



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



UNIVERSITE Abdelhamid Ibn Badis

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie

Spécialité: génétique fondamentale et appliquée

Mémoire de fin d'études

Présentée par : **Beladjal Narimane**

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Génétique fondamentale et appliquée

Thème

**Etude clinique et exploration de quelques biomarqueurs
du cancer du côlon à l'institut pasteur d'Oran.**

Président: CHIBANI Abdewaheb Professeur Université Mostaganem

Examinatrice : RACHED Wahiba MCA Université Mostaganem

Promoteur: MEDDAH Dalila..... MCB Université Mostaganem

Année universitaire : 2020-2021

*« Certes, il y'a des travaux pénibles ;
mais la joie de la réussite n'a-t-elle pas à
compenser nos douleurs ? »*

Jean de la bruyère

Remerciements

Tout d'abord je rends grâce à Dieu, lui qui m'a permis d'être bien portant afin d'effectuer ce travail du début jusqu'à la fin.

*Je tiens à présenter ma profonde gratitude à ma promotrice Mme **MEDDAH Dalila** elle qui m'a guidée avec ses orientations, ses conseils et ses critiques tout au long de ce travail de recherche en me laissant la liberté dont j'avais besoins. Je ne peux que lui être reconnaissante surtout pour ses qualités intellectuelles et humaines.*

Je tiens à exprimer mon respect aux membres du jury.

*Je commence d'abord par Notre professeur **CHIBANI Abdelwahab***

Qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail.

*Je remercie infiniment docteur **RACHED Wahiba** pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinatrice.*

En fin, mes remerciements vont également à tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Ma précieuse offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect,

Mon cher père !

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, À cette source de tendresse, de patience et de générosité,

À ma mère !

À mes chères sœurs Habiba et Djaouida et mon frère Alaeddine

À la famille BELADJAL et HAMCHERIF

À ma petite nièce Mihad

À mes copines Rachida et Bakhta

À une très chère personne

*À toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je leur dis « **Merci** »*

Abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGMI : Acides gras mono-insaturés.

AGPI : Acides gras polyinsaturés n-3.

AGCC : Acides gras à courte chaîne.

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

ANCA : Antineutrophilic cytoplasmic antibody (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires)

ATP: Adénosine triphosphate.

CIM-O : Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie.

CU: Colite ulcéreuse.

GI: Gras Insaturés.

K: Potassium.

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IGF: Insulin-like growth factor (somatomédine).

MTHFR : Methylènetetrahydrofolate réductase.

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

P21 : Protéine 21 ; utilisée comme médicament dans le traitement de cancer.

PYY : Protéine YY; hormone gastro intestinale qui agit au niveau de l'hypothalamus.

RCH : Recto-Colite ulcéro-Hémorragique

TNM : classification tumor nodes metastasis (tumeur primitive, adénopathies régionales, métastases).

UI : unité internationale.

Introduction

Introduction

Introduction :

Le cancer colorectal (CCR) est un problème, mondial, de santé publique. Avec une incidence, annuelle, d'environ 1,2 million de nouveaux cas et une mortalité, annuelle, de plus de 700 000 décès, le nombre, absolu, de cas est en augmentation constante, du fait du vieillissement et de l'expansion des populations, dans le monde (**Larbaoui B. et al., 2007**). L'incidence, la plus élevée, est trouvée en Amérique du nord et en Nouvelle Zélande ; la plus faible, en Afrique et en Asie.

Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité, dans le monde, par cancer, chez les deux sexes. En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérin, chez la femme (**INSP2007**).

La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal augmente avec l'âge, et, comme la plupart des cancers à développement tardif, elle est faible avant 50 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans (**Benhamiche, 1998**). La variabilité d'incidence du cancer colorectal dans le temps et dans l'espace, suggère que le mode de vie et les facteurs environnementaux interviennent dans l'étiologie.

La recherche de marqueurs tumoraux adaptés à la détection précoce du cancer est très encourageante pour améliorer les résultats cliniques des patients (**Medjdoub I., 2013**).

Dans le cancer colorectal, l'utilisation du CA 19-9 et d'ACE est très importante pour estimer indirectement la masse tumorale ou l'agressivité d'une tumeur permettant ainsi l'évaluation de la progression tumorale et/ou de l'efficacité thérapeutique.

Notre travail a pour objectif d'illustrer quelques facteurs de risque dans une population du nord ouest Algérien durant 24 mois à l'antenne de l'institut Pasteur d'Oran, parmi les facteurs pronostiques largement étudiés dans la littérature on trouve : le statut sociodémographiques (Age, sexe), le statut socioprofessionnel, et le statut géographiques. et d'évaluer le profil des marqueurs biologiques CA19-9 et ACE dans quelques cas de cancers colorectaux et de déterminer le critère hypoxique chez une population de l'ouest algérien.

Introduction

Les résultats d'une recherche bibliographique sont rapportés dans la première partie de ce travail.

La deuxième partie de ce manuscrit débute par la description des méthodes de calcul utilisées. La suite de cette partie aborde les résultats obtenus et leur discussion. Une conclusion générale et les perspectives qui en découlent de cette étude clôturent cette 2^{ème} partie.

Dans le cadre de l'étude deux publications ont été réalisées dans le journal africain du cancer et le journal pensée.

Chapitre I :

Anatomie, Histologie, et physiologie du colon

1. Côlon normal :

1.1. Anatomie du côlon :

Le côlon ressemble à un gros tube d'une longueur de 1,50 m environ (Cereda, 2007), et se poursuit par le rectum et l'anus (Gramont et al., 2007). Son diamètre est remarquablement plus gros que celui de l'intestin grêle (Forest, 2003). Extérieurement, le côlon est caractérisé par trois bandelettes musculaires longitudinales appelées tænia.

Classiquement, Le côlon se divise en trois sections : le côlon droit, côlon transverse, et enfin le côlon gauche (Gramont et al., 2007), mais les notions modernes d'anatomie et de physiologie permettent d'individualiser deux côlons : le droit et le gauche (Fig. 1). (Jacopin , 2006).

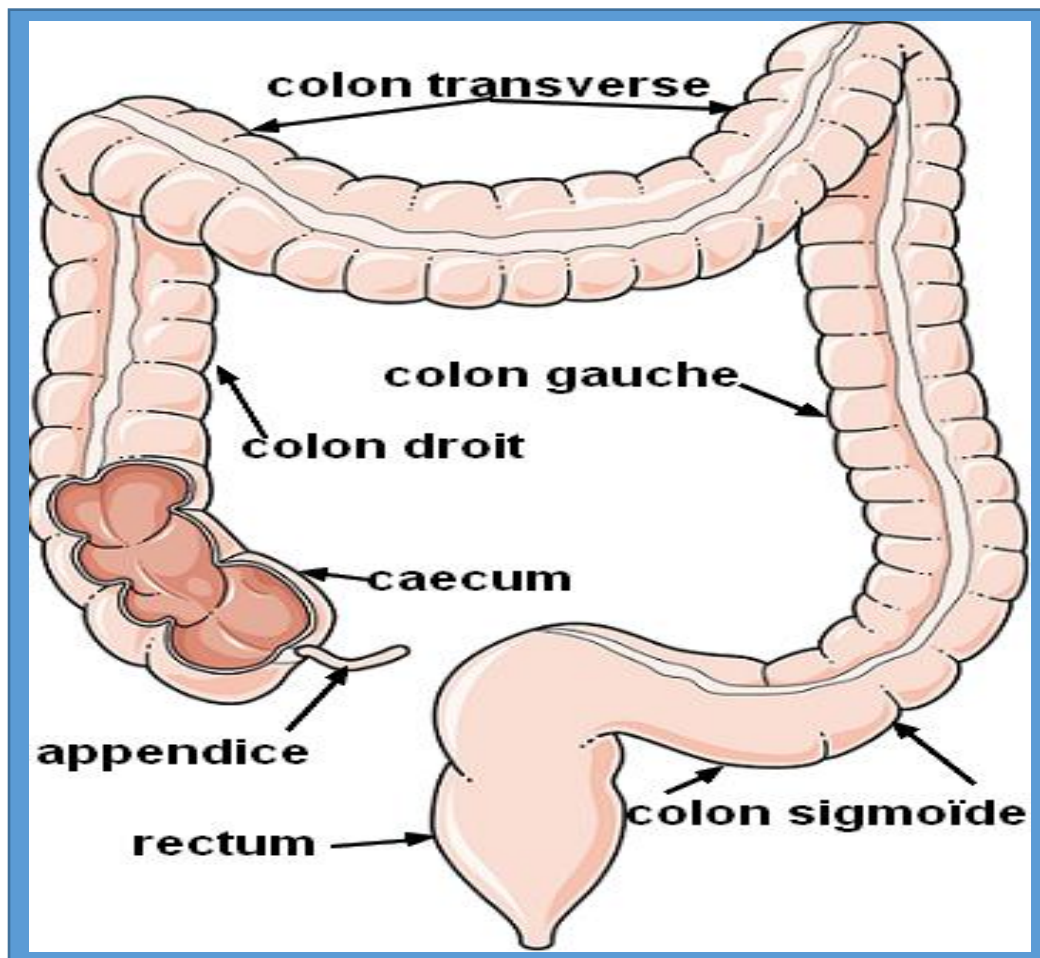


Figure1 : Anatomie du côlon (1).

1.1.1. Côlon droit :

Le côlon droit est la partie du côlon vascularisée par l'artère mésentérique supérieure.

Il comprend :

- Le cæcum, constitue la première partie du gros intestin. En forme de poche d'environ 6 cm, Il est situé sous la valvule iléo-caecale dans la fosse iliaque droite (**Forest, 2003**) ;
- Le côlon ascendant, monte le long de la cavité abdominale droite en position rétropéritonéale (**Forest, 2003**) ;
- L'angle droit ou hépatique, est situé entre la face inférieure du foie (**Perlemuter, 2005**);
- Le côlon transverse, qui traverse l'abdomen de droite à gauche jusqu'au dessous de la rate (**Gramont et al., 2007**), il forme une légère courbure.

1.1.2. Côlon gauche :

Le côlon gauche est la partie du côlon irrigué par l'artère mésentérique inférieure et comprend :

- L'angle gauche ou splénique, est fixé comme l'angle droit.
- Le côlon descendant, dans La partie gauche, le côlon transverse bifurque brusquement vers le bas et devient le côlon descendant qui retourne en position rétropéritonéale il descend jusqu'au niveau de la crête iliaque (**Forest, 2003**).
- Le côlon sigmoïde (forme d'un sigma majuscule) qui aboutit lui-même au rectum situé en avant du sacrum (os triangulaire situé au bas de la colonne vertébrale) (**Cereda, 2007**)

2. Histologie du côlon :

Le gros intestin a pour principale fonction d'absorber l'eau du bol alimentaire (**Stevens et Lowe ,1992**). La paroi du gros intestin comprend également les 4 couches caractéristiques du tube digestif de différentes tuniques (**Fig.2**), muqueuse, musculuse et séreuse (fine membrane de péritoine à sa surface), mais des variations de structure de certaines de ce 5 couches en permettent l'identification (**Fig.3**), ce sont :

- l'absence de valvules conniventes ;
- l'absence de villosités, de ce fait la surface muqueuse est régulière ;
- dans le chorion, les glandes de Lieberkühn sont bien développées ;
- l'augmentation numérique importante des cellules caliciformes ; on peut trouver les trois bandes musculuses longitudinales.

D'autre part le gros intestin contient des bactéries de la fermentation et des bactéries de la putréfaction produisant notamment les vitamines B12 et K. Leurs activités ne se manifestent par aucun aspect morphologique particulier.

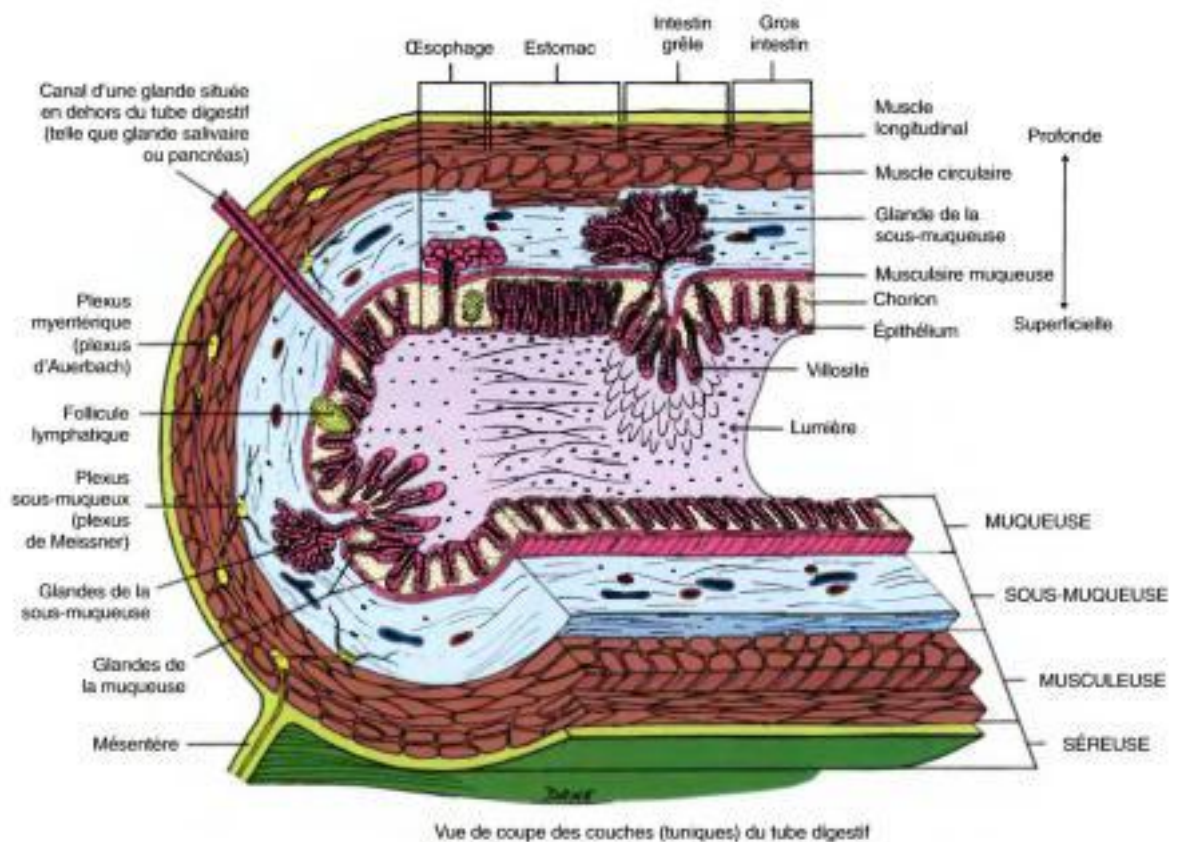


Figure 2 : Les tuniques de tube digestif (1).

