

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique*



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
UNIVERSITÉ DES FRÈRES  
MENTOURI CONSTANTINE

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biochimie /Biologie Cellulaire et Moléculaire**

N° ordre:

N° série:

**Mémoire de Master**

**Spécialité : Biochimie/Nutrition Moléculaire et Santé**

Par

**FANIT Roqiya et MEKHALFA Amira**

**Etude de cancer du sein et du cancer colorectal: Aspect nutritionnel (MNA) et évolution de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes en fonction des protocoles thérapeutiques.**

Soutenu le 28/06/2017

Devant le jury :

**Président:** Mr HAMIDECHI A

Professeur. Université Frères Mentouri Constantine 1

**Encadreur :** Mme MERAIHI Z

Professeur. Université Frères Mentouri Constantine 1

**Examineurs :** Mme BENNAMOUN L

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine 1

*Année Universitaire 2016/2017*

## *Remerciement*

*Au terme de cette recherche, nous sommes heureux de pouvoir remercier tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure. Nous voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, madame Meraihi. ☺*

*Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1*

*De Nous avoir donné la possibilité de réaliser ce travail, nous vous remercions madame pour vos conseils pratiques et scientifiques tout au long de ce travail, Nous tenons à présenter notre sincère remerciement aux membres du jury*

*Mr Hamidechi. A pour ses précieux conseils lors de la réalisation des analyses statistiques ainsi que son dévouement qui n'a d'égale que son humanité et sa simplicité.*

*Mme Bennaamoune. Et Mr Hamidechi qui ont accepté de juger notre travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à tout le personnel du service d'oncologie de l'hôpital militaire régional de Constantine pour leur gentillesse et leur soutien notamment Dr : Younsi Zaim, Dr : Nabet Amen et Dr : Azeugueugh Salim.*

*Nos remerciements vont enfin à toutes personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

## *Dédicace*

*J'ai l'honneur de dédic ce modeste travail à mes chers parents Noureddine et Sihem qui m'avez dirigé et suivi pendant toute mes années d'études et pour leurs sacrifices de tous les instants leur patience sans limite et pour l'éducation qu'ils m'ont donnée je leur dit merci mille fois.*

*Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer mon profond amour à: Ma sœur: Manel. Ma sœur jumelle et ma moitié Amina. et Mon cher frère: Hatem Ayman.*

*Enfinement je dédic ce travail à mère (que dieu l'accueille en son vaste paradis) mon cher grand papa et ma grande*

*Mekhalfa Amira*

## *Dédicace*

*Ce travail est dédié à*

*Mon cher papa qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études.*

*Ma chère maman qui a éclairé mon chemin, je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle m'a donné.*

*Merci papa, merci maman pour notre encouragement, votre soutien votre patience et surtout pour vos sacrifices.*

*Mes sœurs Imane, Sarah, Bisma et mon petit frère que j'adore Seif je vous souhaite la réussite que dieu vous garde et vous protège.*

*A mes chères amies Ismahene, Asma, Nesrine, Marwa, Nehla, Radia, Meriem Rayen, Djamila, Amira Sofya et Bouneb Abd Elwaheb.*

*Fanit Roqiya*

# Table des matières

Introduction.....	1
-------------------	---

## **CHAPITR I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Généralité.....	3
2. La cancérogénèse.....	3
2.1.Etapes principales de la cancérogénèse.....	3
2.2.Stades des cancers.....	4
2.3.Facteurs de risques.....	4
3. Epidémiologie mondiale des cancers.....	5
3.1. Le cancer en Algérie.....	6
3.2. Le cancer en Maroc.....	6
3.3. Le cancer en Tunisie.....	7
4. Cancer du sein.....	8
4.1. Types du cancer du sein.....	8
4.1.1. Les cancers du sein non invasifs ou insitu.....	8
4.1.2. Les cancers du sein invasifs ou infiltrants.....	8
4.1.3. Maladie de Paget de mamelon.....	9
4.1.4. Cancers du sein du triple négatif.....	9
4.1.5. HER2.....	10
4.2. Voie de signalisation du cancer du sein.....	10
4.3. Facteurs de risque du cancer du sein.....	10
5. Cancer colorectal.....	11
5.1. Rappel sur l'anatomie gastrointestinal.....	12
5.2. Voie de signalisation du cancer colorectal.....	12
5.3. Facteurs du risque de cancer colorectal.....	13
5.4. Types du cancer colorectal.....	13
6. Voie VEGF.....	14
7. La p53 et Mdm2.....	15
8. Les marqueurs tumoraux.....	16
8.1. Classification des marqueurs tumoraux.....	16
9. Pathologies et cancer.....	18
9.1. Obésité et cancer.....	18
9.2. Inflammation et cancer.....	19
9.3. Calcium et cancer.....	20
10. Traitement du cancer.....	21
11. Les aliments déconseillés.....	22

11.1. Les céréales raffinés.....	22
11.2. Les sucres et les aliments sucrés.....	23
11.3. Le sel.....	23
11.4. Les laitages.....	23
11.5. Les aliments frits.....	23
11.6. La viande rouge.....	23
11.7. Les charcuteries.....	23
12. Les aliments conseillés.....	24
Le résveratrol.....	24
Le curcumine.....	24
Le thé vert.....	24
La mengiferine.....	24
L'effet antioxydant de la Quercitine.....	25
Rôles des molécules naturelles dans l'autophagie du cancer du sein.....	26
Combinaison entre les polyphénols de thé et les médicaments anticancéreux.....	27

## **CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE**

1. Etude épidémiologique.....	28
1.1. Recrutement des cas témoins.....	28
1.2. Recueil des données et définitions des variables.....	28
1.3. MNA.....	29
Données sur le mode de vie et les habitudes alimentaires.....	31
Données sur le statut ménopausique.....	32
Données sur les antécédents personnels et familiaux.....	33
Données biologiques.....	33
2. Chimiothérapie anticancéreuse.....	36
3. Immunohistochimie, méthode de détection.....	38
4. Analyses statistiques.....	40

## **CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION**

1. Données épidémiologiques.....	41
1.1. Incidence du cancer.....	41
1.2. Le cancer du sein.....	41
Selon l'âge.....	39
Selon le sexe.....	43
Les facteurs du risque à l'origine du cancer du sein.....	44

L'état nutritionnel des patients atteints le cancer du sein.....	45
1.3.Le cancer colorectal.....	46
Selon l'âge.....	46
Selon le sexe.....	46
Les facteurs du risque à l'origine du cancer colorectal.....	48
L'état nutritionnel des patients du cancer colorectal.....	49
2. Traitement statistique et validation des résultats.....	50
Traitement du cancer du sein.....	50
Traitement du cancer colorectal.....	52
3. Mode d'action des médicaments.....	56
3.1. Mode d'action de Taxol.....	56
3.2. Mode d'action de l'heceptine.....	57
3.3. Mode d'action de Bevacizumab.....	57
Discussion des résultats statistiques.....	58
4. Les marqueurs tumoraux.....	61
5. Nutrition artificielle.....	62
5.1. Supplémentation par voie orale.....	63
Fortimel.....	63
Graviola.....	64
Fresubin.....	64
5.2. Voie paentérale.....	65
Intralipide.....	65
Fresubin.....	65
Nutrison.....	66
Conclusion et perspectives.....	67

# Liste des tableaux

<b><u>Tableau 01</u></b> :	Statistique de nouveaux cas et de décès pour chaque type de cancer commun.....	5
<b><u>Tableau 02</u></b> :	Les marqueurs tumoraux et leur thérapie ciblée.....	17
<b><u>Tableau 03</u></b> :	Des médicaments utilisés en chimiothérapie et en thérapie ciblée.....	22
<b><u>Tableau04</u></b> :	La combinaison entre les polyphénols de thé et les médicaments anticancéreux.....	27
<b><u>Tableau 05</u></b> :	Le programme du MNA utilisé dans notre étude.....	29
<b><u>Tableau 06</u></b> :	Fiche de suivi des cas.....	33
<b><u>Tableau 07</u></b> :	Les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement de cancer du sein et cancer colorectal.....	37
<b><u>Tableau 08</u></b> :	Matrice de corrélation des paramètres biologiques.....	50
<b><u>Tableau 09</u></b> :	Matrice de corrélation des paramètres biologiques.....	52
<b><u>Tableau 10</u></b> :	Dosage des médicaments.....	54
<b><u>Tableau 11</u></b> :	Médicaments utilisé dans chimiothérapie pour le cancer colorectal.....	58



# Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Stress oxydatif (les RL : ROS et RNS) et les mécanismes cellulaires et moléculaire impliqués. Les rôles ROS et RNS et leurs mécanismes.....	3
<b>Figure 2 :</b> Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie.....	6
<b>Figure3 :</b> Incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc.....	6
<b>Figure 4 :</b> Incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie.....	7
<b>Figure 5 :</b> Anatomie d'un sein normal et sein malade.....	8
<b>Figure 6 :</b> Voie de signalisation du cancer du sein.....	10
<b>Figure7 :</b> Profil de mortalité par cancer chez la femme en Algérie.....	11
<b>Figure 8 :</b> Anatomie du rectum et du colon.....	12
<b>Figure 9 :</b> Voie de signalisation du cancer colorectal par Wnt/B-catenin.....	13
<b>Figure 10 :</b> Voies de signalisations PI3K/AKT activées par VEGF/VEGFR dans le cancer de l'endomètre.....	15
<b>Figure 11 :</b> La p53 voie de signalisation.....	15
<b>Figure 12 :</b> Mécanismes de dysfonctionnement des tissus adipeux.....	18
<b>Figure 13 :</b> Immunsation des tumeurs.....	19
<b>Figure 14 :</b> Voie de signalisation anormale des ions calciques Ca <sup>2+</sup> .....	20
<b>Figure 15 :</b> Le rôle de Quercitin dans la prévention du chimiothérapie.....	25
<b>Figure 16 :</b> Rôle des polyphénols dans la modulation de l'autophagie du cancer du sein.....	26
<b>Figure 17 :</b> Pourcentage de l'incidence du cancer du sein et cancer CRC au regard de l'incidence totale des cancers (2016/2017).....	41
<b>Figure 18 :</b> Répartition des patients de cancer du sein selon les tranches d'âge.....	41
<b>Figure 19 :</b> Répartition des patients atteints le cancer du sein selon le sexe.....	43
<b>Figure 20 :</b> Les facteurs de risque à l'origine du cancer du sein.....	44
<b>Figure 21 :</b> Répartition des patients atteints le cancer du sein selon leur état nutritionnel.....	45
<b>Figure 22 :</b> Répartition des patients du cancer colorectal selon les tranches d'âge.....	46

<b><u>Figure 23</u></b> :Répartition des patients atteints le cancer colorectal selon le sexe.....	46
<b><u>Figure 24</u></b> :Les facteurs du risque à l'origine du cancer colorectal.....	48
<b><u>Figure 25</u></b> :Répartition des patients atteints le cancer colorectal selon leur état nutritionnel.....	49
<b><u>Figure 26</u></b> :Graphique de corrélation des paramètres biologiques.....	50
<b><u>Figure 27</u></b> :Représentation des individus traités par différents protocoles thérapeutiques.....	51
<b><u>Figure 28</u></b> :Graphique de corrélation des paramètres biologiques.....	53
<b><u>Figure 29</u></b> :Représentation des individus traités par différents protocoles thérapeutiques.....	54
<b><u>Figure 30</u></b> :L'efficacité des traitements selon les leucocytes.....	55
<b><u>Figure 31</u></b> :L'efficacité des traitements selon les plaquettes.....	55
<b><u>Figure 32</u></b> :Mécanisme d'action de Taxol.....	56
<b><u>Figure 33</u></b> :Mode d'action de Trastuzumab.....	57
<b><u>Figure 34</u></b> :processus de l'angiogenèse et mode d'action de Bevacizumab.....	57
<b><u>Figure 35</u></b> :Efficacité des traitements du cancer du côlon en fonction du taux de taux des leucocytes.....	59
<b><u>Figure 36</u></b> :Efficacité des traitements en fonction de taux des plaquettes.....	60
<b><u>Figure 37</u></b> : La non spécificité des marqueurs tumoraux.....	61
<b><u>Figure 38</u></b> :Supplémentation en protéine.....	63
<b><u>Figure 39</u></b> :Graviola/corossol.....	64
<b><u>Figure 40</u></b> :Supplémentation en Fibres par voie orale.....	64
<b><u>Figure 41</u></b> : Supplémentation en Acides gras insaturés.....	65
<b><u>Figure 42</u></b> :Supplémentation en Fibres par voie parentérale.....	65
<b><u>Figure 42</u></b> :Supplémentation énergétique.....	66

# Liste des abréviations

## A

ACE	Adénome Carcinome Embryonnaire
ACP	Analyse en Composante Principale
ACTH	AdénoCortico Trophic Hormone
ADH	Arginine Di-Hydrolase
ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMPK	Adénosine Mono-Phosphate kinase
ATG	Anti Thymocytes Globulaire

## B

BAXB cells	lymphoma 2
BRCA1	Breast Cancer 1

## C

CA 19-9	Cancer Antigène 19-9
CA 15-3	Cancer Antigène 15-3
CA125	Cancer Antigène 125
CB	Circonférence Brachiale
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS	Carcinome Canalaire In Situ
CDK	Cycline Kinase Dépendante
CgA	Coordination des Groupes Anarchistes
CLA	Acide Linoléique Conjugué
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS	Carcinome Lobulaire In Situ
CM	Circonférence du Mollet
COX2	Cyclo-Oxygénase
CSI	Cancer du Sein Inflammatoire

## E

EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique
EGCG	Epi-Gallo-CatéchineGallate
EGFR1	Epidermal Growth Factor Receptor 1

## F

F	Fisher
FAK	Focal Adhésion Kinase
FNS	Formule Numération Sanguine
FNkB	Nuclear Factor Kappa B

## G

GH	Growth Hormone
GI	Gastro-Intestinal
GTP	Guanosine Tri-Phosphate

## H

HCG	Hormone ChorioniqueGoanodotrope
-----	---------------------------------

**HER2 Epidermal Growth Factor Reptore 2**  
**HMURC Hôpital Militaire Universitaire Régionale de Constantine**  
**HP1 HeterochromatineProtein 1**  
**HPV Papilloma Virus**

## **I**

**IGF1 Insuline Growth Factor**  
**IL6 Interleukine6**  
**IMC Indice de Masse Corporelle**

## **K**

**KRAS Kirsten Rat Sarcom**

## **M**

**MAPK Mitogen-activated kinase**  
**Mdm2 Doubling Minute 2 Homologue**  
**MNA Mini Nutritional Assessment**

## **N**

**NF kb Nuclear Factor kappa B**  
**NSE Enolase Neurospécifique**

## **P**

**P53 Protéine 53**  
**PAF Polypose Adénomateuse Familiale**  
**PAP Phosphatase Acide Prostatique**  
**PDGF Platelets Derived Growth Factor**  
**PDK1 Phosphoinositide Dependent Kinase 1**  
**PI3K Phosphoinositotol 3 phospho**  
**PSA Specific Antigen Porstate**  
**PTEN Phosphate Tensin**  
**PTH Parathyroid Hormon**

## **Q**

**QU Quercitine**

## **R**

**RL Radicaux Libres**  
**RO Récepteurs aux Œstrogènes**  
**ROS Reactive Oxygen Species**  
**RTK Receptor Tyrosine Kinase**

## **T**

**Tg Tri-Glicirides**  
**TN Triple Négatifs**  
**TNF Tumor-Necrosis Factor**  
**TS Témoin Sain**

**TSC**    **Tuberous Sclerosis Complex**  
**TSH**    **Thyroid Stimulating Hormone**

## **U**

**ULK1**    **Serine Threonine Protein Kinase**

## **V**

**VIP**    **Peptide Vasoactive Intestinal Hormone**

**5FU**    **5-Fluorouracil**

**5-HIAA**    **5-Hydroxyindoleacetic Acid**

**5-HT**    **5-Hydroxytryptamine Receptor**

---

# ***Résumés***

## Résumé

Le cancer du sein et le cancer colorectal représentent un vrai problème de santé dans la population algérienne dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de ces pathologies sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie, le tabagisme et alcool.

Notre travail repose sur une étude statistique et pratique dans le but de réaliser une étude épidémiologique concernant les types du cancer, origine des cancers et répartition des cancers étudiés selon plusieurs critères : le sexe, l'âge et l'état nutritionnel. Evaluation des paramètres biologiques (Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes) en fonction de la durée thérapeutique pour avoir estimé l'efficacité des thérapies adoptées, cette étude inclut 60 patients.

Cette étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Les résultats obtenus ont démontré une prédominance féminine du cancer du sein avec 95% des cas et une prédominance masculine du cancer colorectal avec 65% des cas.

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients du cancer du sein ont développé un risque de dénutrition par contre les patients du cancer colorectal ont un mauvais état nutritionnel.

Les thérapies ciblées utilisant des anticorps monoclonaux (le Trastuzumab (Herceptine) et le Bevacizumab (Avastin) utilisées dans la thérapie des cancers du sein) n'ont aucun effet secondaire sur les paramètres biologiques par contre les médicaments utilisés en chimiothérapie (Docétaxel, Cyclophosphamide, Epirubicine, Taxol, Irinotécane, 5Fu, Cisplatine et l'Acide zélodronique) ont un effet hémato-toxique avec une diminution significative de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes. La thérapie ciblée est donc à privilégier.

Le dosage des marqueurs tumoraux non spécifiques (CA15.3, CA 19.9, ACE) a révélé que certains malades ont un taux normal alors qu'ils sont atteints par le cancer après examen histologique. En effet, ces anticorps ne sont pas spécifiques d'un cancer donné. Aussi, il est préférable de faire une détection précoce avec des marqueurs comme le VEGFr, ou le KRAS pour le cancer colorectal, le VEGFr ou le HER2 ou HP1a pour le cancer du sein.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques (Fortimel, Nutrison) et de micronutriments (Fresubin, Graviola et l'Intralipide) a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires comme les oméga 3 dans les poissons et les polyphénols (fruits, légumes, noix) améliorent le système immunitaire du patient et permettent une meilleure réponse aux traitements.

**Mots clés :** cancer du sein, cancer colorectal, thérapie ciblée, anticorps monoclonaux, chimiothérapie, CA15.3, CA19.9, Trastuzumab, Bevacizumab, Cisplatine, Docétaxel, nutrition artificielle.

## **Abstract**

Breast cancer and colon cancer present a real health problem within Algerian society; these diseases are progressively increasing during time. The risk factors of these diseases were related to age, sex, hereditary, nutrition, lifestyle, environment, alcohol and tobacco.

Our study is based on statistical and practical studies on 60 patients affected by cancer (30 breast cancer cases, 30 colon cancer cases) in order to realize an epidemiological study on the types of cancer, cancer origin, the nutritional status and distribution of cancers according to several parameters: sex, age and nutritional status. The biological parameters (White blood cells, Hemoglobin and Platelets) were evaluated to estimate the effectiveness of the therapies adopted.

This study was realized at the Military Regional University Hospital of Constantine (HMRUC).

The results showed a female predominance of breast cancer with 95% of cases and a male predominance of colorectal cancer with 65% of the cases.

The assessment of the nutritional status of patients showed that breast cancer patients have developed a risk of under nutrition whereas colorectal cancer patients have poor nutritional status.

Targeted therapies using monoclonal antibodies such as Trastuzumab (Herceptin) and Bevacizumab (Avastin) used in breast cancer therapy have no side effects on biological parameters, but the drugs used in chemotherapy (Docetaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, Taxol, Irinotecan, 5Fu, Cisplatin and Zelodonic Acid) have a haemato-toxic effect with a significant decrease in hemoglobin, white blood cells and platelets. Targeted therapy is therefore preferred.

The determination of non-specific tumor markers (CA15.3, CA 19.9, ACE) revealed that some patients have a normal rate whereas they are afflicted with cancer after histological examination. Indeed, these antibodies are not specific to a given cancer. Also, early detection with markers such as VEGFr or KRAS for colorectal cancer, VEGFr or HER2 or HP1a for breast cancer is preferable.

Artificial nutrition based on high-protein nutrients (Fortimel, Nutrison) and micronutrients (Fresubin, Graviola and Intralipid) has helped to restore the normal nutritional status of malnourished patients. Anti-inflammatory drugs like  $\omega$  3 in fish and polyphenols (fruits, vegetables, nuts) improve the patient's immune system and allow a good response to treatments.

**Key words:** breast cancer, colon cancer, tumor markers, targeted therapy, chemotherapy, monoclonal antibodies, CA15.3, CA19.9, Herceptin, Trastuzumab, Avastin, Bezielimuzab, Cisplatin, Docétaxel, Cyclophosphamide, artificial nutrition.



## ملخص

يشكل سرطان الثدي وسرطان القولون مشكل صحي لدى الشعب الجزائري □□□□ بحيث يزداد انتشاره تدريجيا مع مرور الزمن. هاته الأنواع من السرطان مرتبطة بعدة عوامل منها □ السن، الجنس، الوراثة، نمط الحياة، التغذية، البيئة، التدخين والكحول.

يرتكز هذا البحث على دراسة إحصائية وتطبيقية لغرض تحديد الحالة الغذائية للمرضى ونسب أنواع السرطان المهيمنة بحسب العمر والجنس وتقييم العوامل البيولوجية (كريات الدم الحمراء، الهيموغلوبين والصفائح الدموية) تبعا لمدة العلاج لتقدير فعالية مختلف أنواع العلاجات المعتمدة وذلك على مستوى المستشفى الجامعي العسكري بالشرق الجزائري وهذا البحث يركز على 60 شخص مريض.

أظهرت النتائج وجود سرطان الثدي لدى النساء بنسبة 95% وسرطان القولون لدى الرجال بنسبة 65% أما بالنسبة للحالة الغذائية للمرضى فهي كالتالي المصابون بسرطان الثدي لديهم خطر الإصابة بسوء التغذية أما بالنسبة للمصابين بسرطان القولون لديهم سوء التغذية.

العلاجات المستهدفة باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة تراستوزوماب (هير سبتين) وبيفاسيزوماب (أفاستان) المستخدمة في علاج سرطان الثدي ليس لها أي أثر جانبي على العوامل البيولوجية على عكس الادوية المستخدمة في العلاج الكيميائي (سيسبلاتين، التاكسول، سيكلوفسفوأמיד، ايرينوتيكان، دوستكسال، ابيروبيسين، حمض زلودرونيك و حمض 5 فليوأوراسيل) لها تأثير جانبي على العوامل البيولوجية مع انخفاض ملحوظ في مستوى الهيموغلوبين، كريات الدم الحمراء و الصفائح الدموية و لهذا يفضل العلاج الموجه.

كشفت بعض الفحوصات لعلامات الورم الغير مختصة ACE، CA19.9، CA15.3 أن بعض المرضى لديهم معدل طبيعي لهاته الأخيرة في الواقع هذه الاجسام ليست محددة لسرطان معين فمن الأفضل ان يكون الكشف عن المرض مبكر بواسطة محددات مختصة مثل HER2، VEGFR، HP1a المحددة لسرطان الثدي أما بالنسبة لسرطان القولون KRAS، VEGFR، تفاعل الكشف المبكر للمرض.

ساعدت التغذية الاصطناعية القائمة على المواد الغذائية الغنية بالبروتينات والطاقة (Nutrison، Fortimel) والمغذيات الدقيقة (Intralipid و Graviola، Fresubin) تساهم بشكل كبير في استعادة الحالة الغذائية الطبيعية للمرضى الذين يعانون سوء التغذية. وبالإضافة إلى ذلك، بعض مضادات الأكسدة والمغذيات ومضادات الالتهاب مثلا الأوميغا 3 المتواجدة في الأسماك والبوليفينول (الفواكه والخضروات والمكسرات) لتحسين الجهاز المناعي للمريض وتساعد في استجابة أفضل للعلاج.

**كلمات المفتاح:** سرطان الثدي، سرطان القولون، العلاج المستهدف، العلاج الكيميائي، علامات الورم ACE، CA15.3، CA19.9، تراستوزوماب، بيفاسيزوماب، دوستكسال، ابيروبيسين، التاكسول، التغذية الاصطناعية.

# ***Introduction***

### Introduction

Environ un tiers des décès par cancer sont dus à des facteurs de risque comportementaux et alimentaires (OMS 2017).

Le cancer du sein et le cancer colorectal constituent une part importante de la charge de morbidité et mortalité du cancer. Environ 8.8 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et plus d'un demi-million de personnes décèdent de cette pathologie dans le monde (OMS 2015). Le cancer du sein occupe le premier rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité ensuite vient le cancer colorectal en quatrième place aux Etats-Unis (Muhtasib.H.G., 2015).

En Algérie, la 1<sup>ère</sup> place revient au cancer du sein chez la femme ou au cancer des poumons chez l'homme, la 2<sup>ème</sup> place chez les deux sexes concerne le cancer colorectal (OMS, 2014). Néanmoins et l'OMS2014, le cancer colorectal occupe le 1er cancer chez la femme est tue un trop grand nombre de femmes et ses répercussions sur les familles sont terribles. L'OMS déclare : □ Nous devons travailler à construire un monde dans lequel les femmes peu importantes où elles vivent ont accès aux services qui leur permettront de survivre □ (Profils des pays pour le cancer, 2014). Le cancer est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés. Le mode de vie, principalement l'alimentation joue un rôle primordial dans son apparition. Cela s'explique par le fait que les japonais (gros consommateurs de poissons) sont peu touchés par le cancer colorectal et deviennent tout autant que leurs concitoyens américains quelques années après avoir émigrés aux Etats -Unis et adopté leur diète (Gingras et Béliveau 2011).

Malgré de réels progrès thérapeutiques, le taux de survie relative reste faible du fait de l'absence de dépistage précoce du cancer et la plupart des diagnostics sont réalisés à un stade avancé.

L'objectif de cette étude est de réaliser une étude épidémiologique concernant l'état nutritionnel (MNA), l'origine des cancers et répartition des cancers étudiés selon le sexe et l'âge. Evaluation des paramètres biologiques (Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes et Marqueurs tumoraux) en fonction de la durée thérapeutique afin d'estimer l'efficacité des thérapies adoptées. Ce travail a été réalisé au sein de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) service d'Oncologie.

Notre travail se répartit ainsi :

1. Une partie théorique consacrée à :

Le cancer du sein et le cancer colorectal : Types, facteurs de risque, voies de signalisation, types de traitement, les marqueurs tumoraux actuelles et le mode d'action des médicaments surtout les thérapies ciblées.

### 2. Une partie expérimentale :

- ✓ Dans un premier temps, un questionnaire basé sur le **MNA** où 60 patients sont interrogés. Le but de voir **l'effet des habitudes alimentaires** sur l'apparition des cancers.
- ✓ Evolution des marqueurs tumoraux et des paramètres biologiques (Leucocytes, Hémoglobine et plaquettes) en fonction des traitements classiques (cancer colorectal) et thérapies ciblées (Cancer du sein). Le but est d'estimer la durée efficace pour ces traitements et le médicament le plus efficace.

***Etude***

***Bibliographique***

## 1. Généralité sur le cancer

Le cancer est un terme générique pour un grand groupe de maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps. Les autres termes utilisés sont les tumeurs malignes et les néoplasmes. Une caractéristique déterminante du cancer est la création rapide de cellules anormales qui dépassent leurs limites habituelles et qui peuvent ensuite envahir des parties adjacentes du corps et se propager à d'autres organes, ce dernier processus étant appelé métastases. Les métastases sont une cause majeure de décès par cancer (Mita A.K. et al., 2016).

Le cancer est un processus multifactoriel mettant en jeu différentes activités cellulaires depuis une prolifération intense, en passant par des activités spécifiques nécessaires à la progression tumorale. Le cancer résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des métastases et stress oxydatif comme le montre le schéma qui va suivre.



**Figure 1 :** Stress oxydatif (les RL : ROS et RNS) et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. Les rôles ROS et RNS et leurs mécanismes ont la même couleur (Hanahan D. et Weinberg R.A., 2000).

## 2. La cancérogénèse

La carcinogénèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes. Les processus de cancérogénèse sont très variés mais présentent des caractères communs pour la plupart des cancers humains.

### 2.1. Etapes principales de la cancérogénèse

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit et métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses

anomalies génétiques, suivant différentes voies de la cancérogenèse. Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples de ce processus multi-étape de cancérogenèse qui décrit tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule. Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine. Ces mécanismes peuvent être divisés en trois phases :

- **L'initiation** : Correspond à une lésion rapide et irréversible d'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, environnemental et nutritionnel...etc).
- **La promotion** : Correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.
- **La progression** : La progression définit l'évolution de la tumeur localement et à distance. Elle correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlées, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (**Holsapple M.P. et al., 2006**).

### **2.2. Stades de cancer**

Une description par stade, basée sur l'étendue et le volume de la tumeur, est parfois utilisée. Elle décrit quatre stades :

- **Stade 1** : Correspond à une tumeur unique et de petite taille.
- **Stade 2** : Correspond à un volume local plus important.
- **Stade 3** : Correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants.
- **Stade 4** : Correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastase.

### **2.3. Facteurs de risque**

Selon (**OMS 2017**), les facteurs de risque sont :

- La consommation de tabac ou d'alcool : le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer responsable d'environ 22% du total des décès dus au cancer (**Lancet, 2016**).
- Les facteurs diététiques : la consommation de viande rouge, l'aflatoxine (produits cancérigènes produits par certains champignons contaminant les fruits secs, les cacahuètes conservés dans de mauvaises conditions) (**OMS 2015**).
- L'obésité et le surpoids (**Newman G. et Gonzalez S., 2014**).
- Pollution environnementale (métaux lourds, ozone, dioxines, rayons ionisant et l'UV).
- L'hérédité, la transmission génique.
- Les infections entraînant le cancer, comme l'hépatite et le papillomavirus humain (HPV) provoquant jusqu'à 25% des cas de cancer dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (**Plummer M. et al., 2016**).

- Sédentarité (Boy B.K. et al., 2013).

### 3. Epidémiologie mondiale des cancers

Le cancer qui constitue la deuxième cause de décès dans le monde a fait 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. Environ 70% des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Cancer, Aide-mémoire N°297, Mars 2017).

L'impact économique croissant du cancer est considérable. On a estimé en 2010 à quelque 1160 milliards de dollars (US \$) le coût annuel total de la maladie (Stewart B.W. et Wild C.P., 2014).

