



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 عاوم الطبيعة و الحياة

Département : 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 d'homocystéine et le
taux des marqueurs tumoraux utilisés dans le diagnostic du cancer
secondaire du foie

Présenté par : Zerrouki Abir

soutenu Le 12/06/2016

Bendib Salima

Présidente du jury : Dr Aggoune.C

(MCB au département de biologie animale UFM Constantine).

Rapporteur : pr Naimi.D

(Professeur à Ecole Nationale de Biotechnologie Constantine)

Examineur : Dr Rhamnia.A

(maitre-assistant au service gastro entérologie CHU militaire Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016

Tables des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Les données bibliographiques

Introduction.....1

Chapitre I : Anatomie, histologie et physiologie du foie

1. Anatomie.....2

2. histologie.....5

3. vascularisation.....11

4. physiologie.....12

Chapitre II : le cancer du foie

1. Le cancer primitif du foie.....13

1.1 Le cancer primitif du foie et ses causes.....13

1.2 Les causes du cancer primitif du foie13

1.3 Les symptômes du cancer primitif du foie.....14

1.4 Stadification.....14

1.5 Thérapeutique.....15

2. Le cancer secondaire du foie.....16

2.1 Les tumeurs primitives décelées.....16

2.2 Stratégie diagnostique adoptée.....17

2.2.1 L'étape clinique.....17

2.2.2 Les examens morphologiques.....17

2.2.3 Les marqueurs tumoraux : ACE, AFP, CA125.....17

2.2.4 Pronostic.....18

2.3 Thérapeutique.....18

3. la métastase19

3.1 La métastase hépatique.....19

3.1.1 La métastase hépatique d'un cancer colorectal19

3.1.2 La métastase hépatique d'un cancer du pancréas19

3.1.3 La métastase hépatique d'un cancer gastrique.....19

3.1.4 Absence de tumeur primitive.....20

3.2 Le mécanisme de la métastase20

3.3. Les différentes voies de migration.....26

4 les marqueurs tumoraux29

Chapitre III : l'homocysteine

1. définition.....	33
2 .métabolisme cellulaire de l'homocysteine.....	34
2.1 les voies de la reméthylation	34
2.2 La voie de transsulfuration.....	36
3.l'homocysteine circulante.....	37
3.1 Les différentes formes physicochimiques d'homocysteine circulante.....	37

Partie pratique

1- Matériels et méthodes

1.1 les patients.....	40
1.2 Etude biochimique	40
1.2.1 FNS.....	40
1.2.2 Dosages des MT (ACE, AFP, CA19).....	41
1.2.3 Dosage de l'HCY.....	42
1.3 Etude histologique.....	43
1.3.1 La biopsie	43
1.3.1.1 définition.....	43
1.3.1.2 matériel utilisé.....	43
1.3.2 anatomie pathologique.....	43
1.3.2.1 définition.....	43
1.3.2.2 les étapes de l'anatomie pathologique.....	43
1.3.3 L'immunohistochimie.....	46
2 résultats et discussions	
2.1 Épidémiologie.....	58
2.2 patients.....	60
résultat	
2.3 de FNS.....	63
2.4 du dosage (les MT et l'HCY).....	68
2.5 Étude de corrélation.....	70
2.6 Observation microscopique.....	71
2.6.1 Anatomie pathologique.....	71
2.6.2 IHC.....	73
3 Discussions.....	75
3 Conclusion et perspective.....	77

Annexes

Références

Remerciements

*Nous remercions **ALLAH** tout puissant qui grâce à son aides, le nous avons pu finir ce travail.*

Nous adressons nos remerciements à :

*Notre directrice de mémoire Madame le professeur **Naimi.D** qui nous a guidé dans notre travail, pour sa patience, ses précieux conseils*

Nous ne vous remercierons jamais assez Madame.

*Notre président de jury Docteur **Aggoune.C** pour avoir présidé notre jury et juger notre travail.*

*Notre juge examinatrice docteur **Rehamnia abdlekrim** veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.*

AUX médecins de CHU militaire :

*Le médecin chef, le colonel **Hamada Ahmed** nous vous remercions vivement pour votre aide et compréhension que vous nous avez accordés de façon constante et pour votre simplicité et pour votre sourire habituel veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude .*

*A nos maitres, le docteur comandant **Rehamnia Abdelkrim** et le docteur comandant **Bouhouch Hichem***

Nous avons bénéficié de votre encadrement et de vos conseils avisés tout au long de notre stage dans le service de gastro entérologie, Recevez notre reconnaissance, notre hommage, notre gratitude.

*Le docteur **Younsi** chef service d'oncologie, nous vous remercions pour votre aide et constante disponibilité*

*Le docteur **Lemaissi** chef de l'anapath et le docteur **Madoui** merci pour votre simplicité et vos informations veuillez croire en notre profond respect*

Nous remercions également tout les personnes qui nous ont aidé

*directement ou indirectement sans oublier **Noureddine , Oussama ,Madjid***

Nos remerciements vont également à :

*Le docteur **Abadla** chef de laboratoire d'hormonaux du CHU Ibn Badiss de Constantine et sans oublier Melle **souror***

A tous ceux qui ont participé d'une ou d'une autre a la réalisation de ce travail

Dédicace

*A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie ce mémoire
A mon très cher père Salah*

Tu es pour moi l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices

A ma très chère mère Naçira

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon frère Fatah

Je te souhaite du bonheur et du succès dans toute ta vie.

A mes chères sœurs Meriem et Souad

Vous êtes des sœurs formidables que le seigneur resserre nos liens. je sais pertinemment que je peux toujours compter sur vous.

***A mes petits chers Youcef raid Eddine et Abderrahmane
Mes bouts chou
Et leur père Kamel***

Pour l'esprit de ma grand-mère immaculée Loucif Rebiha

A ma chère amie Abir et sa famille

A mes amies Manel , Nardjess , Ikram , Maroua , Romeissa

A toute personne qui a contribué de près ou de loin a la réalisation de ce travail

Bendib Salima

Dédicace

A Ma TRÈS CHÈRE MÈRE : samira

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,

A MON TRÈS CHER PÈRE : Abderezzak

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon très cher frère abdou

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon fidèle compagnant dans les moments les plus délicats de cette vie. Sans oublier mes deux beau frères marwan et amine que dieu vous protège

A ma très chère sœur marwa

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Merci pour tous ce que tu as fait pour moi pour ton aide

A mes chères amies

A ma deuxième sœur ma belle romeissa, mon amie d'enfance sabrine et mes intimes nesrine, fatima, feriel, lina, anissa, sara je vous remercie de rester à mes cotés j'espère que nous resterons ensemble pour de-bon j'ai vraiment trouvé le gout d'amitié que avec vous je vous aime

A mes cousines

Amina, fatima, roukia et imen merci pour votre encouragement et pour votre aide aussi je vous aime

Et pour vous ikram et salima

Avec un grand amour je vous remercie profondément pour tous ce qu'on a vécu ensemble pour les trois ans qu'on a passés et pour nos souvenirs

Zerrouki abir

Liste des figures :

Figure 01 : localisation du foie.....	2
Figure 02 : vue antérieure du foie.....	3
Figure 03 : vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire.....	4
Figure 04 : vue postérieure du foie.....	4
Figure 05 : segments hépatiques	5
Figure 06 : structure lobulaire normale du foie.....	6
Figure 07 : organisation structurale du foie	7
Figure 08 : structure d'un lobule hépatique.....	8
Figure 09 : les hépatocytes.....	10
Figure 10 : système des vaisseaux et conduit intra hépatique.....	11
Figure 11 : l'envahissement des tissus voisins avec la croissance tumorale	21
Figure 12 : les voie de métastases	24
Figure 13 : représentation du métabolisme de l'homocystéine	35
Figure 14 : dosage des marqueurs tumoraux (ACE,AFP,CA19.9)	41
Figure 15: le dosage de l'homocystéine	42
Figure 16 : représentation des patients atteints de cancer du foie secondaire selon le sexe et le cancer primitif.....	59
Figure 17 : répartition des patients selon le rhésus et le groupage	59
Figure 18 : répartition des patients selon le sexe.....	60
Figure 19 : le risque de cancer secondaire du foie selon l'âge.....	61
Figure 20 : répartition des patients selon groupage.....	61
Figure 21 : répartition des patients selon leur cancer primitif.....	62
Figure 22 : FNS(VGM,Lym,Granu) des patients et des controls.....	63
Figure 23 :le taux des GB chez les patients et les controls.....	64
Figure 24 : le taux des GR chez les patients et les controls.....	65
Figure 25 : la valeur HB chez les patients et les controls.....	66
Figure 26 : le nombre des PLT chez les patients et les controls.....	66

Figure 27 :le taux d'ACE chez les patients et les controls.....	67
Figure 28 : le taux d'AFP chez les patients et les controls.....	67
Figure 29 :le taux de CA19.9 chez les patients et les controls.....	68
Figure 30 : le taux d'Hcy chez les patients et les controls.....	69
Figure 31 :coupe histologique du foie (métastase hépatique).....	71
Figure 32 : coupe histologique de la métastase hépatique après IHC positive.....	73
Figure 33 : coupe histologique de la métastase hépatique après IHC négative.....	74

Liste des tableaux

Tableau 01 : Abondances des différents types cellulaires hépatiques

Tableau 02 : stadification du cancer primitif du foie

Tableau 03 : les marqueurs tumoraux sériques

Tableau 04 : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine

Tableau 05 : étude de corrélation entre l'homocystéine et AFP

Tableau 06 : étude de corrélation entre homocystéine et ACE

Tableau 07:etude de correlation entre homocystéine et CA19.9

Liste d'abréviation :

5 HIAA : 5- hydroxy indole acétique

5-MTHF : la 5-MéthylèneTétraHydroFolate

5,10-CH=CHT4HF : le 5,10-méthylène-T4HF

5,10- MTHF : la 5-10 MéthylèneTétraHydroFolate réductase

AC : anticorps

ACE : l'antigène carcino – embryonnaire

ACTH : adénocorticotrophine

AFP : l'alpha foetoprotéine

ANAPATH : anatomie pathologique

BAX : la protéine Bcl2 Associates x

BCL2: lymphome a cellule B 2

BHCG: béta hormone chorionique gonadotrope

CA 125 : carbohydate 125

CA 15-3 : carbohydate 15-3

CA 19-9 : carbohydate 19-9

CA 50 : carbohydate 50

CA 549 : carbohydate 549

CBS : la Cystathionine- β -Synthase

CGL : la Cystéine Lyase

Cyfra-21 : Cytokératine 21 fragment

DAB : diaminobenzidine

DHF : dihydrofolate

DTMP : desoxytimidine mono phosphate

Dump : désoxyuracile monophosphate

EDTA : éthylène diamine tétra –acétique

erb2/Neu : récepteur tyrosine kinase 2

FAD : flavine adénosine di nucléotide

FGF : facteur de croissance de fibroblaste

FNS : formule numération sanguine

GB : globule blanc

GR : globule rouge

HB : hémoglobine

Hcy : l'homocystéine

IHC : immunohistochimie

IPE : injection percutanée d'éthanol

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDH : lactico-déshydrogénase

LYM : lymphocyte

MAT : La Méthionine-Adénosyl-Transférase

Me-THF : méthyl THF

MS : Méthionine Synthase

MTHF : méthylène THF

MT : le marqueur tumoral

NK : natural killer

NSE : neurone spécifique enolase

P14/p19ARF: phosphate 14/ phosphate 19 alternate Reading frame

P16INK4a: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

P53 : protéine 53

RB1 : rétinoblastome 1

PCR : amplification en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction)

PBH : ponction biopsie hépatique

PET: positron émission tomographie

PI3 kinase-AKT: phosphoinositide 3-kinase serine/threonine kinase

PLT : plaquette

PSA : antigène spécifique de prostate

SAH : la S-Adénosine-L-Homocystéine

SAM: S adénosyméthionine

SCC: squamous cell carcinoma (antigène associé au carcinome)

TATI: tumor associated trypsin inhibitor

TBS : tris buffered saline

t-Hcy : l'homocystéine totale

THF : tétrahydrofolate

TPA : plasminogène activateur tissu

VEGF C : facteur de croissance de l'endothélium C

VEGF D : facteur de croissance de l'endothélium D

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VGM : volume globulaire moyen

Introduction

Le cancer du foie est la 5ème cause de cancer au niveau mondial : plus de 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Il est en augmentation, en particulier à cause de la progression de l'hépatite C.

Il n'existe pas un mais plusieurs cancers du foie. Certains se développent d'emblée dans le Foie : On parle de tumeurs dites primaires. Dans d'autres cas, la tumeur présente dans le foie est une métastase d'un autre cancer du sein, du poumon, du rein ou du côlon... qui n'a pas été diagnostiqué et traité précocement ; certaines cellules cancéreuses ont alors migré dans le sang jusque dans le foie. On parle de métastases ou de tumeurs secondaires.

Parmi les cancers primaires du foie, on distingue :

- le carcinome hépatocellulaire (ou hépatocarcinome) qui représente 85 % des cas. Il se développe à partir des hépatocytes, cellules majoritaires du foie.
- plus rarement, d'autres tumeurs peuvent se développer, comme le cholangiocarcinome (qui se développe à partir des cellules des voies biliaires), l'angiosarcome (à partir des cellules des vaisseaux hépatiques notamment après une exposition répétée à des produits toxiques ou l'hépatoblastome de l'enfant (à partir des cellules embryonnaires du foie)

Et le 2ème c'est le cancer secondaire du foie qui est une tumeur liée à la fixation au niveau du foie de cellules cancéreuses issues d'une autre localisation : on parle alors de métastases hépatiques. (1)

Il s'agit principalement de métastases de tumeurs digestives (cancer du côlon, de l'estomac ou du pancréas) ou plus rarement de métastases de cancer du poumon, des reins, des ovaires ou du sein.

Dans le présent travail, nous avons tenté d'évaluer le taux de l'homocystéine chez les malades souffrant de cancer secondaire hépatique ; et de rechercher par la suite s'il existerait une éventuelle corrélation entre l'Hcy et les autres marqueurs tumoraux.

L'homocystéine 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 anarchique et incontrôlées des cellules.

Des recherches ont été menées dans ce sens et elles ont révélé l'existence d'un lien entre le cancer et l'hyperhomocystéinémie qui est elle même peut être due à des carences nutritionnelle (carence vitaminique B9, B6 et B12)

Les objectifs que nous nous sommes proposés sont les suivants :

- Etude des dossiers
- Choix de la population cible
- Dosage des marqueurs tumoraux
- Dosage de l'homocystéine
- Etude de corrélation entre l'homocystéine et les marqueurs tumoraux

Anatomie, histologie et physiologie du foie

Le foie fait partie de l'appareil digestif. Est un organe solide le plus volumineux du corps. Chez l'adulte, il peut peser jusqu'à 1,5 kilogrammes (kg). Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, juste sous la cage thoracique et le diaphragme (muscle mince sous les poumons et le cœur séparant la cavité thoracique de l'abdomen) (2)

Emplacement du foie

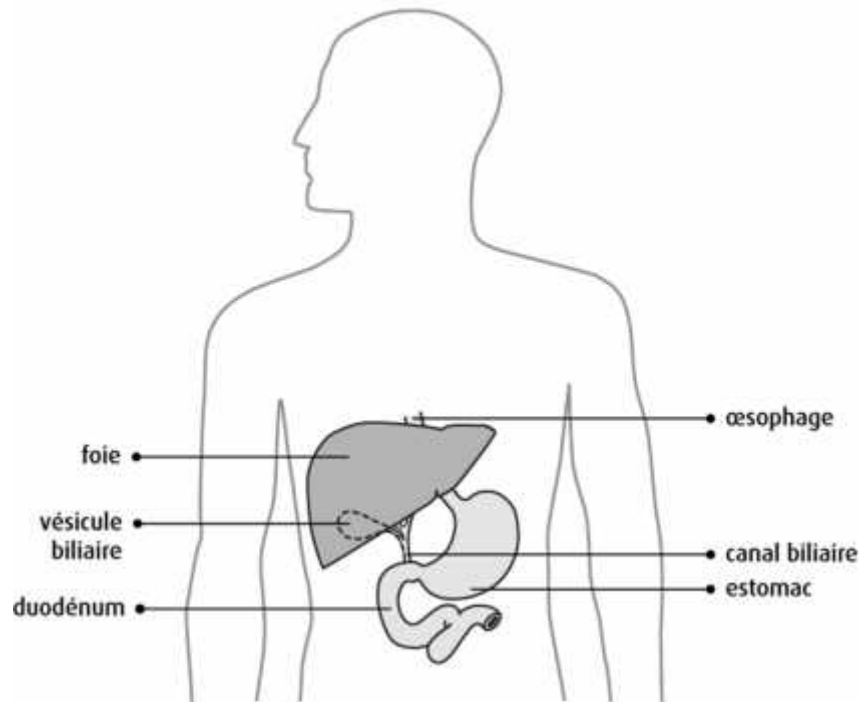


Figure 01: emplacement du foie(2)

1. anatomie

Le foie se compose de 2 lobes principaux, soit le lobe droit, le plus grand des deux, et le lobe gauche, plus petit. Chaque lobe est divisé en segments.

Les lobes droit et gauche sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme, ou ligament large, qui aide à maintenir le foie fixé au diaphragme. Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, recouvre le foie.

Sur montée de péritoine viscéral. C'est donc un organe intra péritonéal jusqu'à l'area nuda, (zone nue) non péritonéaux du foie centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénal droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sorte que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'area nuda est limitée par les deux feuillets du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit (3).

1.1 Morphologie

Il est classique de décrire 03 faces au foie : Supérieur, inférieur et postérieur.

1.1.1 La face supérieure ou diaphragmatique:

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme. (4)

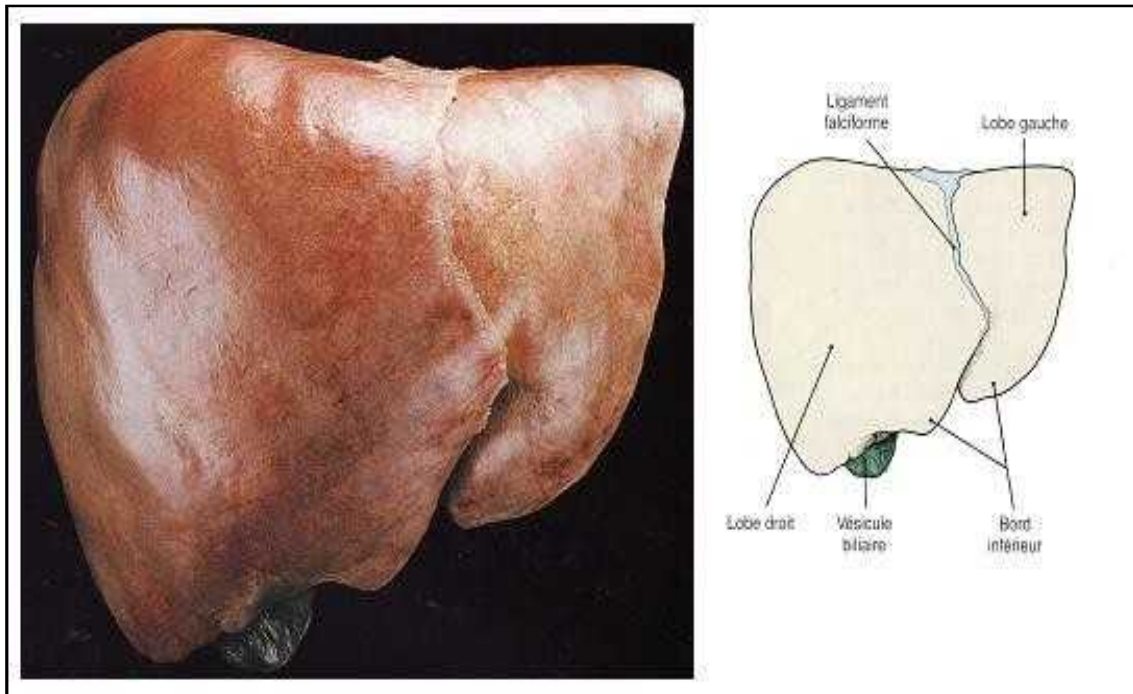


Figure 2:Vue antérieure du foie (3)

1.1.2 La face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones:

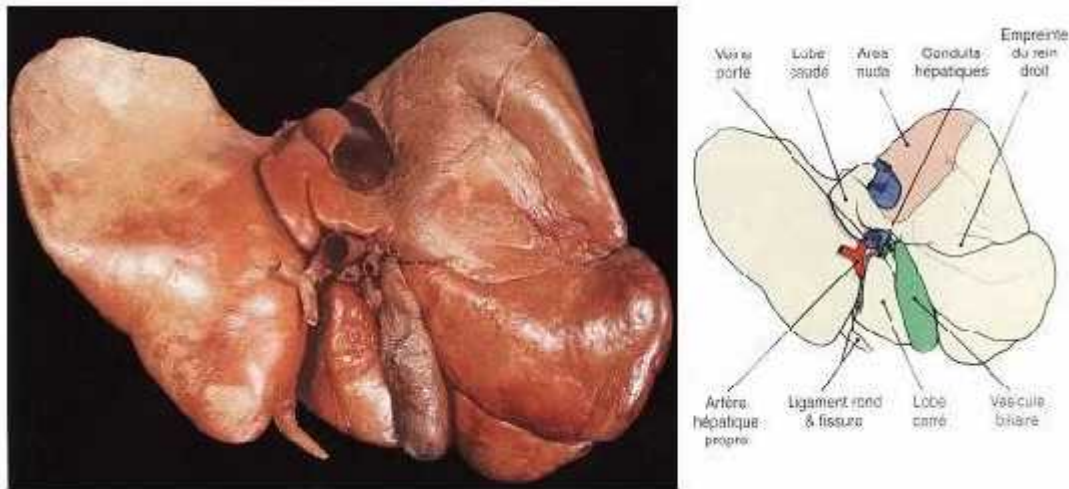


Figure 3 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (3).

