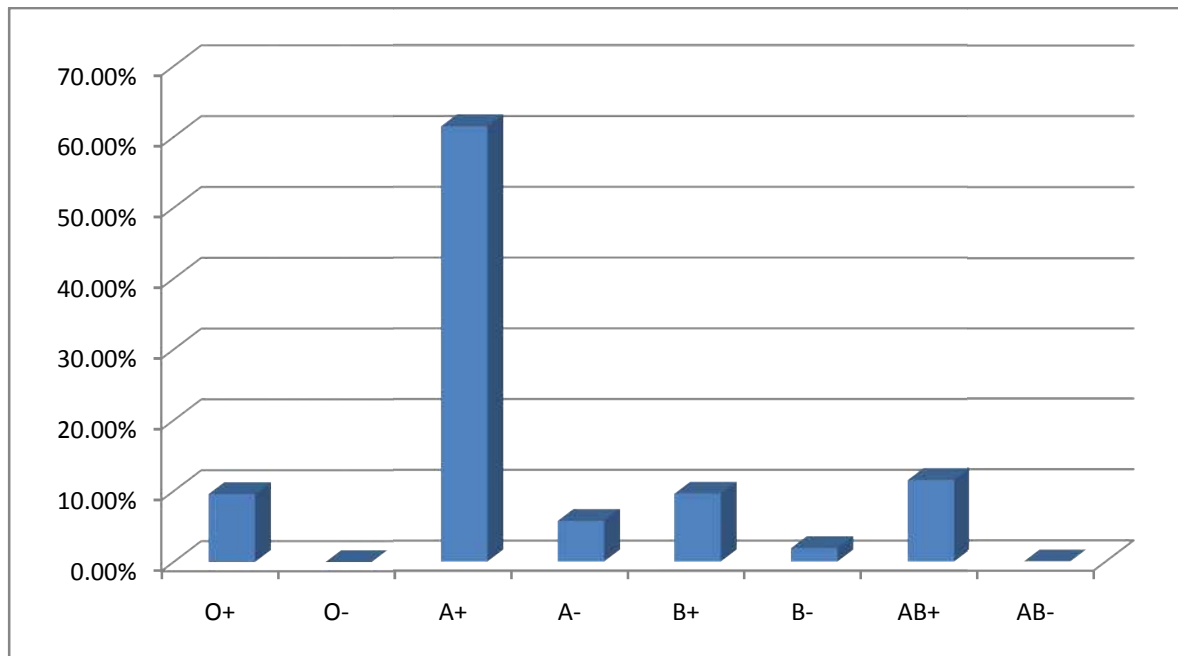


Figure 30: répartition des patients selon Le groupage et le rhésus

Dans notre série, le groupage le plus fréquent est du groupe (A+) 61.54%.

2. La population cible :

2.1. Les données épidémiologiques :

Nos résultats concernent une population de 52 patients atteints du CCR, diagnostiqués au service des urgences chirurgicales CHU Constantine en 2014, 2015 et 2016, correspondant respectivement à 12 cas en 2014, 20 cas en 2015 et 20 cas en 2016 (tous en vie actuellement), originaires de différentes wilayas. Ce travail a été réalisé pendant une période de trois mois.

Nos résultats regroupent le dosage du taux plasmatique de l'Hcy et des MT (ACE et CA19-9) de ces 52 patients ainsi que l'étude de corrélations.

2.1.1 Selon l'âge et le sexe :

Le graphique présenté ci-dessous exprime en pourcentages l'âge et le sexe du CCR chez les deux sexes de la population cible.

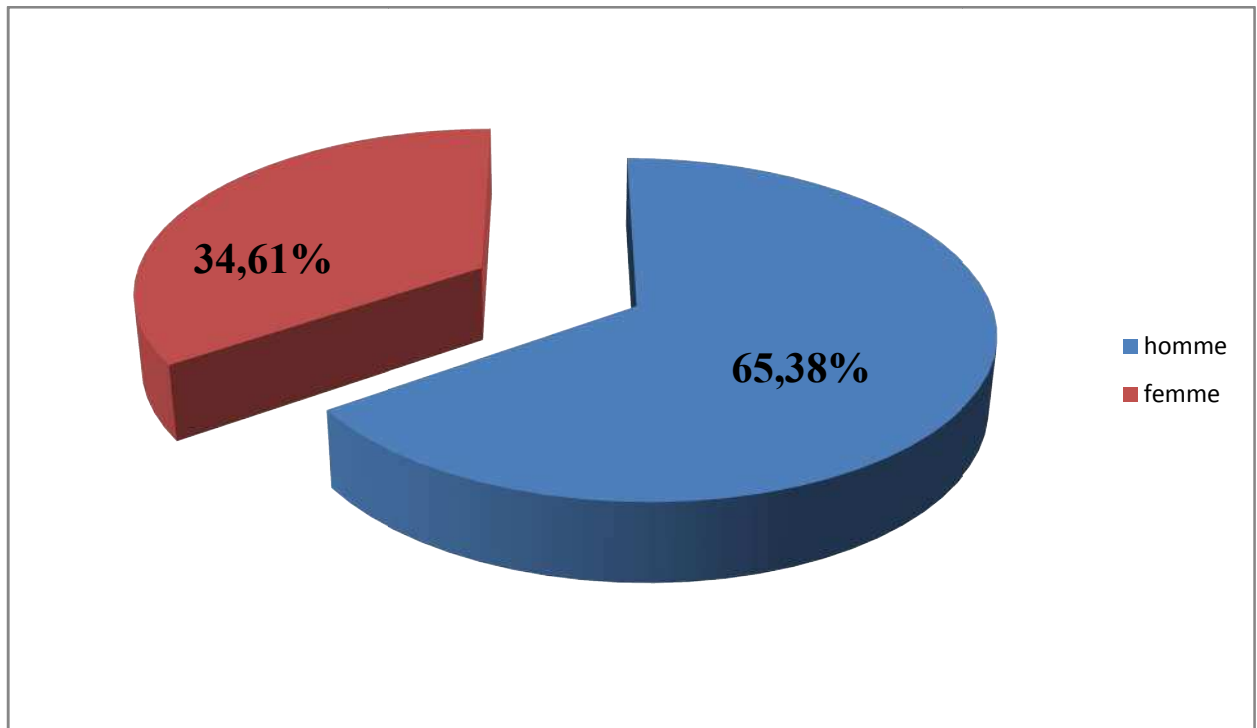


Figure 31: La répartition des sujets présentant un CCR selon le sexe.

On observe que les hommes et les femmes représentent 65.38% et 34.61% respectivement; Ces résultats obtenus durant notre étude ont montrés une prédominance d'atteinte ducancer du côlon chez les hommes que les femmes.

