

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE RECHERCHE

PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA NUTRITION

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du

Diplôme de Master

Option

Alimentation et Nutrition

Présentée par

Nabila HAMIDI

**STRESS OXYDATIF ET PROFIL NUTRITIONNEL CHEZ UNE POPULATION
ATTEINTE DE CANCER COLORECTAL
DANS LA REGION DE TLEMCEM**

Soutenu le 21/09/ 2014, devant la commission d'examen composée de :

BELYAGOUBI L.

Président (Université de Tlemcen)

BADID N.

Encadreur (Université de Tlemcen)

MEDJDOUB A.

Examinatrice (Université de Tlemcen)

ELAFFIFI M.

Examineur (Université de Tlemcen)

À MES CHERS PARENTS et MES SŒURS (SARRA, NOURELHOUDA ET ESSMA)

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

TABLE DES MATIERES

	P.
REMERCIEMENTS	i
LISTE DES FIGURES	ii
LISTE DES TABLEAUX	iii
LISTE DES ABREVIATIONS	v
RESUME	iv
ABSTRACT	vii
INTRODUCTION	1
ETAT ACTUEL DU SUJET	
I. Le cancer Colorectal	3
I.1. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal.....	3
I.2. Processus biologique de la cancérisation colique.....	5
I.3. Vascularisation tumorale.....	5
I.4. Classification histologique de cancer colorectal.....	6
II. Facteurs de risque au cancer Colorectal	6
II.1. Histoire familiale et mutation génétique.....	6
II.2. Facteurs sanitaires, environnementaux et sociodémographiques.....	7
II.2.1. Le rayonnement ionisant.....	7
II.2.2. Les maladies bénignes de cancer colorectal.....	7
II.2.3. L'âge.....	7

II.2.4. Le sexe.....	9
II.2.5. Facteurs liés aux habitudes de vie nutrition.....	9
II.2.5.1. Aliment et nutriments.....	9
II.2.5.1.1. La consommation des fruits et des légumes.....	9
II.2.5.1.2. Le rôle des produits laitiers dans l'étiologie du cancer du côlon.....	10
II.2.5.1.3. Viande, volaille et poisson.....	10
<i>II.2.5.1.4. Les micronutriments.....</i>	11
II.2.6. Activité physique et cancer colorectal.....	11
II.2.7. Obésité et cancer colorectal.....	12
II.2.8. Comportement sédentaire et cancer.....	12
III. Systèmes oxydants et systèmes antioxydants.....	13
III.1. Origine du stress oxydant.....	13
III.2. Les radicaux libres de la biologie.....	13
III.3. Rôle pathologique des RL sur les biomolécules.....	14
III.3.1. Les lipides.....	15
III.3.2. L'ADN.....	15
III.3.3. Les protéines.....	15
III.4. Systèmes de défense antioxydants.....	17
III.4.1. Systèmes enzymatiques (Défenses physiologiques contre le stress oxydatif cellulaire.....	17

III.4.1.1. Enzymes responsables de la dismutation de l'ion superoxyde : les superoxydes dismutases.....	17
III.4.1.2. Enzymes agissant sur les peroxydes.....	17
III.4.2. Systèmes non enzymatiques.....	19
III.4.2.1. La vitamine E.....	19
III.4.2.2. La vitamine C.....	19
III.4.2.3. Les caroténoïdes.....	19
III.4.2.4. L'acide urique.....	19
III.4.2.5. les oligoéléments.....	20
III.4.2.5.1. Le sélénium.....	20
III.4.2.5.2. Le cuivre.....	20
III.4.2.5.3. Le zinc.....	20

MATERIEL ET METHODES

I. population étudiée	21
I.1. Recrutement des cas et des témoins	21
I.2. Recueil de l'information sur le cancer colorectal et les caractéristiques de la population étudiée	21
I.2.1. Questionnaire de base	21
I.2.2. Activité physique	22
I.2.3. Considérations éthiques	23
II. Les données alimentaires	23
II.1. Journal alimentaire	23

II.2. Questionnaire de fréquence de consommation	24
III. Recueil des données biologiques	24
III.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons	24
IV. Marqueurs du Stress oxydatif	24
IV.1. Détermination des activités des enzymes antioxydantes plasmatiques	24
IV.1.1. Dosage de l'activité de la catalase	24
IV.1.2. Dosage de l'activité du Glutathion plasmatique	25
IV.2. Marqueurs biologiques du stress oxydant	25
IV.2.1. Mesure des teneurs en protéines carbonylées	25
IV.2.2. Mesure de la teneur en malonalaldéhyde	26
V. Gestion des données et analyse statistique.....	26

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Description de la population étudiée	27
I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	27
I.2. Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée	33
I.3. Facteurs prédictifs aux cancers colorectaux.....	33
II. Consommation alimentaire	35
II.1. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les témoins et chez les cancéreux.....	35
II.2. Apport calorique total et consommation calorique journalière des micronutriments chez les témoins et les cancéreux.....	36
II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les témoins et les	40

cancéreux	
II.4. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les témoins et les cancéreux.....	40
II.5. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux.....	42
III. Détermination des altérations métaboliques.....	44
III.1. Marqueurs de statut oxydant/antioxydant chez les cas et les témoins.....	44
III.1.1. La teneur plasmatique en protéines carbonylées (PC) chez les témoins et les cas.....	44
III.1.2. La teneur plasmatique en Malonaldialdéhyde (MDA) chez les témoins et les cas.....	44
III.1.3. La teneur érythrocytaire de la catalase chez les témoins et les cas.....	44
III.1.4. La teneur plasmatique en glutathion (GPX) chez les témoins et les cas.....	45
CONCLUSION GENERALE.....	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
ANNEXE	59

REMERCIEMENTS

Le présent travail a été réalisé au niveau de la wilaya de Tlemcen, à l'Etablissement Populaire de la Santé à Maghnia (EPS) et au Centre Hospitalier à Hennaya, et, au Laboratoire de Recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition de la Faculté des Sciences de la Nature.

*La réalisation de ce travail a été sous la direction de M^{lle} **BADID NAIMA** ; Maitre de Conférences au département de Biologie à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'université **ABOU BAKR BEL KAID DE TLEMCEN**.*

*Avant tout, je remercie **DIEU** le tout puissant de m'avoir accordée la force et le courage pour réaliser ce modeste travail, atteindre mon but et réaliser ainsi un rêve.*

*Mes vifs remerciements et ma profonde gratitude s'adressent à ma promotrice mademoiselle **BADID NAIMA**, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son dévouement, ses précieux conseils, ses encouragements, sa patience, sa disponibilité et sa gentillesse.*

*Ma profonde gratitude à tout le service d'Hennaya et le service d'oncologie à Maghnia, aux personnes qui ont permis la réalisation des prélèvements, pour leur Soutient qui m'a permis d'accomplir ce travail, ainsi que M^{me} **MERZOUK HAFIDA**, Professeur à l'université de Tlemcen et Directrice du laboratoire de Recherche de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition de la biologie.*

J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury :

*M^r **BELYAGOUBI LARBI**, Maitre de Conférences à l'université de Tlemcen, pour l'honneur ; qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury.*

*M^{me} **MEDJDOUB AMEL**, Maître Assistante à l'université de Tlemcen, pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*M^r **ELAFFIFI MOHAMED**, Maître assistant à l'université de Tlemcen pour avoir bien voulu examiner ce travail et pour ces précieuses orientations pendant sa réalisation.*

Je remercie tous ceux qui m'ont rendue service et qui ont contribué de près ou de loin pour accomplir ce travail.

LISTE DES FIGURES

	P.
Figure 1 : Le cancer colorectal dans le monde (WORLD J GASTROENTEROL, 2014)	4
Figure 2 : La classification par stade de cancer colorectal (GUNDERSON et <i>al.</i> , 2010)	6
Figure 3 : Polypes adénomateuses (CANARD, 2005)	8
Figure 4 : Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les ROS (KOHEN & NYSKA, 2004)	14
Figure 5 : Les effets multiples de la peroxydation lipidique (BULLETTIN DU CANCER, 2005)	16
Figure 6 : Réseau des antioxydants (KOHEN & NYSKA, 2004)	18
Figure 7 : Stade (a) et classification (b) du cancer colorectal (CCR) de la population étudiée	31
Figure 8 : Consommation journalière moyenne des macronutriments dans la population étudiée	38
Figure 9 : Teneur en protéines carbonylées chez les témoins et les cas de cancer colorectal	45
Figure 10 : Teneur en malonalaldéhyde chez les témoins et les cas de cancer colorectal	46
Figure 11 : Activité de l'enzyme érythrocytaire 'catalase' chez les témoins et les cas de cancer colorectal	46
Figure 12 : Teneur plasmatique en glutathion chez les témoins et les cas de cancer colorectal.	47

LISTE DES TABLEAUX

	P.
Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	28
Tableau 2 : Conditions socioéconomiques et culturelles	34
Tableau 3 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les témoins et les cas	37
Tableau 4 : Composition en micronutriments de la ration alimentaire chez la population étudiée	39
Tableau 5 : Répartition de la consommation des nutriments par repas chez la population étudiée	41
Tableau 6 : Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux TEMOINS / CAS DE CCR	43
Tableau A1 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les témoins et les cas	61
Tableau A2 : Répartition énergétique des nutriments consommés chez les témoins et les cas	61

LISTE DES ABREVIATIONS

CCR	:	Cancer colorectal
OMS	:	Organisation Mondiale de Santé
PC	:	Protéines carbonylées
MDA	:	Malonaldéhyde
MMP	:	Métallo protéinase matricielle
UICC	:	Universal Integrated Circuit Card
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
TNM	:	T (tumor-tumeur) ; N (nodes-ganglions) ; M (metastasis-métastase)
HNPCC	:	Hereditary non poliposys colorectal cancer
AICR	:	American Institute for cancer research
ALC	:	Les acides linoléiques conjugués
AEP	:	L'acide éicosapentaénoïque
ADH	:	L'acide Docosahexanoïque
IMC	:	Indice de masse corporel
H₂O₂	:	Peroxyde d'hydrogène
ROS	:	Reactive oxygen species
LDL	:	Lipoprotéines de densité légère
SH	:	Un groupement sulfhydryle
COX	:	Cyclo-oxygénase
LOX	:	Lipoxygénase
DTNB	:	Dithionitrobenzoic acid
SOD	:	Les superoxydes dismutases
GPx	:	Les glutathion peroxydases
GSH	:	le glutathion réduit