1.1.3 La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (3).

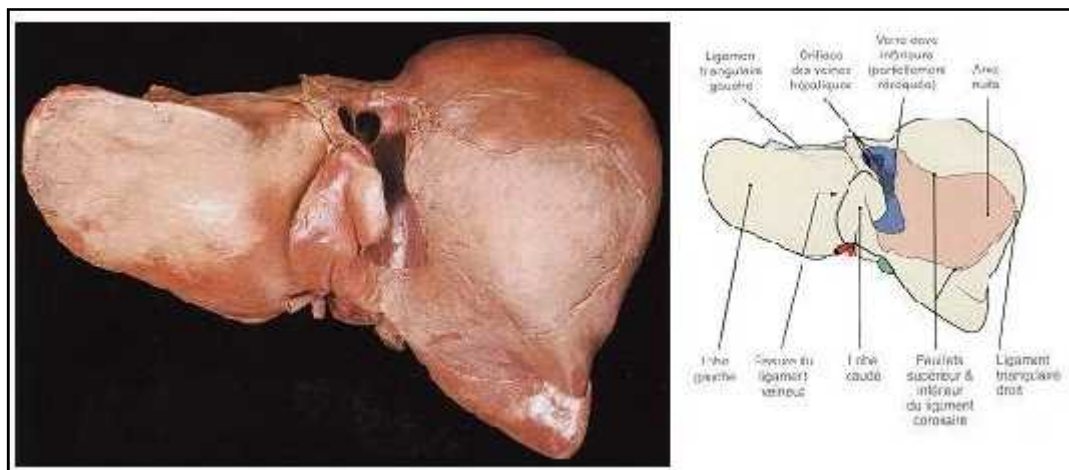


Figure 4: vue postérieure du foie (3).

2. histologie

2.1 Segmentation

La classification la plus utilisée est celle de Cuinaud (6), le foie est divisé en secteurs, eux même divisés en segments

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs : la veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche, la veine sus-hépatique médiane sépare le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit, et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur du secteur postérieur droit (7).

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (8).

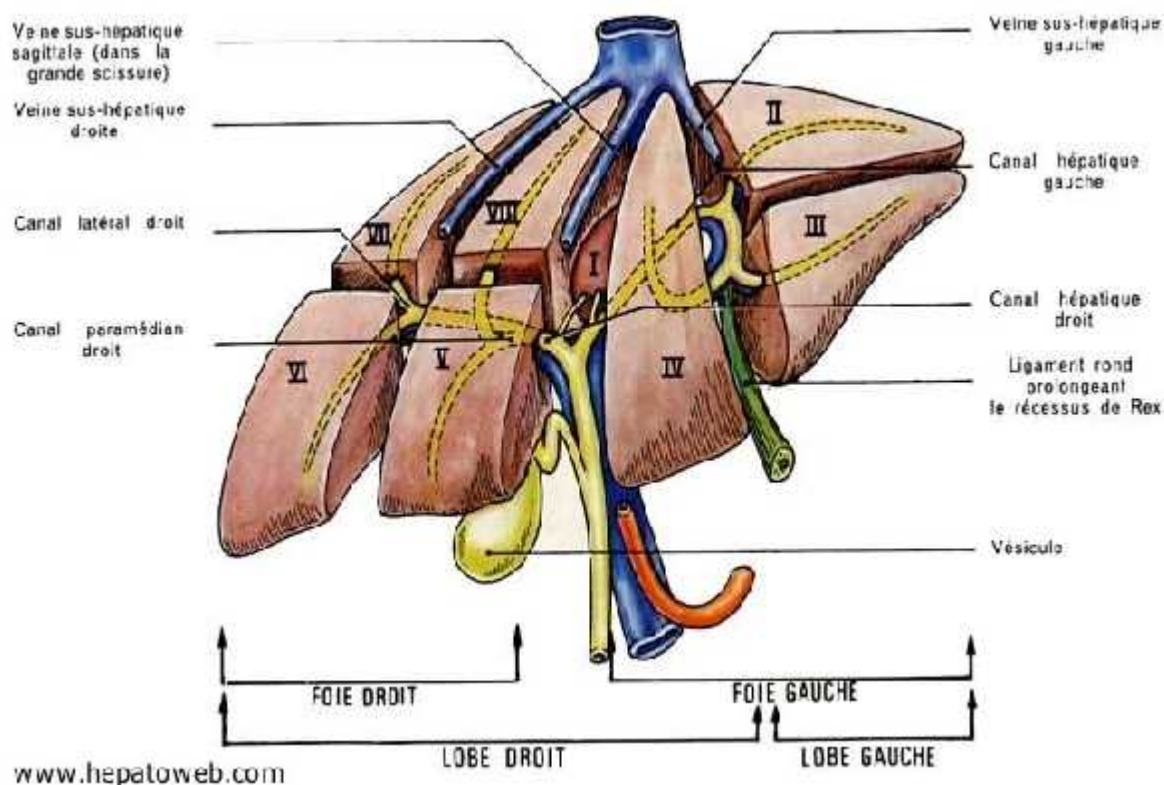


Figure 5: Segments hépatiques (4).

2.2 Structure macroscopique

Le foie constitué de cellules hépatiques (hépatocytes), sont emplies en travées monocouche ou travées de Remak qui s'entrecroisent à l'instar des rayons de miel, en structures polyédriques. Chaque angle est occupé par une triade porte ou une espace porte. Entre les membranes plasmiques des hépatocytes adjacents passent de fins canaux sans paroi propre appelés canalicules biliaires qui véhiculent la bile sécrétée par les hépatocytes. Les multiples petits passages entre les parois sont principalement remplis par les sinusoides, canaux sanguins, qui se comportent comme des capillaires

L'espace de disse, situé entre les hépatocytes et les sinusoides, permet le transfert de substances dans les deux sens. Chacun de ces groupes de cellules constitue une structure fonctionnelle appelée lobule hépatique. (3)

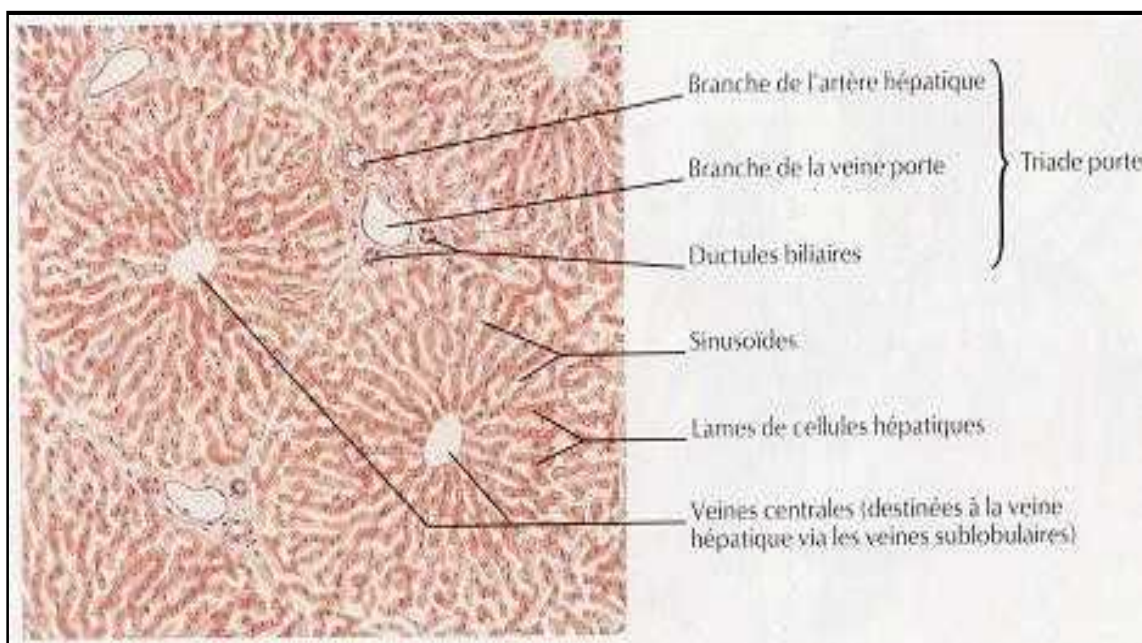


Figure 06: Structure lobulaire normale du foie (11).

De structure hexagonale en coupe transversale, d'un diamètre moyen de 0.25mm et est drainé par une veine centrale ou centro-lobulaire (11).

En parallèle, la conception architecturale de rapport propose de considérer l'acinus hépatique comme l'unité structurale fonctionnelle du foie en lieu et place du lobule hépatique.

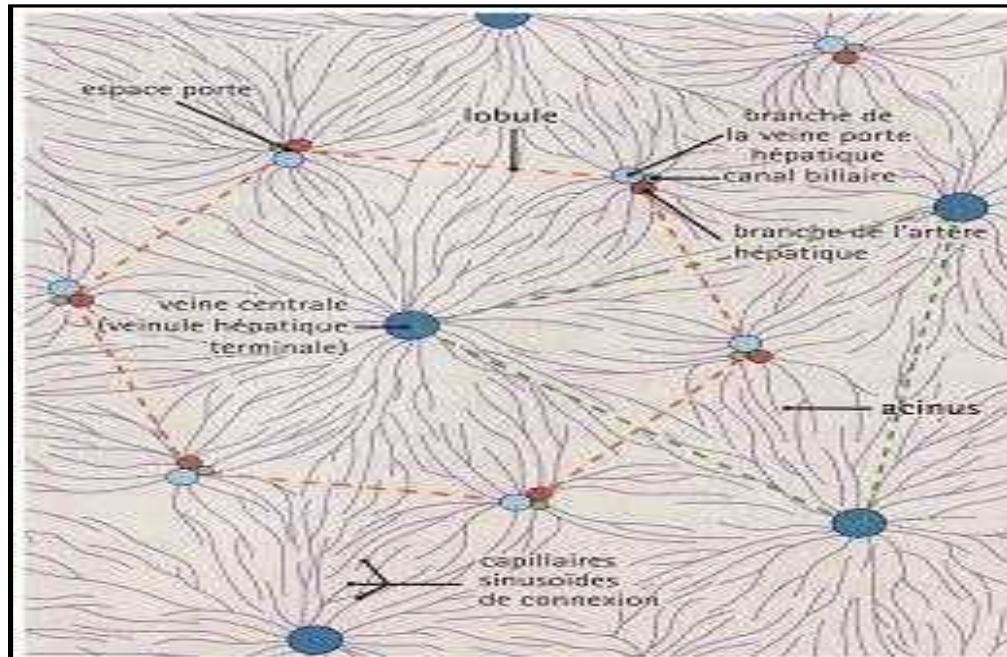


Figure 07: Organisation structurale du foie: lobule et acinus (10).

Si le centre du lobule hépatique est la veine centrale, l'acinus hépatique est centré sur l'espace porte de forme sensiblement triangulaire en coupe transversale, il est délimité par trois veines centrales et se divise en trois zones arciformes comportant des hépatocytes (10)

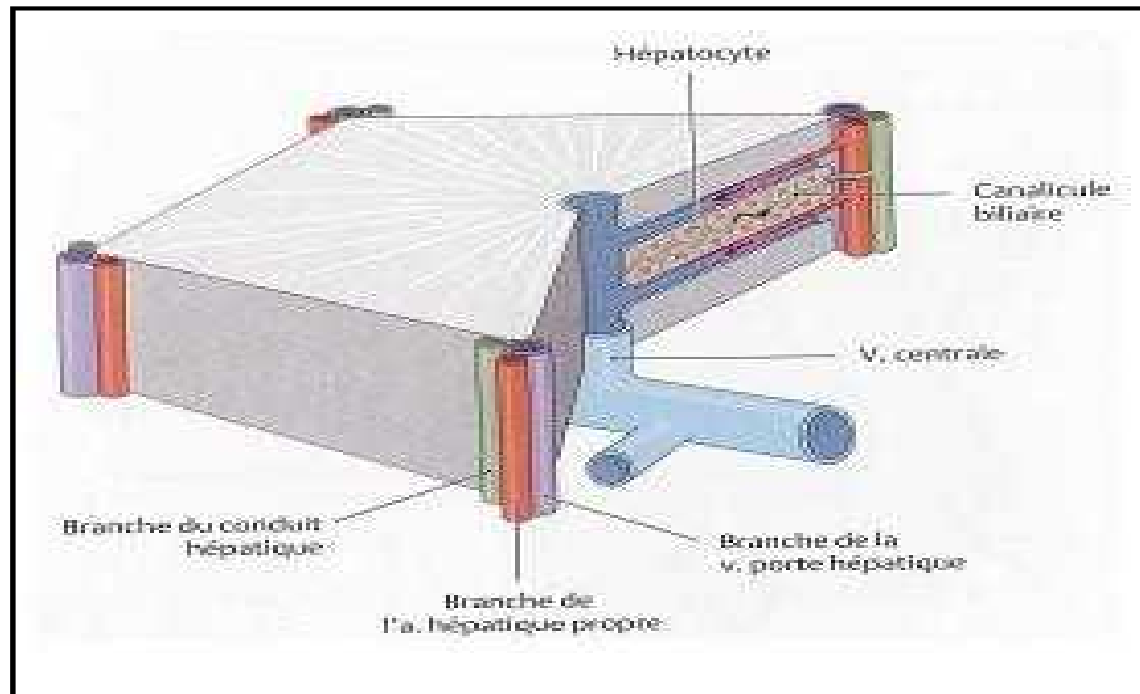


Figure 08: Structure d'un lobule hépatique (10).

2.3 Structure microscopique

2.3.1 Les cellules hépatiques

Le foie est doté de cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire

Type cellulaire	Nombre (%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de Kupffer	8-12	2,1
Cellule de Ito	3-8	1,4
"Pit cell"	<2	–

Tableau 1 : Abondances des différents types cellulaires hépatiques (9).

2.3.1.1 Les cellules non parenchymateuses

Différents types de cellules hépatiques contribuant à la régulation des fonctions hépatocytaires et réparent les lésions tissulaires

- Cellules endothéliales sinusoidales : ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes.
- Cellules kupffer : (macrophage), ces cellules sécrètent des cytokines, des enzymes lysosomiales et génèrent des espèces activées de l'oxygène.
- Cellules étoilées ou Ito: les vacuoles lipidique du cytoplasme sont riche en vitamines A, 80% de vit A ; différent constituants de la matrice extracellulaire sont synthétisés par ces cellules.
- Cellules lymphocytes granulaires: Elles sont impliquées dans la défense antivirale et antitumorale.

2.3.1.2 Les hépatocytes

Les cellules principales fonctionnelles du foie. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de disse (Fig. 7) et forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire (10).

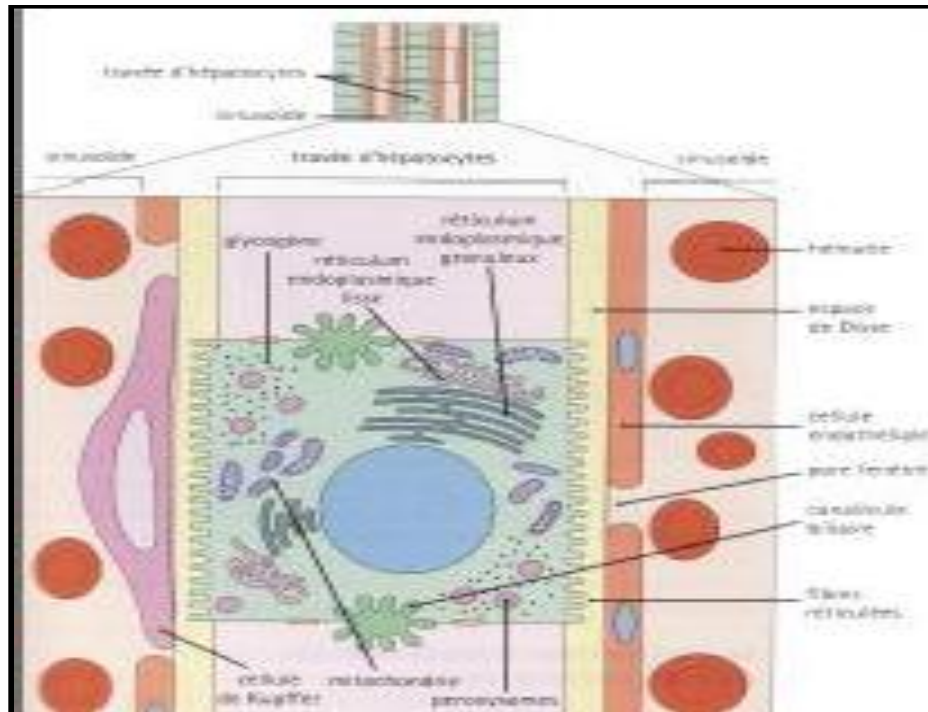


Figure 09: Hépatocyte (10)

3 Vascularisation

3.1 L'artère hépatique

Provenant des branches du tronc coeliaque issu de l'aorte approvisionne le foie en sang oxygéné aux structures non parenchymateuses, notamment aux conduits intra hépatiques (11).

3.2 La veine porte

Fournit 75% à 80% du sang au foie qui est destiné au parenchyme hépatique (hépatocytes). Il contient 40% d'oxygène de plus que le sang qui retourne au cœur par le circuit systémique. Ce sang provient du tube digestif (riche en produits de dégradation de l'hémoglobine).

Après leur entrée dans le foie par le hile, ces deux vaisseaux se ramifient de manière répétée leurs branches terminales cheminent dans les espaces portes pour se déverser dans les sinusoides où le sang artériel se mélange avec le sang du système veineux porte les sinusoides irriguent ainsi la totalité du foie (11).

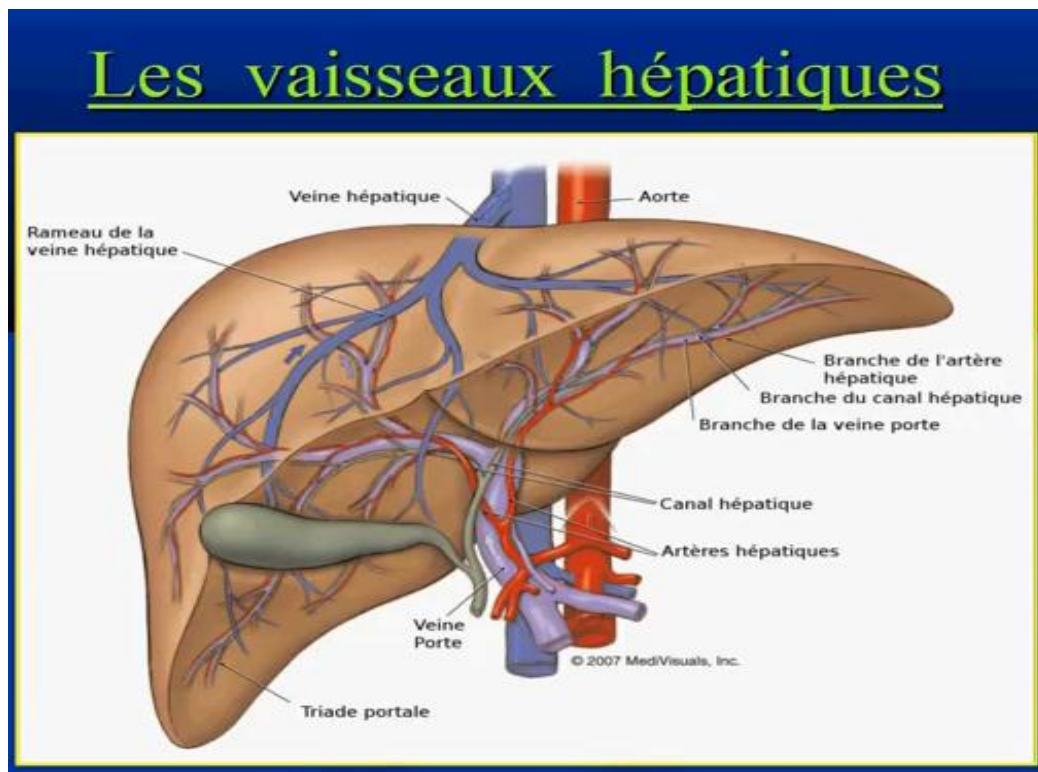


Figure 10: système des vaisseaux et conduits intra hépatiques (11)

4 physiologie

Le foie accomplit de nombreuses fonctions importantes dans le corps :

- ✓ fabrication de la bile
 - La bile se compose de sels biliaires, de cholestérol, de bilirubine, d'électrolytes et d'eau.
 - La bile aide l'intestin grêle à digérer les graisses et absorbe les graisses, le cholestérol et certaines vitamines.
- ✓ absorption et utilisation (métabolisme) de la bilirubine
 - La bilirubine est une substance jaune-rougeâtre produite par l'hémoglobine quand les globules rouges (GR) se décomposent. (L'hémoglobine est une protéine présente dans les GR qui transporte l'oxygène et donne au sang sa couleur rouge.)
 - Le fer de l'hémoglobine est emmagasiné dans le foie ou employé par la moelle osseuse afin de fabriquer de nouveaux GR.
- ✓ aide au corps dans la production de facteurs de coagulation sanguine
 - Le corps a besoin de la bile, fabriquée par le foie, pour absorber la vitamine K. Le corps se sert de la vitamine K pour produire des facteurs de coagulation sanguine.
 - Si le foie ne fabrique pas suffisamment de bile, le corps absorbe moins de vitamine K et produit moins de facteurs de coagulation.
- ✓ aide au corps à métaboliser les graisses
- ✓ métabolisme des protéines
- ✓ métabolisme des glucides
 - Le corps décompose les glucides provenant des aliments en glycogène, qui est emmagasiné dans le foie. Le corps décompose ensuite le glycogène en glucose, qui est libéré dans le sang afin de maintenir un taux sanguin de sucre normal.
- ✓ emmagasinage des vitamines et des minéraux
 - Les vitamines A, D, E, K et B12 sont emmagasinées dans le foie.
 - Le foie emmagasine le fer sous forme de ferritine qu'il libère afin que le corps puisse fabriquer de nouveaux GR. **(13)**
 - Le foie emmagasine et libère le cuivre au besoin.
- ✓ filtration du sang
 - Le foie filtre certaines substances dommageables du sang afin qu'elles ne s'accumulent pas et ne causent pas de
 - Ces substances peuvent provenir de l'intérieur ou de l'extérieur du corps.

Le cancer du foie

Les tumeurs peuvent être **bénignes (non cancéreuses)** ou **malignes (cancéreuses)**. Les cellules formant **des tumeurs bénignes** demeurent localisées dans une partie du corps et ne mettent généralement pas la vie en danger. Les cellules à l'origine **des tumeurs malignes** ont la capacité d'envahir les tissus voisins et de se répandre ailleurs. Il est important de détecter et de traiter les tumeurs malignes le plus tôt possible. Dans la plupart des cas, le traitement a plus de chances de réussir lorsque le cancer est détecté à un stade précoce.

Les cellules cancéreuses qui se propagent dans d'autres parties du corps sont appelées **métastases**. Le premier signe de cet envahissement est souvent le gonflement des ganglions lymphatiques situés près de la tumeur, mais les métastases peuvent atteindre pratiquement toutes les parties du corps. (14)

1. le cancer primitif du foie

1.1 Le cancer primitif du foie et ses causes

Le cancer primitif du foie se forme dans les cellules, les canaux biliaires, les vaisseaux sanguins ou les tissus conjonctifs du foie. Cette forme de cancer est peu courante. Le cancer primitif du foie est différent du cancer qui prend naissance ailleurs dans l'organisme pour se propager ensuite au foie (appelé cancer secondaire ou métastatique du foie).

