

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed -Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلووية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention de diplôme : Master Académique en Biologie

Option: Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

***Etude de Survie et Hépatotoxicité d'Oxaliplatine chez une
Population atteinte de Cancer Colorectal dans la Wilaya
de Jijel***

Jury de soutenance :

Présidente: Dr.BOUTENNOUN Hanane

Examinatrice : Mme KEBSA Wided

Encadreur: Mme ABBES Arbia

Présenté par :

KHIDER Amal

BOUAOU Selma

Session : Juin 2018

Numéro d'ordre :.....

Année Universitaire: 2017-2018

Remerciements

Ce travail laborieux n'aurait pas été réalisé sans la collaboration de plusieurs personnes dont en tiens aujourd'hui à leurs présenter nos sincères remerciements et reconnaissance.

À notre promoteur, Mme ABBES Arbia, qui, par la patience, et tous les conseils avisés qu'elle nous a constamment prodigués. Nous tenant à lui exprimer notre reconnaissance et nos remerciements.

Aux membres de jury de mémoire, Dr.BOUTENNOUN Hanane & Mme KEBSA Wided pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner ce travail.

Nous adressons l'expression de notre profonde gratitude au Professeur RECHRECHE Hocine pour ses précieux conseils qui nous ont marqué le long de notre formation.

Nous remercions également Docteur SAHALI Ilham qui nous a accueillis au niveau du service d'oncologie de l'Hôpital de Jijel ainsi que toute l'équipe de ce service.

Dédicace

À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma
Mère qui ma apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son
Sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À mon cher père qui ma appris le sens de la persévérance tout au long de
Mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements.*

À ma très chère sœur Nabila.

À mon très chère frère Nabil.

*À mon très chère frère : Omar et sa femme Houda et ses beaux anges Mehdi
et Zakaria.*

À mon fiancé Mounir

À toute ma famille, proche ou éloignée.

À mes chère Amis

*À mon Binôme «Amal» qui a partagée avec moi les moments difficiles
De ce travail et sa famille.*

*Sans oublier mes brave Amies de la promotion Master II Biologie
Moléculaire et cellulaire.*

Selma

Dédicace

À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma
Mère qui ma apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son
Sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À mon cher père qui ma appris le sens de la persévérance tout au long de
Mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements.*

À mes très chères sœurs et leurs enfants.

À mon très chère frère : Nourreddine et sa femme et ses enfants.

À toute ma famille, proche ou éloignée.

À mes chère Amis

À mon Binôme «Selma» qui a partagée avec moi les moments difficiles

De ce travail et sa famille.

Sans oublier mes brave Amies de la promotion Master II Biologie

Moléculaire et cellulaire.

Amel

Sommaire	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures et des tableaux	iii
Introduction	1
Chapitre I : Carcinogénèse colorectal	
I. Cancer colorectal	2
I.1. Epidémiologie	2
I.2. Carcinogénèse colorectal	2
I.2.1. Physiopathologie.....	3
I.2.1.1. Foyers de cryptes aberrantes	3
I.2.1.2. Polypes	3
I.2.1.3. Adénomes	3
I.2.2. Principaux mécanismes de carcinogénèse colorectal.....	4
I.2.2.1. Mécanisme moléculaires	4
I.2.2.2. Voie de signalisation	5
I.2.3. Facteurs de risque	6
I.2.3.1. Facteurs environnementaux	6
I.2.3.2. Facteurs génétiques	6
I.3. Anatomopathologie de cancer colorectal	7
I.3.1. Anatomie du côlon	7
I.3.1.1. Colon ascendant	7
I.3.1.2. Colon transverse	7
I.3.1.3. Colon gauche.....	8
I.3.1.4. Colon sigmoïde	8
I.3.2. Anatomie du rectum.....	8
I.3.3. Formes histopathologie du CCR.....	9
I.3.3.1. Adénocarcinomes.....	9
I.3.4. Stade de CCR par classification TNM	9
I.4. Traitement et diagnostique	10
I.4.1. Diagnostique.....	10
I.4.2. Traitements.....	11
Chapitre II : Hépto-toxicité de l'oxaliplatine	
I. Oxaliplatine	14
I.1. Description d'oxaliplatine.....	14

I.2. Structure et caractéristique physico-chimique.....	14
I.3. Administration	15
I.4. Pharmacocinétique	15
I.5. Mécanisme d'action	15
I.6. Effets secondaires	17
II. Hépto-toxicité.....	17
II.1. Notion d'hépto-toxicité.....	17
II.1.1. Marqueurs d'atteint hépatique.....	18
II.1.1.1. Syndrome de cytolyse.....	18
II.1.1.2. Syndrome de Choléstase.....	19
II.2. Hépto-toxicité a base d'oxaliplatine.....	19
Chapitre III : Patient, Matériel et Méthodes	
I. Objectif de l'étude.....	21
II. Méthodologie.....	21
II.1. Type et population d'étude.....	21
II.2. Critères d'inclusion.....	21
II.3. Critères d'exclusion.....	22
II.4. Recueil des données et analyse statistique.....	22
Chapitre IV : Résultats et discussion	
I. Paramètres épidémiologiques.....	23
I.1. Age.....	23
I.2. Sexe.....	23
I.3. Facteurs de risques.....	24
II. Paramètres cliniques.....	26
III. Paramètres anatomopathologiques.....	27
III.1. Type histologique.....	27
III.2. Site métastatique.....	27
III.3. Topographie de tumeur primitive.....	28
III.4. Stade TNM.....	29
III.5. Type de chirurgie.....	30
III.6. Aspect macroscopique.....	31
IV. Paramètres en rapport avec la qualité de prise en charge.....	32
IV.1. Intervention chirurgicale.....	32
IV.2. Type et protocole de chimiothérapie appliqué.....	33

IV.3. Répartition des patients selon le nombre des séances de chimiothérapie	33
V. Analyse de survie.....	34
V.1. Mortalité et morbidité.....	34
V.2. Analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier.....	35
VI. Examens biologiques (Bilans hépatiques).....	38
VI.1. Bilirubine.....	39
VI.2. ASAT (SGOT).....	40
VI.3. ALAT (SGPT).....	41
VI.4. PAL.....	41
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	
Annexes	

ACE : Antigène carcino-embryonnaire
ADK : Adénocarcinome
ADN : Acide désoxyribonucléique
AG : Adenine Guanine
ALAT : ALanine-Amino-Transferase
APC : Adénomatosi Polyposi Coli
ARN: Acide ribonucléique
ASAT: ASpartate-Amino-Transferase
CCR: Cancer Colorectal
CIMP: CpG Island Methylator Phenotype
CIN: Chromosomal Instability
DACH: Diaminocyclohexane
DCC: Deleted in Colorectal Carcinoma
EXO1 : Exonuclease 1
FAP : Polypose adénomateuse familiale
FCA : Foyers de cryptes aberrantes
GG : Guanine Guanine
GGT : Gamma glutamyl transpeptidase
GNG: Guanine Nucleotide Guanine
HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IL-2: Interleukine 2
J1 : Premier jour
KRAS : Kirsten Rat Sarcoma
LMNH : Lymphomes malins non hodgkiniens
MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase
MII : Maladie inflammatoire intestinale
MIN: Microsatellite instability
MLH-1: MutL Homolog 1
MMR: Mismatch Repair
MSH-2 : MutS Homolog 2
MSI : Microsatellite instability
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
PAL: Phosphatase Alcaline
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
PMS2: Protéine mismatch repair

SGOT: Serum-Glutamate-Transaminase

SGPT: Serum-Glutamyl-Pyruvate-Transaminase

SMAD4: Mothers against decapentaplegic homolog 4

SOS: Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNM: Tumor Node Metastase

TP53: Tumor protein 53

5FU: 5-Fluoro-Uracile

Figure 01: Anatomie du côlon et du rectum	8
Figure 02: Structure chimique d'oxaliplatine	14
Figure 03: Métabolites dérivés de l'Oxaliplatine en monochloro monooxalato oxaliplatin complexe ([Pt(dach)oxCl]-), et en dichloro oxaliplatin complex (Pt(dach)Cl ₂)	16
Figure 04 : Mécanisme de formation des adduits entre l'oxaliplatine et l'ADN.....	16
Figure 05 : Différents types d'adduits entre les dérivés de platine et l'ADN.....	17
Figure 06 : Répartition des patients selon l'âge.	23
Figure 07 : Répartition du CCR selon le sexe.....	24
Figure 08 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.....	25
Figure 09 : Distribution des patients selon les symptômes révélateurs.....	26
Figure 10 : Distribution des patients selon le type histologique de tumeur.....	27
Figure 11 : Répartition des patients selon le nombre des sites métastatiques.....	28
Figure 12 : Répartition des patients selon la topographie de tumeur primitive.....	29
Figure 13 : Répartition des patients selon le stade TNM.....	30
Figure 14 : Répartition des patients selon le type de chirurgie.....	31
Figure 15 : Distribution des patients selon l'aspect macroscopique.....	32
Figure 16 : Répartition des patients selon l'intervention chirurgicale.....	32
Figure 17 : Répartition des patients en fonction des séances de chimiothérapie au cours des années.....	33
Figure 18 : Répartition des patients selon la mortalité.....	34
Figure 19 : Survie globale chez 40 patients.....	35
Figure 20 : Survie en fonction du sexe.....	36
Figure 21 : Survie en fonction d'âge.....	37
Figure 22 : Survie en fonction de cure.....	37
Figure 23 : Survie en fonction de métastase.....	38
Figure 24 : Variations des BT chez les 40 patient avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine	39
Figure 25 : Variations des TGO chez les 40 patient avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine	40
Figure 26 : Variations des TGP chez les 40 patient avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine	41
Figure 27 : Variations des PAL chez les 40 patient avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine	42
Tableau 01: Classification TNM et stade de CCR.....	10
Tableau 02: Variations des paramètres hépatiques avant et pendant la chimiothérapie	39

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité liées au cancer (Kolligs, 2016). Le CCR est plus courant dans le monde, avec une prédominance dans les pays les plus industrialisés et économiquement les plus riches (Eisenhardt et *al.*, 2012).

Pratiquement, le CCR a toujours été divisé en cancer du côlon et cancer du rectum, chacun d'entre eux ayant des lignes directrices diagnostiques et thérapeutiques distinctes (Yang et *al.*, 2016).

On considère que l'adoption de modes de vie et de comportements occidentaux tels que la consommation de régimes riches en matières grasses et l'inactivité physique pourrait expliquer l'augmentation de ces cancers associée à une prédisposition génétique (Hamdi Cherif et *al.*, 2015).

Le dépistage de CCR peut réduire l'incidence et la mortalité par cancer colorectal. Par conséquent, la prévention et la détection précoce sont cruciales pour détecter et éliminer les adénomes pré-néoplasiques ; c'est-à-dire détecter les cancers à un stade précoce (Kolligs, 2016). Le CCR est une maladie qui peut être traitée et fréquemment guérie; avec le traitement impliquant généralement une chirurgie, une radiothérapie et une chimiothérapie (Eisenhardt et *al.*, 2012).

L'objectif de ce travail était de décrire le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique chez des patients atteints de CCR, ainsi que pour définir leur prise en charge dans la région de Jijel. Une étude de la survie des patients en fonction des facteurs pronostiques a été réalisée et qui a permis d'établir le pronostic des CCR dans notre région à travers l'analyse de la morbidité et la mortalité. Une évaluation de la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le suivi des patients pendant et après le traitement par chimiothérapie à base d'oxaliplatine a été effectuée.

Dans ce travail nous avons réalisé une étude épidémiologique sur 40 patients atteints de CCR (25 femmes et 15 hommes), âgés entre 20 et 80 ans parmi 216 cas ayant une prise en charge au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahya de Jijel.

Chapitre I :
Carcinogénèse
Colorectal

I. Cancer colorectal

I.1. Epidémiologie

Le CCR est la maladie maligne la plus fréquente du tractus gastro-intestinal (Kolligs, 2016), il représente un important problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité (Bouché et al., 2009; Lièvre et Laurent-Puig, 2005). Plus de 50% de tous les cas surviennent dans des régions plus développées avec une large variation géographique de l'incidence à travers le monde, il est classé le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme (Kolligs, 2016). Dans le monde 1,2 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et il est responsable d'environ 600 000 décès chaque année (Raisch, 2014).

En Algérie, l'incidence des CCR demeure faible par rapport aux pays développés, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. En effet, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes, surclassant le cancer de l'estomac, et comptent parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième place de l'ensemble des cancers (Abbes et al., 2018), l'âge médian au diagnostic est de 56 ans (Hamdi Cherif et al., 2014).

I.2. Carcinogénèse colorectal

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit, métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques, suivant différentes voies de cancérogenèse. Le CCR est un des meilleurs exemples de ce processus multi étape de cancérogenèse qu'il étudiée par de nombreuses équipes et l'évolution des connaissances peut entraîner des changements dans les stratégies de prise en charge des patients (Ferron et al., 2005).

Les gènes touchés par ces anomalies, ou gènes cibles, sont nombreux : ce sont potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et tous les phénomènes de la cancérogenèse. Globalement, ils sont regroupés dans deux catégories : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (Ferron et al., 2005).

- Les proto-oncogènes ont une action positive sur la prolifération cellulaire, leurs versions mutées appelées oncogènes, sont actives de façon excessive ou inappropriée, il suffit de la modification d'une seule copie du gène pour activer un oncogène, le plus impliqué dans le CCR est KRAS2 (K-ras) (Ferron et al., 2005).

- Les gènes suppresseurs de tumeur au contraire ont une action négative sur la prolifération cellulaire, les deux copies du gène doivent être modifiées pour qu'il perde sa fonction inhibitrice, les gènes suppresseurs les plus impliqués dans le CCR sont APC, TP53 (gène de la protéine p53) (Ferron et *al.*, 2005).

I.2.1. Physiopathologie

De nombreux événements carcinogènes vont intervenir avant la transformation maligne épithéliale. La stimulation de la prolifération épithéliale par certaines hormones ou facteurs de croissance, conduit à l'accumulation des altérations génétiques qui va ensuite provoquer l'apparition d'un phénotype invasif et métastatique avec développement d'une néo-angiogénèse (Aparicio, 2007).

I.2.1.1. Foyers de cryptes aberrantes (FCA) : terme équivalent au microadénome défini comme grappes microscopiques petit nombre de cryptes anormaux modifiés dans la muqueuse du côlon non encastrée ,et considérées comme les lésions très précoces du processus de tumorigénèse du côlon précédant la formation d'un adénome. les FCA sont histologiquement normaux, mais ils peuvent représenter des cryptes hyperplasiques ou dysplasiques ; les cryptes dysplasiques sont celles qui sont finalement converties en adénomes (Margetis et *al.*, 2017).

I.2.1.2. Polypes : un polype est une excroissance développée sur une muqueuse. Cette expression désignée une lésion qui précède le cancer; c'est le terme d'adénome qu'il faudrait utiliser. 70% à 75% des polypes sont susceptibles d'évoluer en carcinome (polypes adénomateux), les 25-30% restant n'évolueront jamais en carcinome. Les polypes adénomateux sont répartis en trois types selon une classification anatomo-pathologique se basant sur le contingent vilieux: adénomes tubuleux, adénomes tubulo-vilieux et adénomes vilieux (Pfozter, 2013).

I.2.1.3. Adénomes : les adénomes sont des tumeurs bénignes glandulaires correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie. Par définition, un adénome est donc une dysplasie. Selon l'importance des anomalies cellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales, l'adénome peut être une dysplasie de bas grade ou de haut grade. Un adénome est une tumeur néoplasique bénigne, précurseur d'une tumeur néoplasique maligne, le carcinome colorectal.

Les adénomes peuvent être classés selon leur aspect macroscopique en : adénomes plans, à peine visibles sur la muqueuse et adénomes polyploïdes (ou polypes adénomateux) (Pfozter, 2013).

I.2.2. Principaux mécanismes de carcinogénèse colorectal

Les mécanismes de la carcinogénèse colorectal sont divisés en deux catégories principales: le mécanisme moléculaire et les voies de signalisation.

I.2.2.1. Mécanisme moléculaire

Le CCR se développe par une accumulation progressive de modifications génétiques et épigénétiques, conduisant à la transformation de la muqueuse colique normale en cancer invasif. La plupart des CRC se développent à partir d'adénomes (séquence adénome-carcinome), et le temps de transformation néoplasique est estimé à environ 10-15 ans, ce qui représente le temps disponible pour détecter et éliminer ces adénomes avant leur progression vers un carcinome invasif (Binefa et *al.*, 2014).

Trois voies principales de cancérogenèse du CRC sont actuellement envisagées :

A. L'instabilité chromosomique (CIN): appelé la voie supresseur. Cette voie implique l'accumulation de mutations qui conduit à l'activation de l'oncogène (KRAS) et à l'inactivation des gènes supresseurs (DCC, APC, SMAD4, TP53). L'accumulation de ces altérations moléculaires, quel que soit l'ordre dans lequel elles sont acquises, est responsable de la transformation néoplasique (Binefa et *al.*, 2014).

B.L'instabilité micro satellitaire (MSI) : cette voie implique l'accumulation d'erreurs au cours de la réplication de l'ADN en raison de la présence de mutations dans les gènes responsables de la réparation (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, MLH3, MSH3, PMS1 et EXO1). Ces erreurs s'accumulent principalement dans des fragments d'ADN répétitifs (microsatellites) dispersés dans le génome, entraînant des mutations dans divers gènes cibles. Cette voie mutante ou instabilité microsatellite est impliquée dans le syndrome de Lynch et dans 15% à 20% des CRC sporadiques. Les tumeurs de la voie mutante sont plus fréquentes chez les femmes plus âgées et situées à proximité de l'angle splénique. Ces tumeurs sont histologiquement caractérisées par une infiltration lymphocytaire accrue (type Crohn), se sont des tumeurs mucineuses et mal différenciées (Binefa et *al.*, 2014).

C. l'hyperméthylation aberrante: un mécanisme de blocage de la fonction des gènes. La méthylation des dinucléotides dans la région promotrice de nombreux gènes a été désignée sous le nom de phénotype méthylateur de l'île CpG (CIMP) (Binefa et *al.*, 2014), Celui-ci entraîne l'inactivation de nombreux gènes supresseurs de tumeur par hyperméthylation de leurs promoteurs. (Ferron et *al.*, 2005). Le CIMP est responsable de 15 à 20% des CRC sporadiques. Les tumeurs méthylantes se produisent plus fréquemment chez les femmes et les personnes âgées (Binefa et *al.*, 2014).

I.2.2.2. Voie de signalisation

De nouvelles techniques génomiques ont permis l'identification d'un grand nombre d'aberrations génomiques impliquées dans le cancer colorectal. Ainsi, bien que les mutations soient l'altération génomique principale, plusieurs changements chromosomiques et translocations peuvent également être fréquemment trouvés dans le CRC. Toutes ces aberrations affectent des voies importantes (WNT, MAPK / PI3K, TGF- β) et des fonctions au sein de la cellule (TP53) (Mármol et *al.*, 2017).

A. Voie P53

TP53 Considérée comme « gardien du génome » (Piard et *al.*, 2006), est un gène suppresseur de tumeur localisé en 17p13, codant pour la protéine p53 impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN, la réparation des lésions de l'ADN et dans l'apoptose. Le statut p53 a été évalué comme facteur pronostique et prédictif de la réponse à la chimiothérapie. Bien que de nombreuses études aient montré que le gène TP53 était fréquemment muté dans le CCR (50 à 70 % des cas) (Lièvre et Laurent-Puig, 2005 ; Piard et *al.*, 2002).