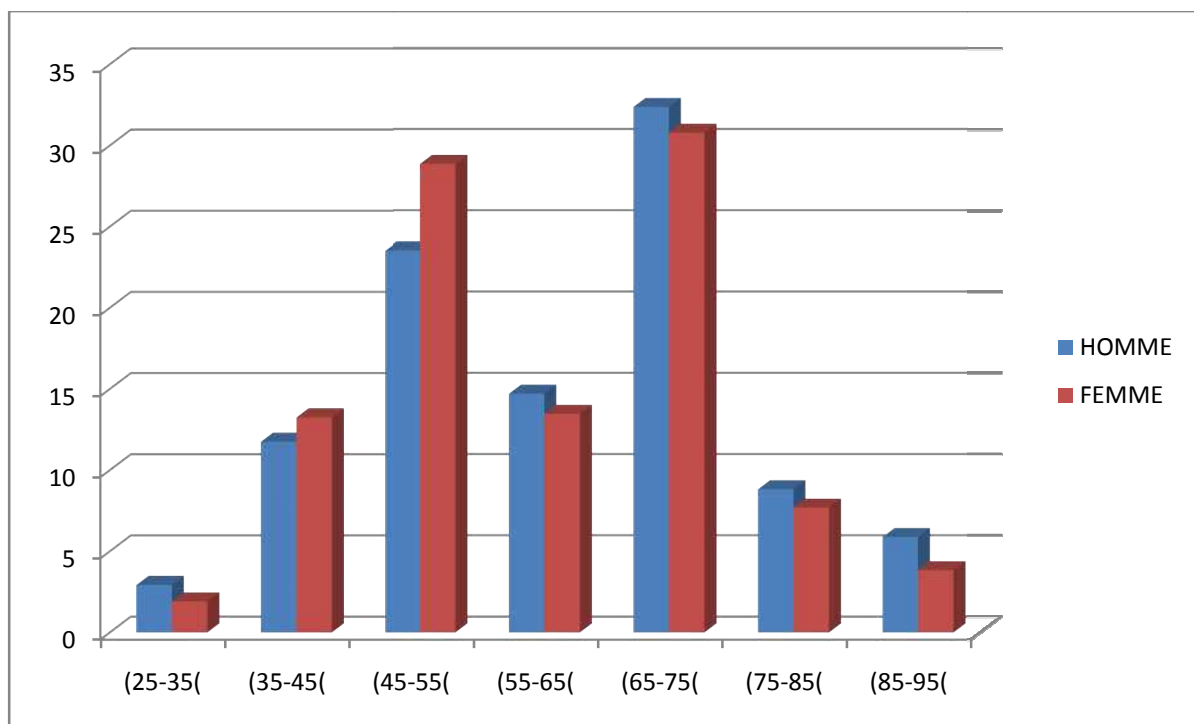


Figure 32: Répartition des malades atteints d'un CCR selon l'âge et le sexe.

En ce qui concerne la répartition selon l'âge et le sexe du CCR :

Durant notre étude et pour les deux sexes, il existe une diminution de l'atteinte par le CCR chez les femmes dans la tranche de 25-35 ans, ce qui est plus remarquable encore dans la dernière tranche, alors qu'on trouve que les hommes sont plus atteints que les femmes pour la tranche d'âge 65 à 75 ans.

Nos résultats montrent une diminution de l'atteinte par cette maladie dans la dernière tranche d'âge pour les deux sexes ce qui s'oppose avec de nombreuses enquêtes de grands effectifs.

2.1.2. Selon la localisation de la tumeur :

Le graphique présenté ci-dessous exprime en pourcentages la localisation du cancer chez la femme et l'homme confondus.

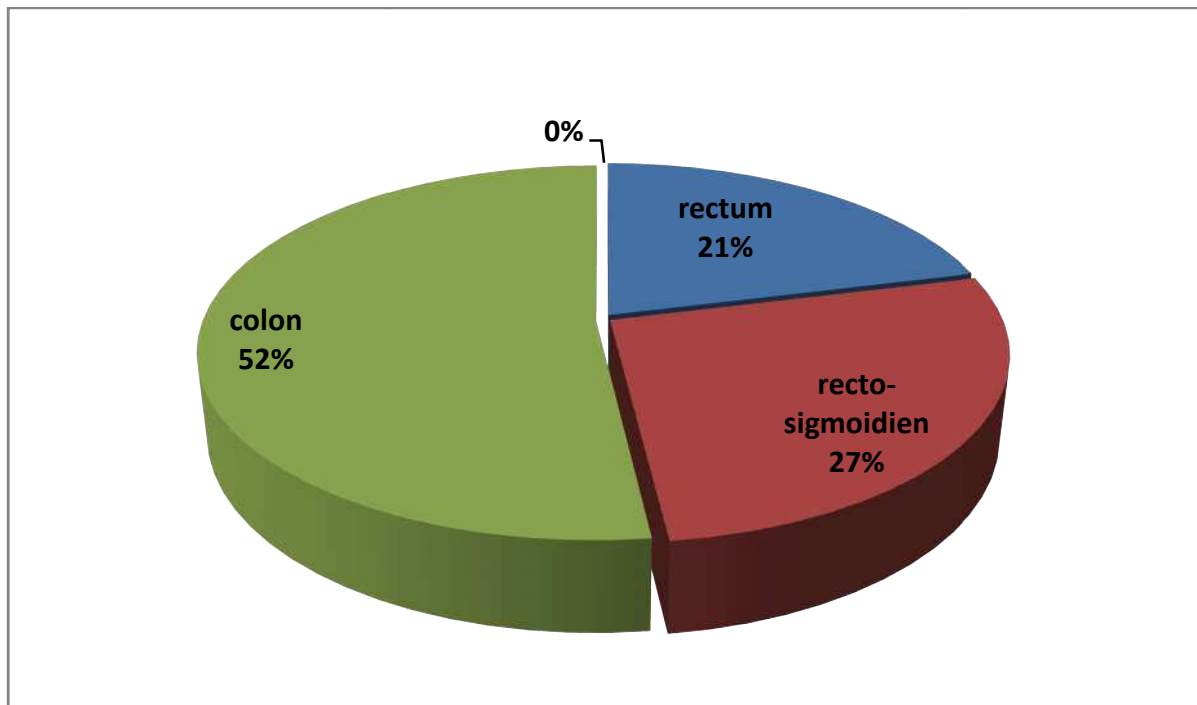


Figure 33: Répartition des sujets malades selon la localisation des tumeurs.

Concernant la localisation de ce type de cancer, nos résultats montrent que le colon gauche est touché dans 51.92% des cas, le rectum lui est à 21.15 %, quand au cancer Recto-sigmoïdien représente 26.92%.

2.1.3. Selon le stade TNM :

Le tableau et le graphique présentés ci-dessous expriment en pourcentages la classification TNM du CCR chez la femme et l'homme confondus.

Stade	Nombre des cas	Pourcentage %
Stade 0	04	7.69%
Stade I	00	0%
Stade II	40	76.92%
Stade III	08	15.38%
Stade IV	00	0%

Tableau IV : Répartition des sujets malades selon le stade TNM

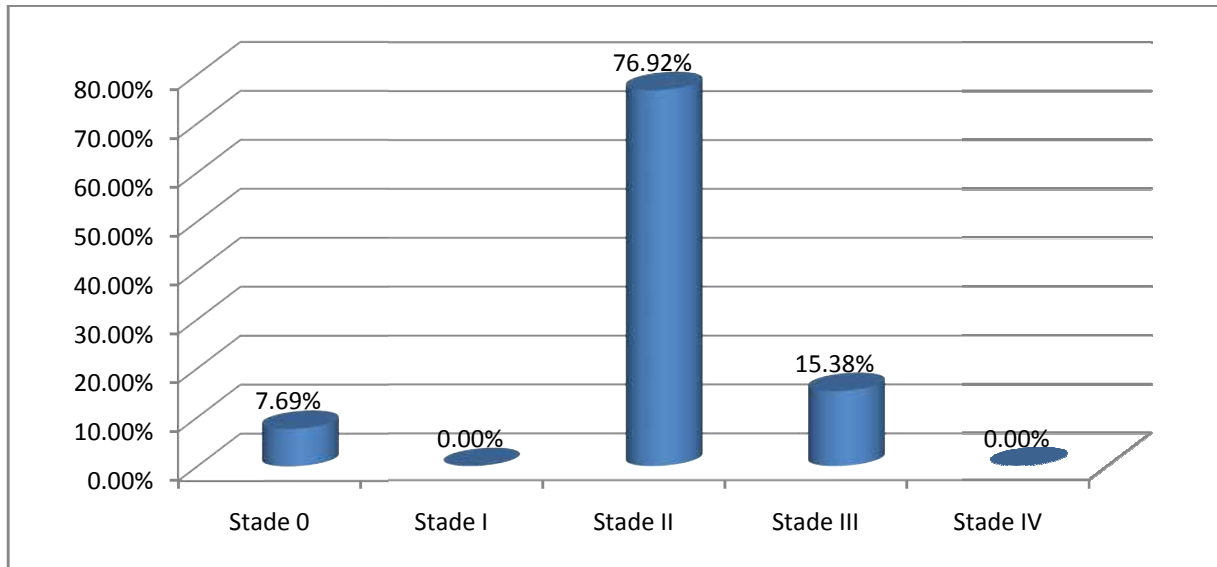


Figure 34 : Répartition des sujets malades selon le stade TNM.