La plupart des cancers primitifs du foie se développent dans les cellules du foie (hépatocytes). Si c'est le cas, on parlera de **carcinome hépatocellulaire**. Si le cancer se développe plutôt dans les cellules des canaux biliaires, il portera le nom de **cholangiocarcinome**. Les canaux biliaires sont des conduits qui acheminent la bile produite par le foie vers la vésicule biliaire, où elle sera conservée jusqu'à ce que l'organisme en ait besoin pour le processus digestif. L'information contenue ici porte sur les cancers hépatocellulaires, mais souvent les cholangiocarcinomes sont traités de la même manière. (14)

1.2 Les causes du cancer primitif du foie

Le cancer primitif du foie n'est pas attribuable à une cause unique, mais a plus de chances de se déclarer lorsque certains facteurs de risque sont présents. Il peut toucher des personnes qui n'ont aucun facteur de risque, et en épargner d'autres qui en possèdent plusieurs.

Les facteurs de risque pour le cancer primitif du foie sont :

- **la cirrhose :**

Des lésions au foie causées par une hépatite, la consommation excessive d'alcool durant une longue période ou certains facteurs héréditaires;

- une infection chronique du foie (hépatite B ou C);

- une importante consommation d'alcool;

- le tabagisme;

- l'exposition à **l'aflatoxine** – une moisissure alimentaire se développant sur les noix et les céréales dans de mauvaises conditions d'entreposage (phénomène plus fréquent en Afrique et

en Asie)

- l'exposition au dioxyde de thorium – une substance chimique auparavant utilisée pour la radiographie;
- l'exposition au chlorure de vinyle en milieu de travail;
- certains troubles du métabolisme, tels que l'hémochromatose (emmagasiner excessif de fer par le foie);
- une stéatohépatite non alcoolique (maladie du foie gras non alcoolique);
- Le diabète
- L'obésité. (14)

1.3 Symptômes du cancer primitif du foie

Durant ses premiers stades de développement, le cancer primitif du foie peut ne présenter aucun signe ni symptôme. À mesure que la maladie se développe, certaines personnes ressentiront une douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen; cela s'explique par le grossissement du foie. Cette douleur peut irradier jusqu'au dos et jusqu'à l'épaule droite.

Les autres symptômes couramment observés sont les suivants :

- une bosse ou une masse sous les côtes, du côté droit;
- une perte de poids;
- de la fatigue
- de la faiblesse, des nausées ou des vomissements;
- une perte d'appétit(14)

1.4 Stadification

Une fois qu'un cancer est diagnostiqué de façon certaine, il faut en établir le stade (étendue). La stadification du cancer consiste à définir la taille de la tumeur ainsi que l'état de fonctionnement du foie. Cinq stades ont été définis pour le cancer primitif du foie*. Le stade A est divisé en quatre sous-groupes(14)

Stade	Description
0	Une tumeur mesurant moins de 2 cm est présente dans le foie, mais celui-ci fonctionne normalement.
A1	Une tumeur mesurant moins de 5 cm est présente dans le foie, mais celui-ci fonctionne normalement
A2	Une tumeur mesurant moins de 5 cm est présente dans le foie et elle exerce une pression accrue sur les veines hépatiques.
A3	Une tumeur mesurant moins de 5 cm est présente dans le foie; elle exerce une pression accrue sur les veines hépatiques et affecte le fonctionnement du foie.
A4	Trois tumeurs sont présentes, toutes de moins de 3 cm.
B	De multiples tumeurs de grande taille ont provoqué de légers dommages au foie
C	La tumeur a envahi les vaisseaux sanguins ou s'est propagée à d'autres parties du corps, provoquant de légers dommages au foie.
D	Le foie a subi de graves dommages

Tableau 02 : stadification du cancer primitif du cancer primitif du foie.(14)

1.5 Thérapeutique

Une ou plusieurs des options thérapeutiques suivantes pourront être retenues pour traiter votre cancer primitif du foie.

- ✓ La chirurgie
- ✓ Cryochirurgie
- ✓ Ablation par radiofréquence
- ✓ Injection percutanée d'éthanol (IPE)
- ✓ Chimiothérapie

✓ Radiothérapie (14)

2. Le cancer du foie secondaire

Les métastases hépatiques sont le signe d'une maladie tumorale avancée. Elles sont fréquentes au cours de l'évolution des tumeurs digestives, en particulier colorectales, néanmoins, d'autres tumeurs peuvent être à l'origine d'une dissémination hépatique révélatrice de la maladie.

Dans un quart des cas environ, les métastases hépatiques sont révélatrices de la maladie tumorale ou de découverte synchrone à la tumeur primitive (15). Cette situation pose souvent des problèmes délicats tant au niveau de la stratégie diagnostique que la prise en charge thérapeutique.

2.1 Les tumeurs primitives décelées :

Chez un patient ayant des métastases hépatiques, la découverte de la tumeur primitive dépend du nombre et de la nature des explorations mises en œuvre à sa recherche.

Dans une série récente de 500 patients atteints de métastase hépatique, une tumeur primitive n'était mise en évidence que dans 27% des cas. (16) Il s'agissait le plus souvent de tumeurs pulmonaires, colorectales ou pancréatiques (respectivement 18, 17, 16 % des tumeurs décelées). Cependant le nombre des examens complémentaires réalisés à la recherche d'une tumeur primitive était volontairement limité, et la majorité des patients avait sites métastatiques que le foie.

Dans l'expérience d'autres centres, une tumeur primitive est retrouvée dans environ 80% des cas. (17) Dans plus de la moitié de ces cas, il s'agit d'une tumeur d'origine digestive, essentiellement colorectale, plus rarement pancréatique. Les autres tumeurs en cause sont variées. Il peut s'agir d'une tumeur pulmonaire, notamment en cas de cancer bronchique à petites cellules, les métastases hépatiques révélatrices des cancers du sein sont rares. Les autres tumeurs responsables de métastases hépatiques sont le cancer du rein, les tumeurs embryonnaires, le mélanome, les lymphomes etc. certains de ces tumeurs sont particulièrement chimiosensibles. Dans environ 20% des cas, aucune tumeur primitive n'est mise en évidence quels que soient les examens réalisés (17)

2.2 Stratégie diagnostique adoptée

Deux types d'approche sont possibles devant des métastases hépatiques découvertes à l'échographie ou au scanner abdominal. La première consiste à rechercher d'emblée un site primitif potentiel. Les deux écueils de cette stratégie sont soit de réaliser de nombreux examens négatifs, soit que la découverte de la tumeur primitive ne modifie pas l'attitude thérapeutique. Elle est surtout licite lorsqu'il existe des points d'appel clinique. L'autre approche est d'obtenir rapidement une histologie par ponction biopsie hépatique échoguide qui permettra d'orienter les investigations ultérieures. Une attitude intermédiaire, raisonnable, consistant à ne pas multiplier les examens chez un patient dont l'état clinique risque de se dégrader rapidement,

2.2.1 L'étape clinique

Elle est primordiale, à la recherche d'antécédents parfois lointains de tumeur (notamment pour les tumeurs du sein), de symptômes orientant vers une tumeur primitive. Elle comporte un examen clinique complet avec examen gynécologique, des seins, des testicules de la thyroïde, de la prostate.

2.2.2 Les examens morphologiques

Une radiographie pulmonaire est toujours pratiquée en première intention. L'échographie et le scanner abdomino-pelvien sont déjà souvent disponibles au stade du diagnostic de métastases hépatiques et peuvent mettre en évidence une tumeur primitive, parfois relecture attentive.

La coloscopie n'est classiquement pas l'examen à réaliser en première intention s'il n'existe pas de symptômes évocateur d'une pathologie colique. En pratique, comme il s'agit de la tumeur la plus souvent responsable de métastases hépatiques et que de nouvelles drogues de chimiothérapie efficaces dans le cancer du colon sont disponibles, la réalisation de la coloscopie est raisonnable s'il existe des signes fonctionnels digestifs ou si la biopsie hépatique révèle un adénocarcinome. La coloscopie peut être couplée durant l'anesthésie à une endoscopie digestive haute, bien que l'incidence des tumeurs gastrique décroisse progressivement.

D'autres examens complémentaires peuvent être utiles pour rechercher une tumeur du sein (mammographie) ou bronchique (bronchoscopie, scanner thoracique). La place du PET scan, ou tomoscintigraphie par émission de positrons, n'est actuellement pas définie dans le cadre du diagnostic primaire de métastases hépatiques.

2.2.3 Les marqueurs tumoraux

Le dosage de certains marqueurs tumoraux (MT) est souvent réalisé en pratique courante, mais ils ont généralement peu d'intérêt pour déterminer le site tumoral primitif du fait de leur manque de spécificité.

L'ACE est par exemple augmenté dans 35 à 75 % des cas dans les tumeurs de la thyroïde, du poumon, du sein, de l'ovaire, de l'utérus, des biliaires et dans différentes tumeurs digestives.

L'**alpha-foetoprotéine** peut être augmentée dans certains cas de tumeur gastrique, pancréatique, colique ou pulmonaire avancée seuls des taux très élevés sont évocateurs d'hépatocarcinome ou de tumeur embryonnaire. Le dosage PSA peut orienter vers une origine prostatique, mais d'autres sites métastatiques que le foie, notamment osseux, sont généralement présents

Le **CA 125** a surtout un intérêt dans la survie des cancers ovariens.

Le dosage de la beta-HCG Manque aussi de spécificité, car cette hormone peut être produite par des tumeurs testiculaires et ovariennes, mais aussi par des tumeurs pulmonaires, mammaires ou digestives.

2.2.4 Pronostic

L'obtention rapide d'une histologie par une ponction biopsie hépatique permet en fonction du type histologique, d'avoir d'emblée une idée du pronostic (la durée moyenne de survie étant plus longue en cas de tumeur neuroendocrine), d'orienter parfois vers un site primitif et d'orienter d'attitude thérapeutique.

L'examen anatomopathologique, souvent réalisé à partir de biopsie radioguidées, permet de caractériser le type tumoral. Le plus souvent, il s'agit d'un adénocarcinome. Dans ce cas, une différenciation lieberkuhnienne oriente vers une origine colorectale. Dans les autres cas, souvent l'examen histologique ne peut orienter vers un site primitif précis mais parfois objective un type histologique spécifique, par exemple neuroendocrine ou lymphome.

L'examen histologique est souvent complété par une immunohistochimique, qui peut préciser la nature neuroendocrine d'une tumeur ou le type histologique de tumeur peu être réalisé afin d'orienter vers une origine épithélial, conjonctive, lymphoïde ou vers un mélanome. En cas

d'adénocarcinome le PSA et la thyroglobuline sont les deux marqueurs utiles pour orienter vers une origine précise de la tumeur pour être fiable l'analyse immunohistochimie doit être réalisée selon une technique codifiée, utilisant un panel d'anticorps suffisant pour minimiser le risque de faux positif (19).

Ainsi, dans une étude portant sur 139 malades des métastases uniquement hépatiques il s'agissait d'un adénocarcinome dans 67% des cas, d'un carcinome peu différencié dans 17% des cas et d'une tumeur neuroendocrine dans 14% des cas (18).

2.2.5 Thérapeutique

L'attitude thérapeutique est évidemment difficile à schématiser, car elle dépendra de nombreuses facteurs : âge indice de performance et symptomatique du patient, degré d'envahissement hépatique, évolutivité de la tumeur, découverte ou non d'un cancer primitif, chimiosensibilité de la tumeur et /ou possibilité de traitement local ou chirurgical.

Seules les situations les plus fréquentes et les traitements des tumeurs d'origine digestive ou inconnue seront développés ici.

3 La métastase :

3.1 La métastase hépatique :

3.1.1 Métastases hépatiques d'un cancer colorectal :

Des métastases hépatiques sont observées dans 40 à 60% des cas de cancer colorectal et sont synchrones dans 25 % des cas

Seule la résection chirurgicale offre une possibilité de guérison, mais le pourcentage de patients pouvant en bénéficier est faible (<10%).

Il est actuellement possible de proposer dans certains cas de métastases synchrones une exérèse de la tumeur primitive et des métastases dans le même temps opératoire, ou en deux temps, la résection en deux temps est préférable lorsque l'hépatectomie est étendue. Dans tous les cas, l'exérèse des métastases hépatiques doit être discutée dans un cadre pluridisciplinaire et uniquement dans un but curatif.

Lorsque les métastases sont jugées irrésécables chez un patient en bon état général, une chimiothérapie systémique est proposée, sans attendre l'apparition de symptôme, car elle améliore à la fois la durée et le confort de survie des patients par rapport à un traitement symptomatique (20,21).

L'exérèse de la tumeur colique primitive est souvent impérative, si elle est possible, pour les tumeurs symptomatiques. Elle n'est pas souhaitable si la tumeur primitive est asymptomatique et l'extension métastatique importante. Dans les autres cas, une concertation médicochirurgicale est indispensable (20)

Le foie étant le seul organe atteint dans deux tiers des cas de cancer colorectal métastatique, différents types de traitements locaux ont été proposés (22,23). La cryothérapie préopératoire constitue une modalité thérapeutique possible, susceptible surtout d'être complémentaire à la chirurgie. La radiofréquence préopératoire (associée en règle générale à une résection hépatique majeure) ou percutanée semble une technique prometteuse. L'alcoolisation percutanée n'est pas utilisée pour le traitement des métastases hépatiques mais uniquement des carcinomes hépatocellulaires.

3.1.2. Métastases hépatiques d'un cancer du pancréas :

L'attitude thérapeutique sera envisagée en fonction de la nature histologique de la tumeur (adénocarcinome ou tumeur neuroendocrine). De l'existence de symptôme (ictère, carcinome associée, etc.) de l'âge et de l'indice de performance du patient (21).

Dans un premier temps, le traitement symptomatique est essentiel : traitement de la douleur, mise en place d'une éventuelle prothèse biliaire par voie endoscopique en cas de sténose de la voie biliaire. En cas de sténose digestive, une mise en place de prothèse expansible par voie endoscopique ou radiologique peut être proposée, afin d'éviter un geste chirurgical cher des malades ayant une espérance de vie limitée.

En cas d'adénocarcinome, l'évolution clinique est souvent rapide et ne permet pas toujours d'instaurer une chimiothérapie. Celle-ci peut être proposée chez les patients en bon état général.

3.1.3 Métastases hépatiques d'un cancer gastrique :

Plusieurs schémas de chimiothérapie permettent d'obtenir des taux de réponse de l'ordre de 50% (21,24). Leur bénéfice en termes de survie reste encore modeste, avec des médianes de survie généralement comprises entre 9 et 12 mois.

3.1.4 Absence de tumeur primitive retrouvée :

Dans ce cas, la biopsie hépatique révèle le plus souvent un adénocarcinome. L'âge et l'état général du patient détermineront l'attitude thérapeutique entre un traitement symptomatique et une chimiothérapie ou des associations thérapeutiques plus lourdes. L'effet de la chimiothérapie sur la survie est globalement plus marqué s'il s'agit d'un adénocarcinome qu'en cas de la tumeur neuroendocrine ou de carcinome peu différencié (18).

3.2 Le mécanisme de métastase hépatique

3.2.1 De la naissance de la cellule maligne à la formation de la tumeur primaire :

La formation de la tumeur primaire est principalement due à la transformation cellulaire maligne c'est-à-dire le passage d'un état normal à un état tumoral. Cette cellule tumorale acquiert la capacité de proliférer indéfiniment et de disséminer dans d'autres sites que le site naturel. Cette transformation est directement liée à la présence d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Un grand nombre d'altérations génétiques est nécessaire pour transformer ces cellules normales en cellules tumorales à phénotypes transformés. C'est la somme de plusieurs altérations génétiques qui entraîne l'émergence d'une transformation maligne dans une cellule normale.

La cellule tumorale acquiert donc des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques. Morphologiquement, les changements sont évidents (cellules arrondies, noyau volumineux et plus réfringent...), et sur le plan fonctionnel de nombreuses anomalies apparaissent. En effet, la prolifération s'effectue en l'absence de facteurs de croissance, il existe une perte d'inhibition de contact qui définit l'homéostasie et qui conduit donc à un enchevêtrement anarchique. De plus, les cellules tumorales perdent la nécessité d'un support d'ancrage pour vivre, cela permet aux cellules transformées de proliférer sans support, cette caractéristique est à l'origine de la capacité à disséminer et donc potentiellement à métastaser. (26)

3.2.2 L'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération

Par l'activation de proto-oncogènes la cellule qui devient tumorale peut perdre à différents degrés la nécessité d'avoir des signaux mitogènes pour proliférer. Ce caractère permet de comprendre le développement rapide et surtout anarchique de la tumeur primitive.

3.2.3 L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont de véritables gardiens de la normalité de la cellule. Parfois ces gènes peuvent être inactivés par mutation, par exemple le gène du rétinoblastome ou *RBI* qui commande l'entrée des cellules dans la phase S peut avoir une délétion de ses deux allèles ou bien des mutations ponctuelles. Il est alors inactif, le blocage qu'il est censé réaliser au niveau de la cellule tumorale ne s'effectue plus, la croissance peut alors continuer.

3.2.4 Acquisition d'une résistance à l'apoptose

Cela peut être la conséquence d'une anomalie de gènes clef inducteurs de la mort cellulaire (p53) ou de l'expression dérégulée de gènes qui exercent un effet anti-apoptotique tels que *BCI-2* ou encore la perte d'expression des antagonistes pro-apoptotiques tels que *BAX*.

3.2.5 Potentiel illimité de réplication

Les cellules tumorales ne « vieillissent plus » et perdent la faculté d'arrêter leurs divisions pour entrer en sénescence.

Les mécanismes moléculaires de ce phénomène qui correspond à l'immortalisation cellulaire mettent en jeu de nombreux acteurs (p53, Rb, p16^{INK4a}, p14/p19^{ARF}...) Le plus connu et probablement le plus important est la télomérase qui contrôle le maintien de l'intégrité des télomères.

3.2.6 Stimulation de l'angiogénèse

À partir d'une certaine taille, la tumeur va rechercher des nutriments et de l'oxygène, pour se faire, elle constitue un réseau vasculaire (angiogénèse).

3.2.7 Pouvoir d'invasion et de dissémination (métastases)

C'est cette propriété qui est à l'origine du pouvoir métastasant. Elle se développe par les modifications des propriétés d'adhésion des cellules entre elles et par l'inactivation des protéines participant à ces interactions (cadhérines), par l'expression d'enzymes protéasiques qui dégradent la matrice intercellulaire et permettent aux cellules de quitter la tumeur pour essayer dans l'organisme. De plus, l'instabilité génomique joue, semble-t-il, un rôle essentiel car elle annihile progressivement les mécanismes de réparation des agressions génomiques que la cellule tumorale subit. (26)

3.2.8 La prolifération et l'angiogénèse

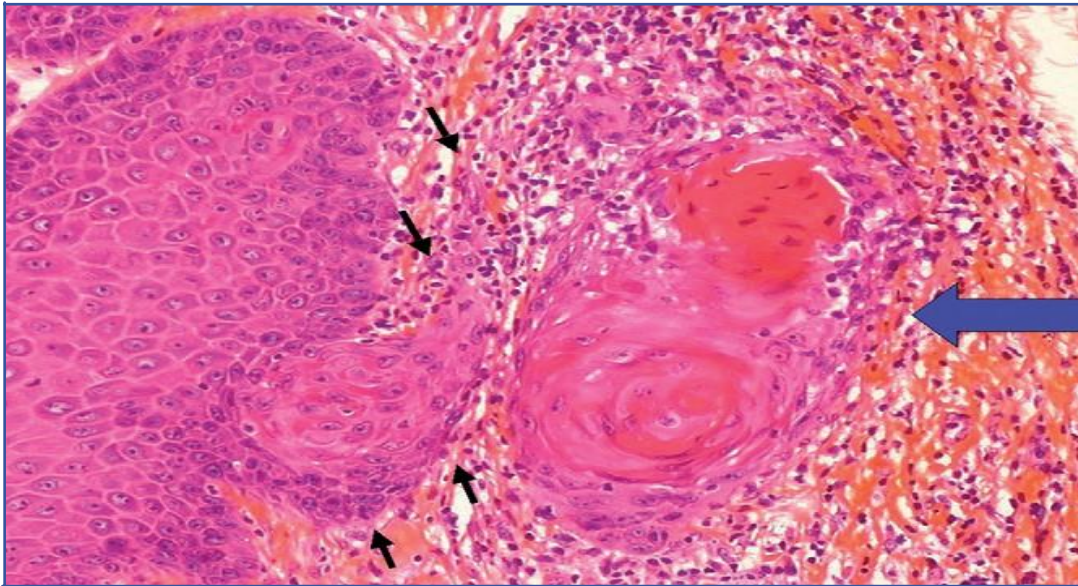


Figure 11 : L'envahissement des tissus voisins avec la croissance tumorale, la densité cellulaire s'accroît progressivement dans la lésion primitive avec une certaine homogénéité cellulaire. Il peut arriver qu'il y ait une hyperpression au niveau de la barrière tumorale qui constitue le front d'invasion (flèches noires) où il peut y avoir une rupture de la barrière et donc effraction sur du tissu normal adjacent (flèche bleue). Il s'ensuit bien sûr une réaction inflammatoire de défense (26)

Dans la phase de latence, peu de vaisseaux sont créés, à l'opposé lorsque la tumeur devient invasive il existe un fort recrutement de néovaisseaux, le « switch angiogénique ». Dès 1971, Judah Folkman (27), avait fait la relation entre la diffusion de « substances » provenant de la tumeur et l'apparition de la néovascularisation. À l'époque, cette théorie fut largement critiquée, ce n'est que plusieurs années après qu'il fut établi que l'angiogénèse était sous contrôle moléculaire en faisant intervenir une balance entre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF, FGF...) et anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine...). Le switch angiogénique est dû entre autre à l'hypoxie de la tumeur qui entraîne un déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques, principalement le VEGF (28). De plus, le concept d'angiogénèse tumorale s'est progressivement imposé avec la vasculogénèse qui fait intervenir les précurseurs de cellules endothéliales circulantes provenant de la moelle osseuse (29). L'angiogénèse est donc un processus clef de la croissance et de la dissémination tumorale

3.2.9 L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang

La perte d'adhésion cellulaire est un concept qui a été introduit par Coman en 1944, il a émis l'hypothèse que toute migration cellulaire était due à une perte d'adhésion entre des cellules (30). En fait, aujourd'hui, il a bien été établi que la cohésion de la tumeur peut parfois céder à la pression des cellules en croissance et créer ainsi une rupture de la cohésion cellulaire. La perte d'adhésion intercellulaire et d'attachement au substrat est de facto indispensable à la migration cellulaire

La perte de cohésion entre les cellules est également sous la dépendance d'enzymes comme les métalloprotéases (également les cathepsines et les glycosidases) synthétisées par les cellules tumorales et d'autres enzymes comme l'urokinase qui sont sécrétées par les cellules de l'hôte (31). Leur action principale est la lyse qui est déclenchée lorsqu'elles se lient aux récepteurs présents sur les cellules tumorales.