B. Voie RAS

Les protéines Ras appartiennent à la classe des molécules, qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extra-cellulaire vers le milieu intra-cellulaire. Elles servent de liens entre les récepteurs membranaires et les protéines kinases intracytoplasmiques effectrices, nécessaires à l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Les oncogènes RAS sont activés par la présence d'une mutation faux-sens sur l'un des quatre codons : 12 ou 13 dans l'exon 1; 59 ou 61 sur l'exon 2 (Lièvre et Laurent-Puig, 2005).

C. Voie Wnt/APC/ β -caténine

La voie WNT joue un rôle clé dans la différenciation des cellules souches et la croissance cellulaire. Par conséquent, des altérations de cette voie peuvent entraîner le développement de tumeurs. Les altérations de la voie WNT dans le CCR sont également associées à des jonctions serrées affaiblies, ce qui conduit à une adhésion cellulaire réduite et favorise donc la migration et la métastase. L'aberration génomique principale dans la CCR liée à la voie WNT est des mutations APC, bien que de nombreuses autres altérations peuvent également cibler cette voie, En dépit d'être le gène muté le plus commun. APC n'est pas un marqueur pronostique garanti pour la CCR, en raison de la fréquence élevée des mutations parmi les cas de CCR et de la large gamme de mutations trouvées dans ce gène, la β -caténine, également impliquée dans la voie WNT

généralement n'est pas utile pour le pronostic car elle est fréquemment surexprimée dans les cancers du CCR. Cependant, la surexpression de c-MYC, qui est déclenchée par l'activation de la voie WNT, est considérée comme un marqueur de métastase et un bon facteur pronostique lié à la survie (Mármol et *al.*, 2017).

I.2.3. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque du CCR est l'âge (Mármol et *al.*, 2017). Les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans l'étiologie du CCR (Kuipers et *al.*, 2016).

I.2.3.1. Facteurs environnementaux

Il existe plusieurs facteurs de risque inhérents et qui ne peuvent pas être modifiés. Un antécédent personnel de CCR ou de maladie inflammatoire de l'intestin (MII) ; la maladie de chorn et la recotocolite hémorragique. Un autre facteur de risque qui peut être inclus dans ce groupe est la présence d'antécédents familiaux de CCR positifs chez les proches, en particulier les parents (Mármol et *al.*, 2017).

Un mode de vie sédentaire est également lié à l'obésité qui conduit à une maladie inflammatoire. Le diabète dans ce contexte, l'alimentation est fortement liée au risque de cancer colorectal, Par exemple; la viande rouge, la viande cuite. En outre, le tabagisme et la consommation d'alcool (Mármol et *al.*, 2017).

I.2.3.2. Facteurs génétiques

Les mutations apparaître au niveau des oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes liés aux mécanismes de réparation de l'ADN peuvent conduire à l'apparition du CCR, selon l'origine de la mutation, les carcinomes colorectaux peuvent être classés comme sporadiques, héréditaires et familiaux :

A. Mutations ponctuelles : qui apparaissent au cours de la vie, ne sont pas associées à des syndromes héréditaires et n'affectent que les cellules individuelles et leurs descendants, les cancers dérivés de mutations ponctuelles sont appelés cancers sporadiques et représentent 70% de tous les cancers colorectaux (Mármol et *al.*, 2017).

B. Mutations héréditaires : affectent l'un des allèles du gène muté, ce qui signifie qu'une mutation ponctuelle dans l'autre allèle va déclencher l'apparition de la cellule tumorale et par la suite le carcinome, ils existent 2 types de CCR :

- **CCR héréditaires** : ne représentent que 5% de tous les cas de CCR et régénérée en 2 groupes à savoir les formes polyptiques et non polyptiques (Mármol et *al.*, 2017):

- **Polypose adénomateuse familiale (FAP)** : maladie autosomique dominante responsable d'environ 1% des CCR (Bous, 2013). Elle est caractérisée par la formation de multiples polypes potentiellement malins dans le côlon (Mármol et *al.*, 2017). Provoqué par des mutations du gène de la polypose adénomateuse (APC), qui contrôle l'activité de la voie de signalisation Wnt (Kuipers et *al.*, 2016).

- **Cancer colorectal héréditaire non-polyphasique (HNPCC)**: maladie autosomique dominante responsable environ 4% des CCR (Bous, 2013) lié à des mutations dans les mécanismes de réparation de l'ADN (Kuipers et *al.*, 2016 ; Mármol et *al.*, 2017) appelés gènes MMR (Mismatch Repair) (Lièvre et Laurent-Puig, 2005), la principale cause de HNPCC est le syndrome de Lynch (Kuipers et *al.*, 2016 ; Mármol et *al.*, 2017).

- **CCR familiales** : représente environ 25% de tous les cas et également causé par des mutations héréditaires, bien qu'ils ne soient pas classés comme cancers héréditaires puisqu'ils ne peuvent être inclus dans aucun variant héréditaire du cancer (Mármol et *al.*, 2017).

I.3. Anatomopathologie de cancer colorectal

I.3.1. Anatomie du côlon

Le gros intestin s'étend de l'extrémité de l'iléon à l'anus. Il mesure environ 1,5 mètre de long, soit le cinquième de toute l'étendue du canal intestinal. Son calibre est le plus grand à son commencement au caecum, et diminue graduellement jusqu'au rectum, où il y a une dilatation de taille considérable juste au-dessus du canal anal. Il diffère de l'intestin grêle par son plus grand calibre, sa position plus fixe, sa forme sacrée, et en possédant certains appendices à son pelage externe (Gray, 1918).

I.3.1.1. Colon ascendant (droite) : est plus petit calibre que dans le caecum, avec laquelle elle est continue. Il remonte, depuis son commencement au caecum, en face de la valvule colique, jusqu'à la face inférieure du lobe droit du foie, à droite de la vésicule biliaire, où il est logé dans une dépression peu profonde, l'impression colique; il se courbe brusquement vers l'avant et vers la gauche (Gray, 1918).

I.3.1.2. Colon transverse : le côlon transverse se trouve généralement juste en dessous de la paroi abdominale en raison des corps vertébraux, du pancréas et du duodénum situés derrière. Il

est enveloppé par un double pli de péritoine appelé méso-côlon transverse qui pend en arrière de l'estomac et qui varie considérablement en longueur (Jayasekeran et *al.*, 2012) .

I.3.1.3. Colon gauche: est située à la jonction des parties transverse et descendante du colon et est en relation avec l'extrémité inférieure de la rate et la queue du pancréas : la flexion est aiguë que l'extrémité du colon transverse est habituellement en contact avec le front du colon descendant (Gray, 1918).

I.3.1.4. Colon sigmoïde : forme une boucle d'environ 40 cm en moyenne de longueur et se trouve normalement dans le bassin, mais raison de sa liberté de mouvement, il est susceptible d'être déplacé dans la cavité abdominale. Elle commence à l'orifice supérieure du petit bassin jusqu'au côté droit du bassin il se courbe ensuite sur lui-même et tourne vers la gauche ou il se penche vers le bas et se termine dans le rectum. Il est complètement entouré de péritoine, qui forme un mésentère (mésocôlon sigmoïde) (Gray, 1918).

I.3.2. Anatomie du rectum

Le rectum est la partie finale du gros intestin entre le côlon sigmoïde et le canal anal. Il part de la jonction recto-sigmoïdienne au niveau de la troisième vertèbre sacrée ou du promontoire sacré et se termine au niveau de l'anneau ano-rectal. Il mesure environ 12 à 15 centimètres de long et possède un calibre interne similaire au côlon sigmoïde au début. Il se dilate près de sa terminaison, formant l'ampoule rectale (Fazeli et Keramati, 2015).

Le rectum proximal est recouvert de péritoine antérieurement et latéralement, le rectum moyen n'est que partiellement couvert antérieurement, le rectum distal est entièrement extra-péritonéale et est entouré de graisse périrectale, de ganglions lymphatiques mésorectaux et de vaisseaux (Shanna et *al.*, 2015).

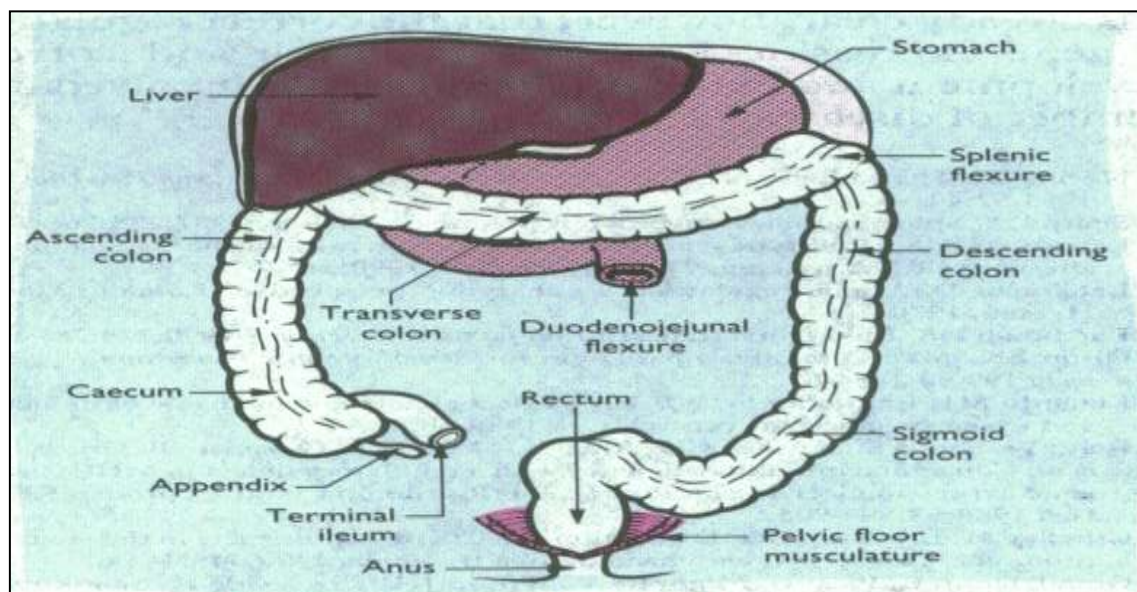


Fig.01. Anatomie du côlon et du rectum (Irving et Catchpole, 1992).

I.3.3. Formes histopathologie du CCR

On distingue plusieurs formes d'histopathologie du CCR : les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), les tumeurs carcinoïdes, les mélanomes malins, les sarcomes colorectaux et les adénocarcinomes qui seront étudiés dans cette partie puisque ils constituent l'immense majorité des cancers colorectaux et représentent 95% des cas (Mallem, 2010).

I.3.3.1. Adénocarcinomes: les adénomes colorectaux sont des précurseurs connus de la plupart des cancers et présentent un potentiel malin élevé et / ou présente une dysplasie sévère et / ou un composant villositaire. Par conséquent, la détection et l'élimination des adénomes colorectaux est actuellement la meilleure façon de réduire l'incidence du cancer et, par la suite, la mortalité par ce cancer. La séquence adénome-carcinome suggère que les adénomes colorectaux et les cancers partagent des facteurs de risque environnementaux et génétiques communs (Cottet et *al.*, 2007).

A. Aspects macroscopiques

Il n'y a pas de différences morphologiques entre les cancers du côlon et du rectum, ils seront étudiés ensemble. Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétations, d'ulcérations, et d'infiltration. On distingue :

- **Forme ulcéro-infiltrante :** c'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65%). Elle a un aspect stéréotypé : de façon schématique, elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux (Mallem, 2010).
- **Forme végétante :** c'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique, elle réalise un bourgeon, souvent, mais peu ulcérée en surface. Cet aspect macroscopique, est surtout fréquent dans le côlon droit, il entraîne rarement une sténose (Mallem, 2010).

B. Aspects histologiques

La différenciation des adénocarcinomes a été classée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé: grade 1 (bien différencié), grade 2 (modérément différencié), ou grade 3 (mal différencié), les grades 1 et 2 ont été définis comme histologiquement de bas grade, et le grade 3, le carcinome mucineux, le carcinome à cellules conjonctives et le carcinome avec différenciation neuroendocrinienne ont été définis comme étant de haut grade histologique (Ha et *al.*, 2017).

I.3.4. Stade de CCR par classification TNM

T – Tumeur primitive

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la muqueuse

T1 : Tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse, les tissus péricoliques et péirectaux extra péritonéaux

T4 : Tumeur perforant le péritoine viscéral ou envahissant directement les autres organes ou les autres structures

N - Adénopathies régionales

Nx : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : Métastases de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N2 : Métastases de plus de 3 ganglions lymphatiques régionaux

M - Métastases à distance

M0 : Pas de métastase à distance

M1 : Présence de métastases à distance (Leuraud et *al.*, 2006).

Tableau.1. Classification TNM et stade de CCR (Leuraud et *al.*, 2006)

Stade TNM	T	N	M
Carcinome in situ	Tis	N0	M0
I	T1 ou T2	N0	M0
II	T3 ou T4	N0	M0
III	Tous T (dont Tx)	N1 ou N2	M0
IV	Tous T (dont Tx)	Tous N	M1

I.4. Traitement et diagnostique

I.4.1. Diagnostique

Le CCR se développe généralement lentement sur plusieurs années, la maladie peut être évitée si les adénomes sont détectés et éliminés avant qu'ils ne deviennent cancéreux. De plus, le cancer colorectal est généralement guérissable s'il est détecté à un stade précoce (Kolligs, 2016).

Par conséquent, contrairement à la majorité des autres cancers, le dépistage et la détection précoce sont d'excellentes mesures pour la prévention secondaire du CCR et des décès associés. La morbidité et la mortalité liées au CCR peuvent être réduites par des programmes de dépistage (Kolligs, 2016), ces programmes se varient selon leur spécificité, parmi ces techniques nous avons cités les plus fréquents :

➤ Coloscopie

La coloscopie est considérée comme la norme d'excellence pour le diagnostic des pathologies colorectales (Binefa, 2014) pour mettre en évidence les lésions précancéreuses du côlon ou du rectum dans la population générale. Contrairement aux tests de détection, la coloscopie permet aussi de diminuer l'incidence des cancers, sa sensibilité est supérieure à 95 % pour la détection des tumeurs malignes et des adénomes de taille > 10 mm. La coloscopie nécessite le plus souvent le recours à une anesthésie générale, est relativement coûteuse (Viguier, 2008). Cette technique nécessite une préparation du côlon à prendre la veille de l'examen (Anca et al., 2008).

➤ Recto-sigmoïdoscopie

Il a été proposée tous les 5 ans dans le dépistage du cancer colorectal et sa principale limite est évidemment l'exploration partielle du côlon (Viguier, 2008) qui permet d'examiner le rectum et le sigmoïde. Le dépistage par la recto-sigmoïdoscopie réduit le risque de développer un CCR de 50% à 60% (Anca et al., 2008).

Elle a l'avantage d'être un examen rapide et peu invasif mais la procédure ne détecte pas les adénomes et le CCR du côlon droit Elle est considérée comme une approche de dépistage insuffisante (Anca et al., 2008).

➤ Dosage des Bio-marqueurs

Un biomarqueur est une entité biologique qui peut être utilisée pour mesurer la présence ou la progression d'une maladie particulière ou les effets du traitement. Les biomarqueurs doivent posséder plusieurs caractéristiques importantes, telles qu'une sensibilité, une spécificité et une sécurité élevées, en plus d'être faciles à mesurer et utiles pour établir un diagnostic précis et faciliter la sélection du traitement comme (ACE, IMS...) (Mármol et al., 2017), En effet, des dosages utilisant des protéines, de l'ARN et de l'ADN dans le sang, les selles et l'urine (Kuipers et al., 2016).

I.4.2. Traitements

Plusieurs traitements existent pour guérir le cancer. Les plus communs sont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Le choix de l'application de l'une ou l'autre de ces techniques résulte de la concertation de différents spécialistes et dépend étroitement du type de cancer et de son stade de progression (Descôteaux, 2013), donc les différents traitements possible sont :

A. Chirurgie : est le traitement curatif principal pour les patients atteints d'un CCR non métastasé (Kuipers et al., 2016), cette opération chirurgicale consiste à enlever la quasi-totalité des cellules cancéreuses pour améliorer l'efficacité de la chirurgie et s'assurer que la tumeur soit entièrement éliminée, l'intervention est souvent associée à un autre traitement, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie . Un des inconvénients de la chirurgie est la douleur. De plus,

cette technique est moins appropriée lorsque le cancer devient invasif. En effet, le procédé chirurgical localisé ne permet pas la suppression des cellules cancéreuses qui auraient accédé à d'autres organes sous la forme de métastases (Descôteaux, 2013).

B. Radiothérapie : La radiothérapie est un autre mode de traitement fréquent du cancer; elle concerne pratiquement près d'un patient sur deux, cette technique consiste à exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des radiations tout en préservant, autant que possible, les tissus sains et les organes avoisinants, les rayons ionisants utilisés sont principalement des rayons X, des électrons produits par des accélérateurs linéaires ou, dans une moindre mesure, des rayons gamma générés par le cobalt, la radiothérapie agit en ionisant les acides nucléiques (ADN et ARN) des cellules (Descôteaux, 2013).

C. Chimiothérapie : la chimiothérapie est l'un des traitements anticancéreux les plus fréquemment utilisés de nos jours, ce mode de traitement utilise des substances chimiques, qualifiées de cytotoxiques, pour tuer les cellules cancéreuses ou bloquer leur multiplication (Descôteaux, 2013).

L'objectif de la chimiothérapie consiste principalement à inhiber la croissance tumorale à l'aide de médicaments capables d'interférer dans le processus de synthèse protéique ou de bloquer la division cellulaire, ces médicaments utilisés sont appelés des agents antinéoplasiques (Descôteaux, 2013).

On peut distinguer 4 buts différents dans la prescription de chimiothérapie (Heron, 2003): curative, adjuvante à la chirurgie, néoadjuvante à la chirurgie et palliative (Parente, 2010).

- **Chimiothérapie curative:** est l'objectif de tout traitement anticancéreux (Monassier, 2012), elle constitue l'étape majeure (complémentaire à une autre étape le plus souvent), et qui peut amener la guérison du malade (Heron, 2003).
- **Chimiothérapie adjuvante:** on dit que la chimiothérapie est adjuvante quand elle intervient après le traitement radiochirurgical (postopératoire) Elle a pour objectifs de traiter des micrométastases ou de compléter une exérèse incomplète (Monassier, 2012).
- **Chimiothérapie néo-adjuvante:** la chimiothérapie néoadjuvante survient avant le traitement locorégional du cancer (Monassier, 2012) a pour but de réduire la tumeur primaire et si possible de réduire ainsi la chirurgie d'exérèse (Monassier, 2012; Heron, 2003).
- **Chimiothérapie palliative:** elle intervient à l'état d'avancement de la maladie au moment de son diagnostic ou la constatation d'une récurrence importante rendent impossible l'espoir d'une thérapeutique radicale, dans ces cas la chimiothérapie utilise des médicaments administrables chroniquement par voie orale au prix d'effets indésirables acceptables (Monassier, 2012). Donc,

on va chercher à ce que la chimiothérapie permette un gain significatif de la survie et de la qualité de la vie (Monassier, 2012 ; Malka et *al.*, 2007).

D. Thérapie biologique

- **Thérapie ciblée :** l'ensemble des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux) (Finzi et *al.*, 2016).

Chapitre II :
Hépatotoxicité de
l'Oxaliplatine

I. Oxaliplatine

I.1. Description d'oxaliplatine

L'oxaliplatine est un agent alkylant composé de la troisième génération de la famille des médicaments à base de platine (Marmioli, 2017). Ils représentent une classe de médicaments antitumoraux importante qui est largement utilisée dans le traitement de plusieurs tumeurs humaines solides, la première molécule synthétisée était le cisplatine et ensuite le carboplatine (Azevedo et *al.*, 2013).

L'oxaliplatine a évolué comme l'un des agents thérapeutiques les plus importants dans la chimiothérapie du CCR ayant une activité cytotoxique significative, différente à des autres agents du platine, avec une résistance anti tumorale diminuée (Azevedo et *al.*, 2013).