**Tableau 1 :** Statistique de nouveaux cas et de décès pour chaque type de cancer commun (American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017).

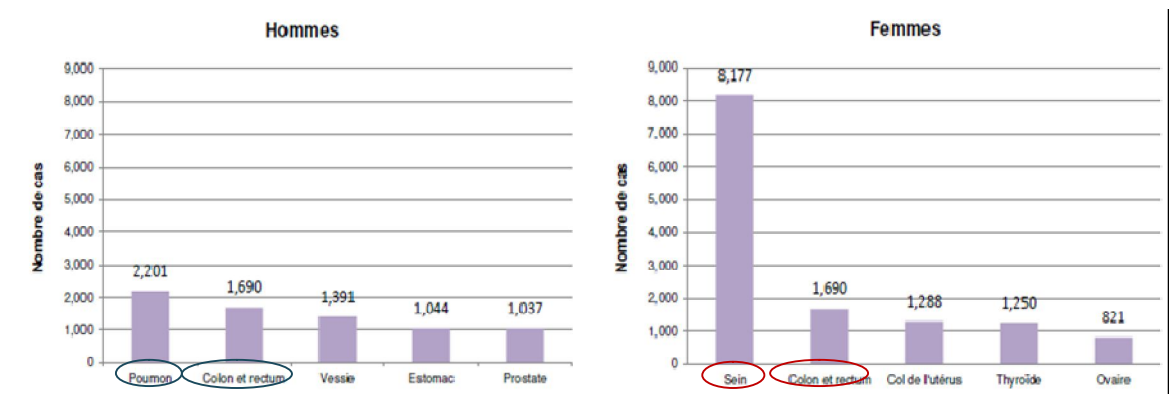
Types du cancers	Nouveaux cas estimés	Mort estimés
Vessie	79.030	16.780
Sein (Male/Femme)	<b>252.710</b>	<b>2.470</b>
Reins	63.990	14.400
Leucémie	62.130	24.500
Endometrial	61.380	10.320
Colorectal	<b>135.430</b>	<b>50.260</b>
Foie et intrahépatique	40.710	28.920
Poumons	<b>222.500</b>	<b>155.870</b>
Mélanome	87.110	9.730
Pancreas	33.670	43.090
Prostate	<b>161.360</b>	<b>26.730</b>
Thyroïde	56.870	2.010
Lymphome	72.240	20.140

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers avec plus de 255.000 nouveaux cas attendus aux États-Unis en 2017, viennent ensuite le cancer du poumon 222.500, le cancer de la prostate 161.360 et le cancer colorectal 135.430 (American Cancer Society : Cancer Facts and Figures 2017).

Environ un tiers des décès par cancer sont dus aux 5 principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool (Cancer, Aide-mémoire N°297, Mars 2017).



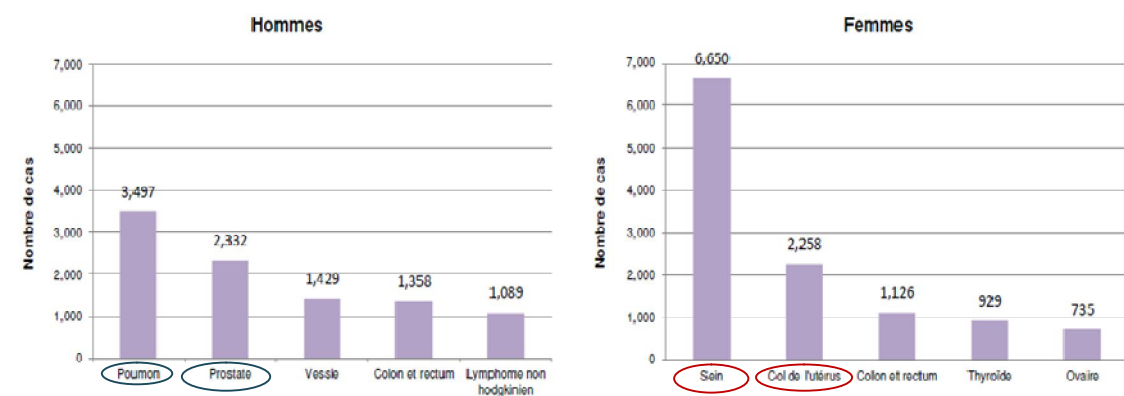
### 3.1. Le cancer en Algérie



**Figure 2 :** incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie (OMS 2014).

Le cancer le plus fréquent chez la femme est le cancer du sein avec 8.177 cas et viennent par la suite le cancer colorectal ,1.690, le cancer de col de l'utérus, 1,288, le cancer de la thyroïde 1.250 et le cancer de l'ovaire 821. Par contre chez l'homme, le cancer le plus fréquent est le cancer des poumons avec 2.201 cas et viennent ensuite le cancer colorectal 1.690, le cancer de la vessie 1.391, le cancer de l'estomac 1.391 et le cancer de prostate 1.037.

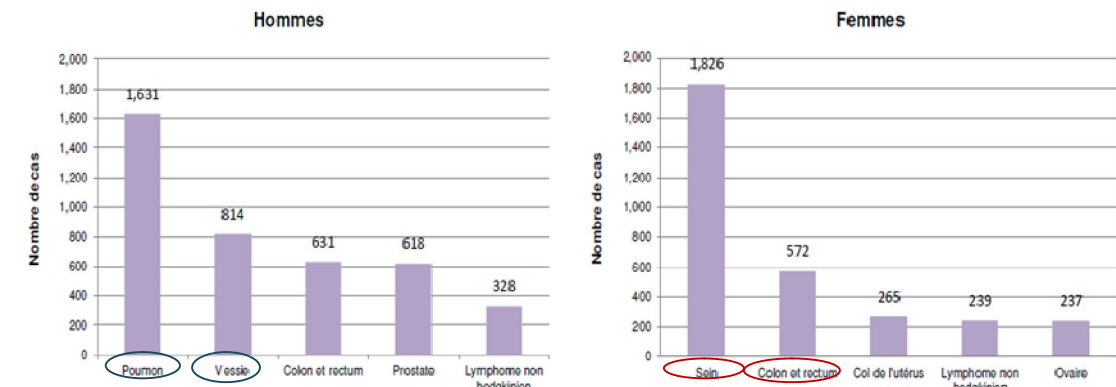
### 3.2. Le cancer en Maroc



**Figure 3 :** Incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc (OMS 2014).

Le cancer le plus fréquent en Maroc chez la femme est le cancer du sein avec 6,650 cas et viennent ensuite le cancer de col de l'utérus 2,2580 et le cancer colorectal 1,126. Par contre, chez l'homme, le cancer le plus fréquent est celui des poumons avec 3,497 cas et viennent en deuxième position le cancer de prostate 2.332, le cancer de la vessie 1.429.

### 3.3. Le cancer en Tunisie



**Figure 4 :** Incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie (OMS 2014).

Le cancer le plus fréquent en Tunisie chez la femme est le cancer du sein avec 1.826 cas et viennent par la suite le cancer le colorectal 572. Par contre, chez l'homme le cancer le plus fréquent est le cancer des poumons 1.631 des cas et viennent par la suite le cancer de la vessie 814.

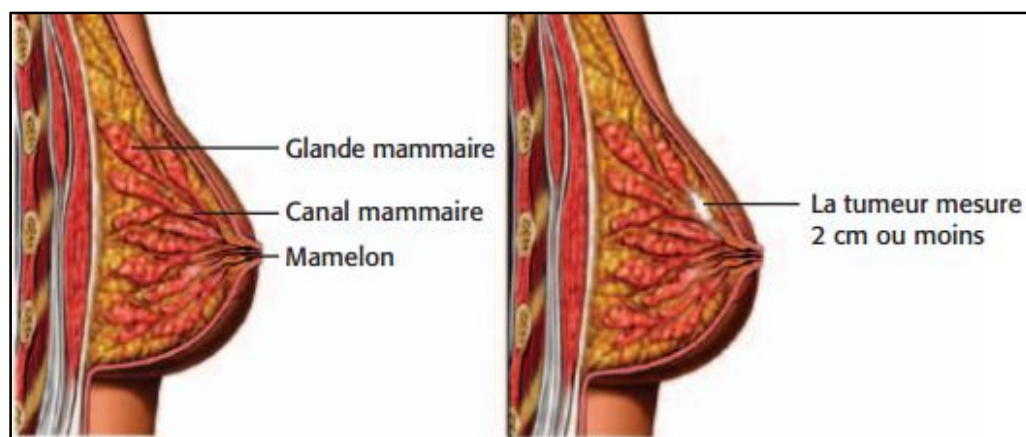
Les cancers les plus fréquents dans le grand Maghreb sont :

- Chez les femmes, le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de col de l'utérus en Maroc.
- Chez les hommes, le cancer des poumons et de la vessie.
- En Algérie, le cancer colorectal prédomine.

Ces types du cancer sont dus à des facteurs de risques tels que : le tabagisme, la consommation d'alcool, une activité physique insuffisante, les mauvaises habitudes alimentaires et l'obésité.

## 4. Cancer du sein

Pour mieux comprendre les types de cancers du sein, nous a vous introduit la figure suivante qui nous renseigne sur la localisation des différents types.



**Figure 5 :** Anatomie d'un sein normal et sein malade (Illustration médicale 2011).

### 4.1. Les types du cancer du sein

La majorité des cancers du sein se développent au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) ou des lobules (cancer lobulaire) et se classent en deux grandes catégories : non invasifs et invasif.

#### 4.1.1. Les cancers du sein non invasifs ou in situ

Les cancers du sein in situ représentent 25% des cas. Les cellules cancéreuses restent "sur place" et n'infiltrent pas les tissus voisins. Il existe deux types de cancer du sein non infiltrant : Le carcinome canalaire in situ (CCIS) et le carcinome lobulaire in situ (CLIS).

##### 4.1.1.1. Le carcinome canalaire in situ (CCIS)

Un CCIS signifie que le cancer est localisé uniquement dans les parois des canaux galactophores. Le cancer ne s'est pas propagé à l'extérieur des parois des canaux situés à l'intérieur du tissu mammaire et, par conséquent, le cancer ne peut pas s'étendre aux ganglions lymphatiques ni aux autres parties du corps. Pour cette raison, le CCIS est toujours considéré comme un cancer du sein de stade 0, bien que le grade puisse varier.

##### 4.1.1.2. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Le CLIS apparaît lorsque des cellules anormales se développent dans les glandes qui sécrètent le lait (lobules), mais il ne se propage pas à l'extérieur des parois des lobules, ni aux autres parties du corps. Bien qu'il ne constitue pas un vrai cancer et qu'il ne soit pas mortel (Société Canadienne du Cancer 2017).

#### 4.1.2. Les cancers du sein infiltrants ou invasifs

Les cancers du sein infiltrant représentent 75% des cas. Les cellules cancéreuses ont envahi les tissus entourant la tumeur. S'ils ne sont pas traités à temps, les cancers du sein invasifs peuvent ensuite se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Les cellules cancéreuses s'accumulent alors

dans les ganglions lymphatiques les plus proches (ganglions axillaires) ou vers d'autres régions du corps et génèrent ainsi des métastases.

Les cancers du sein infiltrant sont généralement canaux (75%) et plus rarement lobulaires (10%).

### ***4.1.2.1. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI)***

Il prend naissance dans les canaux où passe le lait, traverse la paroi des canaux et envahit le tissu mammaire avoisinant. À ce point, il peut s'étendre (se métastaser) aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps.

### ***4.1.2.2. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)***

Le CLI prend naissance dans les glandes mammaires qui produisent le lait (lobules), se propage à l'extérieur des lobules et envahit le tissu mammaire avoisinant. À ce point, il peut s'étendre (se métastaser) aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps.

Le CLI ne forme pas une masse distincte. Les cellules se développent en une seule rangée. Le CLI peut apparaître à de multiples endroits dans un seul sein ou dans les deux. Ses symptômes sont similaires à ceux du CCI.

### ***4.1.2.3. Cancer du sein inflammatoire (CSI)***

Le CSI prend naissance dans les canaux galactophores du sein et se propage aux vaisseaux lymphatiques. Le cancer du sein inflammatoire peut être difficile à diagnostiquer parce que ses symptômes ne s'apparentent pas à ceux typiquement associés à des cas de cancer du sein.

## **4.1.3. Maladie de Paget du mamelon**

La maladie de Paget correspond à l'envahissement de l'épiderme mamelonnaire par un carcinome canalaire in situ (CIS). Il se manifeste par une petite plaie au mamelon qui ne guérit pas (**Pan African Medical Journal., 2017**).

Autres carcinomes (médullaires, colloïdes ou mucineux, tubulaires et papillaires). Ces types de cancer du sein sont plus rares. Les principales différences entre ces types de cancer reposent sur le type de cellules touchées.

## **4.1.4. Cancers du sein du triple négatif**

### ***4.1.4.1. Cancers du sein triple négatifs***

Les cancers du sein du triple négatifs (TN) se définissent par la négativité des récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) et HER2 (**Diéras V. et al., 2010**). Ce type tumoral non accessible aux thérapies ciblées, comme l'hormonothérapie ou le trastuzumab, pose un réel problème. La chimiothérapie reste la clé dévote des traitements. Il présente un important risque de récurrence.

### ***4.1.4.2. Cancers du sein du triple positif***

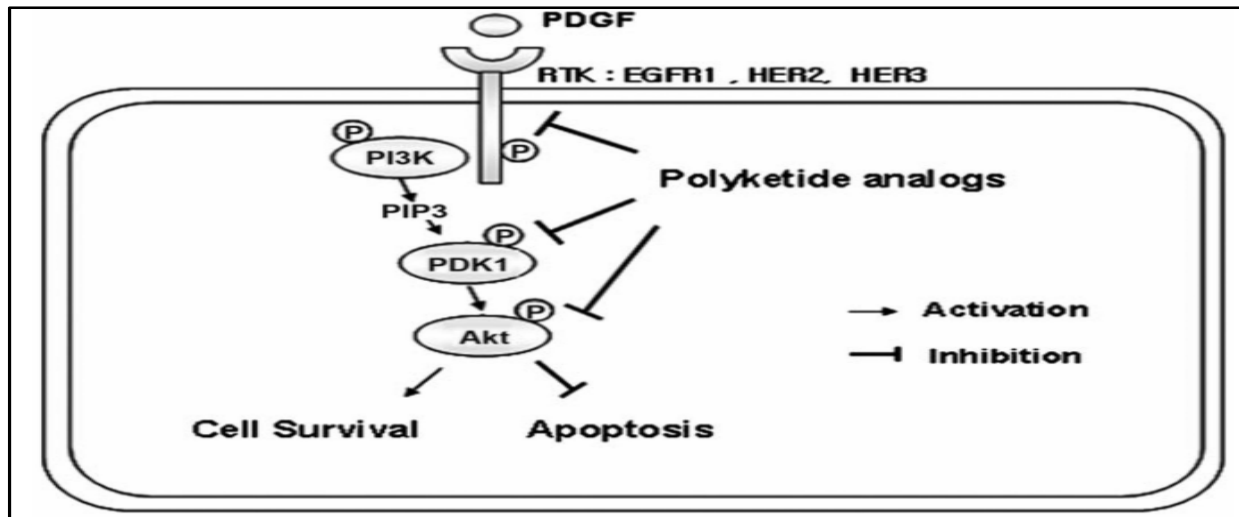
Ce type de cancer du sein (TP) ou (Luminal A) se développe lentement et (luminal B) se développe rapidement. Ils sont positifs aux récepteurs de progestérone et d'œstrogènes – c'est-à-dire que leur progression est favorisée par ces hormones – et négatif à celui de la protéine HER2 (ou récepteur 2 du

facteur de croissance épidermique humain), connue pour favoriser la croissance des cellules cancéreuses. Il présente un faible risque de récurrence.

## 4.1.5. HER2

Il se développe à la faveur de diverses mutations génétiques attribuables à la protéine HER2 (BoudiarC.et MouhcenA., 2015). Il présente un risque de récurrence plus élevé que les cancers du sein de type luminal A ou luminal B.

## 4.2. Voie de signalisation du cancer du sein



**Figure 6 :** voie de signalisation du cancer du sein (Seok J.K et al., 2010).

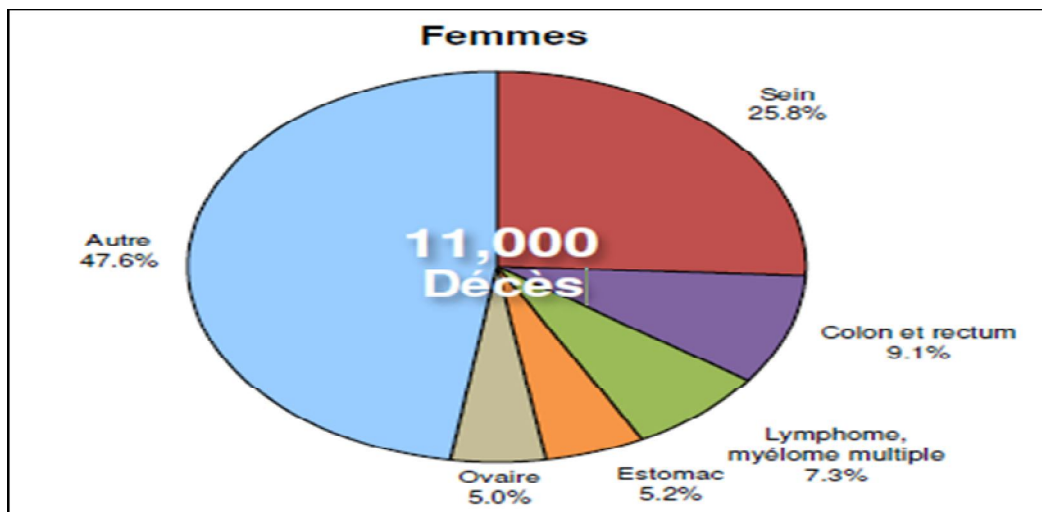
Ces récepteurs transmembranaires (Récepteurs à activité Tyrosine Kinase EGFR/HER2) se dimérisent lorsque leur domaine extracellulaire se lie à une molécule circulante, appelée « ligand » qui est plus ou moins spécifique de ce récepteur (un récepteur peut être activé par plusieurs ligands différents et un ligand peut activer plusieurs récepteurs). Cette plasticité ligand-récepteur est bien sûr variable d'un ligand à l'autre et selon les récepteurs. L'EGF. Ces récepteurs activent ensuite des voies de signalisations (PI3K, PDK1 et AKT) favorisant la croissance des cellules tumorales, l'angiogenèse, l'invasion des cellules tumorales (Fig.6).

## 4.3. Facteurs de risque du cancer du sein

Le risque d'avoir ce type de cancer augmente avec l'âge (Alastair J. et al., 2003). Le cancer du sein est surtout observé chez les femmes âgées entre 50 et 69 ans. Plusieurs facteurs peuvent le déclencher :

- Antécédents familiaux de cancer du sein et d'autres cancers (Groep P. et al., 2011).
- Seins denses (Hongji D. et al., 2014).
- Mutations des gènes BRCA (Toss A. et al., 2017).
- Grossesse tardive ou absence de grossesses (Santucci P.J. et al., 2013, Muent S et al., 2017).
- Ménopause tardive
- Prolactine élevée (Tworoger S.S. et al., 2015).

- Diabète (Li Z. et al., 2011, Bowker SL et al 2011).
- Hormonothérapie substitutive(Beral V. et al., 2011).
- Dysfonctionnement hormonale(Jia X. et al., 2015 ;Horn J et Vatten LJ., 2017).
- Exposition à des rayonnements ionisants.
- Obésité (Giles E.D. et al., 2012 ; Jung S.Y. et al., 2017 ; Li H. et al., 2017).
- Parité  $\geq 3$ (Sheng S. et al., 2017 ; Ellingjord D.M. et al., 2017).
- Facteur de reproduction (Sisti J.S. et al., 2016).
- Obésité(Han X et al., 2014 et Neuhouser M.L., 2015)



**Figure 7 :** Profil de mortalité par cancer chez la femme en Algérie (OMS 2014).

**Conclusion :** Selon l'OMS (profils des pays pour le cancer, 2014), en Algérie, le premier cancer chez la femme et tue un trop grand nombre de femmes et ses répercussions sur les familles et les communautés sont terribles (Fig.7). L'OMS déclare : « Nous devons travailler à construire un monde dans lequel les femmes – peu importe où elles vivent – ont accès aux services qui leur permettront de survivre ». Ainsi, l'OMS a préparé un Plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles (MNT) 2013-2020, approuvé par tous les pays, s'inscrit dans le cadre d'un effort plus vaste visant à réduire l'impact grandissant du cancer, ainsi que des maladies cardiovasculaires, du diabète, et des affections pulmonaires chroniques.

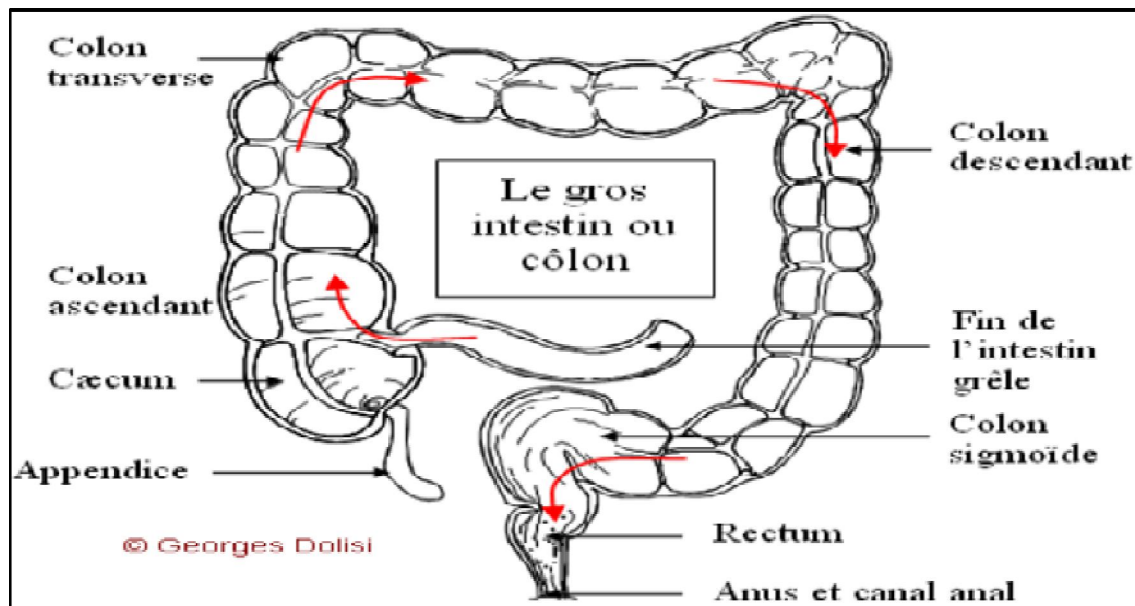
## 5. Cancer colorectal

### 5.1. Rappel sur l'anatomie gastro intestinale (CRC facts and figures 2017).

Lorsque de croissance anormale des cellules se produit dans le côlon ou le rectum, il s'appelle cancer colorectal (CRC). Le côlon et le rectum (colo rectum), qui sont combinés comme le gros intestin, constituent la dernière partie du système gastro-intestinal (GI), qui traite les aliments pour l'énergie et renverse le corps des déchets solides.

Le côlon se divise en quatre segments :

1. Le côlon droit ou côlon ascendant.
2. Le côlon transverse.
3. Le côlon gauche ou côlon descendant.
4. Le côlon sigmoïde, dernière portion du côlon avant le rectum.

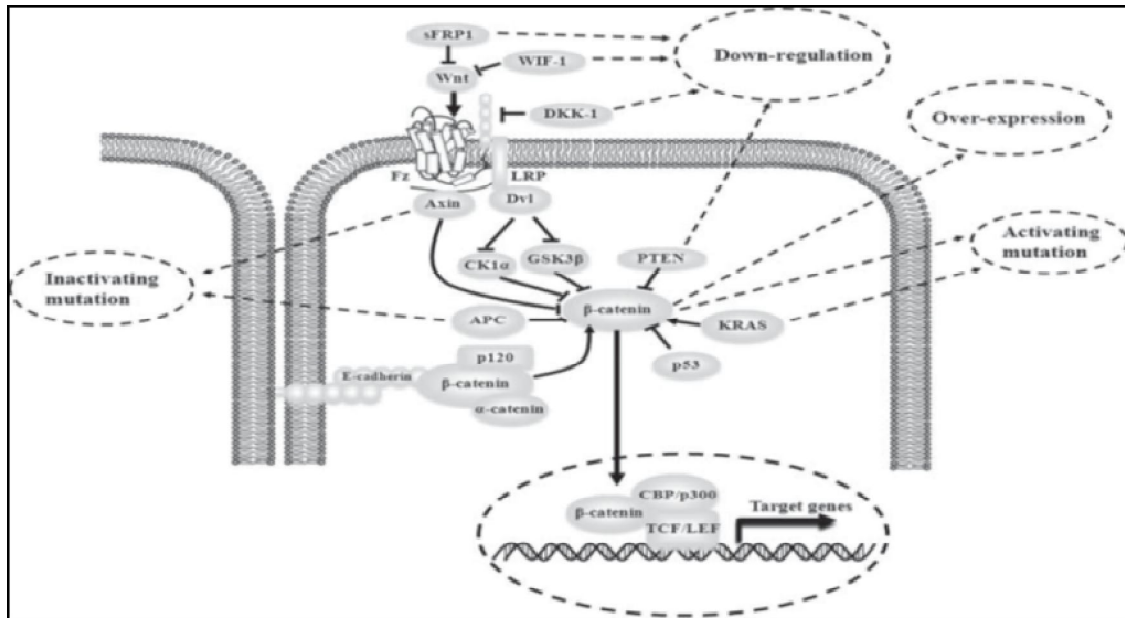


**Figure 8** : Anatomie du rectum et du colon (Arne S. et Nicole M., 2002).

## **5.2. Voie de signalisation du cancer colorectal (CRC)**

Les cas portent une signalisation aberrante Wnt / b-catenin qui règle la progression du cancer du côlon par mécanisme intracellulaire ou interaction avec le microenvironnement tumoral et les cellules souches cancéreuses. Dans le cancer du côlon, la signalisation Wnt / b-catenin est activée par voie génétique ou des changements épigénétiques de ses composants et dérivés paroncogènes ou supresseurs de la tumeur en dehors de la voie de signalisation canonique (**Fig.9**)





**Figure 9 :** Voie de signalisation du cancer colorectal par Wnt/B-catenin(Li S. et al., 2015).

### 5.3. Facteurs du risque du cancer colorectal

- Age (Barbara D. et al., 2007).
- Habitudes de vie (OMS 2011).
- Présence de polypes ou polypose adénomateuse familiale
- Antécédents familiaux (Olivier S. et al., 2011).
- Syndrome de Lynch ou HNPCC (Heather H. et., al 2008).
- Maladies inflammatoires (Ekbohm A. et al., 1999).
- L'infection par certaines bactéries qui stimulent la croissance tumorale du cancer colorectal par exemple : *H. pylori*, *E. coli*, *B. fragilis*, *F. nucleatum*, *F. nucleatum*, *S. enterica*, etc. (Sun J. et al., 2016).

### 5.4. Types du cancer colorectal (CRC)

Les sujets du groupes à risque très élevé sont atteints de maladies à transformation héréditaire, soit autosomale dominante à forte pénétrance : polypose adénomateuse familiale (PAF), CCR héréditaire sans polypose (HNPCC), soit récessive (polypose MYH) (Favre et al. ,2009).

#### 5.4.1. La polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale est responsable de moins de 1 % des CCR. Cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs dizaines ou centaines d'adénomes, tapissant toute la lumière intestinale. Elle due à des mutations du gène APC. La mutation responsable peut être identifiée chez 90% des sujets atteints, permettant un dépistage familial orienté : diagnostic génétique vers 10-12



ans recherchant la présence mutation identifiée chez le parent atteinte, puis recto-sigmoïdo-scopie annuelles chez les sujets porteur de la mutation (Parente S. et al., 2014).

### 5.4.2. *Syndrome de cancer du côlon héréditaire sans polypose*

La première description du syndrome hereditary non polyposis colorectal cancer (Warthin et AS. et al., 1966).

En 1991, le Consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique :

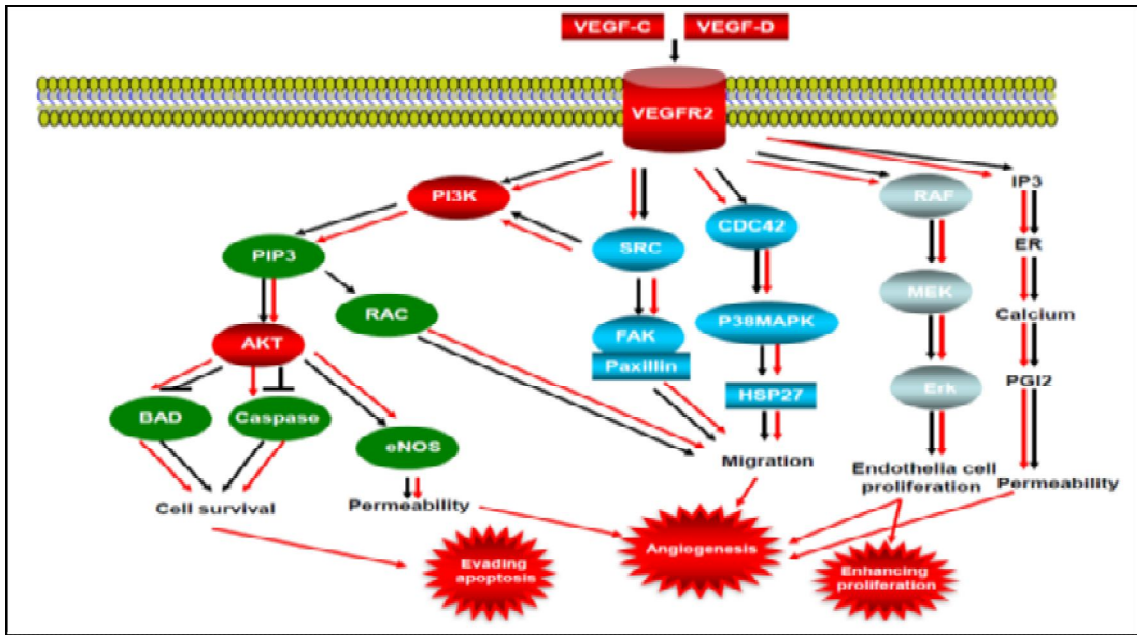
- Trois apparentés atteints de cancer colorectal (CCR) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres.
- Au moins deux générations successives atteintes.
- Un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- Exclusion de la polypose rectocolique familiale (Vasen H. et al., 1991).