GSSG	:	Glutathion oxydé
CAT	:	La catalase
AGPI	:	Acide gras polyinsaturé
EOA	:	Espèce oxygénée active
SOD	:	Superoxyde dismutase
MET	:	Metabolic equivalent task
TiOSO₄	:	Titanium oxyde sulfate
GSH	:	Glutathion
DTNB	:	Dithionitrobenzoic acid
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay (dosage immuno-enzymatique sur support solide)
DNPH	:	Dinitrophénylhydrazine
TCA	:	L'acide Trichloroacétique
TBA	:	L'acide Thiobarbiturique
AP	:	Activité Physique
JNCI	:	Journal Of The National Cancer Institute
ANSES	:	Agence National de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
IGF1	:	Insulin-Like Growth Factor-1
WCRF	:	World Cancer Research Fund
AGS	:	Acide Gras Saturé
AGI	:	Acide Gras Insaturé
AGMI	:	Acide Gras Mono-Insaturé
UI	:	Unité Internationale
USPSTF	:	United State Preventive Services Task Force

RESUME

Le cancer colorectal (CCR) occupe la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité en Algérie. L'objectif de ce travail est l'étude des facteurs de risque de CCR chez une population au niveau de l'Ouest algérien. Une étude cas témoins a été menée auprès 70 personnes dont 30 cancéreux et 40 témoins, en vue de déterminer quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant chez les cas de CCR. Les marqueurs de stress oxydatif (le Malonaldéhyde (MDA), les protéines carbonylées (PC) et les marqueurs des enzymes antioxydantes (la catalase, le glutathion (GSH) ont été explorés chez les cancéreux et les témoins. Nos résultats montrent que le Malonaldéhyde, les protéines carbonylées, sont plus élevés chez les cancéreux que chez les témoins. On enregistre aussi un déficit de GSH. Les études scientifiques mettent en évidence l'interaction entre les marqueurs de statut oxydant, le mode de vie et la prédisposition génétique de cancer CCR. En conclusion, cette étude suggère que le CCR est associé aux stress oxydatif élevé lié lui-même aux paramètres alimentaires. Le mode de vie et la prédisposition génétique sont identifiés comme des facteurs de risque de cancer colorectal.

Mots clés : Cancer colorectal-Stress oxydatif-Statut oxydant-Les Malonaldéhydes-Les Protéines carbonylées-Mode de vie.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the second largest in terms of incidence and mortality in Algeria. The objective of this work is the study of risk factors for CRC in a population at western Algeria. A case-control study was conducted among 70 people, including 30 patients and 40 controls, to determine some parameters of oxidant / antioxidant status in CRC cases. Markers of oxidative stress (Malonaldehyde (MDA), the protein carbonyl (PC) and markers of antioxidant enzymes (catalase, glutathione (GSH) were investigated in cancer patients and controls. Our results show that Malonaldehyde, carbonylated proteins are higher in cancer patients than in controls. We denote also a deficit of GSH. Scientific studies highlight the interaction between markers of oxidative status, lifestyle and genetic predisposition to colorectal cancer. In conclusion, this study suggests that the CCR is associated with elevated oxidative stress and nutritional parameters. Lifestyle and genetic predisposition are identified as risk factors for CRC.

Keywords: Colorectal cancer-Oxidative stress-Oxidative status-The Malonaldéhydes-The Protein carbonyl-Lifestyle.

ملخص

يعد سرطان القولون من بين الأمراض الخطيرة التي تعرف انتشارا واسعا في الجزائر, وهي تحتل

الرتبة الثانية من بين الأمراض المؤدية إلى الوفاة مقارنة بأنواع أخرى.

إن الهدف من دراستنا لهذا الموضوع يرتبط أساسا بتحديد العوامل المؤدية إلى ظهور هذا المرض في منطقة تلمسان. رغبة منا في وضع إجراءات وقائية قبلية, علما أن العوامل المحددة سلفا تختص التمثيل الغذائي, الحالة المضادة للأكسدة التي تسمح لنا بالتنبؤات الممكنة في ضوء الدراسات الاستشرافية, وقد حضرنا العينات الدراسية في مجمل الحالات كما يلي في 70 عينة من الأشخاص توجد 30 حالة مرضية و40 حالة سليمة, لأجل تحديد العلاقة بين العوامل المؤكسدة والمضادة للأكسدة عند كلتا الحالتين من الشواهد المؤكسدة للبروتينات الكربوهيدراتية (PC) و (MDA) والشواهد المضادة للأكسدة: النشاط الإنزيمي للكتالاز والغلوتاسيون بيروكسيداز (GPX).

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم-الإجهاد التاكسدي-حالة التاكسد- البروتينات

الكربوهيدراتية- نمط الحياة

INTRODUCTION

ETAT ACTUEL DU SUJET

Introduction

Les cancers du tube digestif représentent 20% des cancers diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale. Ils constituent de ce fait une préoccupation majeure de la santé publique. Ce fléau fait des ravages bien souvent en silence, car le mot reste un tabou et les services de la santé ne peuvent que difficilement accueillir ces patients arrivants à un stade avancé de la maladie. Omniprésent et particulièrement violent, le cancer colorectal frappe toutes les populations, et ce, de manière non discriminatoire. En Algérie, le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein, affectant plus de 1,2 million de patients et conduit à plus de 6.000.000 de morts chaque année (FERLAY *et al.*, 2010).

En outre, un grand nombre de travaux ont enfin montré que le CCR n'est pas une seule maladie mais un groupe hétérogène de tumeurs avec un fond génétique et épigénétique différent (SILVESTRI *et al.*, 2013).

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques menées à travers le monde ont aboutis à l'implication des facteurs nutritionnels. En effet, l'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques et/ou hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence des cancers colorectaux (REIK *et al.*, 2006 ; GERBER., 2009 ; ROSS *et al.*, 2009 ; VILLELA *et al.*, 2009). Par contre, il faut signaler l'influence des transitions alimentaires qui ont lieu dans les pays à revenu faible et moyen, qui voient diminuer l'alimentation traditionnelle au profit de l'alimentation de type occidentale (CORRE *et al.*, 2005 ; OMS, 2010).

En vue de mieux comprendre l'évolution pathologique du cancer colorectal chez les algériens de la région de Tlemcen, ce travail de recherche a pour objectifs :

- ✓ D'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le cancer colorectal, chez cette population. Les indicateurs du mode de vie sont l'obésité, le surpoids, la sédentarité et/ou activité physique, le statut socio-économique et culturel et les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux.

- ✓ D'étudier l'impacte des habitudes alimentaires sur le risque des cancers colorectaux. Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la composition des repas et de la répartition de ceux-ci dans la journée ainsi la fréquence alimentaire par groupe aliments.

- ✓ D'examiner le profil de certains paramètres sériques, à savoir celui les paramètres de statut anti oxydant.

✓ D'évaluer les marqueurs de stress oxydatif et les associations possibles entre le statut oxydant/antioxydant et le risque des CCR chez ces patients.les indicateurs seront évalués au niveau plasmatique par les protéines carbonylées (PC), le malondialdehyde (MDA).

Dans ce travail une étude rétrospective cas-témoins est menée selon les étapes suivantes :

- ✓ Description épidémiologique.
- ✓ Recherche et caractérisation des facteurs de risque de cancer colorectal.
- ✓ Paramètres sériques responsables des altérations métaboliques impliqués dans la cancérogénèse.

I. Le cancer colorectal

I.1. Épidémiologie descriptive du cancer colorectal

Le CCR est un cancer qui se développe dans le gros intestin. Le cancer du côlon se réfère au cancer qui se développe dans le côlon, la plus longue partie du gros intestin ; celui du rectum, se développe dans le rectum, la dernière partie du gros intestin qui se termine par l'anus. L'anus est l'orifice du rectum qui débouche à l'extérieur du corps et permet l'évacuation des selles. Le cancer peut aussi se développer dans l'anus, mais le cancer anal est une maladie distincte (FERLAY et *al.*, 2008).

Le CCR est le cancer le plus fréquent en Europe et le troisième cancer le plus fréquent au monde (**Figure1**). En 2006, environ 413 000 patients ont été diagnostiqués d'un cancer colorectal en Europe. Cela représente environ 13 % de tous les cancers de ce continent. La majorité des cancers colorectaux se localisent dans le côlon. On les appelle « cancers du côlon » et ces derniers représentent 9 % de tous les cancers en Europe. Environ, un tiers des cancers colorectaux se localisent uniquement dans le rectum : il s'agit de cancers du rectum.

Le CCR est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. En Europe, 1 homme sur 20 et 1 femme sur 35 peut développer un CCR à un moment donné de leur vie. En d'autres termes, chaque année, en Europe, environ 35 hommes sur 100 000 et environ 25 femmes sur 100 000 sont diagnostiqués d'un CCR. Dans l'ensemble, la fréquence du CCR est plus élevée dans les régions les plus industrialisées et les plus urbanisées. La plupart des patients atteints d'un CCR ont plus de 60 ans au moment du diagnostic, et le cancer colorectal est rare chez les personnes âgées de moins de 40 ans (KINZLER & VOGELSTEIN, 2006).

En Algérie, Le CCR vient en troisième position avec 11.7 % des cancers masculins et 8.1 % des cancers féminins avec une incidence brute de 11.5% et incidence standardisée de 13.4% au niveau d'Alger (REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER, 2006). Dans la wilaya de Tlemcen, le CCR occupe la troisième place également avec une incidence de 7.8% après le cancer du sein et celui de l'estomac (REGISTRE DE CANCER DE TLEMEN, 2009).