Les résultats montrent que le stade II est le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage très élevé 76.92% par rapport aux autres stades.

2.1.4. Selon le type histologique de l'adénocarcinome :

Le graphique présenté ci-dessous exprime en pourcentages le type histologique de l'adénocarcinome chez la femme et l'homme confondus.

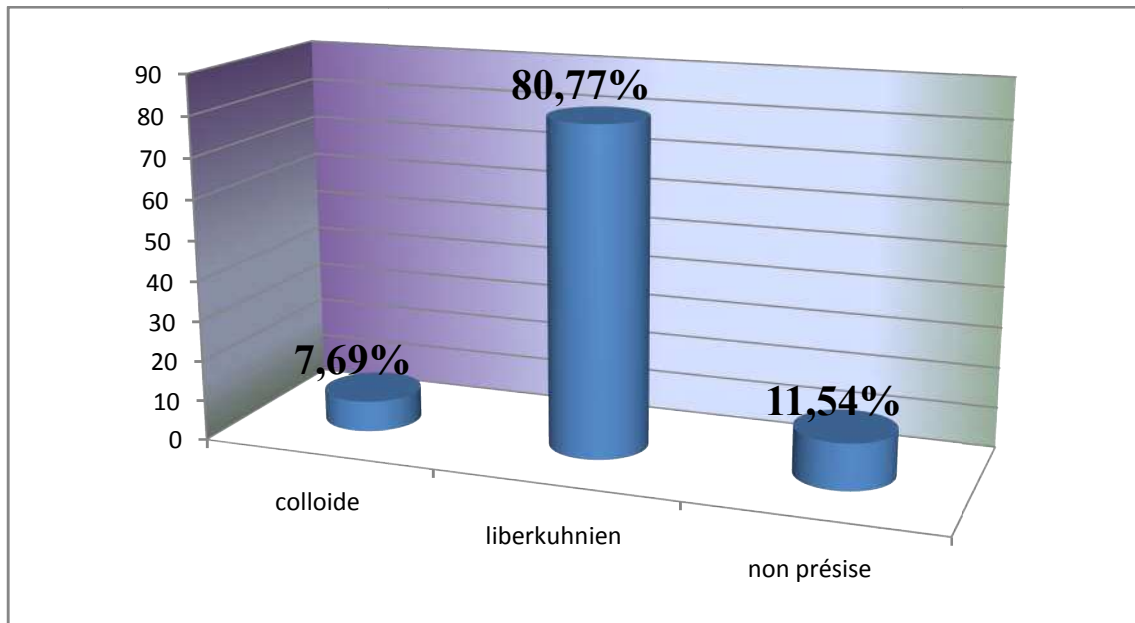


Figure 35: répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

L'étude cytopathologique montre que le type liberkuhnien est la variété la plus souvent rencontrée : 80.77%.

2.1.5. Selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome :

Le graphique présenté ci-dessous exprime en pourcentages le degré de différenciation de l'adénocarcinome chez la femme et l'homme confondus.

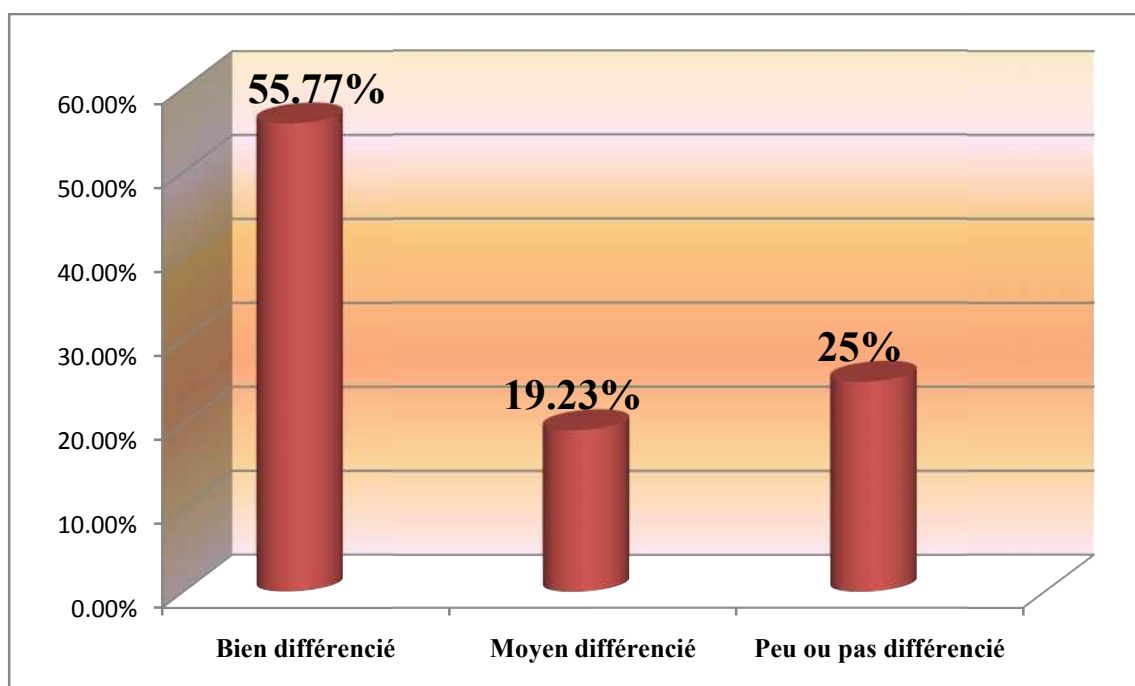


Figure 36: répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.

L'étude cytopathologique montre que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent 55.77%.

3. Etude biochimique :

3.1. Le taux de l'hcy :

Le tableau ci-dessous exprime en pourcentages le taux plasmatique de l'Hcy chez les patients atteints du CCR.

Hcy	effectifs	Pourcentage%
Control (5 - 15 $\mu\text{mol} / \text{L}$)	14	26.92%
Elevé > 15 $\mu\text{mol} / \text{L}$	38	73,07%

Tableau V : répartition des patients selon le taux plasmatique de l'hcy (N=52)

Le taux plasmatique de l'Hcy qu'il était normal dans 26.92% des cas, alors que le taux plasmatique de l'était élevé chez 38 patients 73,07%.