### 5.4.3. *Polypose liée au gène MYH*

La polypose liée à une mutation du gène MYH est de connaissance plus récente. La particularité de cette prédisposition est sa transmission récessive, c'est-à-dire que les sujets atteints ont reçu un allèle muté de chacun de leurs parents et qu'un quart des enfants seront atteints. Il faut y penser devant une polypose sans PAF dans la famille (surtout dans les formes atténuées). Leurs descendants ne seront pas atteints sauf si leur conjoint est aussi porteur d'une mutation de MYH. Par prudence, un test génétique peut être proposé aux enfants (Faivre et al 2009).

## 6. Voie VEGF

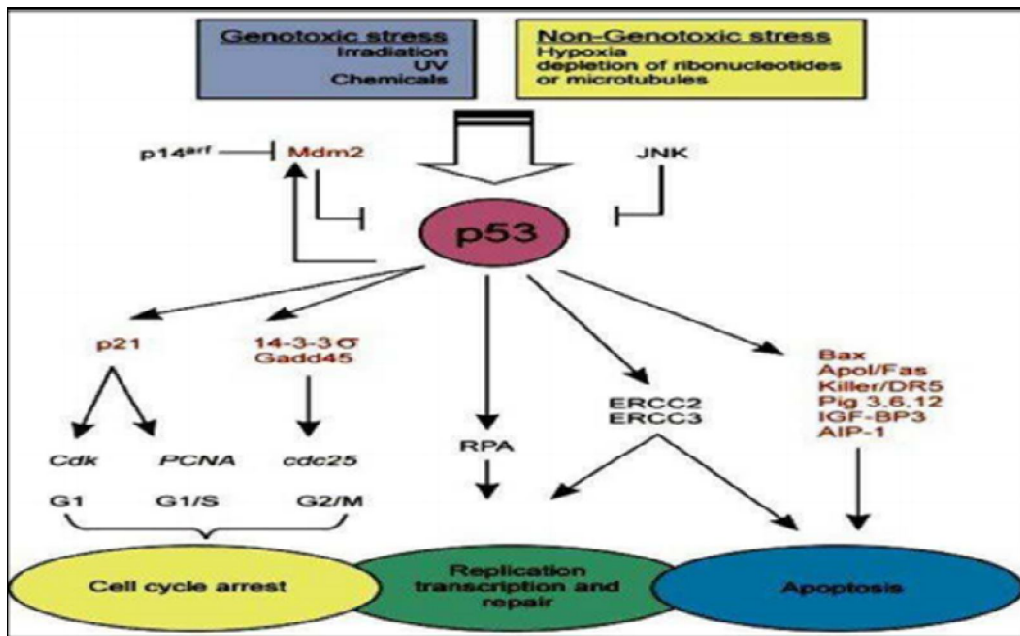
Cette voie intègre à la fois des signaux intracellulaire et extracellulaire et sert à réguler le processus biologique fondamentaux des cellules telle que le métabolisme, la croissance, la prolifération, la survie cellulaire et l'angiogenèse (Fig.10). la haute mutation de PTEN dans cette voie a été détectée à partir des cancers et accompagner par l'activité PI3K/AKT/mTOR. La voie mTOR a été identifiée pour l'activation pendant la formation de la tumeur Les changements pour cette voie de signalisation entraînent une angiogenèse tumorale, évitant l'apoptose et augmentant la prolifération l'explication dans le schéma qui va suivre.



**Figure 10 :** Voies de signalisations PI3K/AKT activées par VEGF/VEGFR dans le cancer de l'endomètre (Xianyang M. et al., 2014).

## 7. La p53 et Mdm2

Il est établi une forte relation entre la p53 et le facteur de signalisation Mdm2 (Mouse doubling minute 2 homologue) pour plus de détail consulter la figure qui va suivre.



**Figure 11 :** La p53 voie de signalisation (Moumina S. et al., 2016).

La protéine Mdm2 se lie à la p53 et la rend inactive. La liaison se produit directement dans le domaine de translocation de la p53, lorsque une cellule atteint un endommagement de l'ADN par le stress génomique, chimiotoxique ou obtient des signaux anormaux provenant de l'oncogène. La protéine p53 est activée donc un niveau élevé de la p53 corrélé avec ses 2 composants d'acétylation et

phosphorylation, la p53 peut être activée par différents facteurs physiologiques et pathologiques, les facteurs de stress, qui comprennent l'hypoxie, le stress métabolique, le stress ribosomique, la déficience en éléments nutritifs, l'infection virale, l'endoplasmique, le stress du réticulum (ER) et le stress psychologique. La p53 joue un rôle très important du bon fonctionnement des cellules comme l'apoptose (Moumina S. et al., 2016).

### **8. Les marqueurs tumoraux**

Les marqueurs tumoraux ou marqueurs biologiques, molécules glycoprotéiques ou polypeptidique produites par les cellules tumorales, sont utilisés pour le dépistage, le diagnostic, le suivi pendant et après traitement et comme facteur pronostique des tumeurs

Le dosage des marqueurs tumoraux permet d'identifier dans le sang, les urines ou certains tissus de l'organisme, différentes substances pouvant indiquer la présence d'un cancer. Cet examen peut s'avérer utile à différentes étapes de la prise en charge : du diagnostic du cancer à l'évaluation de l'efficacité du traitement, ou encore lors du suivi des patients. Le point sur l'utilité de ce dosage. Il existe des marqueurs non spécifiques comme CA125 (Cancer Antigène 125) et des marqueurs spécifiques comme le PSA (Specific Antigen Prostate).

#### **8.1. Classification des marqueurs tumoraux**

De nombreuses substances présentes en quantité plus importante chez le sujet cancéreux que chez le sujet sain sont utilisées comme marqueur tumoral. Différant par leur origine, leur structure biochimique, leur mode d'activité, leur site d'action, les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de multiples tentatives de classification toutes assez imparfaites. La classification présentée dans le ne concerne que les marqueurs biologiques circulants, libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants. (Mahcene A. et Boudiare C., 2015).

##### **8.1.1. Glycoprotéines membranaires ou secrétées**

- Mucines : CA15-3, CA19-9, CA125, CA72-4
- Molécules d'adhésion : ACE
- Transporteurs : AFP

##### **8.1.2. Enzymes**

LDH,  $\gamma$ -GT, PAP, PSA, NSE, SCC.MAPKinase.

##### **8.1.3. Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)**

- HCG et Bhcg, Tg, CT, PTH, CgA
- Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, VIP, somastatine.

- Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH.
- Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA.

### 8.1.4. Autres

La ferritine, les protéines inflammatoires, les polyamines (spermidine, putrescine), la  $\beta$ 2microglobuline, les marqueurs viraux associés à la prolifération.

**Tableau 2 :** Les marqueurs tumoraux et leur thérapie ciblée

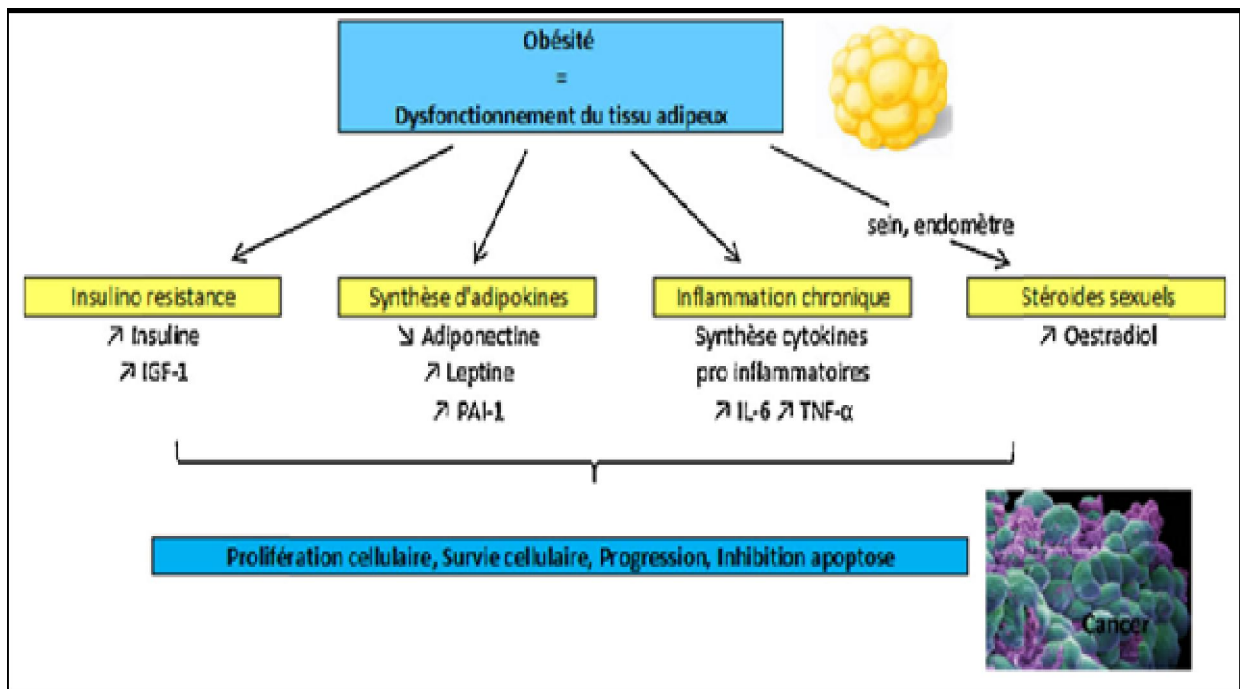
Type du cancer	Marqueur tumoral	Thérapie ciblée	Références
<b>Non spécifique</b>			
<b>Cancer du sein</b>	CA15.3/HER2	Trastuzumab	<b>Biol A.C. et al., 2013</b>
<b>Cancer colorectal</b>	CA19.9/ACE/KRAS EGFr	Bevacizumab Cetuximab Panituzumab	<b>Biol A.C. et al., 2013</b>
<b>Placenta</b>	$\beta$ -HCG	Trastuzumab	<b>Boudiar C. et al., 2015</b>
<b>Testicules</b>	$\beta$ -HCG/AFP	Trastuzumab	<b>BoudiarC.et Mouhcen A., 2015</b>
<b>Poumons</b>	EGFR/ROS/ALK	Bevacizumab Afatinib Osimeritinib	<b>Biol A.C. et al., 2013</b>
<b>Ovaire</b>	BRCA1	Trastuzumab	<b>Biol A.C. et al., 2013</b>
<b>L'estomac</b>	HER2	Trastuzumab	<b>Boil A.C. et al., 2013</b>
<b>Sein</b>	VEGFr BRCA1 ou BRCA2	Avastin	<b>Boudiar C.et Mouhcen A., 2015</b>
<b>Spécifique</b>			
<b>Prostate</b>	PSA	Docétaxel	<b>Biol A.C. et al., 2013</b>
<b>Sein</b>	HER2	Trastuzumab	<b>BoudiarC.et Mouhcen A., 2015</b>

La lecture de ce tableau, montre qu'il ya plus de facteurs non spécifiques que de facteurs spécifiques. La recherche de facteurs spécifiques et précoces permet de lutter contre le cancer.

## 9. Pathologies et cancer

### 9.1. Obésité et cancer

Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme des facteurs de risque de développer certains types de cancers.



**Figure 12 :** Mécanismes de dysfonctionnement des tissus adipeux (Salaün H. et al., 2016).

Différentes hypothèses physiopathologiques sont retrouvées pour expliquer le lien entre surpoids/obésité et cancer, elle comprend plusieurs mécanismes (insulino-résistance, inflammation chronique et production des hormones sexuels) (Salaün H. et al., 2016). L'insulino-résistance est une conséquence possible de l'obésité. L'hyperinsulinisme est responsable d'une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques à l'hormone de croissance GH ce qui permet la production de l'IGF1, le taux de l'IGF1 libéré dans le plasma est proportionnel à l'IMC et au taux d'insuline. L'expression du récepteur de l'IGF1 est augmentée dans certains tumeurs ce qui suggère ces cancers pourraient être stimulés par l'IGF1. L'IGF1 stimule la prolifération d'un grand nombre de cellules en augmentant la mitose et en inhibant l'apoptose. Le tissu adipeux produit de différents types d'hormones et cytokines (adipokines) parmi celle-ci on retrouve l'adiponectine, la leptine et PAI1 le dysfonctionnement entraîne des modifications des taux d'adipokines qui pourrait être des modulateurs de la cancérogénèse. L'obésité est responsable d'une inflammation du tissu adipeux et d'une inflammation systémique, cette dernière augmente le risque de cancer par le biais de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires tels que TNF- $\alpha$  et l'IL-6 produits en grande quantité lors de l'inflammation. Les stéroïdes sexuels (androgènes, œstrogènes, progestérone) jouent un rôle dans le développement et la progression de certains cancers (Fig.12).

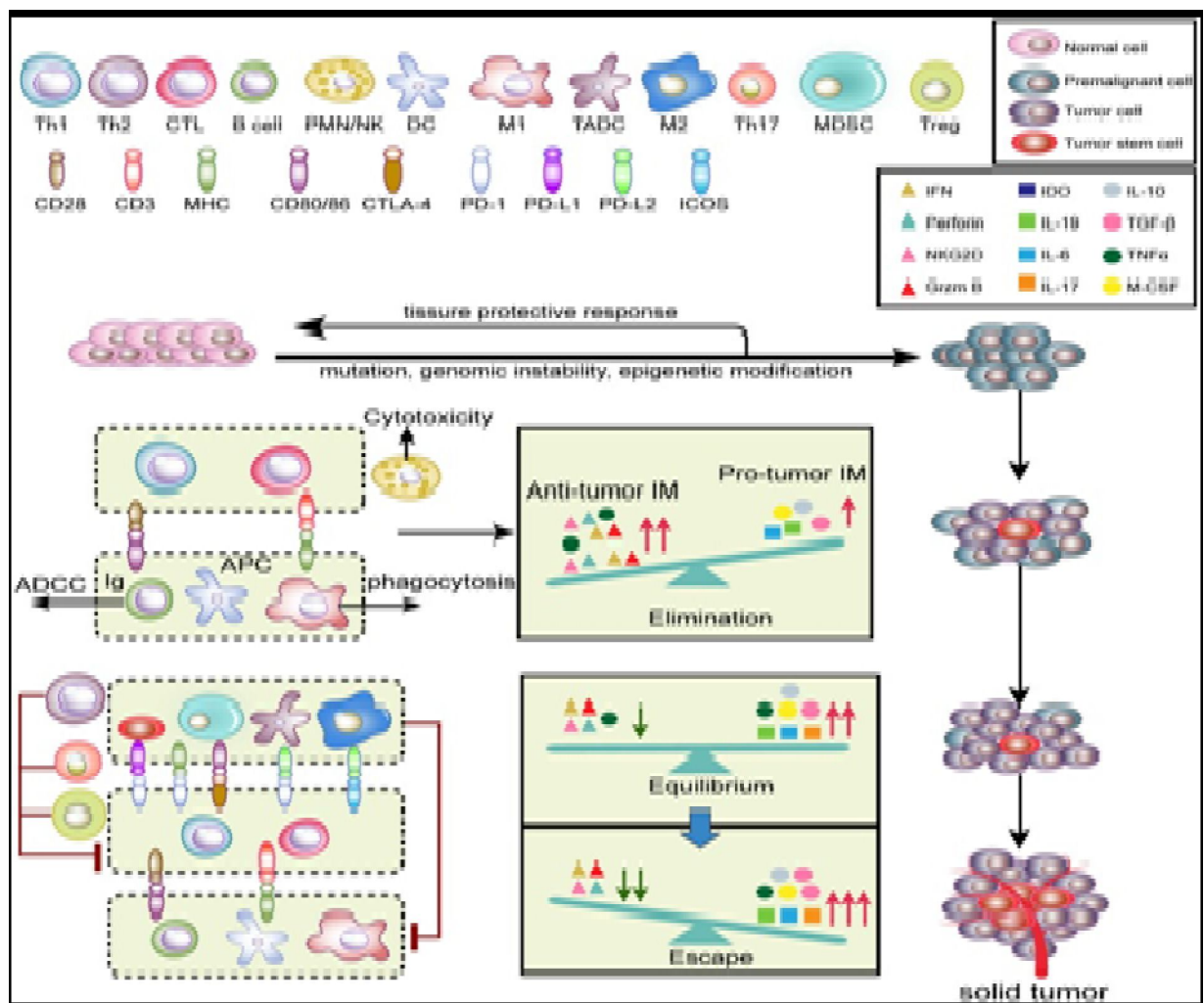
## 9.2. Inflammation et cancer

Plusieurs études des 1980 et 1990 ont démontré que l'inflammation peut provoquer un cancer. Aussi, des anti-inflammatoires accompagnent souvent le traitement anticancéreux tels que les AINS : Ibuprofène (Motrin), Acide acétylsalicylique (Aspirine), Diclofénac (Voltarène) et des corticoïdes.

Les nutritionnistes recommandent la consommation d'aliments anti-inflammatoires :

- Aliments riches en oméga 3 : poissons, huiles de lin, fruits secs (noix, noisettes, amandes...)
- Aliments riches en polyphénols : brocoli, fruits et légumes rouges....
- Autres aliments : ail, curcumin, cumin, huile d'olive...

Les tumeurs sont toujours accompagnées par des réactions immunologiques via des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , l'IL 1- $\beta$ , l'Il 10, l'Il17..... (Voir la figure ci-dessous).



**Figure 13 :** Immunisation des tumeurs (Qi Z. et al., 2017).

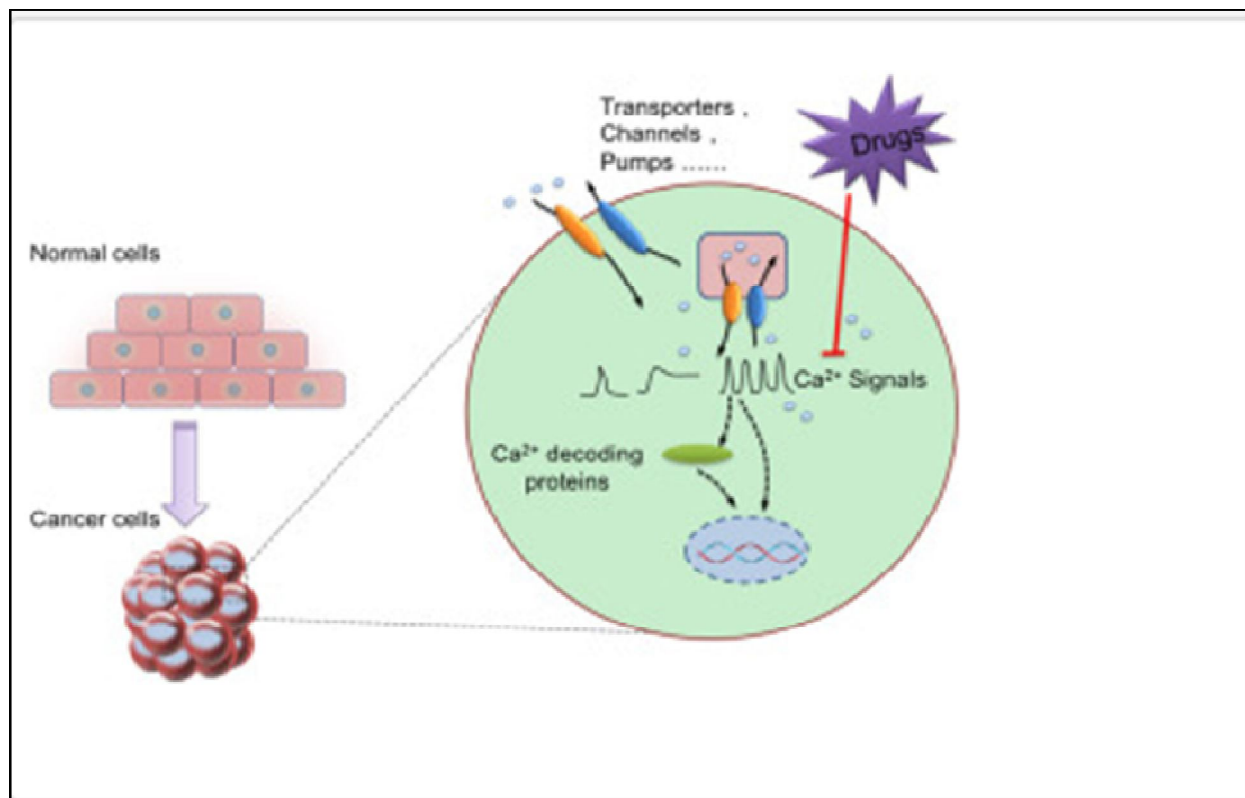
Les mécanismes sous-jacents typiques à travers lesquels l'inflammation favorise le cancer comprenant (Qi Z. et al., 2017) :



- mutation : lésion d'ADN et carence en réparation de l'ADN.
- Les dommages à l'ADN favorisent à leur tour l'inflammation générant un cycle qui initie synergiquement la carcinogénèse, angiogénèse : l'angiogénèse est crucial pour la croissance et l'invasion tumorales solides.
- Les cytokines inflammatoires telles que TNF $\alpha$  et IL17 activent la signalisation du ligand (CXCR4/CXCR12) de chimiokine (CXCL12) qui augmente l'expression du facteur de croissance endothélial (VEGF) via la phosphatidylinositol 3 kinase de la protéine Kinase B (PI3K/AKT).
- Les cytokines et les chimiokines, les cyclooxygénases (COX2) et une partie de ses métabolites sont également engagés dans la formation vasculaire, la métastase et l'invasion : l'inflammation contribue à l'hypoxie, ce qui favorise l'angiogénèse, la glycolyse et l'invasion.
- Les cytokines inflammatoires sécrétées par les cellules immunosuppressives contribuent à la progression du cancer

### 9.3. Relation entre calcium et cancer

Les cations  $\text{Ca}^{2+}$  jouent un rôle vital dans la physiologie cellulaire normale, comme la transcription des gènes, la prolifération cellulaire et la migration.



**Figure 14 :** Voie de signalisation anormale des ions calciques  $\text{Ca}^{2+}$  (Cui C. et al., 2017).

La signalisation anormale par le  $\text{Ca}^{2+}$  en raison de l'expression ou de l'activation du canal altéré qui contribue à la carcinogénèse et favorise le développement de la tumeur.

## 10. Traitements du cancer

Il existe plusieurs types de traitement contre les cancers (Mitra A.K. et al., 2016):

- La chirurgie (ablation chirurgicale de la tumeur et, éventuellement, de ses extensions).
- La radiothérapie (traitement par diverses sources et modalités de rayonnement).
- La chimiothérapie
- L'hormonothérapie (un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses).
- Les thérapies cellulaires complémentaires.
- La thérapie métabolique/le régime cétogène.
- La thérapie ciblée.
- La thérapie génique (Nilofer A. et al., 2013).

Les deux premiers traitements sont de plus en plus abandonnés au profit des thérapies ciblées qui inhibent les récepteurs ou les voies de signalisation intracellulaires, des inhibiteurs des voies métaboliques (La thérapie métabolique/le régime cétogène) ou encore la thérapie génique (en cours d'essais au laboratoire).

**La thérapie** ciblée utilise un anticorps monoclonal obtenu par biotechnologie de l'ADN recombinant par exemple (Trastuzumab, Bevacizumab, Retuxizumabetc) qu'un organisme peut exprimer en cellule cancéreuse par exemple : Les inhibiteurs des voies métaboliques sont des inhibiteurs enzymatiques, qui pilotent le métabolisme énergétique et réduisent ou d'inhibent l'activité proliférative dans les cellules cancéreuses et bloquent ainsi les voies de signalisation intracellulaires en bloquant les enzymes spécifiques des cellules cancéreuses.

**La chimiothérapie** est un traitement qui utilise des produits chimiques. Ces médicaments sont extraits de végétaux ou sont produits en laboratoire par synthèse. Ils agissent contre les cellules cancéreuses, d'où leur nom de médicaments anti-tumoraux ou anticancéreux.



**Tableau 3** : Des médicaments utilisés en chimiothérapie et en thérapie ciblée.

Médicaments	Mode d'action	Références
<b>Cyclophosphamide</b>	Ajoutant des alkylants à l'ADN en inhibant sa réplication.	<b>Ian B. et al., 2015</b>
<b>Cisplatine</b>	Inhibe la réplication d'ADN et induit la mort cellulaire des cellules cancéreuses.	<b>Shaloam D. et al., 2014</b>
<b>5 Fluorouracile</b>	Bloque l'activité de la thymidylatesynthase. Incorporation dans les types d'ARN.	<b>Henrik S. et al., 2011</b>
<b>Docétaxel/Paclitaxel/Taxotère</b>	Inhibition la fonction des microtubules.	<b>Styliani K. et al., 2015</b>
<b>Iribotécan</b>	Inhibe la topoisomérase1 induisant des cassures de l'ADN spécifique des cellules cancéreuses.	<b>Fujitta K. I. et al., 2015</b>
<b>Epirubicine</b>	Intercalant de l'ADN.	<b>Xin W. et al., 2014</b>
<b>Trastuzumab</b>	Inhibe la croissance tumorale en inhibant le récepteur HER2.	<b>Begona M. C. et al., 2015</b>
<b>Bevacizumab</b>	Inhibe le VEGFR ➔ Inhibition de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et donc de survie cellulaire	<b>Strickler J. H. et Hurwitz H.I., 2012</b>

## II. Les aliments déconseillés

En plus de la médication, les nutriments apportent à l'organisme les outils pour arrêter une tumeur et parfois la détruire.

Selon (OMS 2017) une alimentation, riche en graisses, sucres raffinés et en protéines animales, avec un faible niveau d'activité physique, va favoriser la survenue des cancers.

### II.1. les céréales raffinées

Le problème d'une alimentation riche en céréales raffinées est l'augmentation de la glycémie et de l'insuline, car ces aliments ont un index glycémique élevé. Ces céréales augmentent également le taux de facteur de croissance comme l'IGF-1, qui participe à la multiplication cellulaire. Il est recommandé de consommer des produits céréaliers (si on les tolère), en ajustant les quantités à son niveau d'activité physique et en choisissant des versions complètes et peu transformées. Par exemple, le pain devrait idéalement associer plusieurs céréales, être complet et au levain (le levain fait baisser l'IGF).

### **11.2. Les sucres et les aliments sucrés**

Les sucres (saccharose, maltose, fructose) contribuent à activer la voie insuline et à élever le niveau de facteurs de croissance comme l'IGF-1, mis en cause dans les cancers. Le fructose ou le sirop de glucose-fructose ne sont pas de bonnes alternatives au sucre car on les soupçonne de participer à la résistance à l'insuline qui n'est désirable ni pour la prévention du cancer ni pour celle du diabète.

### **11.3. Le sel**

Une alimentation trop salée, augmente le risque de certains cancers, notamment ceux des organes du tube digestif (estomac en particulier). On arrive à éviter le sel ou à diminuer sa consommation en mangeant moins de plats préparés, de pains, quiches, pizzas, en salant moins les plats que l'on cuisine. On peut aussi trouver en magasin diététique et en pharmacie des sels à base de potassium, pauvres en chlorure de sodium

### **11.4. Les laitages**

Les laitages augmentent le niveau d'un facteur de croissance l'IGF-1, qui peut servir de révélateur de tumeurs. Certains produits laitiers renferment des taux détectables d'hormones stéroïdes (estrogènes), (Maliou D et Betam A., 2015).

### **11.5. Les aliments frits**

Les fritures renferment des produits de la dégradation des graisses (acides gras libres, aldéhydes, composés polaires) qui ajoutent à la charge toxique de l'organisme. Elles renferment aussi de l'acrylamide, une substance soupçonnée de favoriser les cancers.

### **11.6. La viande rouge**

Un excès de protéines animales stimule le taux du facteur de croissance, l'IGF-1. Un excès de viande rouge se traduit par un excès de fer dans l'organisme, en particulier chez les hommes et aussi chez la femme ménopausée, qui semble associé à un risque plus élevé de certains cancers (estomac et colorectal). Les viandes sont souvent mangées après avoir subi une cuisson à température élevée qui donne naissance à des substances cancérigènes, comme l'acide hydrocarbure polycyclique. Les personnes qui mangent le plus de viandes grillées, roussies, rôties ont plus de risques que les autres de développer un cancer du côlon, du sein, de la prostate, du pancréas.

### **11.7. Les charcuteries**

Les charcuteries, par leur teneur élevée en salaison et en acides gras monosaturés, peuvent provoquer des cancers digestifs (estomac, colon). Ceci s'explique vraisemblablement par la présence de nitrites et nitrates dans ces aliments qui peuvent donner, dans certaines circonstances, naissance à des cancérigènes, les nitrosamines.

### **12. Les aliments conseillés**

A l'inverse une consommation élevée des fruits et légumes avec une consommation modérée des viandes joue un rôle protecteur, les mécanismes invoqués étant le plus souvent l'effet antioxydant des caroténoïdes, des vitamines C et E et du sélénium.

Un régime alimentaire riche en **flavonoïdes** y compris l'**Apigénine** a des rôles anticancéreux. L'Apigénine (**4', 5,7-trihydroxyflavone**) a été signalé pour élever le p53, une molécule critique dans l'induction de l'apoptose améliore l'effet cytotoxique du cisplatine dans un système de culture de cellules cancéreuses. Plusieurs types de cellules tumorales ont été traités par l'Apigénine, du cisplatine ou des deux médicaments et aussi l'Apigénine est un anti inflammatoire (**Rui L. et al., 2016**).

**Le résveratrol** (5-[(E)-2-(4-hydroxyphényl)-éthényl]) c'est un antioxydant qui se trouve dans la peau des grains de raisin ce dernier empêche la formation de 2 enzymes qui déclenchent l'inflammation (la sphingosine kinase et la phospholipase D) (**Kequan Z. et al., 2012**).

