



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

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 Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

**Etude épidémiologique anatomopathologique et
immunohistochimique du cancer colorectal dans l'est algérien**

Présenté et soutenu par : - **AMARA KORBA Derradji**

Le : **30/09/2020**

- **BOUDRAA Bilel**

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr. MESSAOUDI Saber Maitre assistant classe A UFM Constantine1

Rapporteur : Mme ARIBI Boutheyna Maitre de conférences classe B - UFM Constantine1.

Examineur : Mme AKLIL Badiaa Maitre de conférences classe B - UFM Constantine1.

*Année universitaire
2019- 2020*

Remerciement

En premier lieu, on remercie notre dieu tout puissant pour nous avoir guide, et aide dans notre vie et spécialement dans notre parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

*Un grand remerciement à notre docteur **ARIBI B.** qui nous a dirigé et conseillé tout le long de ce mémoire, pour sa patience et ces remarque précises.*

Nous adressons nos remerciements aux membres de jury

*- **Docteur MESSAOUDI S.***

*- **Docteur AKLIL B.***

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter et de juger notre mémoire de Master, veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements

*Nos remerciements vont encore au **Pr. LEUMAICI** qui nous a accueilli au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.*

Un grand merci à toute l'équipe du service d'anatomopathologie.

Dédicace

A ma mère

Maman chérie, ce travail est le tien. Mère dévouée, courageuse généreuse, brave femme, source de vie, pionnière de mon éducation, toujours prête à sécher nos larmes.

A mon Père

Etre père n'est sûrement pas toujours facile. Mais toi, tu as toujours donné le meilleur de toi-même pour la réussite et le bonheur de tes enfants ; tu nous as appris le sens de l'honneur de la dignité, la morale, la justice, la patience et la tolérance.

A mes frères, mes sœurs chéries

A mon encadreur Mme ARIBI.B, je lui témoigne mes profondes et sincères considérations.

DERRADJI

Dédicace

Je dédie ce fameux travail à tous ce que j'aime et respecte tout ce qu'ils ont contribué à la réalisation de cette recherche.

A ma géniale mère, ce travail est réalisé pour toi et grâce à toi.

A tous ceux qui m'ont soutenu et ont cru en moi, à mes amis et ma famille

BILLEL

Liste des abréviations

Abréviations

ADK :AdénoCarcinome

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AKT: T cell lymphoma

APC : Adenomatous Polyposis Coli

APC :Adenomatous Polyposis Coli

ATM : Ataxie-télangiectasie Subie une Mutation

ATP : Adénosine TriPhosphate

BAD :Bcl2-antagonist of cell death

Bax :Bcl2-associated X protein

Bcl2: B-cell leukemia/lymphoma 2

BRAF : V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B

BRCA1: Breast Cancer susceptibility gene 1

CCR: Cancer ColoRectal

Cdk2: Cyclin-dependant Kinase 2

CIN : Chromosomal Instability

CpG :Cytosine-phosphate-Guanine

EGF : Epidermal Growth Factor

EGF-R : Epidermal Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal- Regulated Kinase

GSK3 β : Glycogène synthase kinase 3 β

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

IgG2 : Immunoglobuline G2

Abréviations

KRAS :Kirsten Rat Sarcoma

LV :Leuco Vorine

MAPKK :Mitogen-Activated Protéine Kinase Kinases

MAPKK: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase

MDM2 :Mouse Double Minute 2

MDM4:Mouse Double Minute 4

MMR :Mutation Mismatch Repair

MSH2: MicroSatellite High 2

MSH6: Muts Homolog 6

MSI-H :Microsatellite Instability-high

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PI3K :Phosphatidylinositol 3-Kinase

PI3KCA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RIS : Résection Inter-Sphinctérienne

SH2 : SRC homotogy-2

SMAD2 : SMA and MAD-related protein 2

SMAD4 :SMA and MAD-related protein 4

TCF4 : Transcription Factor4

Abréviations

TGF- α : Transforming growth factor alpha

TGF β :Transforming Growth Factor β

TNM : Tumeur Node Métastases

TP53: Tumeur Protéine 53

UICC :Union International Contre le Cancer

VEGF :Vascular Endothélial Growth Factor

Wnt : Wingless-related MMTV Integration site

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 01 : l'appareil digestif de l'être humain.....	2
Figure 02 : la structure du gros intestin.....	3
Figure 03 : anatomie du colon.....	5
Figure 04 : les différentes couches de la paroi du côlon.....	6
Figure 05 : les mécanismes de la carcinogénèse colorectale.....	12
Figure 06 : pièce de proctectomie totale	22
Figure 07 : l'étude macroscopique en cas d'une pièce opératoire.....	23
Figure 08 : la déshydratation	24
Figure 09 : inclusion en paraffine.....	25
Figure 10 : les différentes étapes de l'inclusion en paraffine	25
Figure 11 : les différentes étapes de la coupe	26
Figure 12 : les différents réactifs de la coloration.....	27
Figure 13 : le montage.....	27
Figure 14 : la visualisation des lames sous microscope optique.....	28
Figure 15 : les différentes étapes de l'immunohistochimie.....	30
Figure 16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	31
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.....	32
Figure 18 : la répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	32
Figure 19 : répartition des patients selon localisation de la tumeur.....	33
Figure 20 : répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.....	34
Figure 21 : répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.....	35
Figure 22 : lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).....	36

Liste des tableaux

Tableau 01 : les factures de risque et de protection de cancer du côlon.....9

Tableau 02 : classification TNM du cancer colorectal.....14

Sommaire

Sommaire

Abréviations

Liste des illustrations

Introduction..... 1

La partie bibliographique

Chapitre 1 : Rappel anatomique

1.1. Le tube digestif.....	2
1.2. Le colon et le rectum	2
1.2.1 Colon	3
1.2.2. Rectum.....	3
1.3. Anatomie du colon.....	4
1.3.1. Dimension	4
1.4. Histologie du colon	5
1.5. Fonction du colon.....	6

Chapitre 2 : Le cancer colorectal

2.1. Cancer du côlon.....	8
2.2. Epidémiologie.....	8
2.2.1. Dans le monde.....	8
2.2.2. En Algérie.....	8
2.3. Les facteurs de risque.....	8
2.4. Carcinogénèse	9
2.4.1. Mécanisme moléculaires de la carcinogénèse	10
2.4.1.1. Instabilité chromosomique.....	10
2.4.1.2. Instabilité microsatellite.....	10
2.4.1.3. Altération épi-génétique	10
2.4.2. Voies de signalisation.....	10
2.5. Anatomie pathologique	13

2.5.1. Tumeurs bénignes.....	13
2.5.2. Tumeurs malignes	13
2.6. Classification.....	14
2.6.1. Classification TNM.....	14
2.7. Diagnostic.....	14
2.7.1. Signes cliniques communs à toutes les localisations.....	14
2.7.2. Cancer du côlon droit.....	15
2.7.3. Cancer du côlon gauche.....	15
2.7.4. Examens complémentaires.....	15
2.7.5. Lavement Baryte.....	15
2.8. Traitement.....	16
2.8.1. Chirurgical.....	16
2.8.2. Chimiothérapie.....	16
2.8.3. Radiothérapie	17
2.8.4. Thérapie ciblée.....	17
2.9. Prévention et dépistage.....	17
2.9.1. Les personnes à risque moyen	18
2.9.2. Les personnes à risque élevé	18
2.9.3. Les personnes à risque très élevé.....	18

La partie pratique

1. Méthodologie	20
1.1. Cadre d'étude	20
1.2. Population d'étude	20
2. Etude anatomopathologique	20
2.1. Les prélèvements tissulaires.....	21
2.1.1. Préparation des échantillons	21
3. Technique d'immunohistochimie (IHC).....	28

Résultats et discussion

1. Données épidémiologique.....	31
1.1 L'âge	31
1.2. Le sexe.....	32
1.3. Distribution par âge et sexe du cancer colorectal.....	32
1.4. Le siège de la tumeur	33
1.5. Le type histologique de l'adénocarcinome.....	34
1.6. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome.....	35
2. Etude histologique.....	36
Conclusion.....	38
Perspectives	39
Références bibliographiques.....	40
Annexes.	
Résumé en Arabe. en Anglais. en Français,	

Introduction

Le cancer colorectal est par sa fréquence et sa gravité, un problème important de santé publique dans les pays développés à population vieillissante. Le cancer colorectal occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches. Il est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon et encore plus rare en Afrique noire (**Mohamed et al.,2018**).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Selon des statistiques de l'institut national de santé publique.

La plupart des cancers colorectaux apparaissent à partir de l'âge de 60 ans. Ils surviennent le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas (**Parkin, 2002**).

Les cancers du côlon sont essentiellement des adénocarcinomes qui dérivent dans 80% de l'évolution d'un polype adénomateux, d'où l'intérêt d'un dépistage de ces adénomes. Dans 10% des cas environ, ils s'observent dans un contexte familial (**Rougier et al., 1999**).

La prévention du cancer colorectal est un problème de santé publique. Il s'agit d'une maladie redoutée, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter du fait, d'une part du vieillissement des populations, et d'autre part le rôle favorisant de facteurs liés à l'environnement, notamment l'alimentation(**Ben Abdelghani et al .,2008**).

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective, sur une période allant de février 2020 à avril 2020, dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers l'Est algérien durant les années (2017), (2018) et (2019).

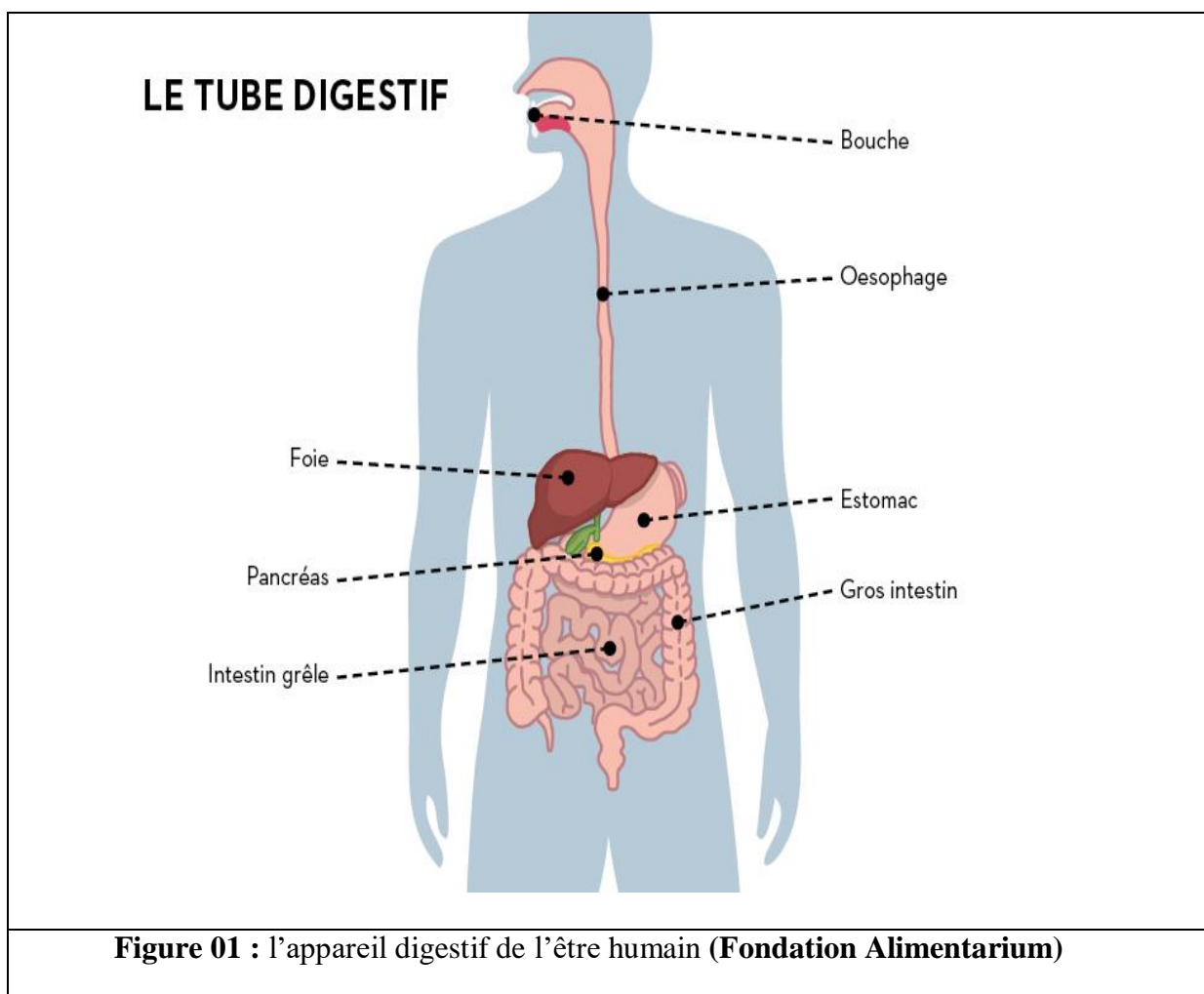
Notre objectif est de réaliser une étude épidémiologique, clinique et histologique concernant l'anatomopathologie et l'immunohistochimie pour étudier les techniques de diagnostic du cancer colorectal et leurs intérêts et spécificités dans la détection de cette pathologie. Cette investigation, réalisée au niveau d l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine(HMRUC), repose sur une étude descriptive dont 110 patients sont atteints de cancer colorectal.