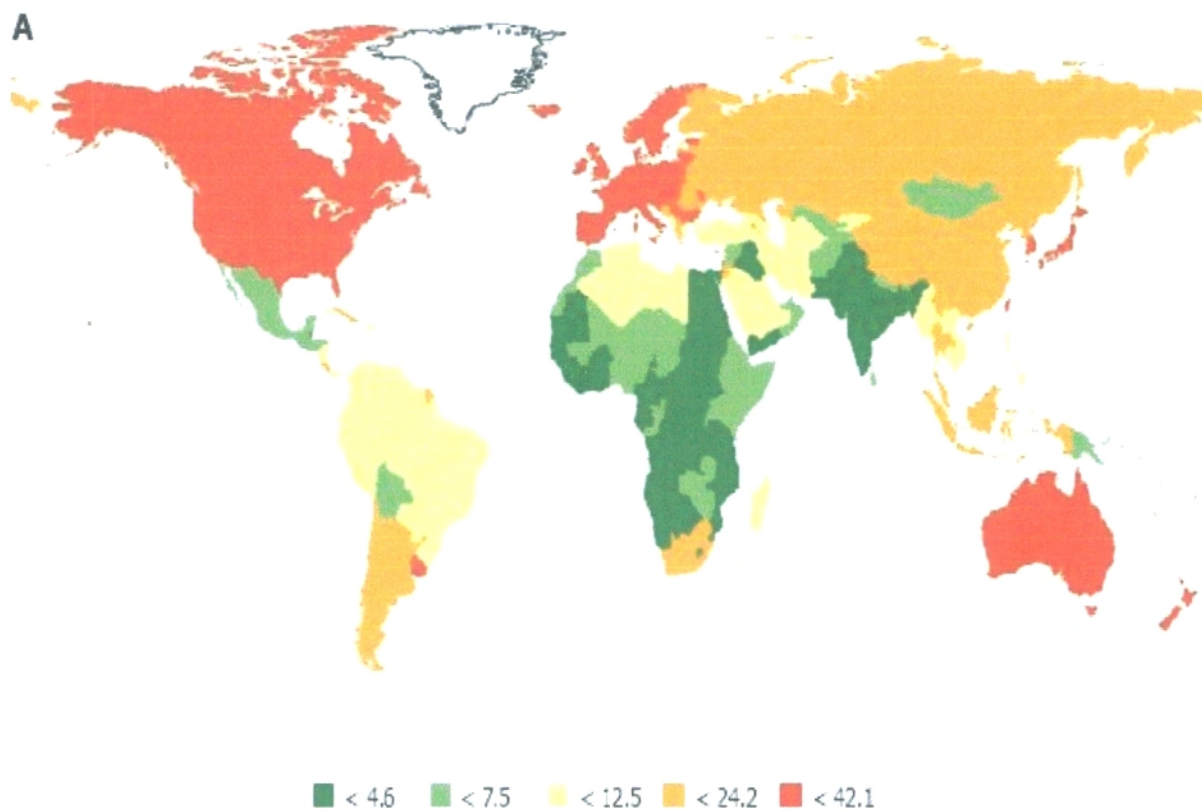


Figure 1. Le cancer colorectal dans le monde.

Taux d'incidence normalisé selon l'âge par 100 000 personnes
 (Des deux sexes et de tous âges) dans le monde (WORLD J. GASTROENTEROL, 2014).

I.2. Processus biologique de la cancérisation colique

La cancérogenèse colorectale met en jeu un processus multi-étapes fait de modifications génétiques et moléculaires, induisant des modifications histologiques, amenant à la formation d'un adénome puis d'un adénocarcinome. Ce processus séquentiel de cancérogenèse est lent et implique différentes voies de signalisation offrant des possibilités de développer des stratégies moléculaires ciblées préventives et curatives (THUN *et al.*, 2002).

Le développement du cancer colorectal est associé à l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la transformation de l'épithélium colique normal en adénocarcinome (MALECKA-PANAS *et al.*, 1996).

I.3. Vascularisation tumorale

La formation de vaisseaux sanguins (angiogenèse) est un processus fondamental qui se déroule non seulement au cours du développement embryonnaire et du développement postnatal, mais aussi dans un grand nombre de pathologies comme le cancer, les maladies inflammatoires chroniques et les maladies liées à l'ischémie tissulaire. Les vaisseaux sanguins peuvent être formés soit par angiogenèse, soit par vasculogenèse. L'angiogenèse est impliquée dans le développement embryonnaire et post-natal et dans le développement vasculaire pathologique. À l'opposé, on pensait que la vasculogenèse était seulement impliquée dans le développement embryonnaire (RAFII *et al.*, 2002).

Les approches modernes et systématiques ont permis de mettre en évidence des facteurs clés (facteurs de croissance, cytokines, molécules d'adhésion, récepteurs transmembranaires, enzymes protéolytiques, etc.) qui orchestrent séquentiellement les différentes étapes de l'acquisition du phénotype angiogénique en réponse au stress hypoxique (prolifération des cellules endothéliales, migration des néo vaisseaux vers les tissus inducteurs, maturation des néo vaisseaux et association péricytaire) (BERGERS & BENJAMIN, 2003).

Ainsi, dans un contexte tumoral, les cellules endothéliales sont activées par des facteurs proangiogéniques issus de la tumeur ou de son microenvironnement (cellules inflammatoires, cellules stromales, etc.). Elles retrouvent une activité proliférative et synthétisent des enzymes protéolytiques, telles que les MMP ou les collagénases, qui permettent la dégradation de la membrane basale endothéliale préexistante. Des bourgeons endothéliaux se forment à la surface des vaisseaux, migrent vers le site tumoral et se creusent d'une lumière qui permettra le passage du sang. Les structures néoformées s'anastomosent pour reconstituer un réseau capillaire. Elles vont ensuite synthétiser une multitude de protéines nécessaires à la mise en place du nouveau

réseau vasculaire : principalement des éléments de la membrane basale du nouveau vaisseau (collagènes, protéoglycans, etc.) et des molécules d'adhésion (KALLURI, 2003).

I.4. Classification histologique de cancer colorectal

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC. Quel que soit le stade, le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est grand (LE VOYER *et al.*, 2003). Une nouvelle classification a été récemment adoptée par l'AJCC et l'UICC (TNM), applicable depuis janvier 2010 (**Figure 2**). Il est recommandé que les pathologistes précisent la classification qu'ils utilisent dans leur compte-rendu (GUNDERSON *et al.*, 2010).

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
Stade IIIC	p T4a N2a M0; p T3,T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
Stade IVA	tout T, Tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

Figure 2. La classification par stade de cancer colorectal
(GUNDERSON *et al.*, 2010)

II. Les facteurs de risque

II.1. Histoire familiale et mutation génétique

Lorsqu'il y a des antécédents familiaux de CCR, c'est qu'un ou plusieurs proches parents par le sang sont atteints ou ont déjà été atteints du CCR. Dans certaines familles, on observe plus de cas de CCR que ce à quoi on s'attend par hasard. Parfois on ne sait pas exactement si cette disposition familiale est due au hasard, à un mode de vie que des membres de la famille ont en commun, à un facteur héréditaire qui a été transmis des parents à leurs enfants par les gènes ou bien à une association de ces éléments (HOWARD *et al.*, 2008)

Celles atteintes d'une poly-adénomatoase familiale (ou polypose rectocolique familiale) caractérisée par une multitude de polypes intestinaux ou encore celles présentant un syndrome

HNPCC (Hereditary Non Poliposys Colorectal Cancer) encore appelé syndrome de Lynch : maladie héréditaire se manifestant chez des sujets jeunes par l'apparition, de cancers d'emblée sans polypose préalable. Ces cancers héréditaires représentent moins de 10 % de l'ensemble des cancers colorectaux et surviennent avant 40 ans, préférentiellement aux dépens du côlon droit. Celles qui ont des antécédents familiaux de cancers ou de polypes colorectaux. Celles qui ont une forme étendue et ancienne d'une maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn). Un polype gastrique est une lésion en relief faisant saillie dans la lumière de l'estomac. Cette définition macroscopique et endoscopique très simple recouvre un spectre très large de lésions, épithéliales ou non épithéliales, néoplasiques ou non néoplasiques (NICOLAS *et al.*, 2007).

II.2. Facteurs sanitaires, environnementaux et sociodémographiques

II.2.1. Le rayonnement ionisant

Les personnes qui ont été exposées aux rayonnements ionisants présentent un plus grand risque d'être atteintes d'un CCR, en particulier d'un cancer du côlon (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

II.2.2. Les maladies bénignes de cancer colorectal

La majorité des tumeurs du côlon se développent à partir de polypes adénomateux, encore appelés adénomes, qui sont au départ des lésions bénignes se présentant soit comme de petits nodules posés sur la muqueuse de l'intestin, soit comme un nodule appendu en battant de cloche. La tumeur maligne va prendre naissance en général sur la muqueuse de gros polypes et progressivement s'étendre à tout le polype, puis à toute la paroi de l'intestin. Des différents types de polypes adénomateux, l'adénome villositaire, qui représente 5 % des polypes, est celui qui a le plus de risque de se transformer en cancer. La détection et l'ablation des polypes adénomateux permet donc de réduire le risque de cancer colorectal qui est d'autant plus élevé que la taille du polype est plus importante (VAN CUTSEM *et al.*, 2009)

II.2.3. L'âge

Comme pour la plupart des cancers, le risque d'avoir un CCR augmente avec l'âge. Avant 40 ans, les CCR sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans. 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans (HOWARD *et al.*, 2008).