2.1. Muqueuse :

L'épithélium de la muqueuse du gros intestin (côlon) est simple (**Fig.3**), essentiellement composé de cellules à mucus et de quelques entérocytes qui jouent un rôle dans l'absorption de l'eau et des sels afin de concentrer les matières fécales (**Wheater et al., 1979**).

Le chorion contient les glandes de Lieberkühn (GL), larges, composées principalement de cellules caliciformes qui sécrètent un mucus destiné à faciliter la progression du contenu intestinal et à protéger l'épithélium des matières (**Wheater et al., 1979**).

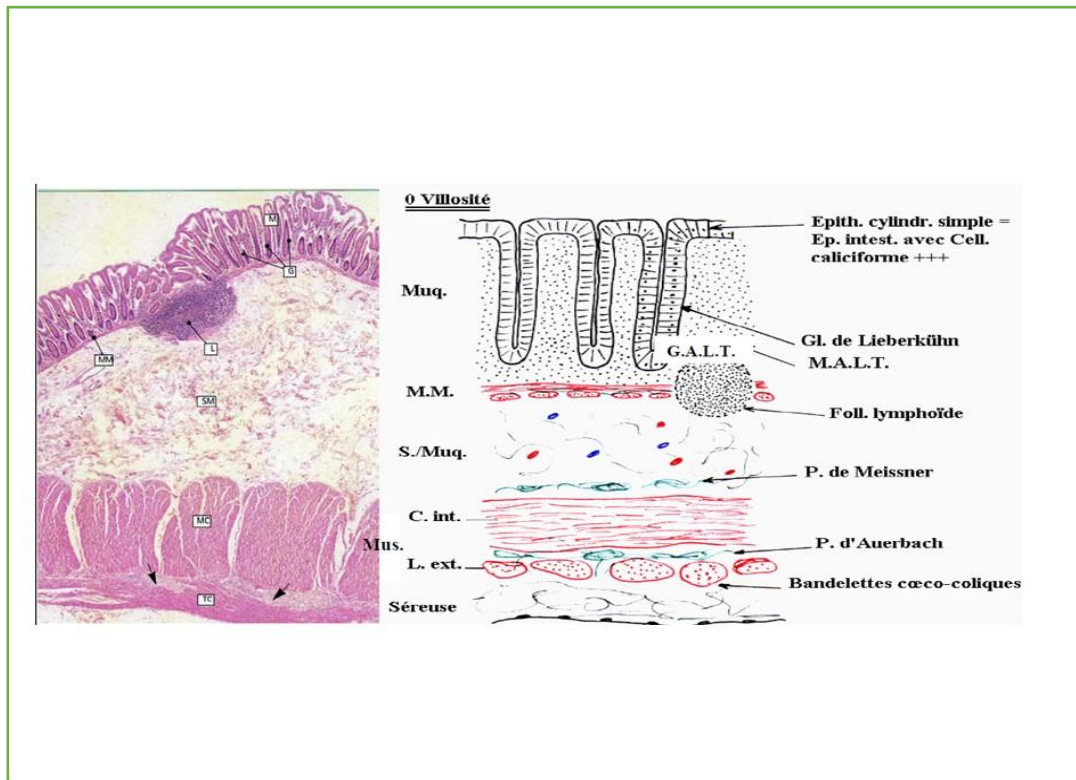


Figure 3 : Les différentes couches du gros intestin (2).

2.2. Musculaire muqueuse :

La musculaire muqueuse est formée de deux couches de muscles lisses, une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale .On trouve aussi des fibres élastiques (**Wheater et al., 1979**).

La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse.

2.3. Musculeuse :

Elle comporte une couche musculaire circulaire interne continue et une externe discontinue. Cette dernière forme trois bandelettes assez droites (*tænia coli*), l'une antérieure et les deux autres postérieures. (**Wheater et al., 1979**).

2.4. Tunique externe :

La tunique externe est une séreuse volontiers infiltrée de tissu adipeux. Elle présente toutefois par endroits des adhérences qui réalisent des zones adventitielles.

3. Physiologie du côlon :

3.1. Fonction :

Puisque la digestion est généralement complétée plus haut dans l'intestin, le côlon ne joue qu'un rôle secondaire dans ce processus. Les bactéries présentes dans le côlon peuvent cependant digérer, par putréfaction les protéines qui se présentent à ce niveau (**Thomson et al., 2004**). Bien qu'il soit peu actif dans la digestion des nutriments, le côlon rempli tout de même plusieurs fonctions :

- Absorption de l'eau et des ions.
- Fermentation bactérienne des nutriments non absorbés.
- Entreposage des déchets et des matériaux non digestibles.
- Élimination des déchets et des matériaux non digestibles.

Bien que le côlon ne soit pas un organe vital, ses fonctions contribuent de manière importante au bien-être général des humains (**Fig.4**) (**Didier, 2007**). Sur le plan fonctionnel, le côlon peut être divisé en deux parties séparées au niveau du côlon transverse, soit le côlon droit et le côlon gauche. Le côlon droit (cæcum et côlon ascendant) joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés; le côlon gauche (côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) intervient surtout dans l'entreposage et l'évacuation des selles (**Bichat , 2002**).

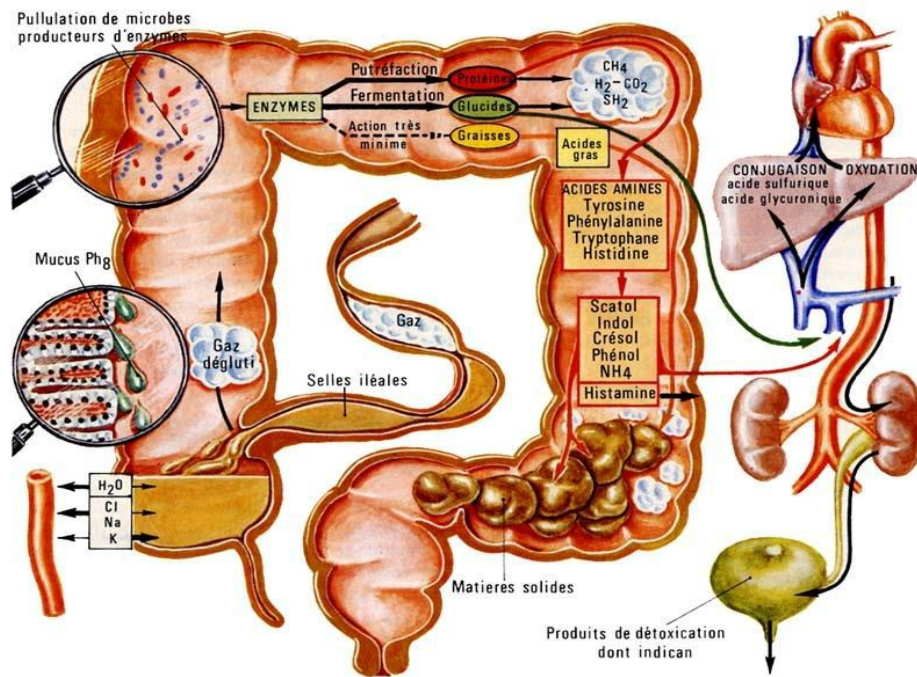


Figure 4 : Fonctions digestives du Colon (Didier, 2007).

Afin d’accomplir ses rôles le plus efficacement possible, le côlon réagit à différents stimuli

- **La distension rectale** : permet la transition entre la fonction d’entreposage (Relaxation musculaire) que le côlon remplit et la fonction d’excrétion des déchets (contraction musculaire) (Figure 5). Cette réponse est possible grâce à l’interaction des systèmes nerveux intrinsèque et extrinsèque (Thomson et al., 2004).

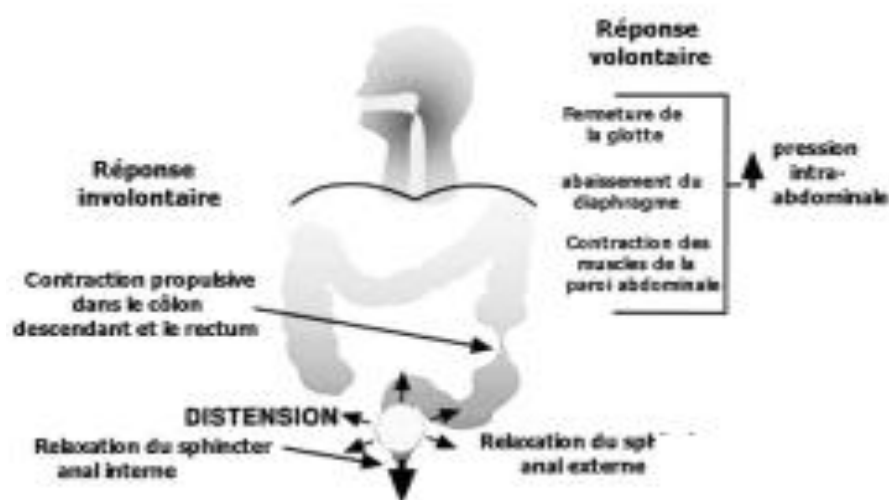


Figure 5 : La distension anorectale initie la défécation (Bichat, 2002).

- **Une chute du volume circulant efficace** : provoque, par l'entremise de l'aldostérone, une réabsorption accrue d'eau et d'ions [(Thomson et al., 2004).
- **L'arrivée d'acides gras libres dans le côlon** : entraîne la libération du peptide YY qui inhibe la plupart des fonctions du tube digestif, de la sécrétion gastrique à la motilité colique (Figure 6).



Figure 6 : Acides gras dans le côlon (Bichat, 2002).

3.2. Mouvements d'eau et d'électrolytes :

Le colon joue un rôle fondamental de contrôle du volume et de la composition ionique des selles. Le colon absorbe le Na^+ et le Cl^- et sécrète le K^+ et le CO_3H^- ce qui aboutit à une rétention d'eau et une concentration des matières fécales.

L'absorption de sodium est sous la dépendance d'un mécanisme électro-génique : la pénétration de Na^+ dans la cellule se fait selon un gradient de concentration déterminé au pôle basal par la sortie active de Na^+ sous l'action de la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$. C'est l'aldostérone, hormone produite par la corticosurrénale, qui stimule la récupération régulée du sodium par l'organisme (Dargniat, 2006).

L'absorption de Cl^- se fait comme dans l'iléon contre l'excrétion d'un ion CO_3H^- .

La sécrétion de K^+ est sous la dépendance de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ de la membrane basale. Son excrétion au pôle apical se fait selon un gradient de concentration par l'intermédiaire de canaux spécifiques.

3.3. Activité métabolique du colon :

Le colon abrite plus de 99% des bactéries présentes dans l'organisme. Dans le colon le nombre de germes passe de un milliard par ml dans le cæcum à 1000 milliards par ml dans le colon gauche. Chaque individu héberge dans son colon plus de 400 espèces de bactéries. La majorité étant des germes anaérobies.

Les protéines endogènes issues de la desquamation cellulaires sont hydrolysées par les peptidases bactériennes. Les acides aminés sont ensuite désaminés avec production d'ammoniac ou décarboxylés avec production d'amines volatiles mitogènes qui participent au maintien de la trophicité de la muqueuse. Les bactéries participent également au cycle entéro-hépatique de l'urée ; 40% de l'urée produite par le foie est dégradé par les bactéries coliques en ammoniac qui est alors absorbé par la muqueuse colique et retourne au foie (**Dargniat, 2006**).

Les glucides non absorbés dans l'intestin grêle sont dégradés dans le colon par fermentation sous l'action enzymatique des bactéries. Cette fermentation produit une partie des gaz intestinaux ainsi que des monosaccharides. La digestion bactérienne de ces monosaccharides produit des acides gras volatils à chaîne courte, substrat énergétique de l'épithélium colique.

3.4. Gaz intestinaux :

Le débit des gaz au niveau de l'anus est extrêmement variable allant de 200 à 2000 ml par jour. Les gaz intestinaux proviennent en majorité de l'air avalé. Dans une proportion moindre des gaz sont produits in situ par le métabolisme microbien.

3.5. Motricité colique :

La motricité colique assure le brassage du chyme intestinal pour permettre la réabsorption d'eau et de sodium, la progression des matières fécales vers l'anus et leur stockage temporaire entre 2 défécations. Sur le nyctémère, le colon présente une activité irrégulière de contractions non propagées, entrecoupées par des périodes de quiescence. Cette activité segmentaire favorise le tassement des matières fécales en créant des zones de résistance qui s'opposent à la progression des matières et des gaz. Avant le réveil et après le repas surviennent des périodes de contractions segmentaires et propulsives, durant une à 2 heures, qui favorisent la progression des matières et leur accumulation au niveau du colon sigmoïde (**Dargniat, 2006**). Le temps de transit du chyme dans le colon est de 24 heures alors qu'il est de 12 heures entre l'œsophage et la fin du grêle. En moyenne, un individu normal évacue environ 5 selles par semaine dont le poids varie de 50 à 150g.

chapitre II:

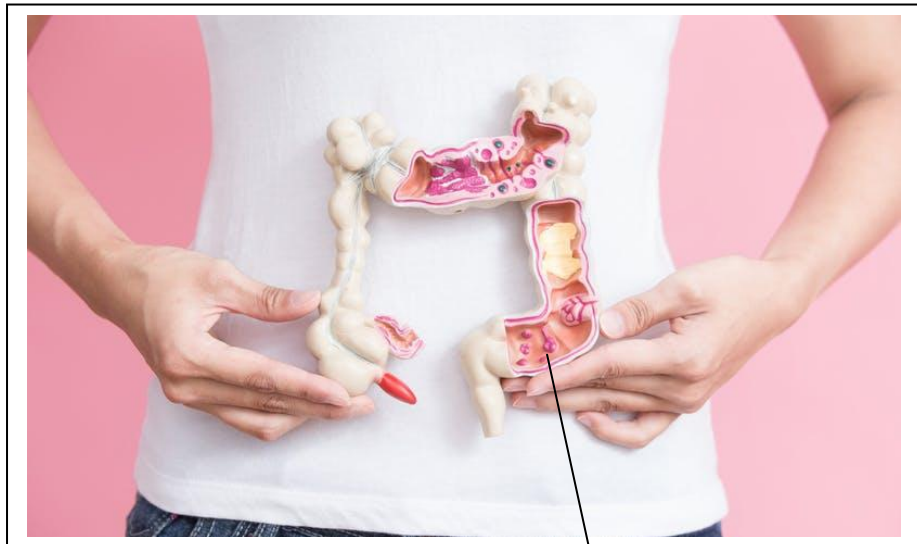
Etude anatomopathologique du colon

4. Cancer du côlon :

4.1. Définition :

Le cancer est une croissance anormale, incontrôlée de cellules ; cette croissance incontrôlée mène à la destruction des tissus et des cellules normaux et sains. Le cancer colorectal est tout cancer qui survient dans le gros intestin, le côlon et le rectum (Smith, 2007).