Partie bibliographique

Rappel anatomique

1.1. Le tube digestif

L'appareil gastro-intestinal est essentiellement considéré comme un tube musculaire tapissé à l'intérieur d'un épithélium dont la structure varie à divers niveaux selon sa spécialisation fonctionnelle. Présentant des variations structurelles régionales liées aux différentes fonctions du système digestif, de la bouche à l'anus (**Alan Stevens et James Lowe, 2006**).



1.2. Le colon et le rectum

Le côlon et le rectum forment le gros intestin, c'est-à-dire la dernière partie du tube digestif.

1.2.1. Colon

Le côlon fait suite à l'intestin grêle au niveau de la valvule iléocœcale et se termine au niveau de la jonction rectosigmoïdienne. Il se distingue des anses grêles par son calibre, sa fixité partielle, et sa situation en cadre autour de l'étage sous méso colique. Seul le transverse et sigmoïde sont mobiles dans la cavité péritonéale. Les côlons ascendant et descendant, sont fixes, plaqués au plan postérieur par le fascia de Toldt (**Marieb E,2019**).

1.2.2. Rectum

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il s'étend depuis le côlon sigmoïde auquel il fait suite niveau de la 3ème vertèbre sacrée jusqu' à l'orifice anal. Il comprend 2 segments bien distincts tant du point de vue morphologique que topographique (**Marieb E,2019**).

- Un segment pelvien ou ampoule rectale : réservoir contractile situé dans la cavité sacro coccygienne.
- Un segment périnéal ou canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe.

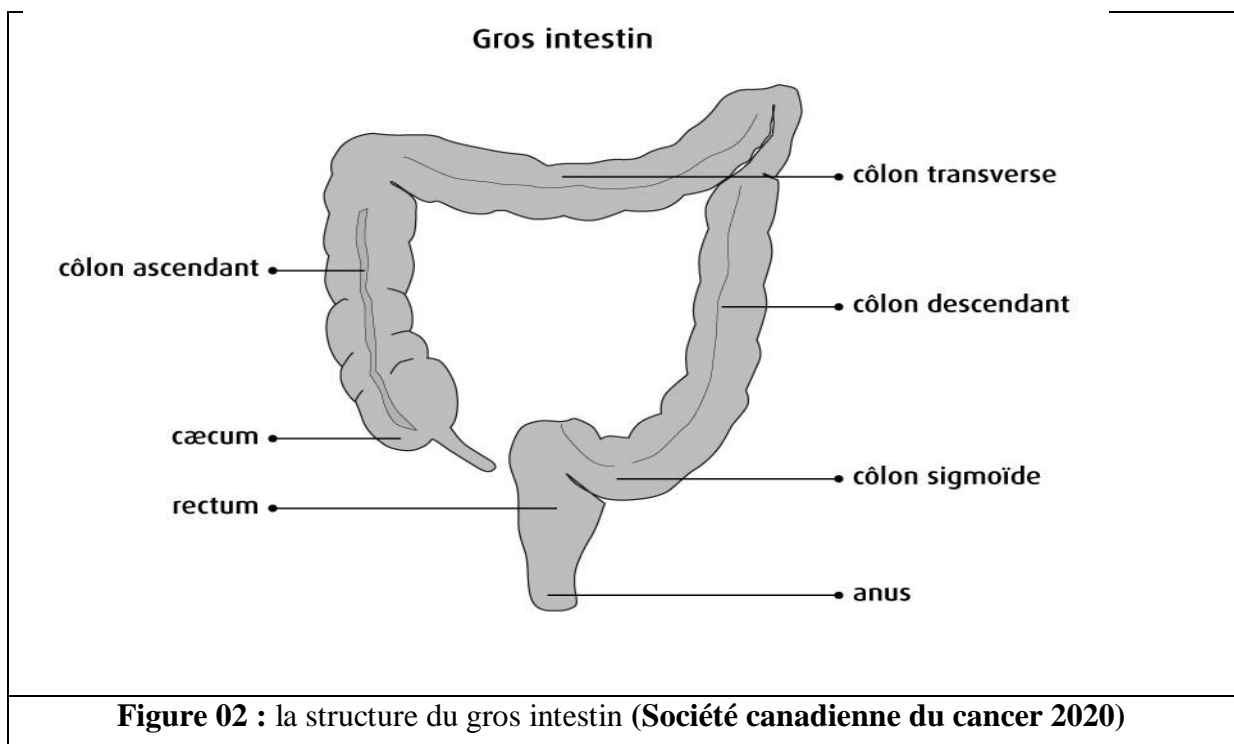


Figure 02 : la structure du gros intestin (Société canadienne du cancer 2020)

1.3. Anatomie du colon

Le côlon comprend deux portions (**Rouvière H ,2002**).

-Le côlon droit : irrigué par les vaisseaux mésentériques supérieurs. Il comprend le cæcum ; le côlon ascendant ; l'angle colique droit, et la partie droite du côlon transverse.

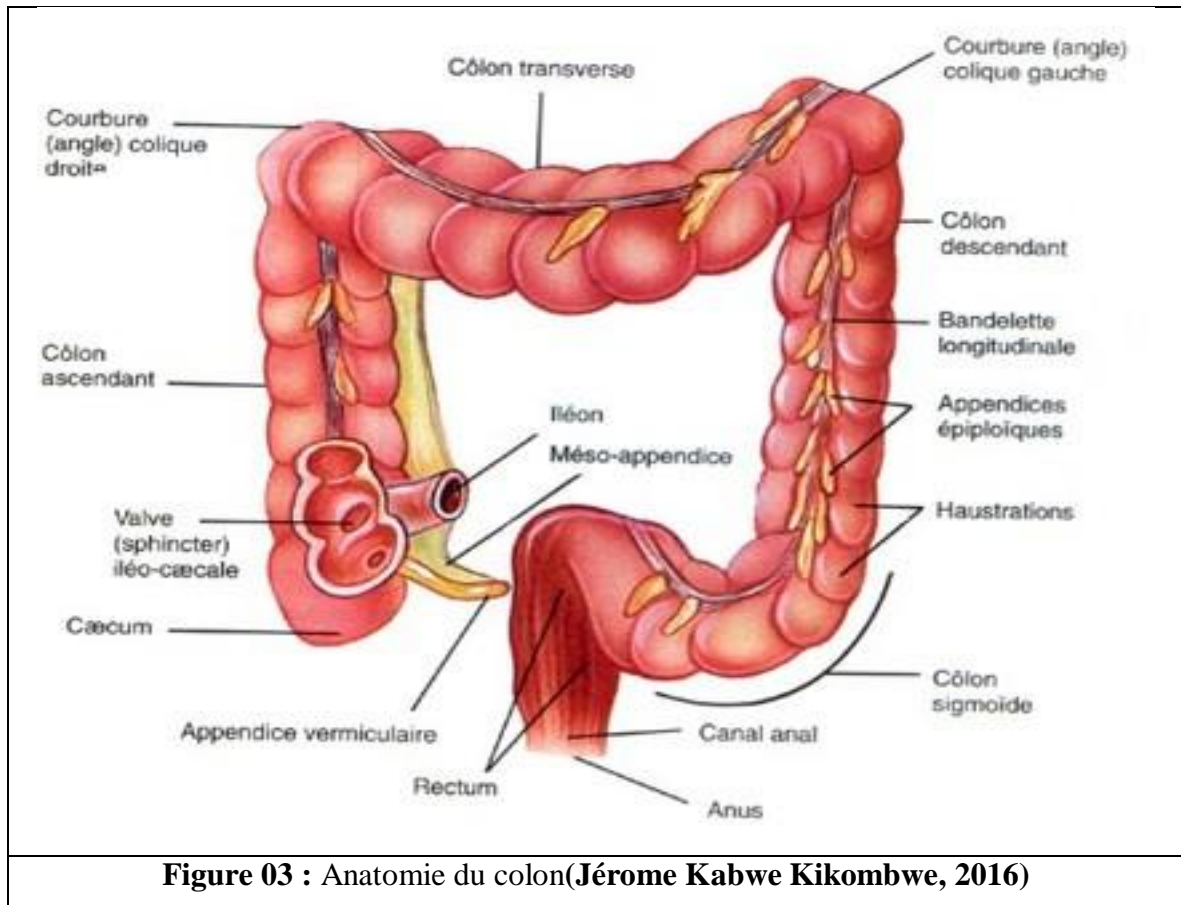
-Le côlon gauche : irrigué par les vaisseaux mésentériques inférieurs. Il comprend la partie gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque et le côlon sigmoïde.

1.3.1. Dimensions

Le gros intestin mesure en moyenne 1,50 mètre de long. Ses différents segments ont les mesures suivantes :

Colon ascendant : 12-17 cm ; Colon transverse : 50-60 cm ; Colon descendant : 14-20 cm ; Colon intra pelvien : 45-51 cm

Son calibre diminue du cacuma l'anus. C'est ainsi que son diamètre mesure de 7 à 8cm à l'origine du colon ascendant, 5 cm sur le colon transverse et de 3 à 5cm sur le colon descendant et le colon iliaque (**Rouvière H ,2002**).



1.4. Histologie du colon

Le colon est constitué par quatre tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur

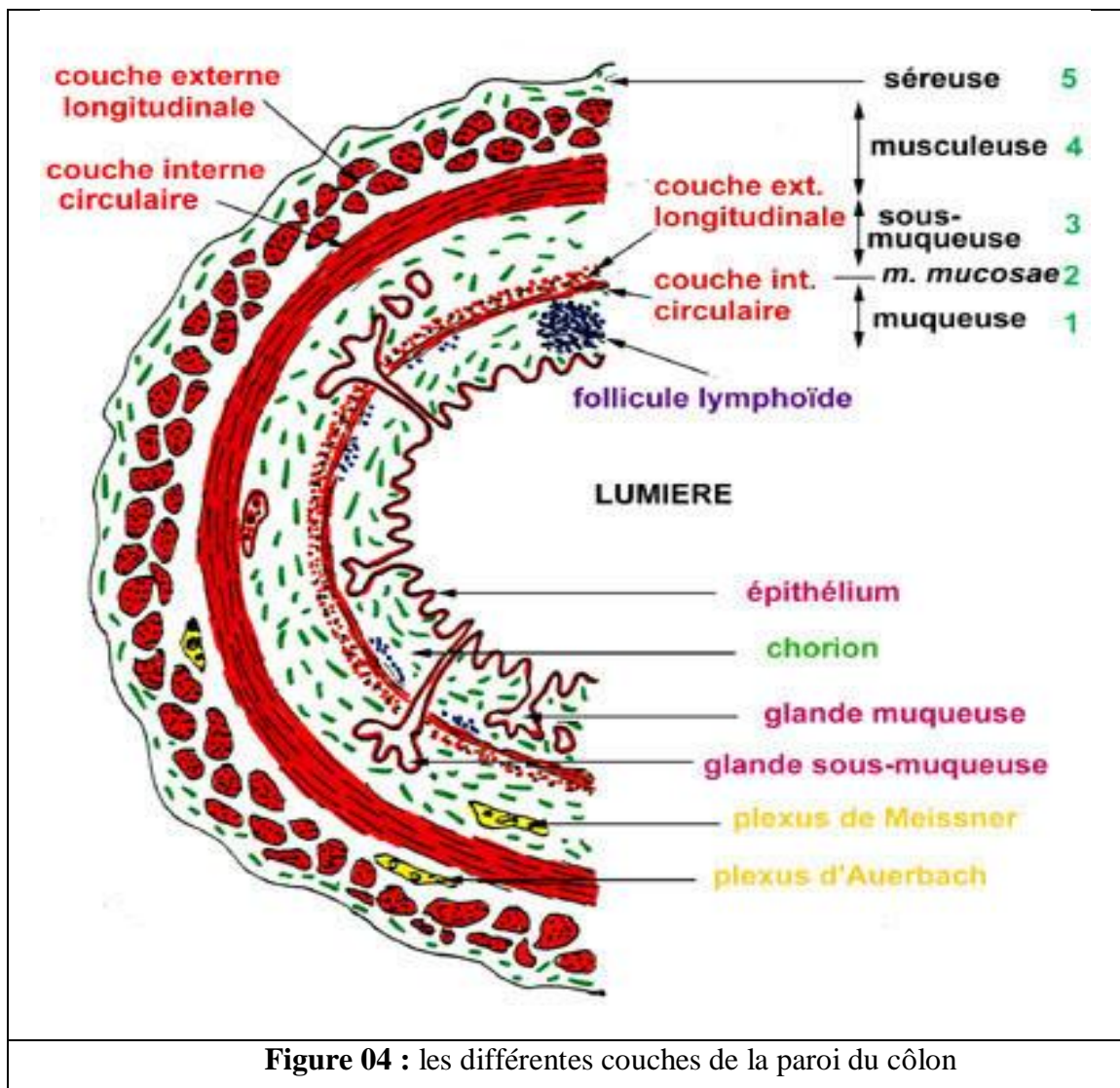
-La muqueuse du colon est en contact avec la lumière du tube digestif. Elle comporte un revêtement épithélial, soutenu par un tissu conjonctif appelé **chorion**. La muqueuse se termine par une mince couche de tissu musculaire lisse appelée muscularis-mucosae ou muqueuse musculaire.