Dans les conditions normales en cas de perte d'adhésion au substrat les cellules s'apoptosent (32). Pour rester vivantes les cellules détachées (en suspension) doivent résister à cette mort en mettant en jeu des « parades » comme des voies de survie atypiques (PI3 kinase-AKT) ou des surexpressions de protéines anti-apoptotiques (BCL-2 par exemple) (33).

3.2.10 La préparation à la migration

Comme nous l'avons vu, peu de cellules circulantes resteront vivantes et encore moins donneront naissance à une métastase. En fait, leur survie dépend de leur capacité à résister aux agressions mécaniques (pression sanguine, friction dans les capillaires, résistance au système immunitaire...). Le recrutement de plaquettes est parfois nécessaire pour que, agrégées autour de la cellule tumorale, elles les protègent des agressions mécaniques. De plus elles préparent l'adhésion aux parois des vaisseaux et protègent de la toxicité des cellules lymphocytaires NK. Fort heureusement, le plus souvent la toxicité de ces dernières arrive néanmoins à tuer la cellule tumorale.

3.2.11 Le transport

Le transport des cellules tumorales s'effectue par le sang ou la lymphe. De la tumeur primitive au site métastatique, la durée du « voyage » des cellules circulantes est extrêmement variable mais peut être très brève (quelques secondes). La détection de ces cellules tumorales circulantes représente un défi très important, leur présence en effet est un facteur péjoratif qui peut conduire à un changement d'orientation thérapeutique.

La survie de la cellule tumorale circulante est conditionnée à sa résistance à l'apoptose, aux effecteurs immunitaires et bien sûr à sa résistance mécanique. Pour ce faire il existe des interactions avec les plaquettes sous forme d'agrégation et une facilitation à l'accès aux facteurs de croissance. Ces cellules circulantes, pendant le transport sont néanmoins le plus souvent détruites par le système immunitaire sauf si celui-ci est défaillant et ne permet plus aux lymphocytes T, aux NK ou aux macrophages de jouer leur rôle de défense.

3.2.12 L'arrêt dans un organe

Les cellules circulantes peuvent, avec le ralentissement du flux sanguin, s'agréger pour former des micrométastases qui embolisent un vaisseau. Cet arrêt va permettre aux cellules agrégées de se fixer avant de se développer. La préférence des cellules tumorales pour s'arrêter sur certains organes est liée à différents facteurs comme le drainage de la circulation à partir de la tumeur primitive (foie pour les cancers digestifs), de la taille du lit capillaire de l'organe, de facteurs de croissance tissulaire (moelle osseuse, poumon) et de la qualité de la surveillance immunitaire (cerveau, moelle, os) (figure 12)

3.2.13. L'adhérence à la paroi vasculaire interne

Que ce soit sur les cellules endothéliales ou sur la membrane basale sous-jacente, lors du ralentissement du flux sanguin les cellules tumorales peuvent trouver une attache pour se fixer. Les adhésines semblent jouer un rôle important dans cette adhésion ectopique.

À l'opposé si la cellule tumorale continue à être circulante, ce qui est la grande majorité des cas, il y a un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose de cette cellule, sous la dépendance étroite de la protéine p53 qui par la cascade de Caspases conduit à la mort cellulaire.

3.2.14. Sortie du vaisseau

Les cellules tumorales vont ensuite s'infiltrer dans le tissu cible après avoir traversé la paroi vasculaire. Une fois franchie cette avant-dernière étape, la cellule peut avoir accès à des facteurs de croissance et débuter ainsi sa prolifération. Celle-ci peut démarrer de manière synchrone ou au contraire la cellule peut rester dormante. Elle reste alors dans l'organe de manière occulte pendant plusieurs mois ou années.

Ce phénomène d'angiogenèse peut parfois être contrôlé pendant plusieurs années réalisant ainsi le phénomène de « dormance ». Après avoir retiré une tumeur primitive, il arrive parfois que la métastase se développe plus de 10 ans après sans que l'on sache exactement, pour quelles raisons pendant ces années aucun phénomène tumoral n'apparaît, c'est à dire aucune angiogenèse ne débute alors que la cellule tumorale s'est greffée déjà sur les tissus cibles. Cette dormance ne signifie pas obligatoirement une absence de prolifération. En fait, la prolifération est présente mais il existe un taux très important d'apoptose, cette apoptose étant probablement induite par l'hypoxie.

Tant que l'angiogenèse ne se développe pas, l'hypoxie règne et la cellule ne peut pas se développer. Lorsque d'autres gènes suppresseurs sont délétés (perte totale du p53 par exemple) on observe alors une diminution de la sensibilité des cellules à l'hypoxie et donc une prolifération possible. Ainsi, trois mécanismes se conjuguent pour expliquer les relations entre la croissance tumorale et l'angiogenèse (34,35) :

- ✓ Utilisation des stimuli angiogéniques normaux en rapport avec les mécanismes physiopathologiques (hypoxie +++);
- ✓ Production exagérée de facteurs angiogéniques;
- ✓ Perte des régulateurs de l'angiogenèse par altération génétique.

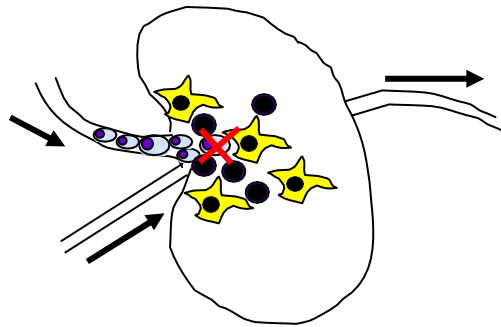
Au total, les phénomènes biologiques qui conditionnent l'évolution métastatique d'une tumeur sont imparfaitement connus. Nous avons vu que la présence de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine et/ou lymphatique est nécessaire à la dissémination métastatique sans être suffisante. Moins de 0,1 % des cellules circulantes ont la capacité de franchir toutes les étapes de la « cascade »

3.3. Les différentes voies de migration

3.3.1. L'extension lymphatique

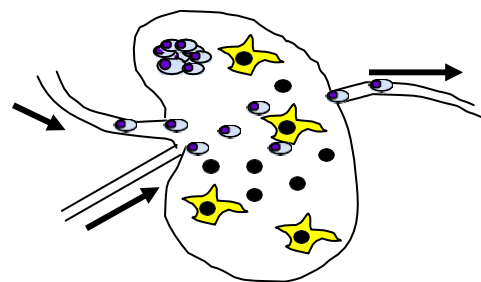
C'est la voie la plus fréquente de dissémination des carcinomes, mais peut se rencontrer également au cours des sarcomes. Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, migrent dans la lumière par un phénomène voisin de la diapédèse leucocytaire et gagnent le sinus périphérique du ganglion lymphatique le plus proche (ganglion de drainage). Lorsque les cellules cancéreuses arrivent dans un ganglion satellite par les canalicules lymphatiques elles peuvent entraîner une réaction inflammatoire (lymphadénite) et y être détruites : la migration dans les ganglions de drainage d'antigènes ou de débris tumoraux peut induire dans le ganglion plusieurs réactions inflammatoires : hyperplasie lymphoïde folliculaire (cellules B) ou paracorticale (cellules T), prolifération histiocytaire dans les sinus (histiocytose sinusale), réaction tuberculoïde, transformation vasculaire du sinus. La présence d'un gros ganglion lymphatique dans la zone de drainage d'un cancer n'est donc pas synonyme d'une métastase ganglionnaire (36).

Cas 1 : les cellules tumorales sont détruites par la réaction immunitaire qui peut entraîner une augmentation de volume du ganglion.



Elles peuvent aussi rester latentes. Ou parfois, traverser le ganglion et aller vers les ganglions suivant (3)

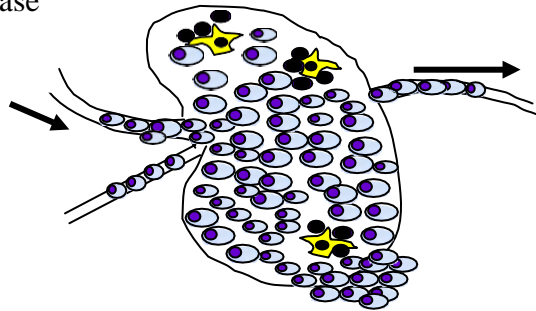
Cas 2 : les cellules tumorales restent en "dormance".



Cas 3 : les cellules tumorales traversent le ganglion

Le plus souvent, les cellules cancéreuses envahissent le ganglion en s'y multipliant. Elles envahissent la capsule ganglionnaire fixant le ganglion au tissu voisin. Puis, elles donnent une lymphangite carcinomateuse en aval ou parfois en amont, pouvant ainsi provoquer des œdèmes de compression importants. (36)

**Cas 4 : métastase
Ganglionnaire**



**Cas 5 : lymphangite
Carcinomateuse,
autre relais
ganglionnaire**

Cas 6 : rupture capsulaire

Cas 7 : extension rétrograde (œdème).

La présence d'embols lymphatiques (c'est-à-dire d'une lymphangite carcinomateuse très localisée) dans les pièces d'exérèse chirurgicale, et à plus forte raison, la présence de ganglions envahis sont des signes d'agressivité de la tumeur, témoin probable de métastases diffuses microscopiques. Elles rendent ainsi le pronostic plus péjoratif et incitent souvent à la prescription d'un traitement adjuvant (radiothérapie ou chimiothérapie).

Cas particulier: la lymphangite carcinomateuse: Il s'agit d'une dissémination abondante et diffuse de cellules malignes dans les capillaires lymphatiques d'un organe entier (souvent le poumon). On l'appelle carcinomateuse car ce mode d'extension concerne essentiellement les carcinomes en particulier mammaire.

La poursuite, de proche en proche, de l'invasion des lymphatiques aboutit au déversement des cellules cancéreuses dans la circulation générale par le canal thoracique. Une étape intermédiaire fréquente est la présence d'un ganglion sus-claviculaire gauche (appelé ganglion de Troisier), dernier relais avant la circulation générale, et qui signe ainsi une diffusion prochaine à tout l'organisme du processus cancéreux.

3.3.2 L'extension hématogène

Les cellules cancéreuses, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine, pénètrent les petits vaisseaux sanguins et sont entraînées par la circulation vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang.

Cette effraction est d'autant plus facile que les vaisseaux du stroma ont une paroi mince et qu'il existe, dans certaines tumeurs (sarcomes), des lacunes vasculaires bordées de cellules tumorales. La diffusion par voie sanguine est commune aux sarcomes, aux carcinomes et aux mélanomes.

La répartition des métastases hématogènes n'est pas univoque.

Elle dépend, au moins en partie, du mode de drainage veineux de l'organe atteint par la tumeur, et du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang en aval (théorie mécanique). (36)

4 les marqueurs tumoraux

4.1 Définition

Un marqueur tumoral (MT) peut se définir comme toute substance correspondant à la présence ou au développement d'une tumeur maligne

En biochimie clinique, le terme de marqueur tumoral correspond à des substances sécrétées dans le sang par la tumeur et donc à des substances détectables et dosables par les méthodes analytiques de biochimie (celles-ci sont plus ou moins sophistiquées selon la concentration). Cette définition diffère de celle préconisée par les anapaths qui travaillent sur la tumeur elle-même. Pour ces spécialistes de la cytologie, les MT correspondent à ce qu'ils repèrent sur la cellule maligne par l'examen cytologique.

4.2 Marqueur idéal

Ce terme fait appel aux notions de spécificité diagnostique, de sensibilité et de valeur prédictive positive. Le MT idéal devrait être totalement négatif chez les sujets en bonne santé ce qui veut dire une spécificité de 100% et en même temps, il doit être totalement positif pour un type de tumeur donnée, ce qui veut dire une sensibilité absolue de 100%.

Par ailleurs, la concentration de ce marqueur devrait dégager une corrélation nette entre le taux de marqueur (concentration sérique) et l'importance relative de la tumeur. Ces exigences hautement exemplaires ne peuvent se réaliser, par conséquent le marqueur idéal relève de l'utopique

L'utilisation des MT, se fait donc avec le meilleur compromis possible en fonction du but recherché.

Il y a 6 buts en fonction desquels on peut les utiliser :

le dépistage automatique, le diagnostic, le pronostic, la détection de maladies résiduelles, la surveillance thérapeutique et la surveillance à long terme

4.3 Classification

Les MT, sont des substances pas ou peu présentes chez un sujet normal. Schématiquement on peut les diviser en 3 grands groupes.

4.3.1 Marqueurs sécrétés par la tumeur

Ils constituent l'immense majorité de marqueurs tumoraux d'intérêt clinique avéré. Eux même peuvent être divisés en deux groupes.

A. Protéines embryonnaires

Comme leur nom l'indique, ce sont des protéines métabolisées par des cellules embryonnaires, ces protéines peuvent être des antigènes oncofoetaux comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACF) et l' α -foeto protéine (AFP) qui est le premier marqueur mis au grand jour grâce à la corrélation entre son taux élevé et le cancer du foie, ou elles peuvent être des protéines placentaires telle que l'HCG, les hormones lactogènes placentaires et les isoenzymes de phosphatases alcalines.

B. Marqueurs de cellules matures

A la différence des précédents, ces marqueurs viennent de cellules qui ont atteint leur maturation, ils peuvent être des hormones comme:

Catécholamines et dérivés, sérotonine, 5 HIA (Ac 5 OH indol-acétique), calcitonine, parathormone, gastrine, insuline et ACTH

Des enzymes telles les phosphatases acides prostatiques, des immunoglobulines monoclonales peuvent être aussi des antigènes extraits de tumeurs et caractérisés par des anticorps poly ou monoclonaux comme :

CA 50, 125, 15-3, 19-9, 549 (CA = carbohydrates), PSA, TATI, TPA, ou encore des glycosaminoglycanes: acide hyaluronique

4.3.2 Marqueurs témoignant d'une réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral

Ces paramètres ne sont pas véritablement spécifiques d'une pathologie tumorale bien précise, mais constituent des marqueurs facilement dosables permettant notamment le suivi d'un patient comme : ferritine, microglobuline, thyrogobuline, polyamines

4.3.3 Marqueurs tissulaires

Ils nécessitent l'extraction de la molécule, à partir de la tumeur pour:la quantification des récepteurs hormonaux (récepteurs aux oestrogènes dans le cas du sein), produits d'oncogènes (erb2/Neu dans le cas du sein), l'analyse de génétique moléculaire.

4.4 Méthodes de dosage des MT

Ces MT, sont des composés non soumis à une régulation par l'organisme à l'inverse du glucose ou du potassium par exemple, car leur présence n'est pas normale.

La concentration dans le sérum peut varier en fonction de la pathologie. Les méthodes de dosage sont donc très différentes. Il faut alors trouver des méthodes pour lesquelles le rapport entre la concentration et le phénomène mesuré est linéaire sur une grande distance.

D'une façon générale, on utilise des méthodes immunochimiques dans les quelles on dose les MT en utilisant un anticorps spécifique du marqueur

Outre l'intérêt des marqueurs dans le diagnostic et le pronostic, Il est tout à fait clair donc que la recherche de marqueur reste une opération délicate et complexe du fait qu'il n'existe pas de marqueurs idéal. La recherche de compromis est donc de rigueur dans ce cas. La complexité est par ailleurs liée à la nature des marqueurs qui peuvent être sécrétés soit par la tumeur elle –même ou par une réaction de l'hôte à la maladie voir une localisation tissulaire. (37)

marqueurs	Types histologique tumoral	Organe(s) d'utilisation	Utilisation pratique
-----------	----------------------------	-------------------------	----------------------

Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	adénocarcinomes	Colon thyroïde (cancer médullaires)	Suivi suivi
CA 125	adénocarcinomes	ovaire	suivi
CA15-3	adénocarcinomes	sein	suivi
CA19.9	adénocarcinomes	colon	suivi
SCC	Carcinomes épidermoïdes	Col utérin	suivi
Cyfra_21	carcinome	bronche	suivi
Neurone spécifique enolase (NSE)	Tumeurs neuro-endocrine	bronche	suivi
alphafoetoprotéine	Tumeurs germinales séminomateuses hépatocarcinome	Testicule foie	Suivi Suivi diagnostic
Lactico-déshydrogénases (LDH)	Tous types (reflet de la masse tumorale)	Tumeurs germinales	Pronostic suivi
Hormone chronique gonadotrope (HCG)	Tumeurs germinales non séminomateuse	testicule	Diagnostic pronostic
Marqueurs biologiques spécifiques d'organe			
Antigène spécifique de prostate (PSA)		prostate	Diagnostic Pronostic suivi
thyroglobuline		Thyroïde (cancers médullaires)	suivi
hyrocalcitonine		Thyroïde (cancers médullaires)	suivi
Immunoglobulines monoclonales		plasmocytes	Diagnostic suivi

Tableau 03 : Les marqueurs tumoraux sérique (37)

L'homocystéine

Découvert en 1932, l'homocystéine est restée dans l'anonymat pendant plusieurs décennies. Ce n'est qu'en 1968 que le Dr KILMEN MAC CULLY, chercheur de l'université de HAWARD a remarqué que les enfants qui montrent des niveaux d'homocystéines élevés génétiquement exprimaient des maladies cardiaques au même titre que les sujets adultes d'âge moyen.

A partir de ce constat Dr MAC CULLY, a considéré que L'homocystéine pouvait être considérée comme un facteur de risque indépendant des maladies cardiaques.

En effet, il fut établi sans aucun doute que les personnes ayant un niveau élevé d'homocystéine sont plus vulnérables aux accidents cardio-vasculaires, les maladies rénales, les maladies de l'œil, trouble de l'érection et certains types de cancers (38)

La recherche scientifique dans ce domaine s'applique à comprendre les raisons pour les quelles notre homocystéine augmente tout le long de la vie, et son incidence sur notre santé.

Celle –ci semble obéir à de nombreux facteurs, les uns sont liés à notre mode de vie et la nature de notre alimentation, et d'autres sont attribués à la composante génétique des individus.

1. Définition

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation. Il est absent des protéines, car il n'est pas codé génétiquement.

L'Hcy est un intermédiaire jouant un rôle très important dans le cycle de la méthionine, cycle qui a comme fonction le métabolisme de la méthionine vers d'autres acides aminés soufrés comme la cystéine, et l'échange de méthyle(39) Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme.

2. Métabolisme cellulaire de l'homocystéine

Le foie et les reins sont les deux organes où l'Hcy est principalement catabolisée, ceci se fait par deux voies: la voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration

2.1 Les voies de la reméthylation

Deux réactions enzymatiques distinctes assurent la reméthylation de l'Hcy en méthionine. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : la 5-MéthylèneTétraHydroFolate (5-MTHF), donneuse de groupement méthyl dont la formation est sous la dépendance d'une enzyme, la 5,10- MTHF réductase, et la Méthionine Synthase (MS) dont le cofacteur est la vitamine B12.

Le 5-méthyl- tétrahydrofolate (5-M-THF) cède son groupe méthyle à l'homocysteine sous l'action de la méthionine synthase (MS) et de son coenzyme, la cobalamine (vitamine B12).

Le THF, produit déméthylé de la 5-méthyl- tétrahydrofolate (5-M-THF), reçoit un méthylène de la sérine, formant le 5,10-méthylène-T4HF (5,10-CH=CHT4HF).

Sous l'action de la 5,10-méthylène T4HF réductase (MTHFR), ce dernier (5,10-méthylène-T4HF) est réduit en 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-CH₃-T4HF) (40)

Ce transfert du groupe méthyle, qui permet la synthèse de la méthionine, n'est possible qu'en présence de méthylcobalamine d'où la synergie d'action entre la vitamine B9 et la vitamine B

La deuxième réaction est de faible activité, elle se déroule en grande partie au niveau du foie. En faisant intervenir une enzyme hépatique, la bétaine-homocystéine méthyltransférase. La bétaine est la molécule donneuse de groupement méthyl. Mais cette voie est moins importante que la précédente. En effet, en fonction du tissu considéré et du statut protéique, l'importance relative de ces deux voies de reméthylation varie. En cas d'apport protéique excessif, la voie de la transulfuration est favorisée, à l'inverse, en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine (41)

2.2. La voie de la transulfuration

La majorité de l'Hcy n'est pas reméthylée mais catabolisée en cystéine par la voie de la transulfuration. L'atome de soufre nécessaire à la formation de la cystéine est apporté à la méthionine par cette voie. La Méthionine-Adénosyl-Transférase (MAT) influence l'activation de la méthionine en S-Adénosyl-L-Méthionine (SAM).

Cette dernière, principal donneur de groupements méthyle de l'organisme, cède ensuite ce groupement pour donner naissance à la S-Adénosine-L-Homocystéine (SAH). Cette molécule est hydrolysée en adénosine et en homocystéine par la S-Adénosyl-L-Homocystéine Hydrolase.

Sous l'influence de la Cystathionine- β -Synthase (CBS), l'Hcy se condense ensuite avec la sérine pour former la cystathionine, elle-même clivée et désaminée en cystéine et en cétobutyrate (par la Cystéine Lyase [CGL]).

Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur enzymatique, le phosphate de pyridoxal ou vitamine B6.

Cette dernière voie est irréversible, contrairement aux autres voies métaboliques, ce qui a pour conséquence que la cystéine ne peut être un précurseur pour la synthèse de méthionine. Ce fait revêt surtout une importance dans le cadre de recommandations diététiques(42)

3. L'homocystéine circulante

3.1 Les différentes formes physicochimiques d'homocystéine circulantes

Il est important de comprendre le terme « homocystéine totale » (t-Hcy) dans un sens biochimique. Le plasma humain contient des quantités oxydées et réduites d'homocystéine(43) Il y a plus de 70 ans, des définitions chimiques ont été établies par Butz et Du Vigneaud. Le bisulfure ou la forme oxydée s'appelle homocystine et le sulfhydryle ou

la forme réduite s'appelle homocystéine. Les formes du bisulfure existent également avec de la cystéine et avec des protéines contenant les résidus réactifs de cystéine (homocystéine liée aux protéines) Les dernières formes oxydées sont désignées sous le nom des disulfides mélangés. Les formes oxydées d'homocystéine comportent habituellement 98–99% de l'homocystéine totale dans le plasma humain, 80–90% sont liées aux protéines(44), L'homocystéine totale est donc la somme de toutes les formes d'homocystéine qui existent dans le plasma ou sérum

Homocystéine	« REDUITE »	1 %
	$\text{NH}_3 +$ $-\text{OOCCH}_2\text{CH}_2 - \text{SH}$ « OXYDÉE »	

Homocystine	NH ₃ +	5 – 10
	-OOCCHCH ₂ CH ₂ – S	
Homocystéine liée aux protéines	-OOCCHCH ₂ CH ₂ – S	80 – 90 %
	NH ₃ +	
	NH ₃ +	
	-OOCCHCH ₂ CH ₂ – S	
Homocystéine cystéine	Protéine – S	5 – 10 %
	NH ₃ +	
	-OOCCHCH ₂ CH ₂ – S	
	-OOCCHCH ₂ – S	
	NH ₃ +	

Figure 15.: Formes circulantes de l'homocystéine (43)

Sur la base des travaux menés, la gamme de la concentration totale en homocystéine dans le plasma « des adultes en bonne santé » est 5–15 µmol/L (46), (Tableau 4).