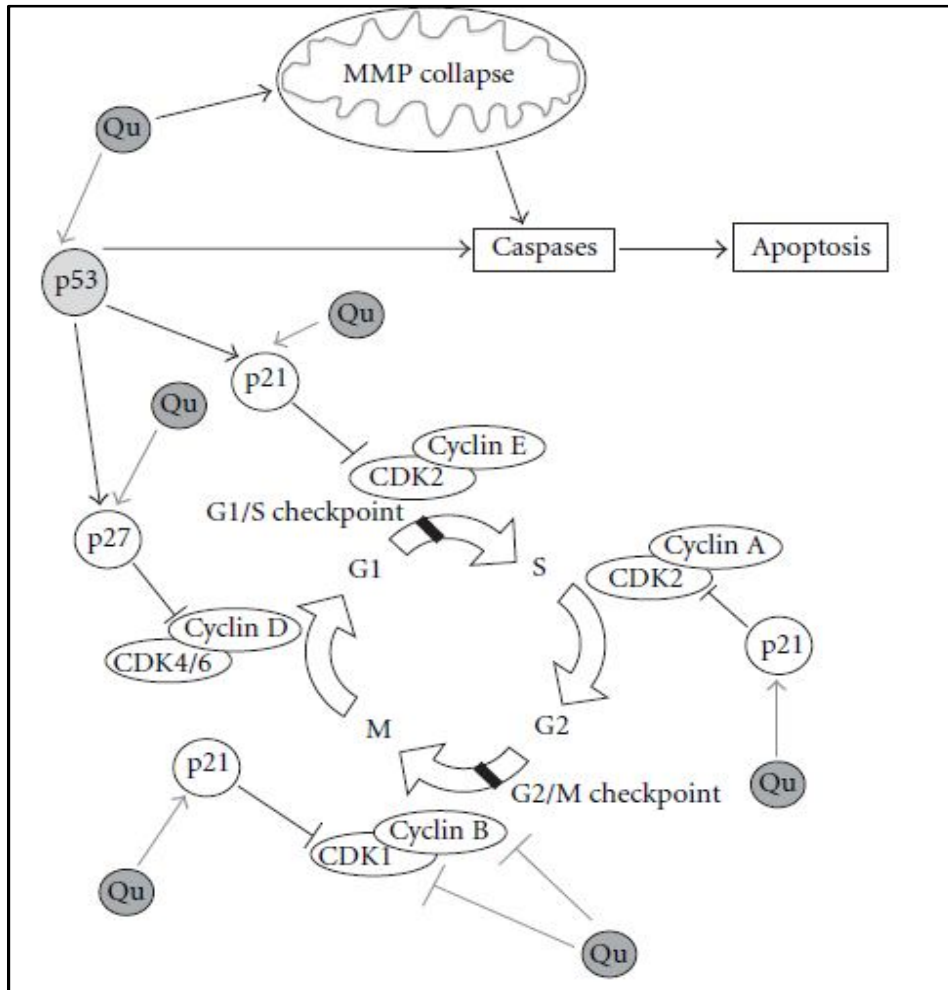
**Le curcumine** (1E, 6E) 1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione)est un fort antioxydant c'est un anticancéreux inhibant la voie mTOR et AKT(**Panda A.K. et al., 2017**).

**Le thé vert** est riche en polyphénols qui possèdent une activité inhibitrice contre la cancérogénèse. Les mécanismes d'action des polyphénols du thé, en particulier EGCG (Épigallocatechine gallate)3 ,4,5-trihydroxybenzoate est le catéchine(**Jihyeung J. et al., 2007**).

**Lamangiferine** est un xanthonoïde qui se trouve dans les fruits (en particulier dans les mangues d'où son nom) entraîne et la modulation de nombreuses voies moléculaires pour prévenir le développement et la progression du cancer. Lamangiferine est principalement impliqué dans l'inflammation provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, réduisant la prolifération / métastase, favorisant l'apoptose dans les cellules malignes et protégeant contre l'oxydation (**Smith G.F. et al., 2016**).

• L'effet antioxydant de la Quercitine

L'effet antioxydant de cette molécule est décrit dans cette figure ci-dessous :



**Figure 15 :** le rôle de Quercitine dans la prévention du chimiothérapie.

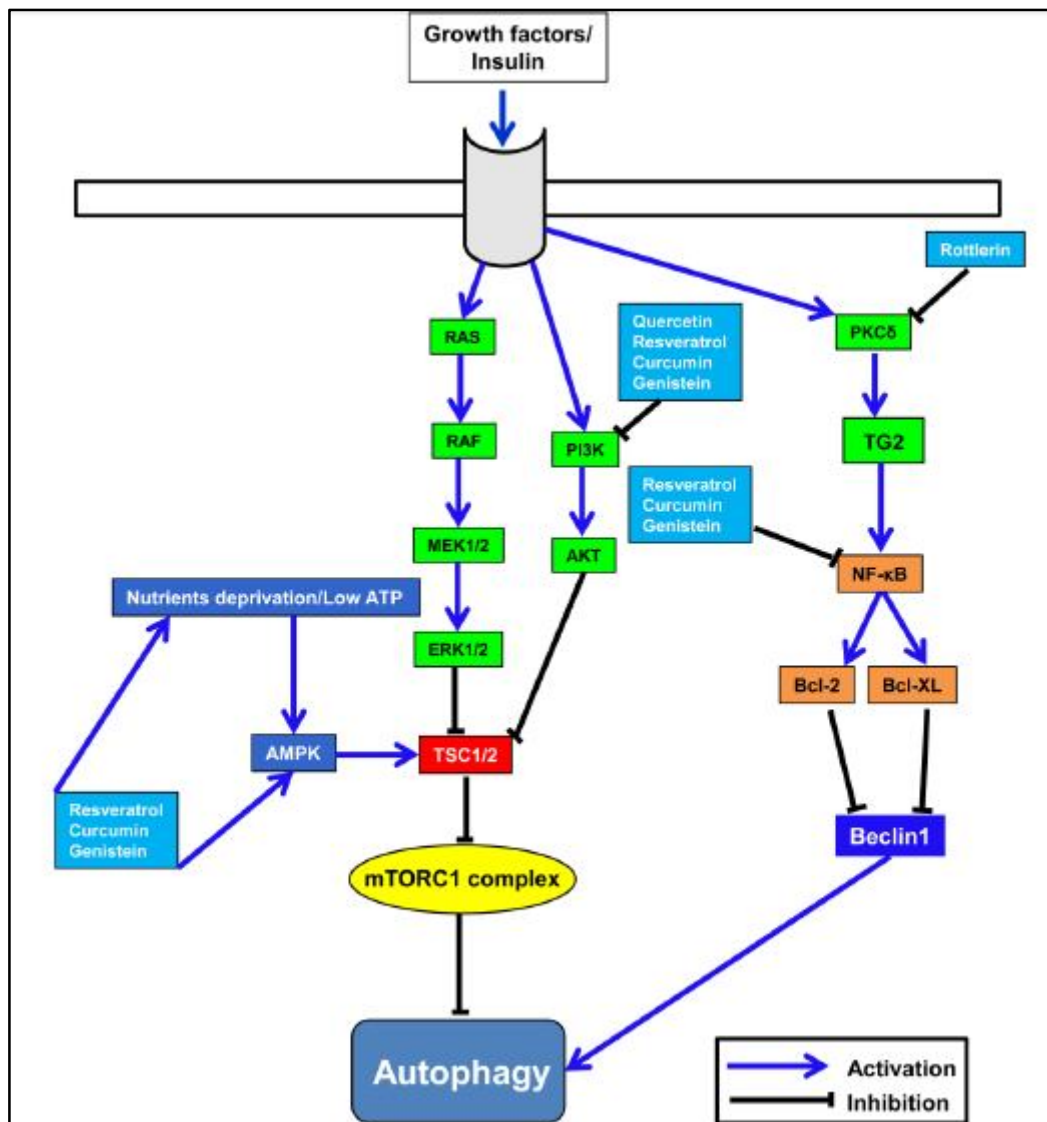
(Gibellini L. et al., 2010).

Les effets de Qu sur le cycle cellulaire il est capable de réguler le cycle cellulaire en liant directement plusieurs cibles moléculaires et selon les Type de cellule et origine tumorale, il bloque le cycle cellulaire à G2 / M ou à La transition G1 / S. À la transition G1 / S, il bloque le cycle cellulaire Progression par la régulation ascendante des p21 et p27 et p53. P21 exerce une activité inhibitrice sur plusieurs CDK. (Gibellini L. et al., 2010). En particulier, p21 Inhibe la CDK2-cycline E, avec l'inhibition conséquente de CDK2-La phosphorylation dépendante de pRb et la séquestration d'E2F1, Inhibant ainsi la transcription et la progression des gènes induite par E2F1 Dans la phase S. P21 inhibe également la CDK2-cycline A et CDK1-cyclin B, qui sont essentiels pour la progression de la phase S Et G2, respectivement. P27 exerce plusieurs effets sur le cycle cellulaire, mais seulement Dans certaines conditions, il peut inhiber les complexes CDK4-cycline D et CDK6-cycline D. Le suppresseur de tumeur p53, une fois activé, peut induire plusieurs réponses cellulaires différentes, y compris la croissance, l'arrêt et l'apoptose. La croissance est essentiellement provoquée par la régulation ascendante des gènes codant pour les inhibiteurs du cycle cellulaire y compris p21 et p27.

Dans différents modèles cellulaires, Qu stabilise p53 à la fois à l'ARNm et aux niveaux de protéines. Excepté Bloquant la croissance cellulaire grâce à l'action directe sur les modulateurs clés de cycle cellulaire, il est capable d'induire l'apoptose.

## Rôle des molécules naturelles dans l'autophagie du cancer du sein

Les polyphénols présentent des effets préventifs contre l'initiation de la tumeur par de nombreux mécanismes, tels que la prévention de la formation de molécules génotoxiques et le blocage de l'activité de la mutagènes-enzymes transformantes.



**Figure 16 :** Rôle des molécules naturelles dans la modulation de l'autophagie du cancer du sein.

(Ahmed A. et al., 2016).

L'autophagie est un phénomène cellulaire qui se produit comme une réaction de réponse contre les facteurs de stress, tels que la famine, le stress oxydatif et la toxicité. Au cours du processus d'autophagie, le lysosome catabolique de la dégradation a lieu afin de maintenir l'homéostasie cellulaire.

Les gènes liés à l'autophagie (ATG) et leurs protéines sont essentiels pour la formation des vésicules à double membrane nécessaires à l'absorption des organites cellulaires endommagés dans le cytosol.

Beclin-1 (Atg6 dans la levure), qui est situé sur le chromosome humain 17q21, est considéré comme l'une des composantes clés des protéines ATG. Il présente une haplo-insuffisance.

Une réticulation entre l'autophagie et le cancer humain. Sa suppression mono-allélique a été détectée chez les femmes atteints le cancer du sein.

Les cancers de l'ovaire et de la prostate la réticulation entre l'alimentation et l'autophagie est bien connue, et la restriction alimentaire ou la famine sont liés à l'induction autophagique et à l'influence sur la santé L'induction autophagique est modulée par le niveau d'ATP cellulaire et de l'énergie, qui sont détectés par l'énergie cellulaire capteur, adénosine monophosphate kinase (AMPK). L'activation AMPK est améliorée en réponse L'AMPK inhibe l'activité de la cible de mammifère de la rapamycine 1 (mTORC1) directement via la phosphorylation de RAPTOR, ou indirectement par activation de TSC1 / 2, qui améliorent l'activité de GTP-Rheb. Le mTOR inactivé est impliqué dans l'induction autophagique par activation de complexes, y compris ULK1, Atg13 et la protéine interagissante FAK-famille de 200 kDa (FIP200) (Ahmed A. et al., 2016).

### Combinaison entre les polyphénols de thé et les médicaments anticancéreux

**Tableau 4 :**La combinaison entre les polyphénols de thé et les médicaments anticancéreux  
(Jienhua C. et al., 2016).

Les médicaments	L'effet
<b>Cisplatine</b>	L'inhibition synergique de prolifération cellulaire ; Induction de l'apoptose.
<b>5 Fluoruracil</b>	Augmentation synergique de l'apoptose cellulaire Inhibition de la prolifération d'augmentation de l'activité anti tumorale.
<b>Docétaxel</b>	Augmentation de l'expression des gènes apoptotiques diminution de la croissance tumorale.
<b>Epirubicine</b>	Forte sensibilité à la doxorubicine; Augmentation synergique des effets antimorales.
<b>Paclitaxel</b>	Augmentation de l'expression des gènes apoptotiques ; Réduction du taux de croissance des cellules cancéreuses.

***Matériel***  
***et***  
***Méthodes***

### **1. Étude épidémiologique**

Notre étude épidémiologique est une étude cas-témoins, en population générale, réalisée au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire régional de Constantine. Le premier objectif de l'étude est l'effet nutritionnel (MNA) sur une population atteinte de cancer colorectal et de cancer du sein. Le deuxième objectif concerne l'étude de l'évolution des paramètres sanguins (hémoglobine, leucocytes, plaquettes, marqueurs tumoraux) en fonction de la durée de la thérapie afin d'estimer l'efficacité des thérapies adoptées

#### **1.1. Recrutement des cas et témoins**

##### *❖ Le cancer du sein*

Les cas du cancer du sein (in situ ou invasif) sont confirmés histologiquement et diagnostiqués entre janvier 2016 et février 2017. Les femmes sont âgées de 23ans à 75 ans à la date de diagnostic soit 40+- 10 ans. Parmi les 308 cas éligibles identifiés, nous avons retenus 30 cas pour notre étude.

##### *❖ Le cancer du colon*

Les cas du cancer du côlon sont diagnostiqués et confirmés histologiquement dans la même période de l'inclusion, les cas sont âgés entre 20 ans et 80 ans et sont variés entre femmes et hommes. Parmi les 190 cas éligibles que nous avons identifiés dans le terrain de stage dans cette période, nous avons retenus 30 cas pour notre étude.

##### *❖ Les témoins sains*

Les témoins sont sans antécédents de cancer au moment de l'inclusion, Pour la sélection des témoins, des quotas par âge sont utilisés de façon à ce que la distribution par âge des témoins soit proche des cas de patients (appariement par fréquence sur l'âge par tranches de 15 ans).

#### **1.2. Recueil des données et définitions des variables**

Les données relatives à chaque sujet de l'étude sont rassemblées dans un questionnaire standardisé (pour les deux types de cancer), au cours d'un entretien en face-à-face que nous avons mené.

La durée de l'entretien est de 30 minutes. L'entretien comporte les informations suivantes :

- La date de naissance
- Les facteurs anthropométriques : poids et taille
- Les antécédents médicaux personnels, diabète, cardiaques ou vasculaires, antécédent de cancers
- La consommation de tabac (active et passive) sur une vie.
- Les activités physiques de loisirs ou professionnelles
- Les habitudes alimentaires, sont répertoriées dans le programme MNA qui va suivre.



Tableau 05 : Le programme du MNA utilisé dans notre étude

## Mini Nutritional Assessment

MNA<sup>®</sup>Nestlé  
Nutrition Institute

Nom :		Prénom :		
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage		
<b>A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</b> 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	<input type="checkbox"/>	
<b>B Perte récente de poids (&lt;3 mois)</b> 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>	
<b>C Motricité</b> 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>	
<b>D Maladie aiguë ou stress psychologique</b>  0 = oui    1 = non	<input type="checkbox"/>	
<b>E les antécédents personnels et familiaux de cancer</b>  2,0 = oui    0 = non	<input type="checkbox"/>	
<b>Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup></b> 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>	
<b>Score de dépistage (Sous-total max. 14 points)</b>  12-14 points:                    état nutritionnel normal 8-11 points:                    à risque de dénutrition 0-7 points:                    dénutrition avérée  Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Evaluation globale		
<b>G supplémentassions en vitamines D,C, et oligoélément ?</b> 1,0 = oui    0 = non	<input type="checkbox"/>	
<b>H Prend plus de 3 médicaments par jour ?</b> 0 = oui    1 = non	<input type="checkbox"/>	
<b>I Consommation d'épices ?</b> 0 = non    1 = oui	<input type="checkbox"/>	
<b>J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?</b> 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>	
<b>K Consomme-t-il ?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une fois par jour au moins des produits laitiers?                    oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> <li>• Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses                    oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> <li>• Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille                    oui                    <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></li> </ul> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?</b> 0 = non    1 = oui	<input type="checkbox"/>	
<b>M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)</b> 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>N Manière de se nourrir</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>	
<b>O Le statu ménopausique</b> 0 = ménopausée 2 = non ménopausée	<input type="checkbox"/>	
<b>P L'hygiène de vie</b> 0,5 = Tabac 1,0 = Sédentarité 2,0 = activité physique	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>R Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>	
<b>Évaluation globale (max. 16 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Score de dépistage</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Score total (max. 30 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Appréciation de l'état nutritionnel		
de 24 à 30 points	<input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	<input type="checkbox"/>	risque de malnutrition
moins de 17 points	<input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.  
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377.  
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.  
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners  
 © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M  
 Pour plus d'informations : [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

Les variables suivantes sont utilisées pour évaluer individuellement, les facteurs de risque de cancer ou certaines variables d'ajustement servent à l'évaluation de l'association entre la survenue du cancer liée à :

- le statut nutritionnel et l'anthropométrie
- le mode de vie et habitudes alimentaires
- la sédentarité et activités physiques
- Les antécédents familiaux de cancers
- le statu ménopausique (pour le cancer du sein)

Chaque variable est notée avec des points ; pour un score total maximal de 30points pour

Apprécier l'état nutritionnel défini comme suit :

24	à 30 points	—————→	état nutritionnel normal
17	à 23,5 points	—————→	risque de malnutrition
	moins de 17 points	—————→	mauvais état nutritionnel

### *❖ Données sur l'anthropométrie*

Le questionnaire comporte des données sur la taille et le poids avant et après le traitement.

De ces données, nous déduisons diverses variables d'intérêt :

- L'IMC au cours du traitement (IMC actuel).

Le MNA est un outil d'évaluation standardisée qui prend en considération des données diététiques, anthropométriques, environnementales traduisant le statut nutritionnel de la personne au moment de l'examen (Deryck B, 2003).

- L'IMC est divisé en quatre classes selon les classes déterminées par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- ✓ L'IMC < 19 : maigre.
- ✓ L'IMC  $19 \leq \text{IMC} < 21$  : normale.
- ✓ L'IMC  $21 \leq \text{IMC} < 23$  : en surpoids.
- ✓ L'IMC  $23 \leq \text{IMC} \leq 30$  : obèse.

- Circonférence brachiale (CB en cm)

- ✓ CB < 21
- ✓  $21 \leq \text{CB} \leq 22$
- ✓ CB > 22

- Circonférence du mollet (CM en cm)

- ✓ CM < 31
- ✓ CM  $\geq 31$

La (CB) et (CB) permet de estimer la masse maigre du sujet, et est un indicateur précieux dans le diagnostic de malnutrition protéino-énergétique ; Ces réserves en protéines diminuent lors d'une sous-alimentation prolongée (Manon Laporte, 1998).

### ❖ *Données sur le mode de vie et les habitudes alimentaires*

Pour notre étude, en fonction du statut nutritionnel de chaque cas, nous avons réparti nos patients en deux groupes :

- ✓ Groupe 1 : en surpoids /obèses parfois
- ✓ Groupe 2 : en dénutrition sévère /aigue

Quelques hypothèses ont été évoquées pour expliquer les facteurs de risque liés au statut nutritionnel :

#### a) Les habitudes alimentaires

Notre questionnaire comporte sept questions concernant les habitudes alimentaires quotidiennes :

- **Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?**

L'équilibre → alimentaire se fait sur plusieurs repas (3 repas) équilibré, en quantité suffisante et modérer.

(Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, Edition actualisée 2010)

- **Consomme-t-il les aliments suivants ?**

- Une fois par jour au moins des produits laitiers

→ Au niveau cellulaire, le calcium pourrait avoir des effets positifs et négatifs sur le risque de cancer, ce qui pourrait expliquer en partie les différences or le calcium stimule la voie de signalisation de l'IGF, ce qui pourrait favoriser la prolifération cellulaire, à l'inverse, le calcium intracellulaire influence favorablement l'apoptose. (WCRF/AICR, 2007).

L'acide linoléique conjugué(CLA), présents dans les produits laitiers, ont des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires effets anti-cancer et diminue la croissance des tumeurs du sein, du côlon (McCann et al., 2004).

- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille.

→ Les protéines sont indispensables à la fabrication et au renouvellement des tissus. On les trouve dans la viande, le poisson, les œufs, les laitages et les fromages, mais aussi dans les légumes secs et céréales complètes.

(Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, 2010).

- **Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, Café, thé, lait...)?**

—► Pour compenser les pertes d'eau et de minéraux résultant des effets néfastes de la chimiothérapie et de la radiothérapie et pour éviter la déshydratation, ce patient il est recommandé de bien choisir des boissons riches en vitamines, minéraux et surtout en antioxydants (café, thé, jus de fruits naturels).

- **Supplémentations en vitamines D, C et oligoéléments ?**

La sélection de réponse est classée en variable binaire : oui/non.

—► Les oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les radicaux libres. La supplémentation en vitamine D et C qui ont des propriétés antioxydantes permet de lutter contre la production de ROS. (Carole PASTRE. 2005)

- **Consommation d'épices ?**

La sélection de réponse est classée en variable binaire : oui/non.

—► Les épices en générale, sont très riches en métabolites antioxydants (Halvorsen et al, 2006)

- **Manière de se nourrir ?**

- S'il nécessite une assistance
- S'il se nourrit seul mais avec difficulté
- S'il se nourrit seul sans difficulté

### ***b) Mode de vie et activité physique***

Le questionnaire comporte : l'activité physique ; la sédentarité et la motricité?

### ***❖ Données sur le statut ménopausique***

La ménopause se définit comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. Elle est due soit à une insuffisance en progestérone seule, soit accompagnée d'une insuffisance en œstrogènes, et a pour conséquence l'arrêt définitif des menstrues (définition OMS 1996).

Les patientes sont classées en 2 groupes :

- Femmes non ménopausées (en âge de procréer)
- Femmes ménopausées

### ❖ *Données sur les antécédents personnels et familiaux*

- Maladie aiguë ou stress psychologique classés en variable binaire : oui/non.
- Les antécédents familiaux de cancers du sein chez les apparentées du premier degré (mère, sœur, fille) sont classés en variable binaire : oui/non.

Par ailleurs, un prélèvement sanguin est également réalisé pour les témoins afin de doser les paramètres biologiques que nous avons fixés pour notre étude.

### ❖ *Données biologiques*

Les données biologiques concernent chaque cas clinique à l'aide d'un compte-rendu anatomopathologique : le stade tumoral, la taille de la tumeur, l'histologie, le statut des récepteurs hormonaux. Nous nous avons ensuite établi une fiche de suivi pour chaque patient comportant les paramètres biologiques dosés sont réalisés au sein du département Biochimie du Laboratoire Central de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine sous l'autorisation de Monsieur le Directeur Général et le Chef de Service.

**Tableau 06:** Fiche de suivi des cas

<b>Données personnelles</b>	
N° dossier	
Age	
Sexe	
Type de carcinome	
<b>Protocole de la chimiothérapie</b>	
Traitement et posologie	
Traitement adjuvant et posologie	
Nombre de cycles (séances)	

#### ○ **Dosage de la FNS**

L'analyse est réalisée par l'automate (beckmancoulter LH 780 hematology analyseur) .Il constitue l'analyseur à forte cadence qui délivre un bilan hématologique complet de 37 paramètres comprenant la numération des leucocytes, de l'hémoglobine, des plaquettes, des réticulocytes et des érythroblastes.





**Photo 01:** Analyseur d'hématologie beckmancoulter LH 780.

- Le sang est réalisé sur tube EDTA, puis les échantillons sont placés sur le portoir de l'automate (numérisé)
- Les données de chaque échantillon sont notées avant le lancement de l'automate : N° du tube, nom du patient, âge et sexe.
- pipetage de 1000  $\mu$ l de sang total de chaque tube, l'automate est mené de passeur d'échantillon intégré.
- Les résultats sont envoyés à l'ordinateur connecté à l'automate pour être exploités



**Photo 02 :** Le passeur d'échantillons intégré de l'automate.

- **Dosage des marqueurs tumoraux : ACE, CA 19-9 et CA 15-3**

Le dosage des marqueurs tumoraux est réalisé par l'automate (**Cobas e411**). **Cobas e411** est un analyseur d'immunologie entièrement automatisé. Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analyse dans différents liquides physiologiques.



**Photo 03 :** Analyseur d'immunologie (Cobas e411).

Le taux des marqueurs tumoraux dans un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit donc préciser la méthode de détermination du marqueur. Malgré une non spécificité de ces marqueurs, ils nous renseignent sur l'évolution de n'importe quel cancer.

*NB : les taux d'un marqueur obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale. .*

- Etat du patient : ***Non à jeun***
- Type de prélèvement : ***sang***
- Centrifugation : ***3000tours pendant 10min***
- Mode de prélèvement : ***Le plasma recueilli sur tube héparine à sec.***

**Technique :** Électro chimiluminescence ECLIA - Cobas– Roche

### **Principe**

La méthode est la Méthode « sandwich » d'une durée totale du cycle analytique de 18 min

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai est mise en présence d'un anticorps monoclonal (Anti-CA 19-9 ou anti- ACE ou anti CA15-3) marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>ème</sup> incubation : les microparticules tapissées sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence, mesurée par un photomultiplicateur.

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

### **2. Chimiothérapie anticancéreuse**

Une chimiothérapie est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie qui agit avec plusieurs mécanismes cellulaire différents, souvent associés entre eux pour augmenter l'efficacité du traitement. Ils peuvent être administrés par perfusion, ou sous forme de comprimés, le plus souvent effectuée après l'intervention chirurgicale

Les médicaments de chimiothérapie touchent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines qui se divisent rapidement (cheveux, bouche), ce qui peut provoquer des effets secondaires : nausées, vomissements, chute de cheveux, fatigue, aphte ....) (**Institut national du cancer 2017**). L'idée de base est que les cellules saines résistent mieux aux agressions que les cellules cancéreuses. Ainsi, le nombre de cellules malades diminue progressivement.

#### **❖ Le rythme et la durée du traitement**

Ces deux paramètres varient en fonction de chaque cancer, de chaque patient et du protocole établi au cours de la consultation.

Le protocole contient :

- la description détaillée du traitement anticancéreux
- les instructions et les traitements adjuvants pour faire face aux effets secondaires indésirables et inévitables.
- Chaque période de cure, est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer.
- Le protocole précise, pour chaque médicament prescrit, la posologie de traitements
- Le dernier point désigné par un protocole de chimiothérapie est l'administration des traitements (mode d'administration, son débit...),
  - ✓ Avant chaque cure, un examen clinique et des analyses sanguines sont réalisés pour s'assurer que l'état général de santé de la personne permet de poursuivre le traitement.
  - ✓ En cas de récurrence de la maladie (l'apparition de métastases) ou d'anomalies (baisse importante du taux de leucocytes ou plaquettes par exemple), le traitement peut être interrompu ou modifié.
  - ✓ La méthode d'administration des molécules utilisées en chimiothérapie est par voie intraveineuse car elle assure une distribution presque totale. Les inconvénients de cette méthode sont la durée de traitement qui varie de 15 minutes à 7 heures selon les cas à traiter. La chimiothérapie est souvent



administrée par cycles qui comprennent des séances de traitement séparés par des périodes de repos.

- ✓ La mesure la plus importante est **la numération sanguine** (Hémogramme) qui reflète l'état du système immunitaire.
- ✓ Après la réception de la prescription, le traitement est préparé à la Pharmacie par l'Unité des Agents de Service Hospitalier de la pharmacie
- ✓ Mis à part les dosages et la durée du temps de traitement, le choix de la combinaison de médicament est un autre facteur essentiel pour le taux de survie sans complication et de survie globale (*André et al. 2004*).

**Tableau 07 :** Les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement de cancer du sein et cancer colorectal

Type du cancer	Protocole	Combinaison de médicaments	Références	
<b>Cancer Colorectal</b>	1	<b>Oxaliplatine</b> : un agent alkylant induisant des lésions primaires (adduits) qui bloquent la réplication de l'ADN et sa transcription en ARN	<b>La Lettre du Cancérologue.,1999</b>	
		<b>Xeloda</b> : agit en s'incorporant à la place de l'uracile dans la biosynthèse du RNA et du DNA	<b>Jones R, Twelves C.,2001</b>	
		<b>5 FU</b> : intercalant des brins d'ADN	<b>Henrik et al.,2011</b>	
	2	<b>Xéloda</b> : agit en s'incorporant à la place de l'uracile dans la biosynthèse du RNA et du DNA	<b>Jones R, Twelves C.,2001</b>	
		<b>Irinotécan</b> : Inhibe la topoisomérase I induisant des cassures de l'ADN préférentiellement dans la cellule cancéreuse.	<b>Fujitta.K.I et al., 2015</b>	
		<b>5FU</b> : intercalant des brins d'ADN	<b>Henrik.S et al.,2011</b>	
	3	<b>Cisplatine</b> : Inhibent la réplication d'ADN et induisant la mort cellulaire des cellules cancéreuses	<b>Shaloam.Det al.2014</b>	
		<b>Taxotère</b> : Inhibition de la fonction des microtubules	<b>Styliani.K et al., 2015</b>	
		<b>Oxaliplatine</b> : un agent alkylant induisant des lésions primaires (adduits) qui bloquent la réplication de l'ADN et sa transcription en ARN	<b>La Lettre du Cancérologue.1999</b>	
		<b>Xéloda</b> : agit en s'incorporant à la place de l'uracile dans la biosynthèse du RNA et du DNA	<b>Jones R, Twelves C.,2001</b>	
	<b>Cancer du sein</b>	1	<b>Taxol</b> : bloquant le mécanisme de la mitose	<b>wikipédia 2016</b>
		2	<b>Herceptine</b> : inhiber la croissance tumorale dépendant de HER 2	<b>Wikipédia2016</b>
3		<b>Cyclophosphamide</b> : Ajoutant des alkylant à l'ADN en inhibant sa réplication.	<b>Ian.Bet al.,2015</b>	
		<b>Epirubicine</b> : Intercalant de l'ADN.	<b>Xin.W et al.2014</b>	
4		<b>Docétaxel</b> : Inhibition de la fonction des microtubules	<b>Styliani.K et al., 2015</b>	
		<b>Zométa</b> : prévient les fractures squelettiques chez les patients atteints de cancers	<b>wikipédia 2016</b>	
5		<b>Bevacizumab</b> : anticorps monoclonal qui inhibe les récepteurs VEGFr	<b>StricklerJ.H et Hurwitz.H.I.,2012</b>	

## 3. Immuno histochimie, méthode de détection

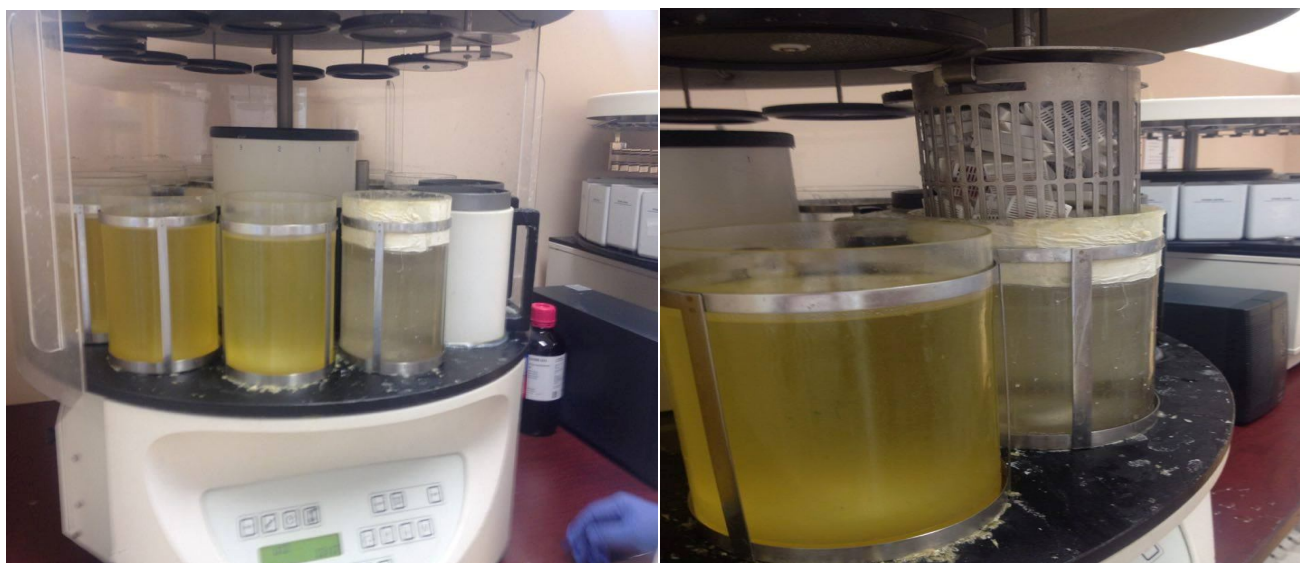
L'anatomo-pathologie est l'étude **macroscopique** et **microscopique** des tissus. C'est une spécialité médicale qui joue un rôle décisif dans le diagnostic et le traitement des cancers. Le pathologiste analyse au microscope les tissus prélevés lors d'une consultation médicale ou d'une intervention chirurgicale.

