

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

(MORTET Nadira) et (MORTET Meriem)

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie appliquée.

THÈME

**ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET
IMMUNOHISTOCHIMIQUE DU CANCER
COLORECTAL**

Soutenue /08/2020

DEVANT LE JURY

Président	Dr.NEBBACHE Salim	M.C.B.	Université de Mostaganem
Examineur	Dr.TAHRI Miloud	M.A.A	Université de Mostaganem
Encadreur	Pr. BEKADA Ahmed Med Ali	M.C.B.	Université de Mostaganem
Co-encadreur	Dr.BEKADA Djamel Eddine		Université de Mostaganem

2019-2020

Remerciements

Tout d'abord, louange à « ALLAH » : le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage, la volonté et beaucoup de la patience pour achever ce modeste travail .

Nous tenons à remercier nos promotrices Pr BEKADA.A et Dr BEKADA.DJ, d'avoir accepté de suivre notre travail, Le chef parcoure Dr NEBBACH.S, Dr TAHRI.M.

Nos remerciements vont également aux personnels de services d'anatomopathologie de EPH de Mostaganem pour leurs disponibilités et leurs grandes contribution dans la partie pratique. Enfin, nous adressons nos remerciements à nos chers parents, nos frères et nos sœurs pour le courage qu'ils nous ont apporté et leur soutien tout au long de notre travail.

Dédicaces

Nous avons le plaisir de dédier ce modeste travail à tous personne qu'on aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

A nos chères parents

« MORTET Touati BELKAFOUF Mansouria »

« MORTET Ahmed Mortet Fatima »

Pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral

A nos chères frères, « Yacine , Anis , Mohamed »

A nos chères sœurs « Manel , Tima , Khaoula »

A nos chères amies « Soumia , Kawter »

A toutes la famille

Résumé :

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète, en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés. Néanmoins, cette incidence est en constante croissance.

Les résultats de notre étude ont révélé une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,4 de fréquence élevée de l'atteinte maligne du côlon gauche (76%) par rapport au côlon droit (24%). La majorité des tumeurs coliques sont des adénocarcinomes lieberkühniens avec une fréquence de 93% contre 7 % de forme colloïde muqueux. L'étude de la répartition des sous types d'adénocarcinomes lieberkühniens a montré que la forme d'adénocarcinome bien différencié apparaît dominante avec une fréquence de 59.28 % suivi d'adénocarcinome moyennement différencié et peu différencié avec des fréquences respectives de 31.1% et 3.68%. Le type d'adénocarcinome lieberkühniens apparaît dominant chez les deux sexes par rapport au type d'adénocarcinome colloïde muqueux. Pour les adénocarcinomes lieberkühniens les fréquences sont de l'ordre de 54.6% chez les hommes et 39.26% chez les femmes. Le phénotype des CK7 et CK20 a permis de distinguer les Cytokératines intra-hépatiques des métastases d'adénocarcinome colorectal.

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

Les mots clé : polype, adénocarcinome lieberkühniens, tumeur colique, cancer colorectal, cytokératine, métastases

Abstract :

Colorectal cancer, represents a major public health problem in the rich countries of the planet, because of its frequency and especially because of its seriousness. In Algeria, the incidence of this cancer remains low compared to developed countries. However, this incidence is constantly growing.

The results of our study revealed a predominance of men with a sex ratio of 1.4 for high frequency of malignant involvement of the left colon (76%) compared to the right colon (24%). The majority of colonic tumors are lieberkühnian adenocarcinomas with a frequency of 93% against 7% of mucous colloid form. The study of the distribution of the sub types of lieberkuhnian adenocarcinomas showed that the form of well differentiated adenocarcinoma appears dominant with a frequency of 59.28% followed by moderately differentiated and poorly differentiated adenocarcinoma with respective frequencies of 31.1% and 3.68%. . The lieberkühnian type of adenocarcinoma appears to be dominant in both sexes compared to the type of colloid mucous adenocarcinoma. For lieberkuhnian adenocarcinoma the frequencies are in the order of 54.6% in men and 39.26% in women. The phenotype of CK7 and CK20 made it possible to distinguish intrahepatic cytokeratins from metastases of colorectal adenocarcinoma.

To this end, it would be interesting to carry out a nutritional survey in order to determine the important role of food in the etiology of this type of cancer, to set up a mass screening program in individuals 50- 74 years old and to perform a Hemocult® test every two years, across our country.

Keywords : lieberkuhnian adenocarcinoma, cytokeratins, Colorectal cancer, polyps, immunohistochemistry

تلخيص

يمثل سرطان القولون و المستقيم مشكلة صحية عامة كبرى في دول العالم الغنية ، وذلك بسبب تواتره وخاصة بسبب خطورته. في الجزائر ، لا تزال نسبة الإصابة بهذا السرطان منخفضة مقارنة بالدول المتقدمة. ومع ذلك ، فإن هذا معدل يتزايد باستمرار

كشفت نتائج دراستنا عن غلبة للذكور بنسبة جنسية تبلغ 1.4 تردد زيادة الإصابة الخبيثة في القولون الأيسر (76%) مقارنة بالقولون الأيمن (24%) غالبية أورام القولون هي أورام سرطانية ليبركونية مع تكرار 93% مقابل 7% من الشكل الغرواني المخاطي. أظهرت دراسة توزيع الأنواع الفرعية من السرطانة الغدية الكونية أن الشكل المتميز جيداً من السرطانات الغدية بدا سائداً بمعدل تكرار 59.28% متبوعاً بسرطان غدي معتدل متباينة ومتباينة قليلاً مع ترددات كل منها 31.1% و 3.68%. يظهر النوع الكاذب من السرطانة الغدية السائدة في كلا الجنسين مقارنة بالنوع سرطان الغروانية المخاطية. بالنسبة لسرطان الغدة الكظرية ، تكون الترددات في حدود 54.6% عند الرجال و 39.26% عند النساء. بالنسبة إلى الغروانية المخاطية ، الترددات منخفضة للغاية وتصل إلى 3.68% عند الرجال و 1.84% عند النساء . جعل النمط الظاهري ل

CK7 CK20 من الممكن التمييز بين السيتوكيراتين داخل الكبد من النقائل لسرطان القولون والمستقيم

ولهذه الغاية ، سيكون من المثير للاهتمام إجراء مسح غذائي لتحديد الدور المهم للنظام الغذائي في مسببات هذا النوع من السرطان ، ووضع برنامج فحص شامل في الأفراد 74 عامًا 50

الكلمات المفتاحية

, السيتوكيراتين, الغدية, الكمياء المناعية النسيجية, الورم, سرطان القولون والمستقيم

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluoro-uracil

ATP : Adénosine TriPhosphate

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ERK : Extracellular signal- Regulated Kinase

ACE : Antigène carcino-embryonnaire.

AEC : Amino Ethyl carbazole.

AFA : Formaldéhyde Tomponé.

BCIP : Bromo-Chloro Indoly-Phosphate

CA : carbohydrat Antigen.

CCR : Cancer Colorectal.

CK : Cytokératine.

DAB : Diaminobenzidine.

GICA : Gastro Intestinal Carbohydrate Antigen.

GIST : Gastro-Intestinal Stroma Tumor.

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

EGF-R : Epidermal Growth Factor Receptor

IHC : Immunohistochimie.

IMC : Indice de Masse Corporelle

GSK3 β : glycogène synthase kinase 3 β

TGF β : Transforming Growth Factor β

TNM : Tumeur Node Métastases

ADK : Adénocarcinome

EGF : Epidermal Growth Factor

AC 2 : Anticorps secondaire

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du côlon	02
Figure 2 : Territoire de l'artère mésentérique supérieure	04
Figure 3 : Territoire de l'artère mésentérique inférieure	05
Figure 4 : Structure générale de rectum	07
Figure 5 : Histologie du côlon et du rectum	08
Figure 6 : Coupe histologique de la muqueuse du côlon.....	09
Figure 7 : les mécanismes de la carcinogénèse colorectale	13
Figure 8 : Localisation des cancers colorectaux	16
Figure 9 : Polype pédiculé du colon	17
Figure 10 : Cancer colorectale observé lors d'une coloscopie	18
Figure 11 : ADK liberkhunien bien différencié	20
Figure 12 : Adénocarcinome colique (macroscopie) Aspect bourgeonnant ulcéré...	21
Figure 13 : Adénocarcinome colloïde muqueux	21
Figure 14 : Carcinome médullaire	22
Figure 15 : Adénocarcinome festonné	22
Figure 16 : Carcinome micropapillaire	23
Figure 17 : Les différent stades du cancer du colorectal.....	26
Figure 18 : Macroscopie : polypose colique (polypose Adénomateuse).	35
Figure 19 : Rectocolite hémorragique	37
Figure 20 : Maladie de Crohn	38
Figure 21 : Les épates de l'étude macroscopique d'une pièce opératoire (colectomie).	46

Figure 2 : L'appareil de déshydratation	48
Figure 23 : Les différentes étapes de l'enrobage « l'inclusion en paraffine »	49
Figure 24 : Les différentes étapes de la coupe	50
Figure 25 : Les différents réactifs de la coloration HE	52
Figure 26 : Le montage:	53
Figure 27 : La visualisation des lames sous microscope optique	54
Figure 28 : Les formations polypoïdes.....	31
Figure 29 : Polype.....	31
Figure 30 : Le méso colique.....	32
Figure 31 : Coupe histologique montre l'ulcération de la muqueuse (Gx4).....	33
Figure 32 : Coupe histologique montre l'infiltration de la sous séreuse (Gx10).....	33
Figure 33 : Coupe histologique montre l'atypique cellulaire et la mitose (Gx40).....	33

Liste des tableaux :

Tableau I : La classification TNM pour les stades du cancer colorectal	25
Tableau II : Le protocole de la coloration HE	51

Sommaire

INTRODUCTION	01
I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : GENERALITES	02
1. Rappel anatomique	02
1.1. Le colon	02
1.2. Le rectum	07
2. Histologie normale de la paroi colique et rectale	08
3. Physiologie du colon	10
4. Etude pathologique du CCR	11
4.1. Aspects macroscopiques et topographie des CCR	12
4.2. Types histologiques	19
4.3. Classification des CCR	24
4.3.1. Classification de TNM	24
5. Les marqueurs tumoraux	26
5.1. Définition des marqueurs tumoraux	26
5.2. Classification des marqueurs tumoraux	27
5.3. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	27
5.4. Antigène carbohydrate 15-3 (CA-15 3)	27
5.5. Cytokératines (variation du CK dans CCR)	28
5.5.1. Cytokératine 7	28
5.5.2. Cytokératine 20	29
6. Facteurs de risque	29
6.1. Relation nutritionnel et risque du CCR	32

7. Les pathologies du colon (précurseurs des CCR)	34
7.1. Maladies se transmettant au sein de la famille	34
7.1.1. La polypose adénomateuse familiale	35
7.2. Maladies inflammatoires du colon	35
7.2.1. La réctolite ulcéro-hémorragique	37
8. Symptômes de CCR	40
9. Prise en charge thérapeutique de CCR	42
II. MATERIELS ET METHODES	42
1. Sélection de la population étudié	43
2. Donnés clinique et pathologique exploitées chez les patients ...	44
3. Echantillonnages	45
4. Techniques histologiques	50
4.1. Fixation, inclusion, coloration	56
5. Technique immunohistochimique	60
III. RESULTATS ET DISCUSSION	66
1. Caractérisation de la population étudiée	66
2. Répartition de CCR	66
2.1. Répartition selon le sex	68
2.2. Répartition selon l'âge et le sex	69
2.3. Répartition selon le siège de la tumeur	70
3. Résultats histologique	71
4. Résultats immunohistochimique	73
5. Discussion	74
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVE	75

Références bibliographique

INTRODUCTION :

Actuellement, le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique mondial. Avec une incidence annuelle d'environ 1 million de cas et une mortalité annuelle de plus de 500.000. (**M. SEKALE 2012**).

Il se développe habituellement sur une lésion préexistante (adénome) dont environ 50% ont une morphologie polypoïde évoluant souvent depuis plusieurs années. C'est l'un des cancers les plus fréquents, il représente la seconde cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes.

En Algérie, les cancers colorectaux occupent, le troisième rang. chez les hommes : (après le cancer des poumons et de la prostate), chez les femmes (après le cancer du sein et du col utérin) (**Boundjar et Smaili.,2012**). Il est la deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. Leur incidence est très élevée en Europe, en Amérique, en Australie et en nouvelle Zélande (**M. SEKAL 2012**).

Les CCR sont dans 70 % des cas des adénocarcinomes dérivants d'adénomes. Le vieillissement est un facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge (**Bouزيد,2013**).

Notre objectif est de réaliser une étude épidémiologique, histologique concernant l'anatomopathologie et l'immunohistochimie pour le diagnostic et/ou le suivi du cancer par détection de cellules anormales trouvées dans les tumeurs cancéreuses. Celles-ci sont détectées par des marqueurs spécifiques et de comprendre la distribution et la localisation de ces marqueurs dans les différentes parties du tissu, utilisant des anticorps primaires et secondaires dirigés contre les cytokératines CK7 et CK20 détecté dans le cytoplasme et la membrane cellulaire de l'épithélium colique des cancers étudiés.

Revue bibliographique

I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. GENERALITES SUR LE CÔLON :

1.1. Anatomie du côlon :

Le côlon ou gros intestin est un long conduit creux à l'extrémité du tube digestif qui commence à partir de la valvule iléocœcale, il fait donc suite à l'intestin grêle, et forme un cadre autour de lui. Son rôle est de traiter les déchets en transformant les aliments digérés qu'il reçoit en déchets solides et en chassant ces derniers hors du corps par le rectum et l'anus.

La longueur du côlon varie de 1.5m à 1.8m. Son diamètre varie de 3 à 8cm. La totalité du côlon est en situation intra péritonéale, sous-méso colique. Il a la forme d'un «cadre » ou d'un «U inversé ».

On peut schématiquement diviser le côlon en deux territoires

- ✚ Le côlon droit et le côlon transverse tributaire de l'artère mésentérique supérieure.
- Le côlon gauche, tributaire de l'artère mésentérique inférieure. (**Sekal**, 2012)

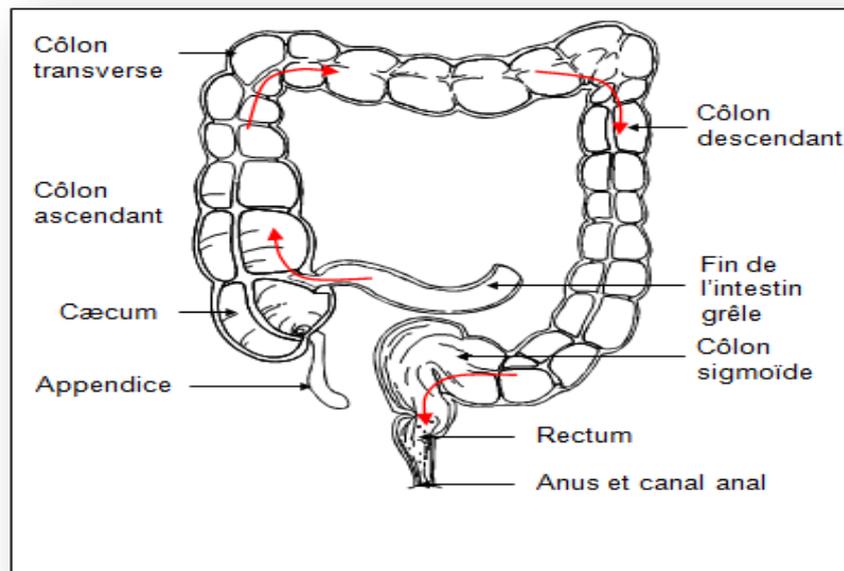


Figure 1. Anatomie du côlon (**Nguyen, Bourouina**, 2008).

Revue bibliographique

Le côlon droit comprend : le caecum, le côlon ascendant, l'angle colique droit et les deux tiers droits du côlon transverse.

Le côlon gauche comprend quant à lui : le tiers gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque, le côlon pelvien ou sigmoïde.

Ses 13 à 15 derniers centimètres représentent le rectum. Il a une paroi externe possédant quelques particularités, à savoir la présence de bandelettes, de bosselures, et d'appendice épiploïques.

Les bandelettes résultent d'une organisation de la musculature externe longitudinale du côlon. On distingue trois bandelettes longitudinales d'une largeur de 1cm environ :

- ❖ La bandelette du bord libre, bien visible en avant.
- ❖ La bandelette homentale placée en arrière et en dehors.
- ❖ La bandelette mésocolique située en arrière et en dedans.

Ces bandes présentent généralement un certain tonus (c'est-à-dire qu'elles sont partiellement contractées). Elles forment par conséquent dans la paroi de petits renflements appelés haustrations du côlon.

Les bosselures externes, ou haustrations, présentées par le côlon sont séparées les unes des autres par des étranglements qui font saillie dans la lumière intestinale sous forme de crêtes. Elles se placent dans l'intervalle des bandelettes.

Les appendices épiploïques correspondent à de petites franges graisseuses implantées sur la paroi externe. (Sekal, 2012).

Vascularisation

Le côlon comprend deux parties qui correspondent à deux entités anatomiques distinctes notamment par leur vascularisation artérielle veineuse et lymphatique propres.

En effet, le côlon droit est vascularisé par les branches de l'artère mésentérique supérieure, alors que le côlon gauche dépend des branches de l'artère mésentérique inférieure.

Revue bibliographique

La limite entre ces deux parties se situe à l'union du tiers moyen et le tiers gauche du côlon transverse en regard de l'artère colique moyenne. (Sekal, 2012).

1. Le territoire de l'artère mésentérique supérieure

L'artère mésentérique supérieure vascularisée par ses collatérales droites :

- ✚ le caeco-appendice.
- ✚ le côlon ascendant.
- ✚ la moitié ou les deux tiers droits du côlon transverse

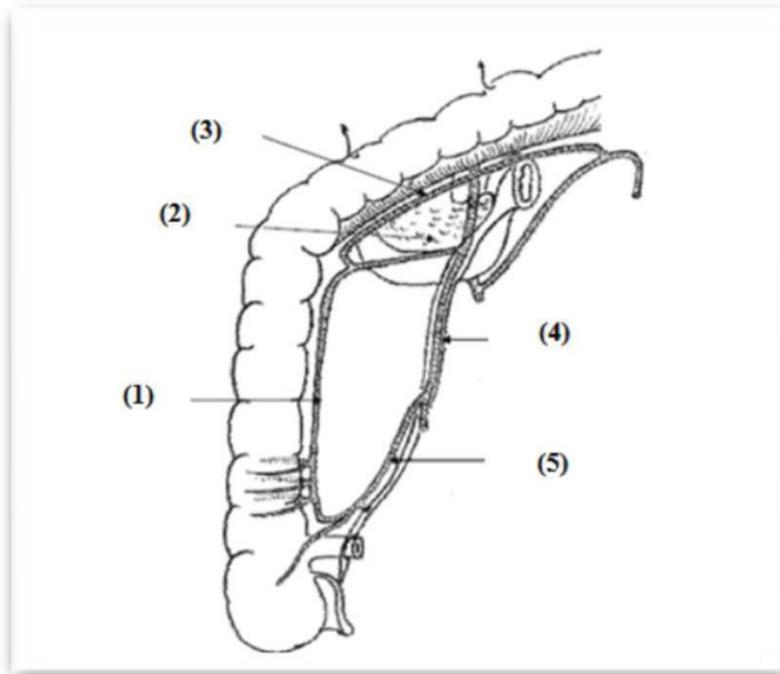


Figure 2. Territoire de l'artère mésentérique supérieure. (Sekal, 2012).

- (1) - Arcade colique.
- (2) - Arcade colique droite supérieure.
- (3) - Arcade para-colique transverse de Riolan.
- (4) - Artère mésentérique.
- (5) - Artère iléo-caecale.

On distingue

- ❖ L'artère colique ascendante, branche de l'artère iléo-colique, qui vascularisé la portion initiale du côlon ascendant, l'appendice et le cæcum par ses branches appendiculaires, cæcales antérieures et postérieures.

Revue bibliographique

- ❖ L'artère colique droite, qui remonte vers l'angle droit
- ❖ Une artère intermédiaire (inconstante) qui peut aller de la mésentérique supérieure vers la partie moyenne du côlon ascendant. Elle ne serait présente que dans 10 % des cas.
- ❖ L'artère colique moyenne (colica-media) qui naît haut, directement de la mésentérique supérieure au bord inférieur du pancréas. (Sekal, 2012)

2. Le territoire de l'artère mésentérique inférieure

L'artère mésentérique inférieure vascularisée par ses collatérales gauches, la moitié ou les deux tiers gauches du côlon transverse, le côlon descendant et le côlon iléo-pelvien

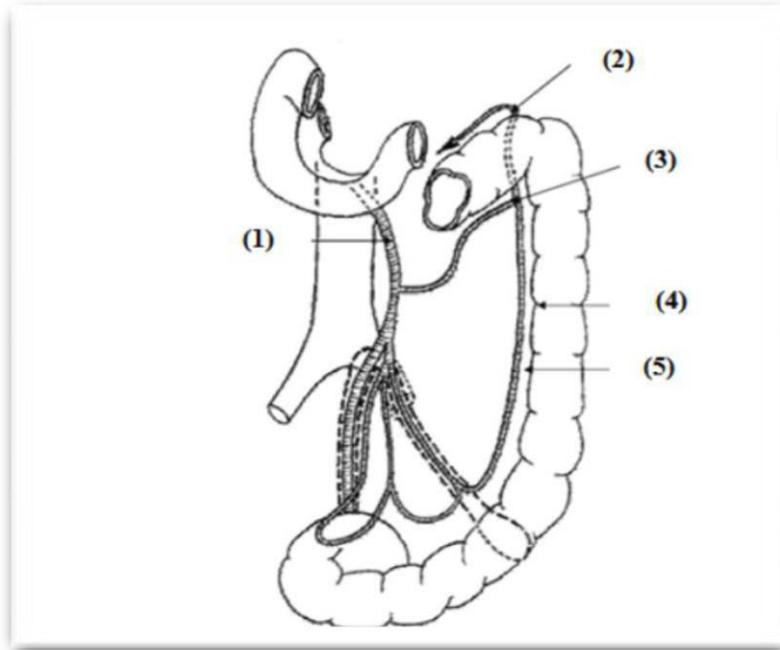


Figure 3. Territoire de l'artère mésentérique inférieure. (Sekal, 2012)

- | | |
|---|--|
| (1) - Artère mésentérique inférieure. | (4) - Arcade colique descendante. |
| (2) - Arcade de Riolan. | (5) - Tronc des artères sigmoïdiennes. |
| (3) - Artère colique supérieure gauche. | |

Revue bibliographique

+ Distribution de l'arcade colique

À 2 ou 3 cm du bord interne du côlon, chaque artère colique se divise en T et s'anastomose avec les branches correspondantes des artères sus- et sous-jacentes.