	Homocystéine □mol/L
Normal	5 – 15
Souhaitable	< 10
Hyperhomocystéinémie Modérée	16 – 25
Intermédiaire	26 – 50

Sévère	> 50
--------	------

Tableau 04 : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine(46)

Cependant, il faut être prudent dans l'utilisation de prétendues « gammes normales » pour l'homocystéine. Certains travaux ont prouvé que le risque pour la maladie cardiovasculaire est représenté par un continuum de concentration totale en homocystéine, avec le risque substantiel se produisant entre 10 et 15 $\mu\text{mol/L}$ (47) Les événements cardiovasculaires surviennent dans la plupart des cas, avec des hyperhomocystéinémies modérées (15–25 $\mu\text{mol/L}$)(48). Cependant, le taux de t-Hcy peut atteindre les concentrations intermédiaires si la fonction rénale est altérée, (25–50 $\mu\text{mol/L}$) (49)

Chapitre I : Matériels et méthodes

1.1. Les patients :

✓ Lieu et période de l'étude

Notre stage s'est effectué au niveau services suivants

1/ service gastrique, et d'oncologie, du laboratoire central de Biochimie et du service d'Anatomie pathologie du **CHU militaire Constantine** durant 3 mois

✓ Population d'étude

Une étude épidémiologique sur registre 100 patients (l'âge, sexe etc.)

Le travail a porté sur une population de 20 patients âgés de 36 ans à 83 ans, présentant tous une métastase hépatique.

✓ Questionnaire et enregistrements

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'oncologie du CHU militaire de Constantine., en étudiant les dossiers médicaux des patients. Cela a permis d'une part, de rassembler les informations concernant les sujets (nom, prénom, âge, sexe, origine, situation familial, diagnostique et les antécédents personnels et familiaux du patient.

1.2 Etude biochimique :

✓ Prélèvement et préparation des échantillons sanguins

1.2.1 FNS

Le prélèvement sanguin (2 ml) est réalisé par ponction veineuse au pli du coude sur tube contenant un anticoagulant. EDTA (FNS se fait par l'automate)

1.2.2 Dosage des marqueurs tumoraux (ACE, AFP, CA19.9)

Il est centrifugé à 3000 à 5000 tours/min puis utilisé le jour même ou conservé à moins de 5°C pendant 5 jours au max

Le dosage des MT fait appel aux techniques d'immuno-analyse, qui mettent en jeu des réactions Antigènes-Anticorps. En l'état de l'art, ces dosages souffrent de problèmes de standardisation très difficiles à résoudre. Les préparations étalons sont basées sur l'immuno-réactivité, c'est-à-dire sur cette réaction antigène-anticorps, et non sur une activité biologique. C'est pourquoi il existe une grande variabilité de résultats entre les différentes méthodes disponibles sur le marché, bien que ces méthodologies soient en général de grande qualité. Il est donc impératif d'effectuer, pour un patient donné, son suivi dans le même laboratoire. Il est illusoire de vouloir comparer les résultats de MT avec des chiffres trouvés sur Internet, car on ne peut le faire que si l'on connaît la référence de la technique utilisée. Le nomadisme biologique est donc à proscrire pour le suivi de ces dosages.

Le prélèvement sanguin pour le dosage de MT, chez les patients sous traitement doit être pratiqué avant chaque cycle dans certaines maladies et tous les trois ou quatre cycles dans d'autres. Tout dépend de la rapidité d'action attendue des médicaments et de la vitesse de croissance de la maladie. Il faut aussi savoir que certaines chimiothérapies en attaquant très vite les tumeurs aboutissent à un 'relarguage' des MT dans le sang ('spike effect') et donc à une 'fausse' augmentation des taux sanguins de ces MT. De même certaines interventions abdominales font augmenter les MT par réaction de l'organisme à l'acte chirurgical.

Comment peut-on et doit-on interpréter le dosage des marqueurs tumoraux ?

L'interprétation des résultats est exclusivement du ressort du médecin. Il est en premier lieu capital de mesurer la concentration du MT avant le traitement pour disposer d'une valeur individuelle de suivi, le patient devenant son propre témoin.

L'interprétation des taux sériques de marqueurs fondée sur la notion de cinétique (de décroissance ou de croissance) est plus sensible et pertinente que celle reposant sur la notion de seuil, et en effet seuls le biologiste et l'oncologue peuvent interpréter cette variation biologique des MT, car il faut prendre en compte le type histologique de la tumeur, l'état du patient, de sa fonction rénale, de sa fonction hépatique, le type de traitement, le « timing » de prélèvement, la méthodologie de dosage, faire la part des élévations non spécifiques, etc....

Si le marqueur avant traitement était supérieur à sa valeur seuil, il doit en l'absence de maladie résiduelle se normaliser à la fin du traitement. Au cours du traitement, une augmentation du marqueur doit être supérieure à 20-25% pour être considérée comme un signe de progression. A l'inverse une diminution de 20% signifie que le patient est répondeur au traitement.

L'élévation des MT constitue en général le premier signe de rechute avant même que n'apparaissent les signes cliniques et radiologiques conventionnels. Actuellement, en associant cette surveillance avec des techniques performantes comme le scanner-TEP, on identifie la ou les métastases dans plus de 90% des cas ce qui permet d'anticiper et d'adapter le traitement des rechutes.

1.2.3 Dosage de l'homocystéine

Principe du dosage

Pour le dosage de l'homocystéine plasmatique totale, a été adaptée à la détermination de la concentration plasmatique totale de cystéine, de cystéinylglycine, d'homocystéine et de glutathion. Le protocole comprend les étapes suivantes : libération des aminothiols liés aux protéines et réduction des formes oxydées libres par action de tri-n-butylphosphine sous atmosphère d'azote, précipitation des protéines par l'acide trichloracétique, dérivatisation par action de 7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide (ABD-F) pendant 20 minutes à 50 °C en tampon alcalin, acidification puis séparation chromatographique par CLHP en phase inverse avec détection par fluorescence.

Deux solutions d'étalonnage des formes oxydées sont préparées dans une solution d'HCl 0,01 mol/l, la première (niveau bas) contient 67,5 mmol/l de cystine, 7,5 mmol/l d'homocystine et 7,5 mmol/l de glutathion oxydé et la seconde (niveau élevé) respectivement 135, 15 et 15 mmol/l de ces mêmes composés. De même, trois solutions d'étalonnage de formes réduites sont préparées dans une solution d'HCl 0,01 mol/l dont les concentrations en cystéine, cystéinylglycine, homocystéine et glutathion réduit sont respectivement de 150, 20, 5 et 5 mmol/l pour le niveau bas, de 250, 40, 10 et 10 mmol/l pour le niveau intermédiaire et de 300, 50, 50 et 20 mmol/l pour le niveau élevé. La conservation de toutes les solutions de travail est limitée à un mois à 4 °C.

La solution d'étalon interne de N-acétylcystéine est préparée à la concentration de 2,5 mmol/l dans une solution de NaCl à 9 pour mille contenant 4 mmol/l d'EDTA disodique. La conservation à 4 °C de cette solution est également limitée à un mois.

Préparation des réactifs

L'agent réducteur, le tri-n-butylphosphine est utilisé en solution à 10 % (400 mmol/l) dans le N, N-diméthylformamide. La manipulation de ce produit pyrophorique, conditionné sous atmosphère d'azote, se fait sous hotte en suivant le mode opératoire proposé dans la note d'application AL-164 Aldrich. Sachant que ce réactif conservé sous atmosphère d'azote garde ses propriétés réductrices sur une période de plusieurs mois [18], plusieurs volumes de solution sont préparés simultanément et conservés sous azote dans un flacon à bouchon rodé. Un volume de 5 ml de solution permet d'effectuer plus de 150 dosages sans constater d'altération des propriétés réductrices.

Le réactif de précipitation des protéines est une solution d'acide trichloracétique (TCA) à 10 % contenant 1 mmol/l d'EDTA disodique.

Le réactif de dérivatisation, le 7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide (ABD-F) (Sigma, référence F 3639) est utilisé à la concentration de 4,6 mmol/l en tampon borate 0,125 mol/l, pH 8,0 contenant 4 mmol/l d'EDTA disodique. La solution de ce réactif sensible à la lumière doit être conservée en flacon ambré ; dans ces conditions, elle reste stable pendant deux mois à 4 °C.

Préparation des échantillons

Les échantillons de sang sont recueillis dans un tube Vacutainer contenant de l'EDTA (Becton Dickinson) et placés immédiatement dans la glace. La séparation du plasma est effectuée par centrifugation à 4 °C, de préférence dans les deux heures qui suivent le prélèvement. Les échantillons de plasma sont ensuite conservés à - 20 °C jusqu'à l'analyse.

1.3 Etude histologique

1.3.1 La biopsie

1.3.1.1 définitions

La biopsie du foie est une technique de diagnostic utilisée pour obtenir une petite quantité de tissu Hépatique qui peut être examiné sous un microscope pour déterminer la cause de la maladie du Foie.

La biopsie du foie consiste en un prélèvement d'un tout petit morceau de foie sur le côté droit en piquant à travers la peau entre deux côtes avec une aiguille très fine. Cet examen est pratiqué dans un service hospitalier spécialisé. Généralement sous anesthésie locale, elle donne lieu à une hospitalisation de 10 à 24 heures.

1.3.1.2 Matériels utilisés

La technique qui a été utilisée pour réaliser une PBH est la technique transpariétale.

le matériel ont été utilisés: les aiguilles tranchantes ou les aiguilles de type aspiratif.

La taille de l'aiguille varie du plus gros calibre : 14G, (2,1 mm) à 23G, (<0,8 mm).

Dans la littérature, les ponctions à l'aiguille fine semblent entraîner moins de complications.

1.3.2 L'anatomie pathologique

1.3.2.1 définition

L'examen anatomopathologique d'un fragment du foie obtenu par ponction biopsie qui est aujourd'hui un élément essentiel pour le diagnostic et l'évaluation des atteintes chroniques du foie, les indications de la ponction biopsie hépatique ont augmenté au cours des deux dernières décennies, notamment en raison de l'augmentation la fréquence des hépatites chroniques virales C et de son dépistage. Le nombre actuel est estimé à environ 16000 ponctions hépatiques qui sont réalisées chaque année en France dans le cadre d'atteintes hépatiques diffuse. L'examen anatomopathologique du foie reste actuellement l'examen de référence (*gold standard*) pour apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques, outre son apport diagnostique, il permet de préciser le stade d'évolution de la fibrose dont l'importance est décrite de façon qualitative, ou mieux par des sources semi-quantitatifs(64) qui présente une variabilité importante et sont difficilement reproductible sauf pour le score metavire

1.3.2.2 les étapes de l'anapath

1.3.2.2.1 Macroscopie

L'examen macroscopique demeure une étape majeure du diagnostic anatomopathologique car il permet d'affirmer le caractère diffus de l'atteinte hépatique et la présence d'une nodulation du foie dont il apprécie en outre le volume, la surface la consistance et la coloration



-couper en fragments

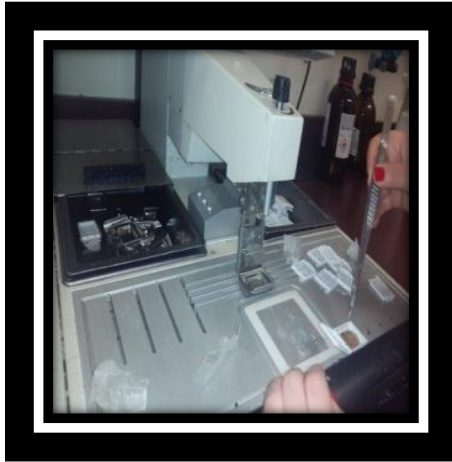
-Mettre les fragments obtenus dans des cassettes

-sedydratation dans l'automate pendant 24 h :

- formol pour fixation
- éthanol
- xylène
- paraffin



Inclusion



La coloration



- Mettre les lames dans l'automate pour la coloration
- Xylène 18 minutes : Déparaffiner les échantillons par du xylène pour que les colorants puissent Y pénétrer.
- La réhydratation des coupes se fait par passage dans un bain d'éthanol (18 minutes)
- Rincer a l'eau: 1 minute
- Immerger la coupe dans un bain d'hématéine (10minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux cellulaires).

- Rincer a Léau : 1 minute
- Le deuxième colorant utilisé est l'éosine qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasmes cellulaire) : 2 minutes
- Rincer a Léau : 1 minute
- Ethanol : 8 minutes
- Xylène : 10 minutes

Le montage des lames

Consiste à fixer une lamelle sur les coupes histologiques après coloration. Cette étape permet la :

- . Protection mécanique des coupes
 - . Protection chimique des colorants
- Sécher les lames puis observer au microscope optique.

1.3.3 L'immunohistochimie

1.3.3.1 définition

L'immunohistochimie, ou IHC, désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes. L'immunohistochimie est généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers grâce à la détection de tumeurs cancéreuses. Ainsi, de nombreux marqueurs spécifiques ont été découverts pour repérer différents cancers. L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

1.3.3.2 la technique de l'IHC indirecte

PRINCIPES DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE

L'immunohistochimie est une méthode morphologique permettant de localiser des antigènes dans les tissus ou les cellules, par des anticorps (immunoglobulines) dirigés de façon spécifique contre ces antigènes, et rendus visibles au microscope par conjugaison avec des fluorochromes ou des enzymes donnant un signal coloré. Un antigène peut être défini comme toute substance induisant une réponse immunitaire spécifique, et comporte plusieurs épitopes (déterminants antigéniques). Les anticorps sont produits par des lymphocytes qui deviennent

des plasmocytes en stockant les immunoglobulines, qu'ils peuvent excréter. Les anticorps se lient spécifiquement aux antigènes qui ont déclenché leur production par les lymphocytes.

Les molécules d'immunoglobulines (Ig) sont constituées de deux chaînes légères (L) et de deux chaînes lourdes (H). Les chaînes légères sont de deux types (Kappa ou Lambda), les chaînes lourdes de cinq types : γ pour les IgG, α pour les IgA, μ pour les IgM, δ pour les IgD, et ϵ pour les IgE. Une molécule d'Ig comporte des régions constantes qui déterminent l'isotype, et des régions variables, dont l'extrémité interagit avec l'antigène.

La réaction antigène-anticorps est spécifique ; mais, un antigène peut comporter des épitopes en commun avec un autre antigène, pouvant être à l'origine de ce que l'on appelle une réaction croisée.

Les anticorps monoclonaux sont produits, le plus souvent chez la souris, par un seul clone de lymphocytes B (technique des hybridomes). Les anticorps polyclonaux sont un mélange d'anticorps obtenus en injectant l'antigène à un animal (lapin surtout, chèvre, mouton, porc) ; il s'agit d'un antiserum associant des anticorps pouvant reconnaître divers épitopes et des impuretés qui peuvent diminuer leur spécificité, mais être favorables à une grande sensibilité.

Dans la technique directe, l'anticorps est directement conjugué au système révélateur, une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline), ou un fluorochrome. Les enzymes réagissent avec leur substrat en donnant un dépôt coloré sous forme d'un précipité insoluble, visible avec un microscope de laboratoire standard, l'immunofluorescence nécessitant un microscope à fluorescence.

Dans les techniques indirectes, les systèmes révélateurs sont uniquement enzymatiques et plusieurs étapes se succèdent :

- deux étapes : un 2^e anticorps (secondaire) se fixe sur l'anticorps primaire ; ce 2^e anticorps est couplé à de la biotine, qui se lie à des molécules d'avidine ou de streptavidine ; celles-ci peuvent fixer plusieurs molécules d'enzyme. Il existe des complexes préformés avidine-biotine-enzyme, par exemple le complexe ABC qui est très utilisé.
- trois étapes : dans la méthode PAP (peroxydase-antiperoxydase) ; la troisième étape utilise un complexe de molécules d'enzyme peroxydase et d'anticorps antiperoxydase ; dans la méthode APAAP (phosphatase alcaline-antiphosphatase alcaline), l'enzyme est la phosphatase alcaline, évitant les difficultés causées par d'éventuelles activités peroxydasiques endogènes, quand elles ne peuvent être inhibées.

Les réactions d'immunohistochimie peuvent être effectuées sur coupes en congélation, sur coupes en paraffine, et en cytologie.

Chapitre II : résultats

2.1 Épidémiologie

Notre étude épidémiologique était réalisée sur registre au niveau du service gastro-entérologie CHU militaire Constantine. Elle a porté sur 100 patients qui ont une métastase hépatique et nos résultats sont :

Le cancer secondaire du foie survient le plus souvent chez l'homme **80 %** des cas entre 50 ans et 60 ans.

Les données les plus récentes entre les années 2010 -2016 suggèrent une stabilisation de l'incidence de ce cancer.

Le cancer secondaire du foie développé à partir des cancers primitifs au niveau du colon représente 60 à 70% des cancers secondaires du foie.

Les 30% restants sont constitués à partir des cancers primitifs au niveau du poumon 10%, pancréas 15%, et du sein 5%.

Il se développe chez 90% des patients qui ont le rhésus positif et chez 70% qui ont le groupe sanguin A

Ce cancer se caractérise par la présence d'une masse hépatique chez 70% des cas et le foie multi nodulaire plus ascite chez les 30% des cas restants

Le cancer secondaire du foie se développe presque toujours à partir d'une consommation du tabac et d'alcool

Actuellement, le taux de survie est de 6 mois et proche de 80% tous stades confondus.

C'est pour cela on a sélectionné juste 20 patients pour notre étude et les 80 restants sont décédés

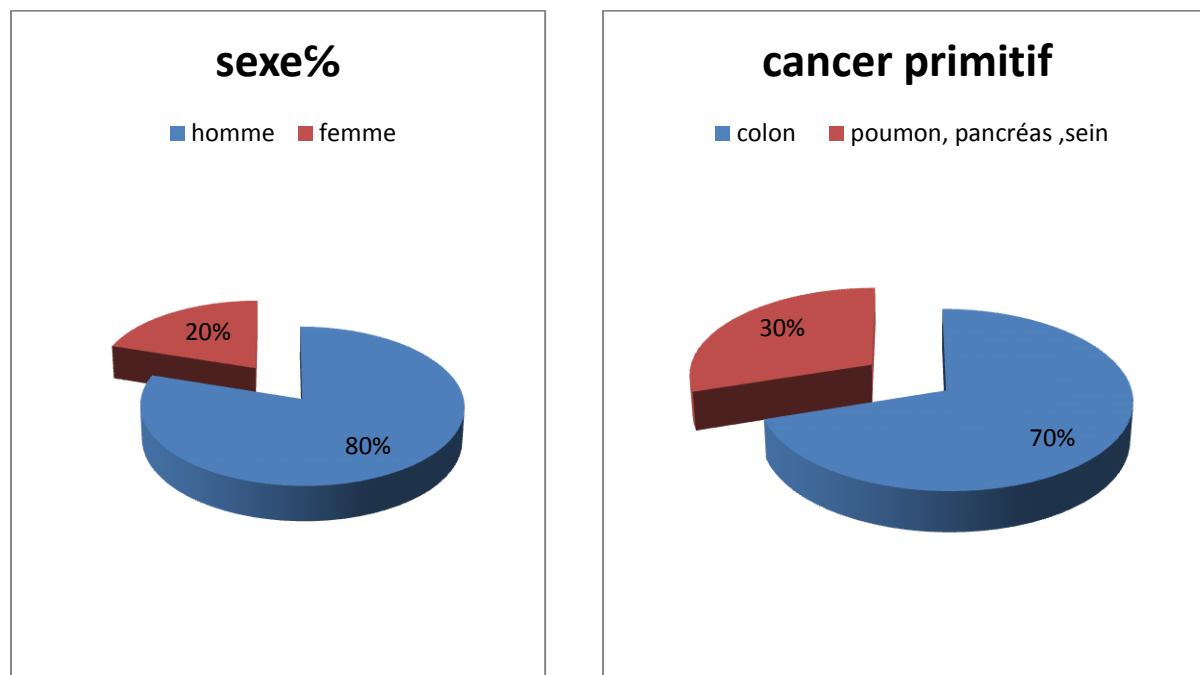


Figure 30: representation des patients atteints de cancer du foie secondaire selon le sexe et le cancer primitif

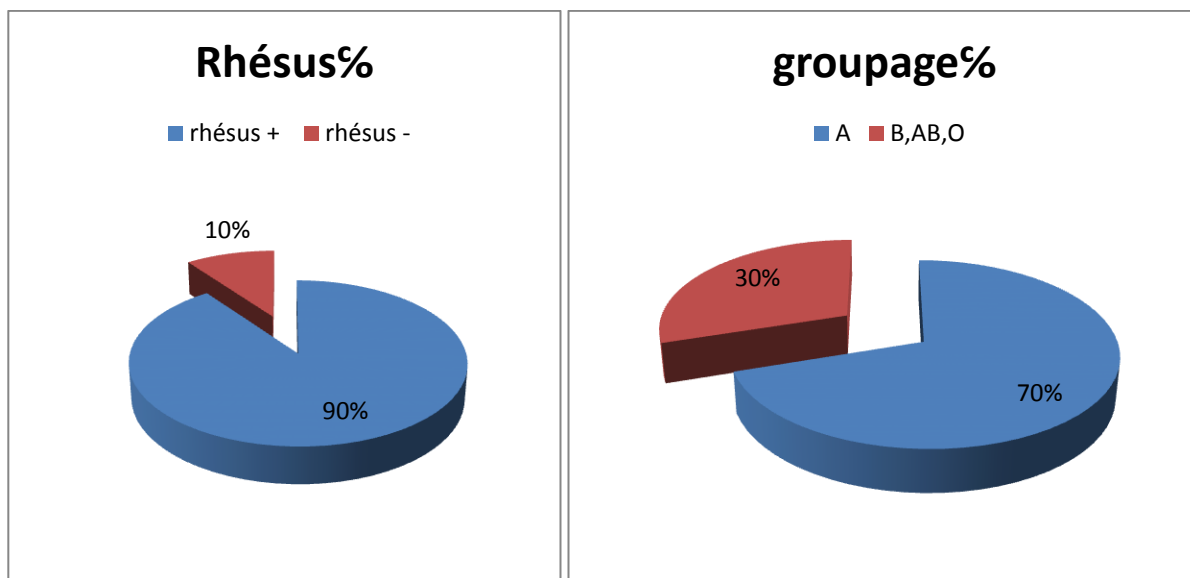


Figure 31: répartition des patients selon le rhésus et le groupage

2.2 Patients

Répartition selon le sexe

Notre population cible comprend 20 patients:

La répartition des patients selon le sexe montre une prédominance masculine avec 65% d'hommes et 35% de femmes.