-La tunique sous muqueuse, située juste à l'extérieur de la muqueuse, est un tissu conjonctif lâche qui renferme des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des follicules lymphatiques et des neurofibres.

-La tunique musculaire se compose de deux couches : l'une, superficielle, longitudinale, incomplète, épaisse seulement au niveau des bandelettes ; l'autre, profonde, formée de fibres circulaires.

Chapitre 1 Rappels anatomiques

-La séreuse, la couche la plus externe, a un rôle protecteur et est formée par le péritoine viscéral. (Alan Stevens et James Lowe, 2006).



1.5. Fonctions du colon

Le côlon reçoit les aliments partiellement digérés de l'intestin grêle sous forme liquide. Les principales fonctions du côlon sont l'absorption de l'eau et les éléments nutritifs des aliments ingérés et d'acheminer les résidus alimentaires hors du corps. Le microbiote intestinal présent dans le côlon décompose certaines substances en plus petites parties, et donne aux résidus restant une consistance semi-solide (matières fécales, oselles). (Chin et al., 2008).

Chapitre 1 Rappels anatomiques

L'épithélium du côlon produit également un mucus à l'extrémité du tube digestif facilitant le passage des selles au niveau du côlon et du rectum. Certains segments du côlon se resserrent et se relâchent en alternance (péristaltisme), permettant ainsi de faire avancer les selles jusqu'au rectum. Ce dernier est une zone d'attente aux selles, quand celui-ci est plein, il émet un signal au cerveau pour déclencher le déplacement des selles et leur expulsion par l'anus (**Chin et al. ,2008**).

Le cancer colorectal

2.1.Cancer du côlon

Le cancer du côlon est le cancer le plus fréquent du tube digestif. Il résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique (muqueuse). Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées polypes adénomateux **(De Gramont, 2012)**.

Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs maligne c'est-à-dire cancéreuses également appelées adénocarcinomes qui ont la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du côlon pour donner naissance à des métastases, localisées à distance du côlon, par exemple dans le foie ou les poumons par envahissement des vaisseaux sanguins ou lymphatiques**(De Gramont, 2012)**.

2.2.Epidémiologie

2.2.1.Dans le monde

Le cancer du côlon est très fréquent dans les pays occidentaux est beaucoup moins fréquent en Afrique et en Asie. Ils représentent la deuxième cause de cancer chez la femme (après le cancer du sein) et la troisième chez l'homme (après les cancers de la prostate et du poumon). En 2018 1.8 million personne développe le cancer colorectal ce qui représente 10.2% du total selon l'OMS.

2.2.2.En l'Algérie

Le cancer du côlon a connu un recrudescence terrifiante durant ces dernières années,il est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme**(Laouar et Daoudi, 2016)**.

2.3.Les facteurs de risque

Le cancer colorectal atteint en majorité des personnes âgées d'environ 70, certains facteurs de risque exposent au cancer avant cet âge liée généralement à des facteurs héréditaires (le risque de cancer colorectal est environ 2 fois plus fréquent dans la famille d'un patient atteint de ce cancer)**(Thierry et al., 2018)**.

Tableau 1 : les facteurs de risque et les facteurs de protection de cancer du côlon(**Thierry et al., 2018**).

Les facteurs protecteurs	Les facteurs de risques
alimentation : fibres alimentaires (légumes, vitamines A, C, D, E)	alimentation : régimes riches en protéines (viandes rouges, brûlées), graisses saturées, graisses animales (œufs, charcuterie, viandes grasses), sucres (blé, riz, maïs)
poids normal activité physique	Age obésité sédentarité excès calorique
	Tabac Alcool
participer à une campagne de dépistage se faire dépister en cas d'antécédents familiaux	facteurs héréditaires présence de polypes adénomateux maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn)
Aspirine et médicaments anti-inflammatoires	

2.4. Carcinogénèse

La carcinogénèse colique est un processus de transformation des cellules normales à des cellules anormales suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (**Kinzler et al., 1996**).

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal (CCR) correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs(**Morere, 2010**).

2.4.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse

2.4.1.1. Instabilité chromosomique

Dans la majorité des tumeurs (polyadénomatoase familiale -PAF- et 85 % des cancers sporadiques), il est observé une aneuploïdie suggérant une instabilité chromosomique, résultant dans des pertes ou des gains de chromosomes entiers ou de fragments de chromosomes (**William M, 2004**).

Les régions les plus fréquemment délétées (altérées) dans les cancers avec instabilité chromosomique sont les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18q et 22q. L'instabilité chromosomique contribue, par la perte ou le gain de matériel génétique, à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et à l'activation de proto-oncogènes (**Ried et al., 1996**).

Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés dans ces régions notamment APC, TP53, SMAD2 et SMAD4. L'instabilité chromosomique s'observe dès les stades précoces de la carcinogénèse comme en témoignent les pertes chromosomiques que l'on observe dans la majorité des adénomes (**Shih et al., 2001**).

2.4.1.2. Instabilité microsatellite

L'instabilité microsatellite (MSI-H), retrouvée dans un petit groupe de tumeurs (hereditary non polyposis colorectal cancer -HNPCC- et 15 % des cancers sporadiques), sans instabilité chromosomique dans la majorité des cas, il est observé une instabilité au niveau des loci de type microsatellites. (**Peltomaki, 2003**).

2.4.1.3. Altération épigénétique

Les modifications épigénétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. Elles sont transmissibles lors de la mitose. L'hyper méthylation des îlots CPG est la modification épigénétique la plus fréquente dans les cancers. Les îlots CPG sont des régions riches en di nucléotides cytosine-guanine localisés au niveau des promoteurs et des premiers exons des gènes (**Saxonov et al., 2006**).

2.4.2. Voies de signalisation

Les études les plus récentes, réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation (**Tougeron, 2014**).

➤ **Voie du TGF β**

Cette voie joue un rôle de régulation de la croissance de l'épithélium colique, mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (**Yang et al., 2008**).

L'excès de TGF β favorise la réponse T régulatrice, supprime l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs (**Chaput et al., 2009**).

➤ **Voie du Wnt/APC/ β caténine**

L'inactivation de la voie Wnt/APC est la voie principale de la carcinogenèse colorectale. L'inactivation de l'APC conduit à un excès de β -caténine qui stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles intervenant dans la prolifération cellulaire (**Fodde et al., 2001**).

➤ **Voie du P53**

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. Les gènes cibles TP53 jouent un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire, dans l'apoptose et dans la réparation de l'ADN (**Lane, 1992**).

La voie est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène TP53 dans les tumeurs CIN (Chromosomal Instability) et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H (MicroSatellite Instability) (**Sjoblom et al., 2006**).

➤ **Voie du RAS/RAF/MAPK**

L'EGFR est un récepteur de facteurs de croissance. Il existe plusieurs ligands de l'EGFR qui induisent l'activation de protéines. Parmi ces protéines, grb2 qui active la voie RAS. Cette dernière a de multiples fonctions cellulaires notamment dans la prolifération, la migration et l'apoptose. Elle est dérégulée dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal, et cette dérégulation peut être induite soit par une activation de récepteurs

membranaires tels que l'EGFR, ou également suite à la survenue des mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Sachant que la présence de telles mutations confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR (Lièvre et al., 2010).

➤ **Voie du PI3 K/AKT/mTOR**

La voie PI3K/AKT/mTOR intervient dans la prolifération et la survie cellulaires. AKT, via mTOR, inhibe 4EBP1 et active le facteur de transduction eIf-4E, favorisant la transcription de nombreux gènes intervenant dans la prolifération (myc, cdK2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (VEGF) (Von Manteuffel et al., 1997). La voie PI3K/AKT est régulée négativement par le gène suppresseur de tumeur PTEN. Dans le cancer colorectal, il existe des mutations activatrices de PI3KCA et des altérations inactivatrices de PTEN (Ikenoue et al., 2005).

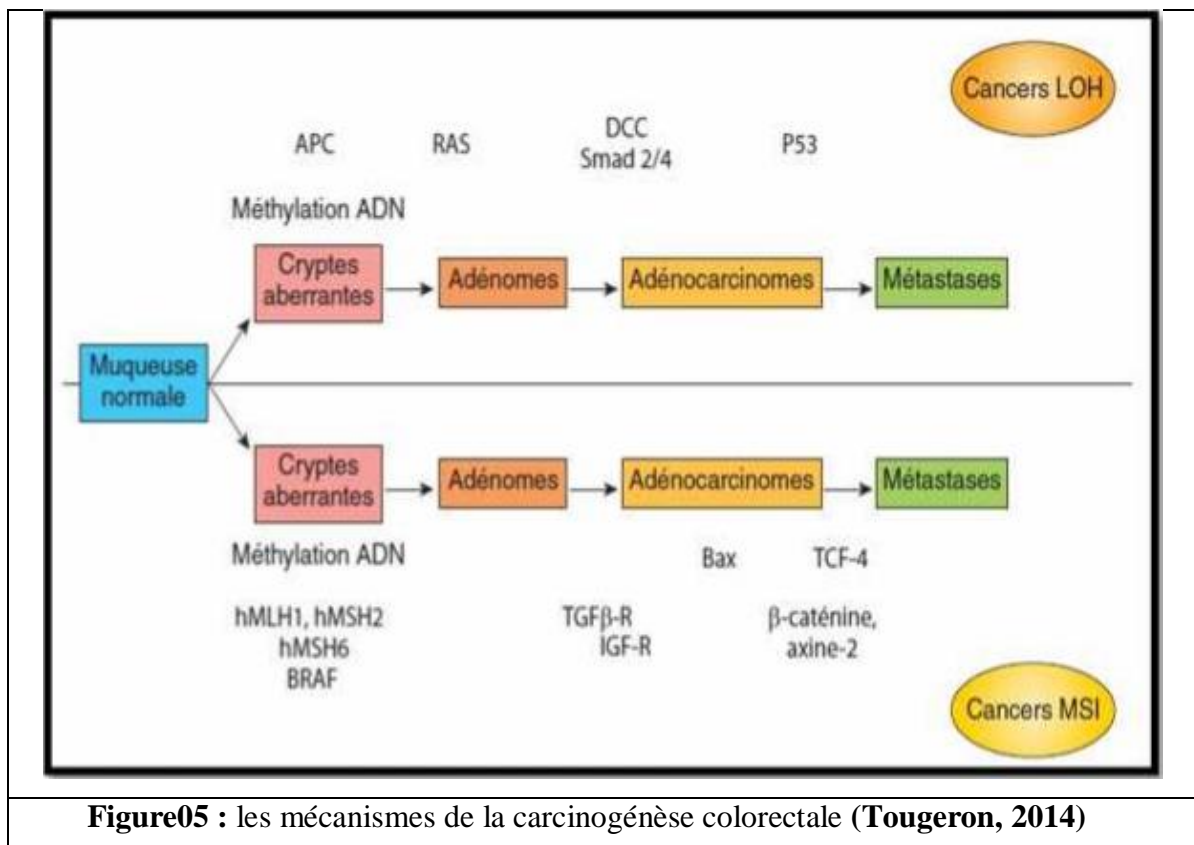


Figure05 : les mécanismes de la carcinogénèse colorectale (Tougeron, 2014)

2.5. Anatomie pathologique

2.5.1. Tumeurs bénignes

L'adénome est la seule tumeur bénigne colorectale susceptible de transformation maligne. Histologiquement, il se définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. La classification de l'OMS subdivise les adénomes polypoides en 3 types :

- **Adénomes tubulaires** : Ce sont des lésions arrondies mesurant de 0.5 à 2 cm de diamètre, histologiquement ils sont constitués de glandes tubulaires bordés par un épithélium cylindrique.
- **Adénomes vilieux** : Ils ont un aspect en touffes d'algue et ont une épaisseur +/- 0.6 cm et un diamètre de 1 à 5 cm. Ils sont plus souvent sessiles que pédiculés et constitués histologiquement de digitations épithéliales.
- **Adénomes tubulo- vilieux** : Ce sont des lésions surélevées, mesurant de 1 à 4 cm de diamètre. Histologiquement, ils sont constitués de digitations épithéliales analogues à celle des adénomes tubulaires mais possèdent des structures vilieuses.

2.5.2. Tumeurs malignes

Les Adénocarcinomes représentant la très grande majorité de l'ensemble des tumeurs malignes du côlon.

Les ADK représentent 94% des CCR. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique (**Viguié et al., 2003**) :

- **Tumeur liberkhunien bien différenciées (70-75%)** : ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.
- **Tumeurs moyennement différenciées (10%)** : comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins.

- **Tumeurs peu ou indifférenciées** : n'ont que de rares structures glandulaires (5%). Au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées

2.6. Classification

2.6.1. Classification TNM

T pour Tumeur primitive

N pour Nœud (ganglion), l'absence/présence des métastases ganglionnaire régionales.

M pour Métastases, l'absence/présence de métastases à distance.