Au laboratoire, les prélèvements sont décrits à l'œil nu (**examen macroscopique**) puis les zones d'intérêt sont prélevées et disposées dans des cassettes identifiées par un numéro.



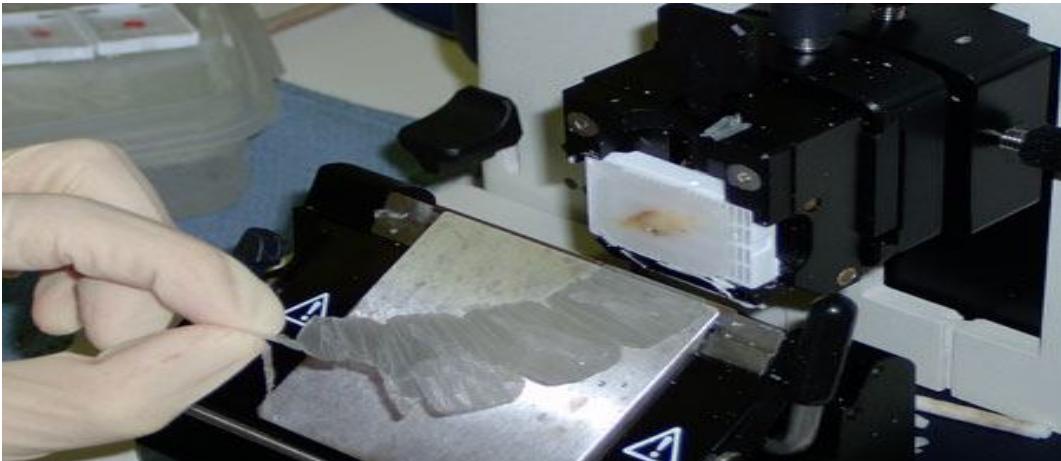
**Photo 04 :** Cassettes d'inclusion pour coupes histologiques (photo)

Les échantillons subissent ensuite différentes étapes techniques dont le but est d'obtenir des blocs de paraffine dans lesquels sont inclus et conservés les tissus prélevés.



**Photo 05 :** Fixation au formol, déshydratation, et paraffinage.(photo)

Ces blocs tissulaires sont ensuite coupés au microtome et les coupes obtenues étalées sur une lame qui sera colorée.



**Photo 06** : Réalisation des coupes au microtome. (Photo)



**Photo 07** : Coloration automatisé (photo).



**Photo 08**: Lame prête pour l'observation microscopique (photo).

Des lamelles de verre sont déposées sur la coupe colorée. Les coupes ainsi entre lame et lamelle peuvent alors enfin être examinées au microscope afin de permettre son analyse histologique.

### 4. Analyses statistiques

Les résultats ont été traités à l'aide d'un logiciel de statistique XLSTAT® (version 5.7.2) dont on a utilisé deux tests :

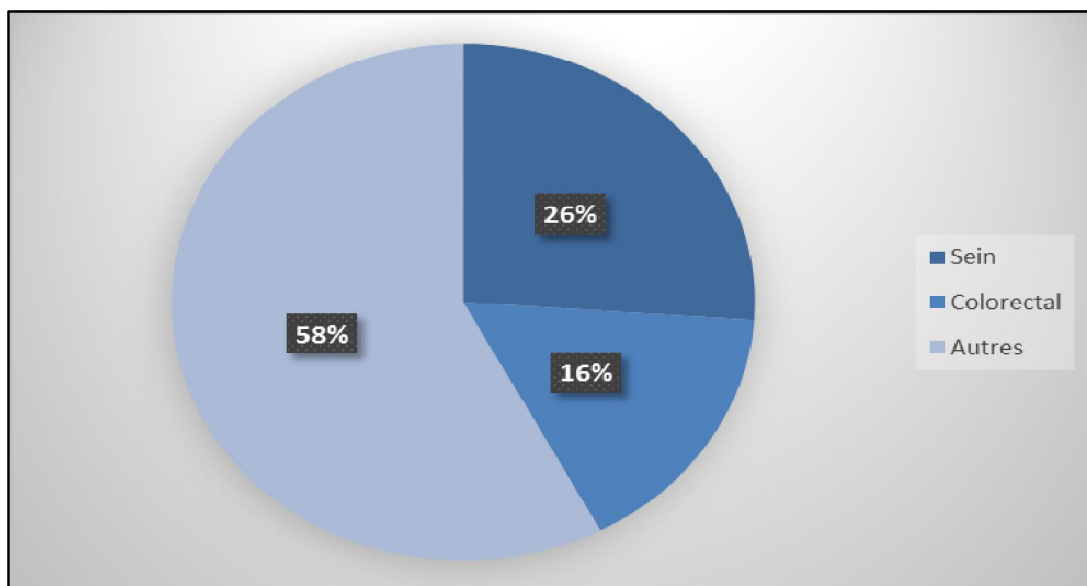
- **Test 1** : L'Analyse en Composantes Principales (ACP) est l'une des méthodes d'analyse de données multi variées ([www.xlstat.com](http://www.xlstat.com)), qui nous a permis de mettre en évidence une corrélation entre nos variables et de mettre en évidence seulement deux variables.
- **Test 2** : L'analyse de variance (ANOVA) est réalisée pour déterminer la signification des évolutions des paramètres biologique pendant la durée du traitement.

***Résultats***  
***et***  
***Discussion***

## I. Données épidémiologiques

### I.1. Incidence du cancer

Parmi les 1180 de cas cancéreux ,26% sont concernés par le cancer du sein et 16% par le cancer colorectal et 58% restants concernent tous les autres cancers (**Fig.17**). Le cancer du sein occupe la première place pour le sexe féminin, observation analogue à celle de l’OMS 2014.

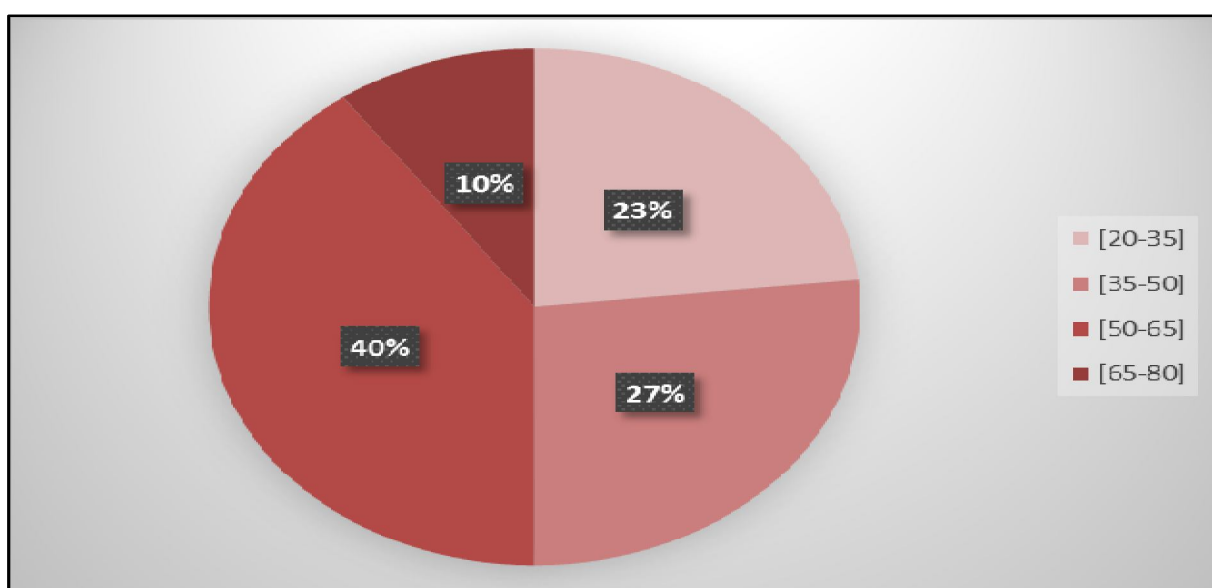


**Figure 17 :** Pourcentage de l’incidence du cancer du sein et cancer colorectal au regard de l’incidence totale des cancers (2016/2017).

### I.2. Le cancer du sein

#### ❖ Selon l’âge

L’âge de la population de notre série varie entre 20 et 75 ans, elle est subdivisée selon les classes d’âge d’amplitude 15 ans, représentées ci-dessous (**Fig. 18**).



**Figure 18 :** Répartition des patients de cancer du sein selon les tranches d’âge.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer est la tranche d'âge [50-65 ans] dont le cancer du sein représente 40 %. Plusieurs facteurs de risque pour expliquer l'incidence du cancer dans cette tranche d'âge :

- L'âge du 1<sup>er</sup> cycle menstruel : un niveau élevé d'œstrogène sur une longue période risque de transformer les cellules saines en cellules cancéreuses (**Liran F. et al., 2014**).
- L'obésité : stimule la protéine p53 qui à son tour active la voie FNkB pour la synthèse pro-inflammatoires (**Salaun H. et al., 2016**) d'où l'inflammation et cancer (**Meiqiong T. et al., 2017**).
- substitution hormonal : Les traitements hormonaux de la ménopause peuvent augmenter la densité des seins. (**Zhu H.H. et al., 2011**).
- Grossesse tardive : provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et prolifération rapide de l'épithélium (**Sally A. et al., 2014**).
- Allaitement : la lactation produit changements hormonaux endogènes réduction d'œstrogène et augmentation de la production de prolactine (**Anne Q.R. et al., 2012**).

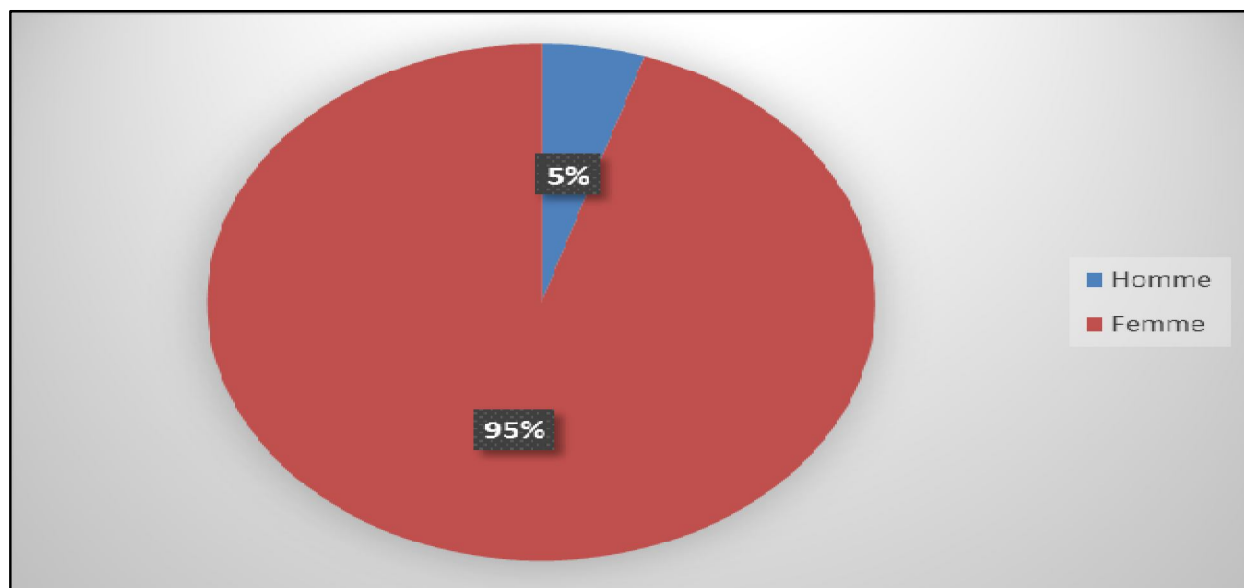
En plus de ces facteurs de risque, s'ajoute le stress oxydatif avec l'apparition des ROS qui s'accroît avec l'âge. Les ROS vont induire l'activation NF kb-dépendante qui va à son tour induire la synthèse cytokines pro-inflammatoires qui provoquent l'inflammation et les facteurs HIF1 qui conduisent à un cancer (**Lisanti M.P. et al., 2011 ; Meiqiong T. et al., 2017**).

Le risque de cancer du sein chez les jeunes femmes [20-35 ans] est peu élevé, environ 23 % des cas. Près de 27 % des cas de cancer du sein sont diagnostiqués avant 50 ans, environ 28% sont diagnostiqués après 65 ans. La tranche d'âge la plus représentative de diagnostic de cette pathologie varie entre [50-65] ans, observation conforté par l'étude de (**Zhu H.H. et al.,2011**).



❖ **Selon le sexe**

Le cancer du sein touche deux sexes à la fois mais avec une prédominance féminine (Fig.19).



**Figure 19 :** Répartition des patients atteints le cancer du sein selon le sexe.

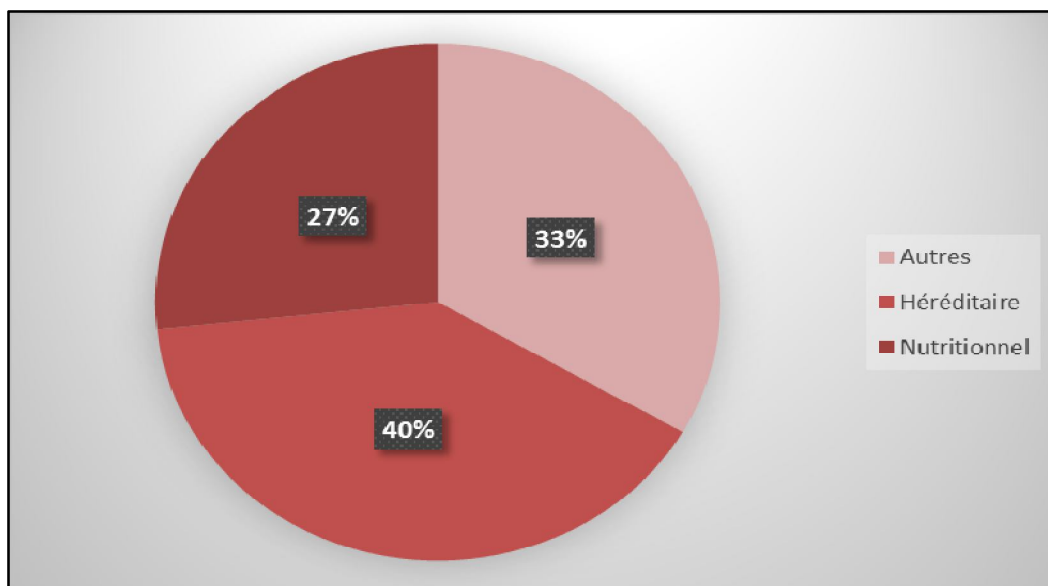
Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance féminine avec un taux de 95%. Chez le sexe masculin, l'incidence n'est que de 5%. Le cancer du sein touche plus particulièrement les femmes que les hommes. Selon (OMS 2015), cette prédominance féminine est due à plusieurs facteurs :

- L'âge : augmentation des stress oxydatif et perturbation endocrinienne (Liran F. et al., 2014).
- Le facteur génétique héréditaire : plus précisément la présence de certains gènes (BRCAI sur le chromosome 17 et BRCAII sur le chromosome 13).
- chromosome 13) (Buffard B. et al., 2012).
- Consommation de tabac et/ou d'alcool induisent un stress oxydatif et donc une inflammation puis un cancer (Lisanti M.P. et al., 2011 ; Meiqiong T. et al., 2017).
- La substitution hormonale : Les traitements hormonaux de la ménopause peuvent augmenter la densité des seins (Sarah M. et al., 2016).



❖ **Les facteurs du risque à l'origine du cancer du sein**

Plusieurs facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer un cancer du sein. (Fig.20).



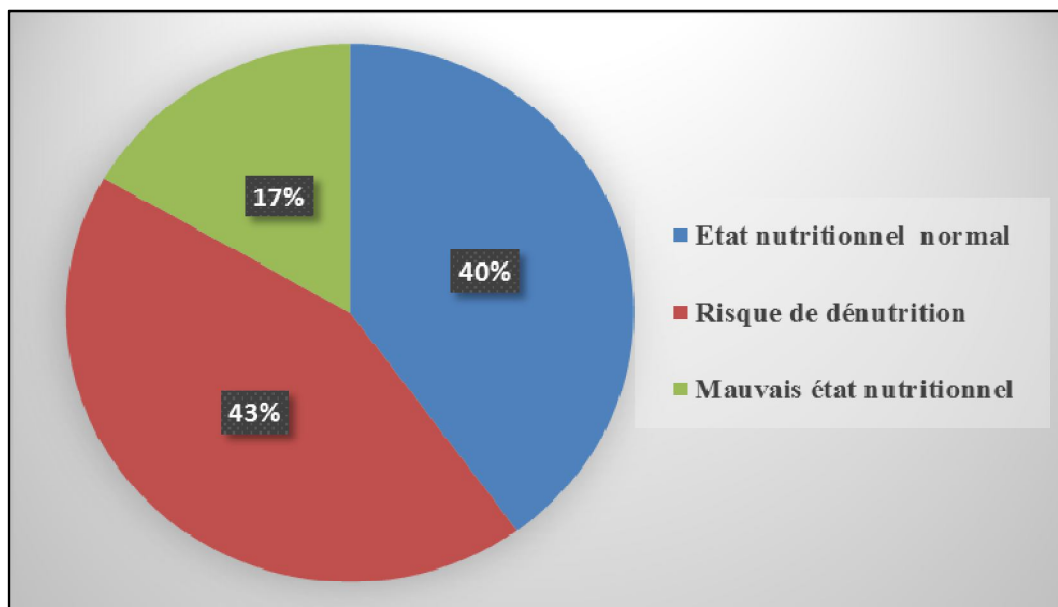
**Figure 20 :** Les facteurs de risque à l'origine du cancer du sein.

Selon nos estimations les risques se répartissent ainsi :

- **40 %** des cancers sont liés au facteur génétique où les mutations génétiques des facteurs BRCA1 ou BRCA2 sont responsables de 40% des cancers du sein (Wu.P. et al., 2008, Howell.A et al 2014).
- **27 %** des cancers sont liés au facteur diététique où l'hygiène de vie a des répercussions néfastes et déclenche le cancer et alimentation riche en acides gras saturés (OMS). Au contraire une alimentation riche en oméga 3, antioxydants par excellence, réduit le stress et donc le cancer (Société canadienne du cancer). L'alimentation anti-inflammatoire [oméga 3 (poissons, noix), polyphénols (fruits ; légumes), vitamines C et E (fruits, légumes) inhibe la COX2] et inhibe le stress oxydatif donc la voie NF kb (Meiqiong T. et al., 2017) . L'apport de micronutriments comme cofacteurs enzymatiques antistress, Se, Cu, Zn diminue le risque de développement du cancer (Kloubert V et Rink L., 2015).
- **33%** des cancers sont dus d'autres facteurs comme la sédentarité, produits cosmétiques.

❖ **L'état nutritionnel des patients atteints le cancer du sein**

Chez les patients cancéreux, la perte de poids, la perte d'appétit, un faible apport protéo-énergétique une mauvaise diète mal équilibrée contribuent à la survenue des complications lors du traitement (Fig.21).



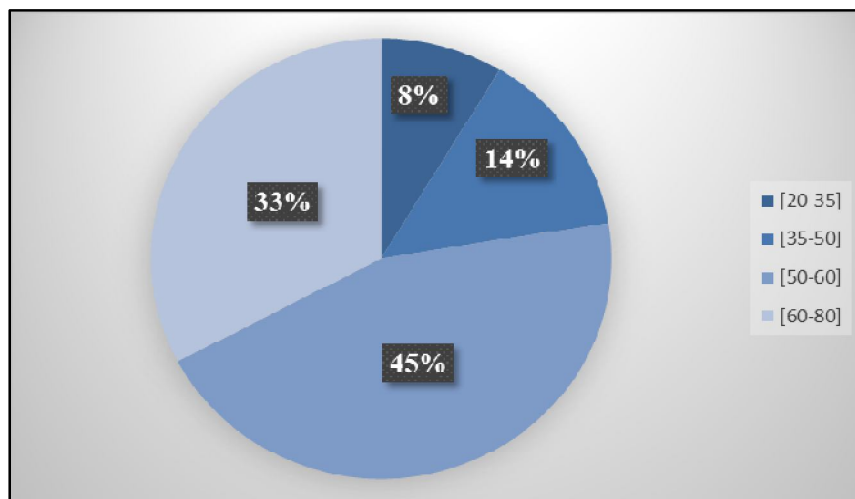
**Figure 21 :** Répartition des patients atteints le cancer du sein selon leur état nutritionnel.

Selon notre étude 43% des cas du cancer du sein ont un risque de développer une dénutrition. Les patients sont amaigris et potentiellement dénutri cette dénutrition résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins proteino-énergétique de l'organisme, un faible apport des macronutriments (Glucides,Protéine,lipides) et les électrolytes, les vitamines, les oligoéléments et l'eau sans oublier les effets secondaires des médicaments utilisés lors de la chimiothérapie tels que le manque d'appétit, le vomissements, l'anxiété, le stress etc. Ces données sont rapprochées des études rétrospectives de (Chaves M.R. et al., 2010., Georgia T. et al., 2014). Nous constatons que 40% des cas ont un état nutritionnel normal car ils ont un régime alimentaire végétarien un peu équilibré et 17% des cas ont un mauvais état nutritionnel dû au manque d'éléments essentiels à l'organisme (polyphénols, vitamine C et vitamine E dans fruits et légumes et oméga 3 dans le poisson, micronutriments, Se, Cu et Zn).

### 1.3. Le cancer colorectal

#### ❖ Selon l'âge

Dans notre série l'âge de la population varie entre 20 et 80 ans, elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 15 ans. Nos résultats obtenus sont représentés ci-dessous (Fig.22).

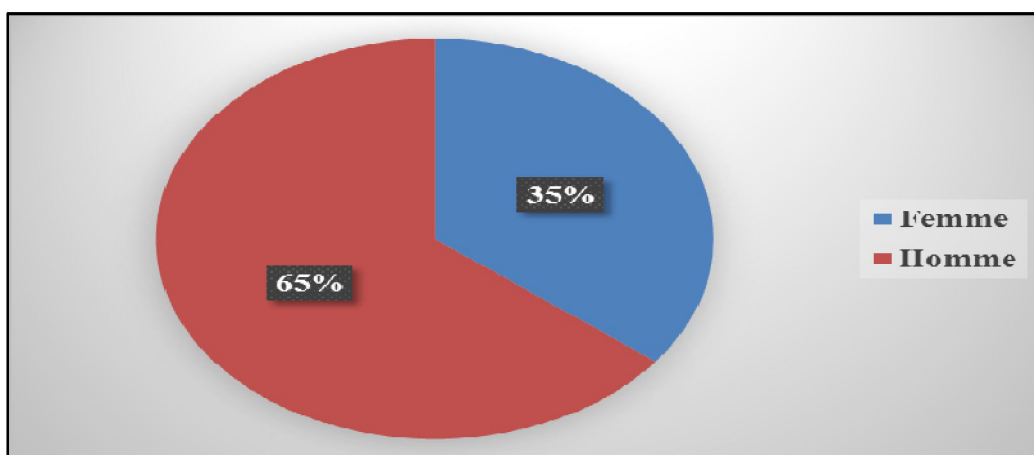


**Figure 22 :** Répartition des patients du cancer colorectal selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer colorectal est la tranche [50-60] soit de 45% et vient ensuite la tranche d'âge [60-80] soit de 33% et enfin les autres tranches à faibles taux : 14% pour la tranche [35-50] et 8% pour la tranche [20-35]. Cette incidence selon ces tranches d'âge est retrouvée dans l'étude de (Hongjin S. et al., 2013).

#### ❖ Selon le sexe

Le cancer colorectal touche les deux sexes (Femmes et Hommes) mais le sexe masculin est plus touché que le sexe féminin (Fig.23).



**Figure 23:** Répartition des patients atteints le cancer colorectal selon le sexe.

Cette prédominance masculine de 65%, est rapportée dans d'autres études (Benelkhaiat R. et al. 2010, Tabibel S. et al., 2014 ; Sedkaoui C.etal., 2015 et Djebli I. et al., 2016). Ce résultat peut être expliqué par

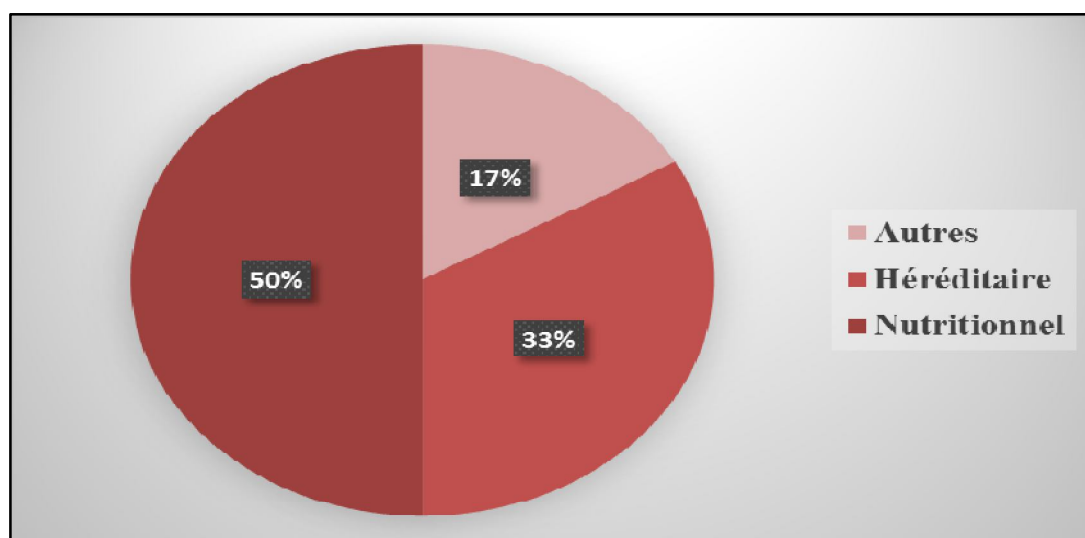
la consommation de tabac chez les hommes algériens notre MNA (Meiqiong T. et al., 2017). Chez la gent féminine, l'incidence du cancer est de 35%.

Plusieurs, facteurs expliquent l'incidence du cancer chez la gent masculine :

- Le tabagisme : la nicotine du tabac stimule la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose des cellules T8 ainsi que la surexpression des gènes impliquant dans la voie PI3K/AKT, gènes Akt et gènes ERK (Cucina A. et al., 2012 ;Qtani et al., 2013).La consommation de tabac, augmente également le stress oxydatif qui stimule le cancer (Lisanti M.P. et al., 2011 ; Meiqiong T. et al., 2017).
- La consommation de boissons alcoolisées : l'alcool peut nuire à l'absorption des éléments.(Rehm J., 2011).
- L'obésité : L'hyperinsulinisme est responsable d'une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques à l'hormone de croissance GH ce qui permet la production de l'IGF1, le taux de l'IGF1 libéré dans le plasma est proportionnel à l'IMC et au taux d'insuline (Salaün H. et al., 2016).
- Alimentation riche en graisses, en sucres raffinés et en protéines animales, associée à un faible niveau d'activité physique favorisant le survenue de polype (Bouffard B. et al., 2012).
- La présence des maladies inflammatoires ex : maladie de Crohn, colite ulcéreuse (Nutrition et cancer colorectal, éducation à la santé du CHUM 2011).
- Présence de tumeur bénignes polypes (Nutrition et cancer colorectal, éducation à la santé du CHUM 2011).
- Les protéines animales cet impact est dû à une hausse quantité de l'IGF1, l'action de cet hormone est endommage l'ADN des cellules, accélère le vieillissement et aussi favorise le cancer en stimulant la prolifération (cancéreuses [www.richardbeliveau.com](http://www.richardbeliveau.com))

### ❖ Les facteurs du risque à l'origine du cancer colorectal

Plusieurs facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer le cancer colorectal mais la nutrition et l'hérédité sont les deux principaux facteurs de risque(Fig.24).