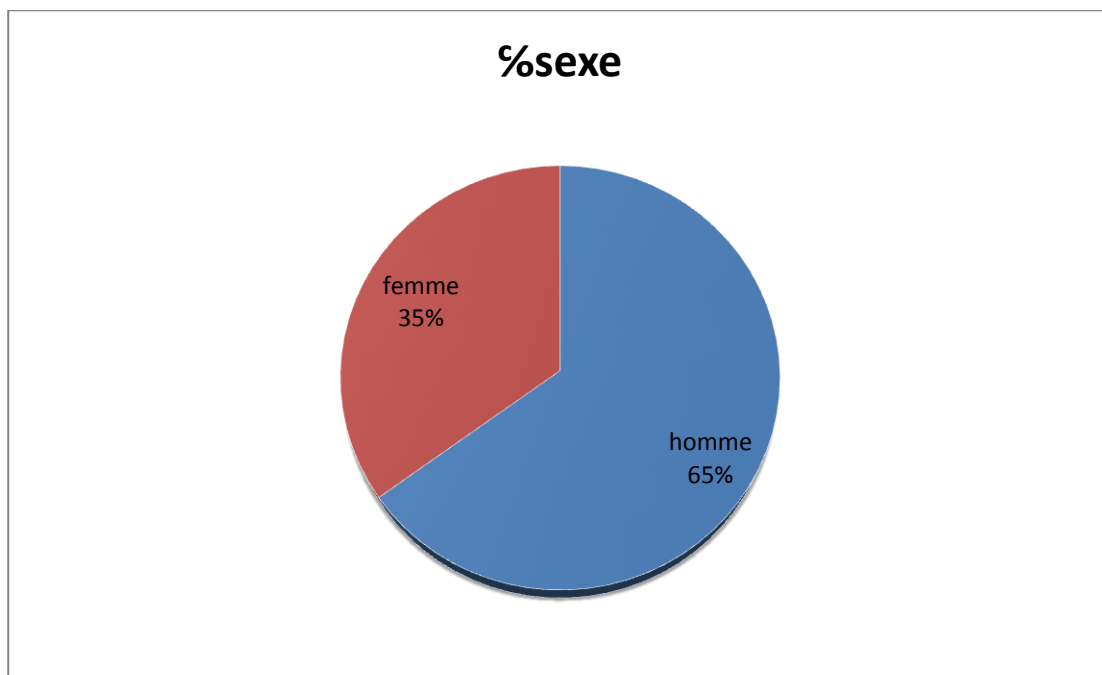


Figure 32 : répartition des patients selon le sexe

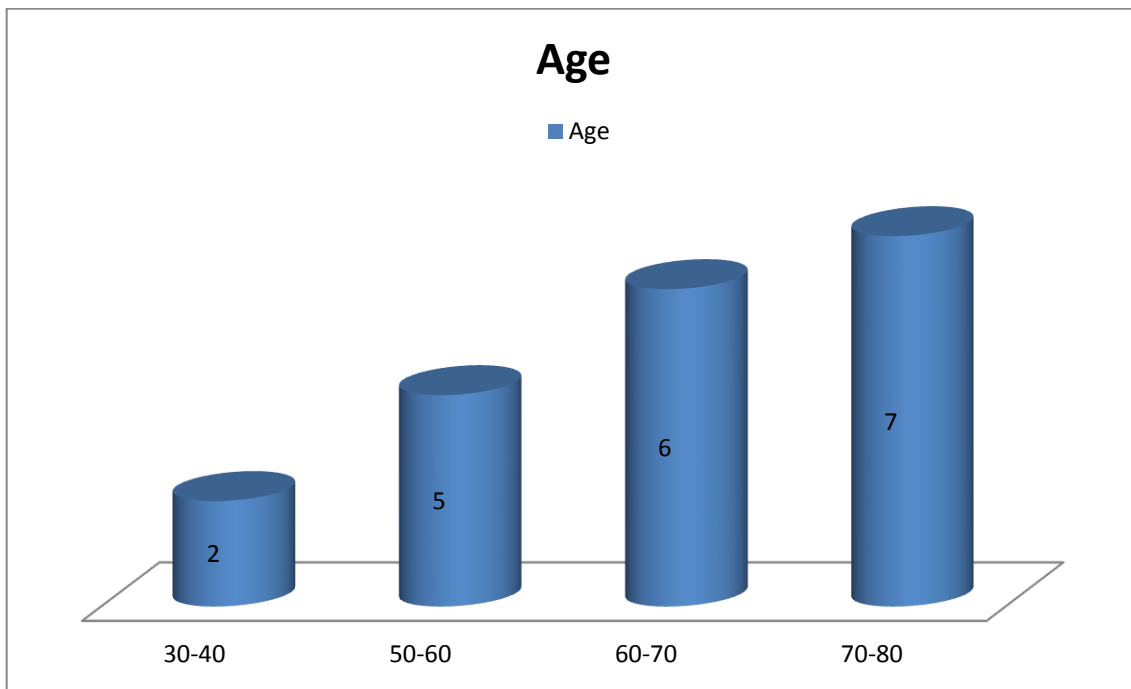


Figure 33 : le risque de cancer secondaire du foie selon l'âge

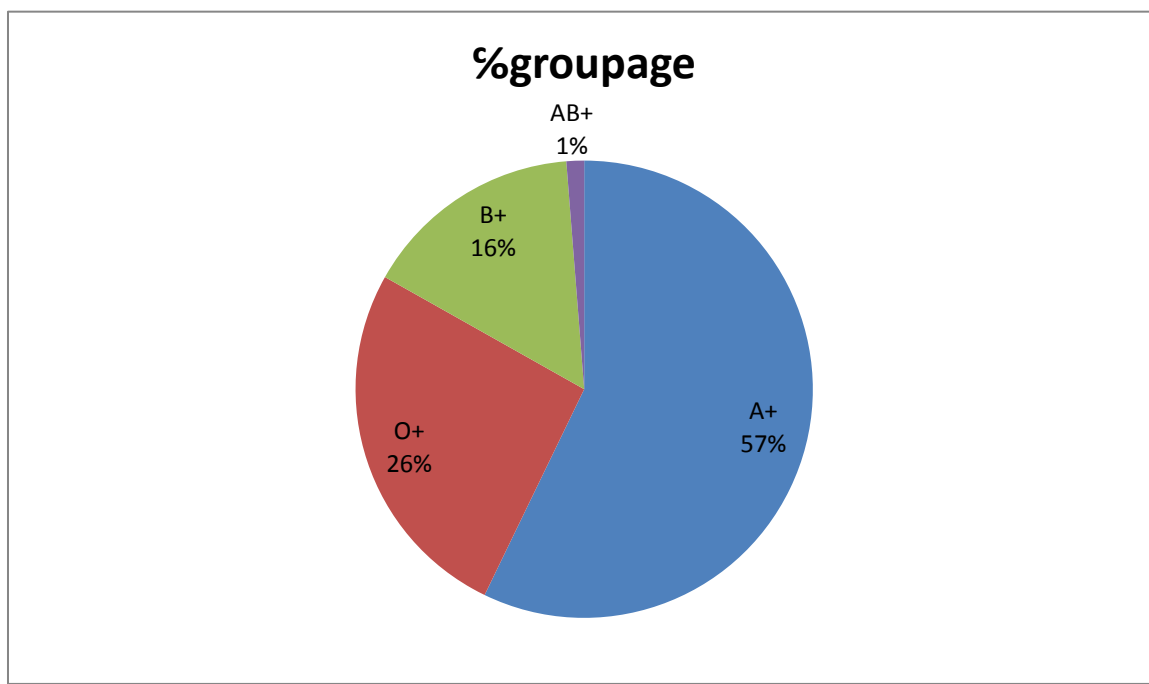


Figure 34: répartition des patients selon leur groupage

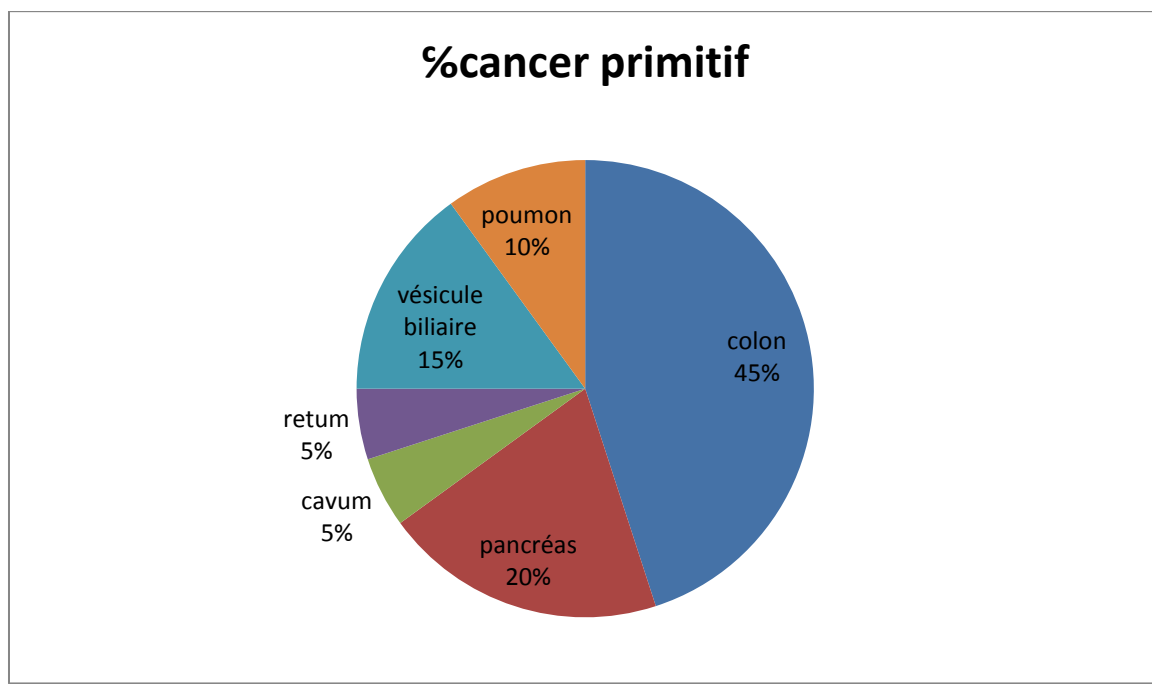


Figure 35: répartition des patients selon leur cancer primitif

2.3 Résultat de FNS

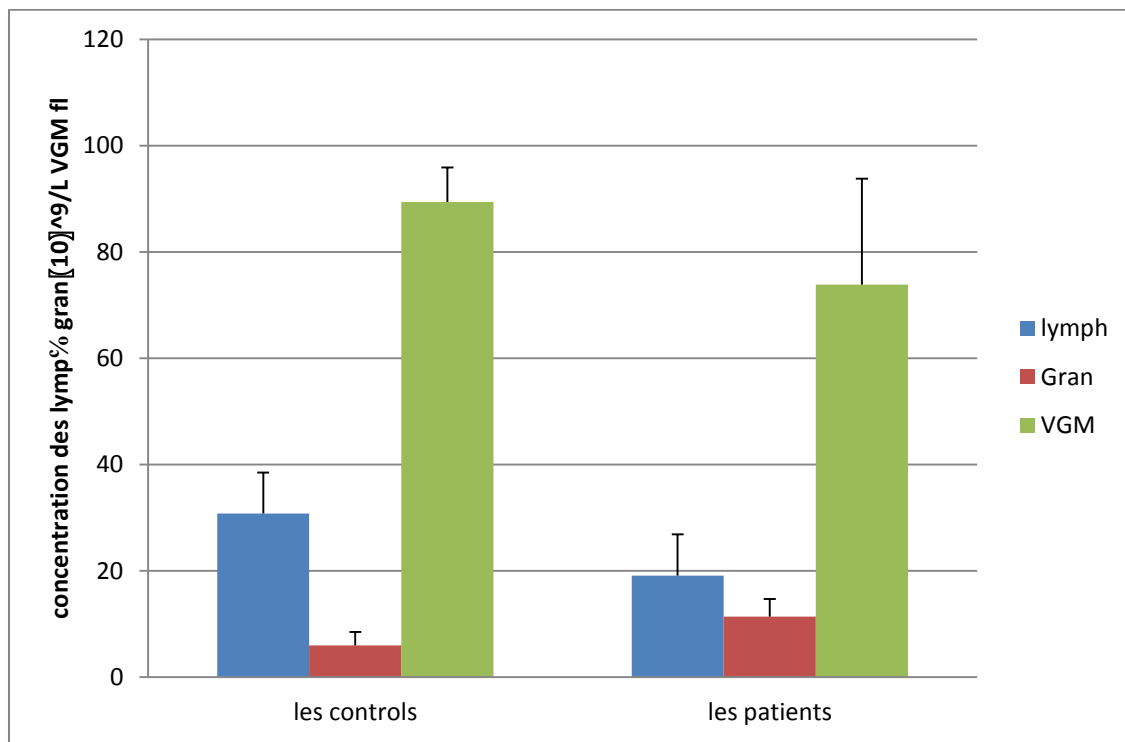


Figure 36: FNS (VGM, LYM, GRAN) des patients et des contrôls

* Le pourcentage du lymphocyte normal 20%-40% on remarque que le taux des lymphocytes chez les

Patients qui atteints une métastase hépatique est faible $\bar{M} \pm 19.9$ par rapport à l'intervalle normal $\bar{M} \pm 30.8$ et au aussi par Rapport au control à cause de la chimiothérapie qui affaiblie le système immunitaire

* Le taux du granulocyte normal est 2-7 on remarque que chez les patients qui ont une métastase hépatique le taux des granulocytes est élevé $\bar{M} \pm 11.36$ par rapport au control $\bar{M} \pm 5.98$ a cause d'une réponse immunitaire contre le cancer

* le taux du VGM normal est 80-100 on remarque que chez les patients qui ont une métastase hépatique le taux des VGM est faible $\bar{M} \pm 73.81$ par rapport au control $\bar{M} \pm 89.35$ a cause de la chimiothérapie

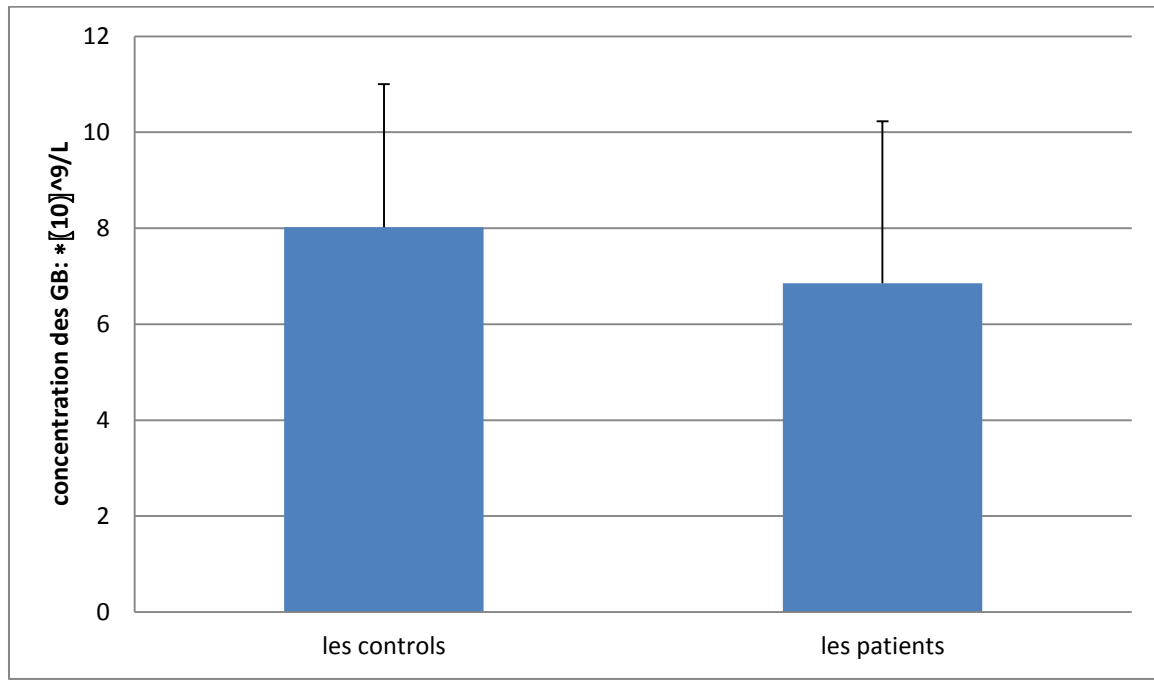


Figure 37: le taux des globules Blanc chez les patients et les controls

Le taux normal des GB dans le Corp. humain entre 4-10 donc on remarque que le taux des GB chez les patients $\bar{M} \pm 6.85$ qui ont une métastase hépatique inférieurs par rapport au control $\bar{M} \pm 8.02$ à cause de la chimiothérapie le système immunitaire devenue faible

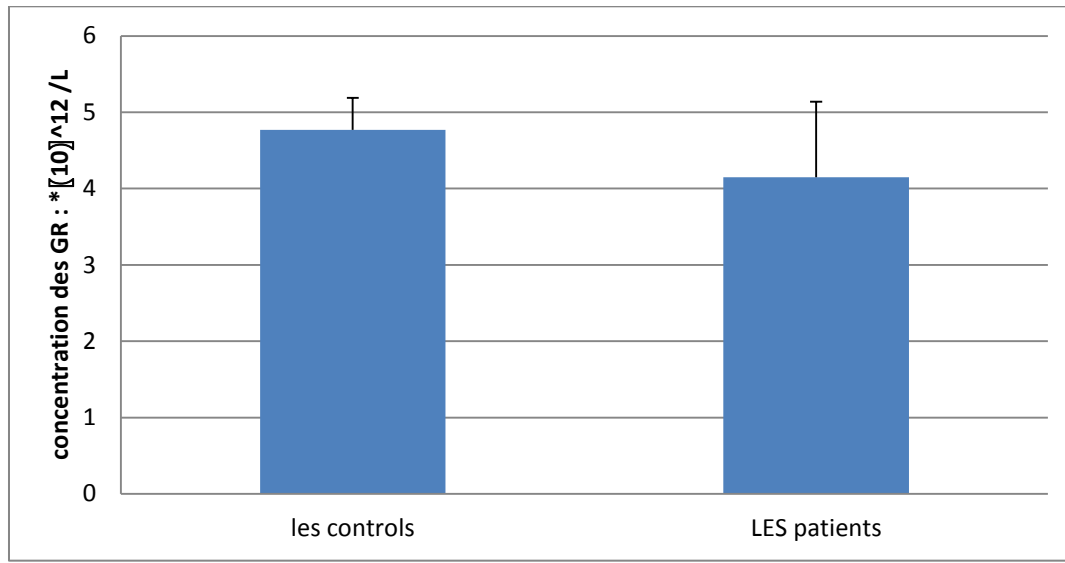


Figure 38: le taux des globules rouges chez les patients et les controls

Le taux normal des GR dans le corps humain entre 3.50 – 5.50 donc on remarque que le taux des GR chez les patients $\bar{M} \pm 4.15$ qui ont une métastase hépatique inférieurs par rapport au controls $\bar{M} \pm 4.77$ a cause de la chimiothérapie

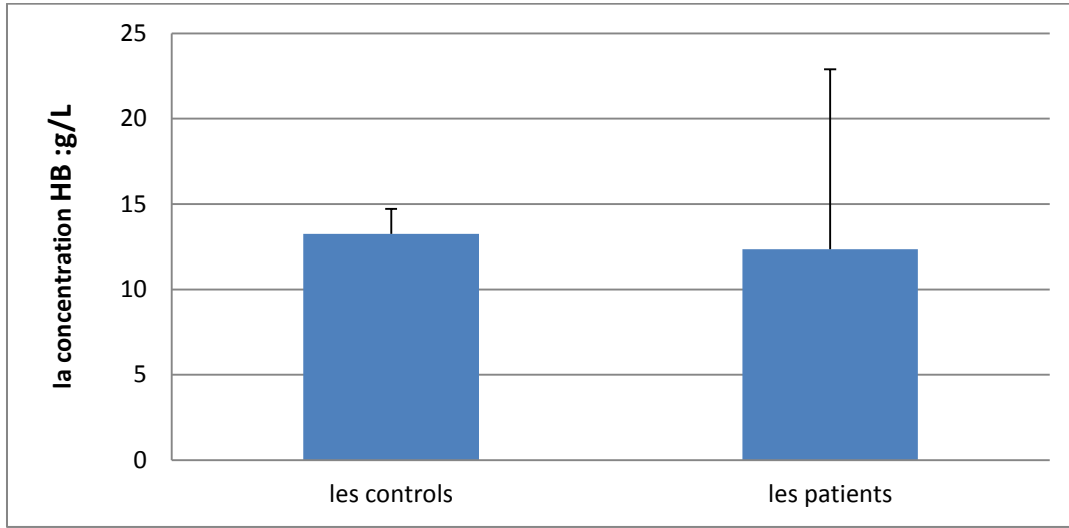


Figure 39: la valeur HB chez les patients et les controls

Le taux normal des HB dans le corps humain entre 11-16 donc on remarque que le taux des HB chez les patients $\bar{M} \pm 12.35$ qui ont une métastase hépatique inférieurs par rapport au controls $\bar{M} \pm 13.26$ a cause de la chimiothérapie