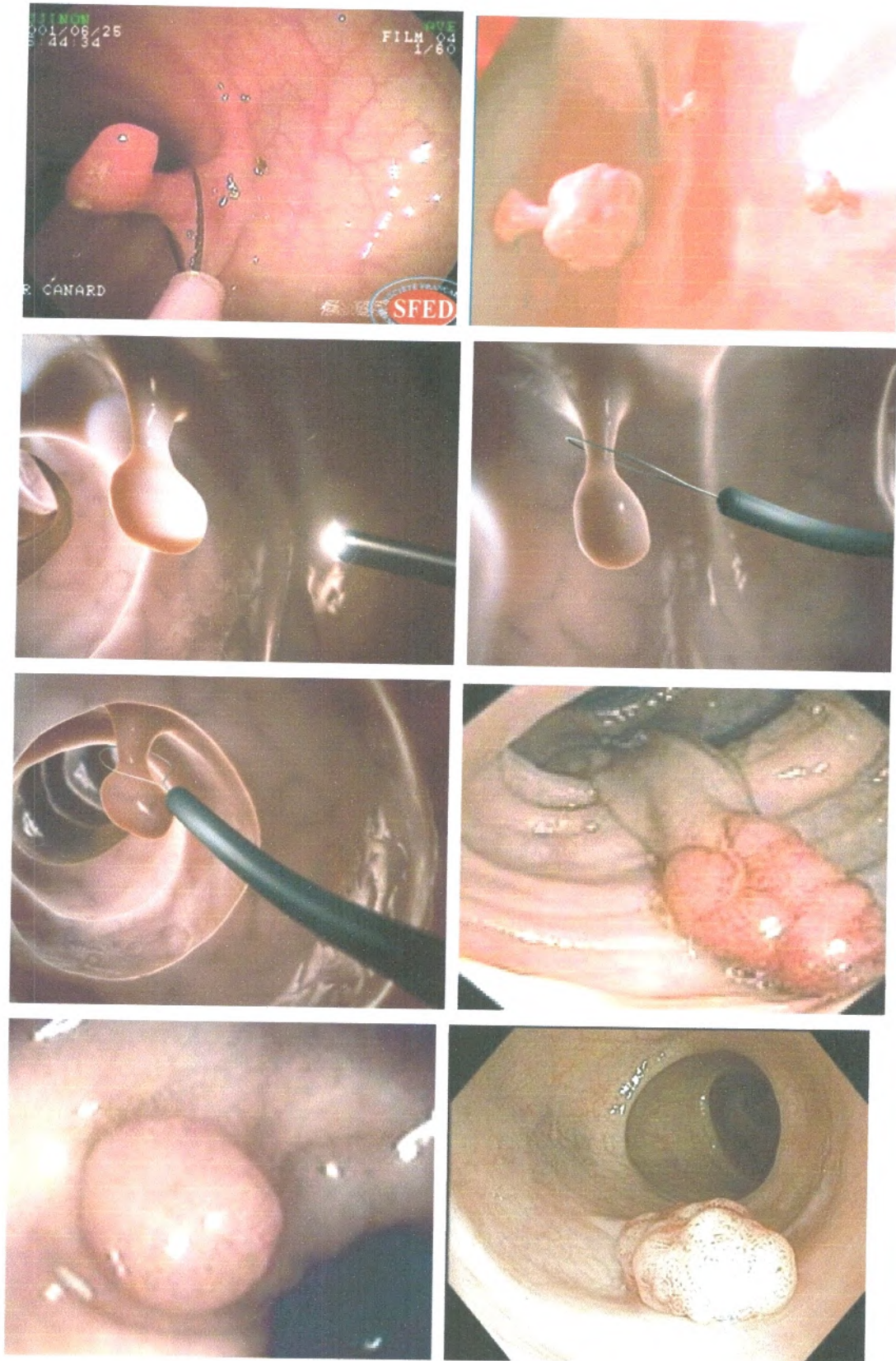


Figure 3. Polypes adénomateuses (CANARD, 2005)

II.2.4. Le sexe

Le CCR atteint de plus en plus d'hommes et de femmes et fait peser une lourde charge sur la mortalité. La valeur prédite de l'incidence du cancer du côlon, standardisée selon la population mondiale (25-89 ans), augmente régulièrement en fonction du temps : elle est estimée, en 2005-2009, à 41,5 pour 100 000 chez les femmes et à 104,9 pour 100 000 chez les hommes. Pour le cancer du rectum, le taux estimé en 2005-2009 est de 22,9 pour 100 000 chez les femmes et de 37,2 pour 100 000 chez les hommes. Pour le cancer du côlon, le nombre estimé de cas incidents est, au cours de la période 2005-2009, de 1 195 pour les femmes (soit une augmentation moyenne de 31 % tous les dix ans) et de 2 254 pour les hommes (augmentation moyenne de 65 % tous les dix ans). Le nombre estimé de cas incidents de cancer du rectum est, pour cette période, de 640 femmes (augmentation moyenne de 24 % tous les dix ans) et de 807 hommes (augmentation moyenne de 14 % tous les dix ans) (EILSTEIN *et al.*, 2000).

II.2.5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

Une alimentation trop calorique, une consommation importante de viande rouge, une alimentation riche en graisses animales et le surpoids constituent des facteurs de risque pour le CCR (WORLD CANCER RESEARCH FUND & AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR), 2007).

Par ailleurs, les études ont démontré qu'un usage abusif et à long terme de la cigarette (20 paquets-années) augmente de 2 à 3 fois le risque d'apparition de gros adénomes dans le côlon et le rectum. Or, les adénomes de grande taille sont une source fréquente de CCR (VON ROON, 2007).

Une consommation suffisante et variée de fruits et légumes frais a un effet protecteur vis-à-vis de ce type de cancer rectocolique (WORLD CANCER RESEARCH FUND & AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR), 2007).

II.2.5.1. Aliment et nutriments

II.2.5.1.1. La consommation des fruits et des légumes

Les études montrent que la consommation totale de fibres alimentaires est inversement associée au risque de CCR. Elles permettent de conclure que même une augmentation modérée de la consommation de fibres chez les faibles consommateurs dans la plupart des populations aurait un effet bénéfique sur la prévention du CCR et confirment les recommandations issues

d'études précédentes. Or il ne faut pas oublier que les aliments riches en fibres le sont aussi en de nombreux autres éléments : vitamines, minéraux, et autres micronutriments, dont l'effet protecteur vis à vis du cancer a été mis en évidence chez l'homme. Par conséquent, on ne peut affirmer que des compléments alimentaires composés uniquement de fibres auraient le même bénéfice (BINGHAM *et al.*, 2003).

II.2.5.1.2 Le rôle des produits laitiers dans l'étiologie du cancer du côlon

Des données scientifiques fiables suggèrent que le lait et les produits laitiers pourraient jouer un rôle significatif dans la réduction du risque de cancer du côlon (PARVIZ, 2009).

Les composantes des produits laitiers qui pourraient expliquer cet effet bénéfique comprennent le calcium, la vitamine D, l'acide butyrique, les sphingolipides, les probiotiques et les acides linoléiques conjugués (ALC) (PUFULETE, 2008).

À ce jour, la recherche suggère un effet synergique entre le calcium et la vitamine D dans la prévention du cancer du côlon (GRAU MV *et al.*, 2003).

II.2.5.1.3. Viande, volaille et poisson

De très nombreuses expériences ont été publiées sur l'effet de la quantité de graisses du régime et de la composition en acides gras des aliments sur la cancérogenèse du côlon. En résumé, de nombreuses études (mais pas toutes) montrent un effet promoteur des régimes riches en graisse de bœuf (suif). Le suif contient principalement les acides gras saturés palmitique (25 %) et stéarique (14 %), et l'acide oléique mono-insaturé (42 %). La viande rouge n'a peut-être aucun effet néfaste sur le côlon, mais serait un facteur de risque uniquement parce qu'elle remplace dans l'alimentation des aliments protecteurs contre le cancer du côlon. Les régimes riches en viande sont souvent relativement pauvres en végétaux, et apportent donc peu de facteurs protecteurs au consommateur : fibres et micro constituants (RIBOLI *et al.*, 1996).

Une étude randomisée contrôlée concluait que consommer deux portions de poisson par semaine sur une période de six mois n'induisait pas de changement au niveau de la muqueuse intestinale chez des personnes atteintes ou non de polypes ou de colite ulcéreuse. Le principal mécanisme proposé met l'accent sur les fameux gras oméga-3 d'origine marine, soit l'acide éicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexanoïque (ADH), deux acides gras dits essentiels qui rapportent une réduction de la taille des tumeurs cancéreuses. D'autre part, la teneur considérable de vitamine D et de sélénium retrouvée dans le poisson pourrait également être à l'origine, du moins en partie, des effets bénéfiques contre le CCR (GEELLEN *et al.*, 2007 ; POT

et *al.*, 2009 ; WORLD CANCER RESEARCH FUND/ AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007 ; ENGESET et *al.*, 2007).

Les personnes consommant beaucoup de viandes blanches, comme le poulet, semblent moins exposés à ce risque (THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2005).

II.2.5.1.4. Les micronutriments

La plupart des fruits et légumes ne constituent pas des sources riches en énergie, mais contiennent divers composés d'intérêt nutritionnel reconnu : fibres, vitamines, oligoéléments, microconstituants. Ainsi, les teneurs en fibres de la matière sèche sont souvent élevées dans les fruits et légumes (10-30 %) et, malgré leur très forte teneur en eau (85-95 %), ces aliments peuvent procurer une fraction significative des apports quotidiens en fibres alimentaires. Une part importante de ces fibres est des fibres solubles dont la fermentescibilité est importante. Elles se révèlent avoir peu d'effets protecteurs dans des modèles expérimentaux de CCR chimio-induits, alors que les données épidémiologiques aboutissent à des conclusions contraires (ASTORG & BOUTRON, 2001).

Ces données divergentes pourraient suggérer que les autres constituants des fruits et légumes rendent compte des effets protecteurs observés précédemment. Plusieurs milliers de microconstituants ont été identifiés dans les aliments et ce sont rappelées les classes les plus abondantes dans les fruits et légumes ou celles qui ont été le plus étudiées. Leurs effets biologiques et impact sur la santé dépendent des quantités ingérées. Les teneurs en divers microconstituants varient très largement d'une espèce végétale à l'autre. Elles confèrent souvent à la plante son identité chimique : lycopène pour la tomate, quercétine pour l'oignon, phlorizine pour la pomme, flavanones pour les agrumes (DAVEY et *al.*, 2000).

II.2.6. Activité physique et cancer colorectal

La recherche démontre que la pratique régulière d'exercices physiques au cours de la vie est liée à une baisse du risque de cancer du côlon (LEITZMANN, 2011)

L'exercice peut aussi aider à protéger contre certains autres types de cancer. Pratiquer une activité physique de façon régulière et soutenue peut faire baisser le risque de cancer du côlon. En favorisant un transit intestinal normal, ce qui réduit le temps que les selles passent dans le côlon, l'exercice contribue à la réduction du risque de cancer. L'activité physique peut atténuer l'inflammation, accroître la fonction immunitaire et aider à régulariser les taux d'insuline, ce qui est susceptible d'influencer le risque de cancer du côlon (KUSHI et *al.*, 2012)

Puisque l'activité physique favorise le maintien d'un poids santé, on s'attendrait donc à ce qu'elle protège les gens de certains cancers dont le risque d'apparition est plus élevé parce qu'ils font de l'embonpoint ou qu'ils sont obèses (COLLEY et *al.*, 2011).

II.2.7. Obésité et cancer colorectal

Le CCR apparaît plus souvent chez les personnes qui ont un excès de poids ou qui sont obèses que chez celles qui ont un poids santé. Cette hausse du risque a été signalée chez les hommes dont l'IMC est élevé, mais le lien entre l'IMC et le risque chez la femme semble moins important (CHEN et *al.*, 2012).

Le risque relatif de CCR est très élevé (~ 4,9) chez les malades obèses sans activité physique (GIOVANNUCCI et *al.*, 2005) comparés aux malades de poids normal avec activité physique régulière. L'augmentation du risque de CCR s'observe pour un périmètre abdominal supérieur à 1 mètre chez l'homme, c'est-à-dire la limite du risque de syndrome métabolique. En revanche, le risque de gros adénome augmente régulièrement avec le périmètre abdominal sans effet seuil. L'importance de ce sur-risque de gros adénome et de cancer impose une réflexion sur la politique de dépistage chez les malades atteints d'obésité viscérale. L'intérêt chez ces malades d'un dépistage coloscopique identique à celui proposé en cas d'antécédents familiaux de cancers colorectal devrait être évalué.