Tableau 02 : classification TNM du cancer colorectal
(<http://archive.colorectalcancercanada.com/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>)

Classification TNM			
Tis	Le cancer ne touche que la première couche de la paroi interne du côlon ou du rectum.	N0	Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints.
T1	Le cancer a traversé les premières couches de la paroi du côlon ou du rectum.	N1	Le cancer a touché entre un et trois ganglions lymphatiques.
T2	Le cancer a atteint l'épaisse paroi musculaire du côlon ou du rectum.	N2	Le cancer a touché quatre ganglions lymphatiques ou plus.
T3	Le cancer a envahi toute la paroi du côlon ou du rectum.	M0	Le cancer ne s'est pas propagé à un ou plusieurs organes éloignés.
T4	Le cancer a franchi complètement la paroi du côlon ou du rectum et s'est propagé aux tissus ou organes environnants.	M1	Le cancer s'est propagé à un ou plusieurs organes éloignés.

2.7. Diagnostic

2.7.1. Signes cliniques communs à toutes les localisations (Fattorusso et al., 2001).

- Altération de l'état général
- Troubles du transit, à type de constipation récente (plutôt dans les localisations gauches), diarrhée (localisations droites).
- Hémorragie digestive, fréquemment révélatrice et de faible abondance. Un méléna peut se voir dans les cancers du cæcum et du côlon droit.

- Douleurs abdominales présentes dans 40% des cancers coliques, leur siège dépend de celui du cancer. A un stade tardif, elles se manifestent par des syndromes occlusifs résolutifs cédant avec l'émission de gaz ou de selles.

- Des complications peuvent révéler le cancer : occlusion intestinale aiguë ; perforation diastasique ou tumorale ; hémorragie abondante ; métastases ganglionnaires, hépatiques, péritonéales et pleuro-pulmonaires, infections.

2.7.2. Cancer du côlon droit

Il se traduit plus souvent par une altération de l'état général, une fièvre ou une anémie que par des symptômes occlusifs. Parfois le diagnostic sera suspecté par la palpation d'une tumeur de la fosse iliaque ou du flanc droit (**Fattorusso et al., 2001**).

2.7.3. Cancer du côlon gauche

Habituellement sténosant, il se révèle par des troubles du transit avec constipation, des crises occlusives résolutives ou une occlusion aiguë. Dans le cancer du sigmoïde, les touchers pelviens permettent parfois de retrouver une tumeur prolabée dans le cul de sac de Douglas ou de percevoir des nodules de carcinose péritonéale (**Fattorusso et al., 2001**).

2.7.4. Examens complémentaires

La coloscopie représente l'examen diagnostique de référence du cancer colique avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 98%, sa réalisation nécessite une préparation colique et au mieux une anesthésie générale, elle permet :

-La visualisation de la tumeur et confirmation histologique par la réalisation des biopsies ;

-La recherche des lésions associées : des cancers synchrones ou des adénomes ;

-La résection des lésions pré néoplasiques ou néoplasiques (**Bouregba et Boulenouar, 2015**).

2.7.5. Lavement baryté

Il représente un examen radiologique qui vise l'exploration du gros intestin basé sur l'utilisation de deux produits de contraste : le baryum et l'air. Les deux produits sont introduits dans l'intestin par voie rectale à l'aide d'une canule. Pour réaliser cet examen, on

utilise la radioscopie (visualisation des organes en mouvement grâce aux rayons (X) et des radiographies standards) (Guennouni, 2014).

2.8. Traitement

2.8.1. Chirurgical

Suivant le site de la tumeur (F.Scotte et al, 2002) :

- Colon droit : Ligature première des vaisseaux à l'origine des artères coliques droites et iléo-colique avant hémictomie droite avec anastomose iléo-transverse.
- Colon gauche : Ligature première de l'artère mésentérique inférieure avant colectomie segmentaire gauche.
- Charnière recto-sigmoïdienne et haut rectum : chirurgie conservatrice avec anastomose colorectale ou coloanale.
- Moyen et bas rectum : si marge > 2 cm, chirurgie conservatrice ; si marge < 2 cm, amputation abdomino-périnéale.

* Rétablissement de continuité :

- Immédiate en cas de cancer colique droit ou de chirurgie à froid.
- En 2 temps après stomie en cas de cancer colique gauche ou d'intervention en urgence (perforation diastatique, occlusion).

* Dans les formes diffuses :

- Protocolectomie totale avec anastomose iléo-anale

2.8.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique destiné à la destruction des cellules cancéreuses que les investigations n'auraient pas pu détecter, elle peut remplir diverses fonctions dans le cancer colorectal (CCR)(Guennouni ,2014)

Chimiothérapie adjuvante : elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles, afin d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastase (**Guennouni ,2014 ; Bounedjar et al., 2016**).

Chimiothérapie néo-adjuvante : elle vise à réduire la taille du CCR avant une chirurgie (**Guennouni ,2014 ; Bounedjar et al., 2016**).

Chimiothérapie palliative : son but est d'augmenter la survie et d'assurer le confort du patient (**Guennouni , 2014 ; Bounedjar et al., 2016**).

2.8.3. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Elle est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient (**Guennouni, 2014**).

-radiothérapie curative : détruire la totalité des cellules cancéreuses.

-radiothérapie palliative (symptomatique) : freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant les symptômes (**Guennouni, 2014**).

2.8.4. La thérapie ciblée

Le développement des thérapies ciblées a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, citant l'exemple du ciblage de la voie du récepteur de l'EGF (epidermal Growth Factor) par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFr). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de la voie de signalisation du récepteur de l'EGF est ciblé par le cétuximab(EGFR) et le bévacizumab (VEGF)(**Di Fiore, 2009**).

2.9. Prévention et dépistage

La prévention du cancer colorectal est un problème de santé publique. Il s'agit d'une Maladie redoutée, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter du fait, d'une part du vieillissement des populations, et d'autre part le rôle favorisant de facteurs liés à l'environnement, notamment l'alimentation. Bien que des progrès diagnostiques et thérapeutiques importants aient été réalisés, un cas sur deux est guéri actuellement du cancer

colorectal. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention et le dépistage (**Ben Abdelghani et al., 2008**).

Le dépistage du cancer colorectal est une affaire de santé publique, vu le grand nombre de patients concernés. Dans l'ensemble de la population, 2 groupes peuvent être distingués, les personnes à risque moyen (cas général) et les personnes à risque élevé ou très élevé (**Thierry A, et al., 2018**).

2.9.1. Les personnes à risque moyen

Ce dépistage concerne les hommes et les femmes de plus de 50 ans, il est organisé avec un test de recherche d'un saignement occulte (non visible à l'œil nu) dans les selles proposé tous les 2 ans entre 50 et 75 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité. Remis par le médecin traitant à l'occasion d'une consultation tous les 2 ans. Ce test sans danger est positif chez environ 4,5% des personnes âgées de 50 à 75 ans chez qui il est indiqué de faire alors une coloscopie. Celle-ci permet de trouver un polype dans 30 à 40 % des cas et un cancer dans 8 % des cas, qui peuvent alors être traités à un stade très précoce (**Thierry A, et al., 2018**).

2.9.2. Les personnes à risque élevé

Doivent bénéficier d'un suivi spécialisé. Il s'agit des patients :

- ayant eu un adénome de taille supérieure ou égale à 1 cm ou un adénome villositaire ou un cancer colorectal.
- ayant un parent du premier degré qui a eu un cancer colorectal avant l'âge de 60 ans ou 2 parents du premier degré, quel que soit l'âge.
- ayant une maladie inflammatoire du tube digestif (maladie de Crohn colique ou rectocolite hémorragique), soit étendue et évoluant depuis plus de 7 à 10 ans, soit associée à une cholangite sclérosante

2.9.3. Les personnes à risque très élevé

Ce sont les patients chez qui on a diagnostiqué :

- une polypose adénomateuse familiale.

- un syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non PolyposisColorectal Cancer) .
- une polypose atténuée dite MYH (**Thierry A, et al., 2018**).

Partie pratique

1. Méthodologie

1.1. Cadre d'étude

Cette étude épidémiologique et analytique s'est déroulée au service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

1.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 110 patients (42 femmes et 68 hommes) présentant un cancer colorectal. La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ **Critères d'inclusion**

- les patients présentant un cancer colique et un cancer du rectum ;
- les patients ayant un cancer colorectal de type ADK, liberkunien, colloïde.

➤ **Critères d'exclusion**

- les patients présentant une localisation métastatique colorectale d'un autre cancer ;

2. Etude anatomopathologique

Les pièces opératoires de résection colorectale sont des prélèvements volumineux, mesurant plusieurs dizaines de centimètres. Il est donc impossible de les examiner en totalité au microscope. L'examen macroscopique, le temps essentiel de la prise en charge de ces pièces, permet de diriger les prélèvements sur les lésions, pour réaliser un diagnostic exact, et un bilan d'extension rigoureux de la maladie en cas de cancer. Il s'agit alors non seulement de préciser le degré d'envahissement de la paroi du côlon par le cancer (degré d'infiltration), mais aussi de rechercher une éventuelle extension de la maladie dans les ganglions lymphatiques voisins. Tout ce qui est prélevé, pièce opératoire et/ou biopsie est ensuite envoyé dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé au microscope. Cette analyse est appelée examen anatomopathologique (souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ») ou encore examen histopathologique. Seul l'examen anatomopathologique permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. On parle de preuve histologique. Cet examen anatomopathologique permet d'analyser seulement un

échantillon de tissus. S'il s'avère qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, un second examen anatomopathologique sera réalisé, après l'opération chirurgicale, afin d'examiner la totalité de la tumeur et des ganglions prélevés et d'évaluer de façon plus précise l'étendue du cancer.

2.1. Les prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes sont préalablement fixés dans des solutions de formol à 10% ou le liquide de Bouin (dont le but est de figer les structures et immobiliser *in situ* les antigènes afin que les structures ne soient pas endommagées et que les antigènes ne soient pas élués par les différents bains réactionnels).

2.1.1. Préparation des échantillons

➤ Etape 01 : Etude macroscopique

Le préleveur doit étiqueter les récipients contenant l'échantillon biologique au moment du prélèvement, de façon à éviter toute erreur sur l'identité de la personne. L'étiquette doit comporter le nom, le prénom et la date de naissance du patient, ainsi que la date. La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

- **En cas de pièce opératoire ou organe**

- Mesurer :**

- la taille de la pièce opératoire : longueur et circonférence (Fig. 06);
- la taille de la tumeur : hauteur, largeur, épaisseur ;
- la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse.

- Décrire :**

- aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnant, ulcérant, infiltrant.

- Rechercher :**

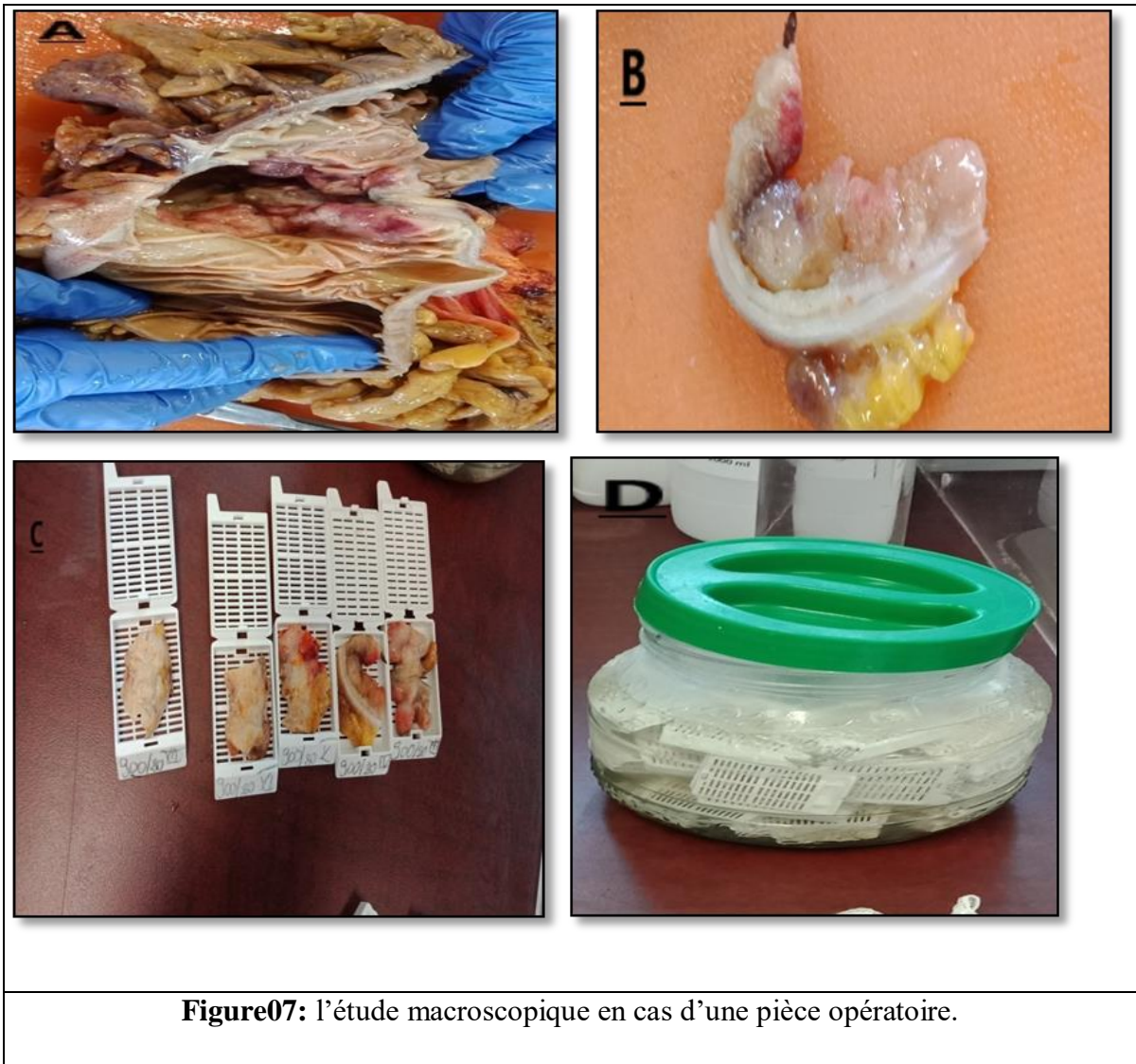
- des lésions associées : adénome, ulcération, perforation, colite inflammatoire, diverticule.