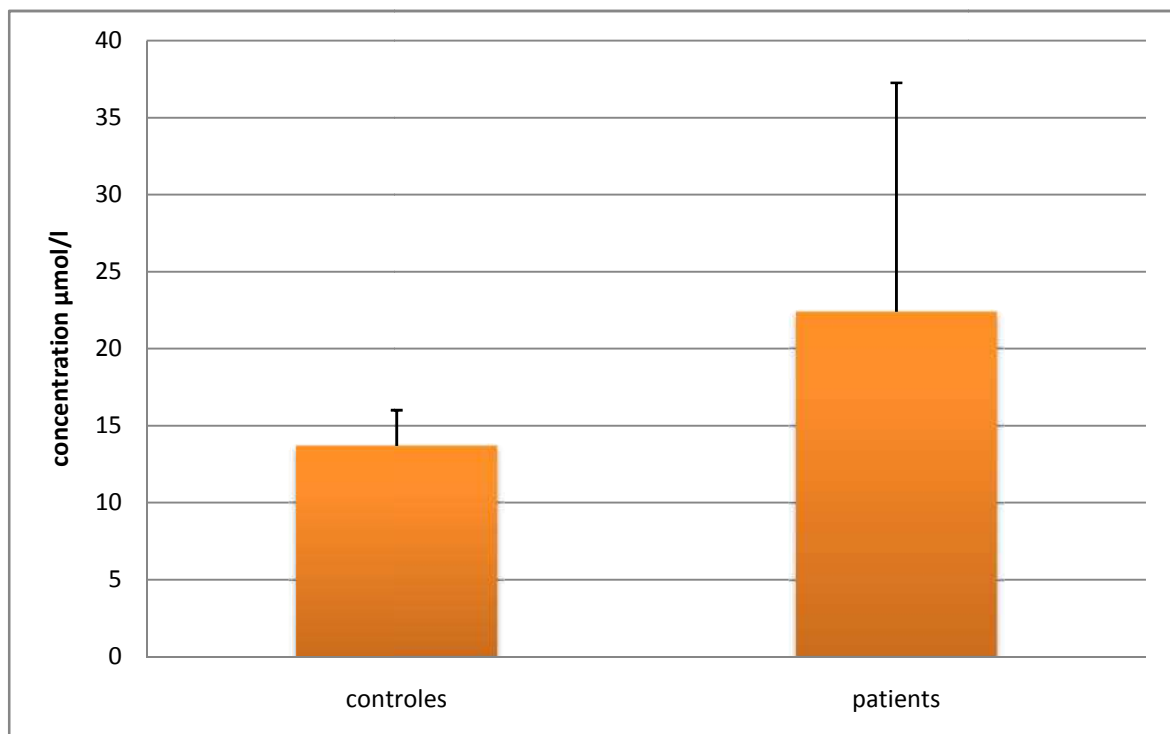


Figure 37: Le taux plasmatique de l'Hcy des patients et des contrôles.

La moyenne du taux de l'Hcy est beaucoup plus élevée (22.4 µmol /L) par rapport à la moyenne décelée chez les patients de control par contre l'écartype est considérable.

Notre résultat indique que la valeur P (0.0000) est inférieure au seuil (0.005) donc le test est significatif (P < 0.001 très forte présomption contre l'hypothèse nulle).

3.2. Le taux plasmatique de l'ACE :

Le tableau présenté ci-dessous exprime en pourcentages le taux plasmatique de l'ACE chez les patients atteints du CCR.

ACE (ng /ml)	effectifs	Pourcentage%
Normal (0 - 4 ng /ml)	10	19.23%
Elevé > 4 ng /ml	42	80,76%

Tableau VII : répartition des patients selon le taux plasmatique ACE (N=52)

Le taux plasmatique de l'ACE qu'il était normal dans 19.23% des cas, alors que le taux plasmatique de l'ACE était élevé chez 42 patients 80,76%.

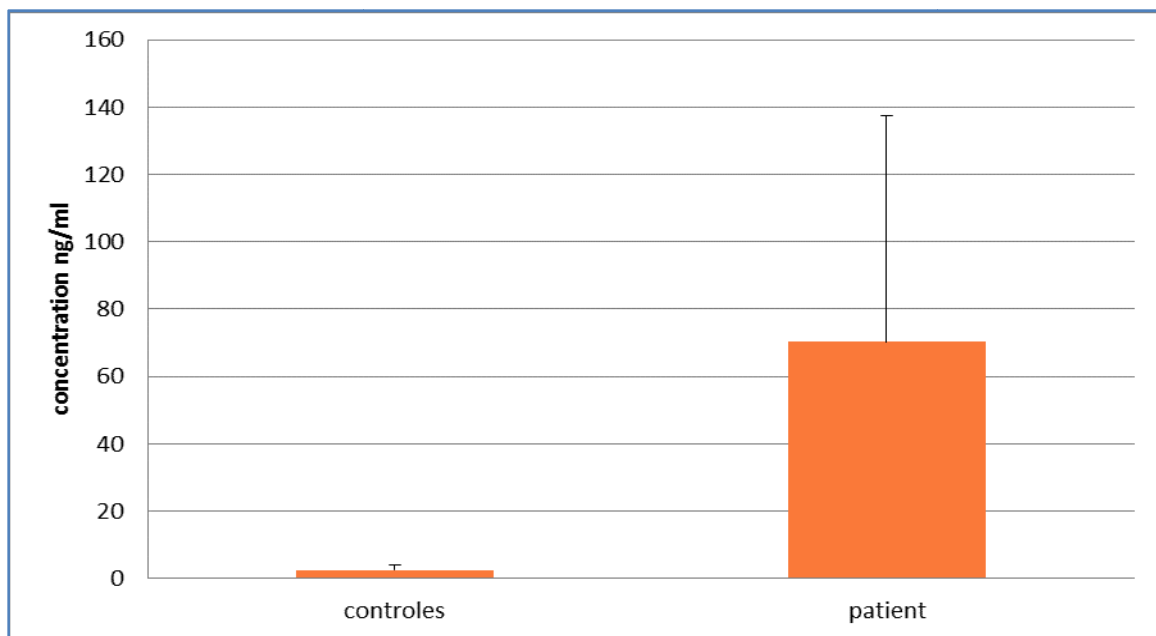


Figure 38: Le taux plasmatique d'ACE des patients et des contrôles

La moyenne du taux de l'ACE est beaucoup plus élevée (70.23ng /ml) par rapport a la moyenne décelée chez les patients de control par contre l'écartype est considérable.

3.3. Le taux plasmatique de CA19-9 :

Le tableau présenté ci-dessous exprime en pourcentages le taux plasmatique de CA19-9 chez les patients atteints du CCR.

CA19-9 (µg /ml)	effectifs	Pourcentage%
Normal (0 - 39µg /ml)	09	17.30%
Elevé > 39µg /ml	43	82,68%

Tableau IX: répartition des patients selon le taux plasmatique CA19-9 (N=52)

Le taux plasmatique de CA19-9 qu'il était normal dans 17.30% des cas, alors que le taux plasmatique de l'Hcy était élevé chez 43 patients 82,68%.

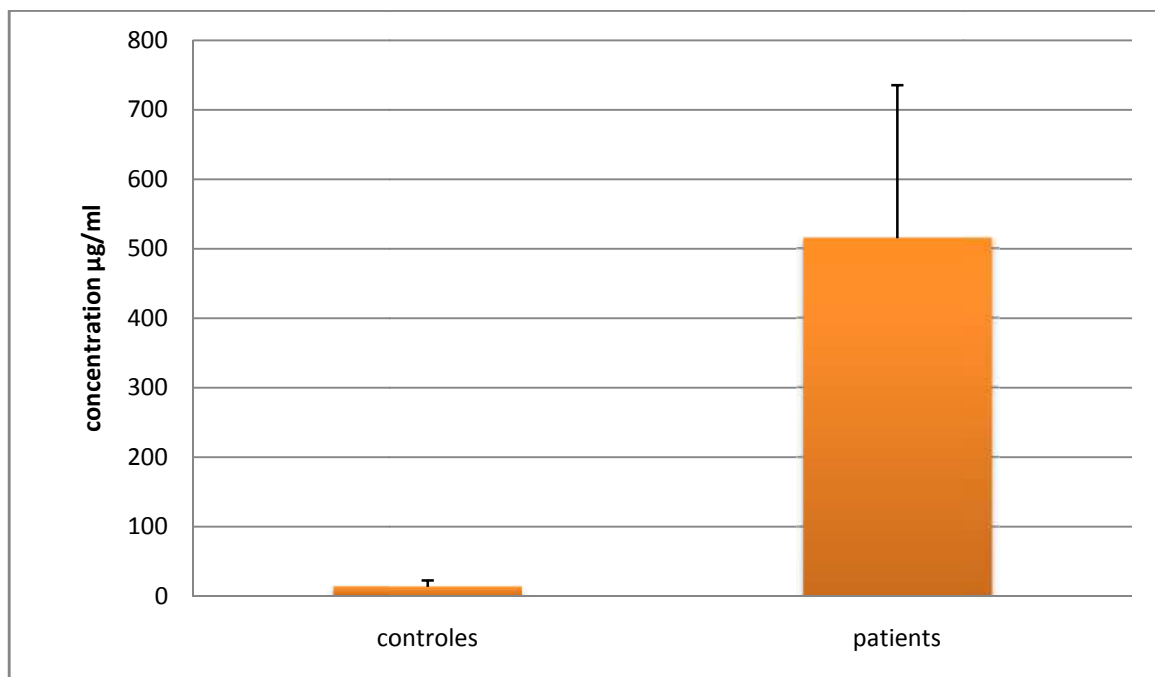


Figure 39 : Le taux plasmatique de CA19-9 des patients et des contrôles

La moyenne du taux de CA19-9 est beaucoup plus élevée (515.42 µ /L) par rapport à la moyenne décelée chez les patients de control par contre l'écartype est considérable.