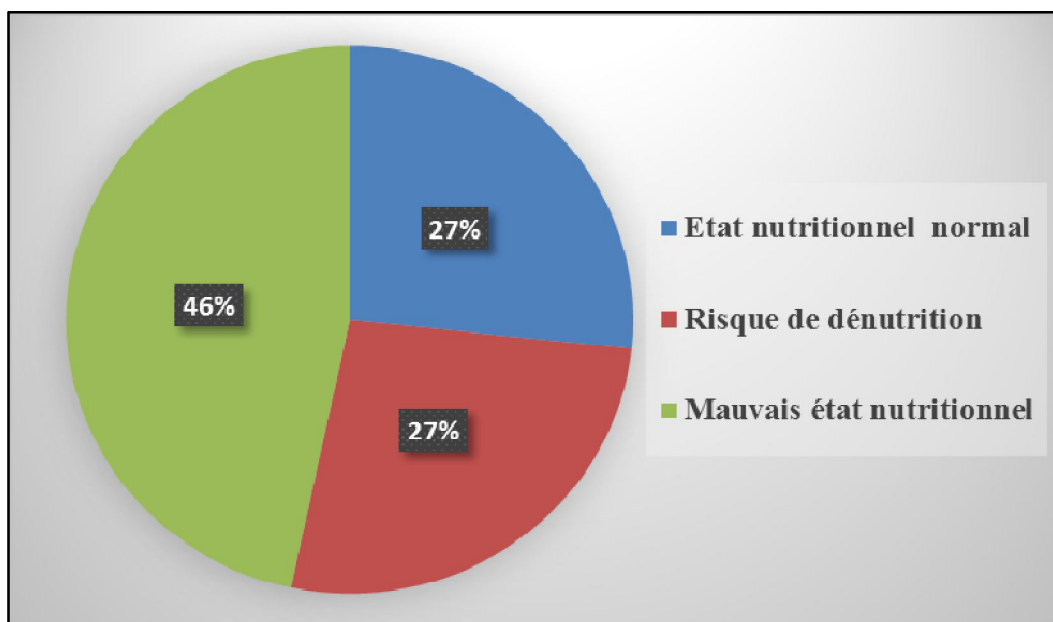
**Figure 24 :** Les facteurs du risque à l'origine du cancer colorectal.

Les facteurs qui influent le cancer colorectal se répartissent ainsi selon notre étude :

- **50%** des cas sont liés à la nutrition : des études suggèrent que l'alimentation pourrait influencer le développement du cancer colorectal à la hauteur de consommation de viande rouge, les radicaux libres se forment lorsque on digère la viande rouge ceux-ci peuvent causer à long terme des dommages aux cellules saines (**Nutrition et cancer colorectal, éducation à la santé du CHUM 2011**), la baisse de prises de fruits et de légumes donc un apport faible des fibres (**Bouffard B. et al., 2012**) et l'alimentation riche en graisses en sucres raffinés et en protéines animales associée à un faible niveau d'activité physique. Le tabac et l'alcool pourraient également jouer un rôle néfaste, le premier en favorisant la survenue de polypes, le second en contribuant à l'augmentation de leur taille (**Bouffard B. et al., 2012**).
- **17 %** des cas sont liés à des facteurs génétiques : l'étude de (**KorgW.J. et al.,2010**) montre un risque très élevé pour les antécédents familiaux de premier degré de développer une tumeur colorectale avec une polypose adénomateuse familiale.

❖ **L'état nutritionnel des patients atteints le cancer colorectal**

La survenue d'un cancer colorectal en fonction de l'état nutritionnel est présentée dans la figure (Fig.25).



**Figure 25 :** Répartition des patients atteints le cancer colorectal selon leur état nutritionnel.

Selon, notre étude la répartition est ainsi :

- **46%** des cas du cancer colorectal ont un mauvais état nutritionnel : les patients sont amaigris et dénutris suite à un déséquilibre entre les apports et les besoins proteino-énergétique de l'organisme, une faible consommation des fruits et de légumes donc des apports faible en fibres, en macronutriments (Glucides, Protéine, lipides), en micronutriments (électrolytes, vitamines, oligoéléments) et en eau. A cela, s'ajoutent les secondaires de la chimiothérapie qui entraînent un manque d'appétit, des vomissements, une anxiété, un stress(Chaves M.R. et al.,2010 ; GerrgiaT. et al., 2014).
- **27%** des cas ont un état nutritionnel normal car ils ont un régime alimentaire végétarien un peu équilibré
- **17%** des cas ont un mauvais état nutritionnel dû à une mauvaise diète non équilibrée (HongjiniS et al 2013).

Bien que les essais cliniques soient utilisés pour déterminer des protocoles de traitement de chimiothérapie efficaces et de la thérapie ciblée ils sont limités en raison de leur coût élevé, du temps d'essai et des effets néfaste de chimiothérapie. La modélisation mathématique (statistique) est une alternative à faible coût pour l'évaluation des différentes stratégies de manière plus efficace en

décrivant les relations quantitatives entre plusieurs protocoles vis-à-vis l'évaluation des paramètres sanguins au cours de la thérapie. Cette modélisation nous renseigne sur la performance des plans de traitements optimaux.

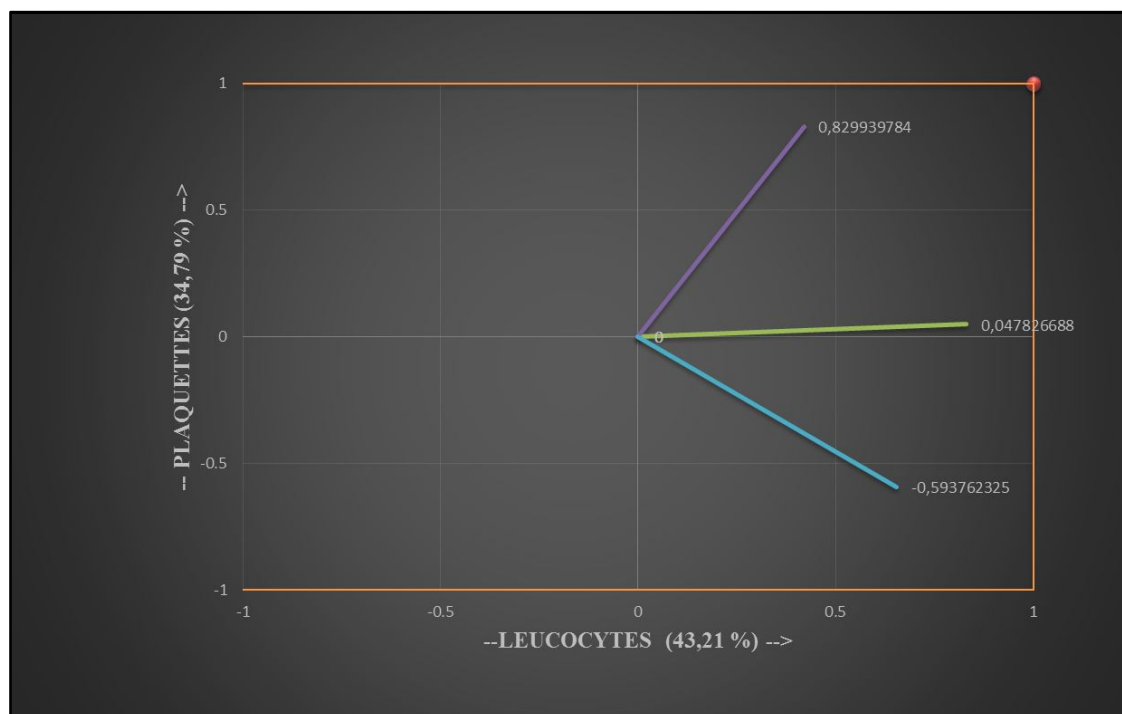
## 2. Traitement statistique et validation des résultats

- **Traitement du cancer du sein**

**Tableau 8 :** Matrice de corrélation des paramètres biologiques.

	Leucocytes	Hémoglobine	Plaquettes
Leucocytes	<b>1</b>	0.186	0.257
Hémoglobine	<b>0.186</b>	1	-0.046
Plaquettes	<b>0.257</b>	<b>-0.046</b>	1

La mesure de la corrélation linéaire entre les variables se fait alors par le calcul du coefficient de corrélation linéaire, noté  $r$ . Ce dernier est compris entre  $-1$  et  $1$ , plus le coefficient est proche des valeurs extrêmes  $-1$  et  $1$ , plus les variables sont corrélées. D'après la matrice ci-avant on observe une corrélation entre les leucocytes ( $r=1$ ) et les plaquettes ( $r=0.257$ ). La variable « l'hémoglobine » est à exclure car la valeur de  $r$  est trop faible ( $0.186$ ).



**Figure 26 :** Graphique de corrélation des paramètres biologiques.

Le premier graphique particulier à la méthode « ACP » est le graphique des corrélations qui correspond à une projection des variables initiales sur un plan à deux dimensions constitués par les

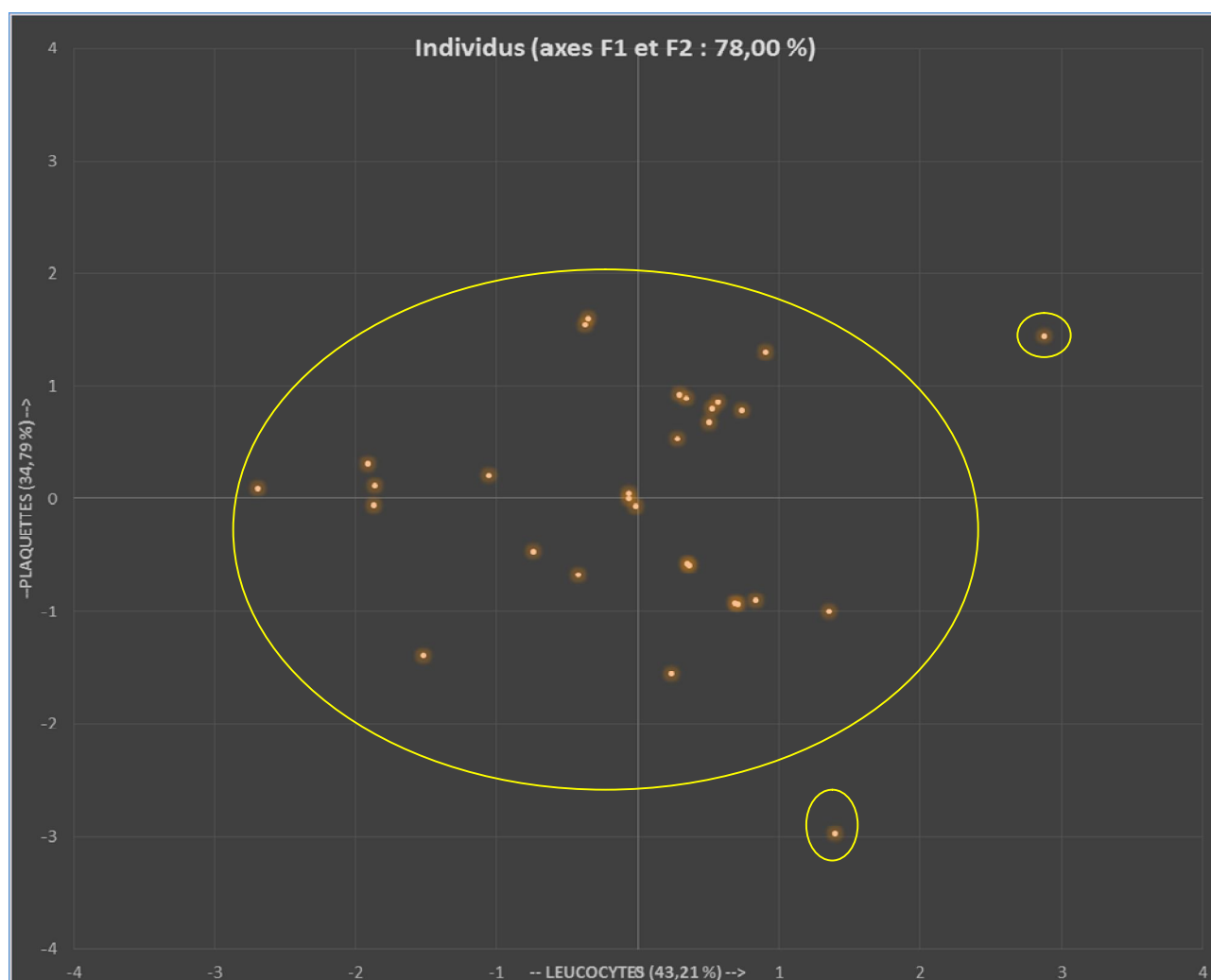
deux premiers facteurs « leucocyte sur l'axe F1 » et « plaquettes sur l'axe F2 » (voir ci-dessus), variables significatives.

Dans notre étude, nous pourrions déduire que :

- La valeur 0.047, qui représente les leucocytes est corrélée avec la valeur 0.82 qui représente les plaquettes.
- Les valeurs -0.59 et 0.047 représentant la variable « l'hémoglobine » prouvent une corrélation négative.

Ce graphique nous confirme le choix des deux paramètres biologiques (qui vont refléter le mieux, l'efficacité des trois schémas de chimiothérapie utilisés dans notre étude).

Le graphique ci-dessous correspond à l'un des objectifs de l'ACP. Il permet de représenter les individus sur une carte à deux dimensions, et ainsi d'identifier les groupes d'individus ayant pris des valeurs proches sur certaines variables.



**Figure 27 :** Représentation des individus traités par différents protocoles thérapeutiques.



La majorité des individus sont cumulés au centre du graphique sauf quelques individus dispersés (Fig.27). La population regroupée au centre du graphique est composée d'individus homogènes, probablement, traités par différents protocoles de chimiothérapie et thérapie ciblée mais ont réagi avec la même efficacité.

• **Traitement du cancer colorectal**

Dans le premier test ACP que nous avons utilisé pour l'analyse des données de notre étude, une matrice de corrélation entre les trois variables étudiées (leucocytes, hémoglobines, plaquettes), est établie par le logiciel « XLSTAT »

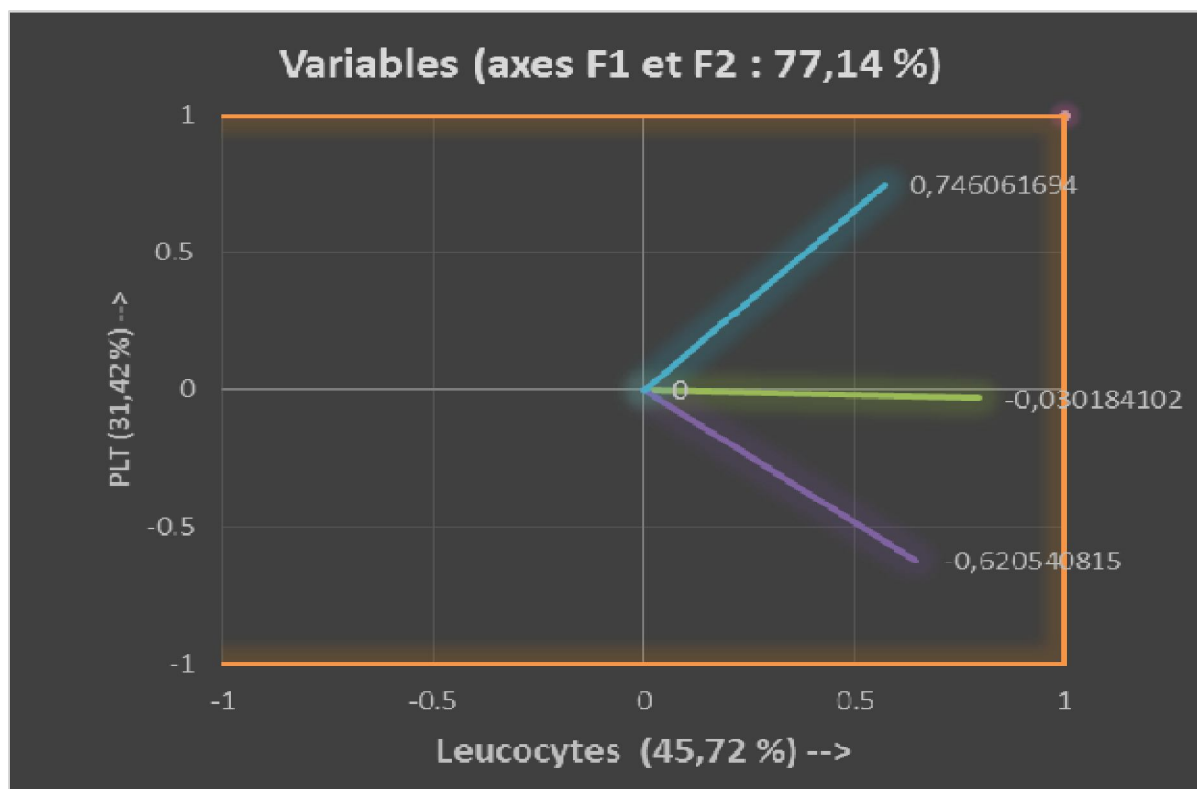
La corrélation entre deux ou plusieurs variables aléatoires, étudie l'intensité de la liaison qui lie les variables entre elles.

**Tableau 9 :** Matrice de corrélation des paramètres biologiques.

	Leucocytes	Hémoglobine	Plaquettes
Leucocytes	<b>1</b>	0.261	0.220
Hémoglobine	<b>0.261</b>	1	0.085
Plaquettes	<b>0.220</b>	<b>0.058</b>	1

La mesure de la corrélation linéaire entre les variables se fait alors par le calcul du coefficient de corrélation linéaire, noté r, ce dernier est compris entre -1 et 1, Plus le coefficient est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus les variables sont « fortement corrélées » (wikipedia 2017).

D'après la matrice ci-avant, on observe une forte corrélation entre les leucocytes ( $r = 1$ ) et les plaquettes ( $r = 0.261$ ). La troisième variable « l'hémoglobine » fait l'objet d'une exclusion.



**Figure 28 :** Graphique de corrélation des paramètres biologiques.

Le premier graphique particulier à la méthode « ACP » est le graphique des corrélations qui correspond à une projection des variables initiales sur un plan à deux dimensions constitué par les deux premiers facteurs :

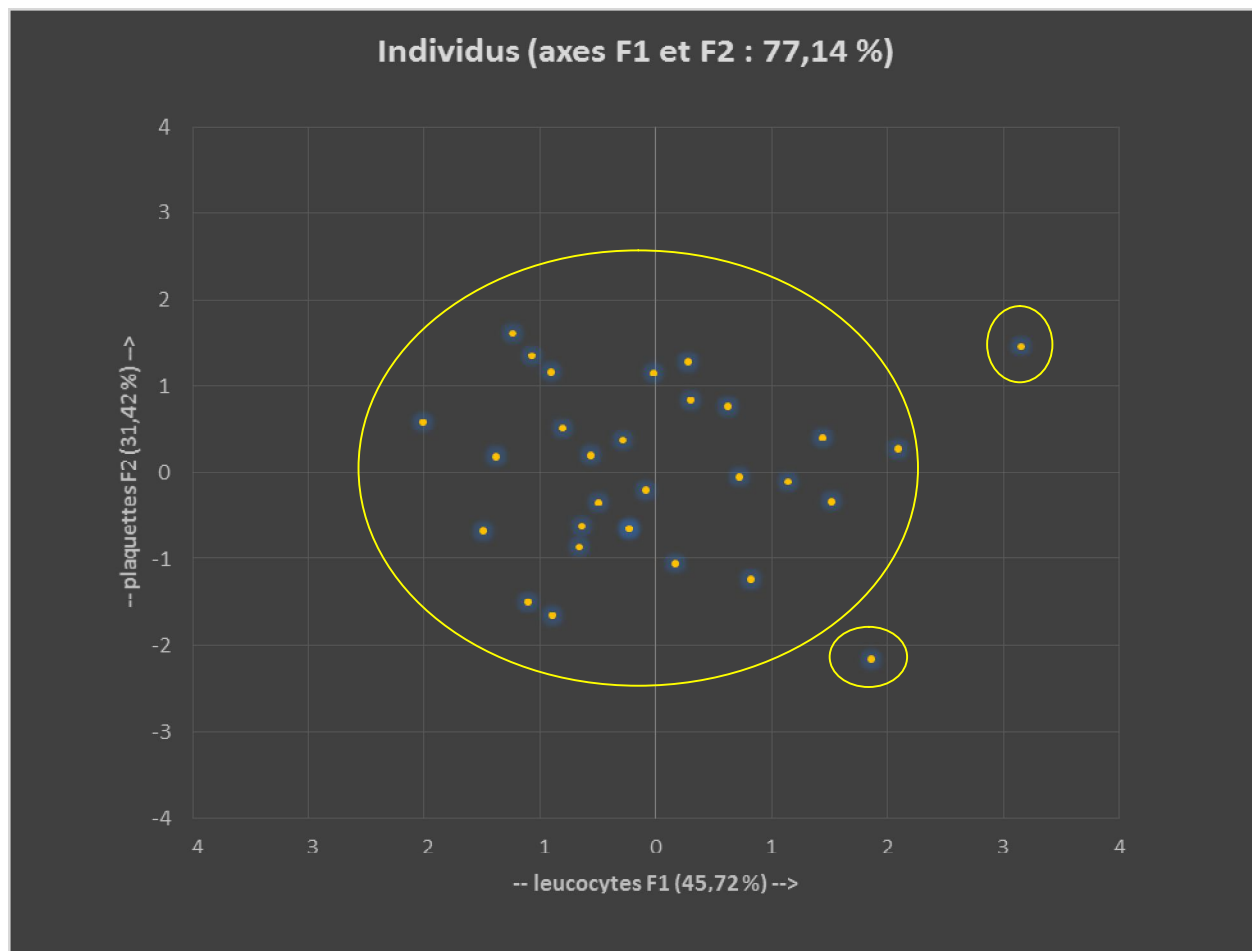
« Leucocyte sur l'axe F1 » et « plaquettes sur l'axe F2 » (voir ci-dessus).

Dans notre étude, nous pourrions déduire du graphique ci-dessus que :

- La valeur -0.03, qui représente les leucocytes négativement corrélés avec la valeur -0.621, qui représente les plaquettes.
- La valeur -0.621 et 0.74 qui représentent l'hémoglobine sont non corrélés.
- Les valeurs -0.03 et 0.74 sont non corrélés.

Ce graphique nous confirme le choix des deux paramètres biologiques qui vont refléter le meilleur traitement.

Le graphique ci-dessous correspond à l'un des objectifs de l'ACP. Il permet de représenter les individus sur une carte à deux dimensions, et ainsi d'identifier les groupes d'individus ayant pris des valeurs proches sur certaines variables.



**Figure 29 :** Représentation des individus traités par différents protocoles thérapeutiques

Un nombre important d’individus est cumulé au centre du graphique sauf pour quelques individus dispersés (**Fig.29**). La population regroupée au centre du graphique est composée d’individus homogènes qui ont probablement été traités par différents protocoles de chimiothérapie et par la thérapie ciblée mais ont réagi avec la même efficacité.

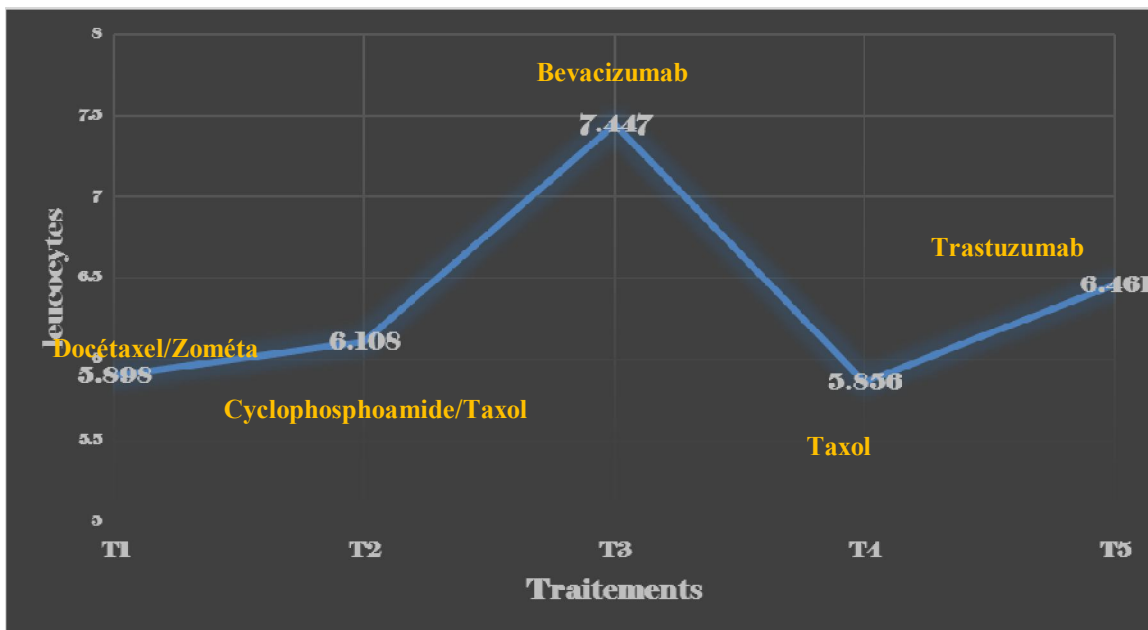
Des protocoles sont préparés pour le cancer du sein

**Tableau 10 :** Dosage des médicaments

Traitements	Dosage
Docétaxel	160 mg
Zométa	4 mg
Cyclophosphamide	50 mg
Epirubicine	40 mg
Bevacizumab (Avastin)	100 mg
Taxol	160 mg
Taxol	160 mg
Trastuzumab (Herceptine)	440 mg

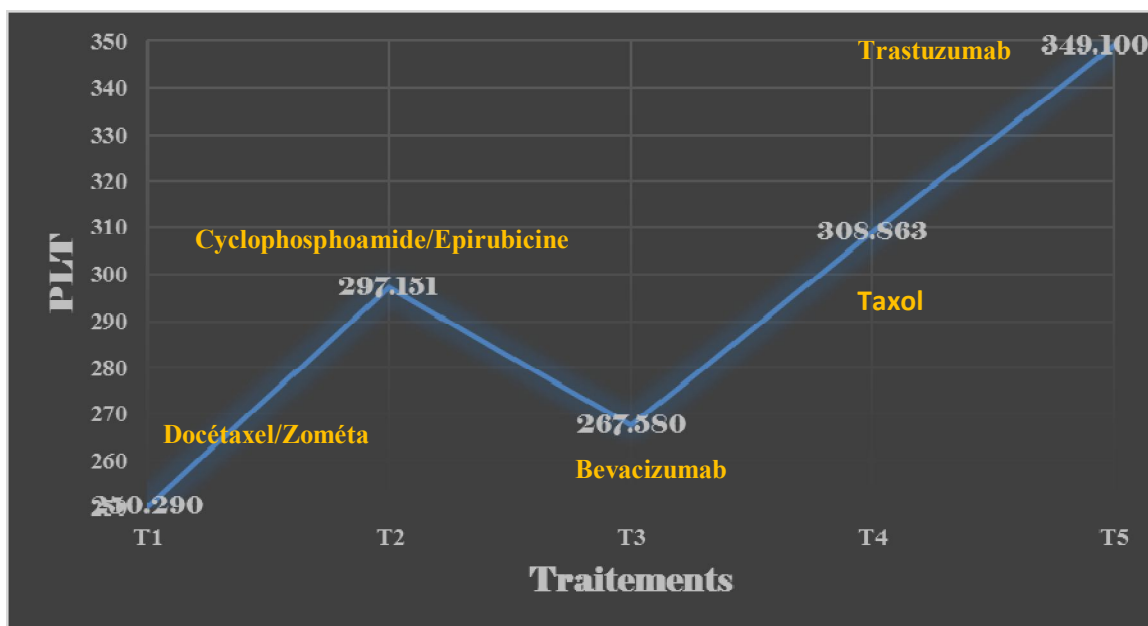
Après l'administration des différents traitements, les résultats sont présentés par le graphe ci-dessous (Fig.30) pour déterminer l'efficacité des traitements administrés selon les deux paramètres biologiques choisis (Leucocytes/PLT).

- En fonction des leucocytes



**Figure 30 :** l'efficacité des traitements selon les leucocytes.

- En fonction de plaquettes



**Figure 31 :** L'efficacité des traitements selon les plaquettes.

Les patients ayant reçu le traitement combiné de la chimiothérapie (Cyclophosphamide/Epirubicine, Docétaxel/Zométa), après un dosage répétitif de ces traitements, on observe que les patients reçu ce type du traitement ont un taux faible taux de leucocytes et de plaquettes car ces médicaments vont

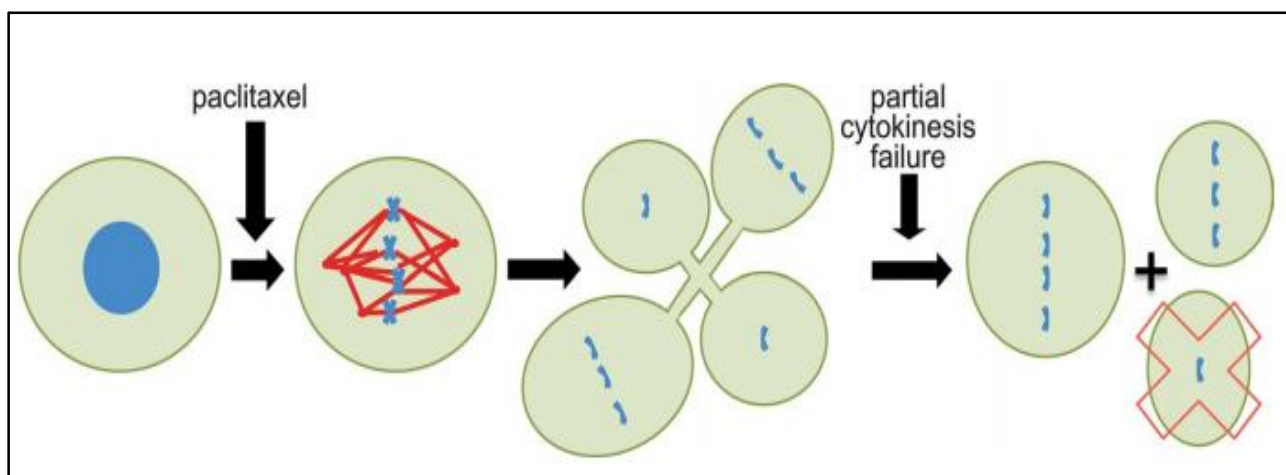
attaquer les cellules cancéreuses et en même temps les cellules saines de l'organisme et une dépression médullaire visant surtout les leucocytes. Ces traitements ont une forte toxicité aux cellules sanguines, résultats sont similaires à ceux de (Cohu P.H. et al.,2001 ; de Vici P. et al., 2012 et de Janni W. et al., 2016).