Le corps maintient un équilibre en fabriquant constamment des millions de cellules pour remplacer celles qui meurent à cause de dommages ou de l'âge. Les cellules hors de contrôle peuvent alors former une masse de tissus appelée tumeur (Fig.7). L'immense majorité des tumeurs coliques (90-95%) sont des adénocarcinomes.



Tumeur

Figure 7 : Tumeur maligne du colon (3).

4.2. Aspect macroscopique :

Le cancer invasif se traduit par :

- La tumeur occupe une partie ou la totalité de la circonférence colique (**Fig.8**).
- Elle est souvent faite d'une ulcération centrale, d'une zone bourgeonnante périphérique plus ou moins volumineuse et d'une infiltration pariétale qui peut atteindre la séreuse.
- Plus rarement elle est surtout végétant, en particulier dans le caecum. (**Gainant, 2006**).

4.2.1. Les modes d'extension :

4.2.1.1. L'extension tumorale :

Elle se fait localement à travers la paroi colique, à distance vers les ganglions lymphatiques et vers d'autres viscères (métastases) (**Fig.9**) (**Bichat, 2002**).

4.2.1.2. L'extension locale :

Elle se fait surtout latéralement. Les cellules cancéreuses progressent dans la paroi colique de façon centrifuge. Naissant au niveau de la muqueuse, elles atteignent la sous-muqueuse, la musculuse puis la séreuse. Lorsque celle-ci est dépassée les tissus voisins peuvent être envahis à leur tour.

4.2.1.3. L'extension ganglionnaire :

Elle est possible dès que le cancer dépasse la musculaire muqueuse. Elle est corrélée :

- à l'extension locale : 10% de métastases ganglionnaires pour les cancers limités à la sous-muqueuse, 74% pour ceux dépassant la musculuse.
- à la différenciation histologique: 25% pour les cancers bien différenciés, 80% pour les cancers indifférenciés.

4.2.1.4. L'extension métastatique :

Elle se fait surtout par voie portale (**Gainant, 2006**). Les métastases sont :

- Hépatiques dans 75% des cas ;
- Pulmonaires 15% ;
- Osseuses 5% ; cérébrales 5%.

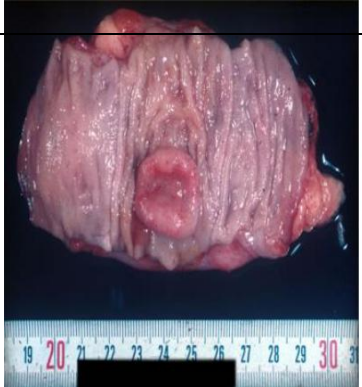

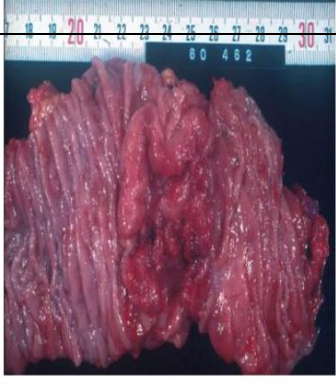
MACROSCOPIE : ADENOCARCINOME COLIQUE		
Petit cancer	Cancer	Gros cancer (bourgeonnant et ulcéré)
		
Adénocarcinome colique de forme bourgeonnante	Adénocarcinome Colique ulcéro-infiltrant, la lumière sténoses	Volumineux adénocarcinome colique ulcéro-bourgeonnant presque circonférentiel

Figure 8 : Aspect macroscopique d'adénocarcinome colique (Bichat, 2002).

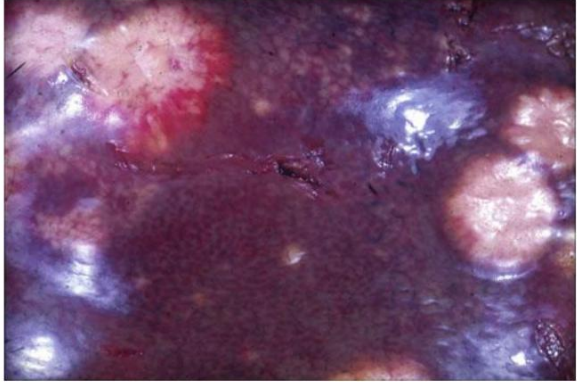

MACROSCOPIE : METASTASE CANCEREUSE (ADENOCARCINOME)	
Hépatiques	
	
Vue rapprochée de la capsule. Plusieurs nodules blanchâtres ombiliqués (dépression en rapport avec la nécrose du centre des plus gros nodules).	Tranche de section comportant de multiples nodules blanchâtres disséminés. Les plus volumineux présentent une nécrose centrale.

Figure 9 : Les métastases cancéreuses d'adénocarcinome colique (Bichat, 2002).

5. Classification des cancers colorectaux :

5.1. Classifications des grades du cancer colorectal :

La classification histologique permet de regrouper les cellules cancéreuses selon leur apparence et leur comportement lorsqu'on les observe au microscope. Pour connaître la classification histologique d'une tumeur, on examine au microscope le prélèvement fait par biopsie. On lui donne ensuite un grade en fonction de l'apparence et du comportement des cellules cancéreuses qu'on compare à ceux des cellules normales (différenciation). Cela peut donner à l'équipe soignante une idée de la rapidité à laquelle le cancer peut se développer. (4)

Le grade du cancer colorectal se base sur le degré de différenciation des cellules et leur vitesse de croissance. (4). Le système de grading de l'OMS (2000) individualise 4 grades (**Tab I**) (**Chadli N., 2014**)

Tableau I : les grades du cancer colorectal. (4)

Grade	Description
1	Bien différencié, ou de bas grade – évolution lente, faible probabilité de propagation
2	Modérément différencié, ou de grade intermédiaire
3 et 4	Peu différencié, ou de haut grade – tendance à évoluer rapidement, plus grande probabilité de propagation

La classification histologique joue un rôle important dans la planification du traitement du cancer colorectal et peut également permettre de prévoir l'évolution de la maladie (pronostic) (4).

5.2. Classifications anatomo-pathologiques du cancer colorectal :

5.2.1. Classifications en stades du cancer colorectal :

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans l'organisme. Le système le plus fréquemment utilisé pour le cancer colorectal est la classification TNM. (**Tab II**)L'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ont tous les deux recours à ce système pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides (**Chadli N., 2014**) . Les systèmes de classification TNM de l'UICC et de l'AJCC sont identiques.

5.2.2. Classification TNM :

TNM signifie Tumeur, Nodes (terme anglais pour les ganglions lymphatiques) et Métastases. La classification TNM prend en compte (**Chadli N., 2014**) :

- la taille de la tumeur primitive
- le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses et leur emplacement
- la propagation du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps

Tableau II : Les classifications TNM (5)

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

En plus de la classification TNM du cancer colorectal, il y a également la classification pathologique. Les médecins lui assignent un stade clinique selon les résultats des épreuves diagnostiques. Le stade pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus à la suite de l'ablation chirurgicale. Le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM.(5)

- On a recours au stade clinique pour prendre des décisions relatives au traitement.
- Le stade pathologique, qui est assigné après la chirurgie, est plus précis comme indicateur pronostique.

Quand le cancer apparaît dans une partie du côlon ou du rectum qui a un mésentère, le chirurgien enlève le mésentère avec la partie du côlon et du rectum qu'il retire. Les ganglions lymphatiques contenus dans le mésentère qu'on a enlevé seront examinés puisqu'on veut savoir s'ils sont cancéreux. Le tissu enlevé lors de la chirurgie contient habituellement au moins 12 ganglions lymphatiques. Si on a enlevé moins de 12 ganglions et qu'ils ne contiennent pas de cancer, la catégorie N assignée sera pN0.(5).

5.2.3. Regroupement des stades pour le cancer colorectal :

L'UICC et l'AJCC regroupent davantage les données de la classification internationale TNM en 2010 (4).

T : Tumor

Tis Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous- muqueuse à travers la muscularis mucosae.

T1 : tumeur envahissant la sous muqueuse sans la dépasser.

T2 : tumeur envahissant la musculature sans la dépasser.

T3 : tumeur envahissant à travers la sous- muqueuse, la sous séreuse, La séreuse ou la graisse péricolique non péritonisé.

T4 : atteinte de la cavité péritonéale à travers la séreuse ou extension par contigüité à un organe de voisinage à travers la séreuse.

T4a : tumeur qui perfore le péritoine viscéral

T4b : tumeur qui envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon ou du rectum par la séreuse (envahissement du côlon sigmoïde par un carcinome du caecum)

N : nodes N0 : absence de métastases ganglionnaire régionale.

N1 : métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques)

N1a : un seul ganglion

N1b : 2 à 3 ganglions

N1c : ganglions péricoliques

N2 : métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).(4).

FACTEURS DE RISQUES

DU

CANCER COLORECTAL

6. Facteurs de risques du cancer colorectal :

6.1. Alimentation et cancer du côlon :

6.1.1. Les habitudes alimentaires :

Bien que toutes les études épidémiologiques n'aboutissent pas à des conclusions identiques, on peut conclure que l'absorption accrue de graisses (principalement d'origine animale ou de type saturé) et de viande rouge augmente le risque de cancer colorectal, tandis que les fibres (légumes et fruits), la viande blanche (poisson et volaille), le calcium, la vitamine D et l'acide folique auraient un effet protecteur pour les deux sexes (**Tomatis, 1990**). Il est difficile d'évaluer quels aliments et/ou micronutriments jouent un rôle et quels sont les mécanismes de base qui sont à l'origine de ces tumeurs (**Tableau III, IV**).

L'étude de la prévalence du cancer colorectal dans certains groupes de population (parmi les migrants, notamment) et les analyses de l'évolution au cours du temps ont contribué au développement d'hypothèses étiologiques, surtout en ce qui concerne les habitudes alimentaires (**Higginson, 1992**).

Dans un même pays, des différences d'incidence sont observées entre plusieurs groupes religieux ou ethniques, dues probablement à des habitudes de vie différentes (Etats Unis, Inde, Israël et Singapour). Certaines études ont montré chez les migrants venant de pays à faible incidence du monde (Japon, Pologne), malgré le haut niveau socio-économique du pays, et incidence plus élevée que dans le pays d'origine et proche de celle du pays d'accueil (Etats Unis, Australie), ceci dès la première génération (**Potter, 1993**).

Tableau III : Alimentation et cancers colorectaux: facteurs de risque et de protection, par niveau de certitude ("évidence") (**Potter, 1993**).

Niveau de certitude	Faible risque	Risque accru
Probable	Activité physique Légumes	Viande rouge Alcool
Possible	Fibres alimentaires =polysaccharides autres que l'amidon) Amidon Caroténoïdes Calcium Sélénium Poisson	Masse corporelle élevée Taille adulte plus élevée Repas fréquents Sucre Graisses totales Graisse saturée / animale Viande préparée / Viande cuite Œufs
Insuffisant	Amidons non digestibles Vitamine C, D, E Folate Méthionine Céréales Café	Fer

Tableau IV: Relation alimentation et cancer colorectal : principaux résultats des études cas-témoins (**Elio, 1996**).

Pays	Auteurs (année)	Aliments riches en fibres	Légumes	Aliments Riches en Lipides	viande	Lipides totaux ou saturés ajustés sur l'apport en énergie (1,2)
Argentine	Iscovich et al., 1992 a, 1992 b	-	-	0	-	+ (1)
Australie	Potter et McMichael, 1986 Kune et al., 1987	+ -	-	+ 0/+	+/-	
Belgique	Tuyns et al., 1987, 1988	-	-	0	0/+	0 (2)
Canada	Jain et al., 1980 Miller et al., 1983 Howe et al., 1986	0	0	+	+	+ (1)
Chine	Hu et al., 1991	-	-			
Espagne	Benito et al., 1990, 1991	-	0	0	+	
Etats-Unis (Hawaï)	Haenszel et al., 1973 Phillips, 1975		+		+	
Etats-Unis	Graham et al., 1978 Dales et al., 1979 Slattery et al., 1988 a, 1988 b Graham et al., 1988 Young et Wolf, 1988 Freudenheim et al., 1990 a, 1993 b Steinmetz et Potter, 1993a, 1993b	(-) - 0/- 0	- - - -	+ (+) + + - +	0 (+) + +	
Etats-Unis/Chine	Whittemore et al., 1990	-	-	+		+ (1)
France	Mascquart-Moulin et al., 1986		-	0	0	0 (2)
Grèce	Manousos et al., 1983			0		
Israël	Modan et al., 1975	-	-			
Italie	La Vecchia et al., 1988 Bidoli et al., 1992 Centonze et al., 1994		- - -		0 0	
Japon	Haenszel et al., 1980		-		0	
Porto Rico	Martinez et al., 1979			+	+	
Royaume-Uni	Bristol et al., 1985	-		+		
Russie	Zaridze et al., 1993		-		+	
Singapour	Lee et al., 1990	0	-	0	+	
Suède	Gerhardsson et al., 1990	-		+		

+ = risque relatif accru.
- = risque relatif diminué.

0 = absence d'association
() = risque relatif à la limite de la signification statistique.

- 1) Ajusté pour l'énergie ne provenant pas des lipides.
- 2) Ajustement par stratification en quatre niveaux d'apports d'énergie.

6.1.2. Facteurs associés à une augmentation du 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 cancer colorectal. (**Fig.10**) Les données épidémiologiques concernant les adénomes et le cancer colorectal ont été recensées dans 3 ouvrages (**WCRF, 1997**). Les principaux facteurs protecteurs impliqués seraient les végétaux (légumes, fruits, céréales), les fibres, les produits laitiers riches en calcium et peu gras (lait, yaourt) et certaines vitamines (A, C, E et caroténoïdes). A l'opposé, les principaux facteurs favorisant seraient l'excès calorique et l'obésité, la consommation d'alcool, les glucides raffinés, certaines graisses et les modes de cuisson des viandes (**Lipkin, 1999**).