I.2. Structure et caractéristique physico-chimique

L'oxaliplatine est un analogue du Cisplatine, mais avec un spectre d'activité différent (Bilbault, 2010), définit par la formule chimique: [1-OHP, oxalato (trans-1-1,2-diaminocyclohexane) platinum (II)] (Asevoaia, 2011). A une structure de base conservée : la molécule est plane, carrée et centrée sur un atome de platine à l'état d'oxydation +II, lui-même lié par des liaisons covalentes à quatre ligands, de deux types :

- Des ligands azotés, non labiles, dit « transporteurs » qui donneront le diaminocyclohexane (DACH),
- L'oxalate (ligands hydrolysables) est un fort chélateur de calcium et de magnésium, labiles, de nature anionique, échangeables par divers nucléophiles (Courcault, 2012).

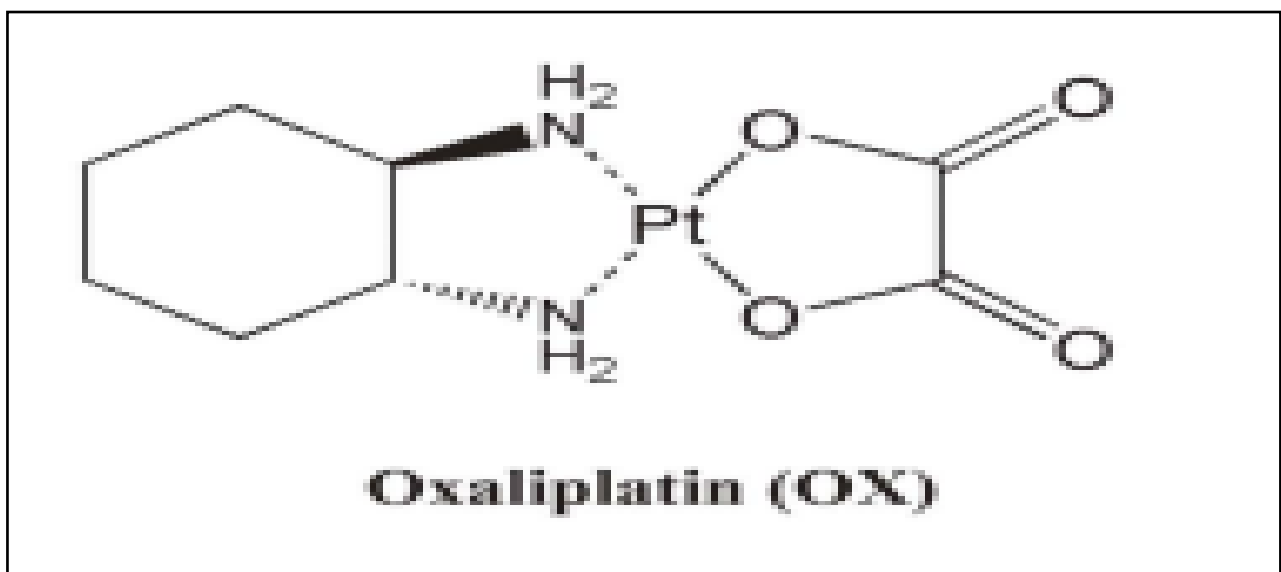


Fig.2. Structure chimique d'oxaliplatine (Li et *al.*, 2016).

I.3. Administration

L'oxaliplatine se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée agglomérée ou non, blanche à blanc-cassé, administrée par perfusion à dose de 5mg, 50mg et 100 mg. Ce médicament inscrit sur la liste I. Dans le traitement des CCR, le protocole débute par l'administration d'Oxaliplatine (Eloxatine ®) à la dose de 85 mg/m², en perfusion de 2 heures dans 250 ml de solution glucosée à 5%, par une voie veineuse centrale, administrée à J1 puis répétée toutes les deux semaines. L'oxaliplatine est associée au 5FU et à l'acide folinique selon différents protocoles. (Husson, 2001 ; Courcault, 2012).

I.4. Pharmacocinétique

L'oxaliplatine se localise principalement dans le sang, le plasma et l'ultrafiltrat après leur absorption. La distribution de l'oxaliplatine se fait dans les reins et la rate, avec une fixation de haute affinité aux protéines plasmatiques (l'albumine et les gammaglobulines).

Ainsi une accumulation rapide et irréversible dans les érythrocytes. La biotransformation de l'oxaliplatine, effectuée à 30% dans le secteur plasmatique, conduit à la formation de dérivés cytotoxiques tels que le monochloro-, le dichloro- et le diaquo-DACH platine (représente 70% de l'oxaliplatine), consécutifs à la perte du groupement oxalate qui est remplacé par un ou plusieurs ions chlore (Courcault, 2012).

L'élimination urinaire (50 % en 48 heures), avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 heures, et une phase d'élimination terminale pouvant être prolongée (demi-vie terminale = 250 heures) (Husson, 2001).

En thérapeutique, les complexes de platine deviennent des composés électrophiles donc l'oxaliplatine peut alkyler l'ADN, les phospholipides membranaires, le cytosquelette, l'ARN, l'ADN mitochondrial ainsi que les groupements thiols cellulaires (Courcault, 2012).

I.5. Mécanisme d'action

L'oxaliplatine a une forte affinité avec les groupements nucléophiles tels que les molécules d'eau et les atomes de chlore; donc il devient activé par la perte du groupement oxalate qui remplacé par deux ions chlore (Pfozter, 2013). Cependant, des réactions de biotransformations conduisant à la libération de métabolites actifs cytotoxiques tels que: le DACH libre PtCl₂(DACH), le conjugués inactifs PtCl(OH) (DACH) et l'oxalate Pt(OH)(DACH). Ces produits formé auront chacun un rôle spécifique: d'activation (action anti-tumorale, effets secondaires), ou d'inhibition (détoxification, résistance) (Courcault , 2012).

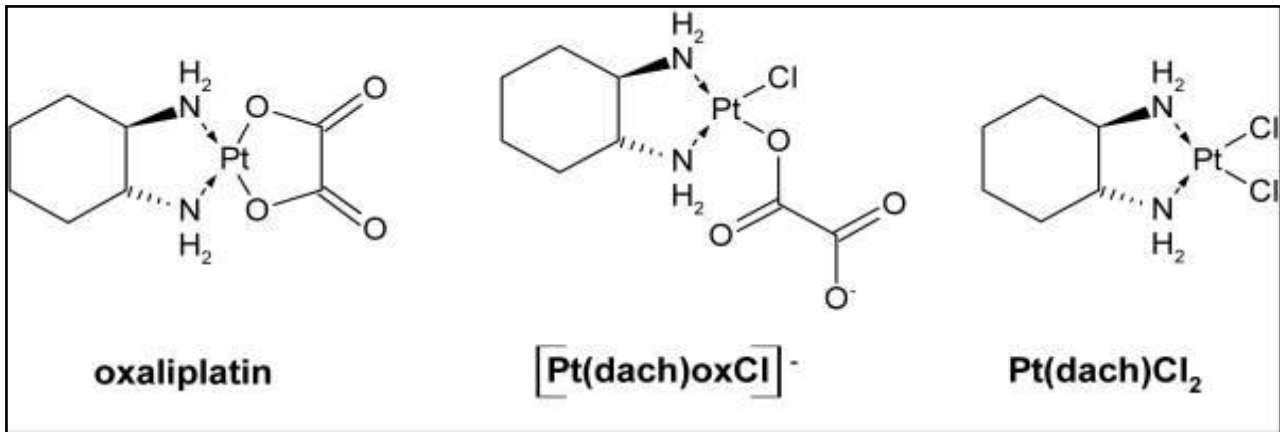


Fig.03. Métabolites dérivés de l'Oxaliplatine en monochloro mono-oxalato oxaliplatine complexe ($[Pt(dach)oxCl]^-$), et en dichloro oxaliplatine complexe ($Pt(dach)Cl_2$) (Broomand *et al.*, 2009).

La transformation d'oxaliplatine en espèce électrophile va conditionner sa fixation sur l'ADN, qui se fait par la formation d'adduits, mono ou bifonctionnel, entre l'atome de platine et l'ADN. La liaison s'établit à la position N7 de deux guanines adjacentes (GG), d'une adénine et d'une guanine adjacente (AG) ou de guanines séparées par un nucléotide (GNG), empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, qui cause des effets cytotoxiques et antinéoplasiques (Courcault, 2012).

En effet, ces adduits provoquent une distorsion de la double hélice stoppant les ADN polymérase dans la réplication. Par conséquent, l'inhibition de transcription d'ADN en ARNm (Courcault, 2012).

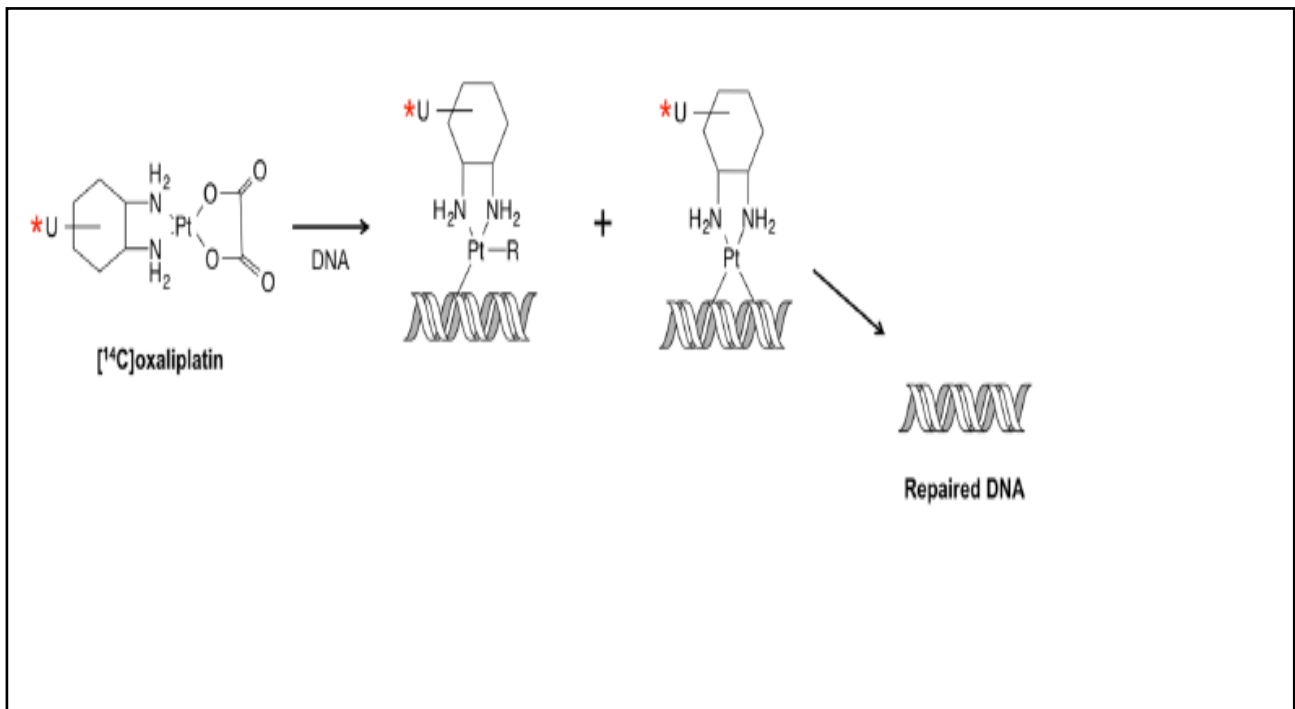


Fig. 4. Mécanisme de formation des adduits entre l'oxaliplatine et l'ADN (Wang *et al.*, 2016).

Il existe deux types d'adduits entre les dérivés du platine et l'ADN :

- Les adduits intra-brins : les bases azotées liées à l'atome de platine se situent sur le même brin d'ADN,
- Les adduits inter-brins : les bases azotées liées à l'atome de platine sont chacune situées sur un brin différent de l'ADN (Courcault, 2012).

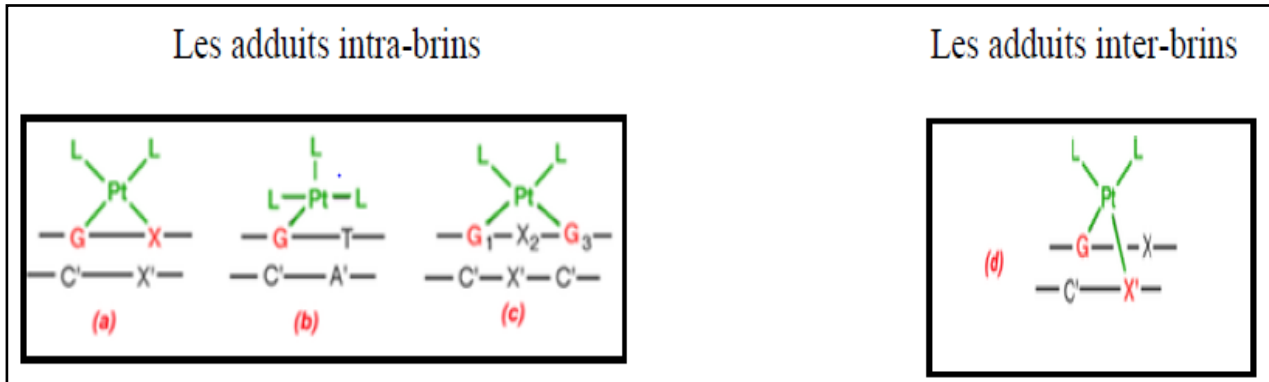


Fig.5. Différents types d'adduits entre les dérivés de platine et l'ADN (Courcault, 2012).

I.6. Effets secondaires

L'oxaliplatine est utilisé pour traiter les cancers métastatiques du cancer colorectal, du sein et du poumon, elle présente plusieurs effets secondaires de gravité variable (Park et *al.*, 2015): des troubles digestives (nausées, vomissements et diarrhée), hématologique (neutropénie, anémie, thrombopénie), alopecie, trouble cutané, Troubles hépatiques (augmentation des enzymes) et la neurotoxicité (Husson, 2001). Qui représente l'effet secondaire principal du médicament anticancéreux oxaliplatine (Mannelli et *al.*, 2015).

➤ Neurotoxicité

Le problème clinique majeur de chimiothérapie par l'oxaliplatine est une douleur neuropathique périphérique sévère, les patients décrivent des symptômes de paresthésies ou de dysesthésies déclenchées par le froid (neuropathie aiguë), ou par une fonction sensorielle ou motrice anormale (neuropathie chronique) (Park et *al.*, 2015 ; Renn et *al.*, 2011).

II. Hépto-toxicité

II.1. Notion d'hépto-toxicité

Le foie est un organe très important pour la toxicité induite par les produits chimiques car il est plutôt vulnérable aux attaques chimiques (Winder et Stacey., 2005), la toxicité hépatique elle est possible avec tous les produits métabolisés et éliminés par cette voie (Monassier, 2012) Quand le métabolite est formé dans le foie cet organe sera à nouveau exposé aux plus fortes concentrations de la fraction toxique avec la probabilité associée d'être blessé (Winder et Stacey., 2005).

La toxicité de foie peut se présenter sous deux formes : des altérations du bilan biologique hépatique et la maladie veino-occlusive hépatique (Monassier, 2012) :

- **Maladie veino-occlusive hépatique** : est une occlusion des veines sus et intrahépatiques due à la toxicité directe de certains anticancéreux pour les cellules endothéliales de ces vaisseaux. Elle conduit à une nécrose centrolobulaire et un risque de mortalité. Sa fréquence augmente quand des doses élevées sont employées (Monassier, 2012).
- **Altérations du bilan hépatique** : les hépatocytes contiennent de nombreux enzymes qui peuvent être libérées dans le sang si les membranes cellulaires sont endommagées (Winder et Stacey., 2005) et représente principalement des signes de cytolysse (élévation des transaminases) et une cholestase (élévation des phosphatases alcalines lors d'un traitement). L'interféron, l'IL-2 et certains inhibiteurs des tyrosine-kinases sont aussi connus pour induire des altérations du bilan hépatique (Monassier, 2012).

II.1.1. Marqueurs de l'atteint hépatique

Les tests biologiques hépatiques simples utilisés pour l'exploration hépatique comprennent le dosage sérique : des transaminases ; des GGT et phosphatases alcalines ; de la bilirubine totale et conjuguée (Werner, 2013).

On distingue principalement deux catégories de tests hépatiques perturbés:

II.1.1.1. Syndrome de cytolysse

Une élévation des enzymes sériques telles que l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase reflètent des dommages aux cellules parenchymateuses hépatiques, (Winder et Stacey., 2005), caractérisé par la destruction de la membrane (necrose hepatocyttaire) et l'augmentation de la perméabilité membranaire (Werner, 2013).

- A. **ALAT (ALanine-Amino-Transferase) ou SGPT (Serum-Glutamyl-Pyruvate-Transaminase)** : est un marqueur sensible et spécifique (Werner, 2013). utilisée a l'étude des lésions hépatocellulaires (cellules hépatiques) (Winder et Stacey., 2005), l'élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique, toutefois le taux des ALAT peut être normal en cas de maladie hépatique (Werner, 2013).
- B. **ASAT (ASpartate-Amino-Transferase) ou SGOT (Serum-Glutamate-Transaminase)** : cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie (Werner, 2013). Aussi utilisée dans l'étude de la maladie hépatocellulaire (hépatocyte) (Winder et Stacey., 2005). On le trouve également dans des autres organes, notamment dans les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le cerveau (Werner, 2013).

II.1.1.2. Syndrome de Choléstase

La cholestase, qui signifie l'arrêt ou le ralentissement de l'écoulement de la bile, est un autre type de blessure souvent rencontré. La stase biliaire peut être observée histologiquement. Plus récemment, le terme cholestase a été utilisé pour décrire toute interférence avec la fonction biliaire (Winder et Stacey., 2005).

- A. Phosphatase alcaline :** n'est pas une enzyme mais un groupe d'enzymes, avec un large substrat la spécificité-il peut être soulevé dans d'autres conditions non liées à une lésion hépatique, telles que les conditions de l'os ou du tractus gastro-intestinal (Winder et Stacey., 2005) .Cette enzyme se trouve notamment dans le foie et les os (Werner, 2013). Les niveaux élevés de la phosphatase alcaline indiquent une lésion de l'appareil biliaire du foie (Winder et Stacey., 2005), et des maladies intestinales inflammatoires..., en cas d'élévation de la phosphatase alcaline, un contrôle à jeun est recommandé, car la production de phosphatase alcaline peut être stimulée par un repas riche en graisse (Werner, 2013).
- B. Bilirubine :** l'un des indicateurs sériques de la dysfonction hépatique (Winder et Stacey., 2005), est un produit de dégradation jaune (Lu et *al.*, 2015). Se forme au cours de la dégradation physiologique normale de l'hème (Vogel, 2017). La bilirubine sérique totale mesure à la fois la bilirubine hydrosoluble (directe) et liposoluble (indirecte) (Benton et *al.*, 2015).

II.2. Hépto-toxicité a base d'oxaliplatine

La chimiothérapie est responsable d'une toxicité notamment hépatique, cette toxicité est variable selon les molécules utilisées et semble plus importante avec l'oxaliplatine. Rubbia-Brandt et *al* ont mis en évidence des lésions histologiques du parenchyme hépatique (lésion vasculaire), consistent essentiellement en une dilatation et une hémorragie sinusoidale provoquées par l'oxaliplatine, décrites sous le nom de SOS (Severe hepatic Sinusoidal Obstruction) (Julié, 2010 ; Bilbault, 2010).