Ainsi se forme tout le long du cadre colique, du cæcum à la jonction recto sigmoïdienne, une arcade marginale, parfois dédoublée, notamment au niveau de l'angle droit ou du transverse.

Cette arcade vasculaire para-colique ou arcade de Riolan (Drummond marginal artère pour les anatomistes anglo-saxons) relie les territoires mésentériques supérieurs et inférieurs et permet une suppléance artérielle suffisante sur tout le cadre colique en cas d'interruption d'un de ses piliers. (**Sekal, 2012**).

1.2 Anatomie de rectum

Le rectum est la dernière portion de canal intestinal, celle qui s'ouvre en dehors par l'anus.

Le rectum est la partie du tube digestif faisant suite au côlon sigmoïde et mesure 15 à 17 cm de long.

Le rectum est limité en haut par la jonction recto-sigmoïdienne et en bas par la jonction recto-anale.

On lui décrit deux parties d'origine embryologique différentes :

- Le segment pelvien ou supérieur encore appelé ampoule rectale d'origine endodermique.
- Le segment périnéal ou inférieur d'origine ectodermique (Fig.4) (**Kalmogho, 2001**)

Revue bibliographique

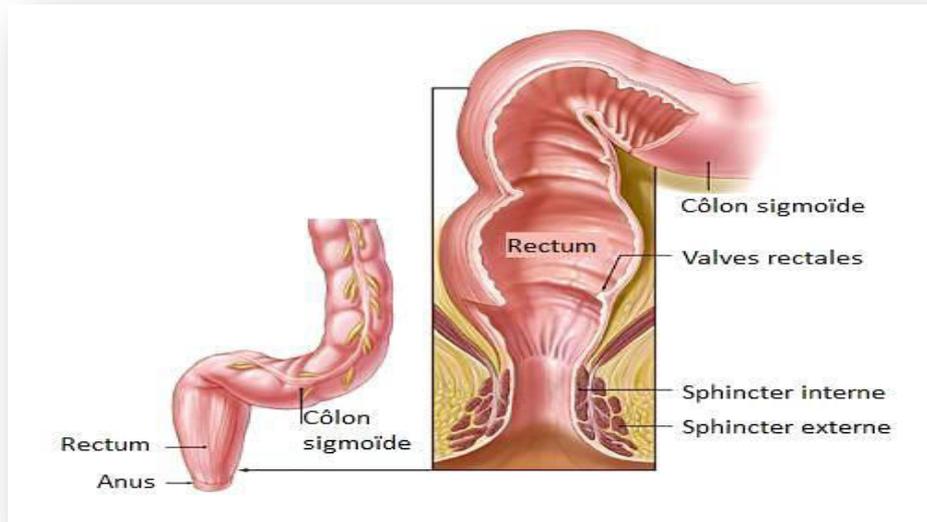


Figure 4. Structure générale de rectum

(<http://www.futura-sciences.com/sante/définitions/biologie-rectum-2835/#>).

1.3 Histologie du côlon :

La paroi intestinale est constituée de plusieurs « couches » histologiques dont la composition ne varie que très peu.

En effet, comme dans le reste du tube digestif, le côlon présente Couche **séreuse**, il s'agit du péritoine viscéral entourant la quasi-totalité du côlon.

✚ Une couche **muscleuse**, elle-même subdivisée en deux sous couches :

- ❖ L'une superficielle est disposée longitudinalement ;
- ❖ L'autre profonde est circulaire.

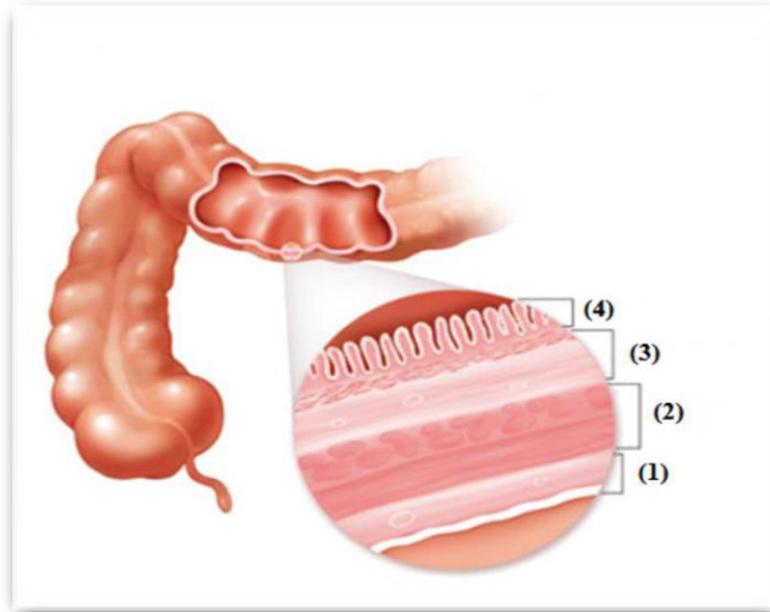
✚ Une couche **sous muqueuse**, c'est elle qui assure la vascularisation de la paroi digestive.

✚ Et enfin la **muqueuse** dont l'aspect interne rose pâle épouse les différentes bosselures et plis. (Stevens et al. 2002)

Cette paroi se distingue cependant de celle de l'intestin grêle par l'absence de certains dispositifs d'amplification de surface, notamment les valvules conniventes ou les villosités.

Revue bibliographique

Selon Kalmogho, 2001 et Guennouni, 2014 l'histologie du côlon et du rectum est comme suit :



*Figure 5 : Histologie du côlon et du rectum .
(Institut National du Cancer 2010).*

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| (1) Couche séreuse. | (3) Couche sous muqueuse. |
| (2) Couche musculuse. | (4) Couche muqueuse. |

- a) **La séreuse** : (ou adventice) une couche tissulaire la plus externe du gros intestin, Elle est constituée de tissu conjonctif parsemé de fibroblastes et adipocytes.

Le colon et le rectum ont généralement la même structure histologique, cependant le rectum ne contient pas de séreuse.

- b) **La couche musculuse**, cette tunique est formée par deux couches de cellules musculaires lisses, l'une à disposition circulaire, l'autre à disposition longitudinale. La couche circulaire interne peut se renforcer localement et former de véritables sphincters anatomiques. La couche longitudinale externe est discontinue, réduite à trois faisceaux (bandelettes coliques), deux postérieurs et un antérieur, reliés entre eux par une couche très fine de fibres longitudinales. Par leur tonus et leur longueur relativement brève, ces bandelettes sont responsables de la formation des (haustrations coliques) qui sont séparées les unes des autres par des étranglements semi-lunaires de la paroi. La couche musculuse

Revue bibliographique

longitudinale externe continue au niveau du rectum et présente des renforcements antérieurs et postérieurs.

c) **La sous-muqueuse** : Elle est une couche lâche de tissu conjonctivo-vasculaire contenant en abondance des vaisseaux lymphatiques.

constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Schäffler et al., 2004)

d) **La muqueuse**, elle se caractérise par l'absence de dispositif d'amplification de surface, c'est-à-dire par l'absence de valvules conniventes et de villosités. Parallèlement, le nombre d'anthérocytes à plateau strié est réduit, alors que les cellules caliciformes sont de plus en plus nombreuses au fur et à mesure que l'on se rapproche du rectum.

Elle est constituée d'un épithélium de type intestinal dépourvue de villosités, formé de nombreuses cellules caliciformes, qui sont d'autant plus nombreuses que l'on se rapproche du rectum. Les glandes de Lieberkühn y sont plus longues que dans l'intestin grêle. Elle comporte 4 types cellulaires : des entérocytes, des cellules indifférenciées, des cellules caliciformes et quelques rares cellules APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) (Système endocrinien diffus)

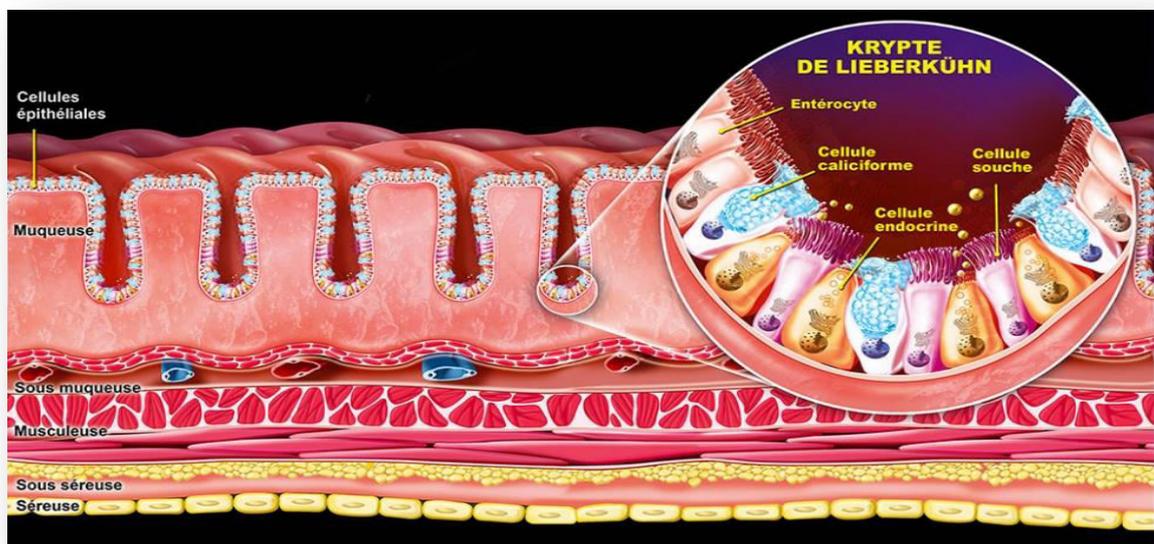


Figure 6. Coupe histologique de la muqueuse du côlon (<http://www.illustrationmedicale.fr/biologie.html>).

1.4 Physiologie du côlon :

On distingue à ses deux territoires des fonctions différentes ; en effet le côlon droit est le siège d'une réabsorption hydro-électrolytique tandis que le côlon gauche est plutôt responsable du transit et du stockage des matières.

A l'état normal le côlon remplit plusieurs fonctions :

1. **Absorption**, le côlon absorbe l'eau des résidus alimentaires. La quantité absorbée est proportionnelle au temps de séjours des résidus dans le côlon. Les ions sodium sont absorbés activement avec le chlore, tandis que l'eau passe passivement vers le sang. Le côlon est capable d'absorber de petites quantités de vitamines (K et B) produites par la flore commensale. Cette quantité de vitamines est probablement insignifiante en cas de nutrition normale.

2. **Synthèse**, le gros intestin est colonisé par de nombreuses bactéries commensales : elles se nourrissent des résidus alimentaires du rectum et synthétisent de la vitamine K et quelques vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, folate et B12). Parmi ces bactéries on trouve : *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogene*, *Streptococcus faecalis*, et *Clostridium perfringens*. Ces bactéries sont commensales dans l'intestin, mais peuvent devenir pathogènes si elles se localisent dans d'autres lieux, par exemple l'*E.coli* dans la vessie.

Les bactéries intestinales sont aussi responsables de la fermentation des résidus alimentaires non digérés, ce qui produit des gaz ou flatulences. Ces gaz comprennent le méthane, le dioxyde de carbone, l'hydrogène sulfureux, et l'hydrogène ; certains contribuent aux odeurs des selles.

La quantité de gaz produite (habituellement entre 450 et 700 ml par jour) dépend du type d'alimentation : les aliments qui augmentent la production du gaz sont les haricots, les lentilles, les choux, les choux-fleurs, et les oignons. Une grande quantité de gaz peut provoquer une distension abdominale et un inconfort surtout après chirurgie abdominale.

3. **Stockage**, la plupart des résidus alimentaires traversent le gros intestin en 12 à 72, mais le temps de transit dépend de nombreux facteurs parmi lesquels les fibres

Revue bibliographique

indigestes du régime alimentaire. L'intestin est capable de stocker de grandes quantités de déchets qui peuvent parvenir au rectum après une semaine ou plus.

e) **Elimination, défécation**, Le côlon propulse son contenu vers le rectum par mouvements péristaltiques puissants, appelés mouvements de masse, qui sont liés au réflexe gastro-colique déclenché par la présence de nourritures dans l'estomac. Ces mouvements conduisent à la réplétion du rectum par les matières fécales déclenchant l'envie de déféquer. Habituellement le péristaltisme aide les matières fécales à se déplacer vers le rectum, tandis que la segmentation en assure le brassage. Quand le rectum, qui est normalement vide, est distendu par les matières fécales, le réflexe de défécation est déclenché par la partie sacrée de la moelle épinière. (**Guenard, 2001**).

2. **ETUDE PATHOLOGIQUE** :

2.1 **Définition du cancer** :

Le terme « cancer » correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases (**Monsnier et al ., 2005**).

2.2 **Le cancer colorectal** :

Le cancer colorectal (CCR) se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du côlon ou du rectum. Il est provoqué par des mutations (ou dérèglements) des gènes. Ces mutations transforment progressivement la cellule normale en cellule cancéreuse. Dans 80% des cas, le CCR provient d'une tumeur bénigne appelée polype adénomateux, qui a évolué lentement et ensuite devenue cancéreuse appelé adénocarcinome liberkunien (ADQ) qui a la particularité de grossir de manière anarchique, d'envahir localement le côlon ou/et le rectum puis les ganglions lymphatiques pour constituer les métastases hépatiques, pulmonaires en général (**De Gramont, 2012**).

Revue bibliographique

2.3 Epidémiologie :

2.3.1 Dans le monde :

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde, 850000 personnes développent cette maladie et 500000 personnes décèdent par ans. (**Bosman, 2009**).

L'incidence du cancer colorectal est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Des études menées aux Etats-Unis montrent que cette incidence commence à augmenter chez les personnes atteignant l'âge de quarante ans. Cette élévation devient très importante à partir de cinquante ans (92% des cancers colorectaux sont diagnostiqués chez des personnes de cinquante ans ou plus). Les personnes âgées de quatre-vingt ans ou plus présentent toujours un risque de cancer colorectal où 12.5% des cas sont diagnostiqués après 85 ans (**Benson, 2007**).

2.3.2 En Algérie :

Selon Bouzid, le nombre de cas de cancer colorectal en Algérie est appelé à s'accroître les dix prochaines années en raison du vieillissement de la population. Chaque année 3000 nouveaux cas de CCR sont observés, cette pathologie est la forme de cancer la plus répandue après le cancer du sein et du col de l'utérus chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme (**Bouzid, 2013**).

2.4- CANCÉROGENÈSE :

2.4.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale

Le cancer colorectal est une maladie hétérogène mais dont le développement suit un modèle assez classique de carcinogénèse multi-étapes. En 1990, Fearon et Vogelstein propose un modèle de progression des CCR selon une séquence précise (*Figure 7*) et montre que la transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. (**Meilleroux, 2016**)

Revue bibliographique

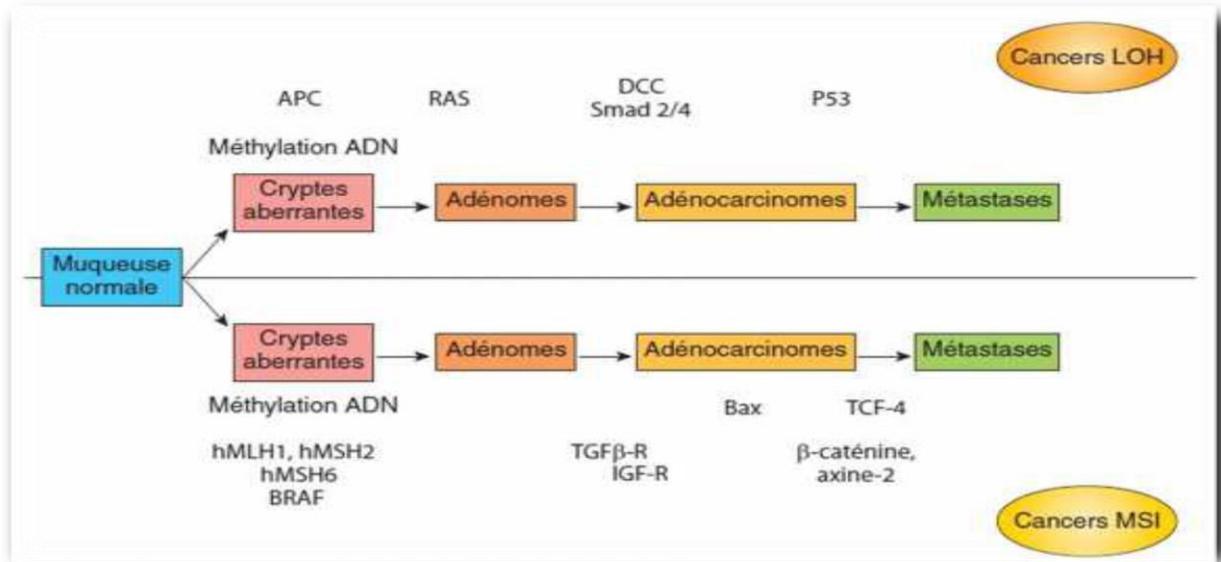


Figure 7: les mécanismes de la carcinogénèse colorectale (Tougeron, 2014).

A l'heure actuelle, trois principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale ont été décrits :

1 _ L'instabilité chromosomique responsable de pertes d'hétérozygotie = cancers LOH (loss of heterozygosity) ou CIN (chromosome instability).

2 _L'instabilité microsatellitaire secondaire à une instabilité génétique = cancers MSI (microsatellite instability).

3_ Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP), anomalie plus récemment décrite. (Meilleroux, 2016)

1. Instabilité chromosomique :

L'instabilité chromosomique (CIN) est retrouvée dans approximativement 75% des CCR sporadiques, mais aussi chez tous les patients atteints de PAF (Polypose Adénomateuse Familiale) . Ces tumeurs sont préférentiellement localisées au niveau du côlon gauche et du rectum. Le phénotype CIN est caractérisé par des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes par gain ou perte de chromosomes entiers ou de segments de chromosomes conduisant à une aneuploïde (perte d'hétérozygotie). Cette

Revue bibliographique

instabilité chromosomique peut être détectée facilement par la mise en évidence de perte de matériel génétique au niveau de régions polymorphiques.

Les régions les plus fréquemment altérées dans les CCR sont les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18q et 22q (**Gerdes et al., 1995, Thiagalingam et al., 1996**).

L'instabilité chromosomique contribue, par la perte ou le gain de matériel génétique, à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et à l'activation de proto-oncogènes (**Jefford et al., 2006**).

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

2. Instabilité microsatellite :

L'instabilité microsatellite (MSI-H), retrouvée dans 15% des CCR sporadiques, est une forme particulière d'instabilité génétique touchant les séquences répétées du génome, les microsatellites (répétitions mono-à tétra nucléotidiques)

Des erreurs d'appariement surviennent au niveau de ces microsatellites de manière physiologique lors de la réplication et sont normalement réparées grâce au système MMR (Mutation Mismatch Repair).

En effet, lors de la réplication de ces séquences répétées codantes, l'ADN polymérase a tendance à « glisser », ainsi elle ajoute ou supprime certains motifs nucléotidiques. Ces erreurs sont normalement corrigées par le système MMR de réparation des mésappariements de l'ADN. Ce système est constitué principalement des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui s'associent sous forme d'hétérodimères afin de reconnaître et réparer les erreurs de l'ADN polymérase, et de maintenir ainsi l'intégrité du génome lors de la réplication. Lorsque deux bases sont mésappariées ou qu'une base a été insérée ou délétée, la légère déformation subie par la double hélice d'ADN est détectée

Revue bibliographique

par un hétérodimère MLH1-PMS2, puis ces protéines permettent l'intervention d'enzymes qui corrigent le mésappariement.

L'instabilité est donc due à l'inactivation acquise ou héréditaire du système MMR (Tougeron, 2014).

3. Altération épi-génétique :

Les modifications épi-génétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. Elles sont transmissibles lors de la mitose.