4. La corrélation entre l'hcy et les MT :

4.1. La corrélation entre l'hcy et l'ACE :

		VAR00002	VAR00003
Hcy	Corrélation de Pearson	1	<u>.279</u> *
	Sig. (bilatérale)		,045
	N	52	52
ACE	Corrélation de Pearson	<u>.279</u> *	1
	Sig. (bilatérale)	,045	
	N	52	52

* La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral)

Tableau XI : la corrélation entre l'HCY et ACE.

Il existe une corrélation entre le taux plasmatique de l'Hcy et l'ACE, avec un coefficient de corrélation de 0.05.

4.2 La correction entre l' hcy et CA19-9 :

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi tous les paramètres Considérés ont été traités par le logiciel SPSS (2015).

		VAR00001	VAR00002
Hcy	Corrélation de Pearson	1	<u>.358</u> **
	Sig. (bilatérale)		,009
	N	52	52
CA19-9	Corrélation de Pearson	<u>.358</u> **	1
	Sig. (bilatérale)	,009	
	N	52	52

** La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Tableau XII: La corrélation entre l'HCY et CA19-9

Il existe une corrélation entre le taux plasmatique de l'Hcy et l'CA19-9, avec un coefficient de corrélation de 0.01.

5. Etude anatomopathologique :

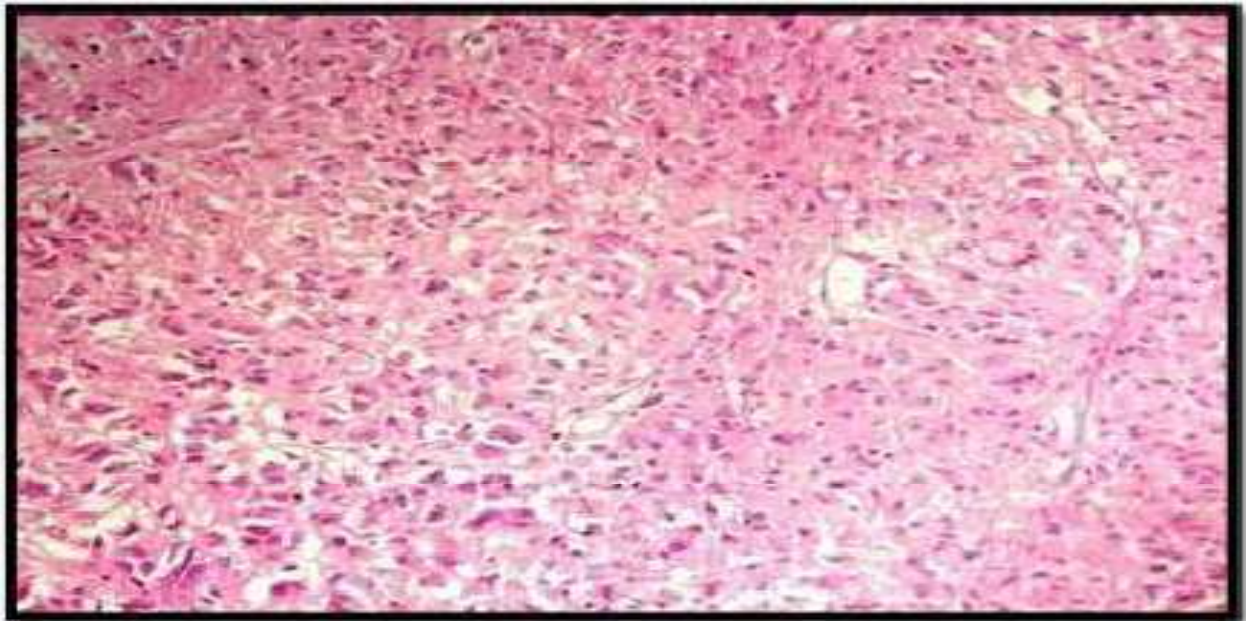


Figure 40 : ADK liberkhunien bien différencié (structure glandulaire infiltrant la musculouse de La paroi colique) (Gx20)

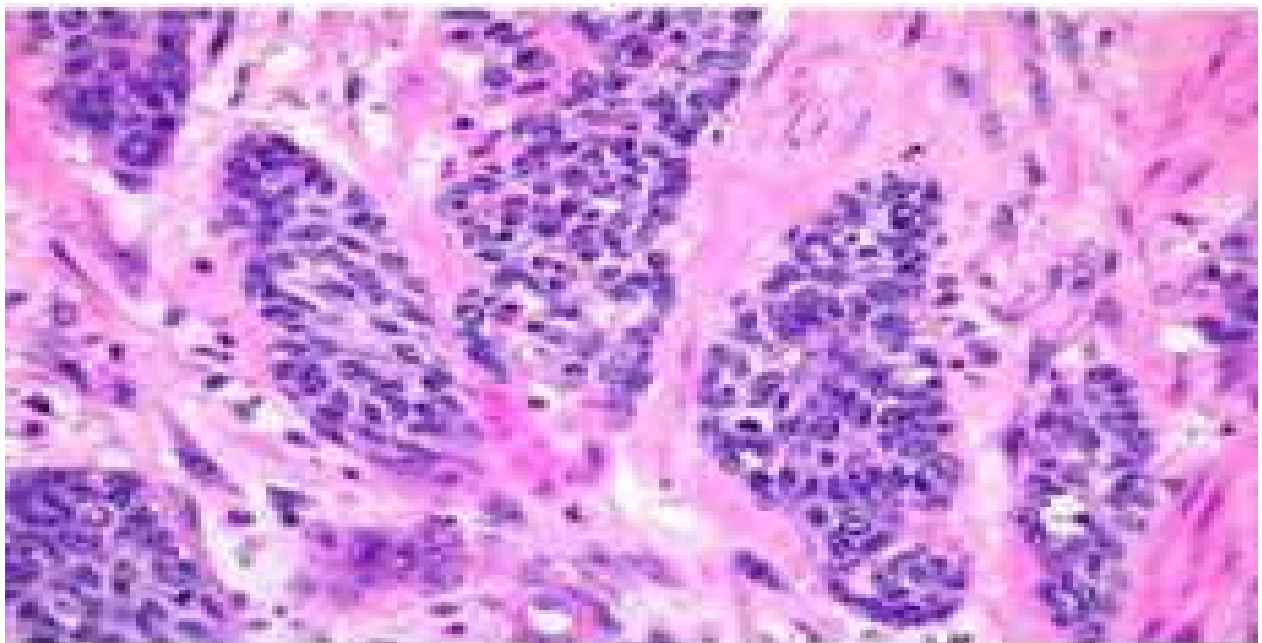


Figure 41: adénocarcinome peu différencié.

Discussion

Cette étude rétrospective et perspective regroupe 52 malades se sont repartis en 34 hommes et 18 femmes atteints du CCR dont l'âge varie entre 25 et 91 ans. Nous constatons une dominance masculine avec un sexe ratio homme / femme de 1,8. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature occidentale (70). Mais légèrement supérieure à ceux observés dans la série d'Abid et Al sex-ratio =1.1(71).

Durant notre étude et pour les deux sexes, nous n'avons trouvé quelques cas de CCR dans la tranche d'âge 25-35 ans et à la tranche d'âge 85-95 chez les femmes (Fig.36) Il existe une augmentation de l'atteinte par le CCR chez les femmes dans la tranche d'âge 45-55 ans, alors qu'on trouve que les hommes sont plus atteints que les femmes pour la tranche d'âge 65 à 75 ans.