L'oxaliplatine provoque une forme sévère de lésion vasculaire hépatique ; qui modifie les réserves fonctionnelles hépatiques. Donc les principaux aspects anatomopathologiques de cette entité sont les lésions sinusoidales qui regroupent: la fibrose périsinusoïdale et centrolobulaire, les dilatations sinusoidales et la péliose, le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) et l'infiltration sinusoidale. La cellule endothéliale sinusoidale est le siège des premières modifications histologiques (Baumgaertner, 2010 ; Desjardin, 2014).

➤ **lésions sinusoïdale (SOS)**

En 2002, Deleve et *al* ont montré que la lésion initiale touche les cellules endothéliales sinusoïdales et ont renommé cette maladie le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS). Ces lésions qui commencent dans la zone centro-lobulaire ou médio-lobulaire aboutissent à une rupture de la paroi sinusoïdale, à l'origine d'une activation des cellules étoilées du foie et d'un dépôt de matrice extracellulaire au niveau des sinusoïdes, pouvant évoluer jusqu'à une réaction fibreuse périsinusoïdale. Ainsi les cellules endothéliales lésées, la fibrose périsinusoïdale et les hématies vont être responsables d'une obstruction œdémateuse puis fibreuse des veines centro-lobulaires, aggravant la dilatation et la congestion des sinusoïdes, qui peut s'accompagner d'une hémorragie périsinusoïdale caractérisée par une extravasation d'érythrocytes dans l'espace de Disse. La traduction macroscopique de ce syndrome est caractéristique avec un foie bleuté (Desjardin, 2014).

Les lésions sévères de SOS conduisent au développement d'une fibrose extensive, pouvant atteindre un aspect histologique de cirrhose, les conséquences sont l'apparition d'une hypertension portale, avec une thrombopénie, et des signes d'insuffisance hépatocellulaire ; Cette notion est renforcée par l'étude des gènes impliqués dans le SOS. La sensibilité individuelle de chaque patient à l'oxaliplatine et la sévérité des lésions sont variables, Parmi les 12 principaux gènes mis en évidence, des gènes de l'angiogenèse, des protéines de l'adhésion cellulaire et de la composition de la matrice extracellulaire sont surexprimés chez les patients atteints de SOS (Desjardin, 2014).

Chapitre III :
Patients Matériels et Méthodes

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique mondial avec une incidence annuelle d'environ 1 million de cas et une mortalité annuelle de plus de 500.000, le nombre absolu de cas va augmenter pendant les décennies à venir du fait du vieillissement et de l'expansion des populations dans les pays développés ou en voie de développement(Adam et *al.*, 2012).

Le CCR est la seconde cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes. Le traitement des cancers du colon et du haut rectum repose le plus souvent sur la chirurgie associée à une chimiothérapie notamment pour les stades III. Le traitement des cancers du bas et moyen rectum repose le plus souvent sur la chirurgie.

Le CCR est le plus souvent asymptomatique au début et dans 20% des cas, il est uniquement détecté au stade métastatique. La détection et le traitement précoce de ce cancer permettent d'abaisser considérablement le risque de mortalité.

I. Objectif de l'étude

En Algérie, de plus en plus de travaux sont consacrés au CCR ; ces études sont destinées à améliorer les pratiques médicales aussi bien sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique (Abid L., 2009). C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail dont l'objectif essentiel est l'étude des aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques des CCR ainsi que leur prise en charge dans la région de Jijel.

Une étude de la survie des patients en fonction des facteurs pronostiques a été réalisée et qui a permis d'établir le pronostic des CCR dans notre région à travers l'analyse de la morbidité et la mortalité. Une évaluation de la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le suivi des patients pendant et après le traitement a été effectuée.

II. Méthodologie

II.1. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective portant sur 40 patients atteints de CCR (25 femmes et 15 hommes), âgés entre 20 et 80 ans parmi 216 cas, ayant une pris en charge au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohammed Seddik Benyahya de Jijel durant une période de 5 ans allant de janvier 2014 jusqu'à juin 2018.

II.2. Critères d'inclusion

Dans notre étude nous avons inclus tous les patients présentant un adénocarcinome du colon et du rectum et qu'ils ont reçu des chimiothérapies par l'Oxaliplatine seul ou à base d'oxaliplatine

associé avec d'autres médicaments (Xelox :capécitabine +oxaliplatine, FolFox :5FU+oxaliplatine...). L'ensemble des patients résidant la wilaya de Jijel au moment de l'étude depuis au moins six mois.

II.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclus toute autre tumeur que l'adénocarcinome du colon ou du rectum, les patients qui résident en dehors de la wilaya de Jijel. Les patients dont la cause de décès est une autre pathologie que CCR ont été exclus de l'analyse de la survie et les patients qui ont décédé prématurément avant ou pendant le traitement.

L'analyse comparative de la survie en fonction de l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante et en fonction de la survenue ou non d'une rechute tumorale n'a pas été réalisée. Les patients qui ont reçu un traitement palliatif (pas de rémission) ont été exclus de l'étude et dont le diagnostic histologique a été fait en postopératoire.

II.4. Recueil des données et analyse statistique

Le recueil des données s'est fait de manière rétrospective à partir des dossiers de patients, à l'aide d'une fiche standardisée.

Pour la réalisation de ce travail plusieurs variables ont été déterminés, ces variables concernent les données sociodémographiques tels que l'âge, le sexe, le statut matrimonial du patient, le lieu de résidence et les facteurs de risques), cliniques (Les symptômes et syndromes cliniques, digestifs et généraux qui révèlent ou surviennent au cours de l'évolution des cancers colorectaux) et anatomopathologiques(les caractères histologiques de la tumeur, la topographie des tumeurs primitives, le type chirurgicale, la classification pTNM, les sites métastatiques).

Les principaux paramètres en rapport avec la qualité de prise en charge des patients ont été étudiés tels que l'intervention chirurgicale, le type et le protocole de chimiothérapie appliqué, la répartition des patients selon le nombre de séance de chimiothérapie pendant les 5 années.

Dans la dernière partie nous avons analysé la survie (la mortalité et la morbidité, la survie globale et la survie en fonction d'âge, sexe, métastase et nombre de séance de chimiothérapie) et les examens biologiques(les bilans hépatique avec dosage de bilirubine totale, des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT), phosphatase alcaline (PAL).

Ces données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Excel 2007 et logiciel SPSS : analyse kaplan-Meier.

Résultats et Discussion

I. Paramètres épidémiologiques

I.1. Age

Dans un premier temps nous avons déterminé la répartition de CCR en fonction d'âge, qui il est abondant avec des extrêmes allant de 20 à 80 ans. Les résultats sont représentés dans la figure (06).

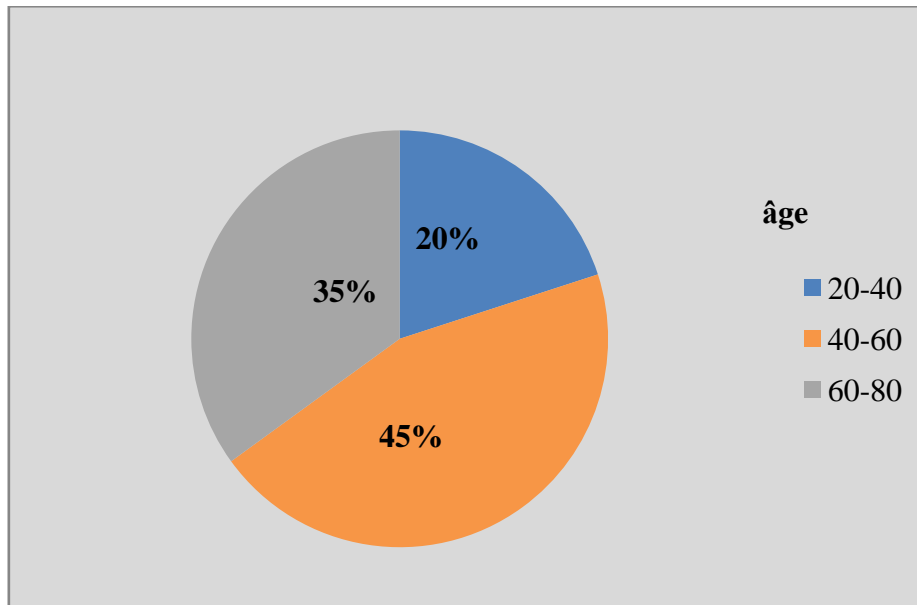


Fig.06. Répartition des patients selon l'âge.

Dans notre étude, nous avons constaté que le CCR a une prédominance apparaît à un âge plus précoce se situe entre 40 et 60 ans, et représentant 45% des cas avec une moyenne d'âge des patients de 50 ans. Tandis que le CCR à une faible proportion de 20 % entre l'âge de 20 à 40 ans.

Nos résultats sont identiques avec plusieurs études épidémiologiques; le risque de CCR augmente sensiblement à partir de 50 ans (Anca et *al.*, 2008). Le principal facteur de risque est l'âge, à partir de 50 ans, le CCR est beaucoup plus fréquent et l'incidence augmente exponentiellement avec l'âge (Binefa et *al.*, 2014). Le CCR est rare avant 50 ans (Viguié, 2008 ; Pfozter, 2013). Le CRC est une maladie qui prédomine chez les personnes de plus de 50 ans, seulement 10% des personnes atteintes de CCR ont moins de 50 ans (Eisenhardt et *al.*, 2012).

Tandis que nos résultats sont opposant avec la série de sedrati: le CCR est rare avant 40 ans (Sedrati, 2013).

I.2. Sexe

Nous avons étudié la répartition du CCR selon le sexe, et qui représenté dans la figure (07).

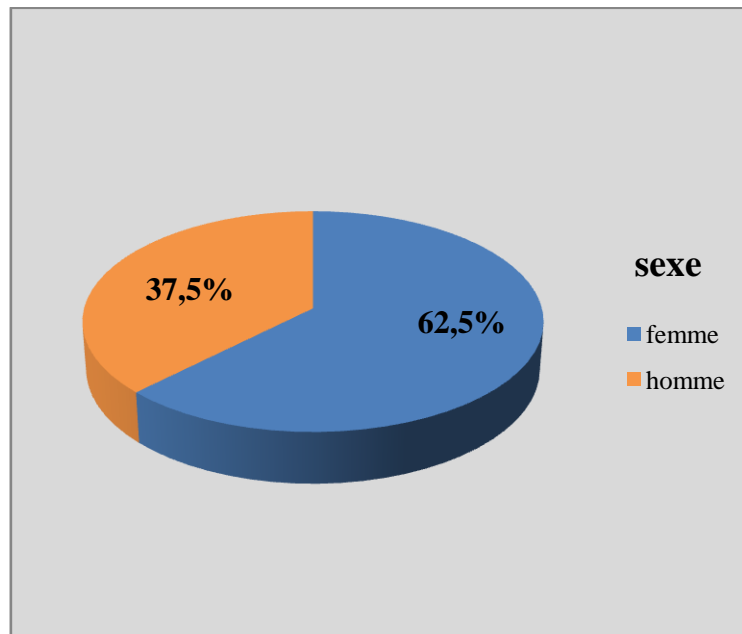


Fig.07. Répartition du CCR selon le sexe.

Nous avons noté une prédominance féminine du CCR soit (62.5%) par rapport au sexe masculin (37.5%) avec un ratio sexe de 1,66.

Nos résultats sont controversés presque à toutes les études qui étaient déjà réalisées; peut-être car le choix de nos 40 patients se fait de façon aléatoire.

Les sujets de sexe masculin étaient atteints dans 34 cas (59,6%) et ceux de sexe féminin dans 23 cas (40,4%), soit un sex-ratio de 1,5 (Darré, 2014). Le sex-ratio était de 1,35 (23 H/17 F) (Fadlouallah et *al.*, 2010). 67 patients étaient inclus dans cette étude (39 hommes et 28 femmes) (Karoui et *al.*, 2006).

I.3. Facteurs de risques

Le risque de développer un CCR est associé à des causes personnelles, qu'il comprend ; des antécédents des maladies chroniques (médicales), des antécédents chirurgicaux sans oublier le risque lié au mode de vie. Les facteurs de risque liés à l'apparition du CCR ont été étudiés. La figure (08) montre les principaux résultats obtenus.

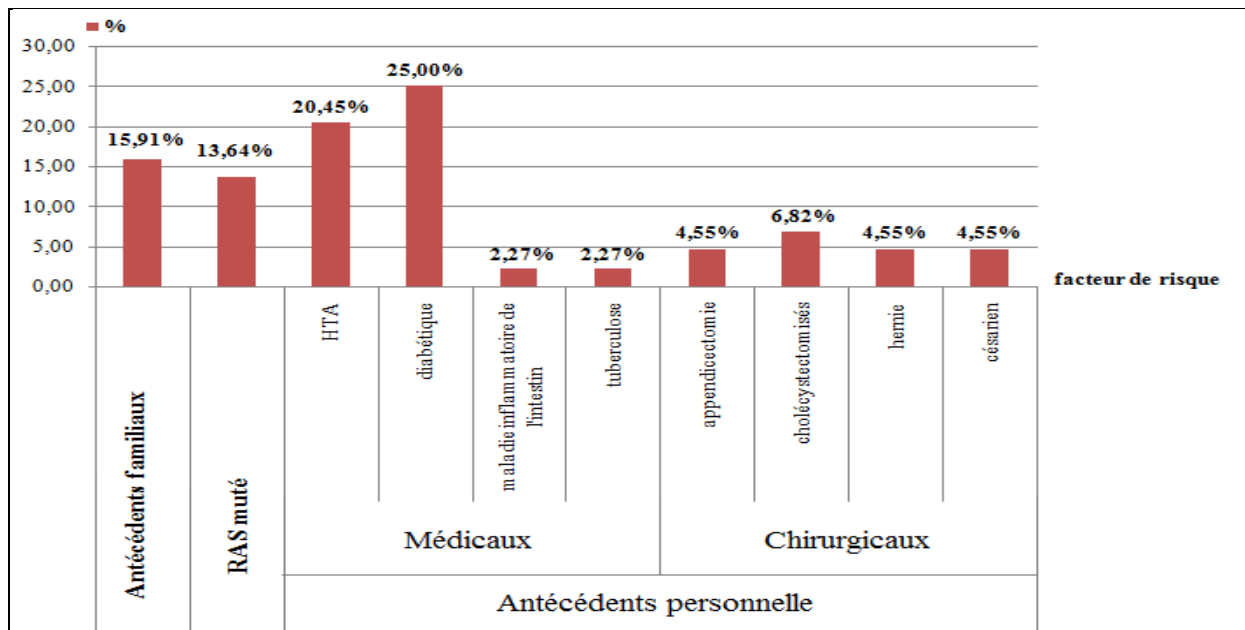


Fig.08. Répartition des patients selon les facteurs de risque

Dans notre série nous avons remarqué que la majorité des cas de CCR ont des antécédents personnelle soit 69.77 %, associé avec une forte proportion des causes médicaux tel que ; le diabète (25.58%) et HTA (20.93%). Ainsi que la fréquence de tuberculose et des maladies inflammatoires sont très faibles soit 2.27%, tandis que nous n'enregistrons pas aucun risque lié au mode de vie (tabac, obésité...).

Ces résultats sont similaires avec la majorité des études, parmi elles la série d'Aykan, il se trouve que parmi 968 patients, il y a 145 (15,0%) souffraient de diabète sucré, 283 (29,2%) avaient de l'hypertension, dix patients (1,0%) avaient une maladie inflammatoire de l'intestin (Aykan et al., 2015).

Les maladies inflammatoires étant rares, elles ne sont à l'origine que de moins de 1% des cancers colorectaux (Faiver et al., 2009). Même si les cancers colorectaux dans le cadre d'une maladie inflammatoire ne représentent que 1 à 2% des CCR, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un risque plus élevé que le CCR (Bilbault, 2010).

Concernant les antécédents familiaux, nous avons trouvé 16.28% des cas (7 cas/40), ce taux est correspondant à celui rapporté dans les séries qui estime 15% à 20% des patients aux antécédents familiaux de CCR (Mallem, 2010).

Nous avons noté aussi que la mutation de gène RAS prend une faible fréquence soit (13,64%), la mutation du gène KRAS est impliquée dans 30% des cancers. Elle est retrouvée au niveau du CCR dans 50% des cas (Parente, 2010).

La valeur pronostique des mutations de KRAS reste controversée, plusieurs études ont rapporté un mauvais pronostic en cas de mutations de KRAS, notamment au niveau des codons 12 et 13, ceci indépendamment du stade tumoral (Lièvre et Laurent-Puig, 2005).

II. Paramètres cliniques

➤ Symptômes révélateurs

Nous avons étudié les différents symptômes révélateurs, les résultats sont représentés dans la figure (09).

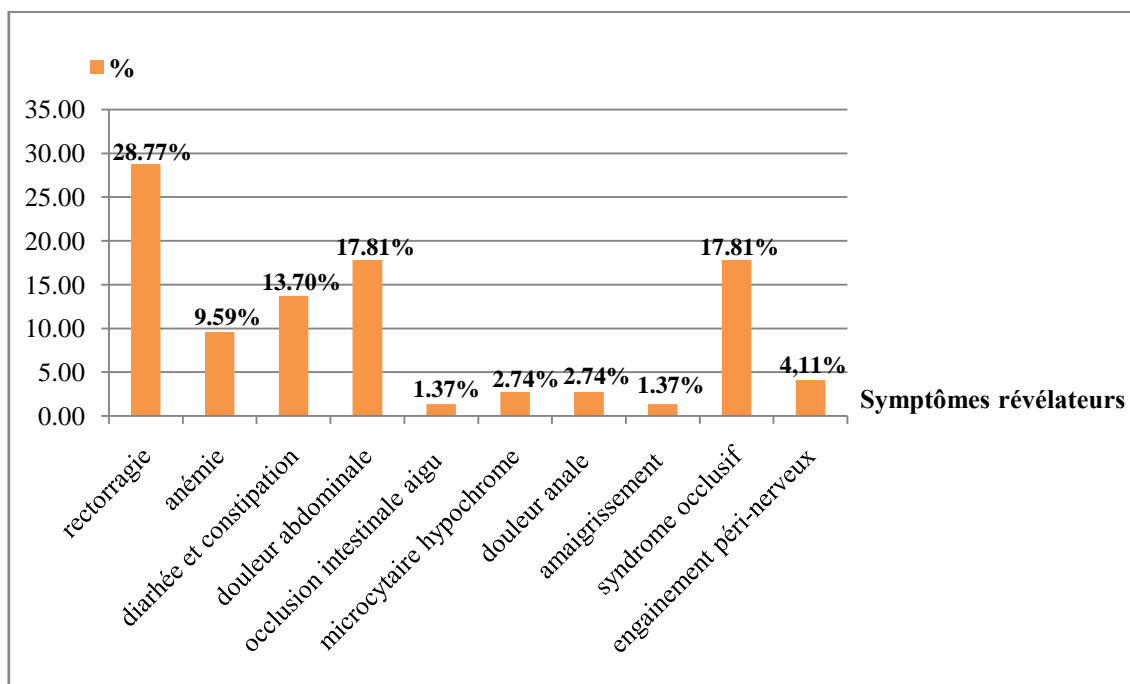


Fig.09. Distribution des patients selon les symptômes révélateurs.

Dans ce travail nous avons collectés un ensemble de différent signes cliniques, dans notre série la réctorragie est le symptôme révélateur le plus fréquent et retrouvé chez 21 patients soit un pourcentage de 28.77% suivi par les douleurs abdominales et le syndrome occlusif qui soient un même pourcentage de 17.81%.

Ces résultats se rapprochent aux autres études qui décrivent que la présence de rectorragies dans 48.7% des cas et 33.3% des douleurs abdominales parmi l'ensemble des symptômes (Sedrati, 2013), 47,5% douleur abdominal, 45% troubles de transit, 5% syndrome occlusif, 65% rectorragies (Fadlouallah et al., 2010).