L'hyperméthylation des îlots CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) est la modification épi-génétique la plus fréquente dans les cancers. Les îlots CPG sont des régions riches en dinucléotides cytosine-guanine localisés au niveau des promoteurs et des premiers exons des gènes. Près de 70% des gènes possèdent un îlot CPG au niveau de leur promoteur ou de leur exon situé en 5'). La méthylation de l'ADN ne s'effectue que sur des cytosines situées en 5' d'une guanine. Plus de 90% des îlots CPG situés au niveau des promoteurs ne sont pas méthylés dans les cellules normales. L'hyperméthylation des îlots CPG s'observe dans les cancers. (Saxon et al., 2006)

2.5 Anatomopathologie :

2.5.1. Localisation des CCR

La tumeur peut se localiser dans les différentes parties de côlon (caecum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et sigmoïde) et de rectum (bas rectum et haut rectum). (Millat, 2005)

50% des CCR sont localisés au niveau du côlon sigmoïde et du rectum (figure 7). La proportion de cancers localisés au niveau du côlon droit augmenterait avec l'âge. (Meilleroux, 2016)

Revue bibliographique

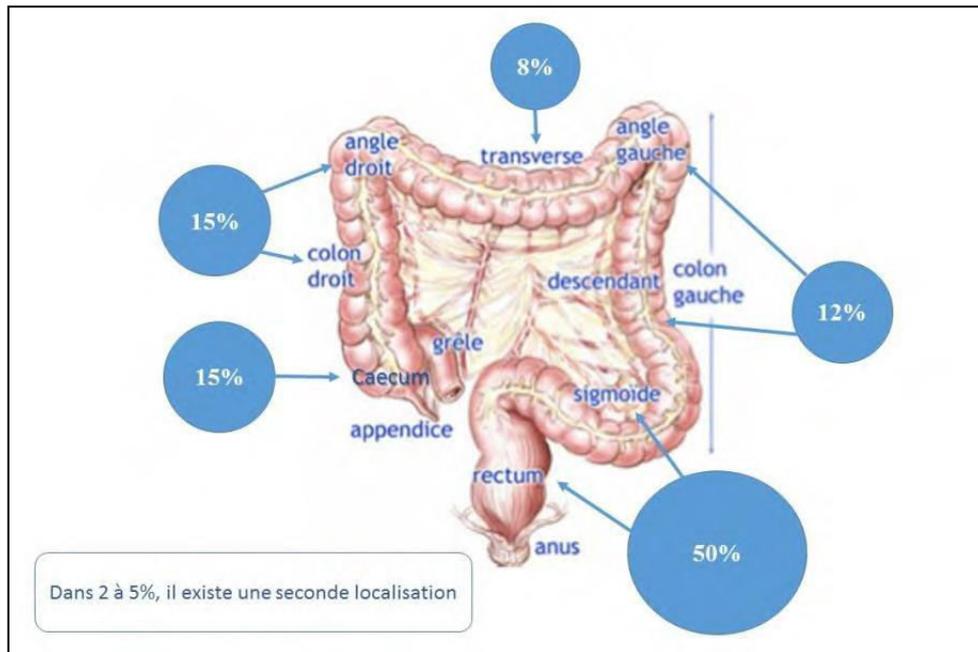


Figure 8 : Localisation des cancers colorectaux. (Meilleroux, 2016)

2.5.2 Formes macroscopiques des adénocarcinomes du côlon :

La majorité des cancers dérivent d'adénomes. D'une façon générale, les adénocarcinomes du côlon peuvent se présenter sous différentes formes macroscopiques.

Le plus souvent il s'agit d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante, lésion sténosante, friable, à base indurée, irrégulière, saignant au contact. (Lamrani, 2008).

1 _ Formes végétantes ou bourgeonnantes :

Ces formes sont souvent nécrosées et infectées, elles sont plus fréquentes au niveau du côlon droit. Elles ont un développement endoluminal, font saillies dans la lumière colique et sont rarement infiltrantes. Elles évoluent vers l'abcès péri-colique. Elles sont responsables des formes occlusives.

Elle revêt l'aspect d'une masse exophytique, encephaloïde, irrégulière, friable et sessile faisant saillie dans la lumière colique. Cet aspect est fréquemment retrouvé au niveau du côlon droit, il est rarement sténosant. (Lamrani ,2008)

2 _ Formes ulcérées pures :

Elles sont exceptionnelles, il s'agit le plus souvent d'une lésion mixte, ulcéro-végétante ou ulcéro-infiltrante. (Lamrani ,2008).

Revue bibliographique

3 _ Formes infiltrantes :

Elles se voient surtout sur le côlon transverse et le côlon gauche. Elles sont infiltrantes et sténosantes, épaississant et rigidifiant la paroi colique. C'est la classique tumeur en « virole » responsable des formes occlusives. (Lamrani, 2008)

Macroscopiquement, l'adénome correspond à un polype (sessile ou pédiculé), faisant saillie dans la lumière colique (**Figure 8**)

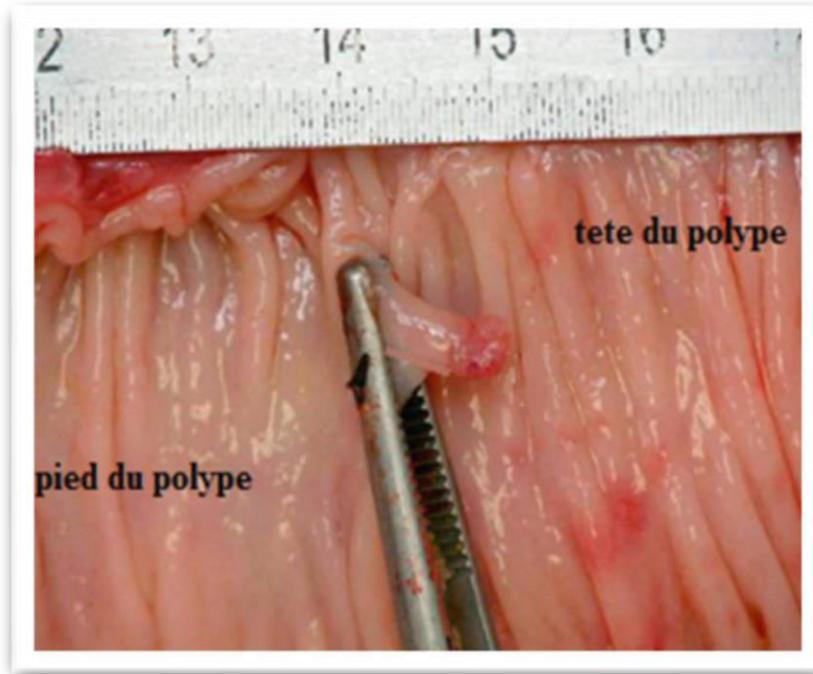


Figure 9. Polype pédiculé du colon. (Nguen et Bourouina, 2008).

Pour détecter la présence de polype dans le côlon, il faut procéder à une coloscopie car elle seulement peut permettre de le voir. (**Figure 9**) .

Revue bibliographique

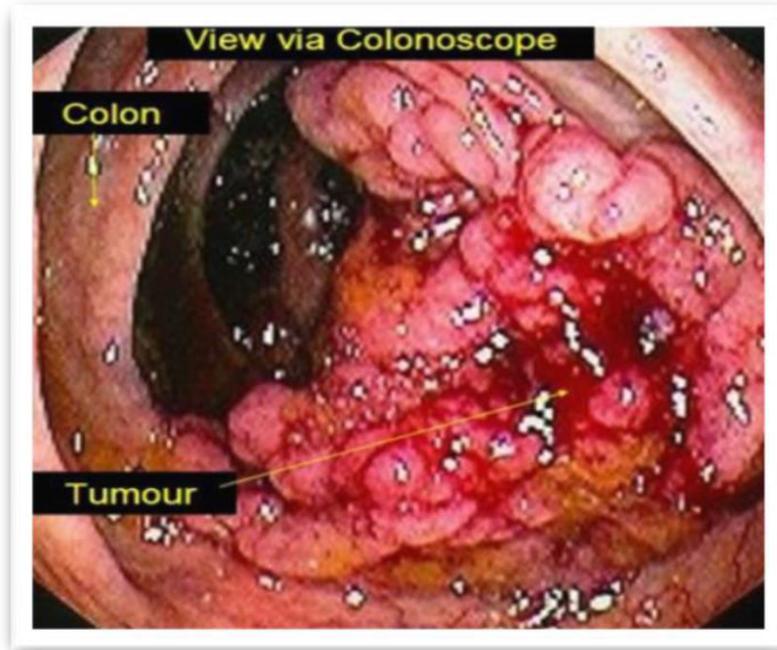


Figure 10. Cancer colorectale observé lors d'une coloscopie. (**Baunwald et al., 2001**).

2.7. Histopathologie :

Il est actuellement admis que la plupart des cancers se développent à partir d'une lésion tumorale précancéreuse : l'adénome.

Un **adénome** est une tumeur épithéliale glandulaire bénigne dont le développement s'opère au niveau d'une **glande** et qui a pour caractéristique de reproduire la structure de cette glande.

Les adénomes coliques sont toujours dysplasiques, correspondant à un foyer circonscrit d'épithélium. (**Stevenes et al., 2002**).

Les adénomes sont classés en fonction de leur :

- 1 - **Aspect endoscopique** sessile, pédiculé, plan.
- 2 - **Degré de dysplasie** bas grade, haut grade, en fonction des anomalies cytonucléaires et architecturales.
- 3 - **Architecture microscopique (histologique)** : tubuleux, tubulo-villeux, vilieux.
 - ❖ **Adénomes tubuleux** (les plus fréquents : 65 à 87 % des adénomes) : contingent vilieux inférieur à 25 %.

Revue bibliographique

- ❖ **Adénomes tubulo-villeux** (fréquence : 8 % à 25 % des adénomes) : contingent vilieux compris entre 25 et 75 %.
- ❖ **Adénomes vilieux** (fréquence : 5 % à 10 % des adénomes) : contingent vilieux supérieur à 75 %.

Au début, il existe une séquence de transformation muqueuse normale puis se forme l'adénome qui va devenir un adénocarcinome par accumulation d'altérations génétiques impliquant des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur. La transformation d'un adénome en adénocarcinome se fait dans un délai estimé de 10 à 20 ans.

A l'épithélium normal succède une hyper prolifération épithéliale avec des étapes de dysplasie de degré croissant, de modérée à sévère. Des anomalies architecturales de l'épithélium glandulaire (stratification, plissement, bourgeonnement) ; des anomalies cellulaires nucléaires (anisonucléose, hyperchromasie, anomalies des mitoses et de leur siège) et cytoplasmiques (perte de la mucosécrétion) sont souvent associées. Puis survient une effraction de la membrane basale des glandes, aboutissant à l'invasion du chorion muqueux. Le foyer d'adénocarcinome, d'abord superficiel et intramuqueux, s'étend et atteint la musculaire muqueuse qu'il dissocie, puis envahit l'axe des adénomes pédiculés et la sous muqueuse des adénomes sessiles.

Le terme d'adénocarcinome invasif est réservé, pour les adénocarcinomes coliques, aux lésions dépassant la musculaire muqueuse. (**Stevens et al., 2002**).

2.7.1 **Les types histologiques :**

Ils sont définis dans la dernière édition de la classification OMS des Tumeurs du Système Digestif parue en 2010 (WHO Classification of Tumors of the Digestive System). Le type histologique le plus fréquent est l'**adénocarcinome (ADK) dit « lieberkhünien » ou « NOS »** (not otherwise specified) (figure 10) qui représente environ 90% des CCR. (Meilleroux, 2016).

Revue bibliographique

a) Adénocarcinomes lieberkhunien : Ils sont

- Bien différenciés dans 20 % des cas,
- Moyennement différenciés dans 60 % des cas.
- Peu différenciés dans 20 % des cas.

Le degré de différenciation cellulaire est un facteur pronostic majeur puisqu'il est corrélé à l'envahissement locorégionale, ganglionnaire et à distance. (Stevens et al.,2002)

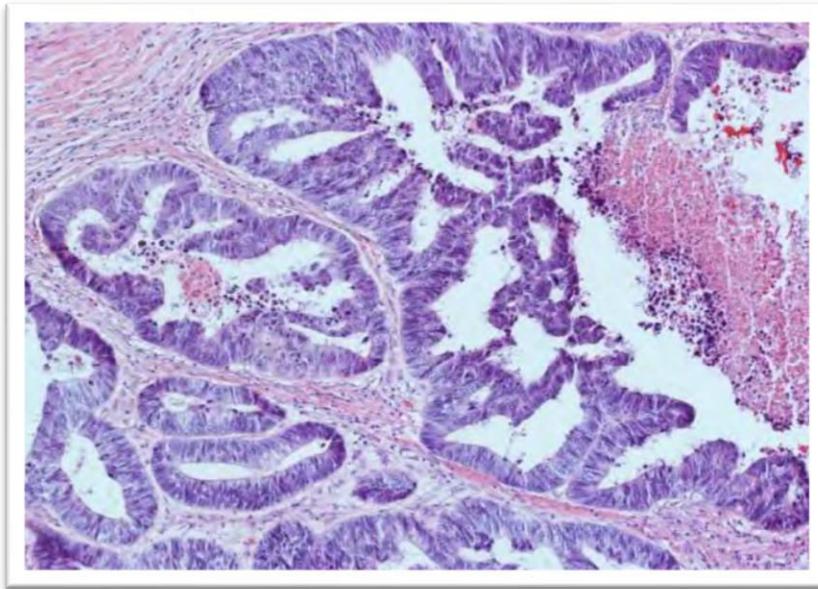


Figure 11 : ADK lieberkhunien bien différencié (HE×200) (Meilleroux,2016)

b) Carcinomes colloïdes muqueux

Les carcinomes colloïdes muqueux ou mucéneux sont caractérisés par la production de mucus supérieure à 50 % de l'ensemble de la lésion. Le mucus est extracellulaire. Ils sont de plus mauvais pronostic. Ils se localisent essentiellement au niveau du côlon droit. Ils correspondent aux tumeurs peu différenciées de grade 3. (Stevens et al., 2002).

Revue bibliographique

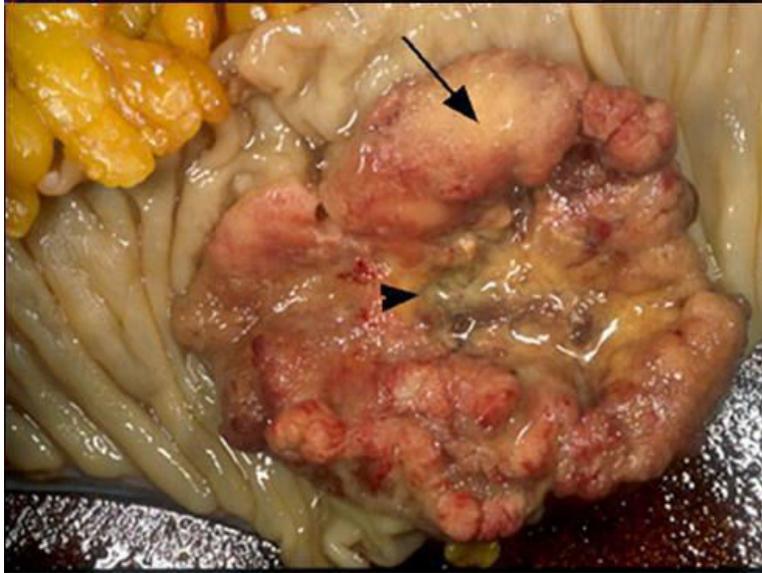


Figure. 12 : Adénocarcinome colique (macroscopie) Aspect bourgeonnant (flèche) ulcéré (tête de flèche.(Sedkaoui,2015)

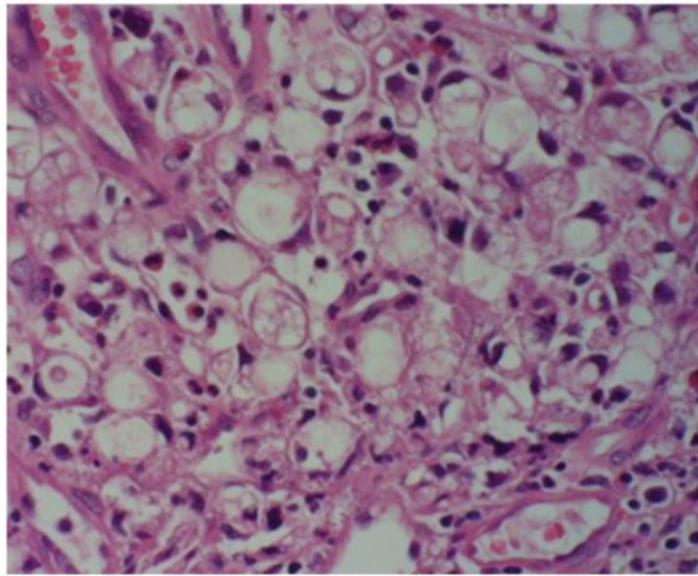


Figure 13. Adénocarcinome colloïde muqueux (Nguen et Bourouina, 2008).

Revue bibliographique

c) Carcinomes médullaires

Cette forme est caractéristique du syndrome de lynch. Les tumeurs sont de localisation droite, et au plan microscopique, elles s'associent à un infiltrat lymphocytaire important. (Stevens et al., 2002).

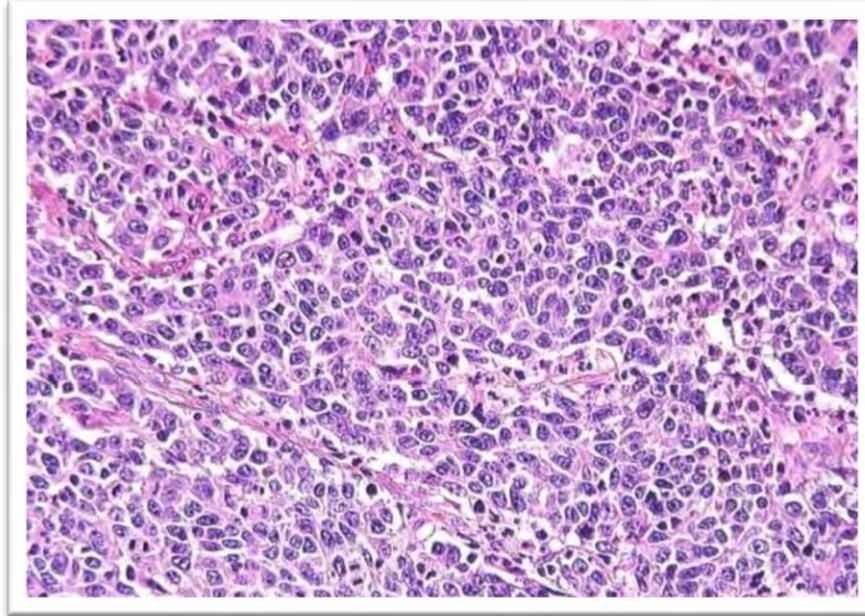


Figure 14 : Carcinome médullaire (HE×200) (Meillereux, 2016)

d) L'adénocarcinome festonné :

Il s'agit d'une nouvelle entité de la classification OMS 2010. Ce type histologique est caractérisé par son architecture dite « festonnée » ou étoilée.

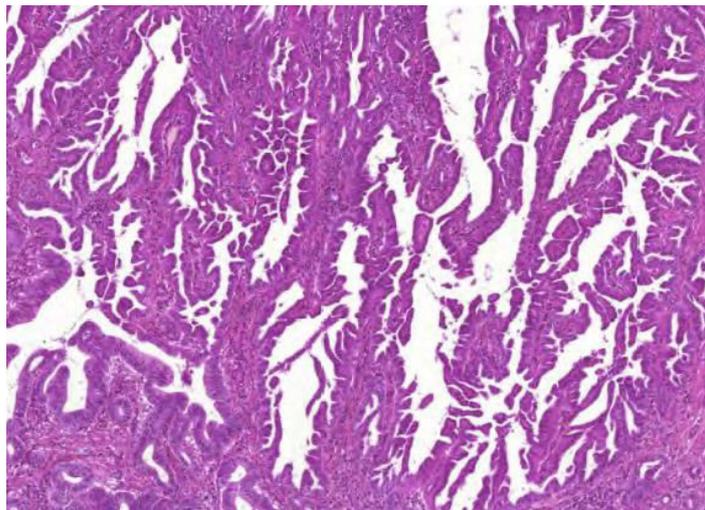


Figure15 : Adénocarcinome festonné (HE×100) (Meillereux , 2016)

Revue bibliographique

e) Carcinomes à cellules en bague à chaton

Cette variété se caractérise par la présence de plus de 50% de mucus dont la localisation est intracellulaire donnant l'aspect en bague à chaton. Ils sont rares et ne représentent que 2 à 4 % de l'ensemble des tumeurs. En réalité, les carcinomes à cellules en bagues à chatons sont des carcinomes colloïdes, dont le mucus est localisé en intracellulaire. (Stevens et al, 2002)

f) Carcinomes adéno-squameux :

Tumeur assez rare au sein de laquelle on observe d'une part un contingent glandulaire, et d'autre part un contingent malpighien, ce dernier peut d'ailleurs être très focal. Ils peuvent être soit intriqués, soit séparés. Le variant carcinome malpighien pur est très rare. (Meilleroux, 2016)

g) Carcinomes micropapillaire :

Il s'agit d'une variante rare sous forme de petites grappes de cellules tumorales, entourées d'artéfacts de rétraction. Ce type a également été décrit dans le cancer du sein et de la vessie et serait de mauvais pronostic .

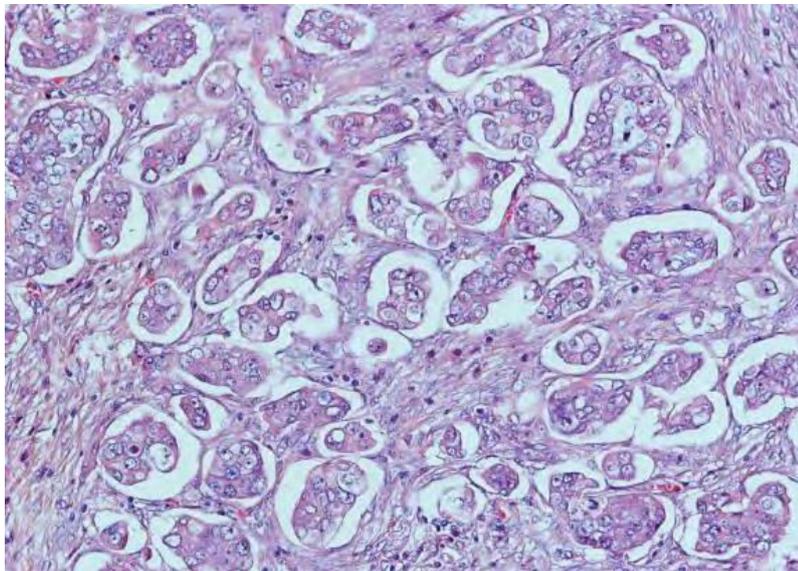


Figure 16 : Carcinome micropapillaire (HE×200) (Meilleroux, 2016)

Revue bibliographique

h) Carcinomes indifférenciés :

Tumeur rare sans marqueurs de différenciation morphologique, immunophénotypique, ou moléculaires. Ce type comme le carcinome à cellules isolées, est par définition de haut grade et associé à un mauvais pronostic.(Meilleroux,2016)

I) Les lymphomes

Les lymphomes sont des cancers du système immunitaire que l'on trouve quelquefois sur la paroi du côlon. Ce sont des tumeurs lymphoïdes se développant à partir des formations lymphoïdes associées à la muqueuse et désignées par l'abréviation MALT. Le pronostic et le traitement des lymphomes du MALT dépendent de la nature du lymphome, agressif ou indolent, c'est-à-dire à développement lent. (Stevens et al., 2002).

j) Les léiomyosarcomes

Les tumeurs du stroma se développent à partir des muscles ou du tissu conjonctif de la paroi du côlon. Certaines sont bénignes ; d'autres sont cancéreuses.