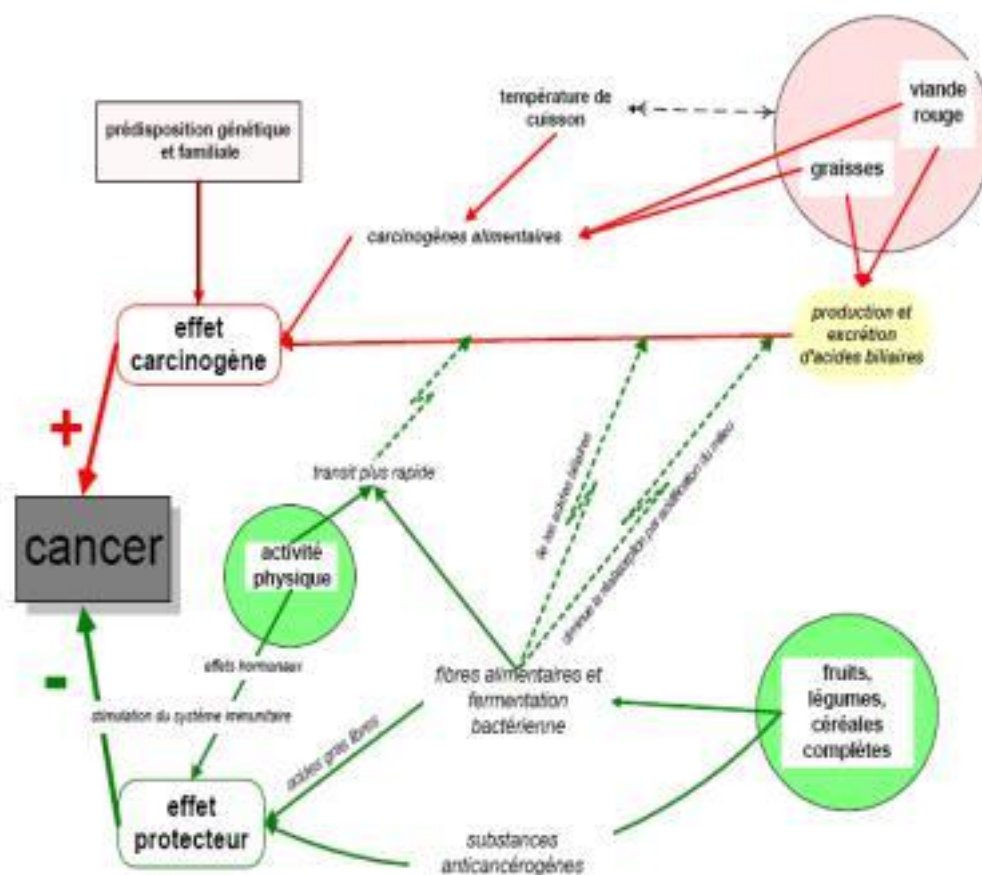


Figure 10 : Présentation schématique de l'interaction des principaux déterminants et facteurs de risque pour le cancer colorectal, avec indication de possibilités de prévention primaire (Simplifié d'après Potter (**Potter, 1993**)).

6.1.2.1. Rôle des lipides et des viandes et le fer :

6.1.2.1.A. Lipides :

Le rôle des lipides sur la survenue de cancer colorectal est considéré comme «possible» mais reste controversé (**Lipkin, 1999**). De plus, l'apport calorique et l'apport en lipides étant très corrélés, le rôle propre des lipides est difficile à mettre en évidence. Si l'effet de la consommation de graisses totales sur le risque de cancer colorectal est peu convaincant, c'est le cholestérol et les différents types de lipides qui seraient incriminés (**Lipkin, 1999**). En effet, les acides gras mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) pourraient avoir un rôle protecteur alors que les acides gras saturés (AGS) pourraient favoriser la cancérogenèse colorectale. Cependant, les résultats sont peu nombreux (**WCRF, 1997**). Concernant les adénomes, il a été suggéré que le type de graisse pourrait intervenir dans la mesure où les consommations de poisson et de volaille auraient un effet protecteur alors que consommations de charcuteries, de mouton, d'œufs, d'abats et de beurre seraient néfastes (**Yoon, 2000**).

6.1.2.1.B. Viande :

L'augmentation du risque de cancer colorectal avec une forte consommation de viande rouge a été rapportée dans des études menées pour la plupart en Amérique du Nord mais cette relation est beaucoup moins nette dans les études européennes (**WCRF, 1997**). Par ailleurs, plusieurs recherches ont démontré un lien significatif entre la consommation de viande rouge et le cancer du côlon (**Willett WC, 2000**).

La consommation de viandes rouges entraînerait, en cours de digestion, la formation de radicaux dont certains sont réputés cancérogènes. On a observé que plus la consommation est importante, plus le risque de cancer du côlon augmente (**ECNC, 2001**).

La majorité des médecins, recommandent aux personnes qui souhaitent réduire leur risque de cancer du côlon de ne pas manger de viande rouge ou, tout au moins, d'en limiter sensiblement la consommation.

6.1.2.1.C. Fer :

Le fer ingéré et non absorbé pourrait avoir un rôle dans l'activation du processus de formation de radicaux libres. Lors du métabolisme des nutriments, des radicaux libres (composés oxygénés auxquels il manque un électron) sont produits. Ces radicaux en se liant à d'autres atomes afin d'équilibrer leur charge peuvent endommager la membrane des cellules et se fixer à l'ADN,

généralisant des mutations. Le fer libre peut agir comme un catalyseur et activer la formation de radicaux libres par la réaction de Fenton¹ (**Wurzelmann, 1996**).

6.1.2.2. L'obésité et le comportement alimentaire :

6.1.2.2.A. Obésité :

Le mécanisme par lequel l'obésité et/ou un apport énergétique élevé interviendrait sur la cancérogenèse colorectale a été imputé à l'insuline. Cette hypothèse est née des similitudes observées entre les facteurs nutritionnels potentiellement liés au risque de cancer colorectal et ceux liés à la résistance à l'insuline (**Bruce, 2000**). Ces effets sont modulés uniquement dans le foie, les muscles et les adipocytes.

L'insuline est une hormone de croissance des cellules épithéliales de la muqueuse colique. Ainsi, l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline conduit à une élévation des taux sanguins de IGF-1 (Insulin Growth factor) qui en se fixant sur les récepteurs coliques induit une hyperprolifération cellulaire (**Bruce, 2000**).

6.1.2.2.B. Comportement alimentaire :

La désorganisation du rythme des repas et le grignotage ont été associés à une augmentation de risque de cancer colorectal (**Shoff, 1997**).

6.1.2.2. C. Tabac :

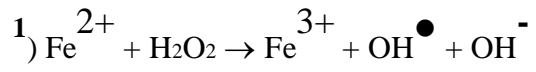
La période de latence avant l'apparition d'un cancer colorectal est de 35 ans au moins; ceci explique que le lien entre le fait de fumer et un cancer colorectal n'ait parfois pas été établi, à cause du délai très long entre l'exposition au tabac et le développement de la tumeur intestinale cancéreuse (**Giovannucci, 1994**).

6.1.2.2. D. Boissons alcoolisées :

Les études cas-témoins et les études de cohorte ayant examiné l'effet de l'alcool sur la cancérogenèse colorectale sont discordantes (**INSERM, 2001**).

6.2. Facteurs héréditaires :

Ils ont été évoqués dans trois circonstances



1. la polypose adénomateuse familiale (PAF), maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. La maladie est liée à une mutation du gène APC qui a été localisé au niveau du bras long du chromosome 5 (**Gainant, 2006**).

2. Syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC). La transmission du cancer colique se ferait sur le mode autosomal.

3. au cours du cancer colique sporadique. Le risque serait multiplié par 2 à 3 chez les sujets dont l'un des parents était atteint, par rapport au reste de la population, par 4 si deux parents du première degré étaient atteints, ou si le cancer était diagnostiqué avant 45 ans (**Gainant, 2006**).

6.3. Facteurs pronostiques :

Les cancers du côlon et du rectum sont des épithéliomas glandulaires ou adénocarcinomes dont le degré de différenciation histologique est variable (**Grenier, 1997**). Deux marqueurs tumoraux sont utilisés dans cette localisation : l'ACE et le CA19-9.

6.3.1. L'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

6.3.1.1. Rôle de l'ACE :

L'antigène carcino-embryonnaire, ou ACE, est une protéine qui participe au mécanisme d'adhésion cellulaire. Chez l'adulte elle se trouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, du poumon et du rein.

6.3.1.2. Dosage sanguin de l'ACE :

L'antigène carcino-embryonnaire est un marqueur tumoral, présent à des niveaux élevés dans le sang dans certains cas de cancers.

Le dosage sanguin de l'ACE est utilisé dans le cadre de la surveillance d'un cancer déjà diagnostiqué, ou dans le cadre d'une démarche de dépistage (ex : cancer du colon). Un dosage sanguin de l'antigène carcino-embryonnaire est notamment prescrit pour étayer le diagnostic ou le pronostic de :

- cancers colorectaux,
- cancers de l'ovaire,
- cancers du pancréas,
- cancers du poumon.

Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire peut aussi être prescrit pour la surveillance d'un cancer : rectum, colon, estomac, pancréas, sein, thyroïde... Il permet de juger l'efficacité du

traitement. Enfin, il peut aider au diagnostic de certaines maladies chroniques inflammatoires des intestins (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique) (6).

6.3.1.3. Valeurs normales :

Conformément aux indications données sur votre feuille d'analyse, les résultats doivent être inférieurs à 5.5 µg /l.

6.3.1.4. Taux de l'ACE élevé :

Des variations physiologiques sont observées en fonction du sexe et avec l'âge : La concentration de l'ACE est plus élevée chez :

- L'homme.
- Le sujet âgé.
- Lors d'une grossesse au cours (deux premiers trimestres).

L'élévation du taux sanguin d'antigène carcino-embryonnaire se rencontre également dans le cadre des pathologies suivantes (6):

- rectocolique hémorragique,
- maladie de Crohn,
- maladies inflammatoires digestives et hépatobiliaires,
- pancréatites,
- affections pulmonaires,
- insuffisances rénales,
- polypose intestinale,
- certaines gastrites,
- les maladies du foie (cirrhose en particulier) (5).

6.3.2. Le Carbohydrate Antigène 19-9 (CA19-9):**6.3.2.1. Définition :**

Le CA 19.9 est un déterminant antigénique porté par une protéine de type mucine dans le sérum. Il s'agit d'une sialoglycoprotéine de structure proche du groupe sanguin Lewis a, détectée grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal provenant d'une lignée cellulaire de carcinome colorectal (SW 1116).(6)

Le CA 19.9 est présent dans de nombreux tissus fœtaux et chez l'adulte sain, dans le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, le foie, les glandes salivaires, les bronches, les poumons et la prostate.

6.3.2.2. Indications du dosage :

Le CA 19.9 est un marqueur des cancers du tractus digestif, notamment du carcinome du pancréas. Son dosage est utile au diagnostic différentiel et au suivi des patients atteints de cancer du pancréas. Il est également utilisé pour le suivi des cancers colorectaux (associé à l'ACE), ainsi que pour la surveillance postopératoire des cancers gastriques (associé à l'ACE et au CA 72.4) et des cancers mucineux de l'ovaire.(6). Le dosage du CA 19.9 peut également être effectué sur un liquide de ponction (kyste, ascite...).

6.3.2.3. Recommandations pré-analytiques :

- prélèvement :

De préférence, sérum (tube sec). Ne pas utiliser de tube avec gel séparateur pour tous les carbohydrates ou mucines, ou séparer très rapidement le sérum (avec certains gels, augmentation de la concentration de ces marqueurs). Plasma prélevé sur EDTA ou héparine accepté selon les techniques. Se référer aux recommandations du fabricant. Il n'est pas indispensable de prélever à jeun.

- Questions à poser au patient :

Traitement en cours : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie... : modalités et date du traitement (6).

- Conservation et transport :

Trente jours à + 4 °C ; trois mois à - 20 °C ; cinq ans à - 70 °C.

NB : au cours de la congélation, comme lors de la dilution d'un échantillon sérique, la molécule de CA 19.9 peut révéler des épitopes précédemment masqués, entraînant une augmentation de reconnaissance par les anticorps utilisés pour le dosage, et donc une augmentation de la concentration par rapport à la concentration initiale.

6.3.2.4. Méthodes de dosage :

Méthodes immunométriques «sandwich».

6.3.2.5. Valeurs de références :

Elles peuvent varier selon la technique utilisée. A titre indicatif : les valeurs usuelles sériques sont < 37 U/ml (95^e percentile) et indétectables chez les sujets Lewis négatifs.

6.3.2.6. Variations physiopathologiques :

- Variations à prendre en compte :

Les sujets dépourvus de gènes Lewis (Lewis (a-,b-), soit 3 à 7 % de la population, ne peuvent synthétiser l'antigène CA 19.9 par absence de fucosyltransférase. La concentration sérique de CA 19.9 chez ces personnes est indétectable (6).

- Variations pathologiques :

Des concentrations sériques supérieures aux valeurs usuelles sont retrouvées chez 0,5 % des sujets sains, 2 à 9 % des sujets ayant une maladie bénigne, 19 % des patients ayant une cirrhose, 32 % de ceux ayant une hépatite chronique active, ainsi que chez de nombreux malades ayant une tumeur maligne (6).

6.3.2.7. Intérêt des marqueurs sériques pour le dépistage des cancers :

- Augmentations non spécifiques de la concentration sérique de CA19.9 :

- Pathologies bénignes digestives : pancréatites, lithiases biliaires, hépatites aiguës ou chroniques, transplantations hépatiques. Les valeurs du CA 19.9 sériques sont en général modérément élevées (< 120 U/ml) ; toutefois, des valeurs très élevées (jusqu'à 32000 U/ml) ont été décrites en cas de lithiases du cholédoque compliquées d'angiocholites aiguës (6).

- Pathologies bénignes pulmonaires (mucoviscidose, bronchopathies sévères).
- Diabète en décompensation aiguë.

- Augmentations de la concentration sérique de CA 19.9 au cours de pathologies cancéreuses :

- Cancers gastriques, colorectaux, bronchiques, mammaires, cholangiocarcinomes, cancers de l'ovaire de type mucineux. D'une manière générale, le CA 19.9 peut être utile au suivi de (7):

1- CANCER DU PANCREAS :

- Le CA 19.9 ne peut être utilisé comme seul outil de diagnostic précoce du cancer du pancréas, en raison de son manque de spécificité et de sensibilité. En effet, 15 à 20 % des sujets atteints de cancer du pancréas ont une concentration sérique de CA 19.9 normale au moment du diagnostic.

- Le CA 19.9 est un marqueur pronostique : sa concentration sérique est corrélée à la taille tumorale.

Des valeurs supérieures à 1000 U/ml sont très évocatrices de la présence de métastases.

- Surveillance après traitement initial : évaluation du volume résiduel.
- Mise en évidence d'une récurrence ou d'une métastase :

L'augmentation des concentrations sériques de CA 19.9 dans les mois suivant l'ablation chirurgicale de la tumeur est évocatrice de la survenue d'une récurrence ou d'une métastase. L'association avec l'ACE permet de dépister environ 90 % des récurrences, 4 à 6 mois avant la confirmation clinique (7).

2- CANCER COLORECTAL :

- Le CA 19.9 est élevé chez 17 à 32 % des patients atteints de cancer colorectal. La concentration sérique et l'incidence d'augmentation de ce marqueur sont corrélées avec le degré d'extension. Toutefois, la sensibilité du CA 19.9 dans cette pathologie reste inférieure à celle de l'ACE.