Nos résultats montrent une diminution de l'atteinte par cette maladie dans la dernière tranche d'âge pour les deux sexes ce qui s'oppose avec de nombreuses enquêtes de grands effectifs. Celles-ci ont montré que les CCR augmentent avec l'âge pour les deux sexes après l'âge de 50 (72) (73)

Le non concordance avec nos résultats s'explique par plusieurs facteurs :

- Le nombre de notre échantillon est limité
- Les sujets âgés refusent souvent le prélèvement
- Les sujets âgés ne supportent pas la lourdeur du traitement par chimiothérapie
- Leur état de santé défectueux rend tout prélèvement difficile.
- L'état psychique du malade.
-

Concernant la localisation de ce type de cancer, nos résultats montrent que le colon est touché dans 51.92 % des cas,.

On peut donc conclure que le colon est le plus affecté par le cancer chez les deux sexes en accord avec plusieurs études, en effet environ un tiers des cas sont localisés dans le rectum, dans les derniers 15 cm du gros intestin (74). Environ 40 % des cancers touchent le rectum et 60 % le côlon, où la localisation principale est le colon gauche (75).

Les résultats montrent que le stade II est le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage très élevé par rapport aux autres stades.

La survie des patients ayant un cancer colorectal dépend de différents facteurs pronostiques dont : le stade du cancer, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, la précocité du traitement, la profondeur de l'envahissement pariétal, l'existence d'une invasion par contiguïté aux organes de voisinage. Le cancer colorectal est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce (stade I selon la classification TNM). Le taux de survie relative à 5 ans varie en fonction de la classification TNM :

- ✓ 94 % pour les cancers diagnostiqués au stade I ;
- ✓ 80 % au stade II ;
- ✓ 47 % au stade III ;
- ✓ 5 % au stade IV.

Dans notre série l'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente elle représente 80.77% de l'ensemble des adénocarcinomes. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature (80 %) (76). En revanche, la proportion des adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux) est légèrement inférieure (7.69%) à celle rapportée dans la littérature qui varie souvent entre 10% et 15% (77). Dans une proportion assez importante de cas (11.54 %) la forme histologique d'adénocarcinome n'est pas précise.

Les adénocarcinomes bien différenciés sont majoritaires dans notre série comme dans la littérature (70%-75%) (76). Ils représentent 55.77 %. Il en est de même pour les adénocarcinomes moyennement et peu ou pas différenciés ; dont les proportions sont largement supérieures à celles de la littérature, elles sont respectivement 19.23% et 25% contre 10% (77).

Dans le (CCR), l'ACE est surexprimé et on peut alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule épithéliale. L'ACE est en moyenne plus élevé chez l'homme, chez les personnes âgées et chez le fumeur ; par contre, l'âge et la race n'influencent pas sa concentration. Une augmentation est possible dans les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin. La sensibilité et les concentrations d'ACE augmentent avec le stade d'extension des CCR. Cependant, sa valeur ne permet pas de différencier les stades d'extension tumorale compte tenu des écarts types de valeurs moyennes trop importants donc la sensibilité du CA 19.9 est supérieure à celle de l'ACE dans cette pathologie mais reste modeste ce qui nous a obligés à aller chercher un autre marqueur qui donne un résultat spécifique et fiable.

Les résultats obtenus sur notre population étudiée ont montré une hyper-homocystéinémie modérée et parfois légère en comparant avec les patients de contrôle avec une valeur $p=0.0000$ inférieure au seuil (0.005) ce qui détermine la signification de notre étude.

Donc notre travail a permis pour la première fois de réaliser une étude sur la corrélation entre les MT et l'hcy dans le diagnostic du CCR où nous avons remarqué que les valeurs plasmatiques des paramètres biologiques du CA19-9 et de l'ACE sont élevées chez la plupart des patients atteints du CCR ce qui indique que le taux de CA 19-9 est élevé dans 93 % des adénocarcinomes du colon, qui sont corrélés avec celle de l'hcy.

Ce qui prouve qu'il existe une corrélation entre les taux plasmatiques des marqueurs tumoraux et l'hyper-homocystéinémie ; ce qui permet de proposer l'homocystéine comme un marqueur de surveillance dans le cancer colorectal.

Conclusion

Conclusion

En Algérie, la fréquence du cancer colorectal est en constante augmentation et se place actuellement en première position des cancers digestifs du fait du vieillissement de la population.

Quand le cancer colorectal est détecté à un stade précoce, il est guéri à 90%. Si le cancer est découvert tardivement, les chances de guérison sont beaucoup plus faibles. Le principal traitement est la chirurgie, associée avec des traitements adjuvant comme la chimiothérapie, La radiothérapie et la thérapie ciblée.

Devant une telle fréquence, et une telle gravité liée à une évolution rapide du cancer colorectal, l'apparition et le développement des différents types de marqueurs ont montré une utilité clinique très prononcée.

Récemment, plusieurs études ont montrées l'augmentation des taux plasmatiques de l'homocysteine chez les sujets cancéreux qui est associé avec des carences vitaminiques sur tout chez les sujets souffrants des maladies inflammatoire chronique de l'intestin.

D'autre part notre étude montre l'importance de l'hyper-homocysteinémie dans le risque de survenue d'un cancer colorectal chez des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, et qu'il existe une corrélation entre les taux plasmatiques des marqueurs tumoraux et l'hyper-homocysteinémie ce qui permet de considérer l'homocysteine comme un marqueur de surveillance dans le cancer colorectal.

Néanmoins cette étude doit être confirmée sur un plus grand nombre d'échantillons. Parallèlement une étude immunohistochimique est souhaitable pour détecter éventuellement une surexpression des gènes impliqués dans les proliférations anarchiques des cellules tels que :K-ras,p53 et TGF- β dans le cancer colorectal.

Bibliographie

- (1).** Faivre J, Vicari F, Gay G. Epidémiologie et prévention du cancer colorectal. Springer digest (2001) :287-97.
- (2).** Fabre E, Spano JP, Atlan D, Braud A.C, Mitry E, Paniset Faivre J.(2000).Cancer of the colon : an update. Bull. cancer .suppl, 4 :5-20) (Fabre E et al ;2000
- (3).** Phelip JM, Ducros V, Faucheron JL, Flourie B, Roblin X. Association of hyperhomocysteinemia and folate deficiency with colon tumors in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:242—8.
- (4).** PROST.P, YCHOU.M, AZRIA.D, ET TOPART.DbMarqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal. Encyclo.Méd Chir, Gastroentérologie, 9-014-C-10, 2002,9
- (5).** SAMALIN-SCALZI.E, YCHOU.M Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal. EMC, Gastro-entérologie, 9-000-E-22,2009
- (6).** Marieb E N. le système digestif et le métabolisme Principe d'anatomie et de physiologie. Ed du Renouveau Pédagogique Inc. (2008) : 495-435.
- (7).** Maqbool A Structure, and desorders.colon.encyclopediaof human1 (2013):378-396
- (8).** Silverthorn DU. Physiologie humain : une approche intégrée. Pearson : 4ème Ed (2007)
- (9).** Schäffler A, Menche N. Système digestif, nutrition et métabolisme. Anatomie Physiologie . Ed Maloine (2004) 18 :322-361
- 10).** Lodich H, Berk B, Matsudaira B. Basic Molecular Genetic Mechanisms : Basic Transcriptional Mechanism Biologie moléculaire de la cellule. Ed.Masson boeck (2005) 7: 156- 167.
- (11).** Rouvière H. (1981). Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Le côlon. 11ème édition Masson.
- (12).** Chevret JP, Gadlewski G. (2000).Anatomie clinique, Chapitre 22, P : 347-365.
- (13).** Chin I.D, Paun B.C . Colorectal cancer: Anatomy and Staging. Kelsen D.P.,Daly J.M., Kern S.E., Levin B., Tepper J.E.,& Van Cutsem E.(eds.). Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. (2 nd Edition).Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2008) 42:567-579.
- (14).** Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell. (1992). Cancer Incidence in Five Continents, vol 6 IARC Scientific publications, lyon, n°120.
- (15).** (<http://www.creapharma.fr/N43209/cancer-colorectal.html>).
- (16).** Une mise à jour de la recommandation a été publiée en 2011. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>