Parmi les symptômes révélateurs les plus rare nous avons observé que l'occlusion intestinale aiguë soit 1.37% et l'engainement nerveux soit 4.11% dans 3 cas, nos résultats sont concordent avec

certain littérature : 4,4% a 24% d'occlusion intestinale dans les cancers colo-rectaux (Denis, 2002) et l'engainement nerveux dans 4 cas (6%) (Pocard et *al.*, 1997).

III. Paramètres anatomopathologiques

III.1. Type histologique

La distribution des patients selon le type histologique de tumeur est illustrée dans la figure (10).

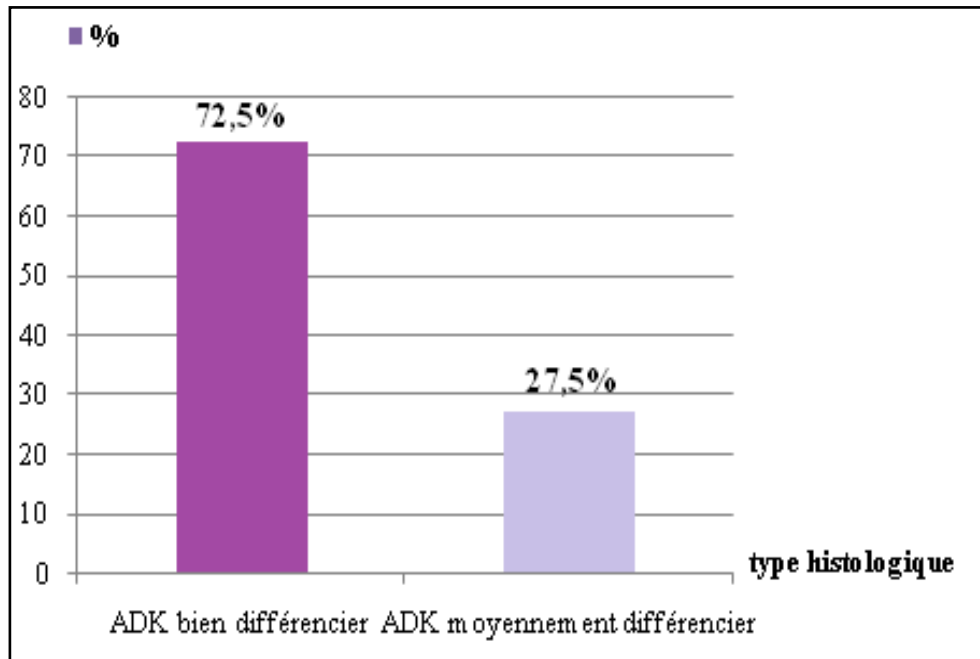


Fig.10. Distribution des patients selon le type histologique de tumeur.

L'histologie de tumeur de CCR prend plusieurs types mais dans notre étude nous avons enregistré deux types : l'ADK bien différencié à 72.5% cas et l'ADK moyennement différencié 27.5%. Nos résultats sont similaires à la plupart des études rétrospectives de CCR (Pocard et *al.*, 1997).

III.2. Site métastatique

Nous avons définis le nombre et la localisation des sites métastatiques que présentent nos patients et qui illustrés dans la figure (11).

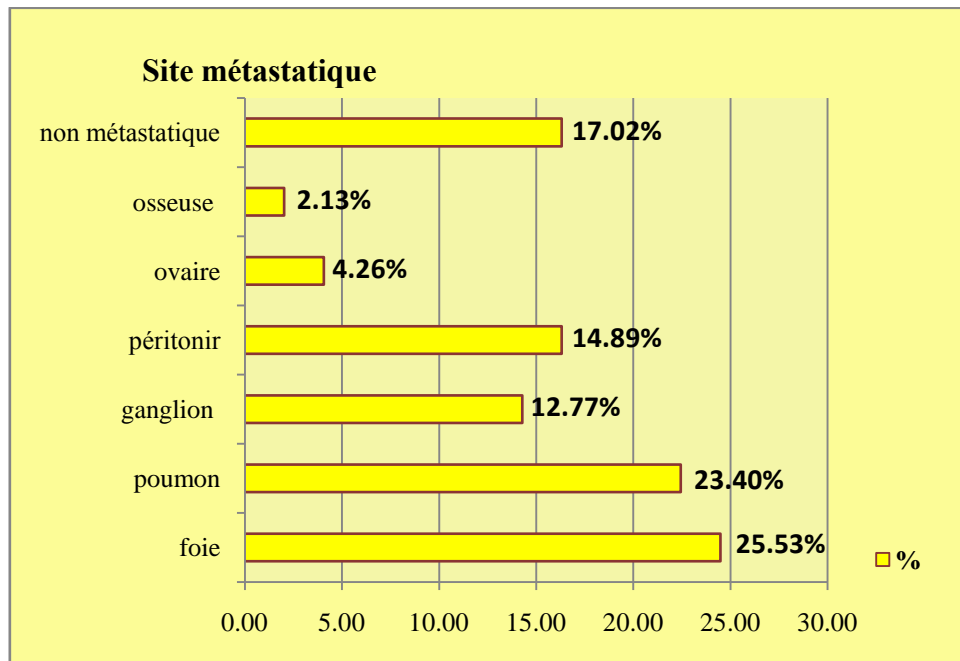


Fig.11. Répartition des patients selon le nombre des sites métastatiques.

Au cours de l'apparition de CCR jusqu'à leur progression, la tumeur primitive forme des localisations secondaires (métastases) régionale et à distance. Dans notre série nous avons trouvés que, 17.02% sont des cas non métastatique et 82.98% sont des cas métastatique de plus que le CCRM du foie est le plus fréquent à un pourcentage de 25.53%, suivi par le CCRM du poumon 23.40%.

Nos résultats sont similaires à plusieurs études déjà réalisées. Le foie du fait de son rôle de filtration, est l'un des organes (avec le poumon) qui présente le plus de métastases (Bilbault, 2010).

Le foie est le principal site métastatique pour ces tumeurs, au moment du diagnostic de carcinome colorectal, 15 à 20% des patients présentent déjà des métastases hépatiques (Pfozter, 2013). Le foie est le site de métastatique le plus fréquent en CCR (50-60% des cas) (Hsu et al., 2013). Les métastases cérébrales ou osseuses sont encore plus rares (Pfozter, 2013).

III.3. Topographie de tumeur primitive

Pour ce paramètre, nous avons déterminé l'origine de la tumeur primitive de CCR chez nos patients, La figure (12) montre les principaux résultats.

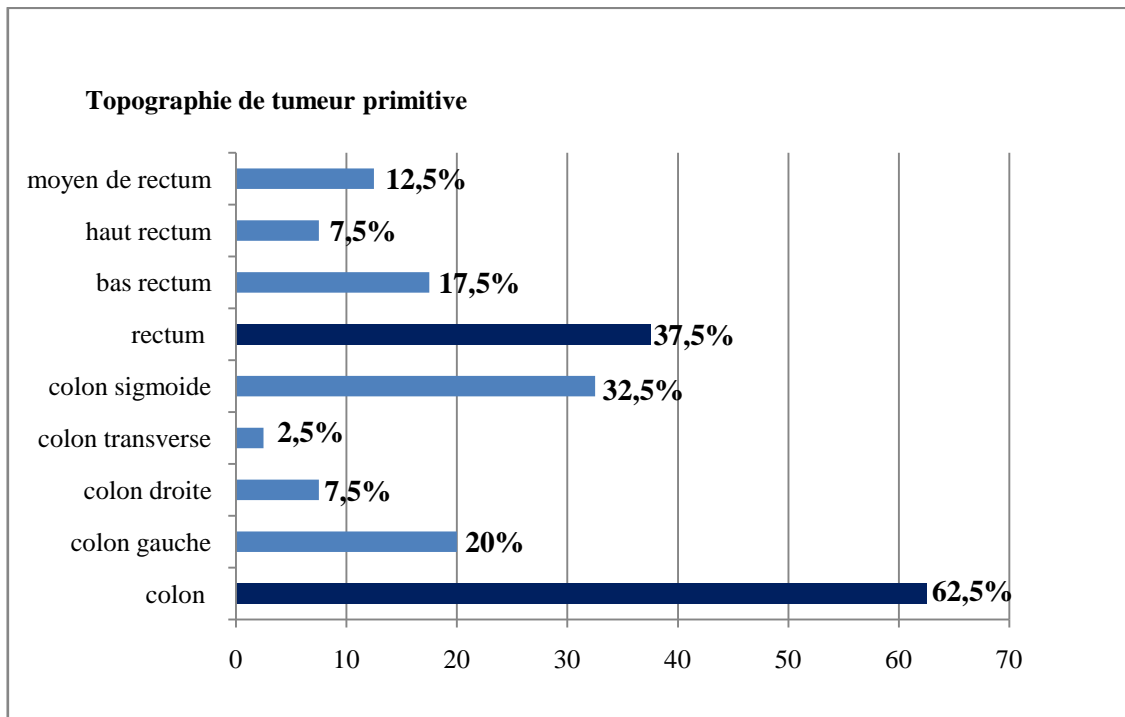


Fig.12. Répartition des patients selon la topographie de tumeur primitive

La tumeur primitive se trouve au niveau des différentes parties qui constituent le colon et le rectum. Nous avons noté une prédominance colique de localisation de tumeur primitive à une proportion de 62.5%, avec une proportion fréquent de colon sigmoïde 32.5%.

Nos résultats sont similaires a la série de Aykan, il déclare que la localisation de la tumeur primaire pour le colon était le colon sigmoïde (36.8%), le caecum (10.1%) ,le colon ascendant (9.7%) , le colon descendant (8.1%) et le colon transverse (7.1%).L'emplacement principal pour RC était le réctum distal (61.3%), le rectum médial (13.5%) et le rectum proximal (7.4%) (Aykan et *al.*, 2015).

III.4. Stade TNM

La figure (13) montre la répartition des patients selon le stade TNM.

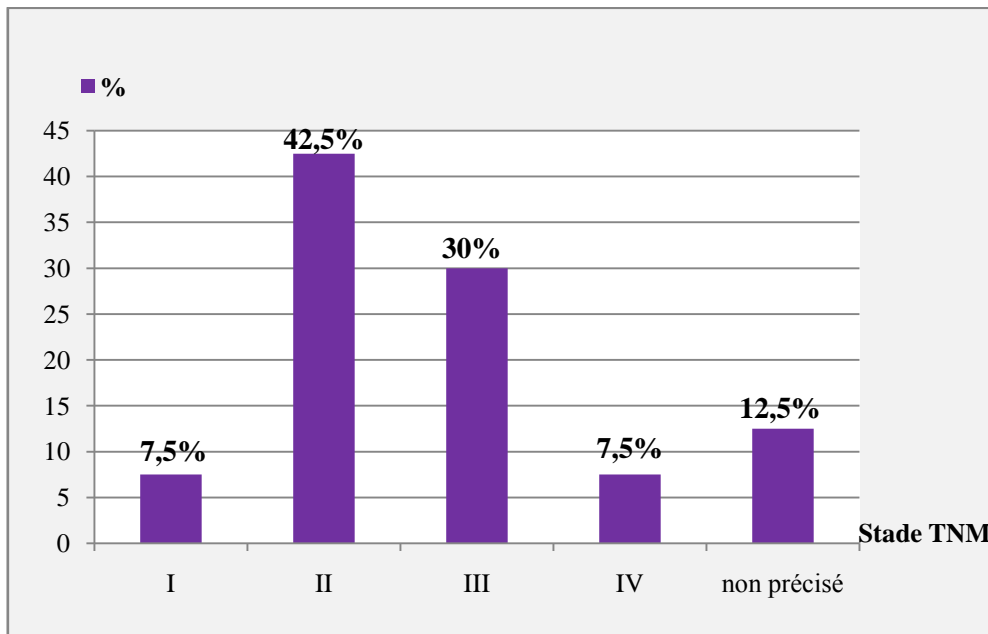


Fig.13. Répartition des patients selon le stade TNM.

Le diagnostic de CCR a un état précoce ou avancé de la maladie permet de mettre en évidence le stade du cancer (stade I jusqu'à stade IV). Dans notre série, généralement nous avons constatés que le stade le plus fréquent est le stade II pour 19 patient (42.5%) suivi par le stade III par 14 patient (30%) ensuite les stades I et IV sont classé les derniers avec un pourcentage de 7,5%.

Ces résultats sont concordants à ceux de Eisenhardt ; En ce qui concerne le système de classification TNM, au moment du diagnostic, 52 (40%) patients ont présenté au stade IV CRC, 32 cas (24,6%) Etape III CRC et 42 (32,3%) Stade II CRC (Eisenhardt et *al.*, 2012). Selon la séris de Aykan nos résultats sont opposant a lui, il note que la stadification du pTNM au moment du diagnostic a montré que les patients de stade III et IV étaient en majorité (35,9% et 29,7%, respectivement) (Aykan et *al.*, 2015).

III.5. Type de chirurgie

Nous avons classé les patients selon le type de chirurgie, ce classement est représenté dans la figure (14).

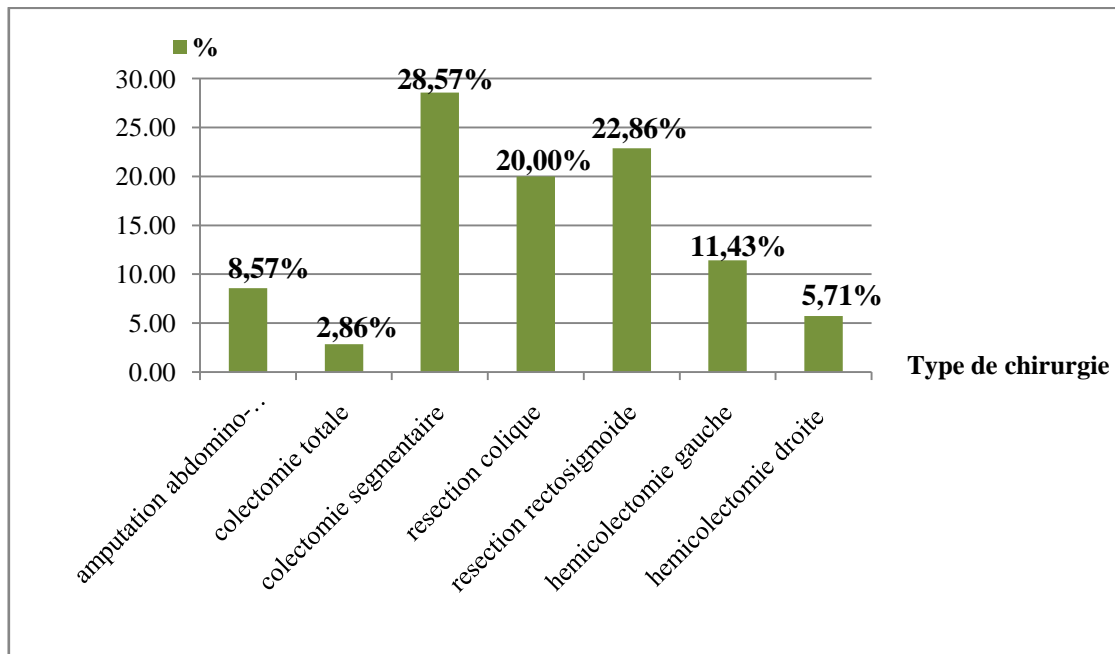


Fig.14. Répartition des patients selon le type de chirurgie.

La chirurgie est l'un des traitements curatifs de CCR, elle peut être avant ou après la chimiothérapie et réalisée au niveau de différents segments du colon et du rectum.

La chirurgie prend plusieurs sortes, parmi ces types nous avons remarqué que la colectomie segmentaire est le type chirurgicale le plus réalisable avec 28.57%, la résection récto-sigmoïde avec 22.86%, l'amputation abdomino-périnéale avec 8.57% par contre la colectomie totale est très rare soit 2.86%.

Nos résultats sont similaires à ceux de Pocard; 50% colectomie segmentaire, 20% amputation abdomino-périnéale, résection recto-colique 12%, colectomie total 7,5% (Pocard., 1997).

III.6. Aspect macroscopique

Nous avons étudié l'aspect macroscopique de la tumeur chez nos patients, les résultats sont présentés dans la figure (15)

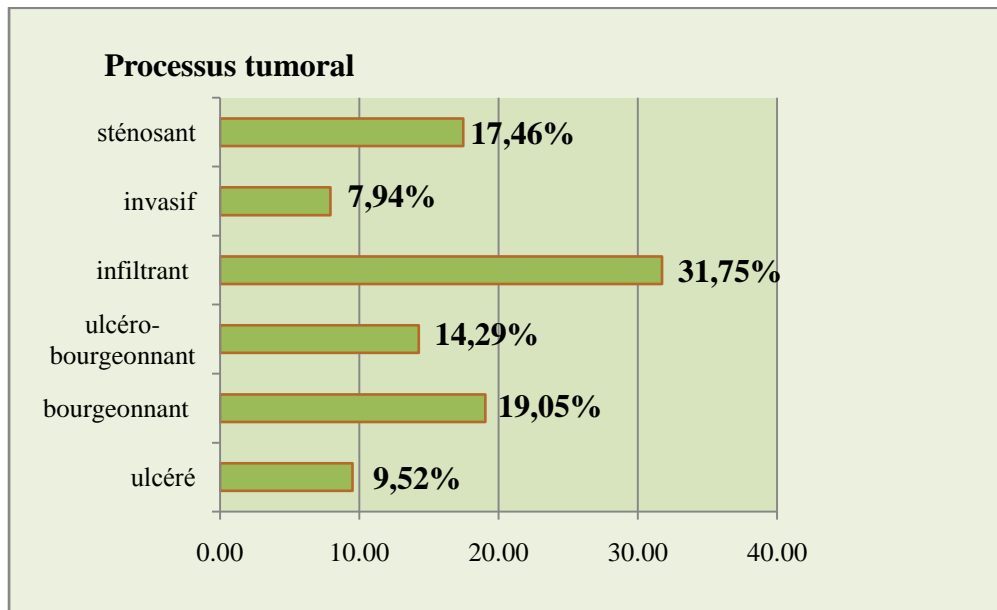


Fig.15. Distribution des patients selon l'aspect macroscopique.

La formation de tumeur colorectale prend plusieurs aspects macroscopiques. Dans notre étude nous avons trouvé que l'aspect macroscopique du processus tumoral plus fréquent est l'aspect infiltrant soit 31.75%,

Les aspects macroscopiques de ces cancers étaient dominés par les formes végétantes, suivis des formes sténosantes et ulcéro-végétantes (Darré, 2014).

IV. Paramètres en rapport avec la qualité de prise en charge

IV.1. Intervention chirurgicale

Nous avons fait la division des nos patients selon la présence ou l'absence de l'intervention chirurgicale qui est illustré dans la figure (16)

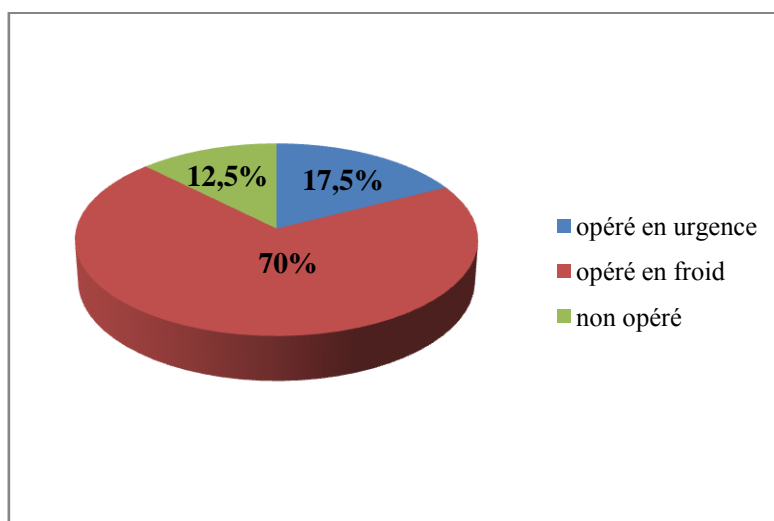


Fig.16. Répartition des patients selon l'intervention chirurgicale

Selon la gravité et la complication de la tumeur le médecin prend la décision de faire la chirurgie soit en état urgent soit en état froid à fin de conserver la vie des patients.