- **En cas de coloproctectomie totale**

- disséquer le côlon selon le plan longitudinal et faire une description des tumeurs: taille, aspect, degré d'infiltration et la distance par rapport aux marges chirurgicales ;
- décrire l'aspect de la muqueuse colique à distance de la tumeur; présence ou non d'autres lésions comme les polypes. Si ces dernières existent leur nombre et leurs aspect sont décrits ;
- rechercher l'existence d'adénopathies qui seront prélevées systématiquement en totalité (Fig07-A) ;
- prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale (Fig07-B) ;
- mettre les fragments dans les cassettes (Fig07-C) et les conserver dans du formol (Fig07-D)



Figure06: pièces de proctectomie totale



- **En cas de biopsie**

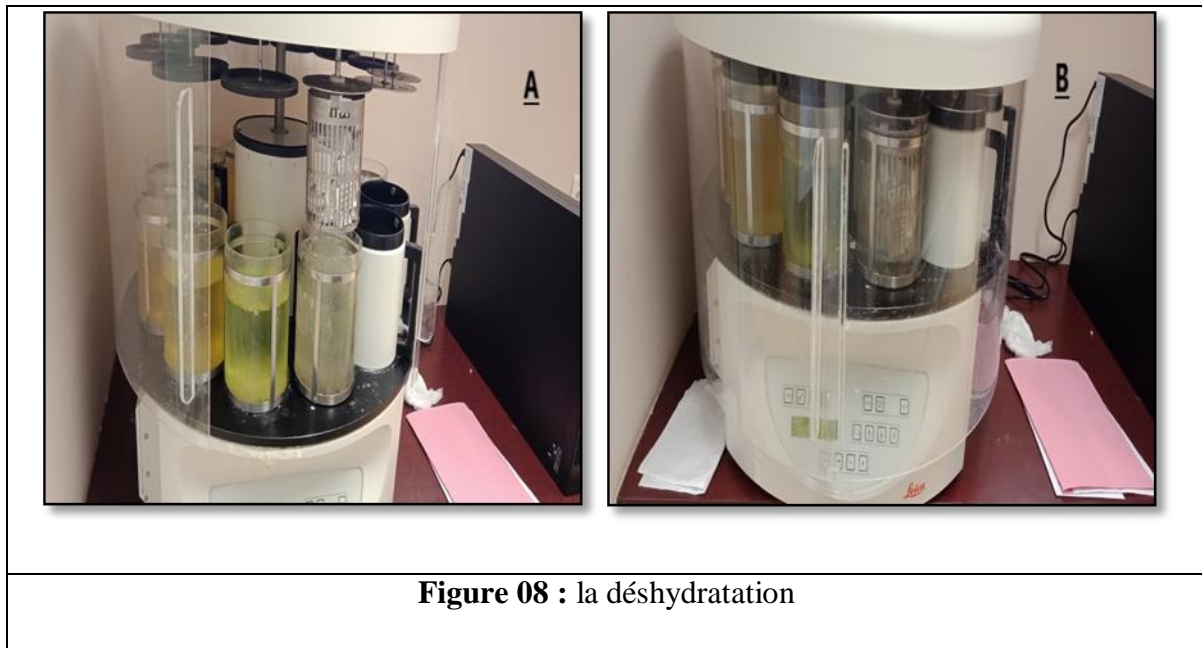
Les échantillons recueillis sont mis dans des cassettes (sans nécessité d'effectuer une étude macroscopique) et conservés dans le formol.

➤ **Etape 02 : la déshydratation**

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures (Fig08 A et Fig08 B). Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets):

- 1 baquet de formol (pour 2 heures) ;
- 6 baquets d'éthanol (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 3 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit (soit 7 heures)).



➤ **Étape 03: inclusion en paraffine**

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire. L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes (Fig.-10 A);
- placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques (Fig.-10B);
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur l'appareil (coté froid) (Fig.-10 B);
- mettre les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe (Fig.-10 C).



Figure 9 : inclusion en paraffine

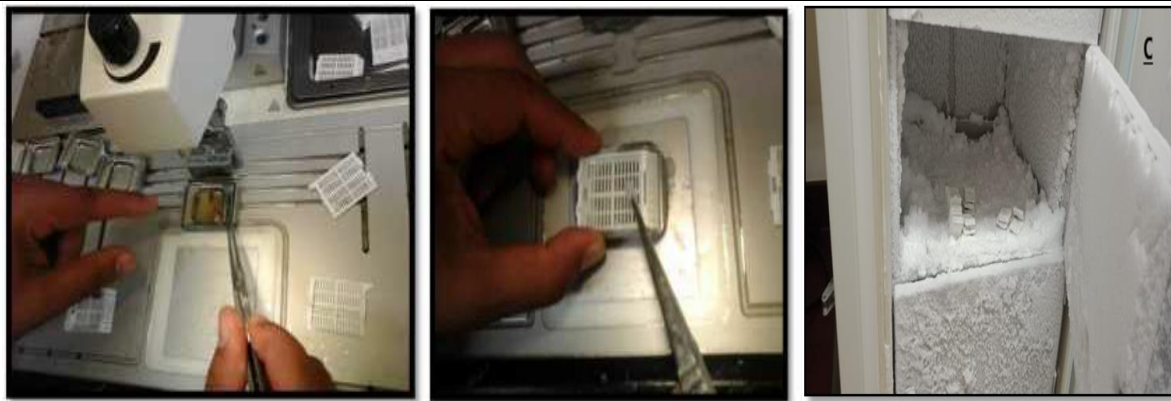


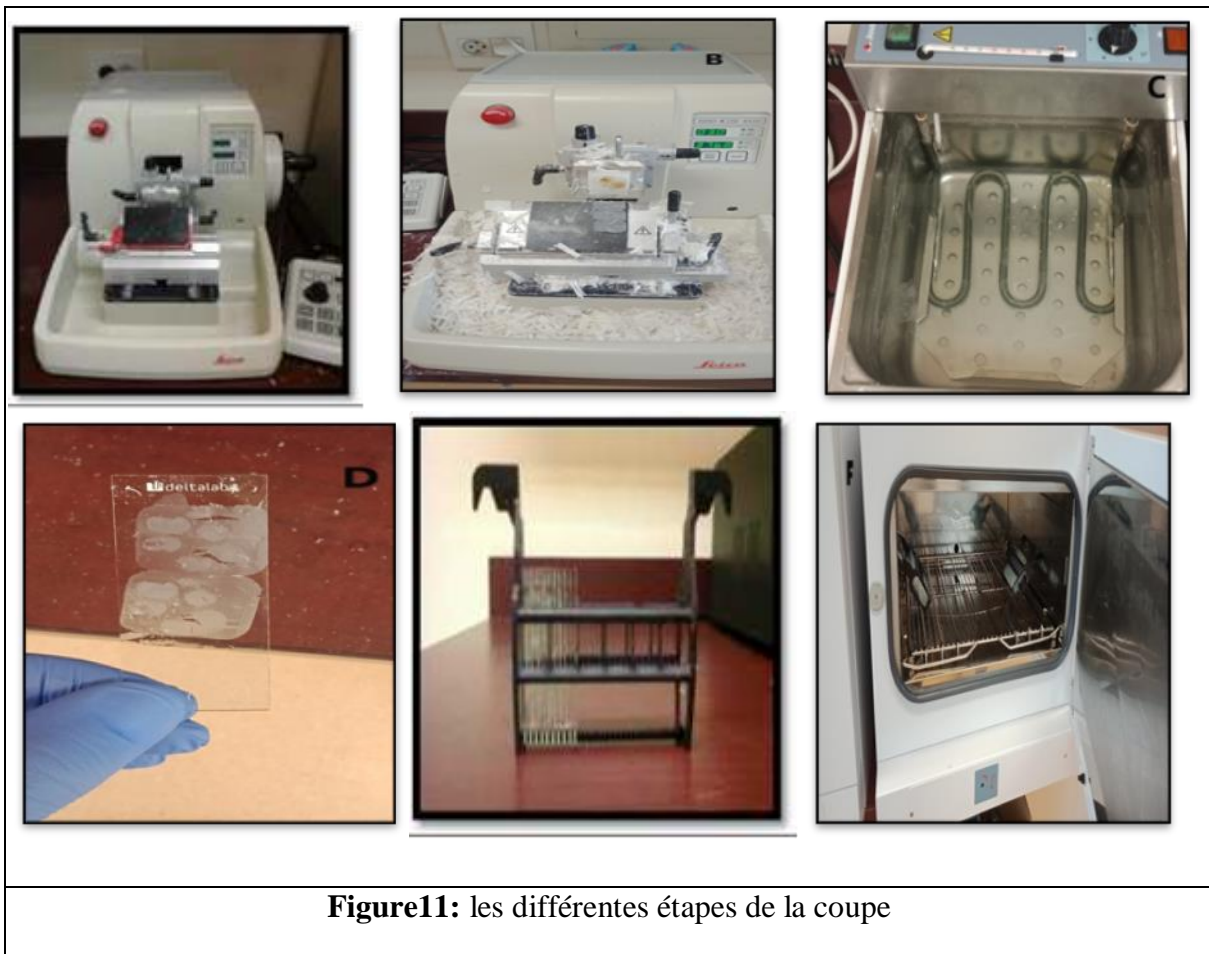
Figure 10: les différentes étapes de l'inclusion en paraffine

➤ **Etape 04: la coupe**

Les coupes du bloc de paraffine, réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section :

- fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (Fig11-A) ;
- éliminer l'excès de paraffine, la coupe est réglée à 25 μ m, le microtome est ensuite réglé à 3 μ m pour l'obtention des coupes tissulaires (Fig11-B) ;
- mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (Fig11-C) ;
- plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (Fig11-D) ;

- mettre les lames (Fig11-E) dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation (Fig11-F).



➤ **Etape 05: La coloration des lames**

Elle est réalisée par la coloration hématoxyline éosine (HE) (Fig12) :

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'hématoxyline pendant 10 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes ;
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes.



Figure 12: les différents réactifs de la coloration

➤ **Etape 06: le montage**

Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope ; la coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine (Fig.-13).

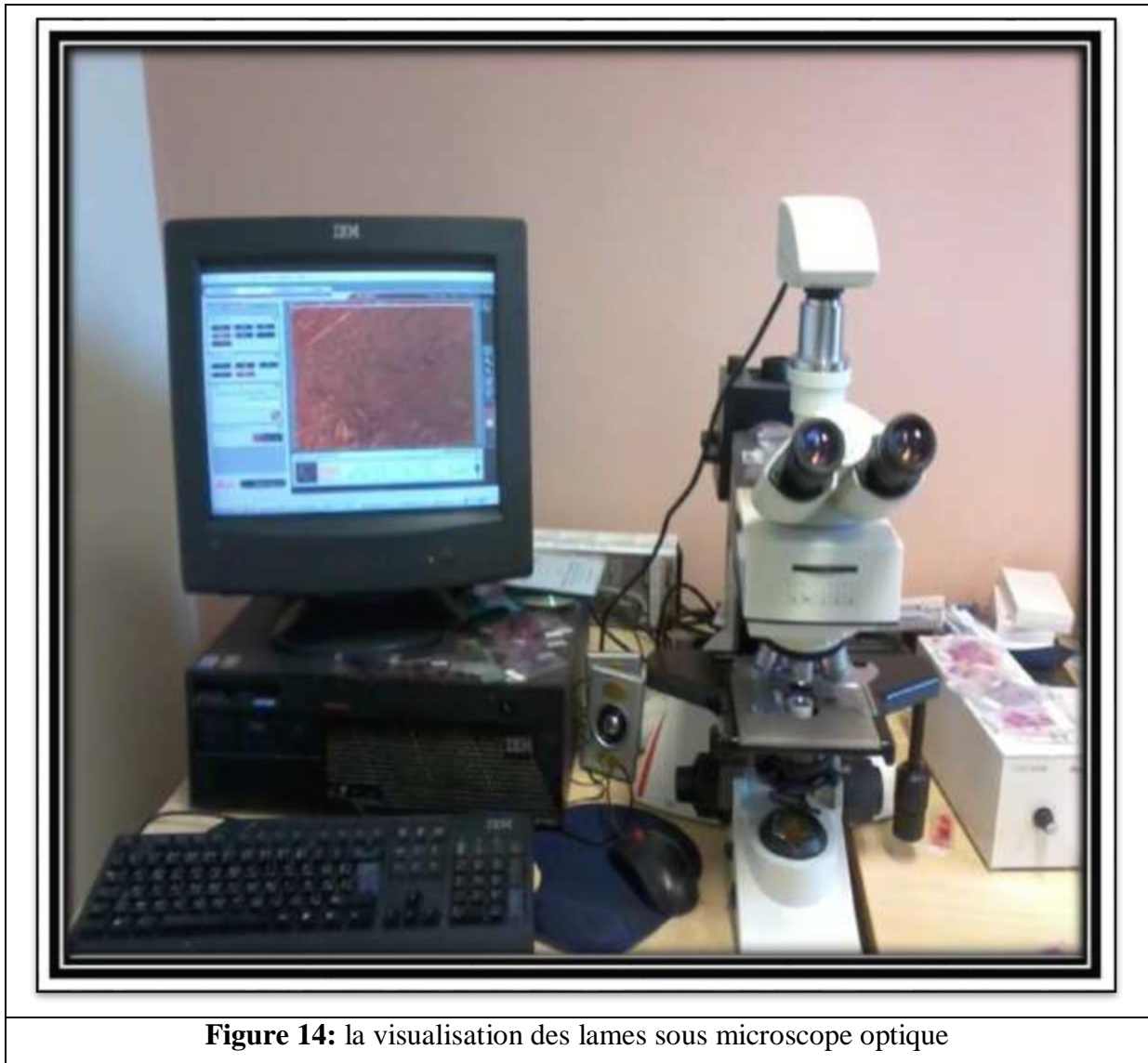


Figure 13: le montage

➤ **Etape 07 : L'étude microscopique**

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord en faible

grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie (Fig.-14).