La surcharge graisseuse abdominale pourrait réduire l'efficacité des traitements antiangiogéniques dans les cancers colorectaux métastatiques (GUIU et *al.*, 2010) probablement en raison des fortes concentrations de facteurs proangiogéniques circulants chez les malades obèses. Enfin des essais randomisés ont démontré chez des malades traités chirurgicalement à visée curative pour un cancer colique un effet protecteur de l'exercice physique postopératoire sur le risque de récurrence (DEMARK-WAHNEFRIED et *al.*, 2012).

II.2.8. Comportement sédentaire et cancer

On a de plus en plus de preuves qu'il existe un lien entre un comportement sédentaire et une hausse du risque de cancer. Le risque du comportement sédentaire sur la santé n'est pas influencé par la quantité d'activité physique effectuée par une personne, alors il s'agit d'un facteur de risque indépendant. Rester assis pendant de longues périodes peut accroître le risque de cancer, même chez les personnes qui font régulièrement de l'exercice. Des recherches laissent entendre que d'être assis pendant de longues périodes affecte certaines fonctions du corps d'une façon unique. Un comportement sédentaire peut provoquer les changements métaboliques et cellulaires, qui risquent de contribuer au développement d'un CCR (AREM et

al., 2011). Le gain de poids plus grand mène à l'embonpoint ou à l'obésité. On a établi un lien entre l'embonpoint ou l'obésité et plusieurs cancers (BOYLE *et al.*, 2011).

Un impact des changements des taux d'hormones sexuelles a été aussi noté. Il y a un lien entre un taux élevé d'androgène chez l'homme et un taux élevé d'œstrogène chez la femme et certains cancers hormonodépendants (HOWARD *et al.*, 2008).

D'autres auteurs montrent également l'influence de la glycémie élevée, celui du taux d'insuline et l'insulino-résistance sur la cancérogénèse. Les cellules cancéreuses se servent du glucose pour se développer et se multiplier, alors un taux de sucre sanguin plus élevé peut favoriser la croissance des cellules cancéreuses. Un taux élevé d'insuline peut faire augmenter le taux du facteur de croissance analogue à l'insuline, qui participe à la différenciation, à la croissance et à la mort programmée (apoptose) des cellules. La résistance à l'insuline peut aussi favoriser le développement du cancer de façon complexe (HEALY *et al.*, 2008).

L'inflammation chronique est liée à certains types de cancer. Il y a des facteurs de type inflammatoire, comme le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine 6 et la protéine C réactive, qui sont plus nombreux en présence d'une inflammation chronique. Un faible taux de facteurs anti-inflammatoires peut indiquer un risque accru de cancer. Des études laissent entendre qu'une baisse du taux de vitamine D peut accroître le risque d'apparition de certains types de cancer (LEITZMANN, 2011).

III Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

III.1. Origine du stress oxydant

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydantes. L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires (HANAHAN & WEINBERG, 2006).

III.2. Les radicaux libres de la biologie

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des

réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ et le radical hydroxyle OH^{\cdot} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\cdot} (YOSHIKAWA *et al.*, 2000).

D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet O_2^{\cdot} , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (**figure 4**).

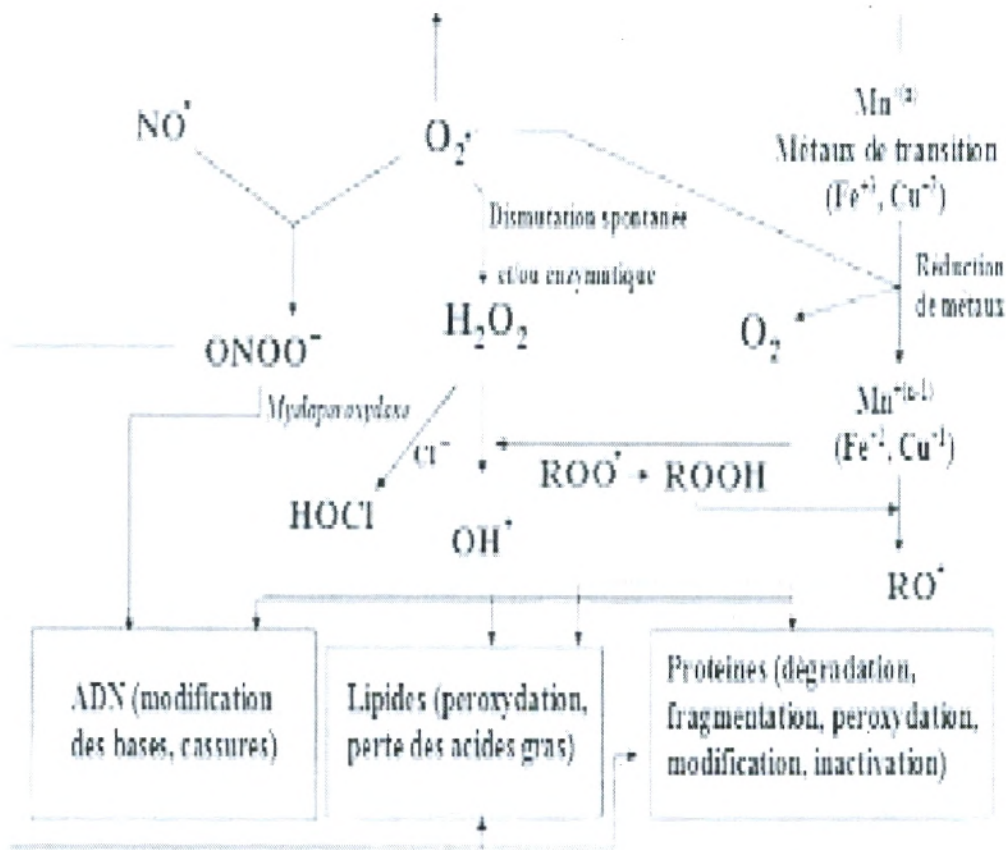


Figure 4. Cibles biologiques et endommagement oxydatifs induits par les ROS (KOHEN & NYSKA, 2004).

III.3 Rôle pathologique des RL sur les biomolécules

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (HARRIS, 2002).

III.3.1 Les lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (ESTERBAUER *et al.*, 1992).

Le radical peroxyde, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonaldialdéhyde. Les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires, l'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux (CASSAVAUGH *et al.*, 2001).

III.3.2 L'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médités par $\text{OH}\cdot$ peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (CADET *et al.*, 2002).

III.3.3 Les protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont, surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire. Les protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation de zones hydrophobes centrales. Elles vont alors former des amas anormaux dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuscines caractéristiques des tissus des sujets âgés. Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents (**Figure 5**)

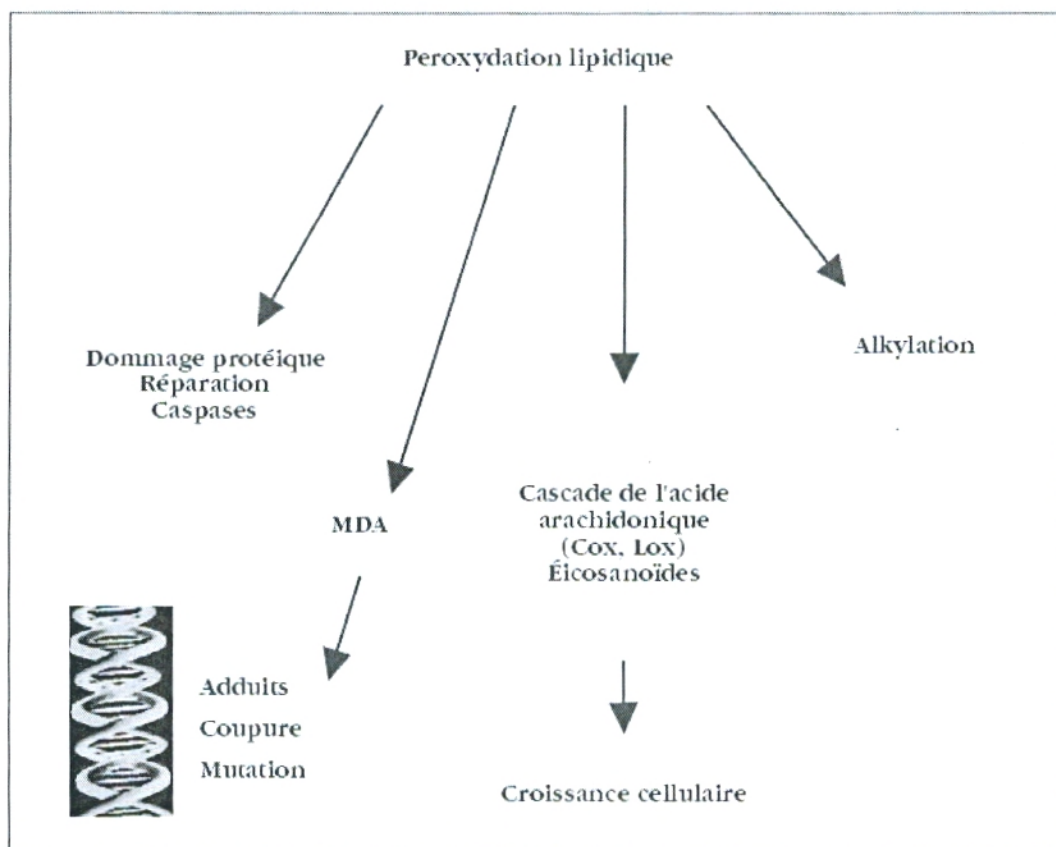


Figure 5. Les effets multiples de la peroxydation lipidique.

Les dérivés peroxydés des acides gras sont formés à partir des doubles liaisons. Ils peuvent entraîner une série de réactions intracellulaires induisant des dommages de l'ADN ou de protéines et peuvent affecter la croissance cellulaire. MDA : malondialdéhyde ; Cox : cyclo-oxygénase ; Lox : lipoxygénase. (BULLETIN DU CANCER, 2005).

désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates (FAVIER et *al.*, 1996).