Dans notre étude nous avons remarqué que la majorité des patients (28 cas) ont subis une intervention à froid (70%), 7 patients avec une intervention en urgence (17,5%) et 5 patients non opérés (12,5%). Au total, 85,6% des patients ont été opérés; 25,8% ont eu une chirurgie d'urgence (Aykan et *al.*, 2015).

IV.2. Type et protocole de chimiothérapie appliqué

Comme nous avons mentionné précédemment, nos 40 patients ont été soumis à un protocole de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (Xelox= oxaliplatine + capécitabine) chaque 21 jours, sachant que la majorité de ces patients 35 cas (87,5%) ont subis une chimiothérapie de type adjuvante (après la chirurgie) et 5 cas (12,5%) sont suivi de chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie).

Le protocole de chimiothérapie est représenté dans l'annexe.

IV.3. Répartition des patients selon le nombre des séances de chimiothérapie

La répartition des patients selon le nombre des séances de chimiothérapie classée dans les 5 années est représentée dans la figure (17)

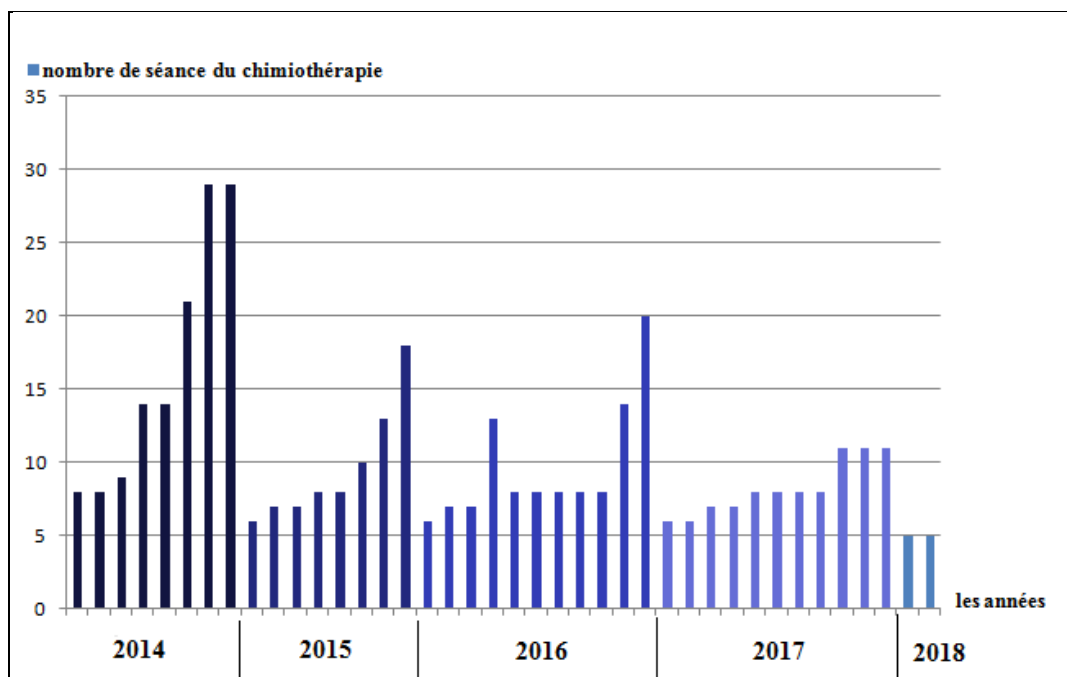


Fig.17. Répartition des patients en fonction des séances de chimiothérapie au cours des années.

Le bon choix de la chimiothérapie est caractérisé par le type de médicament, les doses appropriées, le nombre des séances de cure et le taux d'interagissent des patients avec le traitement. C'est-à-dire ; le médecin doit être prendre considérablement le stade de CCR et l'état générale de patient pour éviter de tomber dans le risque de récurrence et améliorer de quelque sorte leur survie s'il n'est pas guéri. Dans notre série, nous avons remarqué que les 40 patients ont soumis à un nombre des chimiothérapies variables, chacun selon la gravité et le stade de la tumeur. Nous avons constaté que la majorité de nos patients ont fait une moyenne de 8 séances de chimiothérapie dans chaque année.

V. Analyse de survie

V.1. Mortalité et morbidité

Pour ce paramètre, nous avons trié les patients selon la mortalité et la morbidité, les principaux résultats sont illustrés dans la figure (18).

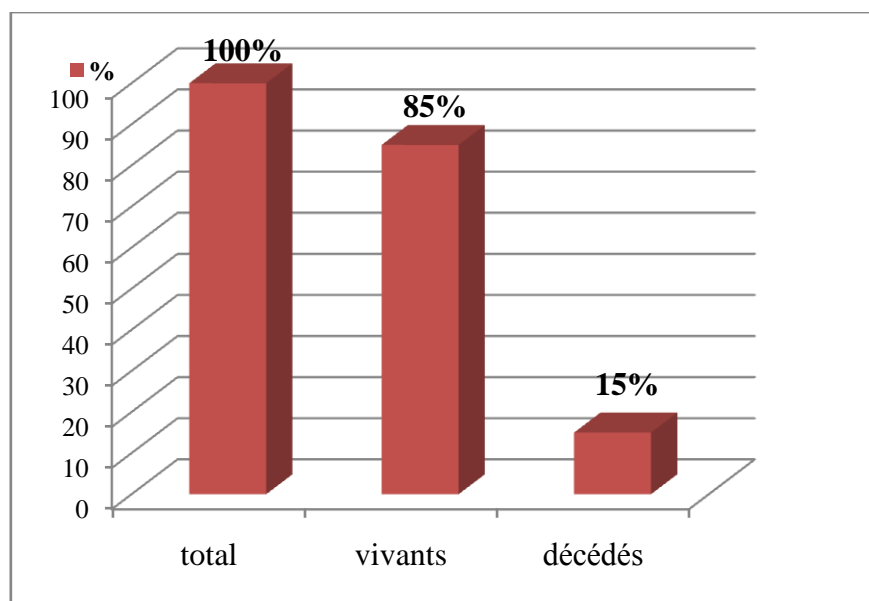


Fig.18. Répartition des patients selon la mortalité.

Le taux de mortalité dans le CCR d'après les dernières années a été réduit grâce au diagnostic précoce et à la progression thérapeutique, dans notre série, nous avons cités que la plupart des patients étaient vivants jusqu'au moment du Diagnostic avec un pourcentage de 85% avec une valeur de 15% des cas qui sont décédés. Le CCR représente 12% des décès par cancer, et se situe au deuxième rang de mortalité par cancer, derrière le cancer du poumon.

Le taux de mortalité a diminué depuis 1984, en rapport avec une amélioration de la prise en charge thérapeutique. La survie relative moyenne à 5 ans c'est élevée à 57% (Bous, 2013).

V.2. Analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier

La dernière décennie a débuté avec l'avènement, aux côtés du 5-fluoro-uracile, de deux anticancéreux cytotoxiques plus actifs dans le cancer colorectal métastatique (irinotécan et oxaliplatine). Elle s'est achevée avec celui de deux agents ciblant pour l'un l'angiogenèse (bevacizumab) et pour l'autre le récepteur du facteur de croissance épidermique (cetuximab). L'accès à ces cinq anticancéreux permet aux patients atteints de cancer colorectal métastatique de dépasser deux ans de survie médiane globale, et le cas échéant de rendre accessibles à une exérèse chirurgicale des métastases initialement non résécables, seul espoir de survie à long terme et de guérison. La complexité croissante de la stratégie thérapeutique de ces patients justifie une approche multidisciplinaire, guidée par des règles de bonne prescription (David et *al.*, 2007).

La variable étudiée au cours de l'analyse des données de survie est le délai de survenue de l'événement au cours du suivi.

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante (CT) permet d'améliorer la survie des malades en éradiquant les micros métastases non détectables par le bilan d'extension pré et peropératoire (Viguier et *al.*, 2003). Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques a été démontré pour les cancers coliques stade III et est devenue un standard. La chimiothérapie adjuvante par FUFOL pendant 6 mois diminue d'environ 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans (Moertel et *al.*, 1990 ; Haller et *al.*, 1996 ; O'Connell et *al.*, 1998).

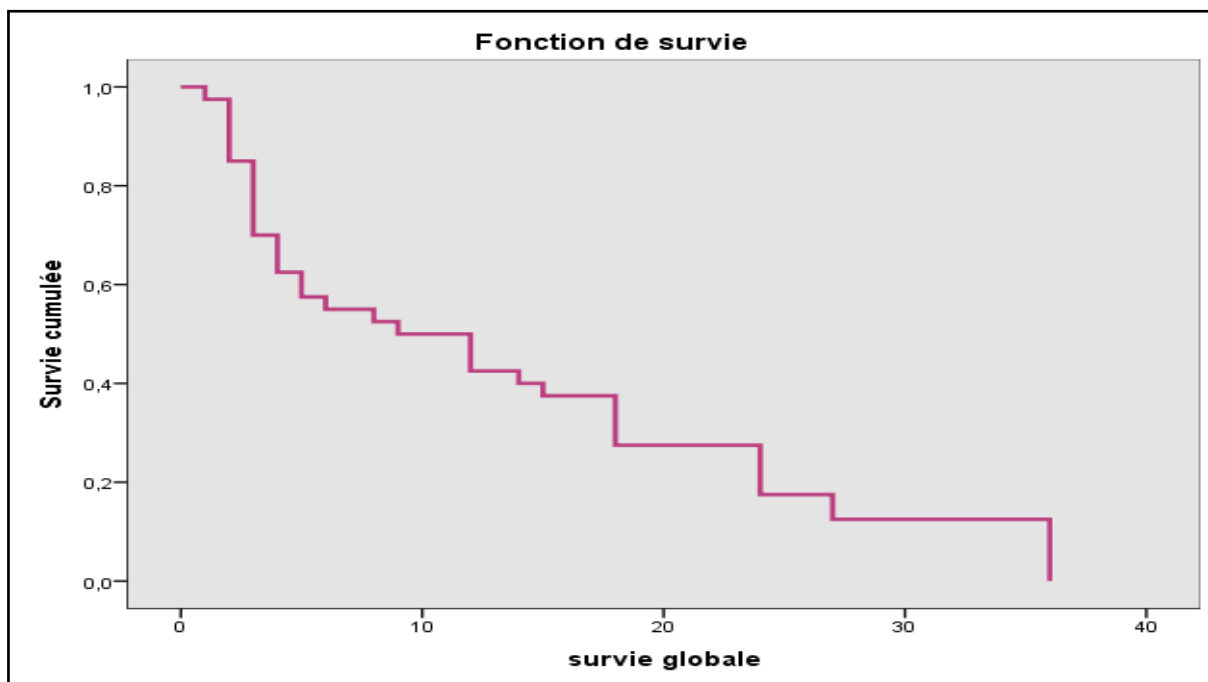


Fig.19. Survie globale chez 40 patients.

L'analyse uni variée de la survie en fonction du sexe féminin est retrouvait une corrélation très significative ($P= 0.005$), et en fonction du sexe masculin retrouvait une corrélation hautement significative ($p=0.0001$). De même en comparant la survie en fonction de l'âge, entre un groupe de patients moins de 50 ans et un groupe âgé plus de 50 ans. Le siège de la tumeur n'avait aucune différence significative sur la survie entre le haut, moyen et bas rectum affirmé que la survie à long terme était meilleure chez la femme par rapport à l'homme (Wied et *al.*, 1985 ; Chan et *al.*, 2010). Cette constatation n'était pas identifiée dans notre série puisque nous n'avons pas trouvé de différence significative de survie entre les deux sexes (figure 20).

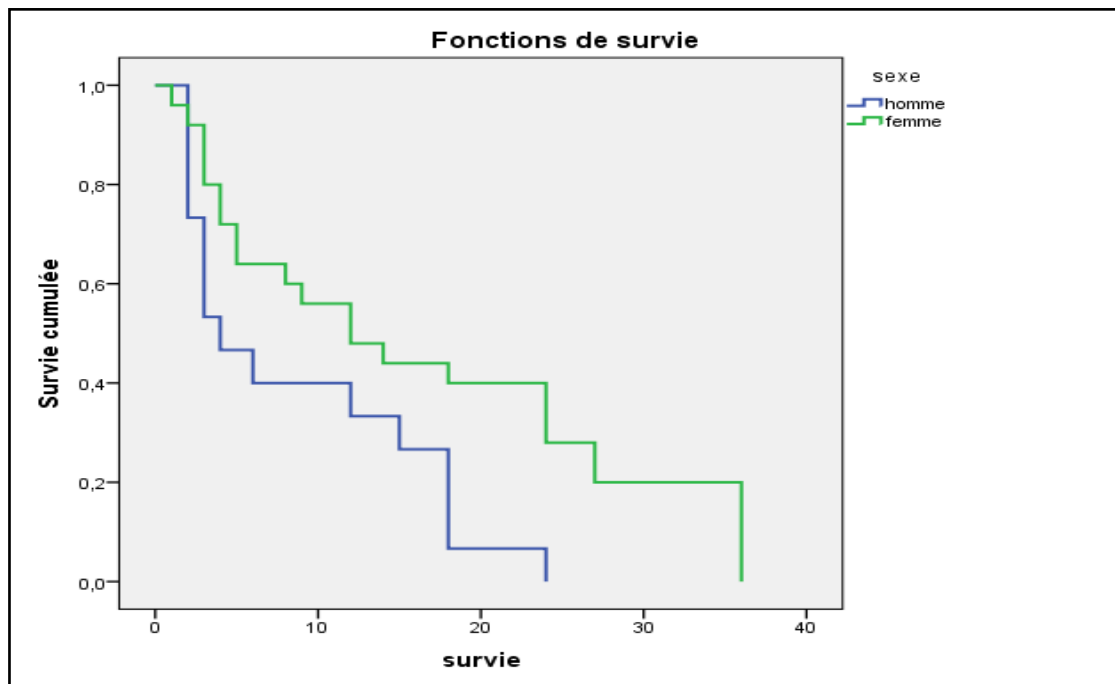


Fig.20. Survie en fonction du sexe.

La médiane de survie est de 6 quand l'âge des patients est de 20 à 40 ans avec un $p=0.0003$, donc la corrélation de la survie est hautement significatif.

La médiane de survie est de 5 quand l'âge des patients est de 41 à 60 ans avec un $p=0.2$, donc la corrélation de la survie est non significative.

La médiane de survie est de 18 quand l'âge des patients est de 61 à 80 ans avec un $p=0.0001$, donc la corrélation de la survie est hautement significatif.

Nos résultats sont compatibles à plusieurs études (Manfredi et *al.*, 2006 ; Hackl., 2014). Les métastases hépatiques étaient plus souvent détectées chez les groupes d'âge inférieurs par rapport aux les groupes plus âgés.

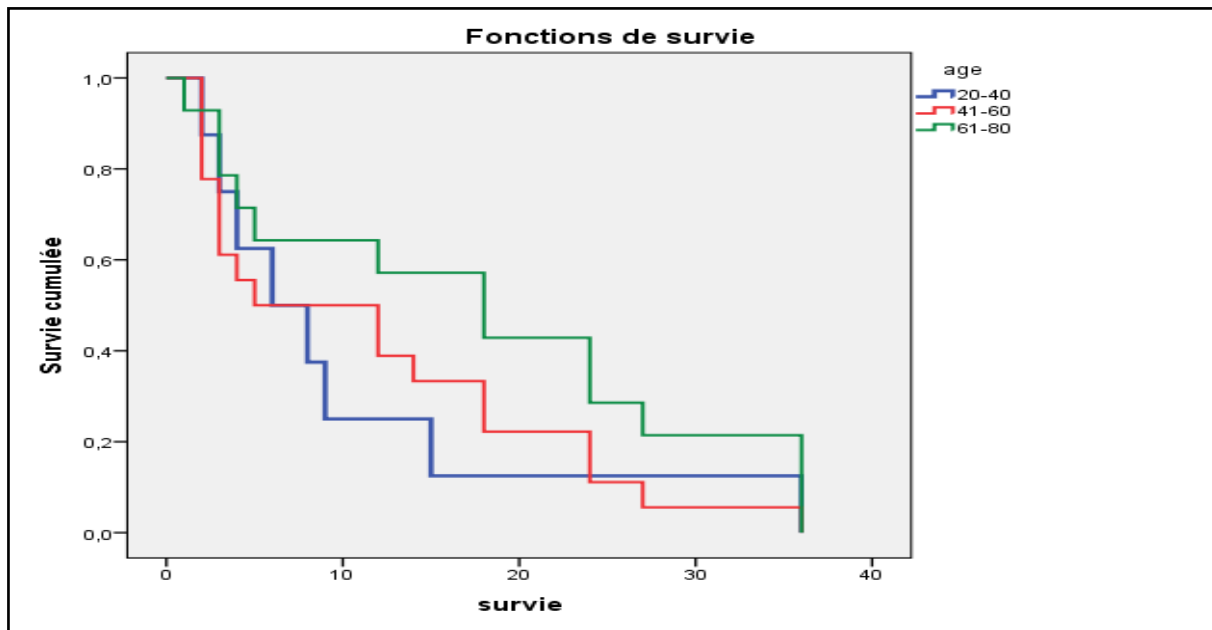


Fig.21. Survie en fonction d'âge.

La chimiothérapie adjuvante est considérée comme complète lorsque le nombre de cures atteint 6 cures pendant les 6 mois. Dobie et *al.*, 2006 se sont intéressés à l'analyse de la survie selon le nombre de cures reçus pour 3193 patients atteints par un cancer colique stade III traités par une chimiothérapie adjuvante. Ils ont objectivé que les patients qui ont reçu une chimiothérapie complète ont un risque de mortalité significativement moindre que les patients qui ont reçu une chimiothérapie incomplète. Dans notre série un nombre de cures inférieur à 6 était un facteur pronostique péjoratif sur la SG à 5 ans (figure 22).

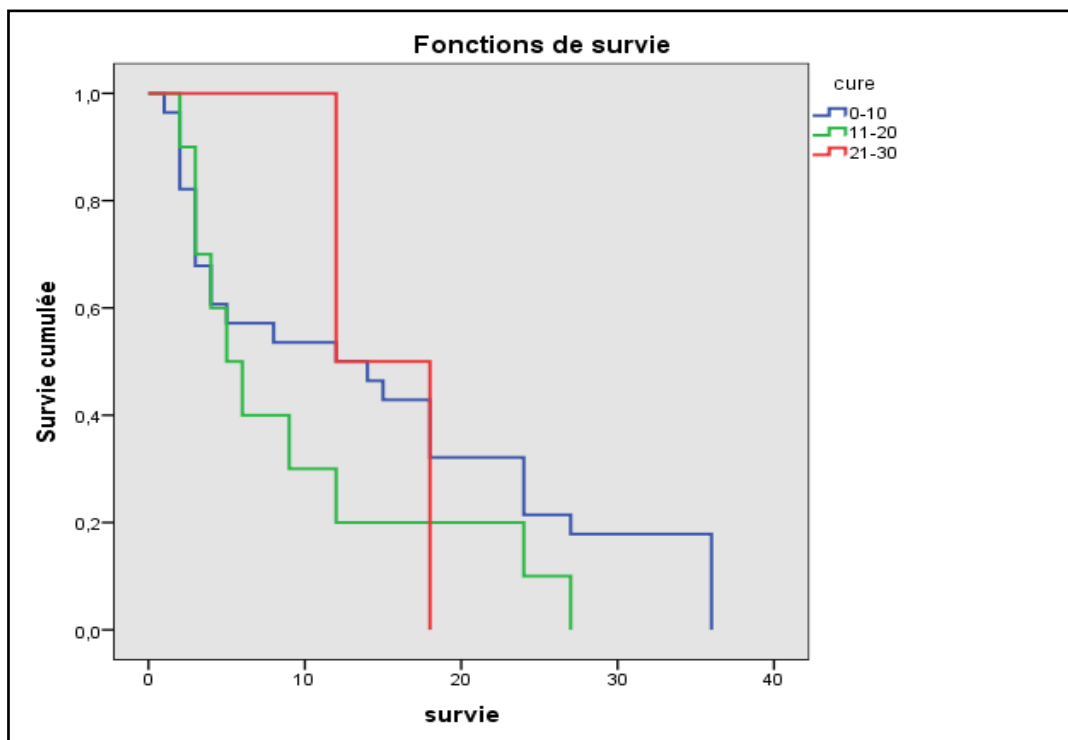


Fig.22. Survie en fonction de cure.