3. Technique de l'immunohistochimie (IHC)

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

Ainsi, une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente et de repêcher les films des coupes à partir d'un bain marie par des lames spéciales : lames silanisées.

3.1. Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie

Le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5µm.

3.2. Protocole de l'immunohistochimie

- mettre le porte lames dans le xylène pendant 15minutes (déparaffinage) ;
- plonger les lames dans l'éthanol pendant 15minutes (fixation) ;
- mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C ;
- laver les lames à l'eau distillées pendant 10minutes ;
- mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 40 minutes.
(Cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes) ;
- sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la pailasse ;
- plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 5min ;
- plonger les lames dans une seconde solution TBS2 5min ;
- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du DakoPen. Le cerclage des coupes au stylo DakoPen (Dako SA, Trappes, France) a pour but de limiter la diffusion des réactifs ;
- préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation au noir ;
- ajouter un inhibiteur de peroxydase H₂O₂ et incuber en noir pendant 30minutes ;
- laver à l'eau distillée pendant 5minutes ;
- rincer dans la solution TBS pendant 5minutes ;
- ajouter l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber en noir pendant 30minutes ;
- mettre le porte lame dans le TBS1 pendant 5minutes ;
- mettre le porte lame dans le TBS2 pendant 5minutes ;
- ajouter l'anticorps secondaire (2gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- mettre la porte lame dans le TBS1 (Tris Buffer Salin) ;
- rincer au TBS2 pendant 5 minutes ;
- mettre 20µl du DAB et incuber en noir pendant 10 minutes ;
- rincer à l'eau distillée;
- réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

La lecture des lames se fait au microscope optique lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique (Fig.15).



Figure15 : les différentes étapes de l'immunohistochimie

Résultats et discussion

1. Données épidémiologiques

Notre étude rétrospective et prospective comprend 110 patients dont 42 femmes et 68 hommes, répartis selon plusieurs critères.

1.1.L'âge

L'âge de la population de notre série se situe entre 30 et 89 ans ; elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 10 ans. Nos résultats sont représentés sur l'histogramme ci- dessous (Fig. 16).

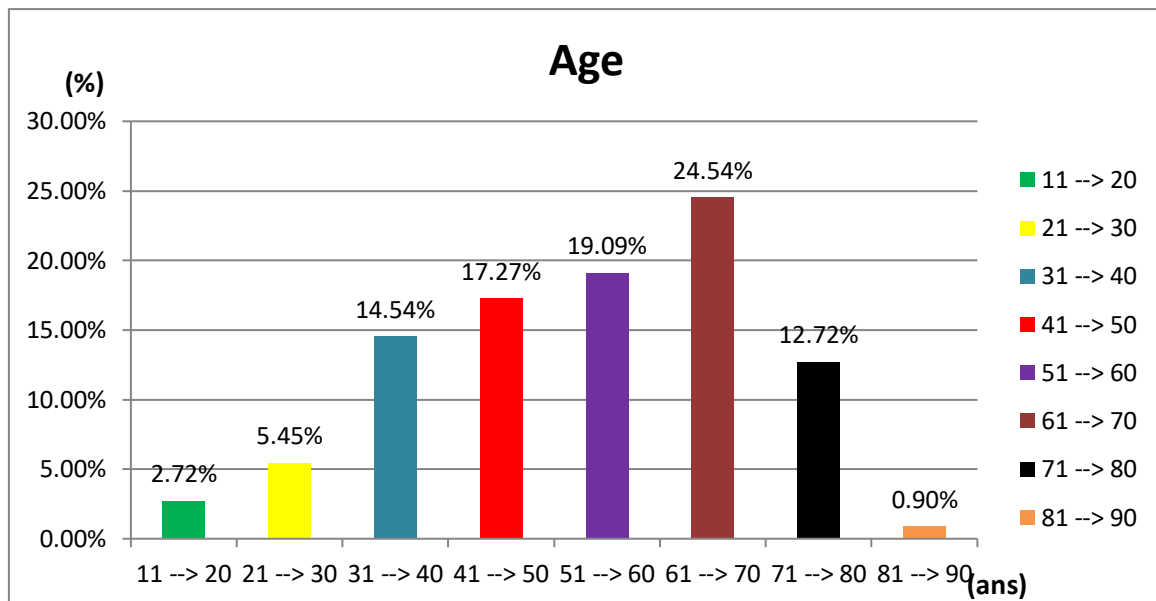


Figure16: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Cette étude rétrospective regroupe 110 patients atteints du cancer colorectal, 42 femmes et 68 hommes dont l'âge varie entre 11 et 90 ans. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 61-70 ans sexe confondu, soit 24,54%. Ces observations sont analogues à celles de (Imad et al., 2019) et (El Housse et al., 2015) chez des sujets présentant un cancer colorectal. En revanche, les travaux de (Mallem, 2010), de (Sedrati et al., 2013), de (Tebibel et al., 2013) et de (Maamri, 2015), indiquent que la tranche d'âge la plus représentative de diagnostic de cette pathologie se situe entre 50-59 ans.

Dans notre effectif, la moyenne d'âge se situe à 50,5 ans sexe confondu. Ces données sont comparables à celles de (Sedkaoui, 2015), où l'âge moyen au moment du diagnostic était de 50.4 ans.

1.2.Le sexe

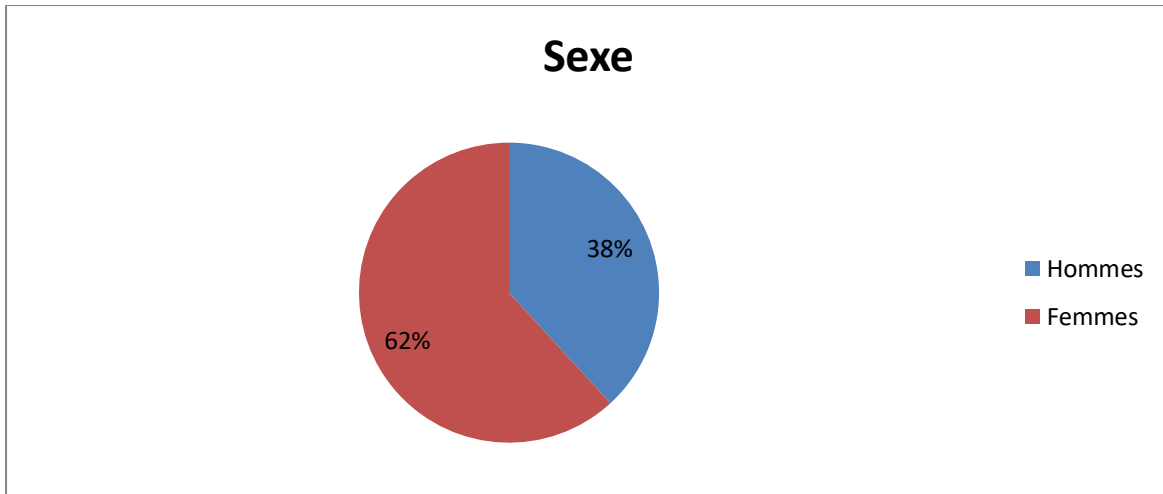


Figure17 : Répartition des patients selon le sexe

Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance masculine avec un taux de 61.81%, soit une sex-ratio de 1.61. Ces données se rapprochent de l'étude rétrospective de (Sedkaoui, 2015) qui rapporte une majorité masculine avec un taux de 57.7% et de sex-ratio de 1.36 ainsi que d'autres publications de (Benelkhaïat et al., 2010), (Letonturier, 2008), (Siby, 2010) qui rapportent une majorité masculine et notent des sex-ratios respectifs de 1,8 ; 1,5 et 1,7.

1.3.Distribution par âge et sexe du cancer colorectal

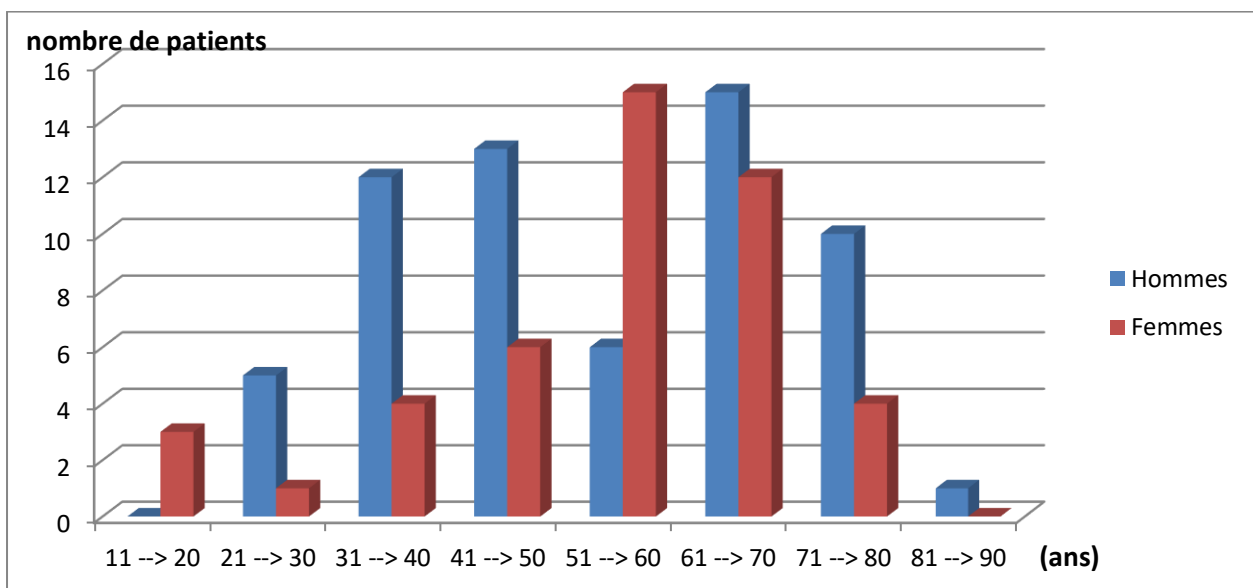


Figure 18: la répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Partie pratique

En comparant la proportion entre homme et femme, le sexe masculin est le plus touché dans l'ensemble de notre effectif, et la tranche d'âge la plus représentée se situe entre 51 et 70 ans.. Ces résultats sont en accord avec l'étude rétrospective (**Sedkaoui, 2015**) dans laquelle la tranche d'âge la plus représentée se situe entre 50 et 69 ans. En revanche, ces résultats convergents avec ceux de (**Tebibel et al.,2014**), ils notent que le pic de fréquence du cancer colorectal se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il est entre 60 -69 ans.

1.4.Le siège de la tumeur

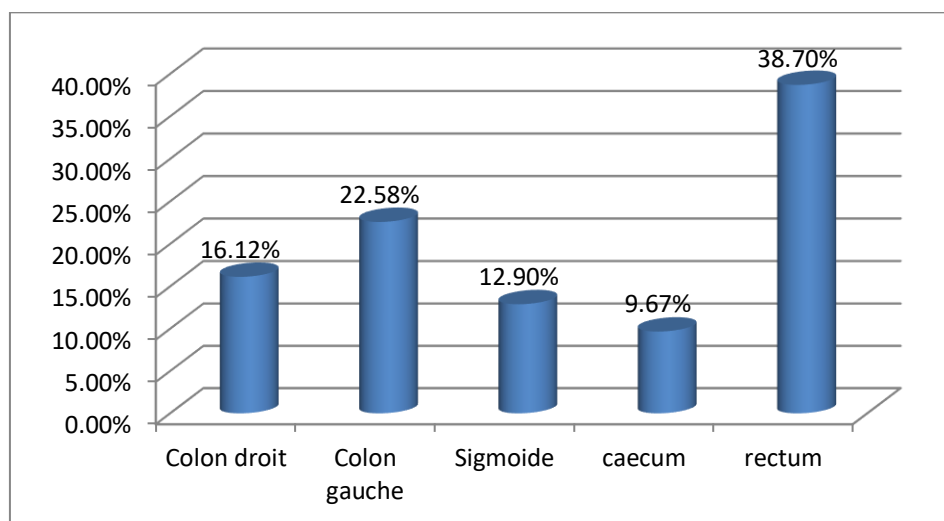


Figure19: répartition des patients selon localisation de la tumeur.