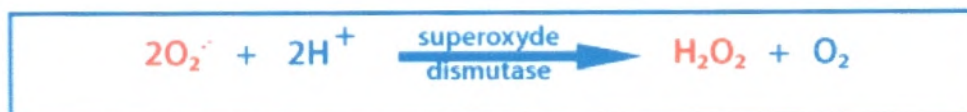
III.4. Systèmes de défense antioxydants

L'organisme dispose d'un vaste réseau d'antioxydants ou de défense qui ne se limite pas qu'aux seules vitamines C et E. D'une part une multitude d'antioxydants proprement dits sont synthétisés par l'organisme ou le plus souvent apportés par notre alimentation. D'autre part, des systèmes enzymatiques extrêmement complexes qui assurent la réparation des éventuels dommages oxydatifs au niveau des protéines ou de l'ADN. S'y ajoutent quelques oligo – éléments (sélénium, cuivre et zinc) qui sont les co – facteurs de divers enzymes à activité antioxydante. Les antioxydants de faible poids moléculaire ont un mode ou une synergie d'action complexe. En effet, des antioxydants comme la vitamine C ou E se transforment eux – mêmes en radicaux libres lors de la neutralisation de certains dérivés toxiques de l'oxygène. Ainsi, la vitamine E seule peut, dans certaines conditions, induire la peroxydation d'acides gras ou de lipoprotéines (CILLARD et *al.*, 1975).

III.4.1. Systèmes enzymatiques

III.4.1.1. Enzymes responsables de la dismutation de l'ion superoxyde : les superoxydes dismutases

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des metalloenzymes qui catalysent la dismutation de l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en molécule de peroxyde d'hydrogène et d'oxygène (DELATTRE & BEAUDEUX, 2003).



III.4.1.2. Enzymes agissant sur les peroxydes

Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases a cofacteur fer et les glutathion peroxydases a cofacteur sélénium (FAVIER, 2003).

Les glutathion peroxydases (GPx) sont capables de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, le deuxième substrat étant le glutathion réduit (GSH) sur lequel elles transfèrent l'oxygène, le transformant en glutathion oxydé (GSSG) (BEBY, 1991) (**Figure 6**)

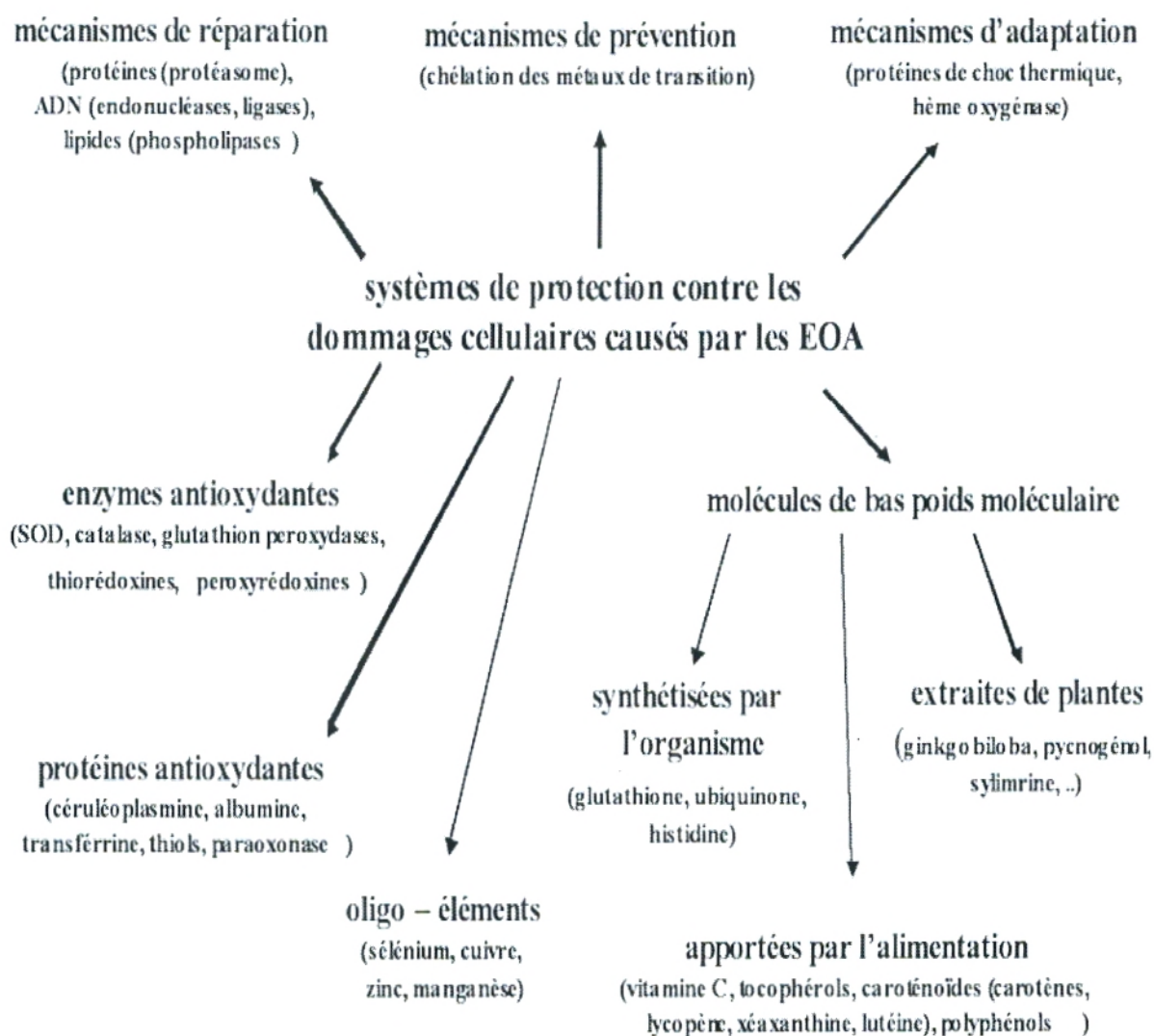


Figure 6. Réseau des antioxydants (KOHEN & NYSKA, 2004)

La catalase (CAT) est une enzyme héminique à cofacteur fer, localisée dans les peroxysomes, en particulier dans les hépatocytes et les érythrocytes (CLAUSSE, 2001 ; FAVIER, 2003).

III.4.2. Systèmes non enzymatiques

III.4.2.1. La vitamine E

Le rôle majeur de la vitamine E est celui d'antioxydant. Elle arrête la chaîne de propagation en piégeant les radicaux hydroxyles. La vitamine E exerce sa fonction protectrice vis-à-vis de l'athérosclérose en agissant sur d'autres types cellulaires impliqués dans l'athérogénèse. Elle inhibe l'oxydation des LDL (CHAN, 1998).

III.4.2.2. La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant majeur et excellent donneur d'électrons, l'anion ascorbate piège les radicaux libres. Par ce mécanisme, la vitamine C hydrosoluble régénère la vitamine E et peut aussi agir comme prooxydant en réduisant le fer ferrique en fer ferreux qui va réagir ensuite avec H₂O₂ pour donner le radical hydroxyle (SAMUNI *et al.*, 1983).

III.4.2.3 Les caroténoïdes

La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (AGPI). Parmi d'autres caroténoïdes intéressants pour leurs propriétés antioxydantes, citons également le lycopène présent dans la peau de la tomate (CENTER *et al.*, 2004), la lutéine, le β- cryptoxanthine, la zéaxanthine (RYTER SF & TYRRELL, 2000).

III.4.2.4 L'acide urique

Possédant des propriétés antioxydantes, il peut interagir avec les espèces oxygénées activées, et tout particulièrement avec le radical hydroxyle. Il apparaît comme étant l'antioxydant plasmatique le plus efficace en termes de réactivité avec les EOA. L'acide urique augmente lors d'un stress oxydant, principalement lors de phénomènes d'ischémie – reperfusion (FAVIER, 1997).

III.4.2.5. les oligoéléments

III.4.2.5.1. Le sélénium

Cet oligo-élément n'est pas en tant que tel un antioxydant mais il participe au processus de défense contre les EOA comme cofacteur de la glutathion peroxydase. Plusieurs grandes études ont montré que des concentrations sériques en sélénium inférieures à 45 – 50 µg/L, sont associées avec l'apparition de pathologies coronariennes. Les concentrations normales plasmatiques : 94 – 130 µg/L (SALONEN et *al.*, 1982; PUCHEU et *al.*, 1995 ; CENAC et *al.*, 1996).

III.4.2.5.2. Le cuivre

Cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Toutefois, au même titre que le fer, il joue, en tant que métal dit de transition, un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées. Une concentration trop élevée en cuivre pourra donc refléter la présence d'un stress oxydant. Les concentrations normales plasmatiques : 0,70 à 1,40 mg/L (DAVIES, 1999).

III.4.2.5.3. Le zinc

Cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre. A ce titre, l'analyse du rapport sanguin cuivre/zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu. Un déficit en zinc résulte généralement en une sensibilité plus accrue au stress oxydant. Les concentrations normales plasmatiques du zinc : 0,70 – 1,20 mg/L et les concentrations normales plasmatiques du rapport cuivre/zinc : 1,14 – 1,29 (DOUGLAS et *al.*, 2000).

MATERIEL & METHODES

MATERIEL ET METHODES

I. Population étudiée

I.1. Recrutement des cas et des témoins

L'étude cas-témoin englobe les facteurs de risque dans le développement du CCR au niveau de la population de la wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). Le recrutement des cas de cancer colorectal était basé sur un diagnostic de CCR confirmé par la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes du EPS (établissement populaire de la santé) au niveau de la Daïra de Maghnia (wilaya de Tlemcen), et du centre hospitalier Hennaya de la même wilaya de Tlemcen.

Les critères d'inclusion des cas de CCR sont:

- ✓ Les cas recrutés et interrogés doivent être de la même région et de tous les âges,
- ✓ Etre atteints du CRC nouvellement diagnostiqué,
- ✓ N'ayant pas encore subi de traitement de chimiothérapie.

Les témoins étaient sélectionnés en même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins sont:

- ✓ Les témoins recrutés et interrogés doivent être de la même région et de tous les âges,
- ✓ N'ayant eu aucun type de cancer,
- ✓ Etre indemnes de toute pathologie liée au foie.

Les critères d'exclusion pour les témoins sont :

- Ayant un IMC >30,
- Ceux ayant eu un type de cancer dans leur vie,
- Ceux ayant subi une cholécystectomie.

La taille de l'échantillon ($n = 30$) pour les cancéreux et ($n = 40$) pour les témoins est suffisamment grande pour maintenir une étude statistique.