Les tumeurs malignes sont des sarcomes. Ils sont souvent dénommés par leur acronyme anglais GIST (*Gastro-Intestinal Stroma Tumor*). Ils représentent moins d'un pourcent des cancers colorectaux. Ils sont maintenant traités par des médicaments spécifiques appartenant à la classe des « thérapies ciblées », comme le Glive. (Stevens et al., 2002).

2.8. Classification des CCR

2.8.1 Les stades de cancer selon la classification TNM :

Les stades du cancer sont définis selon la classification TNM par trois critères essentiels qui sont les suivants

- Taille et profondeur de la tumeur
- Atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre des ganglions lymphatiques atteints
- ✓ Présence ou non de métastase TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases ». (Tableau N° 1).

Revue bibliographique

Tableau N°1. La classification TNM pour les stades du cancer colorectal.
(Lamrani, 2008).

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
IIIB	T3-T4	N1	M0
IIIC	T	N2	M0
IV	T	N	M1

Le stade des cancers colorectaux au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La signification de ces cinq stades est expliquée ci – dessous.

✚ **Stade 0**, la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.

✚ **Stade I**, la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.

✚ **Stade II**, les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

Revue bibliographique

- ✚ **Stade III**, les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
- ✚ **Stade IV**, le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons. (**Institut National Du Cancer .2010**).

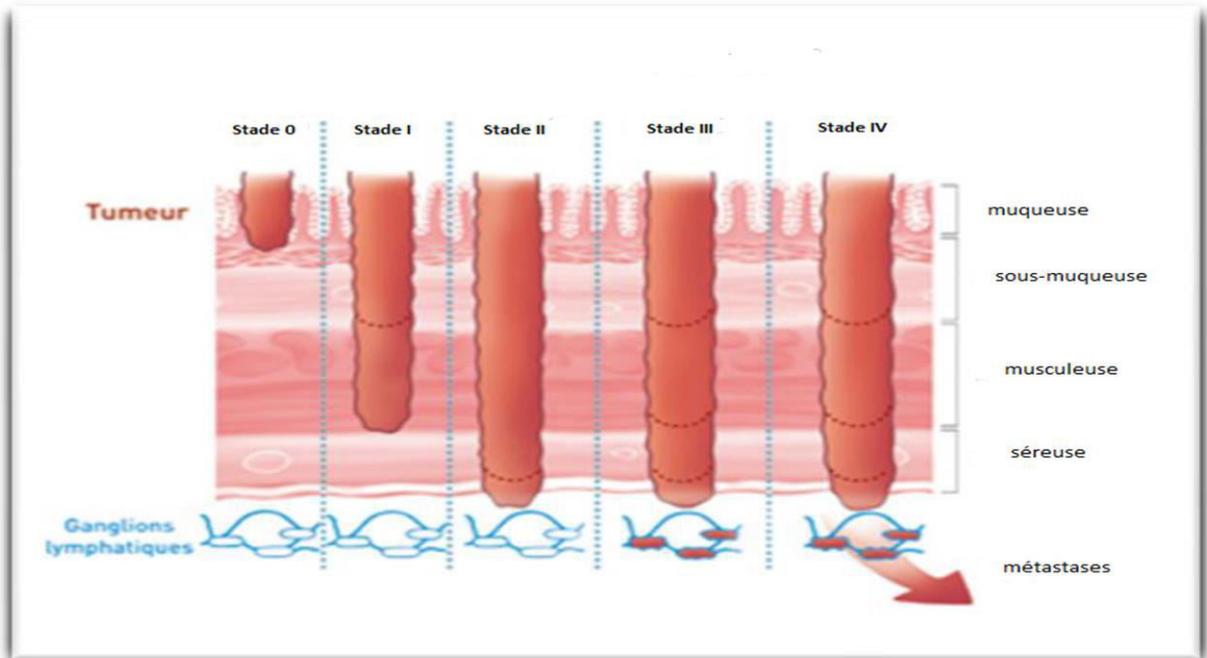


Figure 17. Les différents stades du cancer du colorectal. (Institut National Du Cancer .2010).

2.9. LES MARQUEURS TUMORAUX

Un marqueur tumoral est une substance se trouvant naturellement dans le corps qui peut indiquer la présence d'un cancer si son dosage est élevé. Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques à un seul type de cancer, alors que d'autres sont associés à plusieurs types différents de cancer.

Le marqueur tumoral peut être fabriqué par les cellules cancéreuses ou par le corps en réaction à un cancer. On détecte habituellement les marqueurs tumoraux dans le sang ou l'urine, mais on peut aussi les observer dans les tumeurs et d'autres tissus. (**Monge et al., 2006**).

L'augmentation d'un marqueur tumoral dans le sang n'est pas toujours synonyme de présence ou évolution d'un cancer car ces marqueurs pourraient être élevés dans certaines

Revue bibliographique

maladies non cancéreuses, donc, en général, les marqueurs tumoraux ne sont ni spécifiques ni sensibles pour le diagnostic d'un cancer. Malgré leur rôle limité dans le diagnostic de cancer, ils peuvent être utiles pour détecter la récurrence d'une maladie cancéreuse après le traitement initial, ou pour surveiller l'efficacité thérapeutique. (Monge *et al.*, 2006).

Les marqueurs tumoraux sont classés comme suit

- ❖ Antigènes Oncofoetaux
- ❖ Les Hormones et leurs métabolites
- ❖ Les immunoglobulines
- ❖ Les enzymes
- ❖ Les antigènes de différenciation.
- ❖ Les antigènes spécifiques d'organe. (Monge *et al.*, 2006).

On définit sous le nom de biomarqueurs du CCR, les marqueurs biologiques qui influencent sa prise en charge thérapeutique. Ceux-ci peuvent être sériques (ex : ACE, cellules tumorales circulantes, ADN circulant), tumoraux (ex : IMS, RAS, BRAF) ou constitutionnels (ex : DPD, UGT1A1, FcgRIIA). Les biomarqueurs sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse colorectale.

2.9.1 Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire de la famille des super-immunoglobulines, impliquée dans l'adhésion cellulaire, l'apoptose et les mécanismes immunitaires.

Cet antigène oncofoetal est présent à la surface cellulaire des tissus du tractus gastro-intestinal, du foie du pancréas et dans le sang foetal. Chez l'adulte sain, la synthèse n'est pas complètement réprimée, la clairance de l'ACE est essentiellement hépatique. Il joue un rôle en tant que molécule d'adhésion intracellulaire qui entraîne l'agrégation des cellules du CCR. En raison de son manque de sensibilité et de spécificité, le dosage de l'ACE sert peu dans le diagnostic et est donc peu utilisé en première intention.

Dans le CCR, le dosage d'ACE est moins sensible pour le dépistage que dans la recherche de sang dans les cellules (87%). Son taux est corrélé positivement au stade de la tumeur et négativement au degré de différenciation, 52 % des CCR sans métastases et 75% des CCR métastasés ont un ACE supérieur à 5 ng/ml. (Monge *et al.*, 2006)

2.9.2 Antigène carbohydre 15-3 (CA 15-3)

C'est un antigène associé aux tumeurs épithéliales sans spécificité d'organe. Son utilisation est dans le suivi thérapeutique et pronostic en parallèle au CA 19-9. Il est trouvé à 67 % dans les cancers colorectaux. On peut déduire qu'il ya une pathologie lorsque son taux dans le sang dépasse 17 U/ml. (**Monge *et al.*, 2006**).

2.9.3 CYTOKERATINES

Dans les tissus épitheliaux humains, les filaments intermédiaires sont constitués par des polymères de **kératine** (appelée aussi cytokératine). Les filaments de kératine sont attachés aux desmosomes et aux hémidesmosomes. Ainsi, les filaments intermédiaires de cellules adjacentes sont en contact par l'intermédiaire des desmosomes permettant la cohésion entre les cellules.

Les cytokératines sont Environ 20 groupes de protéines qui se composent d'un type de filament intermédiaire et sont exprimés de manière différentielle dans l'épithélium des différents sites (**Bayrak *et al.*, 2012**).

Les types de cytokératines utilisées dans le CCR sont

2.9.3.1 Cytokératine 7 (CK7)

Est un polypeptide ayant un poids moléculaire de 54 kDa et un point isoélectrique à pH 6,0. Cette protéine est codée par le gène KRT7, situé sur le chromosome 12q13.13 (**Bragulla & Homberger, 2009**).

Dans les tissus normaux, ce (type II) de kératine de base est distribué dans une grande variété d'épithélium simple: dans les organes liés au tractus gastro-intestinal (y compris la vésicule biliaire, voies biliaires et pancréatiques), voies génitales féminines (l'ovaire, de l'endomètre, des trompes de Fallope et du col utérin), du sein, des voies urinaires et les voies respiratoires.

La Cytokératine 7 se trouve dans les cellules épithéliales de l'estomac du fœtus. C'est aussi l'une des plusieurs cytokératines, qui sont exprimées dans les dents au cours du développement humain (dans le développement stratifié organe de l'émail (**Bragulla & Homberger *et al.*, 2009**).

Revue bibliographique

CK7 a été montré pour être exprimé à un degré différent dans les divers éléments épithéliaux des glandes salivaires; plus précisément, l'immunohistochimie des cellules luminales des conduits salivaires sont fortement positifs pour CK7, tandis que l'acinaire, basale, et les cellules myoépithéliales sont marqués avec moins d'intensité (Nikitakis *et al.*, 2004).

2.9.3.2 Cytokératine 20 (CK20)

Est un polypeptide nouvellement décrit avec une masse moléculaire de 48,5 kDa et un point isoélectrique à pH 5,66. Cette protéine est codée par le gène KRT20, situé sur chromosome 17q21.2.

CK20 était à l'origine identifié comme extraits protéiques dans le cytosquelette d'épithélium intestinal. Dans des tissus humains normaux, cette acide (type I) se trouve dans la kératine des épithéliums du tractus gastro-intestinal (comme papilles, fovéolaires cellules gastriques), cellules parapluie urothéliales, épithélium squameux. (Moll *et al.*, 2008).

Dans un épithélium normal, les cellules luminales expriment habituellement CK8, 18, et 19, qui sont typique pour les épithéliums simples. La plupart des tumeurs malignes sont dérivées d'adénocarcinomes du simple épithélium, et des anticorps monoclonaux dirigés contre CK18 ou en carcinome colorectal contre CK20 ont donc été utilisée pour identifier le stade primaire et les cellules cancéreuses métastatiques dans de nombreuses études.

2.10. FACTEURS DE RISQUE

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer colorectal ne sont pas parfaitement connues. La plupart des cancers semblent être le résultat d'un ensemble complexe de facteurs comme l'hérédité, les choix de vie ou l'exposition à des substances qui causent le cancer (appelées substances cancérigènes). Toute situation ou substance qui augmente le risque d'avoir un cancer est appelée facteur de risque. (Abid, 2012).

2.10.1. Les principaux facteurs de risque de cancer colorectal :

✓ Âge :

De nombreuses publications indiquent que la majorité des nouveaux cas de CCR survient chez les sujet âgés de 50 ans et plus. Avant 50ans, les taux d'incidence sont faibles et proche entre les deux sexes puis augmente avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (**Davis et al., 2011**).

✓ Les antécédents personnels de cancer :

Le risque d'un deuxième CCR est supérieur chez les personnes ayant déjà en un premier cancer dans cette région. Les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre sont également plus à risque de développer un CCR. (**Rodriguez et al., 2003**).

✓ Facteurs génétiques :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence l'existence de facteurs génétiques liés à taux accru de CCR, et dans environ 10% des cas, ce cancer survient dans un contexte d'agrégation familiale (**Lievre et al., 2005**).

Comme c'est le cas pour de nombreux cancers, les sujets présentant des antécédents familiaux sont plus exposés au risque de CCR ; cette surexposition pourrait se chiffrer à un doublement, voir un triplement du risque (**Burt, 1996**).

Le syndrome de LYNCH ou HNPCC (Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) ainsi que la polypose adénomateuse familiale (PAF) nommé syndrome de Gardner en font partis (**Parente, 2010**).

✓ Pathologies coliques favorisantes :

Les polypes adénomateux augmentent le risque de développer un CCR, ce risque dépend du type histologique des polypes, leur taille et de la multiplicité des lésions.

Les adénomes sont fréquents , mais ils ne sont que 10% à devenir précancéreux en atteignant 1 cm. Parmi eux, un sur quatre devient un CCR (**Dancourt, 2004**).

La rectocolite ulcéro-hémorragique (colite ulcéreuse) augmente le risque de développer le CCR, dont ce risque est proportionnelle à l'ancienneté de cette maladie.

Revue bibliographique

Le CCR est trois fois plus fréquent chez les patients atteints de la maladie de crohn ou de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale (**Inca, 2011**)

✓ Facteurs environnementaux :

1. Le tabagisme

Il est maintenant démontré que le risque de développer un cancer colique ou rectal est accru chez les hommes ayant fumé de 30 à 40 années-paquet et chez les femmes au delà de 45-années-paquet. (**Abid, 2012**).

2. La géographie

Le risque de CCR est moindre en Asie, en Afrique et en Amérique du sud. Lorsqu'un individu de ces pays à faible risque émigre vers un pays à plus fort risque, il tend à avoir le même risque de CCR que les sujets du nouveau pays d'adoption. Cette observation suggère que certains facteurs environnementaux jouent un rôle dans le risque de CCR. (**Abid, 2012**).

2. Facteurs alimentaires de risque de tumeurs colorectales :

De nombreuses études ont été menées afin d'appréhender l'importance des facteurs de risque d'origine alimentaire sur la survenue d'adénome et de CCR .

Les principaux facteurs protecteurs impliqués seraient les végétaux (légumes, fruits, céréales), les fibres, les produits laitiers riches en calcium et peu gras (lait, yaourt) . .

A l'opposé, les principaux facteurs favorisant seraient l'excès calorique et l'obésité, la consommation d'alcool, les glucides raffinés, certaines graisses etc. (**Kesse, 2002**)

3.1. Facteurs favorisant du CCR :

3.1.1 **Rôle de l'apport calorique, de l'activité physique, de l'obésité et du comportement alimentaire :**

a) Apport calorique :

l'apport calorique ne semble par avoir d'effet sur le risque d'adénome .

Revue bibliographique

Il est difficile d'isoler le rôle propre de l'énergie de celui d'aliments ayant un apport énergétique élevé comme les aliments riches en lipides.

L'apport énergétique peut être joué un rôle différent selon qu'il s'agit de petits adénomes (< 1 cm), gros adénomes (\geq 1 cm) et cancers.

Alors le risque de CCR était associé à l'apport énergétique avec un odds ratio ajusté sur l'âge de 1,6 . (**Kesse, 2002**)

b) Activité physique :

Un rôle protecteur sur la survenue de gros adénomes colorectaux a été attribué à l'activité physique alors qu'aucun rôle n'a été mis en évidence pour les petits adénome. La sédentarité est liée à une augmentation du risque de survenue de cancer du côlon. Une étude récente a montré un rôle protecteur important de l'activité physique sur la survenue de CCR avec un odds ratio de 0,3 pour la comparaison des sujets ayant un niveau d'activité physique élevé par rapport aux sujets ayant un niveau faible. (**Kesse,2002**) .

c)L'obésité :

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'obésité était un facteur de risque de cancer du côlon. Par rapport aux sujets ayant un index de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m², le risque relatif de développer la maladie est augmenté de 1,5 pour les sujets entre 30 et 54 ans et de 2,4 pour les patients entre 55 et 77 ans. (**Abid, 2012**).

d) Comportement alimentaire :

La désorganisation du rythme des repas et le grignotage ont été associés à une augmentation de risque de CCR. Ces effets pourraient s'expliquer par un flux d'acides biliaires primaires à chaque initiation du processus de digestion ou par l'intervention de l'insuline produite à chaque pic glycémique.

Les types d'aliments consommés lors des grignotages pourraient également être impliqués.

À l'opposé, une étude récente suggère qu'un nombre élevé de repas pourrait avoir un rôle protecteur par le biais d'une amélioration du contrôle de la glycémie. Une augmentation du risque de cancer et d'adénome colorectaux a également été retrouvé en association avec une grande diversité alimentaire. (**Kesse, 2002**).

3.1.2. Rôle de l'alcool :

Les personnes qui prennent plus d'une consommation d'alcool par jour augmentent leur risque de cancer du côlon (une consommation représente une cannette de bière, un verre de vin ou un spiritueux). Beaucoup de raisons expliquent cette corrélation. Par exemple, l'alcool est susceptible de causer des changements anormaux dans les cellules du corps, ce qui risque d'entraîner le développement du cancer. L'alcool peut aussi baisser les niveaux de folate (acide folique) du corps, une vitamine B qui aide à prévenir la transformation des cellules du côlon en cellules cancéreuses. (**Abid , 2012**).

3.1.3. Rôle des lipides et viandes :

✓ **Lipides :**

Le rôle des lipides sur la survenue de CCR est considéré comme possible mais reste controversé. Les acides gras mono _insaturés (AGMI) et poly _insaturés n_3 (AGPI n_3) pourraient avoir un rôle protecteur alors que les acides gras saturés (AGS) pourraient favoriser la carcinogenèse colorectale. (**Kesse, 2002**).

✓ **Viandes et charcuteries :**

Elles constituent un facteur de risque pour le CCR. En 2015, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé la consommation de viandes transformées et de viandes rouges comme cancérogènes.

La consommation de viandes et de charcuteries contribue à près de 5600 nouveaux cas de CCR en 2015 (1 ,6 % de l'ensemble de cas de cancer).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation du risque de CCR associée à la consommation de viandes et de charcuteries : production de composés N_nitrosés cancérogènes ; production de radicaux libres et de cytokines pro_inflammatoires liés à un excès de fer héminique ; apports de sels nitrites par certains charcuteries ; production d'amines hétérocycliques (AHC) ou d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), liée à la cuisson à forte température. (**Korsia, 2015**)

Revue bibliographique

3.1.4. Rôle du sucre et des hydrates de carbone raffinés :

Une association positive a été trouvée entre la consommation de glucides et l'augmentation de risque d'adénome et de CCR . Les glucides impliqués sont les glucides à index glycémique élevé tels que le sucre et les féculents issus de céréales (maïs, blé, riz) raffinés. Deux mécanismes ont été proposés. Tout d'abord, une consommation élevée de sucre entraîne une augmentation de la glycémie susceptible d'activer le processus de cancérogenèse par la voie de l'hyper insulinémie en cas de résistance à l'insuline indiquée précédemment. Le second mécanisme implique la cuisson du sucre qui génère du 5-hydroxyméthyl-2-furaldéhyde (HMF). Ce composé a été retrouvé responsable de l'initiation et de la promotion de tumeurs chez le rat (**Kesse, 2002**)

3.2.Facteurs protecteurs du CCR :

Le rôle protecteur des fibres alimentaires et des végétaux, évoqué sur des critères épidémiologiques a permis d'établir une réduction du risque relatif de CCR qui passe à 0,5 lorsque la quantité de fibre excède 27grammes par jour. Ce rôle protecteur est imputé à leur forte teneur en vitamine et en oxydants qui vont diminuer la concentration des substances cancérogènes dans le bol fécal.

✓ Le calcium et la vitamine D ne jouent qu'un rôle protecteur modéré.

Les vitamines A, C, E et le bêta carotène ont un rôle antioxydant dont le rôle protecteur a été suggéré par quelques études.

✓ Le risque relatif de cancer colorectal est diminué à 0,55 après un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

✓ D'autres substances telles que les folates, le café, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été rapportées comme produits diminuant le risque de CCR.

✓ Un régime équilibré sans excès calorique et une activité physique sont donc l'hygiène de vie à suivre pour diminuer le risque de cancer colorectal. (**Abid, 2012**)

2.11. Pathologies du côlon :

Le côlon peut être atteint de plusieurs maladies, certaines précurseurs au cancer et

Revue bibliographique

d'autres non, parmi les maladies précurseurs du cancer colorectal on cite :

2.11.1 Maladies se transmettant au sein de la famille

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé si un proche a ou a eu un CCR. Ce risque augmente avec le nombre de personnes atteintes dans une même famille. On peut donc identifier des familles à risque, présentant des mutations (anomalies génétiques) spécifiques qui les prédisposent non seulement au CCR mais aussi à d'autres cancers digestifs, gynécologiques...etc. Ces familles ne représentent cependant que 5 % des CCR. (Sekal , 2012).