Dans notre série, le rectum est le site tumoral le plus fréquent (38.7%), suivi par le colon gauche (22.58%), le côlon droit (16.12%), puis le sigmoïde (12.90%) et le caecum (9.67%).

Ces données sont analogues à celles de (**Sedkaoui, 2015**) et (**El Housse et al.,2015**) qui publient une prédominance du cancer rectal par rapport au cancer colique.

Par contre, Les études de (**Traore, 2007**) et(**Tebibel, 2013**) constatent que le cancer colique représente un taux plus élevé par rapport au cancer rectal.

1.5. Le type histologique de l'adénocarcinome

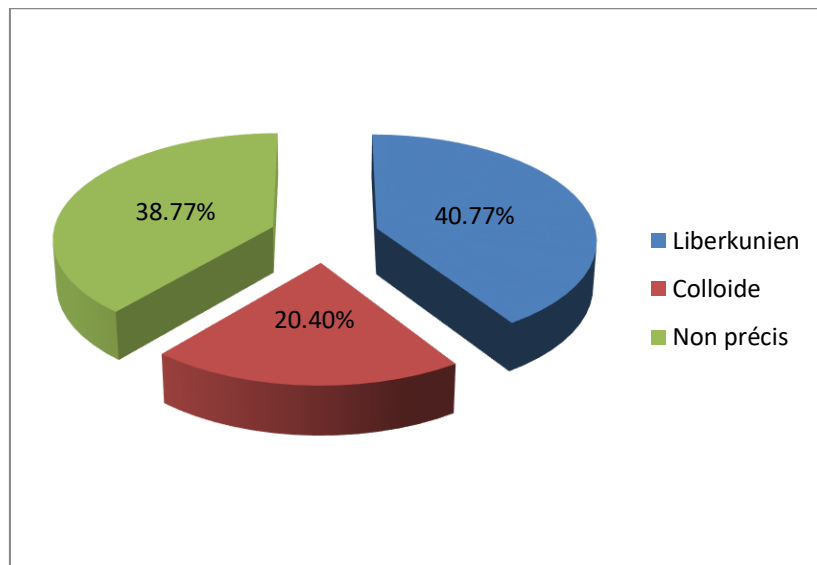


Figure 20: répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkühnien est la forme histologique la plus fréquente, soit 40.77% de l'ensemble des adénocarcinomes, suivi par l'adénocarcinome colloïde représentant 20.40%.

Ces proportions sont différentes à celles rapportées par les études en Algérie de (Ghalek, 2003), au Sénégal de (Dem, 2000), et en France de (Fabre, 2004) qui représente 80% l'adénocarcinome lieberkühnien.

1.6. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome

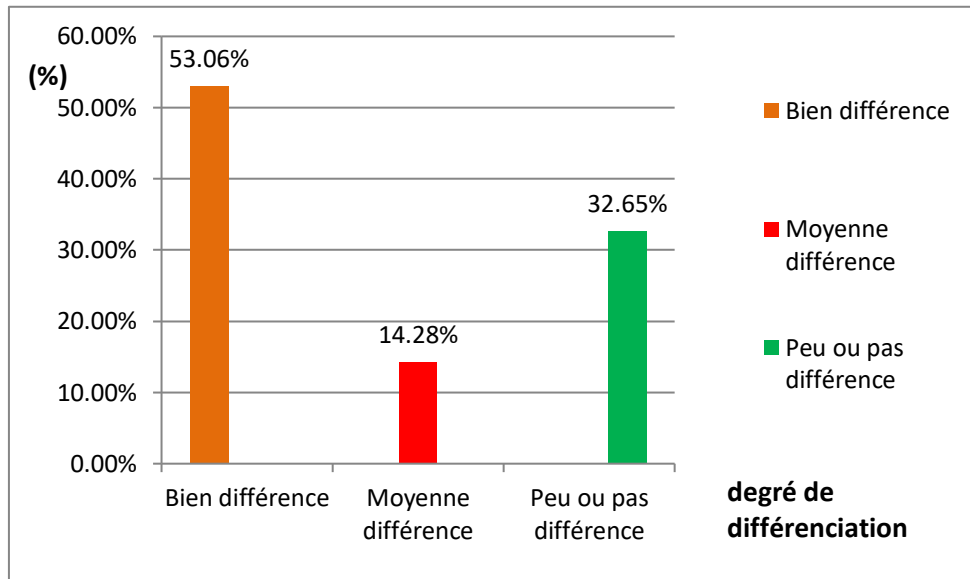


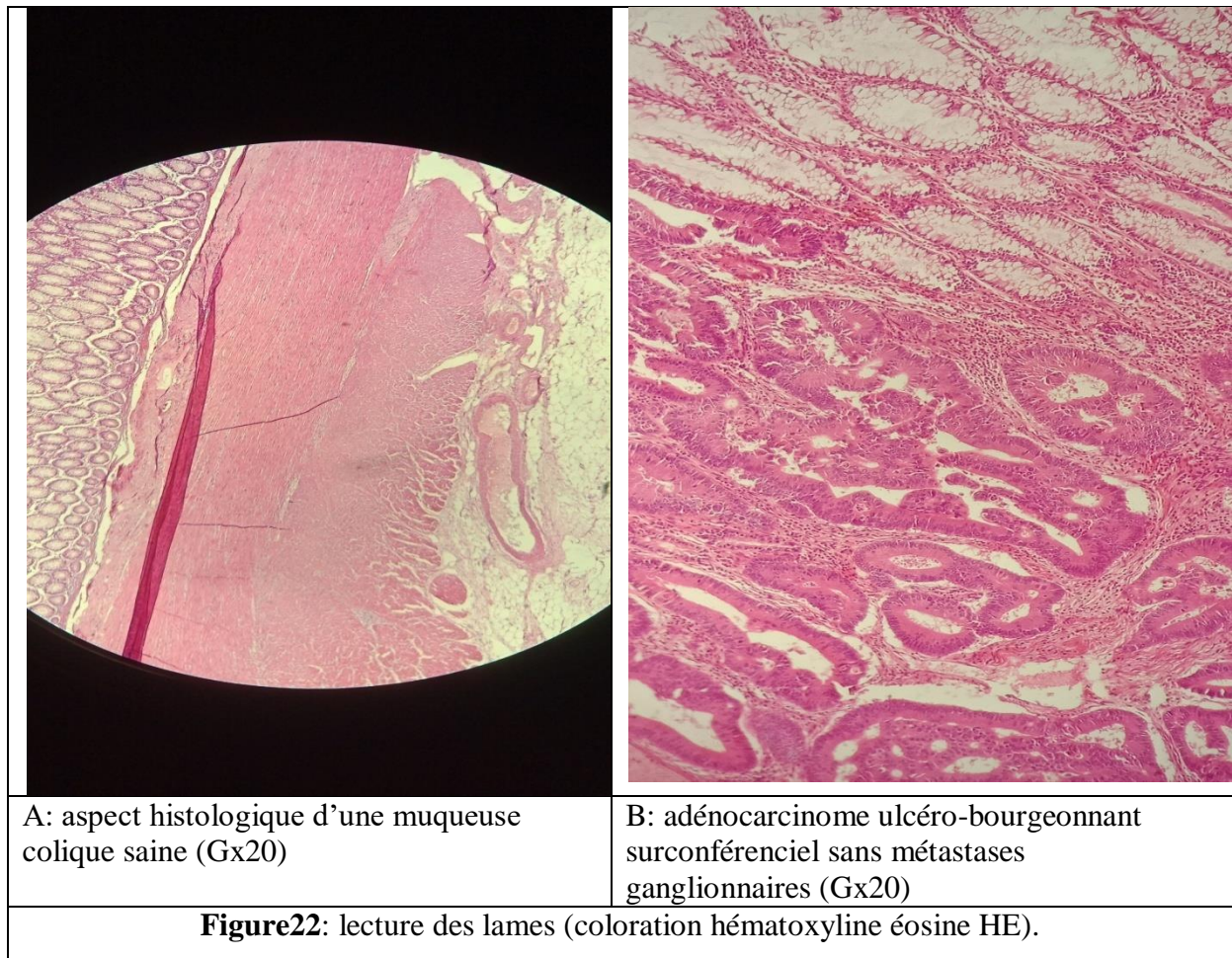
Figure 21: répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.

Les adénocarcinomes bien différenciés sont majoritaires dans notre série, ils représentent 53.06% et sont suivis des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 14.28% et 32.65% de notre population étudiée.

Ces résultats sont analogues à ceux de (Dem et al., 2000) et (Ghalek et al., 2003) qui ont publié que la forme bien différenciée est dominante soit 58,6% suivie des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 27,3 et 14,1%.

2. Etude histologique

L'étude histologique de notre échantillon, effectuée au niveau du service anatomopathologie HMRUC, nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux des tissus sains à une certaine distance de la tumeur, en se basant sur deux systèmes internationaux de la classification des tumeurs, la classification de l'OMS et le système TNM selon UICC, révision 2002 (Union Internationale Contre le Cancer).



Pour comparer un tissu sain d'un tissu tumoral, un prélèvement a été effectué au niveau de la tumeur (patient) et un autre au niveau de la muqueuse saine (témoin) afin que les deux tissus bénéficient du même procédé de fixation.

Nous avons représenté un patient dont la muqueuse colorectale est fortement positive comparé à un témoin (Fig. 22; A et B).

La figure 22 B, illustre un adénocarcinome ulcéro-bourgeonnant surconférenciel situé à 7 cm de la limite sans métastases ganglionnaires.

Pour les critères cytologiques de malignité, nous constatons que les cellules ne ressemblent pas ou très peu aux cellules normales (comparé au cas témoin fig.22 A), une augmentation du rapport nucléoplasme/cytoplasme et un polymorphisme avec des noyaux atypiques (mitoses ++ et anormales).

Pour les critères architecturaux de malignité, nous remarquons un agencement du tissu désorganisé, une perte de la maturation des cellules et de leur différenciation.

Conclusion et perspectives

Conclusion

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde chez l'homme et chez la femme. Les taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie varient considérablement selon les pays.

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Selon des statistiques de l'institut national de santé publique (2015), environ 2249 cas sont déclarés chaque année et un millier de malades sont recensés dans les grandes villes.

L'alimentation et le vieillissement sont les facteurs fondamentaux dans l'apparition de la maladie. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour ce type de tumeur comme pour de nombreux cancers.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive statistique et clinique qui a été menée pendant une période de un mois au service d'anatomopathologie et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine. 110 patients atteints d'un cancer colorectal ont été inclus durant les années (2017), (2018) et (2019).

Au cours de ce travail nous avons pu interpréter les résultats de 110 patients atteints du cancer colorectal ; en fonction de l'âge, nous avons trouvé que la tranche d'âge la plus affectée se situe entre 61- 70 ans soit 24,54% des cas ; en fonction du sexe, nous avons constaté une prédominance masculine avec un taux de 61.81%, soit une sex-ratio de 1.61; en parlant du type histologique, l'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente, soit 40.77% de l'ensemble des adénocarcinomes, suivi par l'adénocarcinome colloïde représentant 20.40%.

Ce travail nous a permis en premier lieu de maîtriser les techniques histologiques et immunohistologique. En plus, nous avons appris comment distinguer macroscopiquement et microscopiquement les foyers tumoraux et quelques types histologiques.

A l'heure actuelle, nous possédons de connaissances étendues sur les causes du cancer, les interventions pour sa prévention et la prise en charge de la maladie. On peut réduire et endiguer le cancer en appliquant des stratégies fondées sur des données et des bases factuelles pour la prévention, le dépistage précoce et la prise en charge des patients.

Perspectives

Il faut se pencher sur ce problème en préconisant :

- un dépistage basé sur une enquête épidémiologique préalable, pour évaluer les facteurs de risques chez une population cible notamment.

Il faut avoir :

-une bonne hygiène de vie,

- une alimentation saine,

- éviter la sédentarité,

- exercer une activité physique,

- consulter son médecin en cas de malaises abdominaux ou de présence de sang dans les selles.

Tous ces facteurs constituent des facteurs de prévention contre le cancer colorectal.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

- Alan S, MBBS, FRCPath, James S, Lowe, BMedSci, BMBS, DM, FRCPath. histologiehumaine. 3ème édition, Ed. ELSEVIER.(2006).

B

- Ben Abdelghani K, Chekili S, Hajri R, Laater A, Zakraoui L. Colorectal cancer screening with colonoscopy. In press (2008); 23: 837 - 840.
- Benelkhaïat R, Rabbani K , Nasrollah N , Finech B , Louzi A , El Idrissi Dafali A. Les cancers digestifs dans la région de Marrakech .J. Afr. Cancer 2010 ; 2:160-165
- Bounedjar A ., Bouzid K ., Bendib A ., Benhammouda A et al. Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme “la pire des maladies”. Media Pub Santé,(2016); 3-5.
- Bouregba S et BoulenouarF-Z.Cancer du côlon. Thèse doctorat, Université Abou BekrBelkaid –Tlemcen,(2015); 40.