- Le CA 19.9 est un facteur pronostique de survie indépendant des autres marqueurs pronostiques (7)

(Classification de Dukes, localisation de la tumeur, âge, sexe, concentration sérique d'ACE).

- Après chirurgie, le temps de demi-vie est considéré comme augmenté s'il est > 5 j ; une demi-vie augmentée est en faveur d'un échec.

- Au cours de la surveillance thérapeutique, l'augmentation des concentrations sériques de CA 19.9 après retour à des valeurs normales, permet d'évoquer une récurrence ou une métastase d'un cancer colorectal, en moyenne 3 mois avant l'apparition des signes cliniques ou radiologiques (sensibilité voisine de 90 %, en association avec l'ACE) (7).

Traitements

7. Traitement :

La chirurgie reste l'élément essentiel du traitement des cancers colorectaux. En ce qui concerne les cancers du côlon, le traitement chirurgical a peu évolué et les principes carcinologiques concernant notamment l'extension de l'exérèse digestive en fonction du siège de la tumeur et l'étendue du curage ganglionnaire, ont été établis depuis longtemps, et ne font plus l'objet de controverse.

En revanche, pour le cancer du rectum, une meilleure connaissance de l'extension locorégionale et l'amélioration des techniques chirurgicales (avec notamment le développement de pinces automatiques permettant la réalisation d'anastomoses très basses) ont permis de diminuer le risque de récurrence locale après exérèse chirurgicale, d'augmenter les chances de conservation sphinctérienne et de diminuer les séquelles fonctionnelles de l'exérèse rectale (Nordlinger et Benoist , 2004). Enfin, malgré l'optimisation chirurgicale, les traitements néo-adjuvants ont un rôle essentiel pour la diminution du risque de récurrence locale.

7.1. Chirurgie :

La chirurgie est historiquement le premier traitement cancérologique et reste aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique dont elle constitue fréquemment le premier temps. Toutefois, la place de la chirurgie a considérablement évolué à la fois dans le sens d'une contribution diagnostique éminente parfois exclusive mais aussi dans son adaptation aux autres thérapies oncologiques au fur et à mesure de leur émergence et de l'amélioration de leurs performances (Billion-Rey, 2009).

7.1. a. Au niveau du colon :

Le traitement du cancer du côlon, si cela est possible, est d'abord chirurgical avec une exérèse de la tumeur avec des marges de côlon sain. La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. Pour cette raison, dans tous les cas, une portion saine du côlon (au moins 5 centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le risque de récurrence. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées : une hémicolectomie, sigmoïdectomie voire colectomie totale. Ces interventions peuvent s'effectuer par deux types de chirurgie qui sont alors possibles (Madelaine et Faure Berthou, 2008).

- **Chirurgie par laparoscopie (ou coelioscopie):** Cette technique, bien connue pour l'ablation de la vésicule biliaire, est maintenant aussi employée avec succès pour la résection du colon.

- **Chirurgie par laparotomie (voie ouverte):** C'est l'opération classique. Elle est utilisée dans des cas particuliers ou si la technique laparoscopie ne permet pas d'obtenir le (résultat désiré Service de chirurgie viscérale, Centre hospitalier universitaire Vaudois).

Si la tumeur est située au niveau du colon droit (caecum, colon ascendant, angle colique droit), on procède à une hémicolectomie droite.

- Si la tumeur est située au niveau du colon gauche, on procède à une hémicolectomie gauche.
- Si la tumeur est située au niveau du colon transverse, on procède à une colectomie transverse.
- Si la tumeur est située au niveau du sigmoïde, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde. On parle de sigmoïdectomie.

Dans des cas plus rares, la totalité du côlon est enlevée (colectomie totale). Une fois la portion du côlon atteinte enlevée, le chirurgien réalise une anastomose, à l'aide de fils (on parle d'anastomose manuelle) ou de pinces mécaniques (on parle d'anastomose mécanique).

Cette étape de l'intervention permet de rétablir la continuité digestive (Institut National du Cancer, 2010).

7.2.Chimiothérapie et thérapies ciblées :

Beaucoup de produits cytotoxiques utilisés dans la chimiothérapie sont mis sur le marché parmi lesquels il y a ceux utilisables par voie intraveineuse comme le produit de référence 5-Fluorouracile, la lévamisole, l'acide folinique, l'irinotecan, l'oxaliplatine et d'autres utilisables per os, et qui sont récemment commercialisés.

Ils ont obtenu l'AMM en première ligne dans les cancers colorectaux métastatiques (Institut National du Cancer, 2010). Concernant les thérapies ciblées, 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. Elles peuvent être classées en 2 groupes :

- Les Anticorps monoclonaux.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

En inhibant ces protéines, ils bloquent la transduction du signal qui participe à la prolifération cellulaire, la différenciation, l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la néo-angiogenèse, mécanismes aboutissant, à la fin, à la croissance tumorale (Sedkaoui, 2015).

7.3. Radiothérapie :

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs:

- Pour guérir un cancer en visant à détrire la totalité des cellules cancéreuses ou pour réduire la taille de la tumeur et limiter la dissémination tumorale.
- Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être donnés en même temps qu'une radiothérapie, car ils rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et augmentent ainsi leur efficacité (Morere et al., 2011).

EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COLON

8. Épidémiologie du cancer colorectal :

Les cancers colorectaux, par leur fréquence et leur gravité, représentent un grave problème en cancérologie (Chérie, 2000). Dans tous les pays du monde, le taux de cancer colorectal est constamment plus élevé chez les résidents urbains. Chez les deux sexes, le cancer colorectal vient en troisième rang dans le monde avec 9 % de tous les cas de cancers (Khayat, 2007).

Le pronostic du cancer du côlon est corrélé à la précocité du diagnostic qui permet d'effectuer une exérèse curative (Gainant A., 2006).

8.1. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal et des adénomes :

8.1.1. Cancer colorectal :

8.1.1.1. Incidence du cancer colorectal :

A. Fréquence :

Le cancer colorectal est l'une des pathologies malignes les plus fréquentes dans les pays occidentaux. Malheureusement, en raison de l'absence de spécificité des symptômes, le diagnostic n'est fréquemment posé que tardivement alors qu'un traitement précoce s'accompagne d'une probabilité élevée de guérison. Le taux de guérison au stade précoce est proche de 90 % alors qu'il est inférieur à 5 % en cas de cancer métastatique (Estève et al., 1993).

En Algérie, il occupe le quatrième rang chez la femme (après le cancer du sein et du col utérin et du foie) et le troisième rang après le cancer du poumon et de la vessie) .(RCO., 2012).

Dans les pays occidentaux, le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus commun chez les femmes (après le cancer du sein) et le troisième chez l'homme (après les cancers de la prostate et du poumon) (Lutz, 2002).

Les taux d'incidence standardisés selon la population mondiale ont été estimés pour les périodes 1995-1999, 2000-2004 et 2005-2009. Le modèle prévoit, pour ces trois périodes, des taux d'incidence du cancer du côlon de 35,7, 38,1 et 41,5 pour 10^5 chez les femmes, et de 72,1, 85,4 et 104,9 pour 10^5 chez les hommes (Fig.11).

Quant au cancer du rectum, chez les femmes, les taux estimés sont respectivement de 19,8, 20,6 et 22,9 pour 10^5 et chez les hommes de 38,4, 37,3 et 37,2 pour 10^5 (Fig.12). (Eilstein et al., 2000).

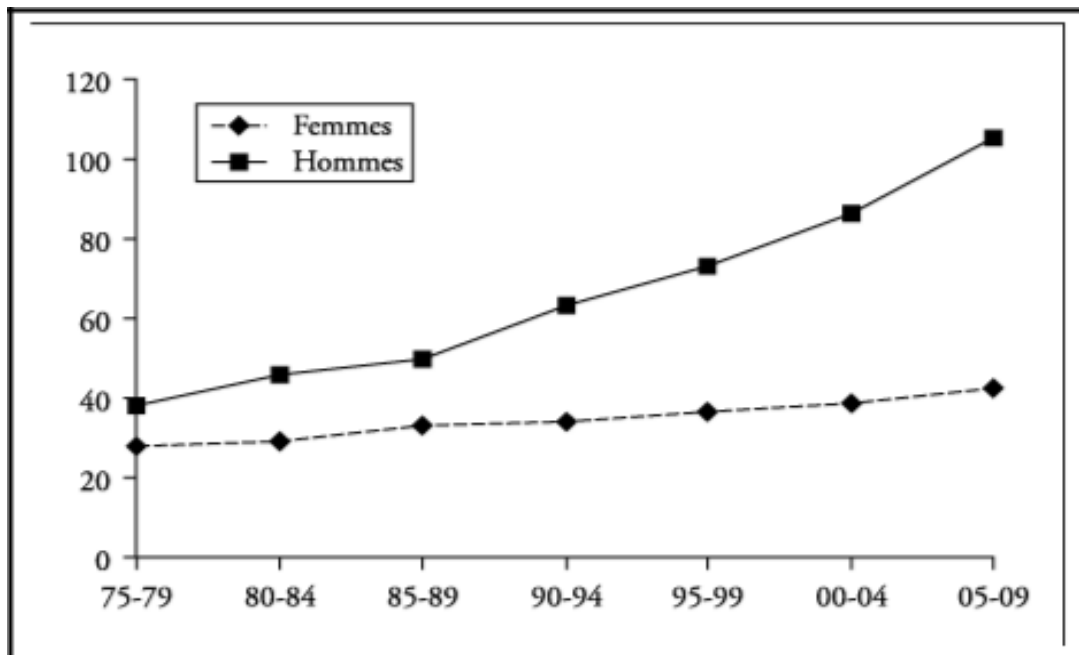


Figure 11 : Incidence du cancer du côlon chez les femmes et les hommes dans le Bas-Rhin de 1975 à 2009 (standardisation selon la population mondiale). (Eilstein D. et al., 2000).

Les taux sont exprimés pour 100 000 personnes-années. De 1975-1994, l'incidence est calculée à partir des données du registre ; elle est prédite pour la période 1995 à 2009.

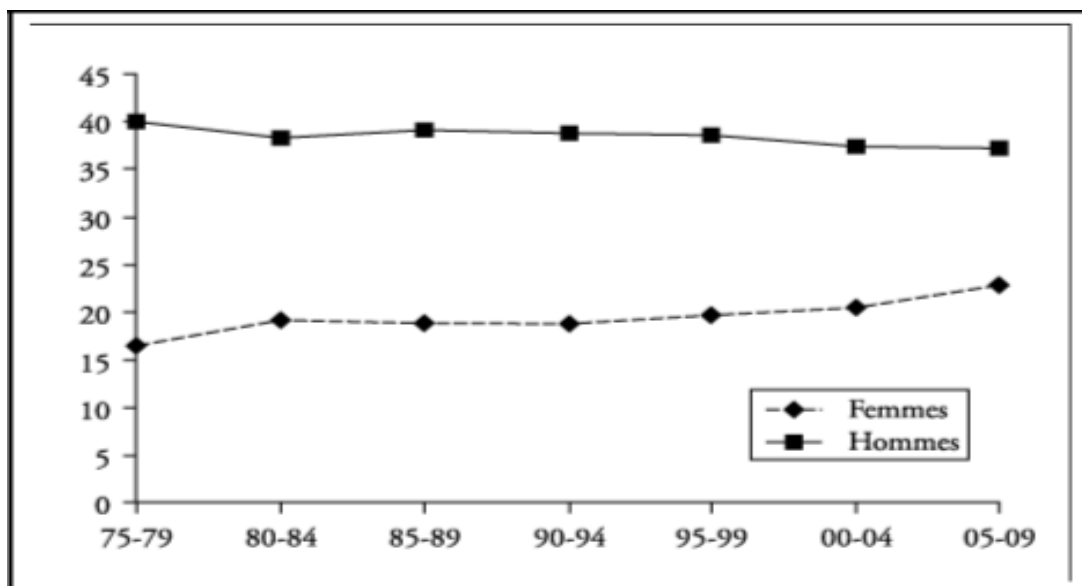


Figure 12 : Incidence du cancer du rectum chez les femmes et les hommes dans le Bas-Rhin de 1975 à 2009 (standardisation selon la population mondiale) (Eilstein et al., 2000).

Les taux sont exprimés pour 100 000 personnes-années. de 1975 à 1994, l'incidence est calculée à partir des données du registre ; elle est prédite pour la période 1995 à 2009.













B. Variabilité géographique :

La fréquence du cancer colorectal se caractérise par une importante variabilité géographique.

- Les taux de fréquence les plus élevés s'observent dans les pays occidentaux industrialisés : Amérique du Nord, Europe septentrionale, l'Australie et la Nouvelle Zélande. (**Landis et al., 1998**).

- L'incidence la plus faible se rencontre en Amérique du Sud, en Asie et surtout en Afrique. En Europe, elle est plus élevée au Nord qu'au Sud et à l'Ouest qu'à l'Est (**Bosset et al., 2005**). Dans ces pays où le risque est peu élevé, le risque est comparable dans les deux sexes (**Tab.V**). (**Ferlay, 2000**).

Tableau V : Incidence* du cancer colorectal dans le monde (pour 100 000 habitants).
 (Ferlay, 2000)* Standardisée sur population mondiale.

Régions	Hommes	Femmes
Afrique du Nord, Asie de l'Ouest 	9.2	6.9
Afrique sub-saharienne 	5.7	4.6
Amérique du Sud, Amérique centrale et aux Caraïbes 	14.2	13.2
Amérique du Nord 	40.6	30.6
Asie de l'Est 	17.8	12.5
Asie du Sud - Est 	12.6	10
Le Sud de l'Asie Centrale 	4.8	3.7
Europe septentrionale 	34.7	25.2
Europe orientale 	32.9	21.5
Europe méridionale 	32.9	22
Europe occidentale 	42.1	29.4
Océanie 	45.8	33.1

8.1.1.2. Prévalence du cancer colorectal :

Il s'agit d'une donnée importante pour la planification sanitaire complémentaire de celle de l'incidence. On peut calculer la prévalence totale qui correspond au nombre d'individus qui ont été atteints d'un cancer, en vie à un moment donné (**Benhamiche, 2000**).

La prévalence partielle, notamment pour la période de 5 ans suivant le diagnostic, permet d'estimer le nombre de sujets nécessitant une surveillance et d'estimer le nombre de sujets nécessitant des soins du fait d'une reprise évolutive de leur cancer.

On peut estimer à 100 000 le nombre de personnes ayant eu un cancer dans les cinq dernières années et à 30 000 celles qui sont traitées du fait d'une reprise évolutive de leur cancer.