I.2. Recueil de l'information sur le CRC et les caractéristiques de la population étudiée

I.2.1. Questionnaire de base

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base, complété par les sujets pendant une entrevue durant 15 à 20 minutes. Il a été développé, évalué et testé sur la base des études antérieures. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient : les caractéristiques socio-économiques et culturelles (situation matrimoniale, niveau d'étude, emplois, salaires...),

corporelles (poids, taille, tour de taille, tour de hanche...), l'histoire de fécondité, la prise d'hormones pour l'infertilité, les contraceptifs et la ménopause, la date de diagnostic du cancer, l'histoire familiale de CCR, l'histoire de maladies, la consommation de tabac ou d'alcool, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux du CCR, exposition à certains produits.

I.2.2. Activité physique

Le questionnaire prend en compte l'activité physique de façon générale, incluant les activités au quotidien et la participation à des activités sportives avant le diagnostic (cas) ou l'entretien (témoins). Les questions ont été posées par catégorie d'activité, séparant les activités domestiques, le travail et les activités de loisirs les plus communes dans la région. La fréquence et la durée moyenne pour chacune des activités sont notées. Ces activités physiques incluent la marche, le jogging ou la course, le chemin au travail, le chemin vers la crèche, les achats au marché, le ménage, le lavage du linge, la natation, la bicyclette, les activités artisanales manuelles, le bricolage et le jardinage. Les questions permettent aussi d'évaluer la fréquence (nombre de jours sur la semaine passée) et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité a permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h) (SHEPHARD, 2003; VARRAY, 2005).. A chaque type d'activité correspond un nombre de METs selon le questionnaire d'activité physique:

- a- Activités intenses (8 METs) correspondent aux sports collectifs (basket, football, ...) ou individuels (natation, aérobic, jogging, ...), ou encore à d'autres moments (danse de manière vigoureuse, saut répété, ...), où ils transpirent.
- b- Activités élevées (6 METs) correspondent aux activités qui ont demandé à la femme un effort physique important et qui l'ont fait respirer beaucoup plus difficilement que normalement (porter de charges lourdes, jardinage, courir pendant un temps court, faire du « step »,).
- c- Activités modérées (4 METs) correspondent à la marche rapide, au fait de faire du vélo, faire du ménage,.... Dans ce cas, ils ne transpirent pas et a une respiration normale.

L'addition des différents types d'activités physiques pour chaque témoin et cas a permis d'obtenir un score d'activité physique en quatre classes (niveaux d'activité physique faible, moyen, intense et très intense) :

- ✓ Niveau activité physique très intense: score \geq 50 METs/semaine

- ✓ Niveau activité physique intense: score 50 – 30 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique moyenne: score 30 – 10 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique faible: score \leq 10 METs/semaine.

I.2.3. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des sujets à l'étude étaient respectés et personne ne pouvait les identifier. Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude.

II. Les données alimentaires

II.1. Journal alimentaire

Un « *journal alimentaire* » de trois jours consécutifs (03) dont un jour de fin de la semaine plus un « *rappel de 24 heures* » la veille du prélèvement, servaient d'outil pour l'enquête alimentaire. Il est demandé au sujet de noter les aliments et boissons consommés sur la période suscitée, en précisant les quantités. Ces dernières peuvent être mesurées par pesée, estimées en unités ménagères (cuillère, bol,...) ou évaluées à l'aide de modèle ou de photographies. L'interrogatoire alimentaire, appelé aussi le « *rappel de 24 heures* », consiste à demander au sujet de se rappeler et de rapporter tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 heures qui ont précédé l'entretien (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Les participants devaient indiquer la quantité, le volume et la portion de chaque aliment. Pour les aliments cuits, le mode de cuisson était demandé, ainsi que l'huile et les différents ingrédients utilisés pour la cuisson.

Les données étaient analysées en utilisant un logiciel intégrant la composition des aliments consommés: «REGAL Plus» (FEINBERG, 2001), qui permet d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments, à savoir :

- L'apport énergétique quotidien en kcal par jour;
- La consommation globale journalière des protéines;
- La consommation globale journalière des lipides; des acides gras saturés, mono insaturés ou polyinsaturés et de cholestérol;
- La consommation globale journalière des glucides y compris les sucres simples et les sucres complexes;
- L'apport alimentaire en fibres alimentaires ;
- L'apport alimentaire en 12 vitamines ;

- L'apport alimentaire en 06 minéraux.

II.2. Questionnaire de fréquence de consommation

Le sujet reporte la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste préétablie. Les questions portent sur les aliments mais peu d'informations sont apportées sur la manière dont les aliments sont consommés. La taille des portions ou le volume des boissons peuvent être précisés (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Chaque aliment est composé d'un aliment simple (par exemple, orange) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, céréales). Les composantes des ingrédients étaient pondérées selon leur contribution au régime de la population d'intérêt.

Le questionnaire de base et le journal alimentaire étaient administrés aux cas au cours de la période de leur diagnostic; les témoins ont été interrogés pendant la même période que celle des cas.

III. Recueil des données biologiques

III.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes avec anticoagulant (EDTA ou héparine). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé est centrifugé à 3000 tours pendant 10 minutes à température ambiante. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages sérologiques et il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

IV. Marqueurs du Stress oxydatif

IV.1. Détermination des activités des enzymes antioxydantes plasmatiques

IV.1.1. Dosage de l'activité de la catalase

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (AEBI, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 500 μ l de plasma, 500 μ l d' H_2O_2 et 500 μ l de tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 500 μ l de réactif titanium oxyde sulfate $TiOSO_4$ (1,7 g dans 500 ml d' H_2SO_4 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme

étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est:

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/minutes/ml.

IV.1.2. Dosage de l'activité du Glutathion plasmatique

L'activité enzymatique plasmatique de GSH est estimée par la méthode d'ELLMAN (1959). Le principe de cette méthode est de mesurer la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l'H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). Pour cela, le recyclage du glutathion par la glutathion réductase est appliqué. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 405 nm et 412 nm liée à la conversion du NADPH en NADP⁺.

Le milieu réactionnel contient 100 µl du plasma, 500µl DTNB (Dithionitrobenzoic acid) contenant dans 1000 µl tampon KH₂PO₄ pH 7,0 et 400 µl eau distillée. Une incubation de 30 min à 37 °c dans l'étuve. La lecture se fait à 405 nm et 450 nm par la plaque ELISA contre le blanc (tous les réactifs sauf le plasma remplacé par l'eau distillée). Le calcul : [échantillon]-[Blanc].

IV.2. Marqueurs biologiques du stress oxydant

IV.2.1. Mesure des teneurs en protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma (marqueur de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et *al.* (1990). Le plasma est incubé à température ambiante avec la dinitrophényl-hydrazine (DNPH) dans 2 mol/L de HCL ou avec seulement du HCL à 2 mol/L pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique (TCA). Le surnageant est solubilisé dans 6 mol/L de NaOH. La lecture se fait à 340 nm par la plaque ELISA. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction $\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$.

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Description de la population étudiée

I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée (tableau 1; figure 7)

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 1 et la figure 7. Les cas volontaires pour cette étude sont recrutés dans un milieu hospitalier. Le recrutement des cas de CCR se base sur le diagnostic de cancer colorectal confirmé par l'examen de la colonoscopie ou de la rectoscopie par la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes de l'établissement populaire de la santé (EPS) de Maghnia wilaya de Tlemcen. Les critères de sélection pour les cancéreux sont un CCR nouvellement diagnostiqué, n'ayant pas subi un traitement chimiothérapie et doivent avoir de la même région et de même âge. Les critères relatifs aux témoins sont en un bon état de santé général, n'ayant eu aucun type de cancer, être indemne de toute pathologie liée au foie et être de la même région et tous les âges. Les critères d'exclusion sont pris en compte pour les témoins tels qu'un $IMC > 30$, ceux ayant un type de cancer dans leurs vie et ceux ayant subi une cholécystectomie. Après un consentement des participants à l'étude, la population sélectionnée regroupe 40 témoins et 30 cas de CCR, une taille de l'échantillon suffisamment grande pour maintenir la puissance statistique.

Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge moyen de la ménopause (pré- ou post-), par contre l'indice de masse corporelle diminue de manière significative chez les cas que chez les témoins.

On observe une différence significative concernant le rapport le tour de taille/tour de hanche, ainsi aucun type de différence concernant la parité, l'âge de la première grossesse, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux familiaux.

La colopathie fonctionnelle et pathologique montre un pourcentage relativement important chez les cancéreux comparés aux témoins.

Le score d'activité physique (AP) est significativement faible ($p < 0.05$) chez les cancéreux comparés aux témoins. Ceci indique une dépense énergétique moindre chez les cas de cancer par rapport aux témoins.

Les paramètres cliniques de la population étudiés sont donnés dans la figure 7. Le statut clinique montre que les patients arrivent au service de santé à un stade tardif. La classification TNM qui est basée sur l'extension anatomique témoigne d'une extension régionale (T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0, T2N2M0) et générale (T1N1M1). Le stade de la maladie (I, II et III)

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

Caractéristiques	TEMOINS		CAS DE CCR	
Effectif	N=40		N=30	
Age (ans)	HOMMES TEMOINS	FEMMES TEMOINS	HOMMES / CCR	FEMMES / CCR
	35.90±10.09	48.76±12.00	60.50±12.09	68.67±6.75
	FEMMES TEMOINS		FEMMES / CCR	
	F. Prés-ménopausées	F. Post-ménopausées	F. Prés-ménopausées	F. Post-ménopausées
	39.60±5.78 (51.72%)	58.57±8.73 (48.27%)	(0%)	(100%)
Classes d'âge (n, %)	HOMMES TEMOINS	FEMMES TEMOINS	HOMMES / CCR	FEMMES / CCR
	(0%)	(0%)	01(8.33%)	(0%)
	▪ < 30 ans. 08(80%)	16(55.16%)	05(41.66%)	01(16.66%)
	▪ 30-50 ans. 02(20%)	07(27.58%)	06(50%)	05(83.33%)
	▪ 51-60 ans. 00(0%)	06(20.68%)	00(0%)	00(0%)
▪ >60 ans.				
IMC (kg/m²)	24.11±1.98	27.89±2.67	22.44±3.15	24.50±3.72

- Diarrhée - Nausées - Vomissement - Anorexie		00(0%) 00(0%) 00(0%) 00(0%)	02(16.66%) 06(50%) 07(58.33%) 10(83.33%)	05(89.33%) 05(83.33%) 05(83.33%) 05(83.33%)
Activité physique (METs)				
▪ Faible.	00(0%)	00(0%)	07(58.33%)	05(83.33%)
▪ Moyenne.	00(0%)	22(75.86%)	04(33.33%)	01(16.66%)
▪ Elevée.	08(80%)	06(20.68%)	01(8.33%)	00(0%)
▪ Intense.	02(20%)	01(3.44%)	00(0%)	00(0%)
Age de la première grossesse (ans)	FEMMES TEMOINS		FEMMES / CCR	
▪ ≤ 24 ans.				
▪ 25-29 ans.	19 (73.07%)			
▪ ≥30 ans.	07(26.92%) 00(0%)		06(100%)	
Allaitement				
▪ 0 mois.	03(10.34%)			
▪ 1-4 mois.	04(13.79%)			
▪ 4-8 mois.	08(27.58%)			
▪ 8-12 mois.	05(17.24%)			
▪ >12 mois.	09(31.03%)		06(100%)	

I.2. Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée (Tableau2)

Les paramètres socio-économiques et culturels des deux populations étudiées sont déterminés à partir d'enquête sous formes d'un questionnaire détaillé.