✓ **La polypose adénomateuse familiale (PAC) :**

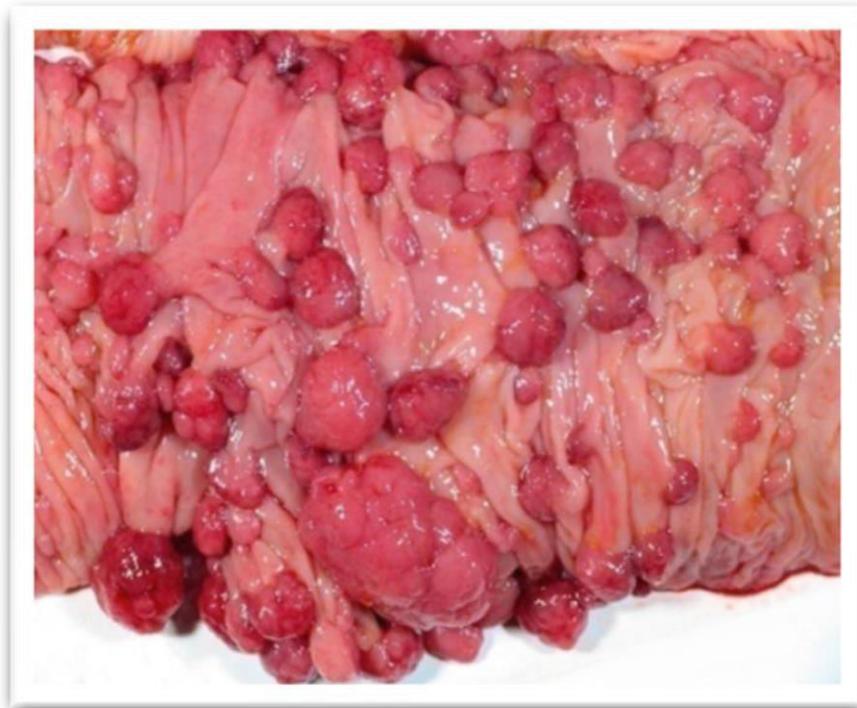


Figure 18. Macroscopie : polypose colique (polypose Adénomateuse).
(Nguyen, Bourouina, 2008).

Elle représente 1 à 2% des cancers colorectaux. C'est une maladie liée à une mutation du gène APC impliqué dans la voie de signalisation Wnt. Elle se caractérise par l'apparition de nombreux adénomes coliques et rectaux au moment de la puberté avec des manifestations extra-coliques possibles mais inconstants : Adénomes duodénaux, polypose

Revue bibliographique

fundique glandulokystique, hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, tumeurs osseuses, sous cutanées desmoïdes, hépatoblastomes médulloblastomes et cancers thyroïdiens.

On distingue une forme classique, de transmission autosomique dominante, les sujets atteints développent des centaines voir des milliers d'adénomes colorectaux, le plus souvent avant l'âge de 20 ans. (**Sekal, 2012**).

✓ **Le syndrome de lynch (HNNPC) :**

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique encore appelé syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), se caractérise par une prédisposition génétique au développement des cancers colorectaux et d'autres tumeurs. Il est lié à une mutation germinale d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN dont les plus fréquemment atteints sont MLH1 et MSH2, et plus rarement MSH6 et PMS2.

Les malades atteints de ce syndrome ont un risque élevé de survenue de cancer du côlon et du rectum. (**Sekal, 2012**).

De transmission autosomique dominante, il est dû à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du MMR (MLH1-MSH2). Ils surviennent vers l'âge de 40 à 50 ans, sans souvent de localisation droite. Il n'est responsable que de 3 à 5% des cancers colorectaux. Les personnes atteintes ont un risque de 60 à 80 % de développer un cancer colorectal au cours de leur vie.

Des cancers d'autres localisations peuvent entrer dans le cadre de ce syndrome : cancer de l'endomètre le plus souvent, et plus rarement cancer du grêle, du rectum, de l'ovaire, des voies urinaires excrétrices. (**Sekal, 2012**).

Ce syndrome est défini par les critères d'Amsterdam II :

- « 3 » parents au moins sont atteints d'un cancer colorectal ou de l'intestin grêle, de l'endomètre, du rein ou des voies urinaires, des voies biliaires, de l'estomac ou de

l'ovaire.

- « 1 » des 2 parents est lié aux deux autres par un lien de parenté au 1^{er} degré.
- « 2 » générations successives sont atteintes.
- Au moins « 1 » des parents a eu un cancer avant l'âge de 50 ans. (**Sekal, 2012**).

2.11.2 Les maladies inflammatoires du côlon :

✓ **La rectocolite ulcéro-hémorragique :**

Elle fait référence à une inflammation chronique du tube digestif survenant entre 15 et 30 ans. Cette pathologie touche toujours le rectum et s'étend en amont en réalisant au maximum une pancolite. (L'iléon et l'anus ne sont jamais atteints). Elle évolue par poussées non prévisibles entrecoupées de période de rémission. Elle se caractérise par des lésions continues et superficielles (limitées à la muqueuse et là la sous-muqueuse pariétales). (**Manuelle, .2008**).

Les signes cliniques observés au cours d'une poussée modérée sont une diarrhée glairosanglante urgente et fécale associée à des douleurs abdominales de type colique et une asthénie. Au cours d'une poussée sévère il apparait en supplément des signes évoqués précédemment une fièvre, un amaigrissement, une anémie, une tachycardie et souvent des manifestations extradigestives telles qu'une atteinte articulaire.

Au delà de 10 ans d'évolution, le risque d'apparition d'un cancer atteint 12%, et au-delà de 30 ans, il atteint 30%, en cas de pancolite. Les localisations néoplasiques sont souvent multiples. (**Manuelle, .2008**).

Revue bibliographique

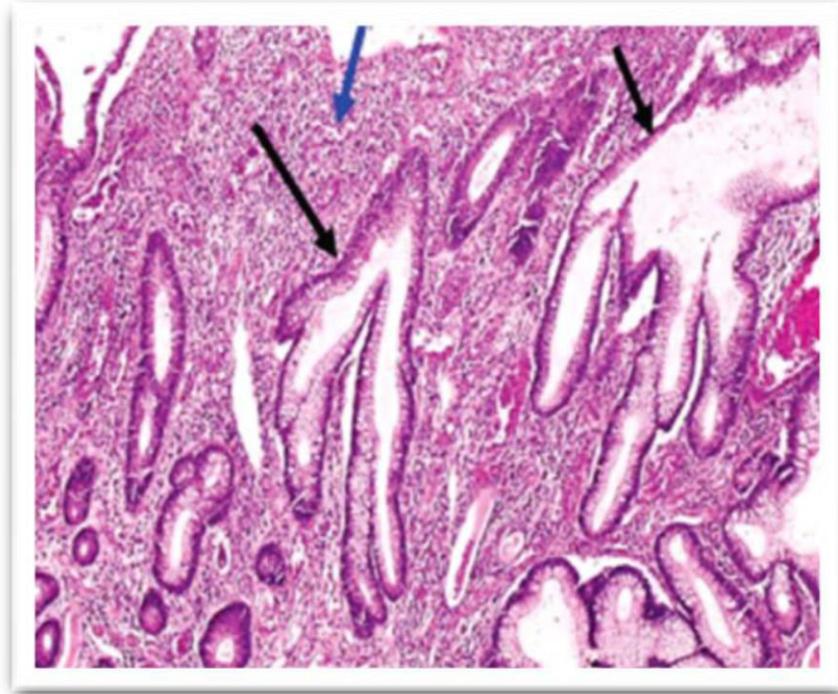


Figure 19. Rectocolite hémorragique. (**Stevens et al., 2002**)

Au niveau histologique il y'a d'importantes déformations glandulaires (flèches noires) et infiltrat cellulaire du chorion (flèche bleue).

✓ La maladie de Crohn :

Le risque de dégénérescence est accru au delà de 8 ans d'évolution. Elle remise en question par certains auteurs.

La « maladie de Crohn » est une maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhée, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Fatigue, perte de poids et même dénutrition peuvent survenir si aucun traitement n'est entrepris. Dans certains cas, des symptômes non digestifs, qui touchent la peau, les articulations ou les yeux peuvent être associés à la maladie. (Abid ,2012).

Revue bibliographique



Figure 20. Maladie de Crohn. (**Stevens et al., 2004**).

Dans cette maladie, l'inflammation peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Mais le plus souvent, elle s'installe à la jonction de l'intestin grêle et du côlon (gros intestin).

Au niveau tissulaire on remarque des Granulomes épithélioïdes et géantocellulaires au cours de la maladie de Crohn. Les granulomes sont des groupements de cellules contenant en proportions variables des cellules épithélioïdes des cellules géantes et des lymphocytes.

Ces maladies augmentent le risque de cancer colorectal. Le risque est plus élevé en cas de rectocolite hémorragique qu'en cas de maladie de Crohn.

Les parties du côlon affectées par la rectocolite donnent souvent naissance à des cellules dysplasiques qui peuvent elles-mêmes donner naissance à un cancer.

Le risque est proportionnel à l'étendue et à la sévérité de la maladie.

Revue bibliographique

Le risque est encore accru avec la durée pendant laquelle le sujet a été atteint de rectocolite hémorragique.

Les personnes qui ont eu une colite ulcéreuse pendant 30 ans ou plus ont plus de 30 % de risque de développer un cancer colorectal. (**Abid, 2012**).

2.12. SIGNES ET SYMPTOMES DU CCR :

Primaire

La grande variété des signes cliniques illustre l'absence complète de parallélisme anatomoclinique et la grande latence qui caractérise le début de la maladie et ses premiers symptômes souvent aspécifiques.

Il est possible que le cancer colorectal ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades puisque la cavité abdominale offre beaucoup d'espace pour qu'une tumeur s'y développe. Les symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur provoque un blocage (occlusion) ou une ulcération (lésion) dans le côlon ou le rectum, et c'est souvent par vagues et ils peuvent être confondus avec ceux de troubles plus courants et bénins. (**Mallem, 2010**).

Changement du transit intestinal

- ✓ Rétrécissement des selles (causé par un blocage partiel du gros intestin)
- ✓ Selles rouges, noires, sanguinolentes, poisseuses (méléna)
- ✓ Présence de mucus dans les selles
- ✓ Diarrhée, constipation persistantes.
- ✓ Saignement du rectum entre les défécations

Malaise abdominal

Douleur, crampes, gaz, ballonnement, sensation de plénitude

- ✓ Masse parfois sentie dans l'abdomen

Perte de poids, anémie

Faiblesse

Revue bibliographique

- ✚ Infections urinaires fréquentes (causées par la formation d'une fistule ou une perforation dans la vessie)

La présence de selles noires et poisseuses, soit le méléna, est habituellement associée aux tumeurs du côlon ascendant.

La présence de sang rouge clair provenant du rectum et mêlé aux selles ou qui les recouvre est plus fréquente dans le cas des tumeurs du côlon descendant (côté gauche) ou du rectum. (**Mallem, 2010**).

Signes et symptômes tardifs

Les signes et symptômes tardifs se manifestent quand la masse cancéreuse grossit ou se propage vers d'autres parties du corps, dont d'autres organes. Ce ne sont pas toutes les personnes atteintes d'un cancer colorectal avancé qui éprouveront les signes et symptômes tardifs qui suivent :

- ❖ Douleur intense au niveau de l'abdomen, à la hanche ou à la fesse
- ❖ Accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite)
- ❖ Enflure du foie (hépatomégalie), des ganglions lymphatiques
- ❖ Perte d'appétit, jaunisse, difficulté à respirer. (**Mallem, 2010**).

2.13 Prise en charge thérapeutique des CCR

Les traitements du CCR ont pour objectifs de ralentir la tumeur primaire et ses métastases et de réduire les récives. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (Guillemot, 2013).

➤ Chirurgie :

Elle représente le principal traitement dans le CCR, consiste à retirer une partie où se manifeste le cancer.

➤ Chimiothérapie

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

Revue bibliographique

et al, 2016), Il existe de nombreux protocoles associant le 5 fluoro-uracile, capécitabine, le méthotrexate, l'acide folinique, Irinotécan, et le Levamisole. La voie veineuse est la plus utilisée mais la chimiothérapie Intra hépatique et celle intra péritonéale sont en voie d'expérimentation

❖ **Chimiothérapie adjuvante** : elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles, afin d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastase.

❖ **Chimiothérapie néo-adjuvante** : elle vise à réduire la taille du CCR avant une chirurgie.

❖ **Chimiothérapie palliative** : son but est d'augmenter la survie et d'assurer le confort du patient.

1. **Fluorouracile/acide folinique**

Le 5-FU (5-Fluorouracile) appartient à la famille des antimétabolites, c'est un analogue des pyrimidines. Il se transforme en deux métabolites :

- L'un s'incorpore dans l'acide ribonucléique (ARN) en se substituant à la base uracile, ce qui en altère la fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires
- L'autre inhibe la thymidilate synthétase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'acide* désoxyribonucléique (ADN), plus précisément à la synthèse de la base thymine de l'ADN. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité antitumorale du 5-FU (**Sedkaoui,2015**)

2. **Capécitabine**

La Capécitabine, prodrogue du 5-FU, est une molécule qui a été développée dans le but d'améliorer la tolérance tout en augmentant les concentrations de 5-FU sur la tumeur. La Capécitabine est transformée en 5-FU en trois étapes. L'étape ultime implique l'enzyme thymidine phosphorylase, enzyme qui est présente en plus grande quantité au foie et dans certains tissus tumoraux que dans les tissus normaux, minimisant ainsi la toxicité de la molécule tout en maximisant son efficacité (**Sedkaoui,2015**).

➤ L'immunothérapie

C'est une nouvelle voie thérapeutique visant à stimuler le système immunitaire de l'hôte pour rejeter le cancer. Son efficacité n'est pas prouvée d'où son utilisation à titre expérimental. Il existe 2 modalités :

- Immunothérapie active qui stimule l'immunité antitumorale de l'hôte par des mécanismes cellulaires ou humoraux par les immunostimulants tels que les vaccins (BCG) et les interférons.
- l'immunothérapie passive par administration d'agents ayant des propriétés antitumorales spontanées comme les anticorps monoclonaux (**Kalmogho,2001**)

➤ Radiothérapie

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

- ❖ **Radiothérapie curative** : détruire la totalité des cellules cancéreuses.
- ❖ **Radiothérapie palliative (symptomatique)** : freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes (**Guennouni, 2014**).

➤ Thérapie ciblée

Grâce au progrès de la biologie moléculaire, plusieurs protéines ont pu être identifiées comme jouant un rôle clé dans l'initiation et/ou la progression du CCR. Ils peuvent être classés en 2 groupes :

- ✚ Les anticorps monoclonaux capables de se lier à des cytokines circulantes ou au domaine extracellulaire des récepteurs transmembranaires situés à la surface de la cellule cancéreuse.
- ✚ les inhibiteurs de tyrosine kinase capables d'interagir avec le domaine intracellulaire des récepteurs transmembranaires ou avec des protéines intracellulaires.

Revue bibliographique

En inhibant ces protéines, ils bloquent la transduction du signal qui participe à la prolifération cellulaire, la dédifférenciation, l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la néo-angiogenèse, mécanismes aboutissant, à la fin, à la croissance tumorale.

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

I. MATERIELS ET METHODES

1. Cadre d'étude

Une étude épidémiologique analytique rétrospective s'est déroulée au niveau du service d'anatomopathologie du l'Hôpital de Mostaganem (Ernesto Cheguevara)

2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 153 patients (64 femmes et 89 hommes) présentant un cancer colorectal et dont l'âge varie entre 20 à 80 ans.

Pour réaliser ce travail nous avons eu recours : Aux registres des entrées (2015-2019) et à tous les comptes rendus anatomopathologiques de janvier 2015 à décembre 2019.

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

➤ Critères d'inclusion

- Les patients atteints d'un cancer primitif du colon et/ou rectum
- Les patients présentant un cancer colique et un cancer du rectum
- Les patients ayant un cancer colorectal de type ADK, liberkunien, colloïde.

➤ Critères d'exclusion

- Les patients présentant une localisation métastatique colorectale d'un autre cancer
- Les patients présentant des rectocolites ulcéreuses et des colites infectieuses.

II. Etude anatomopathologique

Les pièces opératoires de résection colorectale sont des prélèvements volumineux, mesurant plusieurs dizaines de centimètres. Il est donc impossible de les examiner en totalité au microscope. L'examen macroscopique, temps essentiel de la prise en charge de ces pièces, permet de diriger les prélèvements sur les lésions, pour réaliser un diagnostic exact, et un bilan d'extension rigoureux de la maladie en cas de cancer. Il s'agit alors non seulement de préciser le degré d'envahissement de la paroi du côlon par le cancer (degré d'infiltration), mais aussi de rechercher une éventuelle extension de la maladie dans les ganglions lymphatiques voisins.

Tout ce qui est prélevé, pièce opératoire et/ou biopsie est ensuite envoyé dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé au microscope. Cette analyse est

appelée examen anatomopathologique (souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ») ou encore examen histopathologique.

Seul l'examen anatomopathologique permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. On parle de preuve histologique.

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

1. Les prélèvements tissulaires

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

2. Préparation des échantillons

Examen macroscopique d'une pièce opératoire

Etape 01 : Etude macroscopique

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

A. Le cas d'une pièce opératoire

1. Laver la pièce opératoire avec l'eau courante.
2. Prendre les mesures de la pièce opératoire : longueur et circonférence.
3. Mesurer la taille et décrire l'aspect de la tumeur.
4. Décrire l'aspect de la muqueuse colique à distance de la tumeur ; présence ou non d'autres lésions comme les polypes, Décrire l'aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnant, ulcérant, infiltrant. Si ces derniers existent, leur nombre et leur aspect sont décrits.

Matériel et méthodes

5. Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.
6. Chercher et préciser le nombre des ganglions.
7. Ecrire le numéro du prélèvement sur les cassettes.
8. Mettre les fragments (découpés en tranches fines de 2 à 3 mm sur 1 à 2 cm) dans les cassettes et les conserver dans le formol à 10% HCHO pendant 24h pour assurer une bonne fixation des pièces, en rappelant que ces coupes sont effectuées au niveau de la tumeur dans la zone d'infiltration maximale de la paroi, de part et d'autre de la tumeur et au niveau des limites de résection chirurgicale. Les différentes étapes macroscopiques d'une pièce de colectomie sont récapitulées dans la figure ci-dessous :



Figure 21 : Les épates de l'étude macroscopique d'une pièce opératoire (colectomie)

La réalisation des différentes coupes histologiques a été effectuée selon le protocole proposé par Martoja et Martoja-Pierson, (1967).

B. Dans le cas d'une biopsie

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

Etape 2 : Déshydratation

Les tissus contiennent de grandes quantités d'eau intra et extracellulaire. Il faut le faire chasser et la remplacer par de la paraffine.

Cette étape de la technique se fait d'une façon automatique grâce à un appareil de traitement des tissus : le technicum contenant 12 bacs.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures. Cet appareil réalise trois étapes successives :

- Déshydratation
- Désalcoolisation et éclaircissement
- Inclusion en paraffine

Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un bac à un autre soit 12 bacs :

- ✚ 7 bacs d'alcool éthylique à titrage croissant de 70° à 100° (1h 30 min pour chaque bac) : pour réaliser une déshydratation en douceur et ne pas risquer la rétraction des cellules.
- ✚ 3 bacs de xylène (1h 30 min pour chaque bac) : pour éliminer toutes traces d'alcool (désalcoolisation) et éclaircir les pièces (éclaircissement).
- ✚ 2 bacs chauds de paraffine (2 h) : c'est l'étape de l'imprégnation.



Figure 22 : L'appareil de déshydratation

Etape 3 : Enrobage (inclusion)

L'inclusion consiste à faire pénétrer dans le tissu à étudier une substance homogène, solidifiable et chimiquement neutre telle que la paraffine qui est universellement la plus utilisée. Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

1. Mettre les cassettes sur le compartiment chaud de l'appareil à une température d'environ 75° pour les déparaffiner.
2. Prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
3. Placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques.
4. Recouvrir les échantillons avec la partie dessus de la cassette contenant le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur l'appareil (compartiment froid d'environ - 65°).

5. On met les blocs dans le congélateur, pour qu'ils se solidifient et seront prêts à être coupés.



Figure 23 : Les différentes étapes de l'enrobage « l'inclusion en paraffine »

Etape 4 : La coupe

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

- Fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (A)
- Eliminer l'excès de paraffine, la coupe est démarrée à 25 μ m, le microtome est ensuite réglé à 3 μ m pour l'obtention des coupes tissulaires (B)
- Mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (D)
- Plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (E)
- Mettre les lames dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation (F).



Figure 24 : Les différentes étapes de la coupe

Etape 5 : La coloration des lames

La coloration joue un rôle très important dans la technique histopathologique, puisque elle permet de différencier les parties élémentaires de la cellule tels que noyaux, cytoplasme...etc.

La coloration la plus utilisée en anatomie pathologique est une coloration par l'hématoxylène consiste à mettre le porte lames dans des différents réactifs pendant des périodes précises, ces étapes sont résumées dans le tableau suivant :

Matériel et méthodes

Tableau II : Le protocole de la coloration HE (originale)

Les solutions	Le temp
Xylène	10 mn
Xylène	10 mn
Alcool	3 mn
Alcool	3 mn
Rincage à l'eau courant	
Héματοxylène	3 mn
Rincage à l'eau courant	
Iosine	2 min
Rincage à l'eau courant	
Alcool	1.5 mn
Alcool	1.5 mn
Xylène	5 mn
Xylène	5 mn
Xylène	5 mn

Matériel et méthodes



Figure 25 : Les différents réactifs de la coloration HE

Étape 6 : le montage

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

Il permet d'obtenir un degré de transparence et d'indice de réfraction élevé, de protéger mécaniquement l'étalement et de conserver l'éclat des colorations aussi longtemps que possible.