En ce qui concerne l'influence de l'envahissement ganglionnaire du CR sur la survie, des études ont confirmés cette influence sur la survie (Li et *al.*, 2006 ; Kendal ., 2006). Pour notre part

Le taux de survie à cinq ans des CCR est de l'ordre de 40 à 60%, et la principale cause de mortalité est la survenue de métastases (Abdalla et *al.*, 2004 ; Pawlik et *al.*, 2005). Celles-ci surviennent approximativement chez 50 à 60 % des patients atteints de CCR et sont exclusivement hépatiques dans environ 30 % des cas (Sugarbaker et *al.*,1999 ; Stangl et *al.*,2004 ;). La résection chirurgicale, éventuellement associée à des techniques de destruction locale (radiofréquence) reste le seul traitement curatif des métastases hépatiques de CCR.

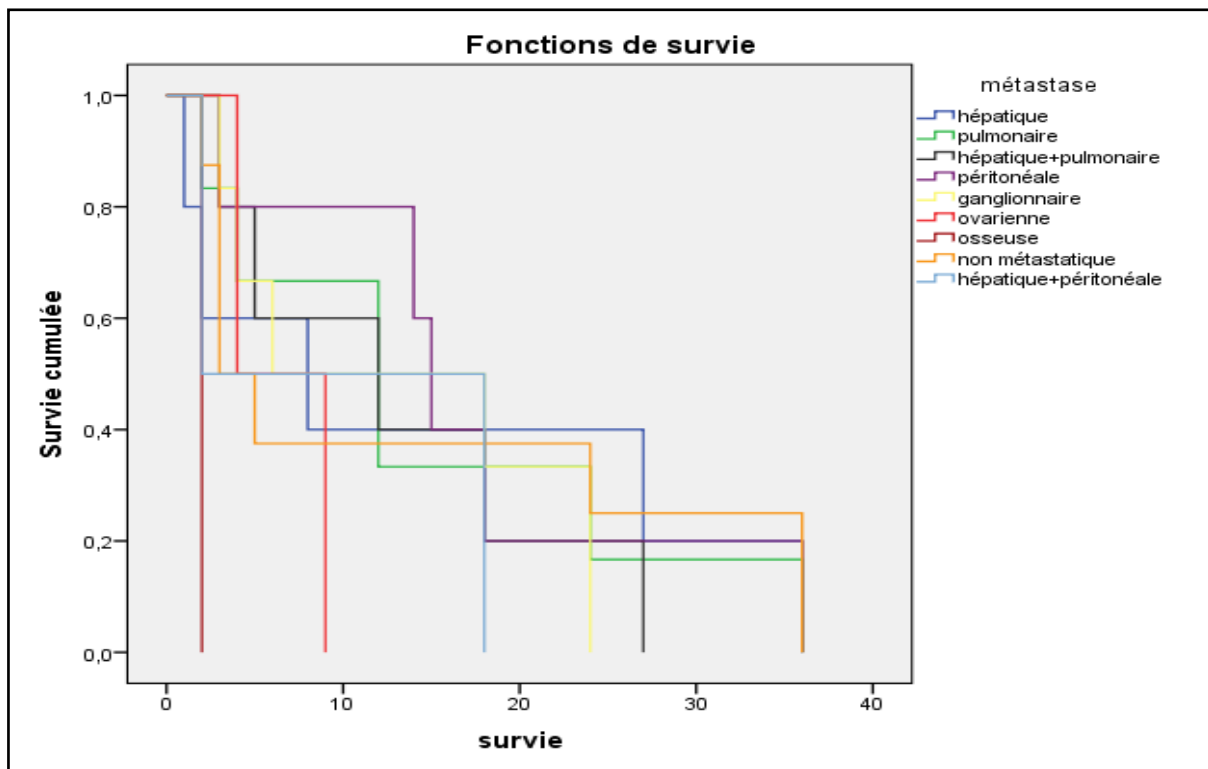


Fig.23. Survie en fonction de métastase.

VI. Examens biologiques (Bilans hépatiques)

Nous avons examiné la répartition d'hépto-toxicité en raison de l'effet de chimiothérapie au cours du traitement de CCR à base d'oxaliplatine, l'évaluation des différents paramètres hépatiques (bilirubine, TGO, TGP et PAL) a été effectuée, le Tableau (02) indique les résultats obtenus.

		la moyenne des valeurs des bilans hépatique chez 40 patients		teste student (P)	écart type	
bilans hépatiques	valeur normale	avant la 1ere cure de chimiothérapie	pendant la chimiothérapie		avant	pendant
[BT]	(2mg/l- 10mg/l)	6,82	10,1	0,0005	2,27	5,26
[TGO]	<38ul/l	28,2	56,63	0,01	9,11	32,59
[TGP]	<40ul/l	20,92	50,45	0,004	14,95	61,83
[PAL]	98ul/l- 279ul/l	162,17	266,57	0,004	85,31	210,58

Tableau.02. Variation des paramètres hépatiques avant et pendant la chimiothérapie.

VI.1. Bilirubine

L'évaluation de la moyenne de [BT] en fonction des séances de chimiothérapie est représentée dans la figure (24)

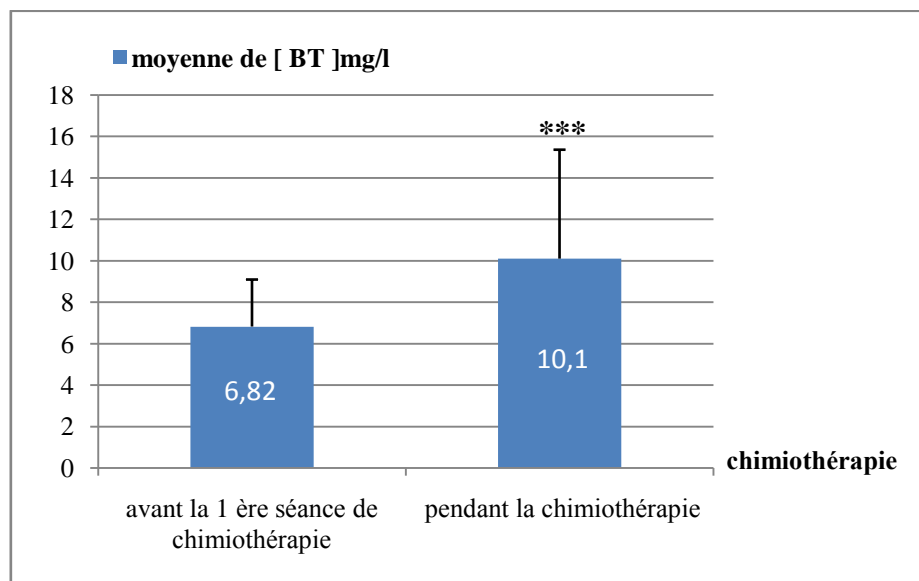


Fig.24. Variations des [BT] chez les 40 patients avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine.

Nous avons trouvé que le taux de BT avant la 1^{ère} séance de chimiothérapie a pris une valeur normale avec une moyenne de 6,82 mg/l, par contre pendant la chimiothérapie cette valeur s'est élevée à 10,10 mg/l.

La corrélation entre le taux de BT avant et pendant la chimiothérapie a été confirmé par l'existence d'une relation hautement significative (p=0.0005). Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du CCRM, le

taux de BT est 6 mg/l, chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique, le taux de la bilirubine est 13 mg/l dont les patients traités par l'oxaliplatine associé au 5-FU, par contre le taux de la bilirubine est 15 mg/l dont les patients traités par l'oxaliplatine seul (Aventis, 2015).

VI.2. ASAT (SGOT)

L'évaluation de la moyenne de [TGO] en fonction des séances de chimiothérapie, les résultats représentés dans la figure (25).

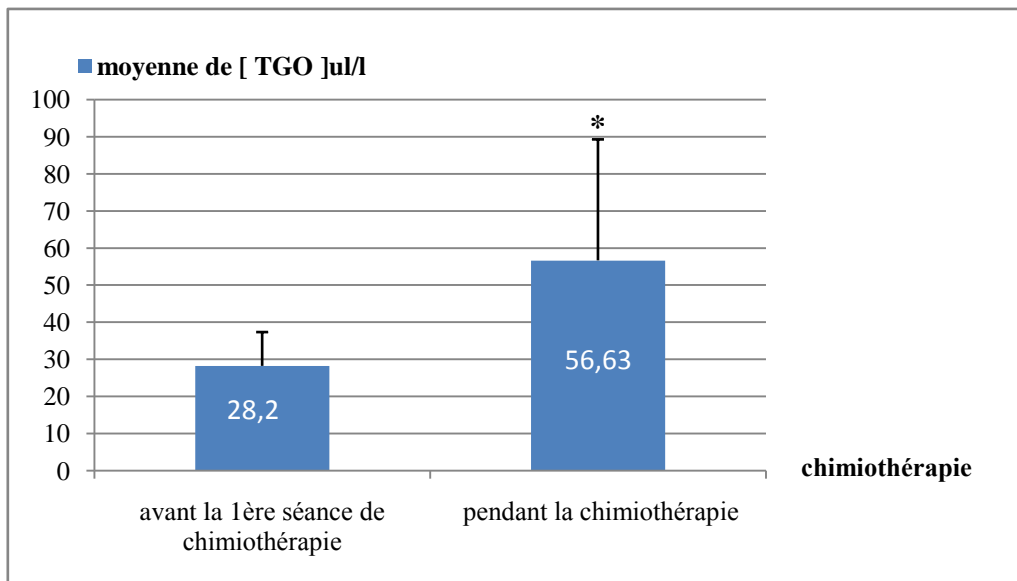


Fig.25. Variations des [TGO] chez les 40 patients avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine.

Nous avons remarqué que le taux de TGO analysé avant la 1^{ère} séance de chimiothérapie prend une valeur normale à moyenne de 28,2 et pendant la chimiothérapie prend une valeur plus élevée à moyenne de 56,63 chez les 40 patients.

L'évaluation du taux de TGO avant et pendant la chimiothérapie a démontré la présence d'une relation significative (p=0.01). Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique.

Selon les résultats présentés dans l'étude d'Aventis, il constate que le taux de SGOT est 17ul/l, chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique, le taux de SGOT est 53ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine associé au 5-FU, par contre le taux de SGOT est 57ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine seul (Aventis, 2015).

VI.3. ALAT (SGPT)

La figure (26) montre l'évaluation de la moyenne de [TGP] en fonction des séances de chimiothérapie réalisées.

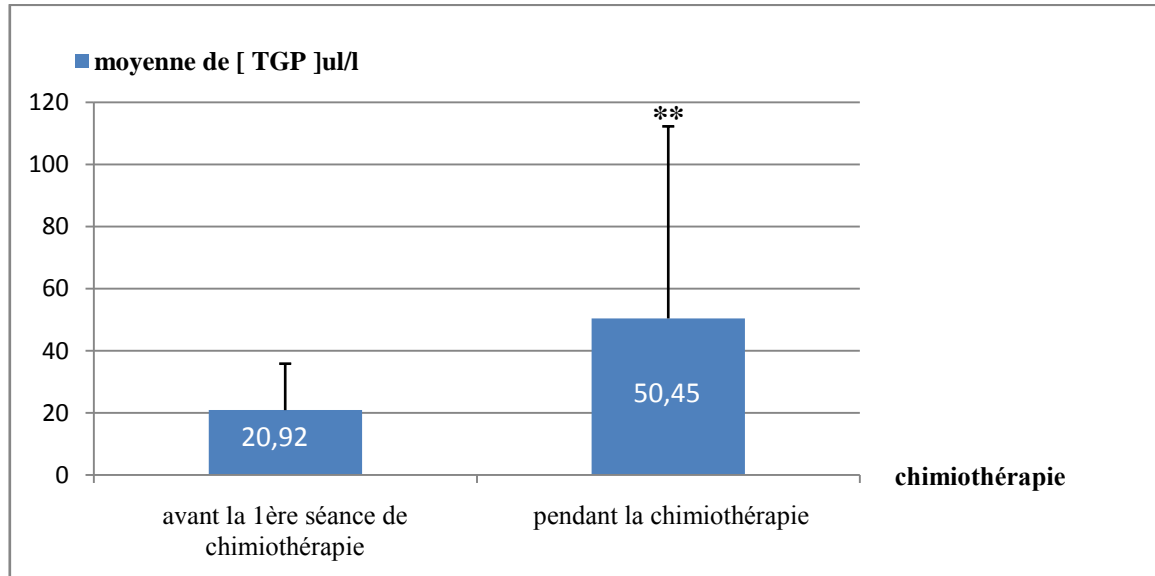


Fig.26. Variations des [TGP] chez les 40 patients avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine.

Nous avons observé que le taux de TGP avant la 1^{ère} séance de chimiothérapie a une valeur normale d'une moyenne de 20,92 ; pendant la chimiothérapie cette valeur s'est élevée avec une moyenne de 50,45 chez les 40 patients.

La corrélation entre le taux de TGP avant et pendant la chimiothérapie a été traduit par la présence d'une relation très significative ($p=0.004$), ces résultats sont en accord avec l'étude réalisée par Karoui et *al.*, 2006.

Cependant, nos résultats sont contraste avec l'étude de Sanofi, il trouve que les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du CCRM, leur taux de SGPT est de 6ul/l, et chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique, le taux de SGPT est 36ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine associé au 5-FU, par contre le taux de SGPT est 39ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine seul (Aventis, 2015).

VI.4. PAL

L'évaluation de la moyenne de [PAL] en fonction des séances de chimiothérapie, les résultats sont représentés dans la figure (27).

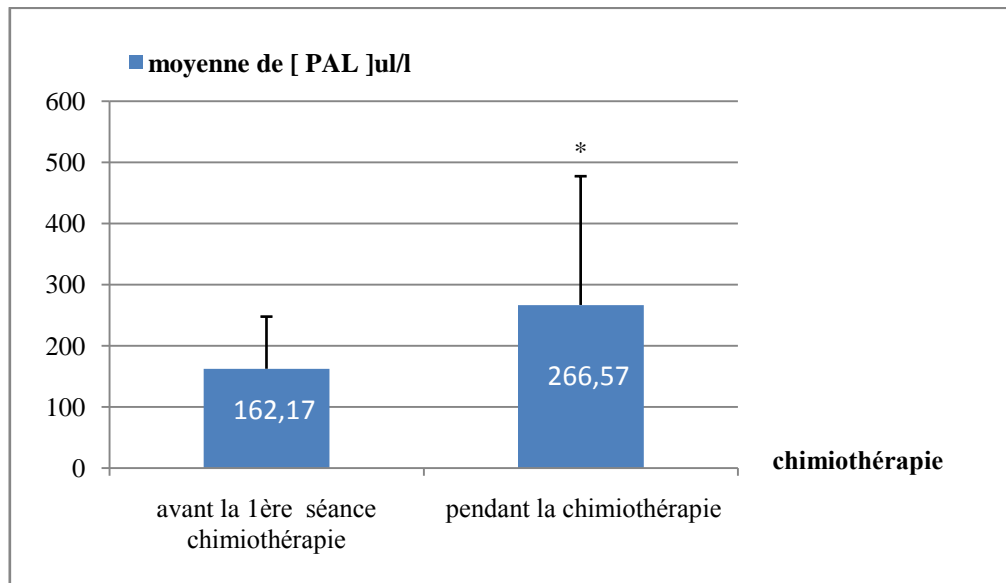


Fig.27. Variations des [PAL] chez les 40 patients avant et pendant la chimiothérapie de l'oxaliplatine.

Nous avons noté que le taux de PAL analysé avant la 1^{ère} séance de chimiothérapie a une valeur normale d'une moyenne de 162,17 et pendant la chimiothérapie ce taux s'est élevé avec une moyenne de 266,57 chez les 40 patients.

L'évaluation de rapport du taux de PAL avant et pendant la chimiothérapie a montré une relation très significative ($p=0.004$).

Ces résultats sont compatibles avec l'étude de Karoui, qu'il déclare qu'il y a une élévation progressive de la phosphatase alcaline (Karoui et *al.*, 2006) tandis que nos résultats ne sont pas compatibles avec l'étude d'Aventis qu'il constate les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, le taux de PAL est 16ul/l, chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique, le taux de PAL est 60ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine associé au 5-FU, par contre le taux de PAL est 60ul/l dont les patients traités par l'oxaliplatine seul (Aventis, 2015).

Selon les résultats obtenus à partir de l'évaluation de 04 marqueurs hépatiques chez 40 patients, nous avons conclu que la chimiothérapie à base d'oxaliplatine dans le traitement du CCR induit une augmentation généralement significative de ces paramètres conduisant ainsi à des lésions structurels ou/et des perturbations fonctionnelles au niveau du foie tout en provoquant une hépatotoxicité.

Récemment une nouvelle toxicité de l'oxaliplatine a été identifiée, l'analyse des hépatectomies pour des métastases hépatiques de CCR chez des patients ayant reçu une

chimiothérapie comprenant de l'oxaliplatine a mis en évidence des lésions sur le parenchyme hépatique non tumoral (Chaput, 2008).

Plusieurs études convergentes de pharmaco-épidémiologie ont permis d'incriminer l'oxaliplatine dans la survenue du syndrome d'obstruction sinusoidal (dilatation sinusoidale, maladie véno-occlusive, hyperplasie nodulaire régénérative) chez des patients porteurs d'un cancer du colon avec des métastases hépatiques (Biour, 2011).

Plusieurs études ont montré l'hépatotoxicité hépatique de l'oxaliplatine, responsable d'un Syndrome d'obstruction sévère des Sinusoïdes, retrouvé dans plus de 2/3 des cas après chimiothérapie néoadjuvante (Bilbault, 2017). Les altérations périsinusoïdales, incluant la dilatation et la congestion avec fibrose et occlusion veineuse, étaient présentes chez 78 % des 43 patients traités par oxaliplatine (Baumgaertner, 2010).

Conclusion

Au cours des dernières années, le CCR considéré le cancer le plus fréquent par rapport aux autres types de cancers chez les deux sexes malgré la progression et le développement du traitement.

Dans ce travail nous avons estimé la fréquence du CCR chez 40 individus suivant une chimiothérapie à base d'oxaliplatine au niveau d'hôpital Mohammed Seddik Ben Yahya dans la Wilaya de Jijel. Nous avons déterminé une prédominance du sexe féminin avec une moyenne d'âge de 50 ans, les antécédents personnels est le facteur de risque le plus fréquent avec une proportion de 69.77%. Bien que le symptôme révélateur le plus abondant est la réctorragie avec une localisation plus fréquente de tumeur primitive au colon soit 62.5%, sachant que la majorité des nos patients ont subi une intervention chirurgicale avant la chimiothérapie.