C

- Chaput N., Louafi S., Bardier A., Charlotte F., Vaillant J-C., Menegaux F et al. Identification of CD8+CD25+Foxp3+suppressive T cells in colorectal cancer tissue. Gut,(2009); 58:520-529.
- Chin I.D, Paun B.C . Colorectal cancer: Anatomy and Staging. KelsenD.P.,Daly J.M., Kern S.E., Levin B., Tepper J.E.,& Van Cutsem E.(eds.). Principles and Practice of GastrointestinalOncology.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2 ème Ed,(2008); 42:567-579.

D

- De Gramont A, Housset M, Norddinger B, Rougier P.Le cancer colorectal en question.Fondation ARCAD2 ème Ed: (2012); 1-73 .
- Dem A, Kasse AA, Diop M, Gaye-Fall MC, Doui A, Diop PS, Toure P. Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal:74 cases at the Cancer Institute of Dakar, Dakar Med (2000) ;45:66-69
- Di-Fiore F., Oden-Gangloff A et Michel P. Cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées. Colon Rectum, (2009); 230-238.

F

- Fabre E, Spano JP, Atlas D, BraudAC,Mitry E, Panis Y,Faivre J. Cancer of the colon. Bull Cancer (2004); 4:5-20.
- Fatima Ezzahra Imad, HoudaDrissi, NezhaTawfiq, Karima Bendahhou, Nadia TahiriJouti, AbdellatifBenider, DrissRadallah. Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la region du Casablanca; (2019);3.
- FATTORUSSO V, RITTER O. Vademecum clinique : du diagnostic au traitement. 16ème édition, Paris (2001) ; éd Masson.
- Fodde R., Smits R et Clevers H. (2001). APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. Nat Rev Cancer, 1:(2001); 55-67.

G

- Ghalek M, Ben Ahmad F, Sahraoui T, Senhadji R, Riazi A, El-KebirFz. Approches épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer du colon, Bulletin du Cancer, XXIIIe Forum de cancérologie (2003) ; 90:489-565.
- Grady WM. Genomic instability and colon cancer. Cancer Metastasis Rev (2004); 23:11-27.
- Guennouni N. Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. Thèse doctorat, Université Mohammed V- Souissi–RABAT(2014).

H

- Housse H. El, Ajbara W, Amsaguine S, El Amrani N and al .Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. African Journal of Cancer (2015); 2: 95-99

I

- Ikenoue T ., Kanai F ., Hikiba Y ., Obata T ., Tanaka Y ., Imamuna J et al. Fonctional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. Cancer Res,(2005); 65:4562-7.

J

- Jérôme Kabwe Kikombwe, Anatomie et physiologie du tube digestif. Université de Lubumbashi(2016).

K

- Kinzler K-W et Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell press, (1996);159-170.

L

- Lane D-P. Cancer P53. Gardien of the genome Nature(1992); 358: 15-16.
- Letonturier P. Colorectal cancer, form detection to treatment. La Presse Médical(2008); 37:10:1525-1527
- Lievre A et Laurent-PuigP.La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signalingpathway). CancéroDig(2010); 2 (1): 38-42.

M

- Maamri. Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc. Revue bibliographique. Annales des Sciences de la Santé (2015);1: 20-29
- Mallem D. Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique, Thèse doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL Hadj Lakhdar, Faculté de médecine, Algérie (2010) ; 239
- Mohamed S, Abdessamad I, Hicham K, Mohamed M, Farid S, Abdelkrim C « profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas » the pan africanmedical journal (2018).
- Morere J-F et Mitry E. (2010). Les cancers digestifs des sujets âgés. Springer(2010); 26.

- MARIEB E. Anatomie et physiologie humaines. 11ème édition, Ed. Pearson Education(2019); 1043

P

- PARKIN D.M.WHELAN S.L, FERLAY J., TEPPOL ET THOMAS DB. Cancer incidence in five continents. IARC scientifiquevol.VIII (2002); pub n°155.
- Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol (2003);21:1174-1179.

R

- Ried T, Knutzen R, Steinbeck R et al. Comparative genomic hybridization reveals a specific pattern of chromosomal gains and losses during the genesis of colorectal tumors. Genes Chromosomes Cancer (1996);15:234-245.
- Rouvière, H., Anatomie humaine. Descriptive topographique et fonctionnelle 11 ed.masson(2002).

S

- Saxonov S, Berg P, Brutlag D L. A genome- Wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. Proc NatlAcadSci USA (2006) ;103:1412-1417.
- Sedkaoui C. Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique, thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou. Faculté de Médecine (2015) ; 203
- Sedrati Y, .Cancer colorectal. A propos de 182 cas (étude descriptive) thèse doctorat médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. Maroc (2013).
- Shih IM, Zhou W, Goodman SN, Lengauer C, Kinzler KW, Vogel-Stein B . Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis. Cancer Res (2001); 61:818-22.
- Siby A. Evaluation de la prise en charge des cancers colorectaux à la poly clinique internationale sainte Anne Marie (Pisam) d'Abidjan, Thèse Doctorat en médecine, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, Abidjan (2010).
- Sjoblom T., Jones S., Wood L-D., Parsons D-W., Lin J., Barber T-D et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science,(2006); 314: 268-74

T

- Tebibel S. Zouaghi Y, Atallah S, Mechaty C and al. Int.J. Pharm.Sci.Rev. Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological and immunohistochemical .Examination in patients of Eastern Algeria (2014); 26 (2): 13-18.
- Thierry A., Florence H., Yann P., Julien T. cancer colorectal en question. Fondation ARCAD4 ème Ed: (2018); 20-21 .
- Tougeron D. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro-entérologie(2014); 9 (3) : 1 - 5.
- Traore MC. Aspects cliniques et thérapeutiques du cancer colorectal dans le service de chirurgie « A » du CHU du point « G. Thèse de doctorat médecine, Bamako (2007).
-

V

- Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, de Calan L, Danquechin Dorval E. Cancer du côlon Encyclopédie Médico-chirurgicale (2003); 34: 9 – 15.

Y

- Yang L et Moses H-L. Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter. Are host immune cells the answer? Cancer Res (2008); 68: 9107-9111.

Web bibliographies

<http://archive.colorectalcancercanada.com/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>

<http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>

<https://www.alimentarium.org/fr/savoir/le-tube-digestif-%E2%80%93-plus-qu%E2%80%99une-simple-machine>).

<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/the-colon-and-rectum/?region=qc>).

Annexes

Annexes

Tableau 1 : répartition des patients selon le sexe (N=110)

Le sexe	Nombre des cas	Fréquence
Hommes	68	61.81%
Femmes	42	38.18%

Tableau 2 : répartition des patients selon la tranche d'âge (N=110)

Tranches d'âge	Nombre des cas	Fréquence
11 → 20	3	2.72%
21 → 30	6	5.45%
31 → 40	16	14.54%
41 → 50	19	17.27%
51 → 60	21	19.09%
61 → 70	27	24.54%
71 → 80	14	12.72%
81 → 90	1	0.90%

Tableau 3 : répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Age	H	F
11 → 20	0	3
21 → 30	5	1
31 → 40	12	4
41 → 50	13	6
51 → 60	6	15
61 → 70	15	12
71 → 80	10	4
81 → 90	1	0

Tableau 4 : répartition des patients selon la localisation de la tumeur (N=110).

Localisation	Nombre de patients	Pourcentage
Colon droit	5	16.12%
Colon gauche	7	22.58%
Sigmoïde	4	12.90%
Caecum	3	9.67%
Rectum	12	38.70%

Tableau 5 : répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome (N=110).

Type histologique de l'ADK	Nombre des cas	Pourcentage
Liberkunien	20	40.77%
Colloïde	10	20.40%
Non précisé	19	38.77%

Tableau 6 : répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome (N=110).

Degré de différenciation	Nombre de patients	Pourcentage
Bien différencié	26	53.06%
Moyenne différencié	7	14.28%
Peu ou pas différencié	16	32.65%

Résumé :

Ce travail repose sur une étude rétrospective et prospective dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers l'Est algérien. L'étude épidémiologique comporte 110 patients (42 femmes et 68 hommes) atteints de cancer du côlon et/ou du rectum.

Les résultats obtenus ont révélé une légère prédominance masculine, une sex-ratio de 1,6. Cette étude révèle une fréquence élevée de l'atteinte maligne du rectum, (38.70 %) par rapport aux autres parties du côlon.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome lieberkuhnien est le type le plus dominant avec un effectif de 20 cas, soit 40.77% ; suivi de 19 cas, soit 38.77% d'adénocarcinome non précisé dans notre effectif.

L'étude cytopathologique indique que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus représentatif dans 26 cas, soit 53.06% de la population étudiée.

A, cet effet, il serait intéressant de réaliser une enquête nutritionnelle afin de déterminer le rôle important de l'alimentation dans l'étiologie de ce type de cancer, de mettre en place un programme de dépistage de masse chez les individus 50-74 ans et de réaliser un test Hémocult (recherche d'un saignement occulte dans les selles) tous les deux ans, à travers notre pays.

ABSTRACT

This work is based on a retrospective and prospective study to determine the cases of colorectal cancer through eastern Algeria. The epidemiological study includes 110 patients (42 women and 68 men) patients with colon and / or rectum cancer.

The results revealed a slight male predominance, a sex ratio of 1.6. This study revealed a high frequency of rectum malignancy (38.70%) compared to other parts of the colon.

Histologically, the lieberkuhnien adenocarcinoma is the most dominant type, with a staff of 20 cases or 40.77%, followed by 19 cases or 38.77% of adenocarcinoma unspecified.

The cytopathological study indicates that well-differentiated adenocarcinoma is the most representative histology in 26 cases or 53.06% of the studied population.

To this effect, it would be interesting to conduct a nutritional survey to determine the role of diet in the etiology of this cancer, to set up a mass screening program for individuals 50- 74 years and to make a Hemoccult test (search for occult blood in the salt) every two years, throughout our country.

ملخص :

يعتمد هذا العمل على دراسة استرجاعية واستباقية لتحديد حالات سرطان القولون والمستقيم عبر شرق الجزائر. شملت الدراسة الوبائية 110 مريضاً (42 امرأة و 68 رجلاً) مصابين بسرطان القولون و / أو المستقيم.

أظهرت النتائج غلبة طفيفة للذكور ، بنسبة الجنس 1.6. كشفت هذه الدراسة عن ارتفاع معدل الإصابة بأورام المستقيم الخبيثة (38.70%) مقارنة بأجزاء أخرى من القولون.

من الناحية النسيجية ، يعتبر سرطان الغدة الكظرية هو النوع الأكثر انتشاراً ، حيث يوجد 20 حالة أو 40.77% ، تليها 19 حالة أو 38.77% من السرطانات الغدية غير المحددة.

تشير الدراسة المرضية الخلوية إلى أن الورم الحميد جيد التمايز هو أكثر الأنسجة تمثيلاً في 26 حالة أو 53.06% من السكان المدروسين.

لهذا الغرض ، سيكون من المثير للاهتمام إجراء مسح غذائي لتحديد دور النظام الغذائي في مسببات هذا السرطان ، وإعداد برنامج فحص شامل للأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 50 و 74 عامًا وإجراء اختبار Hemoccult (البحث عن الدم الخفي في البراز) كل سنتين ، في جميع أنحاء بلادنا.

Nom : Prénom : AMARA KORBA Derradji

Année universitaire: 2019-2020

Nom : Prénom : BOUDRAA Bilel

Intitulé : Etude épidémiologique anatomopathologique et immunohistochimique du cancer colorectal

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé

Ce travail repose sur une étude rétrospective et prospective dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers l'Est algérien. L'étude épidémiologique comporte 110 patients (42 femmes et 68 hommes) atteints de cancer du côlon et/ou du rectum.

Les résultats obtenus ont révélé une légère prédominance masculine, une sex-ratio de 1,6. Cette étude révèle une fréquence élevée de l'atteinte maligne du rectum, (38.70 %) par rapport aux autres parties du côlon.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome lieberkuhnien est le type le plus dominant avec un effectif de 20 cas, soit 40.77% ; suivi de 19 cas, soit 38.77% d'adénocarcinome non précisé dans notre effectif.

L'étude cytopathologique indique que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus représentatif dans 26 cas, soit 53.06% de la population étudiée.

A, cet effet, il serait intéressant de réaliser une enquête nutritionnelle afin de déterminer le rôle important de l'alimentation dans l'étiologie de ce type de cancer, de mettre en place un programme de dépistage de masse chez les individus 50-74 ans et de réaliser un test Hémocult (recherche d'un saignement occulte dans les selles) tous les deux ans, à travers notre pays.

Mots clés: cancer colorectal, épidémiologie, anatomie pathologie Adénocarcinome.,immunohistochimie.

-Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital militaire régional universitaire de Constantine

Jury d'évaluation

Président du jury:Mr. MESSAOUDI SaberMaître assistant classe A - UFM C1.

Rapporteur: Mme ARIBI BoutheynaMaître de conférences classe B - UFM C1.

Examineur: Mme AKLIL BadiaaMaître de conférences classe B - UFM C1.

30/09/2020