- (17).** Devesas S, Blot W, Stone B, Miller B, Tarone R, Fraumeni J « Recent cancer trends in the united states » J Nalet, Cancer Inst 2000 ; 87 : 1775 - 82.
- (18).** Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milon C, Olschwang S, et al. « Clonosopic screening of first degree relatives of patients with large adenomas increased risk of colorectal tumors ». Gastroenterology 2007; 133: 1086 - 92.
- (19).** Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. (1997). Crohn's disease and cancer., N Engl J Med; 289: 1099-1103.
- (20).** Olschwang S, Thomas G. (1997).Cancer colorectal : peut-on identifier les sujets à risque ? Hepatogastro ,4 (S2): 39-43.
- (21).** HERESBACH.D, HERESBACH LE BERRE.N Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques : une lésion précancéreuse à dépister ? 1998
- (22).** HERESBACH.D, D'ALLIUM.P-N, HERESBACH LE BERRE.N, CORBINAIS.S, PAGENAUL.M, BRETAGNE.J-F, Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques Hépatogastro, Avr 2003 ; 10 (2) : 129-40
- (23).** ALAN.S, LOWE.J Anatomie pathologique générale et spéciale ; page : 231-232 De Boeck ; 1997
- (24).** JULIE. C (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne) Anatomie pathologique : Polypes et cancers coliques Edition juillet 2008
- (25).** CATHERINE.DO Thèse doctorat en Biologie-Santé : Université Toulouse III Paul Sabatier : 2011
- (26).** LULLOTE.J, SOBHANI.I Proctologie ; page : 502 Estem ; Janvier 1996
- (27).** BOSSET.J-F, ROUANET.P Cancer colorectal Edition 2005 (polycopié national de cancérologie)
- (28).** Collège Français des pathologistes (CoPath) Histoire naturelle du cancer 2011-2012
- (29).** Université Pierre et Marie Curie (Faculté de médecine) Service d'anatomo-pathologie du CHU Pitié-Salpêtrière
- (30).** MORERE.J-F, MITRY.E Les cancers digestifs des sujets âgés ; page : 26 Springer, Avr2010
- (31).** colorectal PARHAM.P Le système immunitaire ; page : 361France : Groupe de Boeck ; 2003
- (32).** ROUGIER.P, MITRY.E, DOMINGUEZ.S, TAIEB.J Les cancers digestifs ; pages : 24-25 Springer ; Mars2006

(33). mitose LAMORIL.J, DEYBACH.J-C, BOUIWEGARENE.P L'instabilité des microsatellites dans le cancer du colon Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, August 2006 ; 21(4) : 211-222

(34). BIANCHINI.L Epigénétique et cancer : Les thérapies épigénétique porteuses d'espoir pour le traitement du Cancer My Science Work, January 2012

(35). TORRISANI.J, LOPEZ.F Méthylation de l'ADN et régulation épigénétique des cancers John Libbey Eurotext, 2003 ; 10 (6) : 455-67

(36). Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345:690-2.

(37). Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1670-6.

(38). National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Disponible à www.cancer.gov/. Consulté le 6 octobre 2011.

(39). Classification TNM et EN STADES (UICC, AJCC 2010. 7ème édition)

(40). AMERICAN CANCER SOCIETY Colorectal Cancer Edition May 2009

(41). Howe,J.R., Roth,S., Ringold,J.C., Summers,R.W., Jarvinen,H.J., Sistonen,P.,Tomlinson,I.P., Houlston,R.S., Bevan,S., Mitros,F.A., Stone,E.M., and Aaltonen,L.A. (1998) Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. Science 280:1086-1088.

(42). Abid I, Ali Benamara F, Bouaza A, Lachouri A. « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas » Santé Maghreb. Com.

(43). Svrck M, Cervera P, Hamelinb R. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». Revue francophone des laboratoires (2011) 428 :29-41

(44). Robert S, Bert H, Richard M. Cancer colorectal. Précis de médecine. (2013): 617-625.

(45). Medina P J, Davis L E .Colorectal cancer . Dans: Dipiro JT,rédacteurs . Pharmacotherapy : a patho physiologic approach. 6e Ed. New York : Mc Graw-Hill (2005) :2383 - 2419.

(46). National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Disponible à : www.cancer.gov/. Consulté le 6 octobre 2011

(47). DALY-SCHVEITZER.N Suivi médical du patient traité pour un cancer ; page : 21-22
Elsevier Masson ; juin 2011

(48). MADELAINE.I, FAURE.P, BERTHOU.J Pharmacie clinique et thérapeutique ; pages :
629-630 Elsevier Masson ; 2008

(49). Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus
coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* (2006) 314; 268-74.

(50). Rougier P. (2004). «Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les
traiter» *La Revue du praticien*, 54 : 133 – 142.

63(51). N. GIRS, D. GIET. LE DOSAGE DE L’HOMOCYSTÉINE INTÉRESSE-T’IL LE
MÉDECIN GÉNÉRALISTE ?. *Rev Med Liege* 2006; 61 : 5-6 : 352-361

(52). Régis L. Tissu osseux et hyperhomocystéinémie Bone tissue and hyperhomocysteinemia
.2009 ; 390–396.

(53). Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J
Pediatr* 1998;157(suppl. 2):S40—4.

(54). Blacher Czernichow S, Horellou MH, et al. Homocysteine, acide folique, vitamines du
groupe B, et risque cardiovasculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:145—52.

67(55). Demuth K, Drunat S, Paul JL, Moatti N. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.
Med/Sci. 2000; 16 : 1081-1083.

(56). Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Szapska B, et
al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration. *Eur J
Ophthalmol* 2005;15:764—7.

(57). Romagnuolo J, Fedorak RN, Dias VC, Bamforth F, Teltscher M.
Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a cross-
sectional study. *Am J
Gastroenterol* 2001;96:2143—9.

(58). Roblin X, Germain E, Phelip JM, Ducros V, Pofelski J, Heluwaert F, et al. Factors
associated with hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease: prospective study in
81 patients. *Rev Med Intern* 2006;27:106—10.

(59). Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer.
Hepatogastroenterology 2000;47:57—70.

(60). Weinstein SJ, Ziegler RG, Selhub J, Fears TR, Howard D, Strickler HD, et al. Elevated
serum homocysteine levels and increased risk of invasive cervical cancer in US women.
*Cancer
Causes Control* 2001;12:317—24.

(61). JEAN-CHARLES.S, VIGNOT.S, MASSARD.CH, MIR.O Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer John Libbey Eurotext ,26 Avril 2013 ,486 pages (41)

(62). BOLLA.M, MARTIN.P Les marqueurs tumoraux Paris : Masson, 1989

(63). Utilisation des marqueurs tumoraux en pratique clinique R. Zenhäusern, Institut Central (ICHV), Sion

(64). ECHE.N Marqueurs des cancers digestifs : colon-rectum, pancréas, foie Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2004 ; 19 : 279–285

(65). GAUCHEZ.A-S, BRANDI.F-X Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colorectal Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2005 ; 29 (2)

(66). RIEDINGER.J-M Intérêt des marqueurs tumoraux : quelles places pour l'ACE, et le CA15-3 Médecine Nucléaire, 2010 ; 34 : 44–51

(67). DESBENE.C, GAILLARD.O Caractéristiques immun analytiques de l'Antigène carcino-embryonnaire Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2013; 28: 378-385

(68). ECHE.N, PICHON.M-F, QUILLIEN.V, GORY-DELABAERE.G, RIEDINGER.JM, BASUYAU.J-P, et al Standards options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer Bull Cancer, 2001; 88:1177-206

(69). BELLET.D, MLIKA-CABANNE.N, BEDENNE.L, BRUN.B, DEMEAUX.J-L, LORIMIER.G, et al Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux ANAES, 1997

(70). Barth X, Leclercq T. (1997). « Cancer du côlon ». *La Revue du Praticien*, 47 : 1575 – 1581

(71). Abid I, Ali Benamara F, Bouaza A, Lachouri A. « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas » Santé Maghreb. Com.