Le taxol est considéré comme le produit le plus promoteur et n'a pas un effet hémato toxique par son origine naturelle. Cependant, jusqu'à récemment, aucune preuve n'indique que ces effets étaient cliniquement pertinents. La perception dominante, de loin, est son effet anti tumoral. Les effets du Taxol se produisent en raison de sa capacité à arrêter les cellules dans la métaphase sur les broches bipolaires. L'arrêt mitotique induit par le Taxol (Paclitaxel) se produit en raison de l'activation du point de contrôle mitotique (également appelé point de contrôle de l'assemblage de la broche) et n'a pas un effet remarquable d'hémathotoxicité (Beth A.W., 2014).

Les anticorps monoclonaux Bavacizumab et Herceptine n'ont aucun effet indésirable sur les cellules sanguines parce que ces derniers vont directement cibler les cellules cancéreuses et n'affectent pas les cellules saines de l'organisme. Des études ont démontré que le Bevacizumab réduit la synovite, la formation d'ostéophyte et la dégradation du cartilage (Munetaka Y. et al., 2014), empêche l'interaction du VEGF avec ses récepteurs (Flt-1 et KDR) à la surface des cellules endothéliales. Cela empêche la prolifération des vaisseaux sanguins et le retard de réponse à la croissance tumorale métastatique. L'Herceptine n'a aucun effet secondaire sur l'organisme.(Fig.30 ; Fig.31).

### 3. Mode d'action des médicaments

#### 3.1. Le Taxol (Paclitaxel)

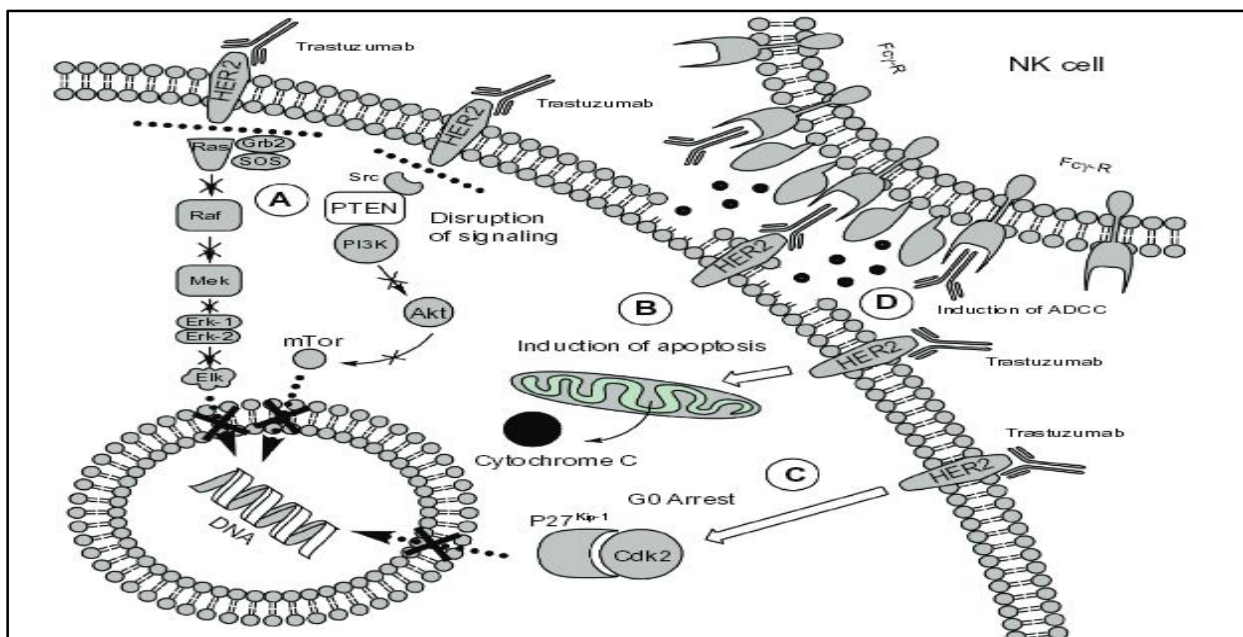


**Figure 32:** Mécanisme d'action de Taxol (Beth A.W., 2014).

Les concentrations cliniquement pertinentes de Taxol tuent les cellules tumorales en induisant des divisions multipolaires. Les cellules qui entrent dans la mitose en présence de concentrations de Taxol équivalentes à celles des tumeurs du sein humain forment des broches anormales qui contiennent des pôles de broche supplémentaires. Plutôt que de monter un arrêt mitotique à long terme, ces cellules

pénètrent dans l'anaphase et divisent leurs chromosomes dans plusieurs directions. Cependant, une partie des sillons cytotinétiques échouent souvent et deux ou trois cellules filles sont généralement produites. La ségrégation chromosomique est randomisée en raison d'une division multipolaire suivie d'une rupture partielle de cytokines. Les cellules filles résultantes sont aneuploïdes et une partie de ces décès (X rouge), probablement en raison d'une perte d'un ou plusieurs éléments chromosomiques essentiels (Beth A.W., 2014).

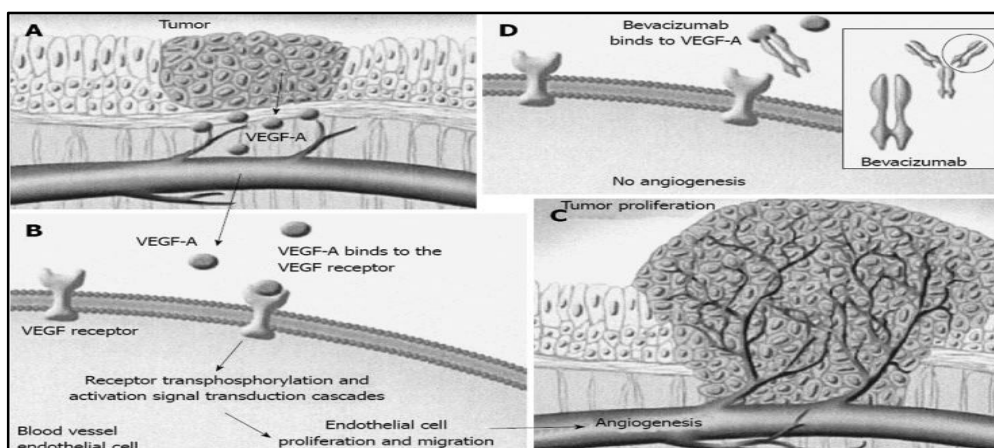
### 3.2. Herceptine



**Figure 33:** Mode d’action de Trastuzumab (Milani A. et al., 2011).

Le trastuzumab peut perturber la signalisation à travers les voies de signalisation PI3K / Akt et MAPK ; provoque une perturbation de la liaison de Src à HER2, permettant à PTEN d’inhiber Akt qui induit l'apoptose des cellules cibles et l’arrêt du cycle cellulaire en phase G0-G1, via la modulation de la dépendance cycline Kinase CDK (Milani A. et al., 2011).

### 3.3. Bevacizumab



**Figure 34 :** Le processus de l’angiogènèse et mode d’action de Bevacizumab (Pavlidis T.E., 2013).

- **A:** Les cellules malignes sécrètent le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) -A;
- **B:** Il est incorporé avec ses récepteurs tyrosine kinase (VEGFR), favorisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales;
- **C:** Cela conduit à une augmentation de l'angiogenèse induite par la croissance tumorale;
- **D : Bevacizumab** est combiné avec le VEGF-A formant une nouvelle grande molécule qui n'a pas la capacité de se lier avec ses récepteurs ; évitant ainsi son incorporation et son action, elle inhibe alors l'angiogenèse (**Pavlidis T.E et Pavlidis E.T., 2013**).
- **Homogénéité des variances**

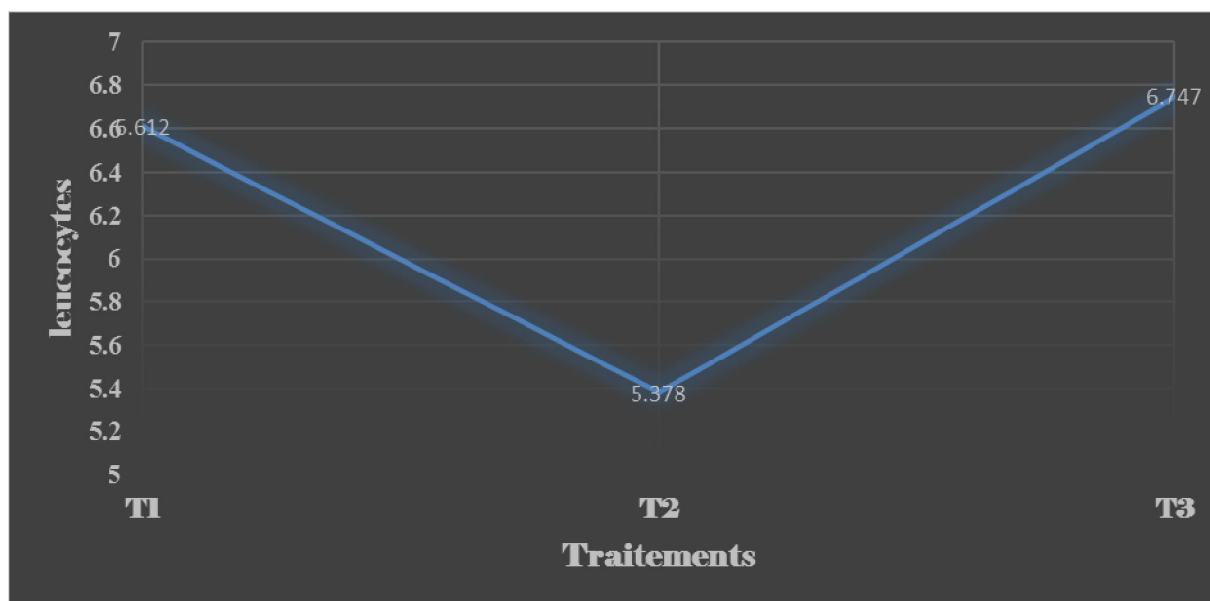
Selon le teste de « Fisher »; Etant donné que  $F > P$  on accepte  $H_1$  qui signifie qu'au moins l'une des variances est différente des autres, par conséquent il est possible de comparer les moyennes des différents protocoles.

Enfin, nous allons pouvoir répondre à notre question initiale : y a-t-il une différence significative entre les trois protocoles ? (voir tableau ci-dessus).

**Tableau 11 :** Dosage des médicaments

Traitement 1	Traitement 2	Traitement 3
Oxaliplatine	Oxaliplatine	Irinotécane
Xeloda	Xéloda	Xéloda
5FU	Taxotère	5FU

• En fonction des leucocytes



**Figure 35 :** Efficacité des traitements du cancer du côlon en fonction du taux de leucocytes.

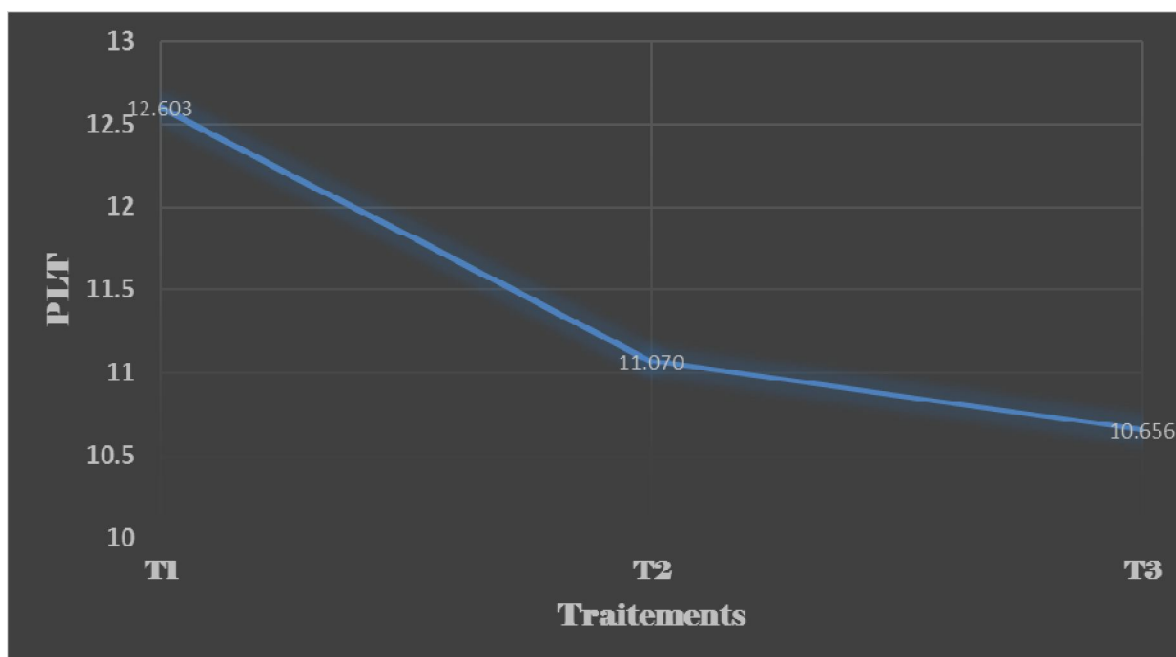
Il y a une différence spectaculaire entre l'efficacité du T1 avec un taux de leucocytes de  $(6.6 \cdot 10^3 \mu\text{L})$  et celle du T2 avec un taux de leucocytes de  $(5.37 \cdot 10^3 \mu\text{L})$ .

- On observe aussi une différence significative entre l'efficacité du T3 avec un taux de leucocytes de  $(6.74 \cdot 10^3 \mu\text{L})$  vs T2.
- On retient aussi du graphe que le protocole le moins efficace est le protocole T2.
- On constate aussi que le protocole le plus efficace est le protocole T3. Cette observations est analogues à celle de l'étude (Tournigand et al.,2004)qui déclare que l'Irinotécan est une molécule qui a fait la preuve de son efficacité particulièrement dans des protocoles de son association avec le 5-FU et le Xéroda, Ces protocoles chimio thérapeutiques ont permis l'augmentation du taux de réponse au traitement jusqu'à 35 % - 50 %.

Dans une autre étude il a été montré que le taux de survie globale des patients augmente de façon significative avec l'utilisation d'Irinotécan et d'Oxaliplatine quelles que soient leur combinaison (Grothey et al., 2005).



- **En fonction des plaquettes**



**Figure 36 :** Efficacité des traitements en fonction de taux des plaquettes.

Les observations à ce niveau sont controversé pour le troisième protocole or le protocole provoque une toxicité aiguë qui se manifeste en une thrombopénie chez les patients qui ont été traité par ce protocole chimio-thérapeutique.

- **Discussion des résultats de la partie statistique**

L'association de plusieurs molécules dans un protocole chimio thérapeutique représente le point fort du traitement du cancer colorectal. Elle peut être responsable d'une augmentation du taux de réponse, ainsi que d'une augmentation de la survie des patients.

En effet, il y a une grande variabilité entre les individus en termes d'efficacité et de toxicité des patients traités avec différentes molécules anticancéreuses. Cette variabilité peut s'expliquer, en partie, par la variabilité génétique, des enzymes, du métabolisme, des transporteurs, des récepteurs ou des gènes cibles des molécules anticancéreuses (Evans et al., 1999).

Toutefois, avec les progrès dans la compréhension des voies moléculaires impliquées dans l'apoptose, la réparation de l'ADN, les mécanismes de réplication et de la cancérogenèse, ceux-ci confirment que la croissance des tumeurs est un processus complexe résultant des interactions de plusieurs voies moléculaires. Ce processus ne peut pas donc être caractérisé par un seul marqueur.

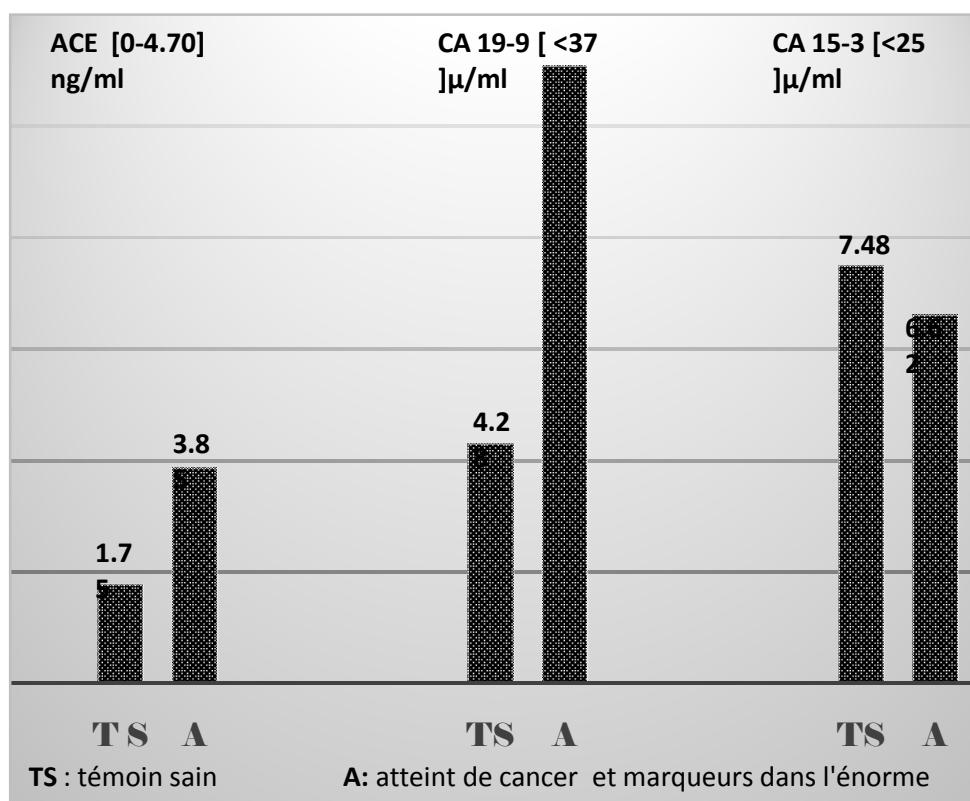
-L'Irinotécan a été documentés comme déclencheurs de thrombocytopénie aiguë à médiation immunitaire lors d'une exposition répétée à cet agent chimio thérapeutique (Bozec L. et al.,1998).

La tendance connue de cette classe de médicaments à provoquer une thrombocytopénie est liée à la suite de l'envahissement de la moelle causée par des anticorps plaquettaire dépendant de la drogue.

-L'Irinotecan est métabolisé par son métabolite actif, le SN-38, qui est 1000 fois plus actif que le médicament non modifié. (Barry C. et al., 2014).

#### 4. Marqueurs tumoraux des cancers

Dans notre étude, nous avons quantifié l'expression de quelques marqueurs tumoraux moléculaires chez les patients atteints de cancer colorectal et du cancer du sein noté (A) comme étant utiles à la détection, diagnostic et suivi de l'état des patients, en les comparant à des témoin sain noté (TS) pour évaluer leur utilité en tant que marqueurs de diagnostic différentiel des tumeurs malignes.



**Figure 37 :** La non spécificité des marqueurs tumoraux

La présence éventuelle des marqueurs tumoraux dans le plasma ou le sérum simplifie énormément le diagnostic, mais durant notre stage nous avons observé que 60% des patients diagnostiqués ont une présence de l'anomalie malgré l'absence du marqueur sérique spécifique aux carcinomes détectés.

- L'antigène ACE est présent dans le plasma de plus de 80% des cancers colorectaux Métastatiques et environ 50% des non métastatiques. De plus, l'ACE peut être détecté dans 12% des cancers du sein non métastatiques et 35 à 40% dans des cancers en phase métastatique. L'élévation d'ACE sérique est corrélée à la progression tumorale (Lumachi F.2004 ; Jung M. 2009)
- Le CA15-3 est largement utilisé comme un marqueur tumoral pour les cancers du sein. Son taux sérique augmente à la phase métastatique (50-80%) (Bensouda Y. 2009 ; Martin A. 2006).

- Le CA 19-9 est un marqueur potentiellement utile dans les cancers colorectaux. Néanmoins, sa sensibilité est inférieure à celle de l'ACE aux différents stades de la maladie.

Cependant, il semble que ces marqueurs manquent de spécificité et de sensibilité or ils n'apparaissent dans le sérum qu'à un stade métastatique.

Actuellement, le CA15-3 et le CA19-9 ne sont pas recommandés pour le diagnostic de cancer du sein, et sont insuffisants pour une utilisation en routine dans la pratique clinique, son application principale est de surveiller la réponse au traitement chez les patients atteints d'un cancer métastatique.

Le diagnostic peut être d'autant plus intéressant par l'utilisation des techniques moléculaires en plus de l'examen standard de cytopathologie.

Enfin, ces marqueurs sont fiables en termes de contrôle pronostique pour suivre les patients et l'efficacité des traitements administrés ou comme marqueur d'invasion métastatique.

### **4.1. Marqueurs précoces**

Pour le cancer du sein HP1a

Pour le cancer colorectal KRAS

## **5. Nutrition artificielle**

Un mode d'alimentation qui remplace partiellement ou totalement l'alimentation normale chez les patients ne pouvant pas s'alimenter par la bouche. Les compléments nutritionnels oraux ce sont des aliments diététiques industriels destinés à des fins médicales, ils existent sous différentes formes (hyper énergétique, hyperprotéique avec ou sans fibres). Il existe deux types de nutrition artificielle : la nutrition entérale, par sonde et la nutrition parentérale, par voie intraveineuse. Chez les patients non dénutris, la nutrition artificielle systématique n'est pas recommandée.

Cette supplémentation est donnée aux patients dénutris ou ayant des problèmes digestifs au niveau de l'hôpital militaire (HMURC).

### 5.1. Supplémentation par voie orale

- **Fortimel** (protein 200 ml) est un complément nutritionnel oral hyperprotéique et hyper énergétique.



**Figure 38 :** Supplémentation en protéine (Nutricia AdvancedMedical Nutrition).

- **Composition**

Eau, protéines de lait de vache, dextrine-maltose, sucre, huiles végétales (colza, tournesol), orthophosphate de magnésium, émulsifiant (lécithine de soja), arôme (vanille), chlorure de choline, L-ascorbate de sodium, citrate de potassium, orthophosphate di-potassique, lactate ferreux, acétate de DL- $\alpha$ -tocophérol, colorant (curcumine), acétate de rétinol, gluconate de cuivre, sulfate de zinc, sulfate de manganèse, D-pantothénate de calcium, sélénite de sodium, D-biotine, chlorure de chrome, cholécalférol, chlorhydrate de thiamine, acide ptéroylmonoglutamique, chlorhydrate de pyridoxine, nicotinamide, iodure de potassium, riboflavine, molybdate de sodium, fluorure de sodium, cyanocobalamine, phytoménadione. Cette supplémentation est disponible sous différents arômes.

A travers cette composition du **Fortimel** c'est aliment complément renfermant tous les constituants énergétiques et non énergétiques nécessaires au fonctionnement normal des cellules de l'organisme.

- **Graviola**, un fruit exotique cultivé surtout dans les pays d'Amérique du sud. Ils consomment sous forme de fruit ou des gélules.



**Figure 39 :** Graviola/corossol

- **Composition (wikipedia 18/0/2017 à 21h30)**

Energy : 276 kJ(66 kcal), Carbohydrates sucres : 13.54 g, fibres :3.3 g , Graisses 0.3 g, Protéines 1 g  
 Riche en glucides, vitamines C (20 mg), B1 (0.07 mg), B2 (0.05 mg) et B3 ( 0.9 mg), acide panthothénique (0.256 mg), Phosphore ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$

- **Fresubin** est un complément alimentaire riche en fibres.



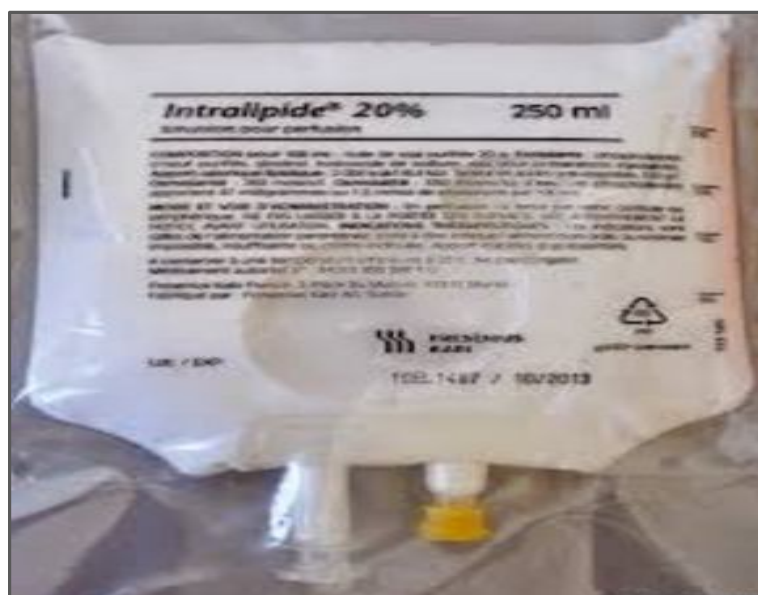
**Figure 40 :** Supplémentation en fibres

- **Composition**

- Boisson nutritive isocalorique, fibreuse et haute teneur en fibres.
- Forme d'acide gras équilibrée pour la circulation cardiaque, les vaisseaux et le système immunitaire
- Fournit des vitamines et des micronutriments
- Saveurs: chocolat, pêche, vanille

## 5.2. Voie parentérale

- **Intralipid** apport lipidique (acides gras essentiels) dans le cadre d'une nutrition parentérale, lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible.



**Figure 41** : Supplémentation en Acide gras insaturées

- **Composition**

Sodium, potassium, calcium 4, magnésium, chlorure, acétate, sulfate, lactate, phosphate, fer, cuivre, zinc, manganèse, fluor, sélénium, iode, cobalt, molybdène.



**Figure 42** : Supplémentation en fibres (Fresenius Kabi caring for life)



Protéines (lait, soja), Glucides (dextrine, maltose), Lipides (huile de colza, huile de tournesol, huile de poisson), fibres (solubles, insolubles : inuline, dextrine de blé)

- **Nutrison**



**Figure 42 :** Supplémentation énergétique.

- **Composition**

Eau, dextrine-maltose, protéines de lait, huiles végétales (colza, tournesol), correcteur d'acidité (acide citrique), émulsifiant (lécithine de soja), orthophosphate di-potassique, chlorure de magnésium, citrate tri-potassique, citrate tri-sodique, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium, chlorure de choline, caraténoides (contient du soja) (B-carotène, luteins, lycopène), L-ascorbate de sodium, hydroxyde de potassium, lactate ferreux, chlorure de sodium, sulfate de zinc, nicotinamide, acétate de rétinol, acétate de DL- $\alpha$ -tocopherol, gluconate de cuivre, sélénite de sodium, sulfate de manganèse, D-pantothénate de calcium, chlorure de chrome, D-biotine, cholécalférol, acide ptéroylmonoglutamique, chlorhydrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine, cyanocobalamine, molybdate de sodium, riboflavine, chlorure de sodium, iodure de potassium, phytoménadione.

# ***Conclusion***



## Conclusion et perspectives

Le cancer est une pathologie multifactorielle à l'origine de 8.8 millions de décès en 2014 (OMS 2014). Cette pathologie peut toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

Selon l'OMS 2014, plusieurs facteurs de risque sont liés à l'apparition du cancer: la consommation de tabac ou d'alcool, les facteurs diététiques, l'obésité et le surpoids, la pollution environnementale, l'hérédité, la transmission génique, les infections, la sédentarité et l'âge à la ménopause pour le cancer du sein.

Notre étude épidémiologique montre l'incidence du cancer colorectal et du cancer du sein : une prédominance féminine du cancer du sein avec 95% de cas et une prédominance masculine du cancer colorectal avec 65% de cas. Ces observations sont similaires à celles du profil de l'Algérie pour le cancer rapporté par l'OMS en 2014 qui annoncent pour notre pays, en première position le cancer du sein chez les femmes avec 25.8 % suivi par le cancer des poumons 17.8 % et en troisième position, le cancer colorectal : 9.2 % pour les hommes et 9,1 % du total pour les femmes. La tranche d'âge gravement touchée par le cancer du sein dans notre étude est de [50-65] ans, avec une prédominance féminine, 95%, phénomène expliqué par l'absence à la ménopause d'œstrogènes protecteurs. Pour le cancer du côlon, la tranche d'âge ciblée est comprise entre [50-60] ans, avec une prédominance masculine 65%, expliquée par un mauvais état nutritionnel 17% et par la consommation de tabac (voir MNA).

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients ayant le cancer du sein sont dans un état de dénutrition (un risque de dénutrition) 43 %, par contre les patients touchés par le cancer colorectal sont dans un mauvais état nutritionnel avec 46%.

Une modélisation mathématique (statistique) est établie pour sélectionner le protocole efficace contre le cancer colorectal et le cancer du sein, parmi les traitements anticancéreux essayés. Ce modèle s'appuie sur l'évolution des taux d'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes au cours du traitement.