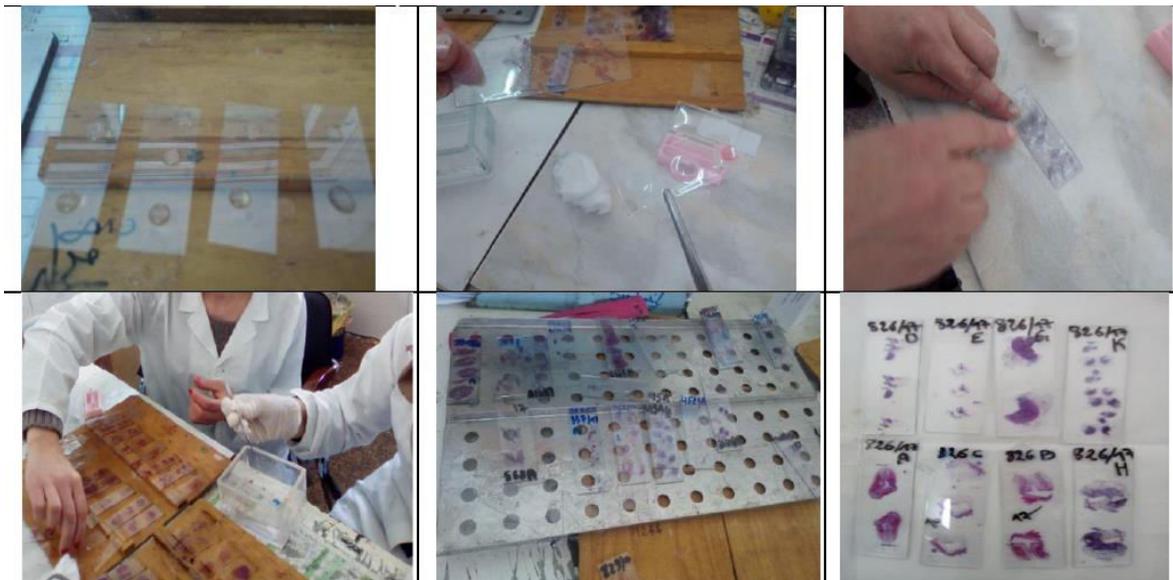


Figure 26 : Le montage

Etape 07 : L'étude microscopique

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord au faible grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie

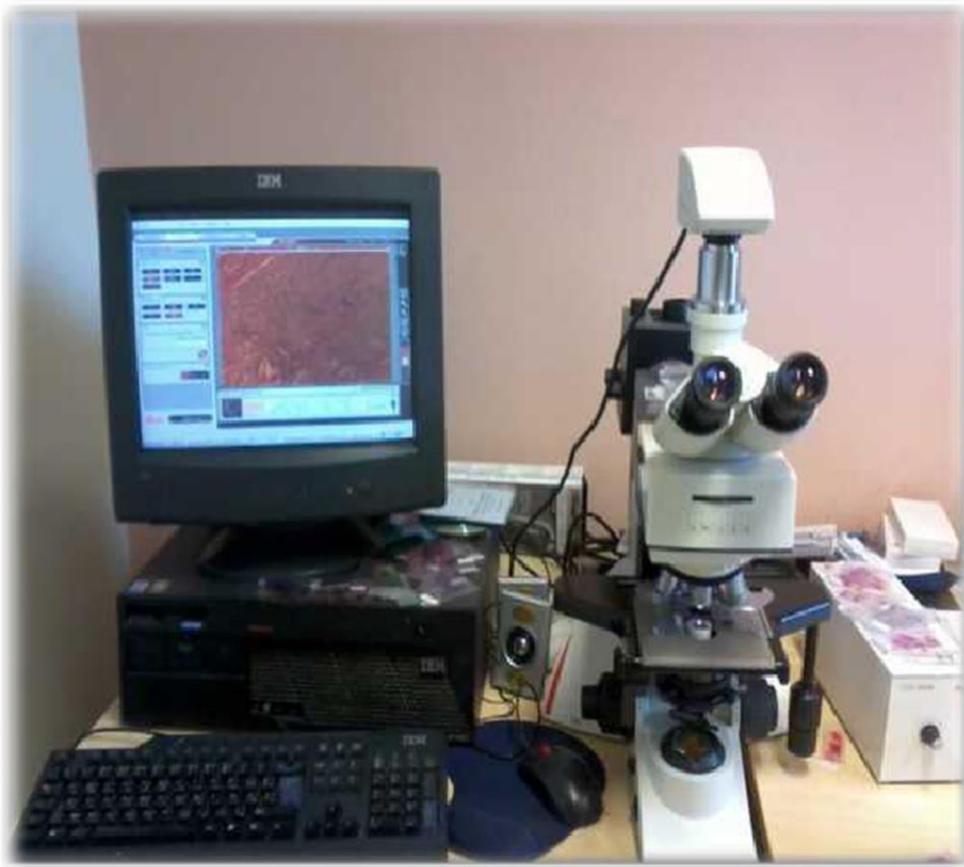


Figure 27 : La visualisation des lames sous microscope optique

III. Technique de l'immunohistochimie (IHC)

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate. Ainsi, une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente est de repêcher les films des coupes à partir d'un bain marie par des lames spéciales : lames silanisées.

1. Principe

On utilise les anticorps primaires pour la coloration immunohistochimique des coupes de tissus fixés dans du formol et inclus en paraffine.

En général, la coloration immunohistochimique, utilisée conjointement avec un système de détection **Streptavidine-Biotine**, permet de visualiser les antigènes par le biais de l'application séquentielle d'un anticorps spécifique (anticorps primaire) dirigé contre l'antigène, d'un anticorps secondaire (anticorps de liaison) dirigé contre l'anticorps primaire, d'un complexe d'enzymes et d'un substrat chromogène avec des étapes de lavage intermédiaires.

Un système de détection à base de polymères et sans biotine peut être utilisé dans le cas échéant. L'activation enzymatique du chromogène génère un produit de réaction visible au niveau du site antigénique. L'échantillon peut ensuite être contre-coloré et recouvert d'une lamelle.

Les résultats sont interprétés au moyen d'un microscope optique et contribuent à poser un diagnostic différentiel des processus physiopathologiques qui peuvent être associés ou non à un antigène spécifique.

La qualité des résultats nécessite une méthodologie rigoureuse. Elle est également liée au niveau de sensibilité de la technique immunochimique qui dépend de multiples facteurs comme :

- Les méthodes de préparations (fixation inclusion) qui modifie l'antigénicité.
- La nature et la concentration de la protéine cible (un antigène contenant de multiples épitopes est détecté facilement).
- L'accessibilité de l'antigène (configuration de l'antigène).

- La sensibilité de l'anticorps utilisé.
- Le protocole de réaction immunochimique (les techniques d'amplification ont une sensibilité supérieure à celle des techniques directes ou indirectes classiques) (Marck, 2011).

2. Fixation

La fixation est l'étape la plus importante pour la préservation des antigènes. Plusieurs procédés de fixation peuvent être utilisés et doivent être adaptés à la protéine recherchée ou aux cellules. La congélation à -80°C (congélateur) ou -196°C (azote liquide) permet la préservation de la majorité des protéines, alors que les tissus conservés à -20°C peuvent perdre rapidement leur antigénicité.

La fixation doit immobiliser l'antigène, perméabiliser la cellule pour permettre l'accès des anticorps, garder l'antigène dans une forme telle qu'il puisse être reconnu de manière efficace par l'anticorps, et préserver les structures cellulaires. L'activité antigénique peut être partiellement restaurée par l'action d'enzymes protéolytiques ou de la chaleur. Les fixateurs les plus utilisés en IHC avant inclusion sont les fixateurs à base de formaldéhyde (AFA, formol tamponné). (Marck, 2011).

3. Peroxydases

Dans un premier temps la peroxydase se combine avec son substrat qui est H_2O_2 (peroxyde d'oxygène) pour former un complexe. Dans un second temps, le complexe réagit avec le chromogène H_2 qui joue le rôle de donneur d'électrons. Il en résulte une oxydation de ce dernier avec polymérisation précipitée et formation d'un dépôt coloré repérable au microscope optique. La montée de la réaction peut être surveillée au microscope. Pour arrêter cette réaction, il suffit de laver les préparations dans de l'eau déminéralisée. Le chromogène le plus utilisé est la 3,3-diaminobenzidine (DAB) qui donne un précipité marron insoluble dans l'alcool. Le marquage obtenu est stable dans le temps, il est plus sensible que le 3-amino-9-éthyl carbazole (AEC) de couleur rouge magenta (Marck, 2011).

4. Blocage des peroxydases

La première possibilité de marquage non spécifique peut être due à la révélation de peroxydases endogènes présentes notamment dans les polynucléaires et les macrophages

(activité pseudo-péroxydasiques des globules rouges). La seconde possibilité est l'absorption passive des immunoglobulines sur certaines structures cellulaires. Pour cela, on sature au préalable tous les sites par de la BSA à 1% (albumine bovine sérique) que l'on rajoute dans le tampon de dilution du sérum normal ainsi que dans le tampon de dilution des anticorps.

Les méthodes utilisant une révélation en peroxydase nécessitent une étape d'inhibition des peroxydases endogènes afin de minimiser le bruit de fond (marquages parasites qui gênent la visualisation des marquages spécifique) et d'éviter les faux positifs. Elle se fait par de l'eau oxygénée à 3% (H₂O₂), ce qui permet de les fixer et de les épuiser simultanément. L'eau oxygénée est disponible en solution dont la concentration est indiquée soit en pourcentage, soit en volume. Le H₂O₂ est en même temps substrat et inhibiteur de la peroxydase (Marck, 2011).

5. Contre-coloration

Une contre coloration des préparations rend possible le repérage topographique du marquage des antigènes recherchés (cytoplasmes membranes nucléaires ou de la matrice extracellulaire) et permet de représenter les autres structures morphologiques. Le temps d'incubation de la contre-coloration est fonction de la concentration de l'hématoxyline employé et de l'intensité de coloration souhaité (Marck, 2011).

Protocole de l'immunohistochimie :

- Couper le bloc à 3 ou 5 µm avec une lame neuve.
- Mettre à l'étuve à 60° pendant 2 heures.
- Mettre le porte lames dans le xylène pendant 15min (déparaffinage) ;
- Plonger les lames dans l'éthanol pendant 15min (fixation) ;
- Eau distillée : rinçage et préparer le bain marie.
- Prétraitement tampon citrate :

pH=9 (CK)

Bain marie 96° pendant 40mn

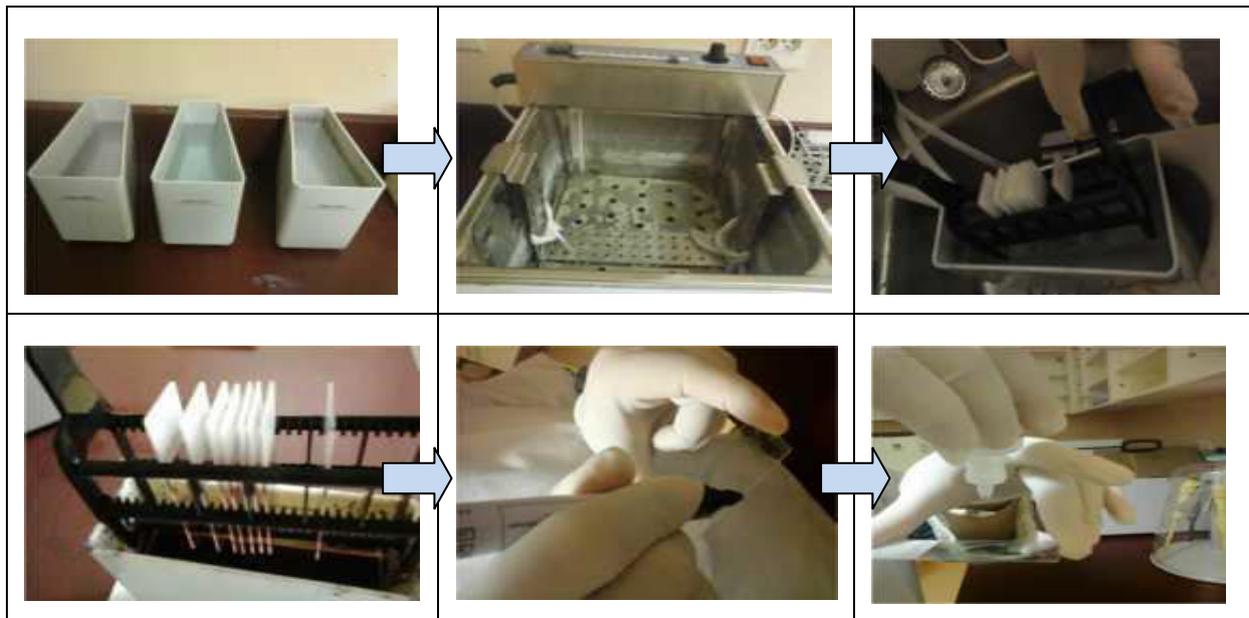
Laisser refroidir dans une casserole à température ambiante 15mn.

- Chambre humide. Assécher l'eau et cercler les fragments avec le DAKOPEN
- Anticorps primaire contre le CK7 pendant 1h : Après dilution CK 1/50eme

Matériel et méthodes

- Rinçage PBS 5min
- H₂O₂ 10 min
- Rinçage PBS dilué au 1/10eme 5min
- AC II contre CK20 = A
- Rinçage PBS dilué au 1/10eme 5min
- Révélateur : mettre des gants et diluer 10 µl la solution C+ 1000 µl de la solution B
5min à 10min
- Regarder au microscope. Retirer dès qu'il y'a coloration brunâtre. Attention au bruit
de fond
- Rinçage eau distillée
- Contre coloration : Hemalun de Mayer 15min
- Rinçage avec de H₂O distillée.
- Eau ammoniaquée 5 secondes ou 5 min (bleuissement)
- Rinçage à eau distillé 10 secondes puis 10 secondes
- Montage FARAMOOUNT

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



Matériel et méthodes

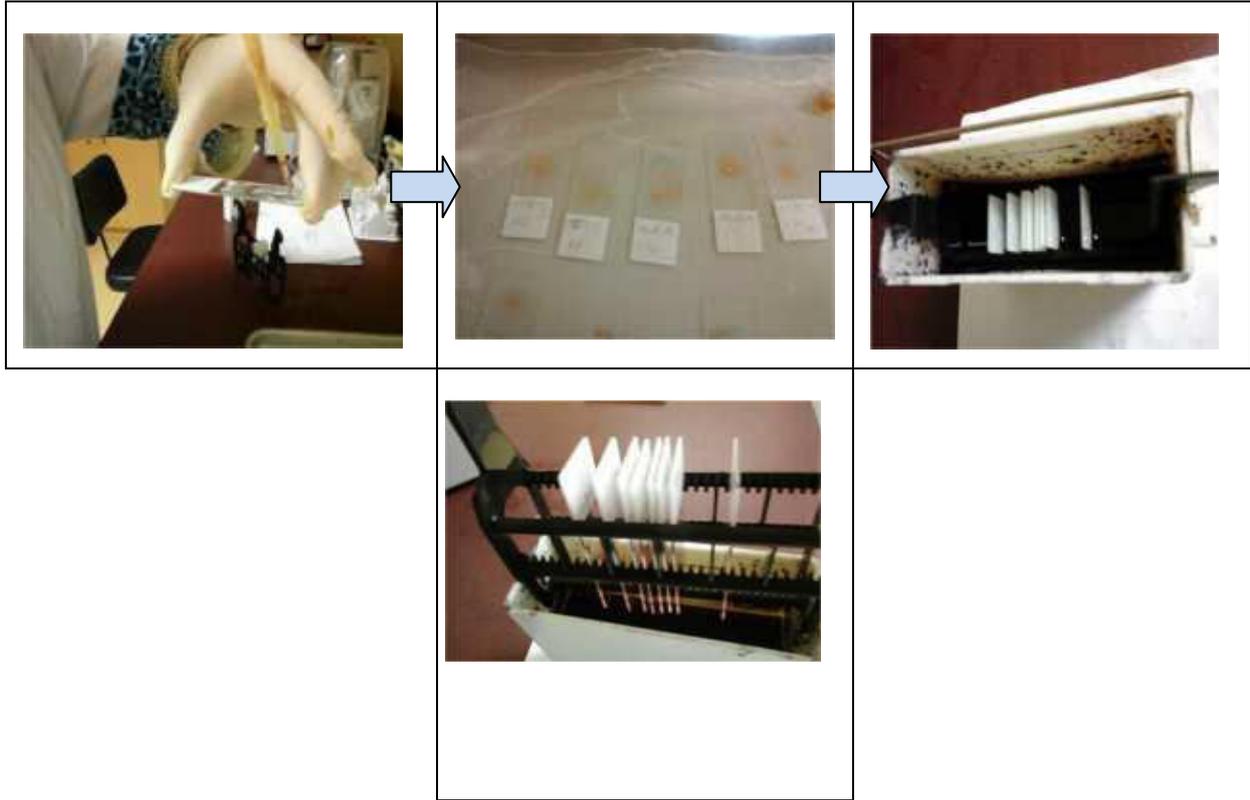


Figure 28 : Les différentes étapes de l'immunohistochimie

III. RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats de l'étude épidémiologique

L'étude rétrospective réalisée après consultation des dossiers au niveau du **service de l'anatomie pathologie** entre **2015** et **2019** nous a permis de recenser un effectif total de **153** patients atteints de cancer colorectal, répartis en **89** hommes soit **59%** et **64** femmes soit **41%** (**Figure 29**). L'âge moyen de la population étant de $50,2 \pm 1.8$

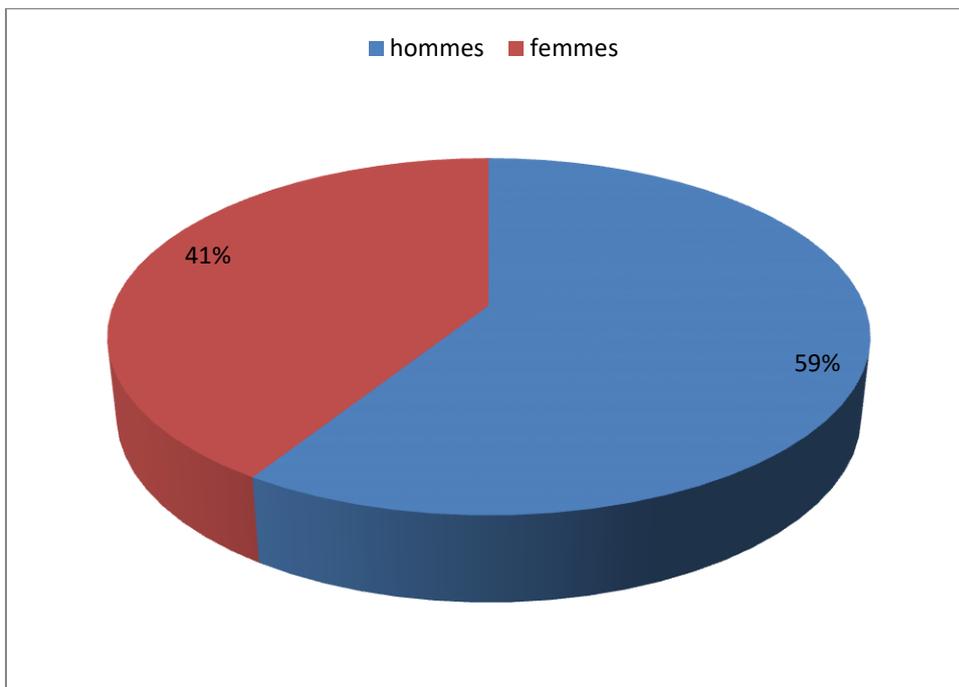


Figure 29 : Répartition du cancer colorectal selon le sexe.

2. Répartition du cancer colorectal selon le sexe

La répartition selon l'atteinte maligne du côlon en fonction le sexe montre une prédominance masculine dont la tranche d'âge est supérieure à 70 ans. L'atteinte maligne du sexe féminin est dominante dans la tranche d'âge qui est supérieure à 70 ans. (**Figure 30**)

Résultats et discussion

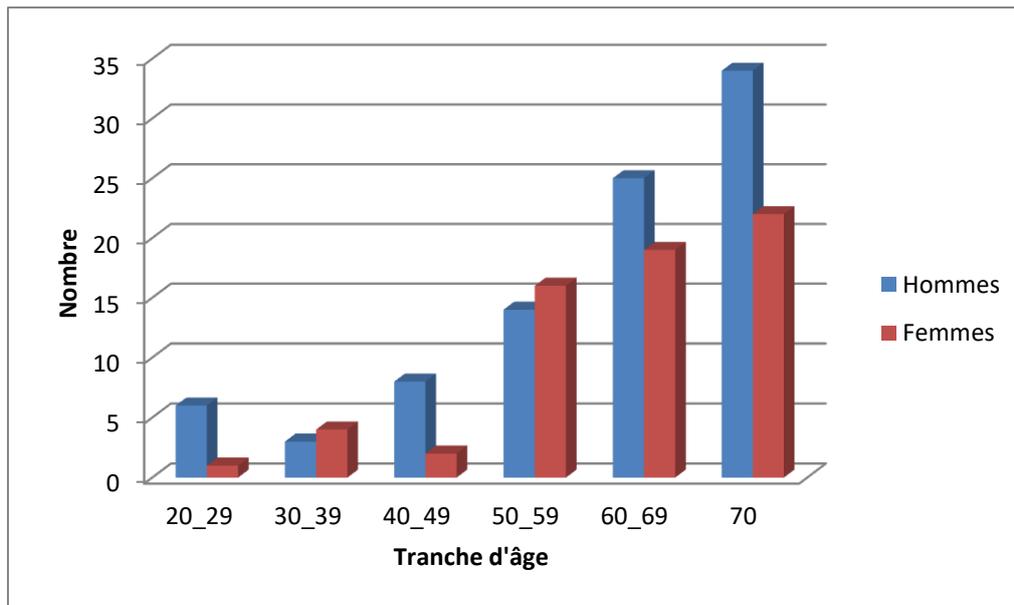


Figure 30 : Répartition du cancer colorectal selon l'âge

3. Description du cancer colorectal selon la localisation

Pour la description de la localisation de la tumeur sur le cadre colique, deux catégories ont été déterminées :

- Côlon droit**, il regroupe les tumeurs du caecum, côlon ascendant, de l'angle colique droit, côlon transverse et angle colique gauche et le rectum.
- Côlon gauche**, il regroupe les tumeurs du côlon descendant, côlon sigmoïde, et la jonction recto-sigmoïdienne.

L'atteinte maligne est plus marquée pour le côlon gauche avec une fréquence de 75% que pour le côlon droit qui est de l'ordre de 25% (Figure 31).

Le sex-ratio de la localisation colique gauche est égale à 1,5 avec une fréquence de 45,4% chez les hommes et 30,49 % chez les femmes. Les cancers du côlon droit se caractérisent par une prédominance masculine qui est de l'ordre de 13,5% contre 10,37 %chez les femmes. Le sex-ratio est de 1,3 (Figure 32).