Nous avons constaté que le taux de mortalité des patients atteint de CCR a été diminué, et que la survie a été augmentée en appliquant le protocole de chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Cette chimiothérapie est considérée comme l'étalon d'or du traitement du CCR, malgré ces avantages de ce traitement, nos résultats ont confirmé que l'oxaliplatine à un effet hépatotoxique qui se traduit par une augmentation significatif du taux des paramètres hépatique.

Nous espérons de créer une nouvelle approche thérapeutique au cours de la prochaine décennie qui doit être assuré la qualité de vie et améliorer la survie des patients au même temps éviter les effets toxique de l'oxaliplatine.

ETABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER

Mohamed Seddik Ben Yahia

Jijel

Unité d'Oncologie Médicale

Jijel le :

Dr

Protocole XELOX.

Nom :

Prénom :

Age :

NO dossier :

Prémédication :- méthylprédnisolone 80mg

-Oméprazol 1 amp

-ondansetron 8mg.

} Dans 250cc SGI
} 30 min Avant
Chimiothérapie.

Capécitabine cp 500 mg 2000mg/m2soit

comprimés.

1 amp Mg++ en IVL

Oxaliplatine 200 mg /m2 soit

Dans 250cc SGI à passer dans 120 min.

2 ampoules Mg++ dans 250 cc SGI à passer après oxaliplatine.

Rinçage avec 50 cc SSI après chaque injection de produit.

Dr

Liste des Références

Bibliographique

- Abbes A**, Rechreche H, Brinet R, Boulkhiout S, Souilah N, Benali M. Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in jjel provence (algeria). *Fundam Appl Sci*, 2018;10(1):59-82.
- Abdalla EK**, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004;239:818-25; discussion 825-17.
- Abid L**. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *J Afr Cancer*, 2009;1(2):98-103.
- Adam R**, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*, 2012;17(10):39-1225.
- Anca A**, Frei A, Ali-El-Wafa A, Kessler-Brondolo V, Dorta G. Dépistage du cancer colorectal : surveillance après résection de polypes coliques ou d'un cancer colorectal. *Revue Médicale Suisse*, 2008;224-229.
- Aparicio T**. Carcinogenèse colique, données fondamentales. *Gastro-entérologie*, 2007;1-13.
- Aventis S**. Monographie de produit : Eloxatin®. Canada Inc Québec, 2015;1-76p.
- Aykan NF**, Yalçın S, Serdar Turhal N, Özdoğan M, Demir G, Özkan M, Yaren A, Camci C, Akbulut H, Artaç M, Meydan N, Uygun K, Işıkdoğan A, Ünsal D, Özyılkan Ö, Arıcan A, Seyrek E, Tekin SB, Manavoğlu O, Özet A, Elkıran T, Dişçi R. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Turk J Gastroenterol*, 2015;26:145-53.
- Azevedo MI**, Pereira AF, Nogueira RB, Rolim FE, Brito GA, Wong DV, Lima-Júnior RC, Ribeiro RA, Vale ML. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Molecular Pain*, 2013;9:1-14.
- Baumgaertner I**, Ratzu V, Vaillant JC, Hannoun L, Poynard T, André T. Toxicité hépatique de la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique: revue de la littérature. *Bull Cancer*, 2010;97:559-569.
- Benton MC**, Lea RA, Macartney-Coxson D, Bellis C, Carless MA, Curran JE, Hanna M, Eccles D, Chambers GK, Blangero J, Griffiths LR. Serum bilirubin concentration is modified by UGT1A1 Haplotypes and influences risk of Type-2 diabetes in the Norfolk Island genetic isolate. *BMC Genetics*, 2015;16:1-15.
- Bilbault F**. Prise en charge des patients opérés de métastases hépatiques de cancers colorectaux. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine. Université Henri Poincaré Nancy 1, 2010;217p.
- Binefa G**, Rodríguez-Moranta F, Teule À, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *WGJ*, 2014;20:6786-6808.
- Biour M**. Hépatotoxicité médicamenteuse, quoi de neuf ?. *Hepato-Gastro*, 2011;18:480-484.

- Bouché O**, Scaglia E, Lagarde S. Pré-requis avant la mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal. *Post'U*, 2009;30-46.
- Bous A**. Facteurs de non-participation au dépistage organisé du cancer colorectal: point de vue des patients en haute-normandie. Thèse pour le doctorat en médecine. Université Rouen, 2013;148p.
- Broomand A**, Jerremalm E, Yachnin J, Ehrsson H, Elinder F. Oxaliplatin neurotoxicity – no general ion channel surface-charge Effect. *Negative results in biomedicine*, 2009; 8:1-8.
- Chan KK**, Dassanayake B, Deen R, Wickramarachchi RE, Kumarage SK, Samita S, Deen KI. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. *World J SurgOncol*, 2010;8:82.
- Chaput U**. Syndrome d'obstruction sinusoïdale après chimiothérapie adjuvante par Folfox. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2008;32:992-994.
- Cottet V**, Pariente B, Nalet A, Lafon J, Milan C, Olschwang S, Bonaiti-Pellié C, Faivre J. Dépistage coloscopique des parents au premier degré de patients présentant de grands adénomes: risque accru de tumeurs colorectales. *Gastro*, 2007;133,1086-1092.
- Courcault E**. Prévention des effets secondaires de l'oxaliplatine par une approche pharmacogénétique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université d'Angers, 2012;69p.
- Darré T**, Amégbor K, Bagny A, Sewa E, Tchangai B, Sakiye A, Allasani F, Bouglouga, Lawson AL, Napo-Koura G. Profil histo-épidémiologique des cancers colorectaux au Togo. *Afr Hépatol Gastroentérol*, 2014;8:226-229.
- Denis B**. Occlusion intestinale et cancer abdomino-pelvien évolué. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002;26:372-385.
- Descôteaux C**. Développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins. Thèse pour l'obtention de doctorat en biologie cellulaire et moléculaire. Université du Québec à Trois-Rivières, 2013;231p.
- Desjardin M**. Facteurs de risque et impact clinique de l'hépatotoxicité des chimiothérapies dans le cancer colorectal métastatique. Thèse Pour L'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine, 2014;77p.
- Dobie SA**, Baldwin LM, Dornitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W. Completion of therapy by medicare patients with stage III colon cancer. *Natl Cancer Inst*, 2006;98:610-619.
- Eisenhardt MF**, Huwe F, Dotto ML, Severo C, Fontella JJ, De Moura Valim AR, Da Rosa HT, Reuter CP, Possuelo LG. Clinical and epidemiological evaluation of patients with colorectal cancer from Rio Grande do Sul. *Coloproctol*, 2012;32:136-143.
- Fadlouallah M**, Benzoubeir N, Errabih I, Krami HE, Ahallat M, Ouazzani L, Ouazzani H. Le cancer colorectal chez le sujet jeune : à propos de 40 cas. *J. Afr*, 2010;2:112-115.

- Faivre J**, Lepage C, Viguier J. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2009;33:660-671.
- Fazeli MS**, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *MJIRI*, 2015;29.171:1-23.
- Ferron M**, Praz F, Pocard M. Génétique du cancer colorectal. *Annales de chirurgie*, 2005;130 :602-607.
- Finzi J**, Morel D, Belorgey C. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/état des lieux et enjeux, 2016;1-82.
- Gray H**. Anatomie du corps humain. Great Books Online,1918;1821-1865.
- Ha RK**, Han KS, Sohn DK, Kim BC, Hong CW, Chang HJ, Hyun JH, Kim MJ, Park SC, Oh JH. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *ASTR*, 2017; 93(5): 266–271.
- Hackl C**, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: aten-year population based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 2014;14:810.
- Haller DG**, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisol adjuvant therapy for colon cancer: preliminary results of int-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996;15:211.
- Hamdi Cherif M**, Serraino D, Mahnane A, Slimane Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, Cherka D, Rakeb M, Kara L, Ayat A, Birri S, Virdone S. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria,1986-2010: an observational study. *BMC Cancer*, 2014;14:1-8.
- Heron JF**. La chimiothérapie. *Cancérologie générale* polycopié chapitre 9. Faculté de médecine de Caen France, 2003;34p.
- Hsu HC**, Chou WC, Shen WC, Wu CE, Chen JS, Liao CT, Lin YC, Yang TS. Efficacy Of Postoperative Oxaliplatin- Or Irinotecan-Based Chemotherapy After Curative Resection of Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, 2013;33:3317-3326.
- Husson MC**. Médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition). Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Dossier, 2001;427p.
- Irving MH**, Catchpole B. Anatomy and physiology of the colon, rectum and anus. *BMJ*, 1992;304:1106-1108.
- Jayasekeran V**, Holt B, Bourke M. Normal adult colonic anatomy in colonoscopy. *Elsevier* ,2012;390-392.
- Julié C**, Benoist S. Les Toxicités hépatiques induites par les chimiothérapies. *Hepato-gastro et oncologie digestive*, 2010;25-30.
- Karoui M**, Penna C, Hashem MA, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of preoperative pchemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* ,2006;243:1-7.

- Kendal WS.** Lymph node-based prognostics: limitations with individualized cancer treatment. *Am ClinOncol*, 2006;29(3):298-304.
- Kolligs F.** Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visc Med*, 2016;32:158-164.
- Kuipers EJ,** Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, Van de Velde CJ H, Watanabe T. Colorectal cancer. Author manuscript, 2016;1-51
- Leuraud K,** Jezewski-Serra D, Salines E. Évaluation épidémiologique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Institut de veille sanitaire, 2006;32p.
- Li CS,** Wan D-S, Pan ZZ, Zhou ZW, Chen G, Wu XJ, Li LR, Lu ZH, Ding PR, Li Y. Multivariate prognostic analysis of patients with low and middle rectal cancer after curative resection. *Ai Zheng*, 2006;25(5):587-90.
- Li X,** Lin Z, Zhang B, Guo L, Liu S, Li H, Zhang J, Ye Q. β -elemene sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin by preventing oxaliplatin-induced degradation of copper transporter 1. *Scientific Reports*, 2016;1-12.
- Lièvre A,** Laurent-Puig P. Intérêt des facteurs biologiques dans la prise en charge du cancer colorectal. *Hépto-Gastro*, 2005;12:169-179.
- Lu RN,** Yang S, Wu H M, Long Zheng X. Unconjugated bilirubin inhibits proteolytic cleavage of von willebrand factor by adamts13 protease. *J Thromb Haemost*, 2015;13:1064-1072.
- Malka D,** Boige V, Ducreux M. Cancer colorectal métastatique : stratégie thérapeutique. *Hépto-Gastro*, 2007;14:13-29.
- Mallem D.** Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna étude épidémiologique clinique et thérapeutique. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales. Université de Batna El Hadj Lakhdar, 2010;280p.
- Manfredi S,** Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 2006;244(2):254-9.
- Mannelli LC,** Pacini A, Corti F, Boccella S, Luongo L, Esposito E, Cuzzocrea S, Maione S, Calignano A, Ghelardini C. Antineuropathic profile of N-palmitoylethanolamine in a rat model of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Pone*, 2015;1-24.
- Margetis N,** Kouloukoussa M , Pavlou K , Vrakas S , Mariolis-Sapsakos T. K-ras mutations as the earliest driving force in a subset of colorectal carcinomas. *In vivo*, 2017;31:527-542.
- Mármol I,** Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int.J.Mol.Sci*, 2017;18,197:1-39.
- Matalon SA,** Mamon HJ, Fuchs CS, Doyle LA, Tirumani SH, Ramaiya NH, Rosenthal MH. Anorectal Cancer: Critical Anatomic and Staging Distinctions that affect use of radiation therapy. *LG*, 2015;35:1-18.

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl Med*, 1990;322:352-358.

Monassier L. Chapitre 22: chimiothérapie anticancéreuse. Strasbourg pharmacologie dcm3 «les anticancéreux», 2012;30p.

O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A. Prospectively randomised trial of post operative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *Clin Oncol*, 1998;16:295-300.

Parente S. Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotype KRAS en Lorraine. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancy1, 2010;129p.

Park JH, Chae J, Roh K, Kil EJ, Lee M, Auh CK, Lee MA, Yeom CH, Lee S. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via TRPA1 Stimulation in Mice dorsal root ganglion is correlated with aluminum accumulation. *Pone*, 2015;1-20.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, 2005 ; 241:715-22, discussion 722-14.

Pfotzer A. Education thérapeutique autour du xeloda® dans le cadre du cancer colorectal métastatique et mise en place d'un fichier de suivi personnalisé informatisé mutualisé. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Thèse pour le diplôme d'état De Docteur En Pharmacie. Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2013;121p.

Piard F, Martin L, Chapusot C, Ponnelle T, Monges G. Nouveaux facteurs histopronostiques du cancer colorectal. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002;26:62-73.

Pocard M, Gallot D, Rycke Y, Malafosse M. Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterol clin biol*, 1997;21:955-959.

Raisch J. Piste infectieuse à Escherichia coli toxigènes dans le cancer colorectal. Thèse Pour l'obtention du grade de Docteur d'Université d'Auvergne, 2014;384p.

Renn CL, Carozzi VA, Rhee P, Gallop D, Dorsey SG, Cavaletti G. Multimodal assessment of painful peripheral neuropathy induced by chronic oxaliplatin-based chemotherapy in mice. *Molecular pain*, 2011;7:1-13.

Sedrati Y. Cancer colorectal étude descriptive (à propos de 162 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2013;136p.

Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 2004;343:1405-10.

Sugarbaker PH, Arvil DS, Alderman R, Chang D, Gary DE, Jesus Esquivel, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and Mortality Analysis of 200 Treatments With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy Using the Coliseum Technique. *Annals of Surgical Oncology*, 1999;6:790.

Sugarbaker PH. Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver. *Radiology*, 1990;174:621-6.

Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De calan L, Danquechin Dorval E. *Encycl Méd Chir, Gastro-entérologie*, 2003;9-10 18p.

Viguier J. Mise en place du dépistage du cancer colorectal en France : état d'avancement et perspectives. *Hépto-Gastro*, 2008;15:8-13.

Vogel ME, Idelman G, Konaniah ES, Stephen D, Zucker MD. Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by inhibiting endothelial vcam-1 and icam-1 signaling. *American Heart Association*, 2017 ;1-18.

Wang S, Zhang H, Scharadin TM, Zimmermann M, Hu B, Pan A W, Vinall R, Lin T Y, Cimino G, Chain P, Vuyisich M, Gleasner C, Mcurry K, Malfatti M, Turteltaub K, White R V, Pan C X, Henderson P T. Molecular dissection of induced platinum resistance through functional and gene expression analysis in a cell culture model of bladder cancer. *Pone*, 2016;1-18.

Werner C, Giostra E. Elevation des tests hépatiques. Service de médecine de premier recours HUG-DMCPRU. Université de Genève, 2013;8p.

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(5):333-5.

Winder C, Stacey N. Occupational toxicology. 2nd Edition CRC press Boca raton london New york Washington, 2005;633p.

Yang J, Du X, Li S, Wang B, Wu Y, Chen Z, Lv M, Shen Y, Wang X, Dong D, Li D, Wang F, Li E, Yi M, Yang J. Characteristics of differently located colorectal cancers support proximal and distal classification: A population-based study of 57,847 Patients. *Pone*, 2016;1-12.

Présenté par : KHIDER Amal BOUAOU Selma	Encadreur: Mme ABBES Arbia
Thème Etude de Survie et Hépatotoxicité d'Oxaliplatine chez une Population atteinte de Cancer Colorectal dans la Wilaya de Jijel	
Résumé <p>Plusieurs études épidémiologiques et rétrospectives réalisées pour savoir la fréquence et la progression du cancer colorectal (CCR). Ce type de cancer représente un réel problème de santé dans la population Algérienne. Ce travail repose sur une analyse rétrospective et prospective sur 40 patients (15 homme et 25 femme) atteints du CCR à l'hôpital Mohammed Seddik Benyahya dans la Wilaya de Jijel pendant une période de 5 ans (2014 - 2018).</p> <p>Nos résultats ont révélé une prédominance féminine avec un sexe ratio 1.66. La tranche d'âge la plus touchée était entre 40-60 ans. Nous avons constaté que la chimiothérapie à base d'oxaliplatine est le traitement idéale pour améliorer l'état générale des patients et réduit le taux de mortalité.</p> <p>Nos résultats ont confirmé que l'oxaliplatine avait un effet hépatotoxique traduit par une augmentation significative des taux du paramètres hépatique (bilirubine, ASAT, ALAT et PAL). Cette étude suggère que l'application de la chimiothérapie à base d'oxaliplatine pris deux aspects opposant l'un curatif par l'amélioration de la survie, l'autre était toxique par l'altération des différents marqueurs biologiques au niveau moléculaire et cellulaire.</p> <p>Mots clés : cancer colorectal, oxaliplatine, chimiothérapie, hépatotoxicité, épidémiologie, paramètres hépatique</p>	
Abstract <p>Several epidemiological and retrospective studies carried out to know the frequency and progression of colorectal cancer (CRC). This type of cancer represents a real health problem in the Algerian population. This work is based on a retrospective and prospective analysis of 40 patients (15 men and 25 women) with CRC at the Mohammed Seddik Benyahya Hospital in the Jijel Wilaya for a period of 5 years (2014-2018).</p> <p>Our results revealed a female predominance with a sex ratio 1.66. The most affected age group was between 40-60 years old. We found that oxaliplatin-based chemotherapy is the ideal treatment to improve the general condition of patients and reduce the mortality rate.</p> <p>Our results confirmed that oxaliplatin had a hepatotoxic effect resulting in a significant increase in liver parameters (bilirubin, ASAT, ALT and PAL). This study suggests that the application of oxaliplatin-based chemotherapy has two aspects. In contrast, the one was curative by the improvement of survival, the other was toxic by the alteration of the different biological markers at the molecular and cellular level.</p> <p>Key words: colorectal cancer, oxaliplatin, chemotherapy, hepatotoxicity, epidemiology, liver parameters</p>	
<p style="text-align: right;">المخلص</p> <p>أجريت العديد من الدراسات الوبائية وبأثر رجعي لتحديد وتيرة وتطور سرطان القولون والمستقيم (س س ر)، هذا النوع من السرطان يمثل مشكلة صحية حقيقية لدى السكان الجزائريين. ويستند هذا العمل على تحليل بأثر رجعي و محتمل ل 40 مريض مصابين ب س س ر (15 رجلا و 25 امرأة) في مستشفى محمد الصديق بن يحي بولاية جيجل خلال مدة 5 سنوات (2014 - 2018).</p> <p>كشفت النتائج التي توصلنا إليها أن أغلبية المصابين إناث مع نسبة جنس تساوي 1.66 ، و الفئة العمرية الأكثر تضرراً بين سن 40-60 سنة. و لقد وجدنا أن العلاج الكيميائي القائم على اوكزالبلاتين هو العلاج المثالي لتحسين الحالة العامة للمرضى و تخفيض معدل الوفيات.</p> <p>أكدت النتائج التي توصلنا إليها أن اوكزالبلاتين له تأثير سام على الكبد يترجم بزيادة كبيرة في مستوى المؤشرات الكبدية (البيليروبين، AST، ALT و PAL). تشير هذه الدراسة أن تطبيق العلاج الكيميائي القائم على اوكزالبلاتين يأخذ جانبين متعارضين ، احدهما علاج شافي من خلال تحسين وتيرة مدى الحياة ، و الآخر سام عن طريق تغيير مختلف المؤشرات البيولوجية على المستوى الجزيئي والخلوي.</p> <p>كلمات البحث: سرطان القولون والمستقيم، والعلاج الكيميائي، اوكزالبلاتين، التسمم الكبدى، علم الأوبئة، المؤشرات الكبدية.</p>	