8.1.1.3. Distinction entre cancer côlon droit, côlon gauche :

La classification internationale des maladies permet une étude détaillée de la répartition du cancer du côlon par localisation. Le sexe ratio des cancers du caecum, du côlon ascendant et du transverse est voisin de 1 dans tous les groupes d'âge. Les cancers du côlon descendant et du sigmoïde se caractérisent par une prédominance masculine, cette différence n'apparaît qu'au-delà de l'âge de 65 ans.

L'évolution au cours du temps n'est pas la même : l'augmentation d'incidence est plus marquée pour les cancers du côlon droit que pour les cancers du côlon gauche. (**Mozer et al., 2002**).

1. Objectifs du Travail :

Le cancer colorectal (CCR) est un problème, mondial, de santé publique. Avec une incidence, annuelle, d'environ 1,2 million de nouveaux cas et une mortalité, annuelle, de plus de 600 000 décès, le nombre, absolu, de cas est en augmentation constante, du fait du vieillissement et de l'expansion des populations, dans le monde. L'incidence, la plus élevée, est trouvée en Amérique du nord et en nouvelle Zélande ; la plus faible, en Afrique et en Asie.

Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité, dans le monde, par cancer, chez les deux sexes. En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérin, chez la femme (INSP2007).

Ce travail pratique concerne deux principaux volets :

- Etude des facteurs de risque du cancer du côlon au niveau de l'institut pasteur d'Oran.
- Etude des marqueurs biologiques du cancer du côlon .

1.1. Etude des facteurs de risque du cancer du côlon :

Cette étude rétrospective longitudinale qui repose sur une analyse statistique multiparamétrique, réalisée sur des patients atteints de cancer colorectal. Cette partie de l'étude concerne les 132 patients à l'antenne de l'institut pasteur d'Oran de sur des dossiers s'est effectuée sur une population du nord-ouest Algérien durant 24 mois. Parmi les facteurs pronostiques largement étudiés dans littérature on trouve : le statut sociodémographiques (Age, sexe), le statut socioprofessionnel, et le statut géographiques.

1.1.1. Description de la population :

Les sources de recrutements des patients sont l'étude rétrospective réalisée sur des patients atteints de cancer du côlon sur une période de 24 mois, à l'antenne de l'institut pasteur d'Oran allant de Janvier 2018 à décembre 2019.

1.1.2. Lieu d'étude :

Cette étude s'est réalisée au laboratoire de Biologie du Développement et de la différenciation (LBDD) au sein du Département de Biologie à l'Université Es-Sénia à Oran et département de Biologie à l'université de Mostaganem ; en étroite collaboration, avec l'Institut pasteur de la Wilaya d'Oran.

1.1.3. Matériels :

Toutes les personnes étaient hospitalisées après un diagnostic révélant le cancer du côlon à un stade

défini selon les informations recueillies à partir des dossiers des malades recrutés dans des différentes wilayas. Ces renseignements sont établis par le service d'épidémiologie et de Médecine Préventive.

1.1.3.1. Critères de jugements :

Pour diagnostiquer les incidences du cancer du côlon, il est indispensable de respecter toutes les définitions et les recommandations du « **Cancer Registration, Principales and Méthodes** » ont été prise en considération lors du diagnostique. Le respect également du codage de la Topographie et de la Morphologie des tumeurs tout en se basant sur la nouvelle édition de la CIMO3 (Classification International des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} révision). (**RRCOA ., 2012**).

1.1.3.2. Critères d'inclusion :

Pour l'étude des facteurs de risque nous avons élaboré la fiche technique suivante qui regroupe les paramètres suivants :

- Patients présentant un cancer du côlon avéré.
- Hommes et Femmes entre 18 et 86 ans.
- Localisation de la pathologie.

1.1.4. Analyse statistique :

Le test de Fisher exact ((**Fleiss, J. L., 1981 ; Montgomery D C., 1999**) prend en considération toutes les combinaisons possibles entre les cellules qui pourraient résulter des fréquences marginales. Le test est précis car il utilise la distribution hypergéométrique exacte plutôt que la répartition approximative du chi carré pour calculer les différentes valeurs. Il est approprié d'utiliser le test exact de Fisher, en particulier lorsqu'il s'agit de petits chiffres. Le test de Fisher exact est utilisé pour tester les différences entre les moyennes et la moyenne globale.

La valeur observée est comparée aux valeurs du tableau F (Fisher). Si la valeur calculée F est supérieure à la valeur critique de F à partir de la table, on en déduit que un ou plusieurs coefficients de régression sont différents de 0, de sorte que le modèle est (très) significatif (selon la valeur du seuil).

Si le modèle n'est pas globalement significatif, il est important de savoir quel coefficient n'est pas significatif en utilisant le test t de Student. Un F calculée qui dépasse le F de la table reflète, une différence significative entre les moyennes et la moyenne globale, un modèle global significatif, selon l'utilisation de test exact de Fisher (**Annexe**).

1.2. Etude des marqueurs biologiques du cancer du côlon :

Les marqueurs sérologiques utilisés lors de cette étude sont : ACE et CA19-9.

1.2.1. Description de la population :

Les résultats de patients ont été analysés pour cette partie de l'étude dont critère inclusif sont :

- Patients atteint d'antenne de l'institut pasteur à Oran cancer du côlon.
- Prélèvement du sanguin effectivement à l'antenne de l'institut pasteur à Oran.

1.2.2. Lieu d'étude :

Cette partie de l'étude concerne les 132 patients à l'antenne de l'institut pasteur d'Oran dirigé par Dr Belhabri L.

1.2.3. Techniques mises en œuvre :

1.2.3.1. ACE :



Coffret de réactifs :

- 1 flacon de réactif 1 (12,9 ml) de conjugué d'anticorps anti-ACE (souris monoclonaux) : phosphatase alcaline dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Concentration minimale : 0,8µg/ml. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.
- 1 flacon de réactif 2 (5,2 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-ACE (souris monoclonaux) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.
- 1 flacon de réactif 3 (26,5 ml) de tampon TRIS. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.
- 1 flacon de réactif 4 (32,9 ml) de tampon de lavage. Tampon TRIS. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.



Calibres standard :

6 flacons calibres d'ACE (4 ml). Le calibre A contient un tampon phosphate avec des stabilisants de protéines et les calibres B et F contiennent des ACE (antigène dérivé d'une lignée cellulaire humaine) préparé dans du tampon phosphate avec des stabilisants de protéines. Les calibres présentent les concentrations suivantes (**Tableau VI**) :

Tableau VI : Valeurs limites d'ACE.

Flacon	Valeur de ACE (ng/l)*
Standard CAL.A	0
Standard CAL.B	4
Standard CAL.C	10
Standard CAL.D	40
Standard CAL.E	200
Standard CAL.F	600

Conservateurs : agents antimicrobiens.

1.2.3.2. CA19-9 :

➤ Coffret de réactifs :

- 1 flacon de réactif 1 (7,0 ml) de microparticules recouvertes d'anticorps 1116-NS-19-9 (souris, monoclonal) dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Conservateur : azide de sodium.

- 1 flacon de réactif 2 (8,8 ml) de diluant de dosage. Tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

- 1 flacon de réactif 3 (15,1 ml) de conjugué d'anticorps 1116-NS-19-9 (souris, monoclonal) : phosphatase alcaline dans un tampon TRIS contenant des stabilisants de protéine. Concentration minimale : 0,1 µg/ml. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

➤ Calibre :

6 flacons (4 ml chacun) d'AxSYM CA 19-9 calibrators. Le calibre A contient du tampon TRIS avec des stabilisants de protéines. Les calibrateurs B à F contiennent déterminants (humains) réactifs au 1116-NS-19-9 dans un tampon TRIS contenant stabilisants de protéines aux concentrations de dosage suivants (**Tableau VII**)

Tableau VII : Valeurs limites de CA 19-9 .

Flacon	Concentrations en CA 19-9 (U/ml)
CAL.A	0
CAL.B	30
CAL.C	90
CAL.D	160
CAL.E	320
CAL.F	500

Conservateurs : acide de sodium et agents antimicrobiens.

1.2.4. Principes biologiques de la méthode :

1.2.4.1. ACE :

Les réactifs AxSYM CEA et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

- L'échantillon et tous les réactifs AxSYM CEA nécessaires pour le dosage sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction (CR). La CR est immédiatement transféré dans l'unité de traitement, ou le pipetage continue à l'aide de l'aiguille de traitement.

Les réactifs ont lieu dans l'ordre suivant :

- L'échantillon et les microparticules recouvertes d'anticorp anti-CEA sont pipetés dans un puits de la cartouche de réaction. Pendant l'incubation de ce mélange réactionnel, le CEA présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-CEA pour former un complexe anticorp-antigène.
- Une partie aliquote du mélange réactionnel est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irréversiblement à la matrice en fibre de verre.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.
- Le conjugué d'anticorps anti-CEA : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie au complexe antigène-anticorps.
- La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.
- Le substrat, du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice et le produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA.

1.2.4.2. CA 19-9 :

Le dosage AxSYM CA 19-9 est basé sur la technologie de dosage immunoenzymatique microparticulaire (MEIA). Les réactifs et l'échantillon utilisés sont ajoutés dans une cartouche de réaction (CR). Les AxSYM CA 19-9 et l'échantillon sont pipetés dans l'ordre suivant :

➤ **Unité d'échantillonnages :**

L'échantillon et tous les réactifs AxSYM CA19-9 nécessaires pour un dosage sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction (CR) se trouvant dans l'unité d'échantillonnage. La CR est immédiatement transféré dans l'unité de traitement, où le pipetage continue à l'aide de l'aiguille de traitement. Les réactions ont lieu dans l'ordre suivant :

➤ **Unité de traitement :**

L'échantillon, les microparticules recouvertes de l'anticorps monoclonal 1116-NS-19-9 et le diluant de dosage sont distribués dans un puits de la cartouche de réaction. Pendant l'incubation de ce mélange réactionnel, les déterminants réactifs au 1116-NS-19-9 présents dans l'échantillon se lient aux microparticules recouvertes de l'anticorps monoclonal 1118-NS-19-9 pour former un complexe antigène-anticorps.

Une partie aliquote du mélange réactionnel est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irréversiblement à la matrice en fibre de verre.

La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.

Le conjugué d'anticorps 1116-NS-19-9 : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie au complexe antigène-anticorps.

La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.

Le substrat, du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice et le taux de formation du produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA.

RESUME

RESUME :

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde chez les deux sexes confondus. 400 000 décès par cancer colorectal sont enregistrés chaque année. Ce type de cancer constitue de plus en plus un problème majeur de santé publique en Algérie.

Les marqueurs tumoraux utilisés dans la prise en charge des cancers colorectaux ne sont ni spécifiques des cancers, ni spécifiques d'organe. Notre travail a porté sur l'étude de quelques facteurs de risques qui peuvent être liées au cancer du côlon et proposés d'évaluer et de montrer l'intérêt du dosage de l'antigène carcino embryonnaire (ACE) et de l'antigène de carcinome (CA 19-9) dans le cancer colorectal. Cette partie de l'étude concerne les 132 patients à l'antenne de l'institut pasteur d'Oran dirigé par Dr Belhabri L.

Notre travail prospectif a intéressé 95 patients présentant un cancer colorectal, pris en charge par l'institut pasteur à Oran sur une période de 24 mois allant de janvier 2018 à décembre 2019.

Les résultats obtenus ont révélé une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,05 avec une moyenne d'âge au diagnostic de nos patients pour les deux sexes confondus est 52,94 \pm 0,7 ans.

Les résultats obtenus montrent que la wilaya d'Oran occupe la première classe par rapport aux autres wilayas de l'ouest algérien par leur incidence de personnes atteintes avec 20,2 %, et pour les résultats le statut socio-professionnelles nous avons observé que ce sont les cadres supérieurs et les cadres moyens sont les plus atteints est de 73%, et pour les sans emplois est de 19 % et pour les retraités 8 %.

Les résultats des marqueurs sérologiques (ACE et CA 19-9) du cancer du côlon sont réalisées sur des 95 patients à l'antenne de l'institut pasteur d'Oran en janvier 2018 jusqu'au décembre 2019, nous a permis de recensée un effectif de 37 patients atteints de cancer du côlon. Les résultats obtenus montrent que le taux moyen de CA 19-9 chez les patients augment en fonction du grade et pour le taux moyen d'ACE comme prévu pour le grade 3 et largement supérieur par rapport au deuxième grade

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude nous renseignent plus particulièrement sur la situation épidémiologique du cancer du côlon à travers l'ouest Algérien. A cet effet, il serait fort intéressant de réaliser une enquête nutritionnelle afin de déterminer le rôle important de l'alimentation dans l'étiologie de ce type de cancer.

Mots clés : Cancer du côlon, Epidémiologie, Age, Sexe, le statut socioprofessionnel, et le statut géographiques, Localisation, Classification TNM, ACE, CA 19-9.

ABSTRACT

ABSTRACT :

Colorectal cancer is the third most common cancer in the world in both sexes. 400 000 deaths from colorectal cancer are recorded each year. This type of cancer is increasingly becoming a major public health problem in Algeria.

The tumour markers used in the management of colorectal cancer are neither cancer-specific nor organ-specific. Our work focused on the study of some risk factors that may be related to colon cancer and proposed to evaluate and show the interest of the carcino embryonic antigen (CEA) and carcinoma antigen (CA 19-9) assay in colorectal cancer. This part of the study concerns the 132 patients at the Pasteur Institute of Oran directed by Dr Belhabri L.

Our prospective work concerned 95 patients with colorectal cancer, managed by the Pasteur Institute in Oran over a 24-month period from January 2018 to December 2019.

The results obtained revealed a slight male predominance with a sex ratio of 1.05 with an average age at diagnosis of our patients for both sexes combined is 52.94 ± 0.7 years.

The results obtained show that the wilaya of Oran occupies the first class compared to the other wilayas of western Algeria by their incidence of affected persons with 20.2%, and for the results of the socio-professional status we observed that it is the senior managers and middle managers are the most affected is 73%, and for the unemployed is 19% and for the retired 8%.

The results of the serological markers (ACE and CA 19-9) of colon cancer are carried out on 95 patients at the antenna of the Pasteur Institute of Oran in January 2018 until December 2019, has allowed us to identify a number of 37 patients with colon cancer. The results obtained show that the average CA 19-9 level in patients increases according to the grade and for the average ACE level as expected for grade 3 and largely higher compared to the second grade.

The results obtained from this study give us more information on the epidemiological situation of colon cancer in western Algeria. To this end, it would be very interesting to carry out a nutritional survey in order to determine the important role of diet in the etiology of this type of cancer.

Keywords: Colon cancer, Epidemiology, Age, gender, socio-professional status, geographical status, Location, TNM classification, ACE, CA 19-9.