Résultats et discussion

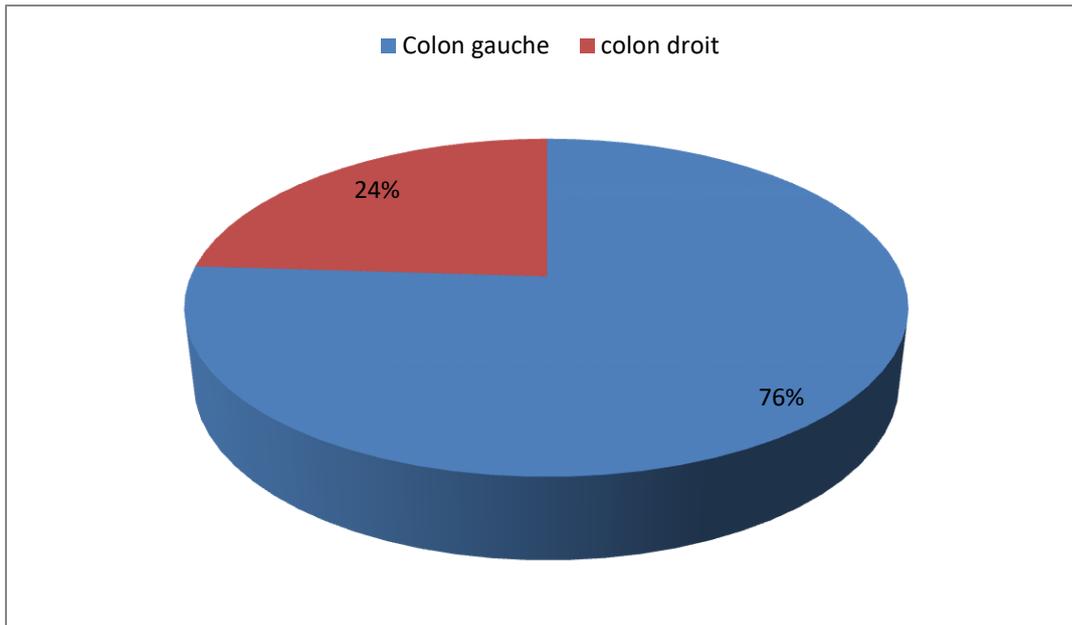


Figure 31 : Taux de répartition du cancer colorectal en fonction de sa localisation chez les deux sexes

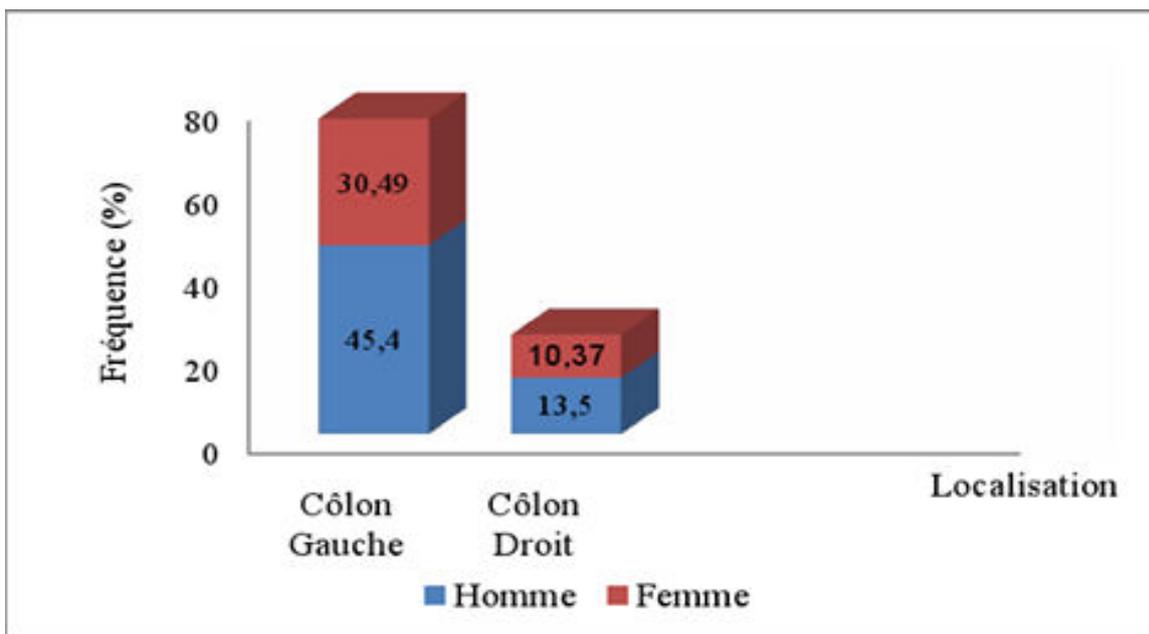


Figure 32 : Répartition du cancer colorectal en fonction du sexe et du siège de la tumeur

4. Répartition du cancer colorectal selon le type histologique

Le type histologique a été confirmé par l'étude microscopique des pièces opératoires. Dans cette étude, on a observé deux formes carcinomateuses (**Figure 17**). Celles-ci ont été classées en :

- **Adénocarcinome lieberkühnien**, avec une fréquence de 93%.
- **Adénocarcinome colloïde muqueux**, avec une fréquence de 7%. Son aspect histologique se singularise par la présence de vastes plages de substances mucoïdes ; claires parsemées de cellules tumorales indépendantes isolées ou groupées en tubes. Ils sont définis par plus de 50% de l'occupation de la coupe par de la mucine.

Le type d'adénocarcinome Lieberkühnien apparaît dominant chez les deux sexes par rapport au type d'adénocarcinome colloïde muqueux. Pour les adénocarcinomes Lieberkühniens, les fréquences sont de l'ordre de 54,6% chez les hommes contre 39,26% chez les femmes. Pour le colloïde muqueux, les fréquences sont faibles et sont de l'ordre de 3,68% et de 1,84% respectivement chez les hommes et les femmes (**Figure33**).

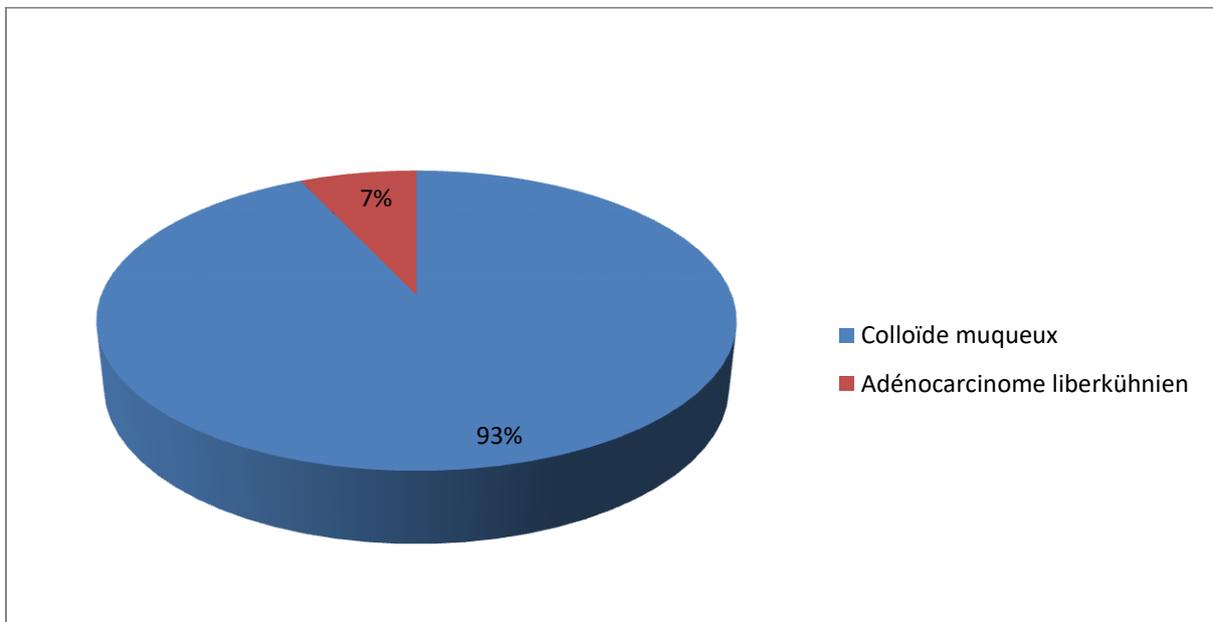


Figure 33 : Répartition du cancer colorectal chez les deux sexes selon le type histologique

Résultats et discussion

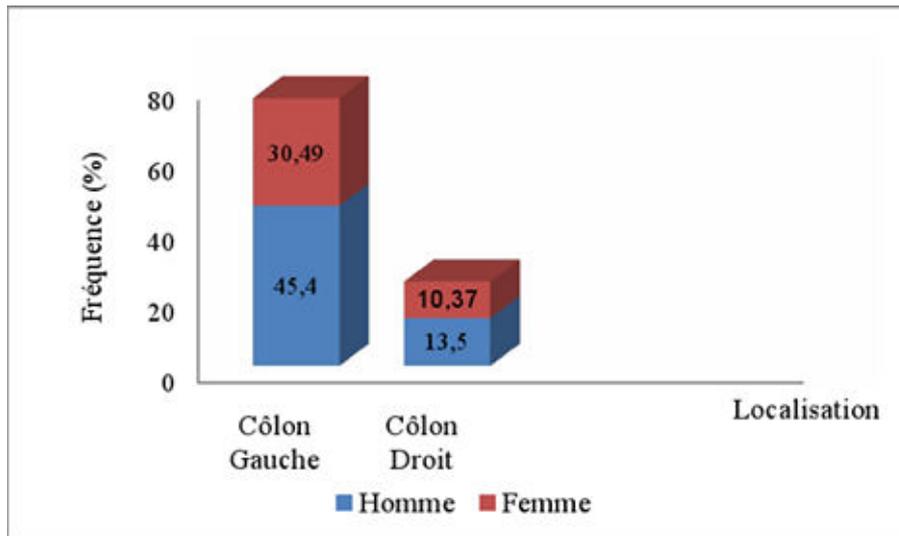


Figure 34 : Répartition en fonction du sexe et du type histologique du cancer colorectal.

La forme histologique d'adénocarcinome Lieberkühniens la plus prédominante est l'adénocarcinome bien différencié qui représente 59,28% de l'ensemble des autres adénocarcinomes Lieberkühniens, suivi de l'adénocarcinome moyennement et peu différencié avec des fréquences respectives de l'ordre de 31,1% et 3,68% (**Figure 35**). Les critères morphologiques ont été les suivants :

- **Adénocarcinome bien différencié**, structure purement glandulaire avec des tubes réguliers tapissés par un épithélium cylindrique unistratifié, aux noyaux peu modifiés et peu mitotiques, 58,28% (**Figure 35**).

- **Adénocarcinome moyennement différencié**, tubes glandulaires tassés et massifs cellulaires néoplasiques. Irrégularité des tubes et des noyaux et mitoses nombreuses 31,1% (**Figure 35**).

- **Adénocarcinome peu différencié**, structures glandulaires rares cellules polygonales dispersées en couches anarchiques et fréquemment en mitoses 3,68% (**Figure 35**).

Résultats et discussion

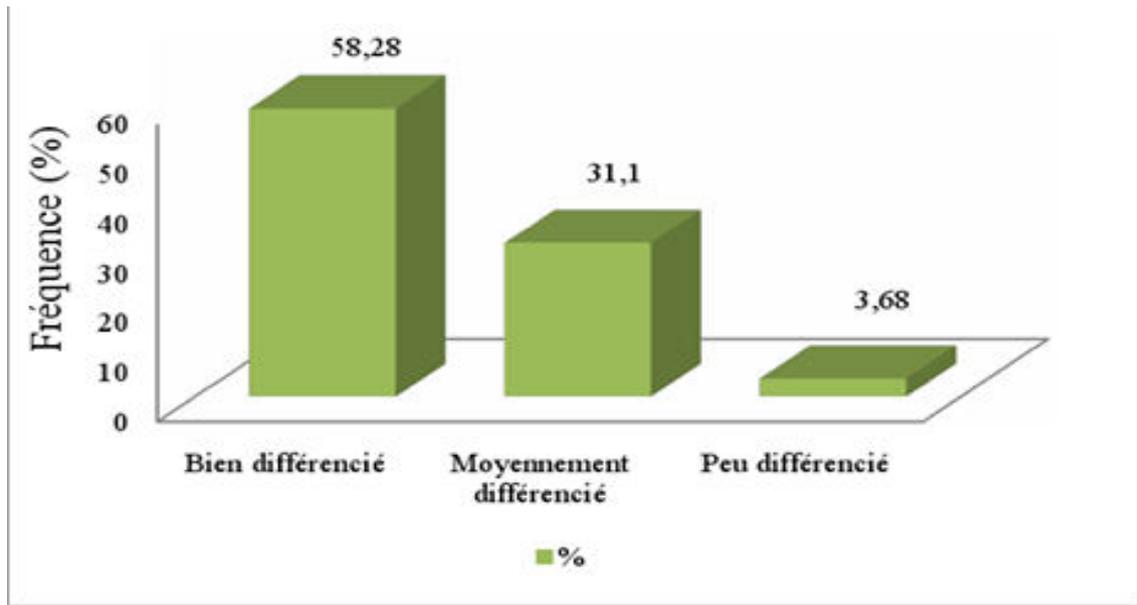


Figure 35 : Répartition selon le degré de différenciation du cancer colorectal.

La **Figure 36** montre que le type d'adénocarcinome Lieberkühnien domine chez les hommes sur toutes ses formes : bien différencié, moyennement et peu différencié avec des fréquences respectives de 31,29%, 19,51% et 24,5% alors que chez les femmes les fréquences sont respectivement de l'ordre de l'ordre de 26,99%, 11,59% et 1,22% pour le bien différencié, moyennement différencié et peu différencié.

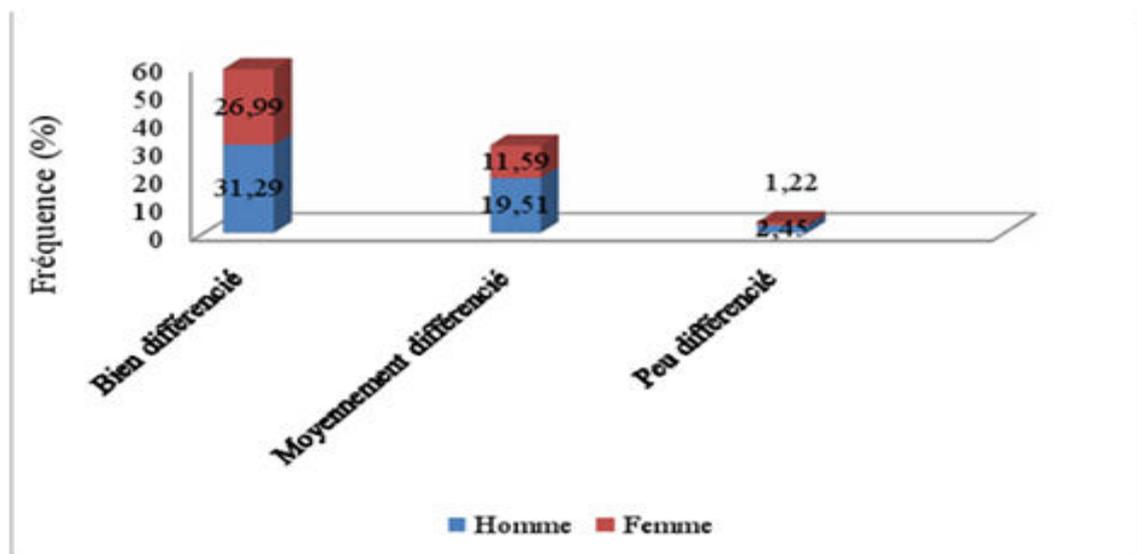


Figure 36 : Répartition selon le sexe et le degré de différenciation du cancer colorectal

5. Etude anatomopathologique :

Nous avons choisis de présenter dans notre étude des résultats macroscopiques et microscopiques de types différents des CCR

5.1. Adénocarcinome bien différencié

Patient homme de 40 ans atteint d'un cancer colique.

Nature de prélèvement : Pièce de résection colique.

- **Macroscopie**

Il s'agit d'une pièce de résection colique (**Fig. 37**) de 50 cm de long (**Fig. 38**)



Figure 37 : Pièce de la résection colique et le mésocolon (**originale**).



Figure 38 : Pièce de la résection colique Ouverte (**originale**).

A l'ouverture, nous notons une formation tumorale ulcéro-bourgeonnante (**Fig. 39**), stenosante et de 4 cm de grand axe. Située à 16 cm d'une des limites de résection, avec présence de 3 formations polypoïdes à distance de la tumeur, dont la plus grande fait 1 cm (**Fig. 40**).

Résultats et discussion



Figure 39 : La formation tumorale ulcéro- bourgeonnante (**originale**)

La coupe se fait au niveau de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale (**Fig.40**).

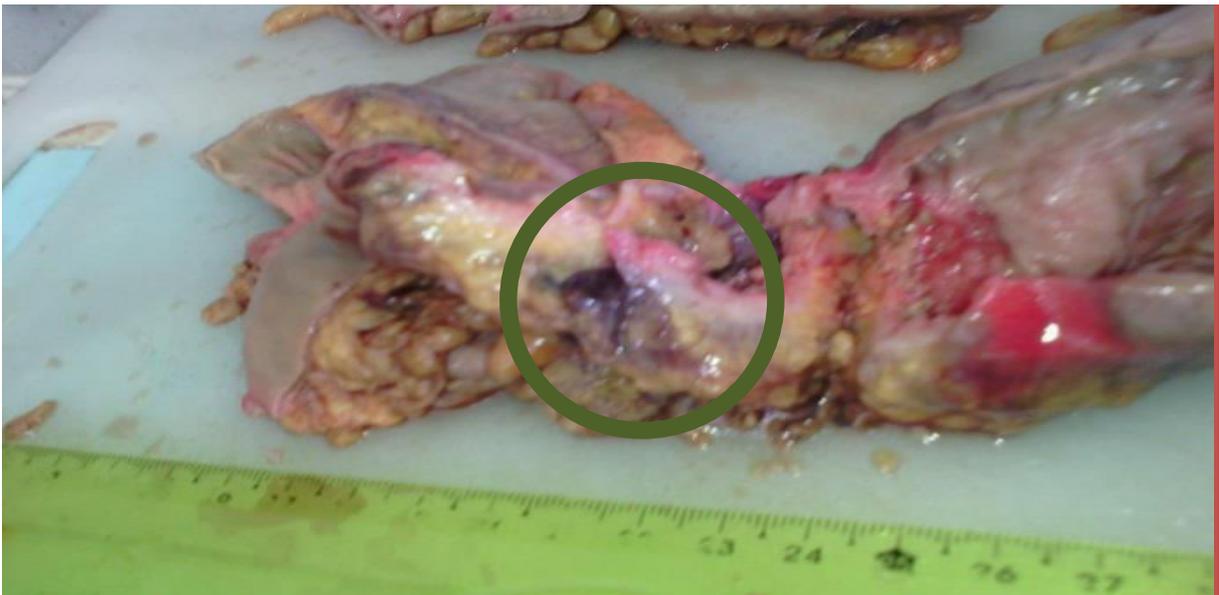


Figure 40 : Le siège tumoral (**originale**).

Résultats et discussion

Recherche présence ou l'absence des lésions telles que les polypes (**Fig. 41**).

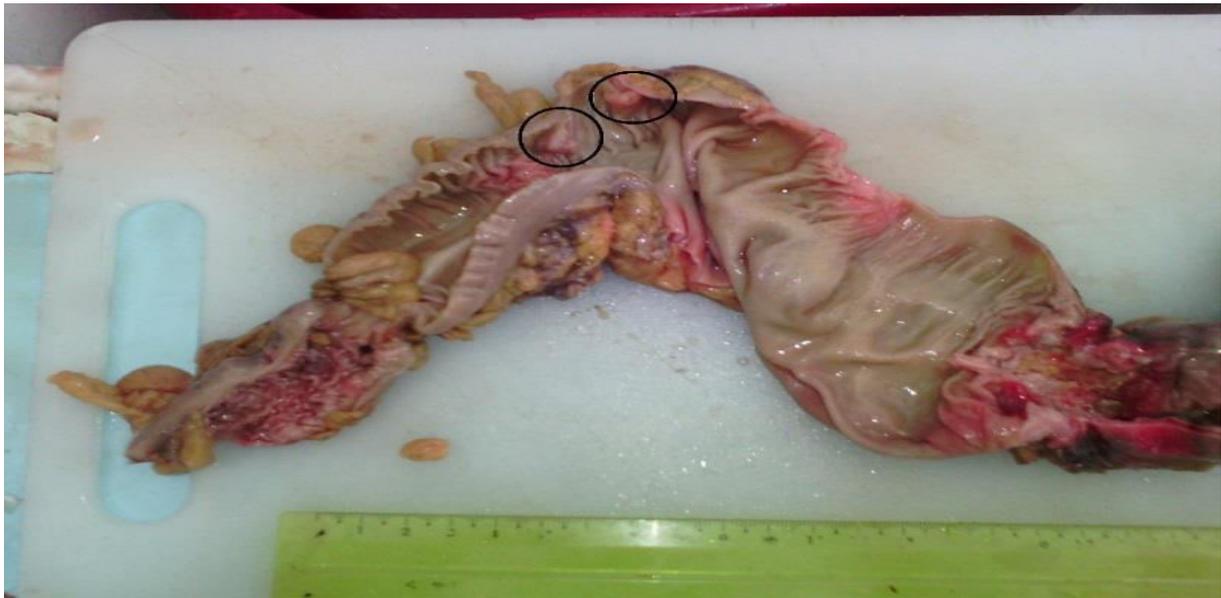


Figure 41 : Les formations polypoides (**originale**)

Dans ce cas, le curage ganglionnaire rapporte 3 ganglions. Ci dessous une photo montrant le méso colique qui contient des ganglions.



Figure 42 : Le méso colique (**originale**).

Résultats et discussion

- **Microscopie**

-L'étude histologique a montré :

Des structures purement glandulaires et de formes variables, tapissés par régions d'un épithélium unistratifié. Les cellules sont le siège d'atypie cytonucléaires de type anisocytose et anisocaryose, les noyaux nucléolés. Ces glandes baignent dans un stroma tumorale inflammatoire riche en lymphocytes et polynucléaires.