(72). Société Nationale Française de Gastroentérologie .cancer du côlon (gros intestin), septembre 1999.

(73). A Schoensta, MD Colon Cancer Statistics. American Cancer Society. 31 mars 2008.

(74). le cancer du colon et du rectum, carcinome colorectal. ligue suisse contre le cancer, Berne 2008.

(75). J. Samson et J-P. Carrel. Cancer et Genetique : determination des sujets a Risque

(76). Barth X, Leclercq T. (1997). « Cancer du côlon ». *La Revue du Praticien*, 47 : 1575 – 1581

(77). Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, Calan I, Danquechin DE. (2003) « Cancer du côlon »
Encycl méd Chir, Gastro-entérologie, 9-068-A-10, P18.

Annexe

Annexe 01 :

Tranches d'âge	Nombre	Fréquence
[25 - 35 [19	12.66%
[35 - 45 [25	16.66%
[45 - 55 [22	14.66%
[55 - 65 [28	18.66%
[65 - 75 [33	22%
[75 - 85 [18	12%
[85 - 95 [05	3.33%

Tableau IV: Répartition des patients en fonction de l'âge (N=150)

Annexe 02 :

Le sexe	Nombre	Fréquence
Homme	98	65.33%
Femme	52	34.66%

Tableau V: Répartition des patients selon le sexe (N=150).

Annexe 03 :

ATCDF	Nombre des cas	Pourcentage
Présent	40	26.66%
Absent	110	73.33%

Tableau VI : répartition des patients selon l'ATCDF (N=150)

Annexe 04 :

Localisation	Nombre des cas	Pourcentage
Colon gauche	61	40.66%
Colon droit	26	17.33%
Sigmoïde	44	29.33%
Rectum	19	12.66%

Tableau VII: répartition des patients selon la localisation de la tumeur (N=150)

Annexe 05 :

groupage		Nombre des cas	Pourcentage %
O	O+	05	9.62%
	O-	00	0%
A	A+	32	61.54%
B	B+	05	9.61%
	B-	01	1.92%
AB	AB+	06	11.54%
	AB-	00	0%

Tableau VIII : répartition des patients selon le groupage

Annexe 06 :

Le sexe	Nombre	Fréquence
Homme	34	65.38%
Femme	18	34.61%

Tableau IX : Répartition des patients selon le sexe (N=52).

Annexe 07 :

Tranches d'âge	Homme		Femme		Total	
	n	%	n	%	n	%
[25 - 35 [01	2.94%	00	0%	01	1.92%
[35 - 45 [04	11.76%	03	16.66%	07	13.26%
[45 - 55 [08	23.52%	07	38.88%	15	28.84%
[55 - 65 [05	14.70%	02	11.11%	07	13.46%
[65 - 75 [11	32.35%	05	27.77%	16	30.76%
[75 - 85 [03	8.82%	01	5.55%	04	7.69%
[85 - 95 [02	5.88%	00	0%	02	3.84%
Total	34	100%	18	100%	52	100%

Tableau X: représente la répartition des patients selon l'âge et le sexe (N=52)

Annexe 08 :

Localisation	Nombre des cas	Pourcentage %
Colon gauche	27	51.92%
Recto-sigmoïde	14	26.92%
Rectum	11	21.15%

Tableau XI: Répartition des sujets malades selon la localisation de la tumeur

Annexe 09 :

Type histologique de l'ADK	Nombre des cas	Pourcentage
Colloïde	04	7.69%
liberkuhnien	42	80.77%
Non précise	06	11.54%

Tableau XIII : répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome (N=52)

Annexe 10 :

Degré	Nombre des cas	Pourcentage
Bien différencié	29	55.77%
Moyen différencié	10	19.23%
Peu ou pas différencié	13	25%

Tableau XIV: répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome (N=52)

Fiche de renseignements du patient

Année	N° de Dossier.....
Nom	Prénom:.....
Date et lieu de naissance	Age :.....
Etat civil.....	Nbre d'Enfants:.....
Adresse :.....	Tel.....
Origine ethnique:.....	Fonction :.....

Caractéristiques cliniques au diagnostic:

Diagnostic de la maladie :.....
Age au moment du diagnostic:..... Année de diagnostic.....
Diabète : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Dyslipidémies : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Maladies cardiovasculaires : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Type de maladie.....
Autres ATCD personnels.....

Analyses biologiques

CA19:9.....ACE.....	Autres
Examens cliniques:	
Endoscopie:.....	
Echo/ Scanner :.....	
Thérapie et traitements:	
Chirurgie seule	
Chirurgie + CT	CT seule :.....
Chirurgie +CT+ RT:.....	RT seule :.....
Durée du traitement.....	
Nbre de cures:.....	

Caractéristiques tumorales

A- Données macroscopique :	
- Localisation tumorale :	rectum <input type="checkbox"/> colon sigmoïde <input type="checkbox"/> colon gauche <input type="checkbox"/>
	colon transverse <input type="checkbox"/> colon droit <input type="checkbox"/>
- Aspect :	bourgeonnant <input type="checkbox"/> infiltrant <input type="checkbox"/> plan <input type="checkbox"/>
- Polypes synchrones :	Absents <input type="checkbox"/> présents <input type="checkbox"/>
- Métastases synchrones :	Absentes <input type="checkbox"/> présentes <input type="checkbox"/>
	Localisations :.....
B- Données histologiques :	
- Type d'adénocarcinomes :	bien <input type="checkbox"/> moyennement <input type="checkbox"/> peu différencié <input type="checkbox"/>
- Envahissement en profondeur :	Intramuqueux (Tis) <input type="checkbox"/>
	Limité à la sous muqueuse (T1) <input type="checkbox"/> Limité à la musculuse (T2) <input type="checkbox"/>
	Envahissement à la sous séreuse (T3) <input type="checkbox"/>
	Envahissement de séreuse ou à des organes de voisinage(T4) <input type="checkbox"/>
- Extension ganglionnaire :	
	Nombre de ganglions prélevés <input type="checkbox"/> Nombre de ganglions envahis <input type="checkbox"/>
- Stades pTNM :

RECHERCHE DE CORRÉLATION ENTRE LE TAUX PLASMATIQUE DE L'HOMOCYSTEINE ET LE TAUX DES MARQUEURS TUMORAUX UTILISÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DU CANCER COLORECTAL

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie-Oncologie

La fréquence du cancer colorectal est en croissance progressive dans notre population Algérienne. Les risques de cette maladie sont liés à plusieurs facteurs dont l'alimentation joue un rôle important dans la survenue de ce type de cancer.

L'homocystéine est une molécule issue du métabolisme de la méthionine pourrait induire des mutations au niveau de gènes de la cellule causant des surexpressions qui auraient comme conséquence des proliférations anarchiques et incontrôlées des cellules.

Récemment, plusieurs études ont montrées l'augmentation des taux plasmatiques de l'homocystéine chez les sujets cancéreux qui est associée avec des carences vitaminiques sur tout chez les sujets souffrants des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, semble jouer un rôle dans la survenue d'un CCR

Notre travail a permis pour la première fois de réaliser une étude sur la corrélation entre les MT et l'hcy dans le diagnostic du CCR où nous avons trouvé que les valeurs plasmatiques des MT et de l'hcy sont corrélées chez les patients atteints du CCR.

Ce qui permet de considérer l'homocystéine comme un marqueur de surveillance dans le cancer colorectal.

Mots clés : hcy, MT, CCR, ADK

Laboratoire de recherche : Laboratoire de recherche de l'ENSB
Laboratoire de Biochimie CHU Constantine
Laboratoire d'anatomopathologie EPH d'ELKHROUB

Jury d'évaluation :

Président du jury : *melle Elouar.I* (Maitre de Conférence A- UFM Constantine),
Rapporteur : *Mme NAIMI.D* (Professeur à l'école Nationale Supérieure de Biotechnologie- Constantine)
Examineur : *Mr KHANAOUIL.R* (Docteur et Chef d'unité de service des Urgences Chirurgicales CHU- Constantine)

Date de soutenance : 12/06/2016