الملخص:

سرطان القولون هو ثالث أكبر سرطان في العالم في كلا الجنسين معا. وتسجل كل عام 400000 حالة وفاة بسرطان القولون. وهذا النوع من السرطان يشكل بصورة متزايدة مشكلة رئيسية في مجال الصحة العامة في الجزائر. وعلامات الأورام المستخدمة في إدارة سرطانات القولون ليست خاصة بالسرطانات ولا خاصة بالأعضاء. وقد ركز عملنا على دراسة بعض عوامل الخطر التي قد تكون مرتبطة بسرطان القولون ، واقترح تقييم وإظهار مدى أهمية تأكسد مضادات السرطان الجينية (ACE) ومضادات سرطان القولون (CA 19-9) في سرطان القولون. ويتعلق هذا الجزء من الدراسة بـ 132 مريضاً في معهد باستور في وهران بقيادة الدكتور بلهيري ل. وشمل عملنا المرتقب 95 المرضى المصابين بسرطان القولون ، الذي يديره معهد باستور في وهران على مدى 24 شهراً من كانون الثاني/يناير 2018 إلى كانون الأول/ديسمبر 2019. وكشفت النتائج التي تم الحصول عليها عن هيمنة طفيفة للذكور مع وجود نسبة بين الجنسين من 1,05 مع متوسط عمر تشخيص المرضى لكل من الجنسين مجتمعة هي $52,94 \pm 0,7$ سنوات. وتبين النتائج التي تم التوصل إليها أن ولاية وهران تحتل الدرجة الأولى بالمقارنة مع ولايات غرب الجزائر الأخرى بسبب إصابتهم 20، 2% ، وبالنسبة للنتائج ، لاحظنا أن كبار المديرين والمديرين المتوسطين هم الأكثر تأثراً بنسبة 73 في المائة ، وبالنسبة للعاطلين عن العمل 19 في المائة وبالنسبة للمتقاعدين 8 في المائة. إن نتائج العلامات المصلية (ACE and CA 19-9) لسرطان القولون تتم على 95 مريضاً في هوائي معهد باستور دوران في يناير/كانون الثاني 2018 حتى ديسمبر/كانون الأول 2019 ، مما سمح لنا بحصر قوة عمل من 37 مريضاً مصاباً بسرطان القولون. وتظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن متوسط معدل CA 9-19 في المرضى يرتفع حسب الرتبة ومتوسط معدل ACE كما هو متوقع في الصف 3 وأعلى بكثير مقارنة بالصف الثاني. وتزودنا النتائج المستخلصة من هذه الدراسة بمزيد من المعلومات عن الحالة الوبائية لسرطان القولون في جميع أنحاء غرب الجزائر. وتحقيقاً لهذه الغاية ، سيكون من المهم جداً إجراء مسح تغذوي لتحديد الدور الهام للنظام الغذائي في علم أمراض هذا النوع من السرطان .

الكلمات المفتاحية : سرطان القولون ، علم الأوبئة ، العمر ، الجنس ، الوضع الاجتماعي و المهني ، الوضع الجغرافي ، الموقع ، تصنيف TNM ، ACE ، CA 19-9 .

Références bibliographies

- ❖ **Alain A**, Diagnostic d'un cancer colorectal, l'American Society of Clinical Oncology « ASCO », l'European Society of Medical Oncology « ESMO », l'American Association for Cancer Research « ACCR », EuroCancer™ . 2007
- ❖ **Albe X**, Vassilakos P, Helfer-Guarnori K, et al. independant prognostic value of ploidy in colorectal cancer. *Cancer* 1990; 66:1168–75.
- ❖ **Arfa N.**, I. Hamdani, L. Gharbi, S. Ben Abid a, B. Ghariani a, S. Mannai a, H. Mestiri a, M.T. Khalfallah a, S.R. Mzabi b . Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. 2006.
- ❖ **Astler, V.B.** et Coller, F.A. (1954). The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann. Surg.*, 139 : 846-851.
- ❖ **Bachouchi M.** et Alaoui K. ; Le cancer colorectal, une maladie insidieuse mais pas invincible. Maroc. 2006.
- ❖ **Bast RC Jr**, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1865-78.
- ❖ **Baron JA**, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:101-107.
- ❖ **Bartram HP**, Gostner A, Scheppach W, Reddy BS, Rao CV, Dusel G, Richter F, Richter A, Kasper H. Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids, and prostaglandin E2 release in healthy subjects. *Gastroenterology.* 1993 Nov;105(5):1317-22
- ❖ **Benhamiche-Bouvier A**, Clinard F, Phelip J, Rassiat E, Faivre J. Colorectal cancer prevalence in France. *Eur J Cancer Prev* 2000 ; 9 : 303-7.
- ❖ **Bichat - Cl. Bernard** ; d'anatomie pathologique ; 2002
- ❖ **Bosset J.F**, Rouanet .P ; cancer colorectal, 1p. 1-14. France. 2005.
- ❖ **Bostick, R.M.** et al., (1997). Relation of calcium, vitamin D, dairy food intake to incidence of colon cancer, among older women. *Am. J. Epidemiol.*, 137 : 1302-1317.
- ❖ **Bouzourene H.** IUPA, Lausanne. CARCINOME DEVELOPPE SUR ADENOME 2000..
- ❖ **Bretagnol Frédéric et Panis Yves**, diverticulose sigmoïdienne. 2007.
- ❖ **Bruce WR**, Wolever TMS, Giacca A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer:the possible role of insulin resistance. *Nutr Cancer* 2000 ; 37:19-26.
- ❖ **Bueno de Mesquita, H.B.**, Jansen, J., Taal. Dikke darm- en endeldarmkanker. In: Volksgezondheid toekomst verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Ed. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1993, 265-272.

- ❖ **Burkitt, D.P.** Epidemiology of cancer and rectum. *Cancer.*, 28 : 3-13. (1971).
- ❖ **Burt RW, Bishop DT, Lynch HT et al.**, Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer . WHO Bull OMS, 1990; 68: 655-665.
- ❖ **Carl J, Bentzen SM**, Norgaard-Pedersen B, Kronborg O. Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 : 751-
- ❖ **Cereda J.M.**, 2007, http://nouvelliste.ch/multimedia/docs/2007/10/2007-03-27-colon_.pdf
- ❖ **Chapuis PH**, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variable in prognosis after resection of large bowel cancer.*Br J Surg* 1985;72:698–702.
- ❖ **Chérie-Challine L**, Cordier S, Ducimetiere P, Esteve J, Faivre J, Jestin C, Jouglu E, Schaetzel F. Le rôle des registres de morbidité dans la recherche sur le cancer et le contrôle de la maladie ; proposition pour un encadrement de l'enregistrement du cancer. Comité National des Registers, INSERM, Paris, 2000: 153-70.
- ❖ **Christiane Meyer** ; cancer du colon ; Strasbourg ; 2002.
- ❖ **CHU** (groupe de médecins) ; anatomie pathologique ;Angers 2000.
- ❖ **CIM-O** (Classification Internationale des maladies pour l'Oncologie). (1990). 2^{ème} édition : Genève., OMS
- ❖ **Clark LC**, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA.* 1996;276:1957–1963.
- ❖ **CNERNA, CNRS**. Alimentation et Cancer – Evaluation des données scientifiques. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1996.
- ❖ **Crucitti F, Sofo L**, Doglietto GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol* 1991;2(Suppl):76–80.
- ❖ **Dargniat G.** Faculté de médecine de Créteil, Paris France 2006
- ❖ **Deans GT**, Patterson CC, Parks TG, et al. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:59–64.
- ❖ **Didier Menecier** Hépatogastroentérologue et addictologue avec une orientation plus spécifique dans le domaine de l'hépatite C et de l'alcoologie ;2007
- ❖ **Diebold M.D.**, Bouche O., Chevalier P., Palotj. P. — Les adénocarcinomes coliques plans : mythe ou réalité? *Med. Chir. Dig., Reims France* 1998, 27, 10.
- ❖ **Dubè Rejean**, Claude Thibault, Les maladies inflammatoires intestinales 1989.
- ❖ **Dukes, C.E.** (1932). The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.*, 35 : 323-332.
- ❖ **Eilstein Daniel**, Hédelin Guy, Schaffer Paul, Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, 2000, Incidence du cancer colorectal dans le Bas-Rhin : tendance et projection jusqu'en 2009, France (Strasbourg)

- ❖ **Estève J**, Krickler A, Ferlay J, Parkin DM. Facts and figures of cancer in the European Community. IARC Scientific Publications, 1993.
- ❖ **European Conference on Nutrition and Cancer 2001**. Lyon, France, juin 2001. www.nutrition-cancer2001.com
- ❖ **Faivre, J.**, Epidémiologie descriptive et prevention du cancer colorectal. 2001.
- ❖ **Fengju Song FJ.**, GL. Wu , KX. Chen , Twenty-year trend in colon cancer incidence in Tianjin , China . 2005.
- ❖ **Ferlay J, Bray F**, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5), Lyon, IARC Press.
- ❖ **Fielding LP**, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986; 18:904–6.
- ❖ **Fleischauer AT**, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1047-52.
- ❖ **Fletcher RH**. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 66-73.
- ❖ **Forest M.**, le gros intestin, Cegep de Saint-Jérôme, 101-103. France. 2003.
- ❖ **Fournet J.**, 2003 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, France
- ❖ **Freedman LS**, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet* 1984;2:733–6.
- ❖ **Fuchs CS**, Giovannucci EL , Colditz GA et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999, 340:169-76;
- ❖ **Gainant .A**; Le cancer du côlon 2006. Limoge France
- ❖ **Ghalek M.**, Approche épidémiologique, anatomopathologique, alimentaire et génétique du cancer du colon. Oran.2002.
- ❖ **Garcia-Peche P**, Vasquez-Prado A, Fabra-Ramis R, Trullenque-Peris R. Factors of colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1991;38: 438–43.
- ❖ **Gerhardsson de Verdier M**, Longnecker MP. Eating frequency - a neglected risk factor for colof cancer. *Cancer Causes Control* 1992 ; 3:77-81.
- ❖ **Giovannucci E**, Rimm EB, Ascherio A et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995 Feb 15 ; 8(4):265-73.
- ❖ **Giovannucci E**. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995 ; 6:164-179.
- ❖ **Giovannucci, E.**, Ascherio, A., Rimm, E.B. et Colditz, G. (1995). Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann. Intern. Med.*, 122 : 327-334.
- ❖ **Giovannucci, E.**, Colditz, G.A., Stampfer, M.J. *et al.*, (1994b). A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 86 : 192-199.

- ❖ **Giovannucci, E.**, Stampfer, M.J., Rimm, E.B., Rosner, B.A. *et al.*, (1993). Folate, methionine and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 85 : 875-884.
- ❖ **Giovannucci E**, Stampfer MJ, *et al.* Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med.* 1998;129:517–524.
- ❖ **Giovannucci E**, Rimm EB, Stampfer MJ, *et al.* Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 1994;54:2390-7.
- ❖ **Globocan** , le cancer colorectal : stades d'évolution de la maladie. 2002
- ❖ **Gramont A.** *et al.*, 2007, Martin Housset , Bernard Nordlinger
- ❖ **Greenwald P, Kelloff GJ**, Boone CW, McDonald SS. Genetic and cellular changes in colorectal cancer: proposed targets of chemopreventive agents. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Oct-Nov;4(7):691-702. Review.
- ❖ **Grenier J.**, Document Medespace - 1999, Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.
- ❖ **Harris et al.**, Vaino, Barrett, Connaissances actuelles sur les facteurs nutritionnels impliqués dans le déterminisme des maladies chroniques. France.1992.
- ❖ **Hamdi-Cherif, M.**, Sekfali, N., Benlatreche, K. *et al.*, (2001) données d'incidence et de survie du registre du cancer de Setif. In *Epidémiologie des cancers solides en Algérie.* 7-25.
- ❖ **Hermanek P**, Guggenmoons-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1989;32:593–9.
- ❖ **Heys SD**, Segar A, Payne S, Bruce DM, Kernohan N, Eremin O. Dietary supplementation with L-arginine: modulation of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1997 Feb;84(2):238-41.
- ❖ **Higginson, J.**, Muir, C.S., Munoz, N. *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes.* Cambridge. Cambridge University Press, 1992; 47-55.
- ❖ **Hill M.J.-** Aetiology of colorectal cancer: current concepts. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1989; 3:567-592.
- ❖ **Holt PR**, Atillasoy EO, Gilman J, Guss J, Moss SF, Newmark H, Fan K, Yang K, Lipkin M. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Sep 23-30;280(12):1074-9.
- ❖ **Honjo, S.**, Kono, S., Shinci, K., Imanishi, K *et* Hirohata, T. (1992). Cigarette smoking, alcohol use and adenomatous polyps of the sigmoid colon. *Jpn. J. Cancer. Res.*, 83 : 806-811.
- ❖ **Hoque A**, Albanes D, Lippman SM, *et al.* Molecular epidemiologic studies within the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Cancer Causes Control.* 2001 Sep; 12(7):627-33.

- ❖ **Horn A**, Dahl O, Morild I. venous and neural invasion as predictors of recurrence in recta adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798–804.
- ❖ **Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale**. Expertise collective Alcool. Les éditions INSERM, 2001.
- ❖ **Ingles SA**, Wang J, Coetzee GA et al . , Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorctal adenomas (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12:607-14.
- ❖ **Institut National de Santé Public , 2001. INSP**
 Institut National du Cancer mars (2010). Les traitements du cancer de colon ; pages : 17- 23-26-29. Edition Mars 2010. ∞
 Institut National du Cancer juillet (2010). Les traitements du cancer de rectum ; pages : 9-16-24-27-30-42- 80. Edition Juillet 201
- ❖ **Jacobs EJ**, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American Cancer Society cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Jan;10(1):17-23.
- ❖ **Jacopin S.**, Anatomie et physiologie du colon. 2006
- ❖ **Jass JR**, Atkin WS, Cusick J, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10:437–59.
- ❖ **John F.** Inciardi, PharmD, John G. Lee MD and Theo Stijnen PhD: Incidence trends for colorectal cancer in California: implications for current screening practices. 2000.
- ❖ **Jensen O.M.**, Parkin D.M., Maclennan R., Muir C.S., Skeet R., Cancer registration : principles and methods (IARC scientific publications n° 95). 1991.
- ❖ **Kearney J**, Giovannucci E, Rimm E, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol.* 1996; 143:907-917.
- ❖ **Kesse Emmanuelle**, Etude de la relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de tumeurs colorectales. France.2002.
- ❖ **Khayat David**, Delfieu Dominique, Wenger Odilon;2007.
- ❖ **Kim HS**, Newcomb PA, Ulrich CM et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiolo Biomarkers Prev* 2001; 10:869-74.
- ❖ **Landis SH**, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Stat*, 1998;CA : 6-29.
- ❖ **Larbaoui B. et Djillali L.**, Donnes épidémiologiques des cancers colorectaux aux Algérie. Oran 2007.
- ❖ **Liang W.**, Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: evidence for the protective effect of female hormone. Australia. 2007.