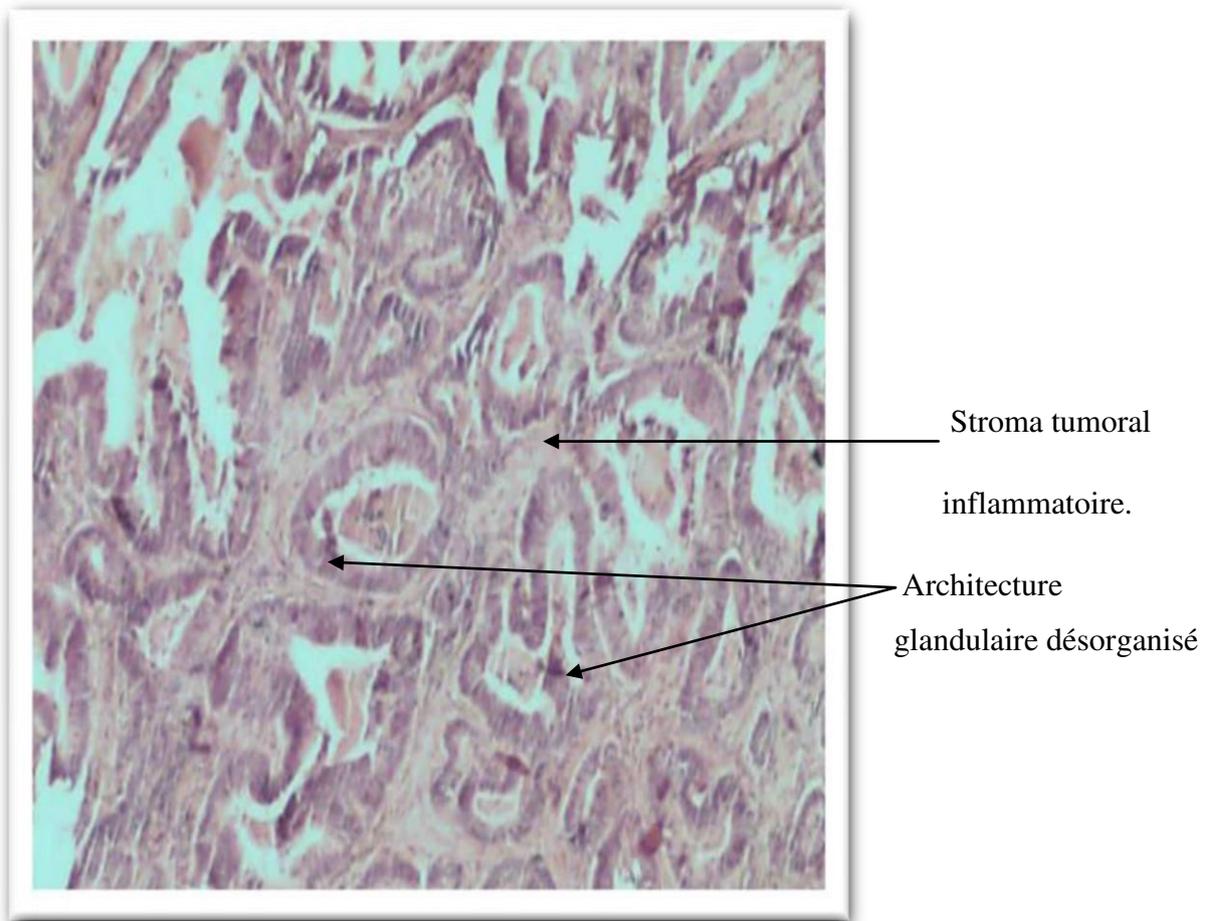


Figure 42 : Coupe histologique mettant en évidence un adénocarcinome lieberkühnien.

Coloration HE.G x4

5.2. Adénocarcinome liberkhunien moyennement différencié

Cas d'un cancer colique observé chez un homme âgé de 67ans.

- **Macroscopie**

Il s'agit d'une pièce de résection digestive orientée par 02 fils, emportant une partie du côlon descendant avec le sigmoïde mesurant (20x3) cm, et une partie de l'iléon qui a adhéré au sigmoïde et qui mesure (6.5x3) cm.

A l'ouverture, présence d'une formation tumorale ulcéro bourgeonnante obstruant la lumière sigmoïdienne avec adhérence à l'iléon.

- **Microscopie**

L'étude histologique a montré :

- Une paroi sigmoïdienne qui est le siège d'une prolifération tumorale carcinomateuse infiltrante, agencée en structures glandulaires et amas cellulaires. **(Fig.43).**

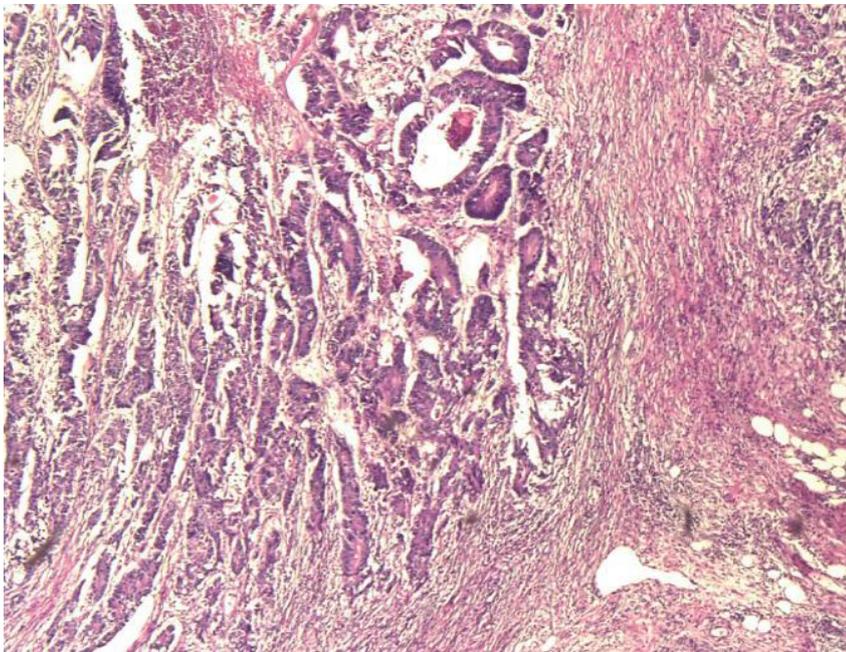


Figure 43 : Coupe histologique de l'ADK liberkhunien moyennement différencié

(Gx4) (originale).

Résultats et discussion

5.3. Carcinome colloïde

Un homme âgé de 60ans atteint de cancer colorectal.

- **Macroscopie**

Il s'agit d'une pièce de résection recto-colique mesurant 85 cm de long. Le méso rectum est complet mesurant (13x7) cm .L'épiploon mesure (30x4x1) cm.

A l'ouverture présence d'une formation tumorale polypoïde, bourgeonnante de 2 cm de grand axe. La tumeur est friable en surface.

- **Microscopie** On note une présence de vastes plages muqueuses claires parsemés de cellules tumorales indépendantes, isolées ou groupés en tubes (**Fig.44**). La figure montre des glandes distendues remplies d'une substance blanchâtre (la mucine)

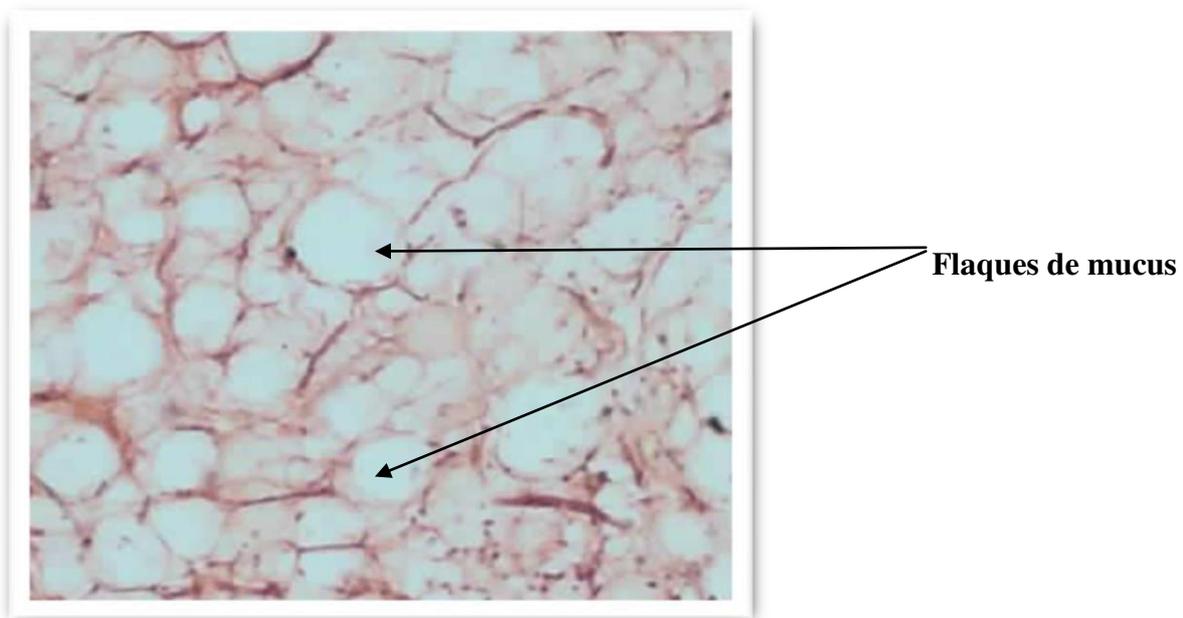


Figure 44 : Coupe histologique mettant en évidence un carcinome colloïde muqueux.

Coloration HE. G x4.

6. Résultats d'immunohistochimie :

Les résultats de cette partie sont obtenus à partir des travaux de Mlle Bensaada Fatima Zohra. Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différentiation. Université d'Oran1 Ahmed Ben Bella.

Résultats et discussion

L'immunomarquage des adénocarcinomes étudié dans ce travail s'est révélé positif pour CK7 (**fig.45**) et CK20 (**fig. 46**) au niveau du cytoplasme, et de la membrane cellulaire. Ce marquage n'a pas été retrouvé sur toute la totalité de la coupe.

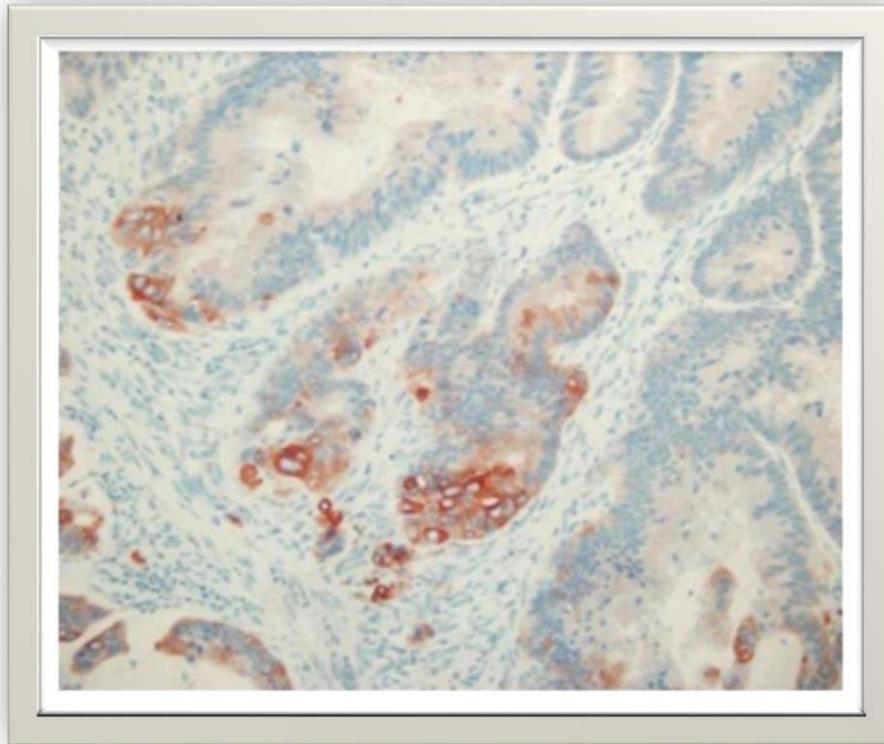


Figure45 : Adénocarcinome du côlon, marquage cytoplasmique focal pour CK7.

Gx100.

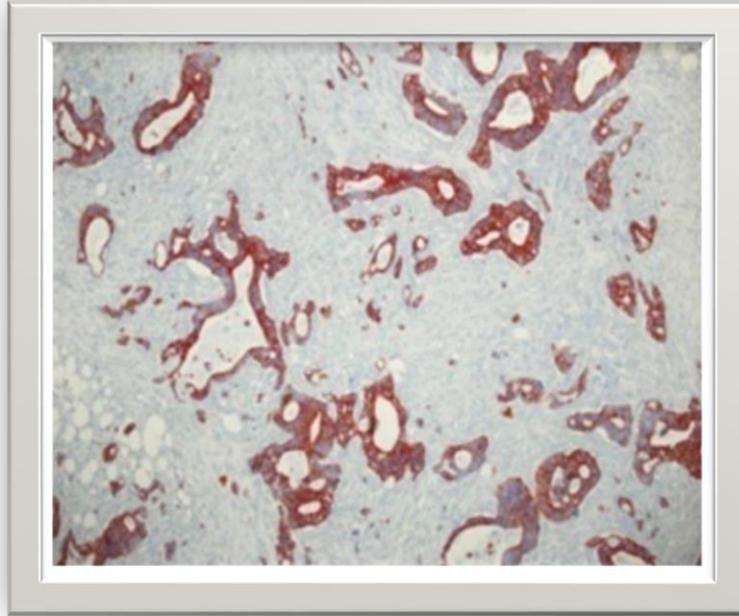


Figure 46 : Adénocarcinome colorectal apparaît diffuse marqué avec la CK20 dans le cytoplasme des cellules cancéreuses. Gx100

7. Discussion :

L'immunomarquage n'est généralement pas nécessaire pour diagnostiquer le cancer colorectal sur des biopsies, mais il peut être une partie de l'évaluation moléculaire.

L'immunomarquage positif pour CK7 et CK20 a été détecté dans le cytoplasme, la membrane cellulaire.

Les profils d'expression des cytokératines permettent de déterminer l'origine d'une tumeur maligne (**Luglet *et al*, 2008**).

La plupart des études de l'expression de la CK de l'estomac et du côlon emploient seulement CK7 et CK20, parce que leur profil d'expression est relativement spécifique dans les carcinomes de divers organes, et aussi l'expression différentielle des cytokératines peut être utilisée avec des tumeurs intestinales présentant un profil différent (CK20 positives/CK7 négatives).

Les cytokératines les plus utilisées sont CK20 et la CK7. La CK7 se trouve dans l'épithélium glandulaire et épithélial, les tumeurs du poumon, de l'ovaire, de l'endomètre et du sein, mais ne se trouve pas dans l'épithélium gastro-intestinal. Inversement, CK20 est exprimé principalement dans les glandes normales et épithéliales, tumeurs du tractus gastro-intestinal, urothelial, et les cellules de Merkel. (**Fidler *et al*, 2007**).

Conclusion

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents au niveau planétaire, Leur incidence est estimée aux Etats Unis à 147 000 nouveaux cas par an, en France, elle est estimée à 40 000 nouveaux cas par an, en Algérie, l'incidence est de 5 nouveaux cas par 100 000 habitants.

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

Situation d'ailleurs qui nous a motivé à entreprendre ce type de cancer comme sujet d'étude.

Les résultats de l'étude épidémiologique ont montré une légère prédominance de l'incidence de la maladie en faveur des hommes accompagnée d'une dominance de cancer colique par rapport au cancer rectal ainsi qu'une fréquence très importante d'adénocarcinome bien différencié.

Ce qui est de l'étude anatomopathologique ; elle nous a permis de s'impliquer dans le travail de diagnostic du cancer colorectal et était une opportunité en qualité de biologiste d'apprendre la démarche tend sur son examen anatomique qu'histologique.

L'étude immunohistochimique permet de mieux comprendre la distribution et la localisation des cytokératines (CK20 et CK7) des protéines différenciellement exprimés dans les différentes parties d'un tissu biologique

Dans un épithélium normal, les cellules luminales expriment habituellement CK8, 18, et 19, qui sont typique pour les épithéliums simples. La plupart des tumeurs malignes sont dérivées d'adénocarcinomes du simple épithélium, et des anticorps monoclonaux dirigés contre CK18 ou en carcinome colorectal contre CK20 a donc été utilisée pour identifier le stade primaire et les cellules cancéreuses métastatiques dans de nombreuses études. **(D.C. CHUNG 1998).**

Malgré que l'immunohistochimie peut révéler, il peut être ajouté à l'étude d'autres techniques comme l'hybridation in situ qui consiste à utiliser une sonde fluorescente,

Conclusion

radioactive, permettant de reconnaître certains gènes par fixation sur ces derniers dans la cellule.

L'utilisation du trichrome de Masson permet de compléter la technique de l'Hématoxyline Eosine (HE) car elle révèle d'autres constituants cellulaires y compris les molécules.

L'utilisation de certains logiciels comme Epi-info ou SPSS en épidémiologie peut faciliter le travail et permet de faire plus de tests approfondis.

Références bibliographiques

Liste des références :

A

- **A.Stevens, S. JAMES Loxe, B. Young**, Anatomie Pathologique : Athlas de Wheather 4 ème édition, Ed Mosby, 2004 : 46 - 153.
- **Amegbor K, Napo-Koura G A, Songne - Gnamkoulamba B,Redah D,Tekou A.** Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs du tube digestif au Togo, Gastroentero Clin et Biol (2008) 32 : 430-434.

B

- **E. Braunwald, A.S. Fauci, Kasper DL.** Harrison's Principles of Internal Medicine (15th edition). New York: McGraw-Hill Publishing; 2001.
- **Boutron-Ruault M-C, Senesse P, Meance S, Belghiti C et Faivre J.** (2001). Energy intake, body mass index, physical activity and the colorectal adenomacarcinoma sequence. Nutr Cancer; 39: 50-57.

C

- **CH. Manuelle.** Les 5 fonctions vitales du corps humain : Anatomio-physiopathologie. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine) : Lamarre, 2008. ; 272p.

D

- **D.C. Chung**, Molecular prognostic markers and colorectal cancer : The search goes on, Gastroenterology 114 (1998), 1330–1332.
- **D. Mallem**, Les Cancers Colorectaux Dans Les Wilayas De Batna : Etude Epidémiologique Clinique Et Thérapeutique. thèse de doctorat 2010.

H

- **H. Guénard, B. Bioulac, M. R. Boisseau, F. Carré, J.D. Mainard, P. Devillier, J. Hanoune, A. Harf, J.R Lacour, Y. Lamour, R. Le Naour , B. Lévy, R. Marthan, F. Mion, M. Paillard, B. Swynghedauw, P. Varène, J.D Vincent.** Physiologie humaine. 3ème Ed, 2001; 439 - 440.
- **H. Bragula, D.G. Homberger**, 2009. Structur & function of keratin proteins in simple, stratified keratinized & cornified epithelia. P516-559

Références bibliographiques

I

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

K

- **Kalmogho. DE,** Les Cancers du colon et du Rectum Au Burkina Faso : Une Revue de 86 Cas de Colliges Au Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo De Quagadougou Et au Centre Hospitalier National Souro Sanon de BOBO-DIOULASSO, Thèse de doctorat, 2001

L

- **L - J. Lamrani.** Tumeur coliques en occlusion. Thèse de doctorat, 2008.

M

- **M. Monge, Ch. Bergeron, I. Lacroix, D. Olichon, M.H. Schlageter,.** Cancérologie et biologie marqueurs tumoraux : organe par organe, Edition ELSEVIER 2006:121-149.
- **M. Sekal,** Evaluation anatomopathologique et biopathologique des cancers colorectaux au CHU Hassan ii de Fes: résultats préliminaires de l'étude colorec.fez. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine, 2012
- **M. Tubiana-Hulin, Ch. de Maulmont, J.M. Guinebretière,** 2008, Stratégie de prise en charge des métastases osseuses révélatrices.

P

- **Paillas S. (2011).** Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38. Thèse doctorat, Université Montpellier II, 93.
- **Parente S. (2010).** Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en Lorraine. Thèse doctorat Université Henri Poincare – Nancy, 1 : 29.

R

- **R. Moll, M. Divo, L. Langbein,** 2008. The human keratins biology and pathology, *Histochemistry and cell biology*, Vol 129 n° 6, p 705-733.

Références bibliographiques

S

- **Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al.** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* (2006) 314; 268-74.
- **Svrck M, Cervera P, Hamelinb R.** Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Revue francophone des laboratoires* (2011) 428 :29-41.
- **S. Zine-eddine.** Abord Laparoscopique des Cancers Colorectaux. Thèse de doctorat. 2013
- **S. Nguyen, R. Bourouina,** Manuel d'anatomie et de physiologie, 4ème édition, Edition LAMARRE, 2008 ; 44.45.46.

T

- **Traore MC.** Aspects cliniques et thérapeutiques du cancer colorectal dans le service de chirurgie « A » du CHU du point « G. Thèse de doctorat médecine, Bamako, 2007.
- **Tougeron D.** Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro-entérologie (2014) 9 (3) : 1 - 5.

V

- **Viguiet J, Bourlier P, Karsenti D, de Calan L, Danquechin Dorval E.** Cancer du côlon *Encyclopédie Médico-chirurgicale* (2003) 34: 9 - 15
- **Von-Manteuffel S-R., Dennis P-B., Pullen N., Gingras A-C., Sonenberg N et Thomas G.** (1997). The insulin induced signalling pathway leading to S6 and initiation factor 4E binding protein 1 phosphorylation bifurcates at a rapamycinsensitive point immediately upstream of p70s6k. *Mol Cell Biol*, 17: 5426 - 36.