Parmi les trois protocoles utilisés pour le traitement du cancer du côlon, l'Irinotécan (inhibiteurs de latopoisomérase I) a fait preuve de son efficacité dans le protocole de son association avec le 5-FU (médicament antipyrimidiniques/substitution de l'Uracile) et le Xéloda (pro drogue métabolisé en 5FU). En revanche, cette efficacité est accompagnée par une toxicité se manifestant par une thrombopénie aigue. L'efficacité de l'Irotécan est déjà démontré dans plusieurs études (**Tournigand et al., 2004, Grothey et al., 2005**)

La combinaison de l'Oxaliplatine (médicament alkylant) associées au 5FU et au Xeloda a une efficacité importante sur le cancer colorectal mais avec une toxicité hématologique minimale prouvée par notre étude. On considère donc que c'est le protocole le plus efficace

En plus de la chimiothérapie, Les thérapies ciblées utilisant des anticorps monoclonaux le Trastuzumab (Herceptine) et le Bevacizumab (Avastin) employées dans la thérapie des cancers du sein n'ont aucun effet secondaire sur les paramètres biologiques contrairement aux médicaments utilisés en chimiothérapie (Cyclophosphamide et l'Epirubicine, Docétaxel et l'Acide zélodronique, Taxol) avec un effet hémato-toxique prononcé où une diminution significative de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes est observée. La thérapie ciblée est donc à privilégier.

Le dosage des marqueurs tumoraux non spécifiques (CA15.3, CA 19.9, ACE) a révélé que certains malades ont un taux normal alors qu'ils sont atteints par le cancer après examen histologique. En effet, ces anticorps ne sont pas spécifiques d'un cancer donné. Aussi, il est préférable de faire une détection précoce avec des marqueurs comme le VEGFr ou le KRAS pour le cancer colorectal, le VEGFr ou le HER2 ou le HP1a pour le cancer du sein.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques :

**Fortimel**(protéines, dextrine-maltose, magnésium, calcium, vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, Caroténoïdes, vitamine C, acides gras polyinsaturés et monoinsaturés)

**Nutrison** (glucides, lipides, protéine, fibres...) et de micronutriments **Graviola** (vitamines C en forte concentration, B1, B2, acides aminées, antioxydants...), **Fresubin** (fibres, Acide linoléique, Acide  $\alpha$ -linoléique,  $\omega 6/\omega 3$ ), et l'Intralipide (Acides gras essentielles, Sodium, potassium, calcium, magnésium, chlorure, acétate, sulfate, lactate, phosphate, fer...) a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires comme les  $\Omega 3$  dans les poissons et les polyphénols (fruits, légumes, noix) améliorent le système immunitaire du patient et permettent une meilleure réponse aux traitements.

## **Perspectives**

Cette modeste étude ouvre plusieurs perspectives :

- Un dépistage précoce basé sur un dosage des marqueurs spécifiques pour chaque type de cancer, comme le HP1a pour le cancer du sein et le KRAS pour le cancer colorectal.
- Améliorer la réponse au traitement par supplémentation avec des nanoparticules (obtenues par nanotechnologie) renfermant des antioxydants ou des anti-inflammatoires
- Le soutien budgétaire du gouvernement pour appuyer les thérapies ciblées plus efficaces et sans effets secondaires.
- En plus de la médication, l'apport nutritionnel améliore la réponse du patient au traitement

(Aliments protéo- énergétique, fruits, légumes et noix en limitant les aliments sucrés et gras animal )

- Une activité physique est souhaitée pour stimuler le métabolisme et éliminée les toxines avec un apport d'eau important.

# ***Bibliographie***

## Références

- Alvi M.S**, Rizvi I.F, Siddiqui M.H, Farooqui A. (2016). P53 and cancer. American journal of molecular biology, 134-194.
- Barry C. M**, James N. G, Richard H, A.Brian R. C.(2014). Thrombocytopenie immunitaire induite par l'irinotécane.
- Begona M.C**, Eugeni L.B, Cyas E, Vinas G, Dorca J, Menendez JA. (2015). Cancer stem cell- driven efficacy of trastuzumab (Herceptin) towards a reclassification of clinically HER2 positive breast carcinoma, Vol.6, N°=32.
- Beral V**, Reeves G, Bull D, Green J.(2011).Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst. 103(4):296-305.
- Bouffard B**,Debarre J, Defossier G, Girard J, Ingrand J. (2012). Le cancer colorectal. Incidence et mortalité des cancers en poitou charentes.
- Bozec L**, Bierling P, Fromont P. (1998). Thrombocytopenie immunisée induite par l'Irinotecan. Ann Oncol.
- Brown I**,Bellevue O, Shawo A, Lyo V, Rayikanti B, Lee M, Kasravi S, Tobart W.H. (2015). Low dose Cyclophosphamide improves survival in a murine treatment model of sepsis, 43(1): 92-98.
- Cann S.E**, Ip C, Ip M.M, Guire M.K, Muti P, Edge S.B, Trevisan M, Freudenheim J.L.(2004). Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study).Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13:1480–4.
- Chaves M.R**, Tomé C.B,Grillo M, Camilo M, Ravasco P. (2010). The diversity of nutritional status in cancer new insights. Symptoms management and supportive care, 15: 523-530.
- Colpu P.H**, Extra J.M, Espie M, Marolleau J.P, Roquancourt D.A, Makke J, Miclea J.M, Laurence V.(2001). High dose sequential epirubicine and cyclophosphamide with peripheral blood stem cell support for advanced breast cancer. British Journal of cancer, 85(9): 1240-1246.
- Cucina A**,Dinicola S, Coluccia P, Proietti S, Anselmi F, Pasqualato A, Bizzarri M. (2012). Nicotine stimulates proliferation and inhibits apoptosis in colon cancer cell lines through activation of survival pathways. J. Surg. Res 178, 233–241.
- Cui C**. Merritt R. Fu L. Pan Z. (2016).Targeting calcium signalling in cancer therapy. Acta pharmaceutica Sinica B, 7(1): 3-17.
- Dasari S**. et Tchounwou PB. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. NIH public access, 5: 364-378.
- Delage B**,Rullier A, Capdepon M, Rullier E, Cassand P. (2007). The effect of body weight on altered expression of nuclear receptors cyclooxygenase 2 in human colorectal cancers. Nutrition journal.
- Djebli I** et Cheniti M.R. (2016). Etude statistique des facteurs de risque à la survenue du cancer colorectal dans la région de Constantine. UMC, 21 : 1-87.

- Ekmeckioglu C**, Wallne P, Kundi M, Weisz U, Haas W, Hutter H.P. (2016). Red meat diseases and Healthy alternatives: A critical review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 0.
- Faivre S**, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Deprimo S, Harmon C, Ruiz Garcia A, Lechuga M.G, Cheng A.L. (2009). Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open label multicentre, phase 2 study, *10(8)*: 794-800.
- Forozanfar M.H**, Alexander L, Anderson H.R, Bachman VE, Biryulcov S, Braver M, Bumett R, Casev D, Coats M.M, Cohen A, Delwiche K, Esten K. (2015). GRN comparative risk assessment of 79 behavioural environment and environmental and occupational and metabolic risks in 188 countries: A systemic analysis for the global burden disease, *12(8)*: 126-152.
- Fujita K.I**, Kubota Y, Hirro I, Sasaki Y. (2012). Irinotecan key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World Journal of gastroenterology*, *21(43)*: 12234-12248.
- Georgia T**, Stavros P, George S, John T, Diitrios P, Katerina K. (2014). Prognostic incidence of poor nutritional Status and their stay in Greek university hospital, *(1)*: 8.
- Han X**, Stevens J, Truesdale K.P, Bradshaw P.T, Kucharska N.A, Prizment A.E, Platz E.A, Joshi C.E. (2014). Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality *Int J Cancer* *15;135(12)*:2900-9.
- Hanahan D** et Weinberg R.A. (2000). The hallmarks of cancer, *58*: 58-58.
- Henrik S.P**, Pettern H.S, Visnes T, Vagbo C.R, Svaasand E.K, Berit D, Geir S, Bodil K, Krokan H.E. (2011). UNG-initiated base excision repair is the major repair route for 5-Fu in DNA but 5-Fu cytotoxicity Depends mainly on RNA incorporation. *Nucleic acid research*, vol,39, N°=19.
- Holsapple M.P**, Pitot H.C, Cohen S.M, Boobis A.R, Klouriq J.E, Pastoor T, Dellarco V.L, Dragan Y.P. (2006). Model of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk, *89(1)*: 51-6.
- Hong H.Z**, Cao H.H, Paul S. (2014). Perspectives of breast cancer etiology synergistic interaction between Smoking and exogenous hormone use. *Chinese Journal of cancer*, *433*: 433-441.
- Hongjin S**, Jae Ho C, Kang Y.L, Hosun L, Sung H.N. (2013). Perioperative nutritional status changes in gastrointestinal cancer patients, *54(6)*: 1370-1376.
- Hongji D**, Ye Y, Peishan W, Peifang L, Yali C, Li X, Yahong L, Tie P, Xiangjun M, Jie W, Zhenhua Y, Xueou L, Chuan C, Yubei H, Yi L, Yaogang W, Xishan H, Zhaoxian Y, Kexin C. (2014). Distribution of mammographic density and its influential factors among Chinese women. *International Journal of Epidemiology*, *43*: 1240-1251.
- Howell A**, Anderson A.S, Clark R.B, Duffy S.W, Evans D.G, Saxton J.M. (2014). Risk determination and prevention of breast cancer, *16*: 446.
- Janni W**, Harbeck N, Rack B, Augustin D, Wishnok K. (2016). Randomised phase 3 trial of EC versus ECD in Patients with high risk node positive primary breast cancer. *British Journal of cancer*. *114*: 865-870).
- Jeung L.H**, Wuk D.C, David H, Susan E.H, Walker C.W, Rashmi S. (2011). Polymorphisms in xenobiotic metabolizing genes intakes of heterocyclic amines and red meat and post menopausal breast cancer, *65(8)*.

- Jianhua C**, Jie H, Jinping Q, Mei H. (2007). Effect of tea polyphenol compounds on anti-cancer drugs in terms of anti tumor activity toxicology and pharmacokinetics, 8: 72.
- Karanika S**, Karantanos T, Kurosaka S, Wang J, Hirayama T, Yang G, Park S. (2015). GLIPR DTM Synergizes with docetaxel in cell death and suppresses resistance to docetaxel in prostate cells. *Molecular cancer*, 14: 122.
- Kequan Z**, et Raffoul J.J. (2012). Potential anti cancer properties of grape antioxidants. *Journal of oncology*, 4: 1-8.
- Kloubert V**, Rink L. (2015). Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells, 6(10):3195-204.
- Korrapolu S**, Bollineni S, Nalluri B.N. (2012). Stability indicating RP.HPLC.PDA method for the estimation of quetiapine fumarate in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Journal of chemical and pharmaceutical research*, 4(8): 3877-3884.
- Lieberman U.A**, Halaba A, Samuel R, Kauli S, Edelstein Y, Papoulos S.E, Fraher L.J. (2016).
- Milani A**, Montemurro F, Gioeni L, Aglietta M. (2011). Role of Trastuzumab in the management of HER2 Positive metastatic breast cancer. *Breast cancer targets therapy*, 2: 93-109.
- Mitra A.K**, Agrahariv V, Mandal A, Cholkar K, Nalarajan C, Shah S, Joseph M, Trinh H, Varshya R, Yang X, Hao Y, Khurana V, Pal D. (2015). Novel delivery approaches for cancer therapeutics. *HHS public Access*, 10(219): 248-268.
- Nahta R**, Akiyama Y, Mohanam S, Trangas T.T. (2012). Molecular mechanism of Trastuzumab based treatment in HER2 overexpressing breast cancer.
- Neuhouser M.L**, Aragaki A.K, Prentice R.L, Manson J.E, Chlebowski R, Carty C.L, Balcom H.M, Thomson C.A, Caan B.J, Tinker L.F, Urrutia R.P, Knudtson J, Anderson G.L. (2015). Overweight Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 1(5):611-21.
- Nutrition et cancer colorectal, éducation à la santé du CHUM.**(2011).
- Organisation mondiale de santé.**
- Patterson V.T**, Broberg V.C, Svaasand E, Doseth B, Slupphaug G, Kavli B, Krokan H.E. (2011). UNG initiated base excision repair is the major repair route for 5 Fu in DNA. *Nucleic acids research*, Vol.39, N°=19.
- Pavlidis E.T.** (2013). Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects. *World Journal of Gastroenterology*, 19(31): 5051-5060.
- Plummer M**, De Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, vol.4, N°=9.
- PubChem.U.S.National library of medicine.
- Qi Z**, Bo Z, Yongsheng L. (2017). Resolution of cancer promoting inflammation a new approach for anticancer therapy, volume 8.

- Rehm J. (2011).**The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res. Health J. Natl. Inst. Alcohol Abuse Alcohol* 34, 135–143.
- Salaun H. (2016).** Obesity and cancer. *Bull cancer*, 104(1): 30-41.
- Sarah M. B, Pallave D, David W, Amanda R. Townsend T. J, Price W. (2016).** Hormonal Modulation of Breast Cancer Gene expression: implications for intrinsic Subtyping in Premenopausal women. Vol, 6.
- Styliani K, Shinji K, Jianxiang W, Takahiro K, Guang Y, Sanghee P, Alexei A, Golstov R.T, Likun L. (2015).** GLIPR1 DTM synergizes with docetaxel in cell death and suppresses resistance to docetaxel in pro-state cancer cells, 14: 122.
- Valachis A, Gnant M, Polyzos N.P, Coleman R.E, Brufsky A.M. (2013).** Adjuvant therapy with breast cancer, 18: 353-361.
- Vici P, Brandi M, Gitta F, Foggi P, Schittuli L, Di L, Gebbia M.B, Fillippelli G. (2012).** A multicenter phase 2 perspective randomized trial of high dose combination epirubicin cyclophosphamide versus docetaxel followed by EC in node positive cancer, 23: 1129-1148.
- Westbrook Ket Steams V. (2013).** Pharmacogenomics of breast cancer therapy: an update. *NIH public access*, 139(1): 1-11.
- Xianyon M, Charles X.M, Jianghui W. (2014).** Endometrial carcinogenesis and molecular signaling pathway, 4: 134-149.
- Xin W, Xinyi C.L, Weixin H, Lissa H, Tan B.T, Masturah M, Dean H. (2014).** Epirubicin adsorbed nanodiamonds kill chemoresistant hepatic cancer stem cell, Vol.8, N°12.
- Yasutsuna S, Fujita K.I, Kubota Y, Ishida H. (2015).** Irinotecan a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 21(43): 12234-12248.
- Zhen Z, Xiling Z, Xin F. Monabu N. Yonru H. Honglan P. Shan G. (2017).** Glutathione inhibits antibody complement mediated immunologic cell injury via multiple mechanism, 12: 571-581.

[www.richardbeliveau.com](http://www.richardbeliveau.com).



## Annexes

**Tableau 1 :** Incidence du cancer du sein et cancer colorectal au regard de l'incidence totale des Cancers (2016/2017) (N=1180).

Cancers	Nombre des cas	Fréquences
Cancer du sein	308	26%
Cancer colorectal	190	16%
Autres types des cancers	682	58%

**Tableau 2 :** Répartition des patients du cancer du sein selon l'âge (N=).

Tranches d'âge	Nombre des cas	Fréquences
[20-35]	11	23%
[35-50]	16	27%
[50-65]	25	40%
[65-80]	8	10%

**Tableau 3 :** Répartition des patients du cancer du sein selon le sexe (N=30).

Le sexe	Nombre des cas	Fréquences
Homme	3	5%
Femme	57	95%

**Tableau 4 :** Répartition des patients du cancer du sein (N=30).

L'état nutritionnel	Nombre des cas	Fréquences
Normal	12	40%
Risque de dénutrition	13	43%
Mauvais état nutritionnel	5	17%

**Tableau 5 :** Les facteurs du risque à l'origine du cancer du sein (N=30)

Origines	Nombre des cas	Fréquences
Héréditaire	12	40%
Nutritionnel	8	27%
Autres	10	33%

**Tableau 6 :** Répartition des patients du cancer colorectal selon le l'âge (N=60).

Tranches d'âge	Nombre des cas	Fréquences
[20-35]	5	8%
[35-50]	8	14%
[50-65]	26	45%
[65-80]	19	33%

**Tableau 7 :** Répartition des patients du cancer colorectal selon le sexe (N=30).

Le sexe	Nombre des cas	Fréquences
Hommes	45	65%
Femmes	15	35%

**Tableau 9 :** Répartition des patients du cancer colorectal selon l'état nutritionnel (N=30).

L'état nutritionnel	Nombre des cas	Fréquences
Normal	8	27%
Risque de dénutrition	8	27%
Mauvais état nutritionnel	14	46%

**Tableau 10 :** les facteurs de risque à l'origine du cancer colorectal (N=30).

Origines	Nombre des cas	Fréquences
Héréditaire	10	33%
Nutritionnel	15	50%
Autres	5	17%

**Tableau 11 :** Le taux des marqueurs tumoraux

A1	Ts1	A2	Ts2	A3	Ts3
3.85	1.74	11.06	4.28	6.62	7.48

**Tableau 12 :** Matrice de corrélation (pour le cancer du sein)

	Leucocytes	Hémoglobine	Plaquettes
Leucocytes	1	0.186	0.257
Hémoglobine	0.186	1	-0.046
Plaquettes	0.257	-0.046	1

**Tableau 13 :** Matrice de corrélation (pour le cancer colorectal)

	Leucocytes	Hémoglobine	Plaquettes
Leucocytes	1	0.261	0.220
Hémoglobine	0.261	1	0.085
Plaquettes	0.220	0.058	1

**Tableau 14 :** L'évaluation des informations apportées par les variables (leucocytes pour le cancer du sein)

Source	Ddl	F de fisher	P
Individus	4	1.206	0.333

**Tableau 15 :** L'évaluation des informations apportées par les variables (leucocytes pour le cancer colorectal)

Source	Ddl	F de fisher	P
Individus	2	0.853	0.437

**Tableau 16 :** L'évaluation des informations apportées par les variables (plaquettes pour le cancer colorectal)

Source	Ddl	F de fisher	P
Individus	2	4.323	0.024

**Tableau 17 :** Protocoles des traitements du cancer du sein

Traitement 1	Traitement 2	Traitement 3	Traitement 4	Traitement 5
Docétaxel Acide zélodronique	Cyclophosphamide Epirubicine	Bevacizumab	Taxol	Trastuzumab

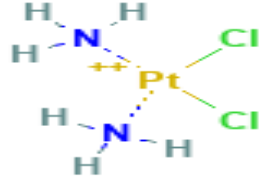
**Tableau 18 :** Protocoles des traitements du cancer colorectal

Traitement 1	Traitement 2	Traitement 3
Oxaliplatine Xéloda 5 Fu	Oxaliplatine Xéloda Taxotère	Irinotécane Xéloda 5 Fu

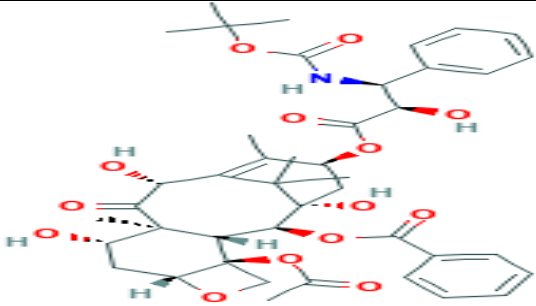
**Tableau 19 :** Identification de Cyclophosphamide

<b>Nom de médicament</b>	<b>Cyclophosphamide</b>
<b>Origine</b>	Gaz de moutard
<b>Formule chimique</b>	$C_2H_{15}N_2O_2P$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Il fait de la famille des agents Alkylants,c-à-d qui agissent en ajoutant des groupements alkyles à l'ADN, rendant ainsi sa réplication impossible.

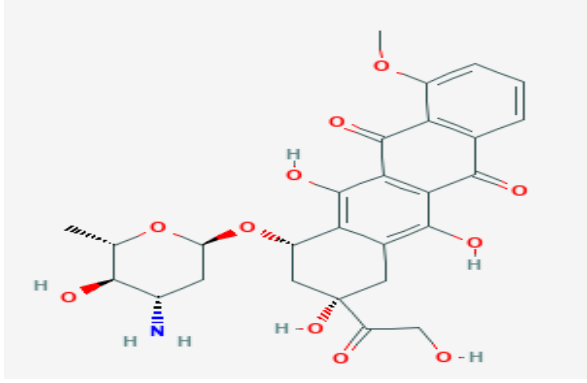
**Tableau 20 :** Identification de Cisplatine

<b>Nom de médicament</b>	<b>Cisplatine/CDDP</b>
<b>Origine</b>	Platine
<b>Formule chimique</b>	$C_{12}H_{16}N_2Pt^{+2}$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Il se fixe sur les bases puriques d'ADN et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette déformation inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN et induisant la mort cellulaire.

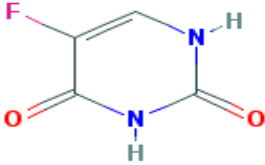
**Tableau 21 :** Identification de Docétaxel

<b>Nom de médicament</b>	<b>Docétaxel</b>
<b>Origine</b>	Extrait des feuilles de l'if européen (Taxusbaccata).
<b>Formule chimique</b>	$C_{43}H_{53}NO_{14}$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Il stabilise les microtubules en inhibant leur dépolymérisation par liaison stable à la tubuline et entraîne un blocage de la mitose

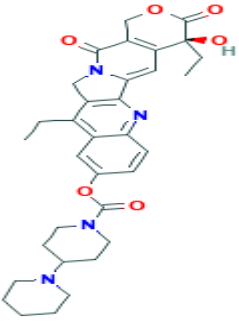
**Tableau 22:** Identification de Epirubicine

<b>Nom de médicament</b>	<b>Epirubicine</b>
<b>Origine</b>	Substance produite par <i>Streptomyces peucetius</i>
<b>Formule chimique</b>	$C_{27}H_{29}NO_{11}$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Cette molécule agit comme intercalant d'ADN.

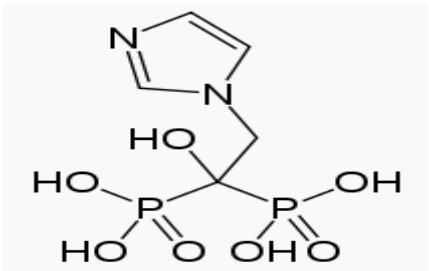
**Tableau 23:** Identification de 5 Fluorouracil

<b>Nom de médicament</b>	<b>5 Fluorouracil</b>
<b>Origine</b>	Fluor
<b>Formule chimique</b>	$C_4H_3FN_2O_2$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	L'uracil intervient dans la biosynthèse des acides nucléiques, il agit principalement sur la synthèse d'ADN sous forme de 5-FdUMP en bloquant l'activité de la thymidylatesynthase.

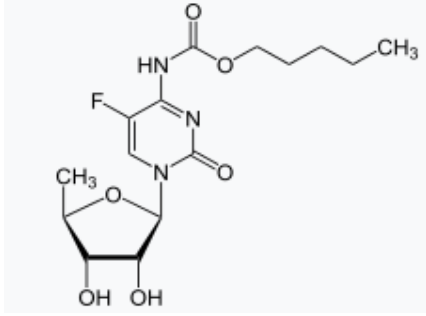
**Tableau 24 :** Identification de l'Irinotécan

<b>Nom du médicament</b>	<b>Irinotécan</b>
<b>Origine</b>	Extrait alcoolique de feuilles d'arbre Camptothecaacuminata
<b>Formule chimique</b>	$C_{33}H_{38}N_4O_6$
<b>Structure chimique</b>	 The image shows the chemical structure of Irinotecan, a complex molecule with a central indole ring system, a piperazine ring, and a lactone ring. The structure is drawn in a 3D perspective with blue and red atoms.
<b>Mode d'action</b>	Inhibe la topoisomérase I induisant des cassures de l'ADN préférentiellement dans les cellules cancéreuses.

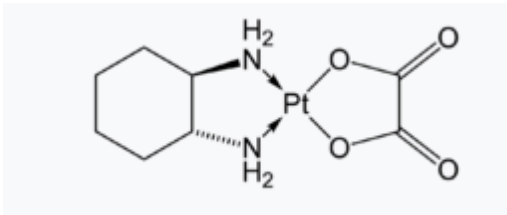
**Tableau 25 :** Identification de Zométa

<b>Nom de médicament</b>	<b>Zométa/ Acide zolédronique</b>
<b>Origine</b>	Biphosphanate
<b>Formule chimique</b>	$C_5H_{10}N_2O_7P_2$
<b>Structure chimique</b>	 The image shows the chemical structure of Zoledronic acid, a bisphosphonate. It features a central carbon atom bonded to two phosphonate groups and a hydroxyl group. The phosphonate groups are shown as P(=O)(OH)2. A piperazine ring is attached to the central carbon via a methylene group.
<b>Mode d'action</b>	L'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés anti tumorales qui contribuent à son efficacité dans le traitement des métastases osseuses. Un inhibiteur de la calcification.

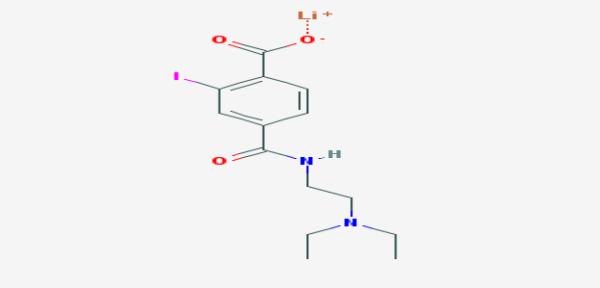
**Tableau 26:** Identification de Xéloda

<b>Nom de médicament</b>	<b>Xéloda/Capécitabine</b>
<b>Origine</b>	Appartient à la famille des fluor-pyrimidine
<b>Formule chimique</b>	$C_{15}H_{22}FN_3O_6$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Elle interfère à la croissance des cellules qui se multiplient rapidement, elle est inactive cependant une fois absorbée elle est transformée au niveau de la tumeur.

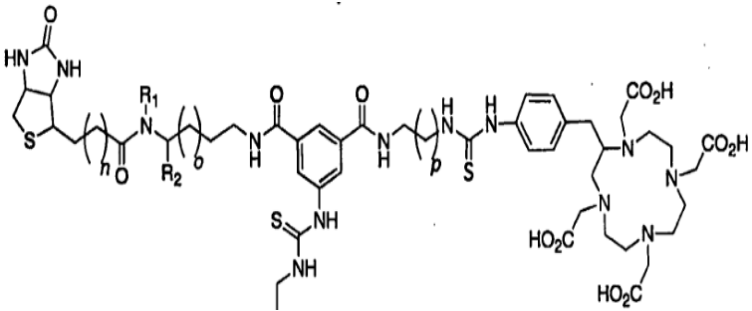
**Tableau 27 :**Identification de l'Oxaliplatine

<b>Nom de médicament</b>	<b>Oxaliplatine</b>
<b>Origine</b>	Platine
<b>Formule chimique</b>	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN par formation de ponts intrabrins entre 2 guanines adjacentes (action alkylante).

**Tableau 28 :** Identification de l'anticorps monoclonal (Bevacizumab)

<b>Nom de médicament</b>	<b>Avastin (Bevacizumab)/ Anti VEGF</b>
<b>Origine</b>	Produit par une technologie d'ADN recombinant.
<b>Formule chimique</b>	$C_{5386}H_{10034}N_{1716}O_{2033}S_{44}$
<b>Structure</b>	
<b>Mode d'action</b>	Le Bevacizumab lie le VEGF et empêche l'interaction du VEGF avec ses récepteurs (Flt-1 et KDR) à la surface des cellules endothéliales. Cela empêche la prolifération des vaisseaux sanguins et le retard de réponse à la croissance tumorale métastatique.

**Tableau 29 :** Identification de l'anticorps monoclonal (Trastuzumab)

<b>Nom de médicament</b>	<b>Trastuzumab (Herceptine)</b>
<b>Origine</b>	Anticorps monoclonal recombinants humanisés IgG1
<b>Formule chimique</b>	$C_{6470}H_{10012}N_{1726}O_{2013}S_{42}$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Mode d'action</b>	Inhiber la croissance tumorale dépendant de HER 2, des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur HER 2.



**Résumé :** Le cancer du sein et le cancer colorectal représentent un vrai problème de santé dans la population algérienne dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de ces pathologies sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie, le tabagisme et alcool.

Notre travail repose sur une étude statistique et pratique dans le but de réaliser une étude épidémiologique concernant les types du cancer, origine des cancers et répartition des cancers étudiés selon plusieurs critères : le sexe, l'âge et l'état nutritionnel. Evaluation des paramètres biologiques (Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes) en fonction de la durée thérapeutique pour avoir estimé l'efficacité des thérapies adoptés, cette étude inclut 60 patients.

Cette étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) service Oncologie.

Les résultats obtenus ont démontré une prédominance féminine du cancer du sein avec 95% des cas et une prédominance masculine du cancer colorectal avec 65% des cas.

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients du cancer du sein ont développé un risque de dénutrition par contre les patients du cancer colorectal ont un mauvais état nutritionnel

Les thérapies ciblées utilisant des anticorps monoclonaux le Trastuzumab (Herceptine) et le Bevacizumab (Avastin) employées dans la thérapie des cancers du sein n'ont aucun effet secondaire sur les paramètres biologiques par contre les médicaments utilisés en chimiothérapie (Docétaxel, Cyclophosphamide, Epirubicine, Taxol, Irinotécane, 5Fu, Cisplatine et l'Acide zélodronique) ont un effet hémato-toxique avec une diminution significative de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes. La thérapie ciblée est donc à privilégier.

Le dosage des marqueurs tumoraux non spécifiques (CA15.3, CA 19.9, ACE) a révélé que certains malades ont un taux normal alors qu'ils sont atteints par le cancer après examen histologique. En effet, ces anticorps ne sont pas spécifiques d'un cancer donné. Aussi, il est préférable de faire une détection précoce avec des marqueurs comme le VEGFr ou le KRAS pour le cancer colorectal, le VEGFr ou le HER2 ou HP1a pour le cancer du sein.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques (Fortimel, Nutrison) et de micronutriments (Fresubin, Graviola et l'Intralipide) a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires comme les  $\omega$  3 dans les poissons et les polyphénols (fruits, légumes, noix) améliorent le système immunitaire du patient et permettent une meilleur réponse aux traitements.

**Mots clés :** cancer du sein, cancer colorectal, thérapie cible, anticorps monoclonaux, chimiothérapie, CA15.3, CA19.9, Herceptin, Trastuzumab, Avastin, Bezi climuzab, Cisplatine, Docétaxel.

## Jury

**Président :** Mr HAMIDECHI A

Professeur Université Frères MentouriConstantine 1

**Encadreur :** Mme MERAIHI Z.

Professeur. Université Frères MentouriConstantine 1

**Examineurs :** Mme BENNAMOUN L

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine1