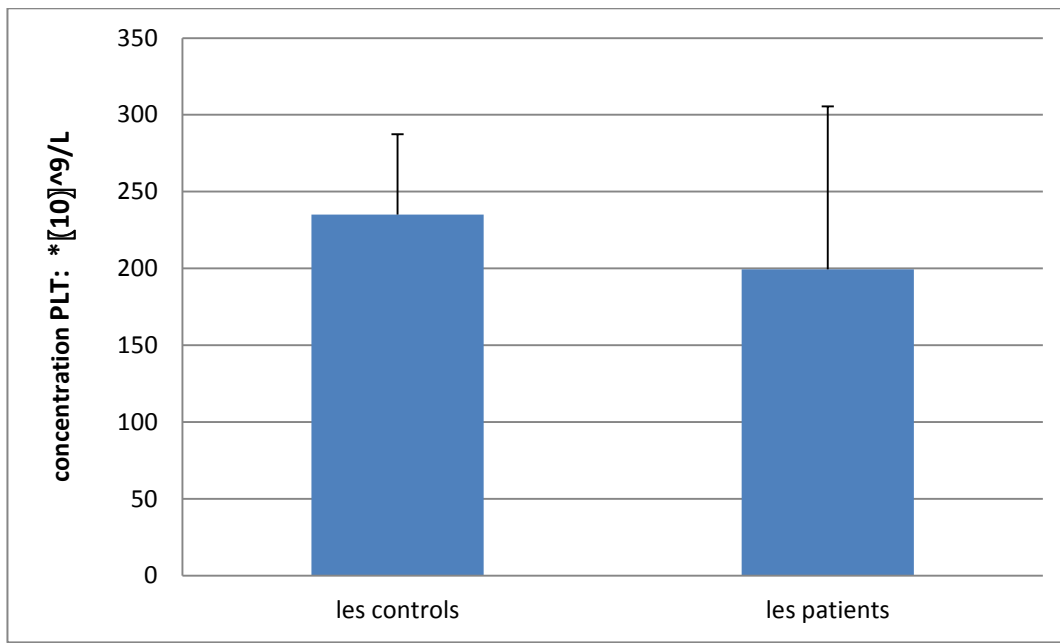


Figure 40: le nombre des plaquettes présenté chez les patients et les controls

Le taux normal des PLT dans le corps humain entre 100-300 donc on remarque que le taux des PLT chez les patients $\bar{M} \pm$ qui ont une métastase hépatique inférieurs par rapport au controls $\bar{M} \pm$ à cause de la chimiothérapie le système immunitaire devenue faible

2.4 Résultats du dosage des MT et l'HCY

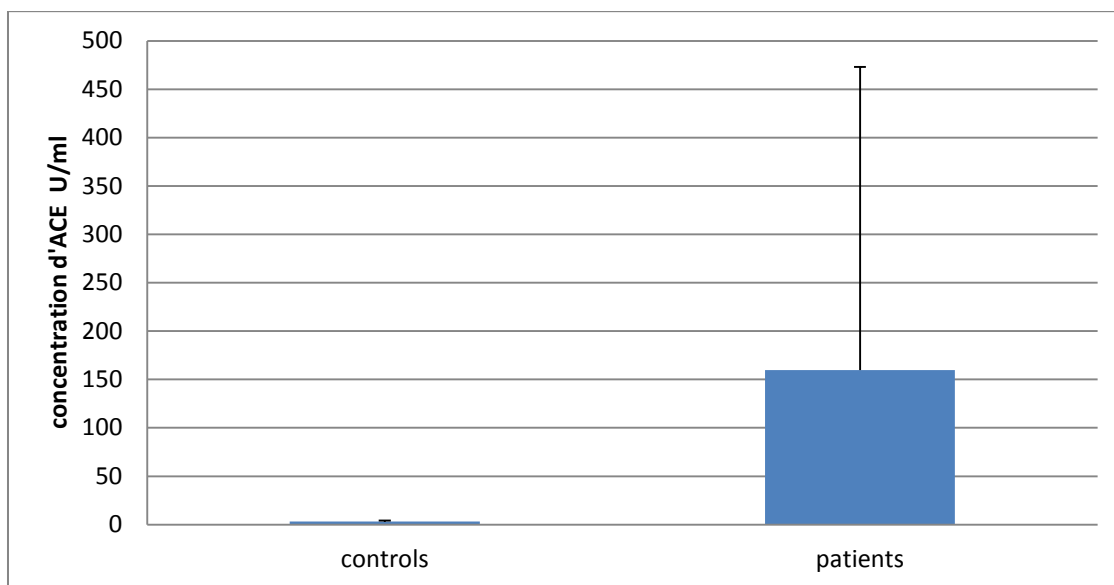


Figure 41 : résultat du dosage d'ACE chez les controls et les patients

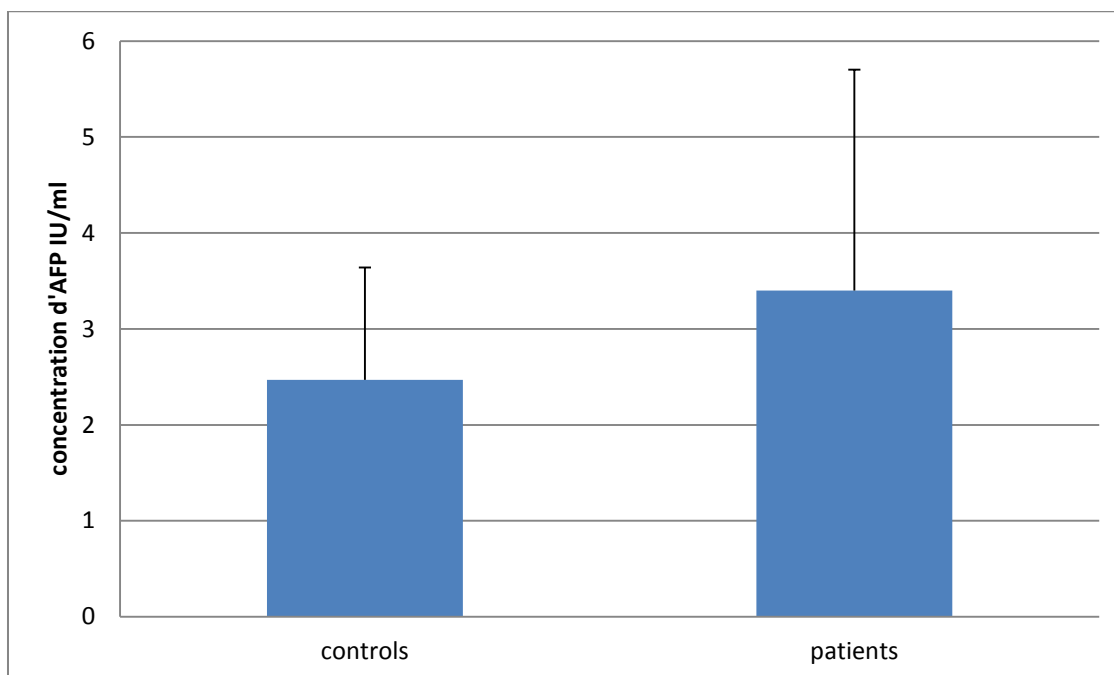


Figure 42 : résultat du dosage d'AFP chez les controls et les patients

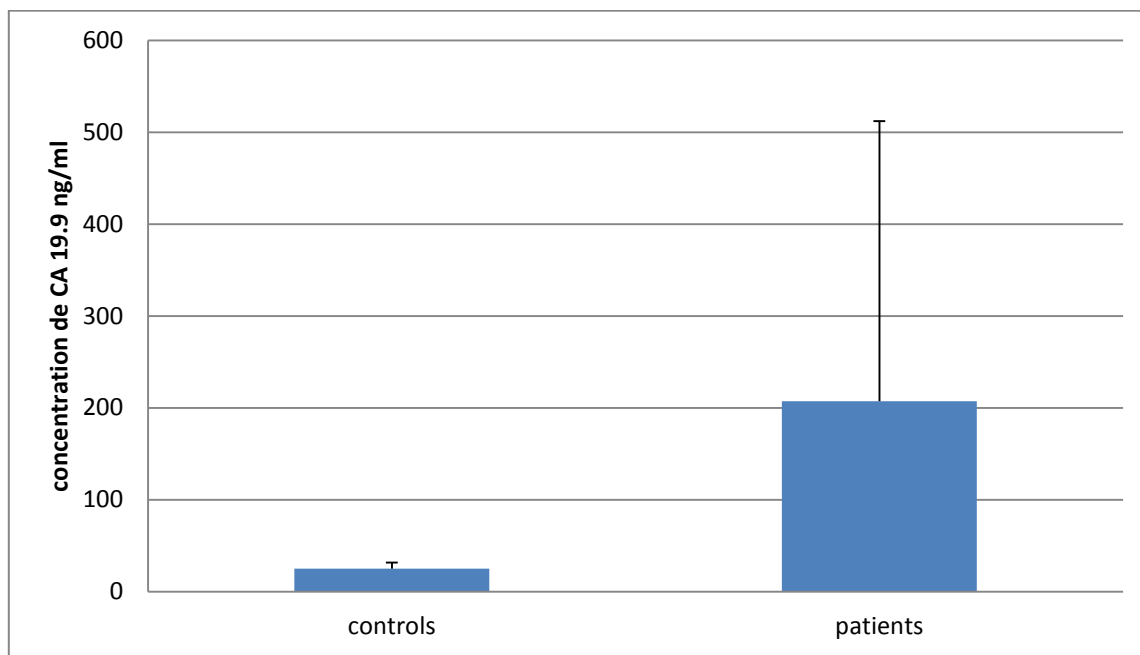


Figure 43 : résultat du dosage de CA19.9 chez les controls et les patients

* le taux normal de l'AFP est 0- 5 on remarque que les patients qui ont une métastase hépatique leur AFP est dans l'énorme $M \pm 3.4$ parce que ils n'ont pas un carcinome hépatocellulaire

* le taux normal de l'ACE est 0- 4.70 on remarque que les patients qui ont une métastase hépatique leur ACE est très élevé $M \pm 159.69$ a cause de leur cancer primitifs

* le taux normal du CA19.9 est 0- 39 on remarque que les patients qui ont une métastase hépatique leur CA19.9 est très élevé $M \pm 207.21$ a cause de leur cancer primitifs le colon

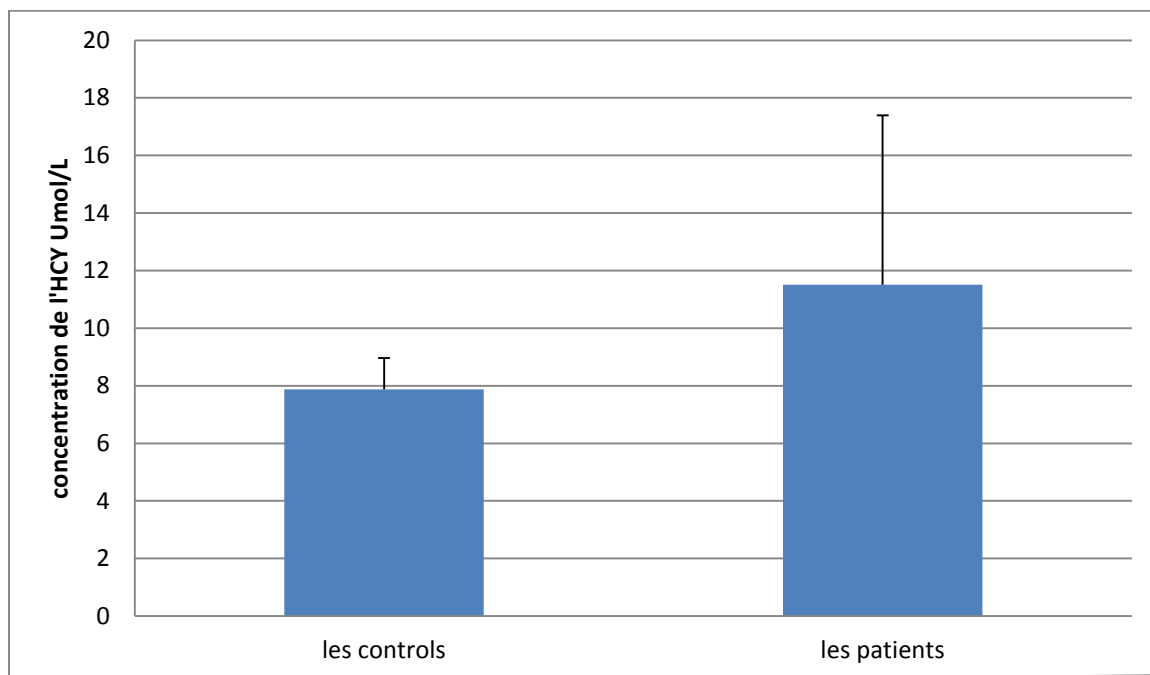


Figure 44: le taux de l'homocysteine chez les patients et les controls

Le taux normal de Hyc est 5-15 on remarque que chez les patients qui ont une métastase hépatique l'Hyc est dans l'énorme $\bar{M} \pm 7.87$ mais comme même il est élevé par rapport au control $\bar{M} \pm 11.51$

Et les résultats montrent une augmentation du taux de l'Hcy juste chez 25%

2.5 Étude de corrélation

HCY et APF

		VAR00001	VAR00002
HCY	Corrélation de Pearson	1	,006
	Sig. (bilatérale)		,783
	N	20	20
AFP	Corrélation de Pearson	,066	1
	Sig. (bilatérale)	,783	
	N	20	20

Tableau 05: étude de corrélation entre HCY et AFP

HCY et ACE

		VAR00001	VAR00002
HCY	Corrélation de Pearson	1	-,243
	Sig. (bilatérale)		,302
	N	20	20
ACE	Corrélation de Pearson	-,243	1
	Sig. (bilatérale)	,302	
	N	20	20

Tableau 06: étude de corrélation entre HCY et ACE

HCY et CA19-9

		VAR00001	VAR00002
HCY	Corrélation de Pearson	1	-,409
	Sig. (bilatérale)		,073
	N	20	20
CA19.9	Corrélation de Pearson	-,409	1
	Sig. (bilatérale)	,073	
	N	20	20

Tableau 07: étude de corrélation entre HCY et CA19.9

Le facteur de corrélation égal à 0.05 nos résultats dans les trois marqueurs (ACE, AFP, CA19.9) sont inférieur à 0.05 donc il n y a pas de corrélation

2.6 Observation microscopique

2.6.1 anapath

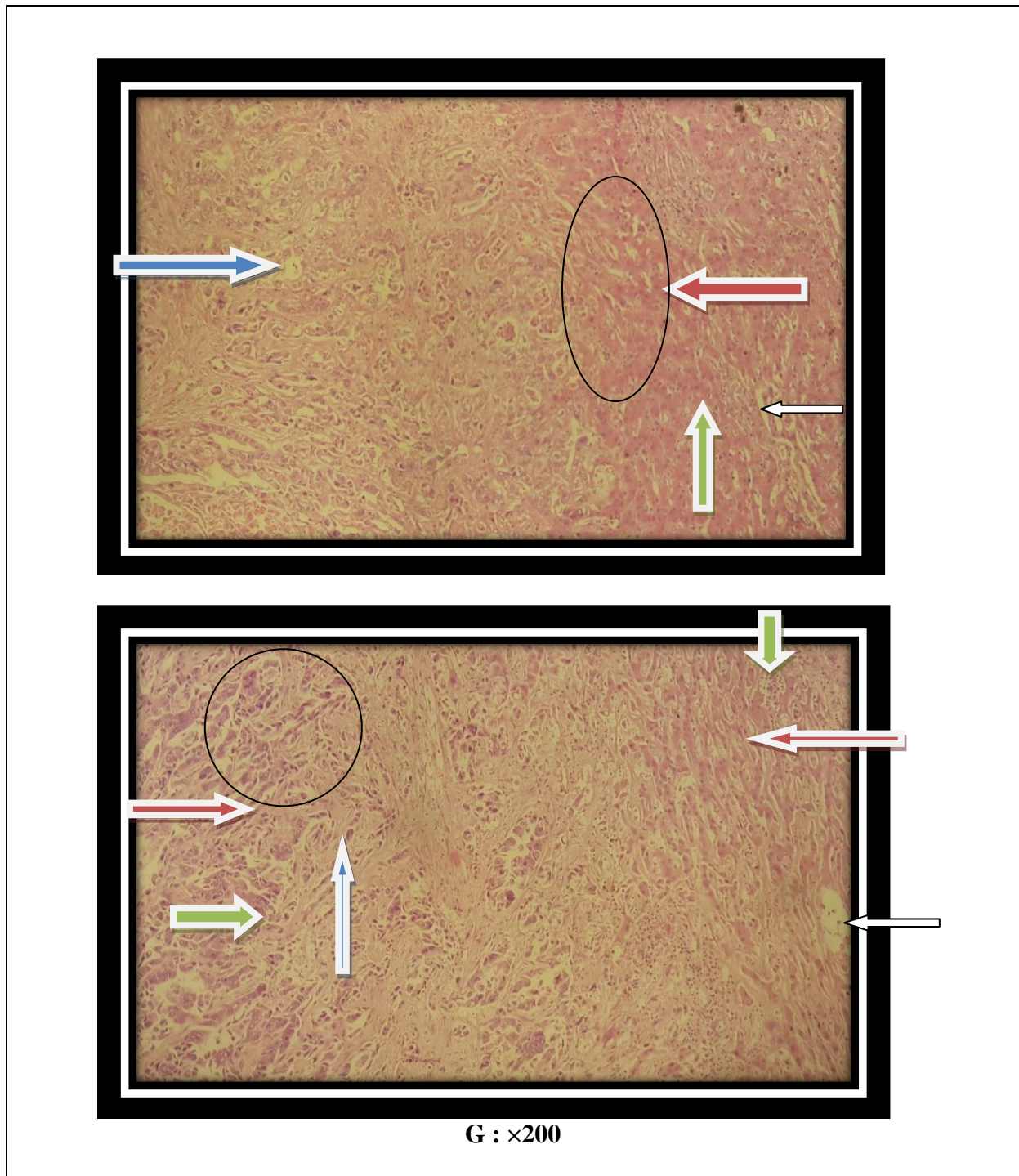


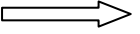


Figure 45 : coupe histologique du foie (métastase hépatique)

 Le parenchyme tumoral

 Le parenchyme normal

 Les glandes tumorales

 Le stroma tumoral

Le cercle signifie le tissu tumoral

2.6.2 Immunohistochimie

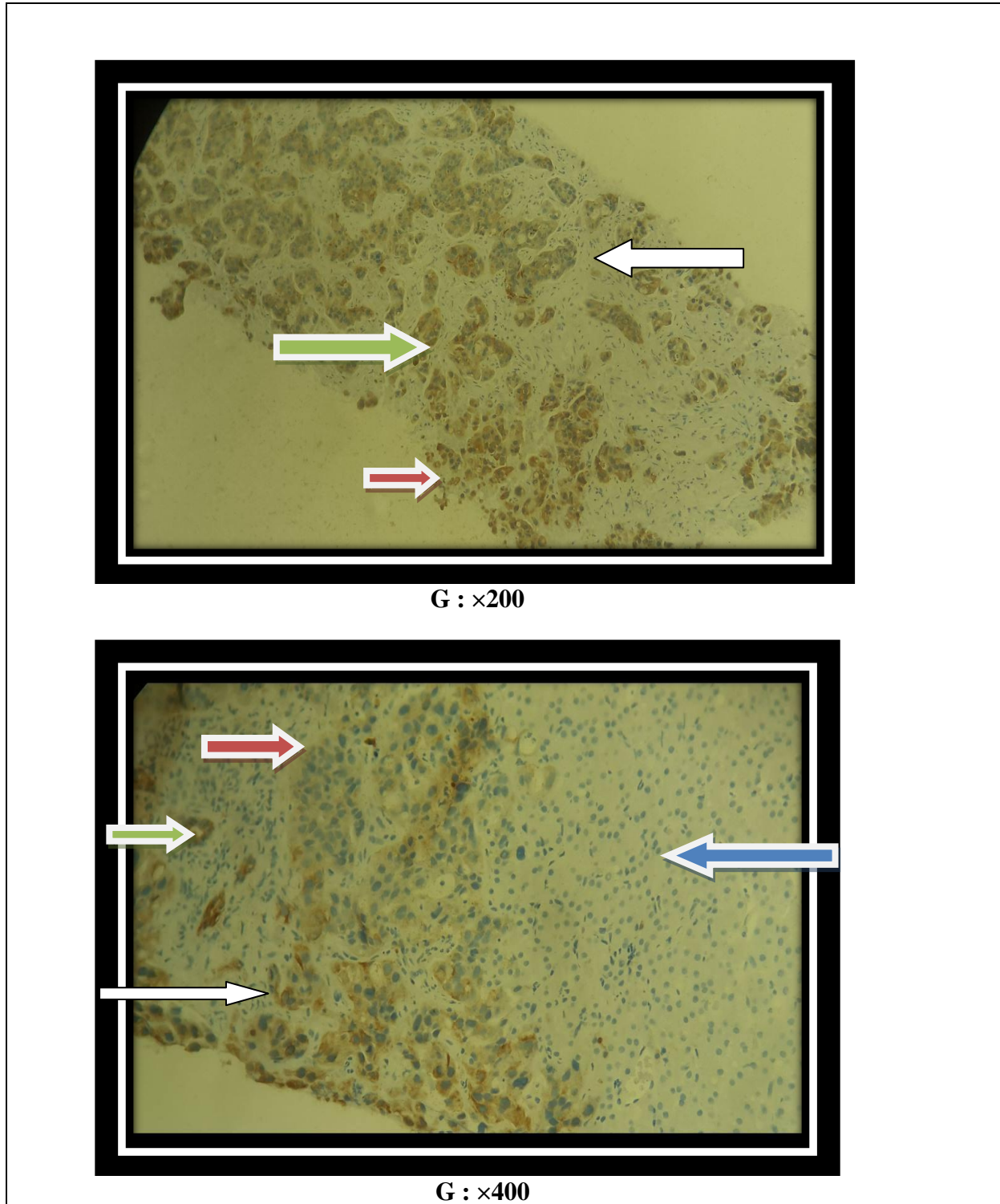





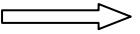
Figure 46 : coupe histologique d'une métastase hépatique après IHC positive

Cette figure représente un tissu histologique du foie après une IHC de résultat positif par la cytokeratine 7 dont la coloration est marron à la présence du DAB

 Le parenchyme tumoral

 Le parenchyme normal

 Les glandes tumorales

 Le stroma tumoral

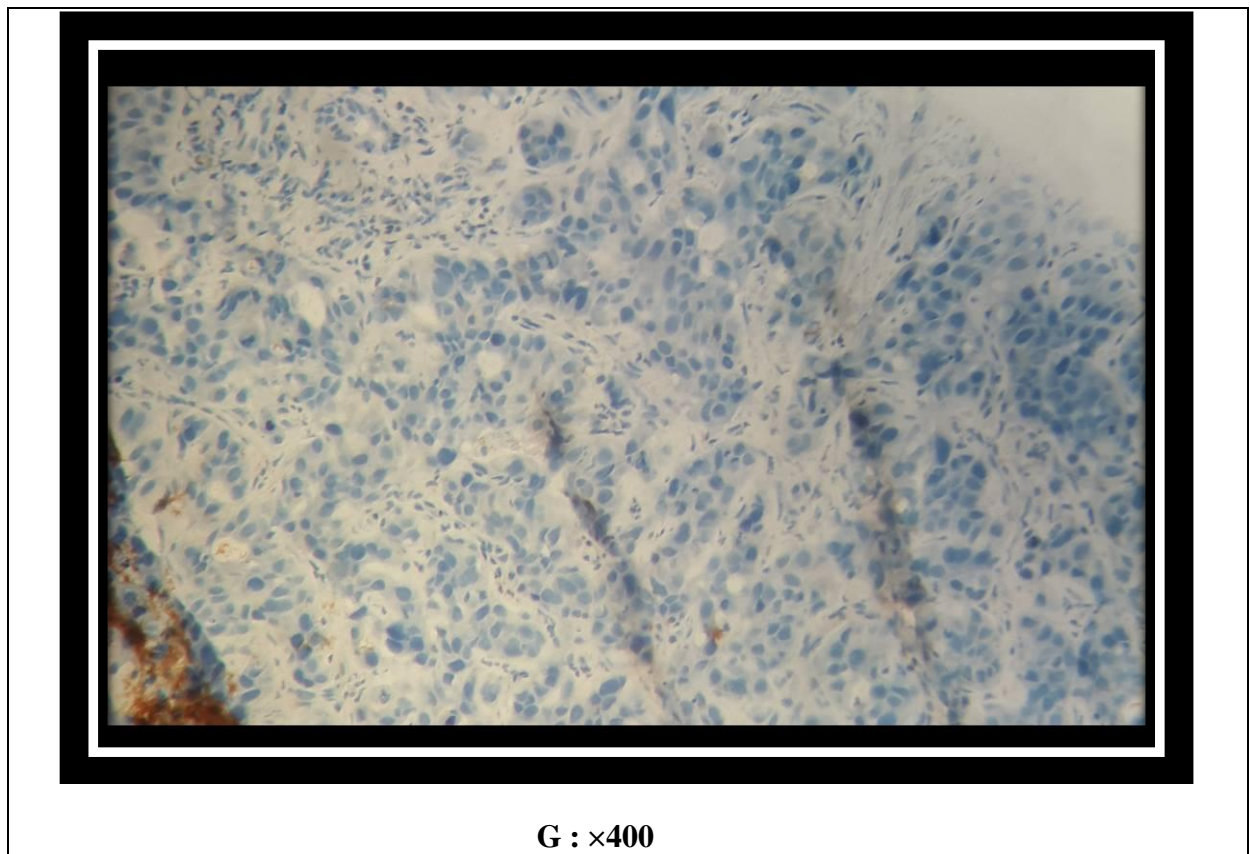


Figure 47 : coupe histologique du foie après IHC négative

Chapitre III : Discussion

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 cancer secondaire du foie, Le panel de patients présente un pourcentage des hommes (80%) plus élevé que les femmes (20%) et dans notre population de 20 patients on a 70% ont le cancer primitif colique et tous de rhésus +.