- ❖ **Lipkin M, Reddy B**, Newmark H *et al.* Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999 ; 19:545-86.
- ❖ **Lutz Jean-Michel**, Arroyo Jesus, Restellini Alexandre; 2002.
Madelaine.I, Faure.P, BErthou.J (2008). Pharmacie clinique et thérapeutique ; pages : 629-630. Elsevier Masson ; 2008
- ❖ **Mathieu Luc**. Naturopathe ; Avril 1997.
- ❖ **Messina M**, Bennink M. Soyfoods, isoflavones and risk of colonic cancer: a review of the in vitro and in vivo data. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;12(4):707-28. Review.
- ❖ **Michels KB**, Giovannucci E, Joshipura KJ *et al.* Prospective study on fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1740-1752.
Morere.J-F, Mornex.F, Soulieres.D (2011). Thérapeutique du cancer. Springer, Avril 2011 ; 371 : 359-387
- ❖ **Mozer .M** , ST Chaussade ; tumeurs du colon et du rectum., 2000.
- ❖ **Muto T., Kamiya J., Sawada T. et al.** — Small « flat adenoma» of the bowel with special reference to its clinicopathological features. *Dis. Colon Rectum*, 1985, 28, 847-
- ❖ **Nakad A.** et Frachakh E., Versailles L. , Incidence et histoire naturelle des cancers coliques au stade II dans un hôpital général. 2002.
- ❖ **Neugut AI**, Jacobson JS, Ahsan H *et al.* Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995 ; 108:402-8.
- ❖ **Neugut AI, Jacobson JS**, De Vivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993:159-176.
- ❖ **Neugut, A.L., Garbowski, G.C., Lee, W.C.** *et al.*, (1993). Dietary risk factors for incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. A case-control study. *Ann. Int. Med.*, 118 : 91-95.
- ❖ **Newland RC**, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. *Cancer* 1994;73:2076–82.
- ❖ **Oukkal M. et Bouzid K.**, Etudes épidémiologiques des cancers colorectaux au niveau d'Alger .2006
- ❖ **Papapietro Valérie ***, Philippe Mauran**, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; 2000.France
- ❖ **Patel PS**, Raval GN, Rawal RM, Patel GH, Balar DB, Shah PM *et al.* Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma* 1995 ; 42 : 271-4.
- ❖ **Paterson JR**, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM.* 2001 Aug;94(8):445-8. Review

- ❖ **Payne CM**, Bernstein C, Bernstein H, Gerner EW, Garewal H. Reactive nitrogen species in colon carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 1999 Winter;1(4):449-67. Review.
- ❖ **Peters, R.K.**, Pike, M.C. et Mack, T.M. (1992). Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control.*, 3: 457-473.
- ❖ **Perlemuter G.** et Guimbaud R., Gastro-entérologie soins infirmiers (Anatomie du colon) tube digestif. 114-116 ; 258p.2005.
- ❖ **Ponz de Leon M**, Sant M, Micheli A, et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:626–35.
- ❖ **Potter JD**, Slattery ML, Bostick RM *et al.* Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidem Rev* 1993 ; 15:499-545.
- ❖ **Registre des tumeurs d’Alger.** (2006). Les cancers digestifs. Incidences des cancers dans la wilaya d’Alger de 2000-2006 57-81.
- ❖ **RRCOA ;** Réseaux des registres, du cancer de l’ouest algérien 2004 .
- ❖ **Reimund Jean Marie**, Rohn Serge. , Maladie diverticulaire du colon et complication.2002
- ❖ **Riboli, E.**, Decloitre, F. et Collet-Ribbing. (1996). Alimentation et cancer. Evaluation des données scientifiques. *Paris : tech et Doc.* 534.
- ❖ **Rozen P**, Lubin F, Papo N, Knaani J, Farbstein H, Farbstein M, Zajicek G. Calcium supplements interact significantly with long-term diet while suppressing rectal epithelial proliferation of adenoma patients. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):833-40.
- Sedkaoui Ch (2015). Thèse : Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Faculté de médecine Tizi-Ouzou. 2015.
- ❖ **St. Louis, MO**, *the Review of Natural Products by Facts and Comparisons*. Wolters Kluwer Co. (1999).
- ❖ **Shepherd NA**, Saraga E-P, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* 1989;14:613–20.
- ❖ **Schmitz-Moormann P**, Himmelmann GW, Baum U, Nilles M. Morphological predictors of survival in colorectal carcinoma: univariate and multivariate analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:586–92.
- ❖ **Shoff S, Nawcomb PA**, Longnecker M. Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. *Nutrcancer* 1997; 27:22-25.
- ❖ **Scott NA, Wieand HS**, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Liber MM. Colorectal cancer: Dukes stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987;122:1375–9.
- ❖ **SEMEP/CHU ORAN.** (2006). Rapport sur le registre du cancer à Oran. Années 1996-2006,. *Les cahiers de nutrition* N° 6 70-74.

- ❖ **Sengupta S, Trandra JJ**, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia, Dis colon rectum 2001 ; 44 :1016-1033 .
- ❖ **SVQC**; Service vie Québec Canada;1999
- ❖ **Silvéra Lina**, cancer du colon en Ile-de France : description et évaluation du respect des recommandations médicales en 2002. France. 2007.
- ❖ **Slattery ML**, Benson J, Curtin K, Ma KN, Schaeffer D, Potter JD. Carotenoids and colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 2000 Feb;71(2):575-82.
- ❖ **Slattery ML**, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Jun;34(6):913-9.
- ❖ **Smith A.**, Les faits, Le cancer colorectal, Association canadienne du cancer colorectal. 2007.
- ❖ **Song JX**, Qing SH, Huang XC, Qi DL. Effect of parenteral nutrition with L-arginine supplementation on postoperative immune function in patients with colorectal cancer. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002 Jun;22(6):545-7.
- ❖ **Steinmetz, K.A.** et Potter, J.D., (1994). Food group consumption and colon cancer in the Adelaide case control study. 2-meat, poultry, seafood, dairy foods and eggs. *Int. J. Cancer.*, 53 : 720-727.
- ❖ **Stoneham M**, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:756-60.
- ❖ **Su LJ**, Arb L. Nutritionnal status of folate and colon cancer risk : evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiolo* 2001; 11:65-72.
- ❖ **Terry P** , Giovannucci E, Michels et al. A. fruit, vegetables, dietary fiber, and of colorectal cancer . *J Natl cancer Inst* 2001; 93:525-531;
- ❖ **Terry P** ,Jain M, Miller AB et al. Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int J Cancer* 2002; 97:864-7.
- ❖ **Thune I**, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10. Review.
- ❖ **Tomatis, L.** Cancer: Causes, Occurrence and Control. Lyon. International Agency for Research on Cancer n°100, 1990; 15-30.
- ❖ **Thomson A.B.R**, E.A Shaffer, P.Paré, D.B Ménard , M. Boivin 2004; principes fondamentaux de gastro-entérologie, état pathologiques et démarches thérapeutiques 2004.
- ❖ **Trock, B.**, Lanza, E. et Greenwald, P. (1990). Dietary vegetable, and cancer colon, critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 82 : 650-661.
- ❖ **Voorrips LE**, Goldbohm RA, Van Poppel G et al. Vegetables and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort Study . *Am J Epidemiology* 2000; 153: 1081-1092.
- ❖ **Wai K.** Leung, MD, Khok Yu Ho, MD, Won-ho Kim, MD, James Y. Colorectal neoplasia in Asia: a multicenter colonoscopy survey in symptomatic patientsHong Kong, China.2006.

- ❖ **White E**, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 Oct;6(10):769-74
- ❖ **Wied U**, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M. Johansen. A postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon. *Dis Colon Rectum* 1985;28:333–5.
- ❖ **Wiggers T**, Arends JW, Shutte B, Volovics L, Bosman FT. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer* 1988;61:386–95.
- ❖ **Willett WC**. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin.* 1999 Nov-Dec;49(6):331-52.
- ❖ **WCRF** World Cancer Research Fund. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
- ❖ **Wurzelmann JL.**, Silver A, Shreinemachers DM et al. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5:487-494;
- ❖ **Yoon H**, Benamouzig R, Little J at al. Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9:151-64.
- ❖ **Younes Lazrak.** Études pharmaceutiques du côlon ; 2003

Sites :

- 1) <http://chorus-chirurgical.fr/chirurgie-viscerale-digestive/colon.html>
- 2) <http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>
- 3) <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/cancer/cancer-du-colon/cancer-du-colon-quelles-sont-les-causes-432885>
- 4) <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/colon-1166.html#haut>
- 5) http://www.chir.stepin.net/Generic/servlet/Main.html?p_pageid=59501
- 6) <http://cours.cstj.net/101-902-m.f/bio903/Digestif/anatomiegrosintestin.htm>
- 7) http://frankpaillard.chez-alice.fr/infirmier_DIG_ANATOMIE.htm
- 8) <http://www.hepatoweb.com/anatomobase/colonfigure1.htm>
- 9) <http://www.naturopathie-montpellier.com/documents/objectifs-irrigation-colon.pdf>
- 10) http://www.ulg.ac.be/histohum/Cours/Module_digestif.pdf
- 11) http://www.staps.univavignon.fr/S3/UE2/Physiologie/Digestion_excretion/Digestion_L2_Support_du_cours.pdf
- 12) <http://basic.shsmu.edu.cn/hisemb/shiyan/sy.doc>
- 13) <http://www.chups.jussieu.fr/sitesrecommandes/histo.html>
- 14) http://www.spieao.uhp-nancy.fr/~kohlerc/campushisto/appareil_digestif.htm
- 15) <http://www.infocancer.org/>
- 16) http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_10.pdf
- 17) <http://w3med.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/discipl/physiologie/physio-digestive.pdf>
- 18) http://www.hepatology.ca/1strincipalsofgastro/z_pdf/FCH_5_10.pdf
- 19) <http://anapath-paris7.aphp.fr/chap17/chapit17.htm>
- 20) http://www.univ-paris12.fr/facmed/dynalib/pub/lib/pdf/Digestion_partie_2.pdf
- 21) <http://www.aliv-e.com/fr/education/articles/dige2.asp>
- 22) <http://ulpindustrie.u-strasbg.fr/Technos/LiberationColon.htm>
- 23) <http://www.med.univ-angers.fr/discipline/anapath/ed6/polype/sld003.htm>
- 24) <http://www.anapath.necker.fr/enseign/GlossaireAP/A/Adenome.html>
- 25) <http://www.medecine.univparis7.fr/DCEM1/Documents/Anapath/Cours%20magistraux/Pathologie%20tumorale%20-P.%20Bedossa%20Hopital%20Beaujon.pdf>
- 26) <http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>

- 27) http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pdf-tube-digestif-pancreas/Cancer-colon.pdf
- 28) http://www.unilim.fr/medecine/formini/hepatogastro/Cancer_colon.pdf
- 29) http://www.sanofiaventis.com/healthcare/cancer_research/pathologic/colorectal/p_color_ectal_evolution.asp
- 30) http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pdf-tube-digestif-pancreas/Maladie-diverticulaire-colon.pdf
- 31) <http://www.proktos.com/Espaces-Publiques/ESPACE-PATIENT/FAQ/FAQ.asp>
- 32) <http://www-sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathtdbas/118/leconimprim.pdf>
- 33) <http://www.fmed.ulaval.ca/med-18654/prive/Cours%2017/Pdf/MII.pdf>
- 34) http://www.innovationsante.com/fichier.php?id=229%20target='_blank'
- 35) <http://www.theses.ulaval.ca/2005/22938/ch03.html#d0e359>
- 36) http://www.servicevie.com/02sante/Cle_des_maux/C/maux47.html
- 37) <https://www.stoma-ilco.org>
- 38) <http://www.jeantet.ch/forums/cancercolon/intervenants.html>
- 39) <http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/01/13/66/article.md?fichier=images.htm>
- 40) <http://cancero.unice.fr/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/cancerologie/numlecon148/leconimprim.pdf>
- 41) <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcrf/wcrf-1.pdf>
- 42) <http://www.educ.necker.fr/cours/gastro/tumeurcolon.pdf>
- 43) http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ncccs-cndcc/index_f.html
- 44) www.igr.fr

Liste des tableaux

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I : Les grades du cancer colorectal.....	16
Tableau II : Les classifications TNM.....	17
Tableau III : Alimentation et cancers colorectaux: facteurs de risque et de protection, par niveau de certitude (évidence).....	20
Tableau IV : Relation alimentation et cancer colorectal : principaux résultats des études cas témoins.....	21
Tableau V : Incidence du cancer colorectal dans le monde (pour 100 000 habitants).....	38

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

Tableau VI : Valeurs limites d'ACE.....	43
Tableau VII : Valeurs limites de CA 19-9.....	44

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau X : Le taux moyen de CA 19-9 chez les patients en fonction du grade.....	49
Tableau XI : (pour 95 patients); Les effectifs des patients en fonction du taux de CA 19-9 à l'admission.....	50
Tableau XII : Les effectifs en fonction de l'évolution du taux de CA 19-9 entre la date d'admission et celle du contrôle.....	50
Tableau XIII : Le taux moyen d'ACE chez les patients en fonction du grade.....	50
Tableau XIV : Les effectifs des patients en fonction du taux d'ACE.....	51

LISTES DES FIGURES

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure 01 : Anatomie du côlon.....	3
Figure 02 : Les tuniques de tube digestif.....	5
Figure 03 : Les différentes couches du gros intestin.....	6
Figure 04 : Fonctions digestives du colon.....	8
Figure 05 : La distension anorectale initie la défécation.....	8
Figure 06 : Acides gras dans le côlon.....	9
Figure 07 : Tumeur maligne du côlon.....	11
Figure 08 : Aspect macroscopique d'adénocarcinome colique.....	14
Figure 09 : Les métastases cancéreuses d'adénocarcinome colique.....	14
Figure 10 : Présentation schématique de l'interaction des principaux déterminants et facteurs pour le cancer colorectal, avec indication de possibilités de prévention primaire.....	22
Figure 11 : Incidence du cancer du côlon chez les femmes et les hommes dans le Bas-Rhin de 1975 à 2009 (standardisation selon a population mondiale).....	36
Figure 12 : Incidence du cancer du rectum chez les femmes et les hommes dans le Bas-Rhin de 1975 à 2009 (standardisation selon a population mondiale).....	36

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSION

Figure 13 : Répartition des patients en fonction de l'âge.....	46
Figure 14 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.....	47
Figure 15 : Répartition des cas selon les données socioprofessionnels.....	47
Figure 16 : Incidence du cancer du sein selon la région géographique.....	48
Figure 17 : Le taux moyen de CA 19-9 chez les patients en fonction du grade.....	49
Figure 18 : Le taux moyen d'ACE chez les patients en fonction du grade.....	51