Les résultats des données biologiques montrent des valeurs supérieures à la normale de tous les paramètres chez les 20 malades, l'augmentation du taux de CA19.9 signifie que le cancer primitif le plus métastasé au foie c'est bien le colon. D'autre part on a noté une augmentation du taux de l'ACE dans les autres cancers primitifs tel que les poumons, pancréas et la vésicule biliaire ; ces paramètres ont permis de démontrer l'intérêt du dosage d'autres marqueurs tumoraux dans le diagnostic du cancer secondaire du foie, ainsi nous avons jugé intéressant d'évaluer le taux d'Hcy et rechercher une éventuelle corrélation avec ces marqueurs.

Nous avons travaillé sur des plasmas ses patients après chimiothérapie, nous avons évalué les modifications de la FNS chez les 20 patients.

Les résultats obtenus montrent un déséquilibre dans le taux des cellules immunitaires (lymphocytes, granulocytes) et aussi dans le taux des GR, GB, VGM, HB et les PLT à cause de la chimiothérapie qui affecte et ralentit le renouvellement des cellules sanguines.

Elle peut concerner les globules rouges, les globules blancs et/ou les plaquettes. On parle alors respectivement d'anémie, de leucopénie ou de lymphopénie et de thrombopénie. Plusieurs de ces effets secondaires peuvent coexister. Lorsque les trois types de cellules sont touchés, on parle d'aplasie médullaire. Chacune de ces manifestations comporte un risque pour le patient :

- **L'anémie** (diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine) entraîne principalement une fatigue intense. Elle peut notamment survenir après un traitement à base de sels de platine. Un traitement par érythropoïétine (EPO) ou par transfusion sanguine est envisagé en cas d'anémie avérée.
- **La leucopénie** (diminution du nombre des globules blancs ou leucocytes) réduit la résistance de l'organisme aux infections. Un traitement antibiotique est parfois administré de façon préventive. Dans certains cas, la prescription de facteurs de croissance leucocytaire peut être envisagée pour limiter cette baisse et les complications qui lui sont associées (injections sous-cutanées réalisables à domicile le ou les jours suivants la chimiothérapie).
- **La thrombopénie** (diminution du nombre des plaquettes sanguines) augmente le risque d'hémorragies. Selon le seuil atteint, il peut s'agir d'événements mineurs (ecchymoses, saignements de nez) ou majeurs (au niveau viscéral, méningé...). Elle est corrigée par des transfusions de plaquettes régulièrement.

D'après nos résultats on a un patient qui subit le maximum des séances de chimiothérapie (20 séances)

Leur pourcentage des lymphocytes est 16.95% les granulocytes $14.32 \times 10^9/L$ et les VGM 49 FL sachant que leur groupage est O+ et le cancer primitif le colon (adénocarcinome)

Par contre le patient qui subit le minimum des séances de chimiothérapie (5séance) leur pourcentage des lymphocytes est 12% les granulocytes $10.7 \times 10^9/L$ et les VGM 120FL sachant que leur groupage est B+ et le cancer primitif le colon (adénocarcinome) donc la chimiothérapie a des effets sur le système immunitaire.

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'Hcy et les autres marqueurs Car le nombre des patients était insuffisants, ce type d'étude nécessite un échantillon plus important (100), et aussi les patients avaient déjà subi a chimiothérapie (entre 5 et 20 séances) Il serait plus intéressant de considérer un nombre plus important de patients et d'évaluer leur taux d'Hcy avant et après chimiothérapie.

Compte tenu des nos résultats, on ne peut pas confirmer ou infirmer la possibilité de considérer l'Hcy comme marqueur de diagnostic.

Par ailleurs On a utilisé la cytokératine 7 marqueur en immunohistochimie pour distinguer les carcinomes ovariens ou gastro-intestinaux ou les carcinomes à cellules transitionnelles.

La (**figure 46**) nous a montré une IHC positive donc la CK7 a détecté la tumeur primitive colique.

On a démontré que la CK20 est spécifique pour détecter la tumeur primitive de l'épithélium gastrique et intestinal.

On a observé un changement au niveau de la coloration (**figure 47**) donc l'IHC est négative donc la CK20 n'a pas pu détecter la tumeur primitive.

Conclusion et perspective

Ce travail a montré que l'utilisation des marqueurs tumoraux est très importante pour savoir l'origine du cancer secondaire du foie c'est à dire la tumeur primitive tel que le CA19.9 : colon, ACE : pancréas ...etc.

Après une étude de 3 mois on a conclu que le cancer primitif du foie (hépatocarcinome) est très rare (2 cas entre 2010 et 2016) par contre le cancer secondaire du foie touche 60% de la population ciblée : sachant que 70% sont des hommes et les 30% restants sont des femmes.

D'autre part on a trouvé une dominance du groupe sanguin A par rapport aux autres groupes sanguins et tous ont le rhésus positif

La métastase hépatique nécessite une intervention rapide d'une chimiothérapie successive qui provoque une destruction des cellules cancéreuses et aussi des cellules saines par le blocage de la division cellulaire (mitose) parmi ces cellules on a GR et les cellules immunitaire tels que les lymphocytes et les granulocytes qui ont un cycle de renouvellement très rapide.

L'absence de corrélation ne signifie pas que l'homocystéine ne pourrait pas être considérée comme un marqueur de surveillance dans l'évaluation du cancer secondaire du foie, mais nous suggérons d'approfondir cette étude sur un plus grand nombre des patients.

Compte tenu des données de la littérature, une nourriture riche en protéines animales est obligatoirement riche en méthionine (acide aminé essentiel). L'excès de méthionine se métabolise en Hcy qui est une molécule pro-oxydante et pourrait induire des lésions au niveau de l'ADN de nos cellules.

En conclusion nous pourrions suggérer une alimentation moins saturées en cet acide aminé pour réduire des lésions supplémentaires, une fois que le diagnostic de cancer est confirmé.

Annexe 1**Tableau 1:** les paramètres biochimiques

	ACE	AFP	CA19.9	FNS
Les controls De 1 à 10				
Les patients De 1 à 20				

Tableau 2: etude des dossiers

Les patients	Le groupage	Le cancer primitif	Type de cancer	Nombre de séance de chimiothérapie
De 1 à 20				

Annexe 2

Questionnaire

Nom: Prénom Age:		
Sexe: Origine: Situation familiale:	Marié(e):	Célibataire: Autre:
Diagnostique: ATCDS personnelles:		:
Prise d'alcool:	Oui:	Non:
Tabac:	Oui:	Non:
Diabète traité:	Oui:	Non:
Examens complémentaire: FNS:		
ACE: AFP CA19.9		
Résultats d'anapathie:		

Annexe 3

Tableau de signification des lymphocytes

Summary Data

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	30,800	7,670	5,424
Sample 2	2,000	19,090	7,760	5,487

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	11,710	7,715	1,518	2,000	,268
Equal variances not assumed	11,710	7,715	1,518	2,000	,268

Hartley test for equal variance: $F = 1.024$, Sig. = 0.4942

Tableau de signification des granulocytes

Summary Data

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	5,980	2,530	1,789
Sample 2	2,000	11,360	3,350	2,369

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	-5,380	2,968	-1,812	2,000	,212
Equal variances not assumed	-5,380	2,968	-1,812	1,861	,221

Hartley test for equal variance: $F = 1.753$, Sig. = 0.3632

Tableau de signification des VGM**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	89,350	6,560	4,639
Sample 2	2,000	73,810	19,950	14,107

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	15,540	14,850	1,046	2,000	,405
Equal variances not assumed	15,540	14,850	1,046	1,214	,460

Hartley test for equal variance: $F = 9.249$, Sig. = 0.0976

Tableau de signification des GB**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	8,020	2,980	2,107
Sample 2	2,000	6,850	3,380	2,390

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	1,170	3,186	,367	2,000	,749
Equal variances not assumed	1,170	3,186	,367	1,969	,749

Hartley test for equal variance: $F = 1.286$, Sig. = 0.4374

Tableau de signification des GR**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	4,770	,420	,297
Sample 2	2,000	4,150	,990	,700

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	,620	,760	,815	2,000	,501
Equal variances not assumed	,620	,760	,815	1,349	,534

Hartley test for equal variance: $F = 5.556$, Sig. = 0.1525

Tableau de signification du HB**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	13,260	1,460	1,032
Sample 2	2,000	12,350	10,550	7,460

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	,910	7,531	,121	2,000	,915
Equal variances not assumed	,910	7,531	,121	1,038	,923

Hartley test for equal variance: $F = 52.215$, Sig. = 0.0188

Tableau de signification des PLT**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	235,200	52,220	36,925
Sample 2	2,000	199,450	106,150	75,059

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	35,650	83,650	,426	2,000	,711
Equal variances not assumed	35,650	83,650	,426	1,457	,724

Hartley test for equal variance: $F = 4.132$, Sig. = 0.1949

Tableau de signification de HCY**Summary Data**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sample 1	2,000	7,870	1,100	,778
Sample 2	2,000	11,510	5,880	4,158

Independent Samples Test

	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	-3,640	4,230	-,861	2,000	,480
Equal variances not assumed	-3,640	4,230	-,861	1,070	,540

Hartley test for equal variance: $F = 28.574$, Sig. = 0.0338

Références bibliographiques

1- (1) TAIEB J., BARBARE JC. et al. Prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire. Où en sommes-nous ? Où allons-nous ? Bulletin du Cancer. Janvier 2009, Vol. 96, Numéro 1, 19 -34 p. : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/04/45/B2/resume.md>

2- Bartlett DI and Di Bisceglie AM and Dawson LA. Cancer of the liver. Devita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2008). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (8th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 39.7:pp. 1129-1156.

3- Gosling JA; Harris PF ; Whitmon I; et al. (2003) anatomie humaine atlas en couleurs: 2eme édition française: de boeck, 377p in mémoire en vue de l'obtention du diplôme magistère en biologie et physiologie cellulaire par bachriche ibtissem a l'université de Constantine.

4- Langman J ; Sadler TW. (1991). Embryologie médicale. Paris : Masson, p272-4. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

5- Casing D ; Veilhan L. (2008). A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie, 001-A-10 in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

6- Counand C. (1957). Le foie : Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris : asson. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

7- Vilgrain V. (2008). Radio anatomie du foie et des voies biliaires. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

8- Casting D; Adam R; Azonlay P. (2006). Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, ISBN 22940-14979. . in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

9- Benhamou JP ; Erlinger S. (2008). Maladie du foie et des voies biliaires 5^{ème} édition. Paris : Flammarion médecine science, p220. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par : BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

10- Stevens A ; Lowe J. (2006). Histologie humaine 3^{ème} édition. Paris : Elsevier, p459. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme Magister en Biologie et Physiopathologie

Cellulaire par BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

11- Natter FH. (2004). Atlas d'anatomie humaines 3^{ème} édition paris. Masson, p542. in Mémoire en vue de l'obtention du diplôme Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire par BAGHRICHE IBTISSEM a l'université de constantine.

12- Schinkel M; Shunte E; Schumacher M. (2007). Atlas d'anatomie Prométhée: cou et organe interne. Paris : Malouine, 370p.

13- Gannon CJ and Curley SA. Hepatocellular cancer: anatomy and staging. Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., & Van Cutsem, E. (eds.). (2008). *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*. (2nd Édition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 32: pp. 429-35.

14- Grenon NN. Liver cancer. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Édition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 58: pp. 1399-1423.

15- Martini, F. H., Timmons, M. J., and Tallitsch, R. B. (2012). *Human Anatomy*. (7th Édition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings

16-Cancer primitif du foie :Comprendre le diagnostic. Société canadienne du cancer, 2013.

17- Rougier P and Tona C and Ducreux M. et al. Prise en charge des métastases hépatiques révélatrices. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : B120-6.

18- Ayoub J.P and Hess K.R., Abbruzzese M.C. et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2105-12.

19- Greco F.A and Hainsworth J.D. Cancer of unknown primary site. *Cancer : principles and practice of oncology* 5e ed. - De Vita VT, Helmon S, Rosenberg SA. Lippincott - Raven, Philadelphie 1997 ; 2426-43.

20-Conférence de consensus : Prévention, dépistage et prise en charge des tumeurs du côlon. Texte long du consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 :S275-S288.

21- . Barbare J.C., Bedenne L., Bouche O. et al. Que faire devant un cancer digestif en 1999 Recommandations de la FFCD. *Gastroenterol Clin Biol* (1re partie)1999 ; 23 : 502-12 ; (2e partie) 1999 ; 23 : 486-96.

22- Landi B. Cancers du foie et de l'appareil digestif. *La lettre de l'Hépatogastroentérologue* 1999 ; II (4) : 2279.

23- Vogl T.J., Müller P.K., Mack M.G. et al. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999 ; 9 : 675-84.

24-Ychou M. Cancers de l'estomac : traitement des formes avancées. *La lettre del'Hépatogastroentérologue* 1998 ; I (1) : 27-31.

25- Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol* 1996 ; 7 :453-63.

- 26- Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
- 27- Folkman J.** Tumor angiogenesis therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- 28-Harris AL.** Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):38-47
- 29- . Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, Chadburn A, Heissig B, Marks W, Witte L, Wu Y, Hicklin D, Zhu Z, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Hajjar KA, Manova KBenezra R, Rafii S.** Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7(11):1194-201.
- 30- Coman DR.** Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous carcinoma. *Cancer Res* 1944;20:1202-4.
- 31- Vihinen P, Kähäri VM.** Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer* 2002;99(2):157-66.
- 32- Frisch SM, Screaton RA.** Anoikis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2001;1:555-62.
- 33- Liotta LA, Kohn E.** Anoikis: cancer and the homeless cell. *Nature* 2004;430:449-58.
- 34- Hendrix MJ, Seftor EA, Kirschmann DA, Quaranta V, Seftor RE.** Remodeling of the microenvironment by aggressive melanoma tumor cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003;995:151-61.
- 35- Mizukami Y, Fujiki K, Duerr EM, Gala M, Jo WS, Zhang X, Chung DCJ.** Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor through the induction of phosphatidylinositol 3-kinase/Rho/ROCK and c-Myc. *Biol Chem* 2006;281(20):13957-63.
- 36- MIB Oncologie :** Item 138 – Anatomie Pathologique des tumeurs in *Histoire naturelle de la métastase*
- 37- Item 140.** Diagnostic des cancers : Signes d'appel et investigations para-cliniques ; stadification ; pronostic
- 38- Debree et al, 2002).**
- 39- Guillard, 1992).**
- 40- Chadeaux-Vekemans B, Coude M, Muller F, Oury J, Cali A, Kamoun P.** Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms in the etiology of Down syndrome. *Pediatr Res* 2002; 51: 766-7.
- 41- Chen LH, Liu ML, Hwang HY, Chen LS, Korenberg J, Shane B.** Human methionine synthase: cDNA cloning, gene localization, and expression. *J Biol Chem* 1997; 272: 3628-34.
- 42- McCully KS and Wilson RB.** Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*

1975; 22: 215-27.

43- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386–9.

44- Ueland, Per Magne; Refsum, Helga; Schneede, Jorn. Clinical Pharmacology Unit Central Laboratory Haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen, Norway. Determinants of plasma homocysteine. *Developments in Cardiovascular Medicine* (2000): 230 59-84.

45- McCully KS and Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 215-27.

46- De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1027-33

47- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.

48- Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, van Lente F, Gupta A, Kottke-Marchant K, Savon SR, Selhub J, Nissen SE, Kutner M, Topol EJ, Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30.

49- Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(Suppl 57): S11-17.

Résumé

Notre travail consiste à trouver une corrélation entre l'homocystéine et les marqueurs tumoraux comme une nouvelle approche prédictive dans le diagnostic du cancer secondaire du foie chez des patients soumis à une métastase hépatique.

Ces vingt patients ont reçu un traitement de la chimiothérapie et après ce traitement chimique, ils ont dosé par les marqueurs tumoraux suivants : ACE, AFP, CA19.9 et l'homocystéine afin de trouver une corrélation entre ces marqueurs tumoraux et l'homocystéine au niveau de diagnostic de cancer

Les résultats de dosage des marqueurs tumoraux révèlent que ces derniers ont une spécificité pour savoir la tumeur primitive en cas de métastase hépatique

Les résultats de dosage de l'homocystéine trouvent une augmentation chez 25% des patients ciblés et ces résultats due à la chimiothérapie

On conclut que l'homocystéine possède un effet dans le diagnostic de cancer mais dans notre étude

On ne trouve pas une corrélation entre l'homocystéine et les marqueurs tumoraux dosés à cause de nombre limité des patients ciblé

Mots clés : marqueur tumoral, homocystéine, foie, cancer, métastase hépatique, dosage, corrélation

المخلص

ان عملنا يعتمد على إيجاد ارتباط بين الحمض الاميني و علامات الأورام كدراسة جديدة في تشخيص سرطان الكبد الثنائي عند المرضى المصابين بالورم الخبيث في الكبد

تلقى العشرون مريض العلاج الكيميائي و ثم تم حقنهم بعلامات الأورام التالية و كذلك الحمض الاميني لإيجاد ارتباط بينه و بين علامات الأورام في تشخيص هادا السرطان

نتائج حقن علامات الأورام تكشف عن وجود خصوصية و قدرة على معرفة الورم الابتدائي في حالة الإصابة بالورم الخبيث في الكبد أما نتائج حقن الحمض الاميني عرفت ارتفاعا بنسبة 25% للمرضى المستهدفين بسبب العلاج الكيميائي

نستنتج أن الحمض الاميني له تأثير في تشخيص مرض السرطان في دراستنا

و عدم وجود ارتباط بين علامات الأورام و الحمض الاميني المحقونة راجع إلى العدد المحدود للمرضى المستهدفين في هذه الدراسة

Abstract

Our work depends on finding a link between homocysteine and markers of tumor as a new study in the diagnosis of liver duo cancer in patients who have a malignant tumor in the liver
Twenty patients received chemotherapy and then they were injected with the following signs of tumors ACE, AFP, CA19.9 , as well as homocysteine to find a correlation between tumor markers and the homocysteine in the diagnosis of this cancer

The tumor markers injection results reveal the existence of privacy and the ability to know the primary tumor in the case of the a malignant tumor in the liver while homocysteine injection results know an increase of 25% to targeted patients due to chemotherapy

We conclude that homocysteine has an effect in the diagnosis of cancer disease in our study

The lack of correlation between the tumor markers and the injected homocysteine due to the limited number of targeted patients in the study

THÈME

RECHERCHE DE CORRÉLATION ENTRE LE TAUX PLASMATIQUE D'HOMOCYSTÉINE ET LE TAUX DES MARQUEURS TUMORAUX UTILISÉS DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER SECONDAIRE DU FOIE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie oncologie

Résumé

Notre travail consiste à trouver une corrélation entre l'homocystéine et les marqueurs tumoraux comme une nouvelle approche prédictive dans le diagnostic du cancer secondaire du foie chez des patients présentant des métastases hépatiques.

Dans ce travail nous avons ciblé deux objectifs :

1/Rechercher l'origine de la tumeur primitive qui a métastasé au niveau du foie vu que le nombre des patients souffrant de cancer primitif hépatique est restreint : très souvent les patients décèdent précocement.

2/Dosez les marqueurs tumoraux chez les patients pour localiser la tumeur primitive.

3/Dosez un acide aminé : l'homocystéine qui est un acide aminé produit lors du métabolisme à partir d'un acide aminé essentiel, la méthionine.

L'homocystéine est confirmée depuis plus de trente ans et à travers de nombreux travaux comme étant une molécule pro-oxydante.

Nous proposons le dosage de cet acide aminé dans ce travail pour rechercher une éventuelle corrélation avec les marqueurs tumoraux et de la considérer dans l'avenir cet acide aminée comme marqueur prédictif de certains cancers.

Mots clés : marqueur tumoral, homocystéine, foie, cancer, métastase hépatique, dosage, corrélation

Laboratoire de recherche : laboratoire de recherche de l'ENSB

Laboratoire de biochimie , laboratoire d'anatomopathologie

CHU militaire Constantine

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : *Dr Aggoun.C* (MCB - UFM Constantine),

Rapporteur : *pr Naimi* (Professeur à Ecole Nationale de Biotechnologie Constantine)

Examineur : *Dr Rhamnia.A* (maître-assistant au service gastro entérologie CHU militaire Constantine).

Date de soutenance : 12/06/2016