La situation matrimoniale de la population cible est majoritairement d'un statut marié concernant les témoins et les cas. Le niveau d'instruction montre de façon globale un niveau relativement bas chez les cas de CCR comparés aux témoins. Le taux d'analphabètes est exceptionnellement important chez les cancéreux par rapport aux témoins. Les revenus mensuels sont nettement réduits chez les cancéreux vis-à-vis les témoins. La grande majorité des cancéreux sont sans emplois vis-à-vis des témoins. Le revenu global est nettement plus bas chez cas. Ce *design* socioculturel et économique met en lumière un niveau de vie et des conditions assez défavorables pour les cas de cancers.

Dans ce contexte, les chercheurs ont mis en évidence les bénéfices d'une activité physique régulière et d'une alimentation saine (AUJESKY & CORNUZ, 2003). Le cas du cancer du côlon en est spécifiquement concerné, et il existe un très grand nombre d'évidences sur l'effet bénéfique de l'AP (activité physique) : sur les 51 études portant sur le cancer du côlon et le CCR, 43 ont démontré une diminution du risque chez les sujets ayant l'AP la plus intense avec une réduction moyenne de 40 à 50 % (DUCLOS, 2009).

I.3. Facteurs prédictifs aux cancers colorectaux

Parmi les facteurs sus cités, certains sont associés à un risque accru du CCR, d'autres sont associés à un risque réduit. Ainsi pour la détermination des facteurs prédictifs et protecteurs du CCR dans la région de Tlemcen, une analyse est réalisée, incluant les différents facteurs étiologiques. Les antécédents familiaux du CCR du 2^{ème} degré de parenté, les antécédents familiaux d'autres types de cancers colorectaux du 1^{er} degré de parenté, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible et le grignotage régulier sont tous les facteurs prédictifs de CCR. Egaleme nt la sédentarité est considérée comme des facteurs de risque très importants au sein de la population étudiée. Par contre l'activité physique élevée est un facteur protecteur de CCR dans la population étudiée.

Tableau 2: Conditions socioéconomiques et culturelles

PARAMETRES	LES TEMOINS		LES CAS DE CCR	
	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES
Situation matrimoniale (%)				
✓ Célibataire (e)	07(70%)	03(10.34%)	01(8.33%)	00(0%)
✓ Marié (e)	03(30%)	22(75.86%)	11(91.66%)	04(66.66%)
✓ Divorcé (e)	00(0%)	01(3.44%)	00(0%)	00(0%)
✓ Séparé (e)	00(0%)	00(0%)	00(0%)	00(0%)
✓ Veuf (ve)	00(0%)	03(10.34%)	00(0%)	02(33.33%)
Niveau d'instruction (%)				
✓ Analphabète	01(10%)	04(13.79%)	04(33.33%)	06(100%)
✓ Primaire	00(0%)	11(37.93%)	07(58.33%)	00(0%)
✓ Moyen	00(0%)	07(24.13%)	00(0%)	00(0%)
✓ Secondaire	01(10%)	05(17.24%)	00(0%)	00(0%)
✓ Supérieure	08(80%)	02(6.89%)	01(8.33%)	00(0%)
Profession (%)				
✓ Avec emplois stable	10(100%)	07(24.13%)	02(16.66%)	00(0%)
✓ Sans emplois	00(0%)	22(75.86%)	10(83.33%)	06(100%)
Durée d'exercice (mois/ans)	8.4±0.80	2.48±4.09	2.00±4.47	0.00±0.00
Revenu mensuel				
✓ Sans	00(0%)	21(72.41%)	01(8.33)	06(100%)
✓ Faible	06(60%)	03(10.34%)	04(33.33%)	00(0%)
✓ Moyen	04(40%)	05(17.24%)	07(58.33%)	00(0%)
✓ Elevé	00(0%)	00(0%)	00(0%)	00(0%)
Etat psychologique.				
✓ Congé de détente	10(100%)	08(27.58%)	02(16.66%)	0(0%)
✓ Congé de détente	0(0%)	21(72.41%)	10(83.33%)	06(100%)

Chaque valeur représente la moyenne± écart-type ou le nombre ou le pourcentage au sein de l'opulation étudiée. L'activité physique est exprimée par unité métabolique, METs/semaine (MET= « metabolic equivalent task », 1MET=énergie utilisée par le corps humain au repos estimée à 1Kcal/kg/h). Les niveaux d'activité physique (AP) sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques : AP faible (Mets/semaine)=2x durée AP (heure) x fréquence (jours) ; AP moyenne (Mets/semaine)=6.0 x durée AP élevé (heure) x fréquence (jours) ; AP intense (Mets/semaine)= 6.0 x durée AP intense (heure) x fréquence (jours). Score AP totale= AP faible+AP modérée+AP élevée+AP intense (Mets/semaine).

En 2011, l'ANSES publia une expertise collective sur *Nutrition et Cancer*. Le rapport indique 8 facteurs nutritionnels qui augmentent le risque de certains cancers (alcool, charcuteries, excès de poids...), mais pas de mention spécifique des aliments sucrés. Selon l'ANSES, l'excès de poids serait associé au risque des cancers colorectaux car il provoque des dérégulations métaboliques et des perturbations hormonales, précisément au niveau de l'insuline et de l'IGF1. Pour la prévention, l'agence recommande la diversité alimentaire (éviter l'alcool, plus de fruits et légumes, pas trop de produits gras/sucrés) et la pratique d'une activité physique. Les études utilisent des modes de recueil des données très différentes entre elles, rendant les comparaisons difficiles. Certaines considèrent la qualité des glucides consommés, en utilisant le plus souvent l'index glycémique moyen de l'alimentation et d'autres y ajoutent la charge glycémique, introduisant une notion de quantité. De plus, les données alimentaires sont souvent recueillies au début de l'étude, sans chercher à connaître l'alimentation des sujets étudiés à la fin de l'étude (LAJOUS, 2008).

II. Consommation alimentaire

II.1. Apport calorique total et consommation calorique journalière des macronutriments chez les témoins et les cancéreux (Tableau 3, Figure 8)

L'estimation des rations alimentaires chez les cas et les témoins est réalisée grâce à une enquête nutritionnelle basée sur la technique du journal alimentaire de trois jours incluant un jour de fin de semaine et complétée par le rappel des 24 heures.

L'apport calorique total, exprimé en Kcal/jour est légèrement diminué chez les cas comparés aux témoins. La consommation journalière des glucides simples (exprimé en g) s'avère significativement augmentée chez les cancéreux comparés aux témoins ($p < 0.05$). Par contre, celle des glucides complexes est significativement diminuée ($p < 0.05$). D'autre part, une légère diminution des apports journaliers en lipides et en fibres (exprimé en g) est marquée chez les cas comparés aux témoins mais les différences sont non significatives. Les proportions des nutriments consommés sont relativement similaires chez les deux groupes de la population.

En 2007, parmi les recommandations de lutte contre les cancers du WCRF (World Cancer Research Fund), il y a la consigne d'éviter de prendre du poids avec, entre autres, le conseil de limiter la consommation d'aliments à forte densité calorique et la consommation de boissons sucrées. L'obésité est décrite comme un facteur indépendant de risque de cancer (WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION: AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

II.2. Apport calorique total et consommation calorique journalière des micronutriments chez les témoins et les cancéreux (Tableau 4)

Apport élevé de calcium et de magnésium peut protéger contre le cancer colorectal et des adénomes et la réduction du ratio alimentaire Ca / Mg peut modifier les marqueurs directement liés à la tumorigenèse (CHARLES et *al.*, 2014).

L-arginine inhibe le processus carcinogène, les effets inhibiteurs des polyphénols et flavonoïdes contre les xanthines oxydase, l'effet anticancéreux de la vitamine B6, l'acide docosahexanoïque (DHA) et éicosapentaénoïque (EPA) ainsi le rôle du Ca et la vitamine D dans l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose (FEDIRKO et *al.*, 2009)

Tableau 3: Consommation journalière moyenne des nutriments chez les témoins et les cas

NUTRIMENTS	LES TEMOINS		LES CAS / CCR	
	FEMMES	HOMMES	FEMMES	HOMMES
Apport calorique total (kcal/j)	395.60±269.38	83.12±61.73	377.44 ±76.09	67.18 ±24.29
Protéines totales (g /j)	17.33±12.44	3.95±1.54	12.39 ±3.69	2.29± 1.08
Glucides totaux (g/j)	52.75±39.05	10.09± 7.97	53.38± 8.79	8.44 ±3.25
Glucides simples (g/j)	57.05±42.07	11.11±8.01	55.29 ±9.76	8.80± 3.41
Glucides complexes (g/j)	38.01±30.57	10.57±5.29	37.92 ±9.76	6.87 ±2.72
Lipides totaux (g/j)	11.81±16.14	5.22±4.28	19.73 ±5.11	4.48± 1.35
Acides gras saturés (g/j)	4.49±5.93	0.94± 0.69	5.56 0.77	0.75 ±0.38
Acides gras mono-insaturés (g/j)	5.61±11.00	3.91 ±3.25	15.40 ±3.79	3.39± 1.06
Acides gras polyinsaturés (g/j)	1.69±2.08	0.88 ±0.56	2.66 ±0.88	0.65± 0.19
Cholestérol (mg/j).	37.10±63.71	31.27 ±8.61	60.06 ±30.87	15.81 ±8.66
Fibres (g/j).	6.25±5.56	2.43 ±0.69	4.95 ±3.32	1.25± 0.68

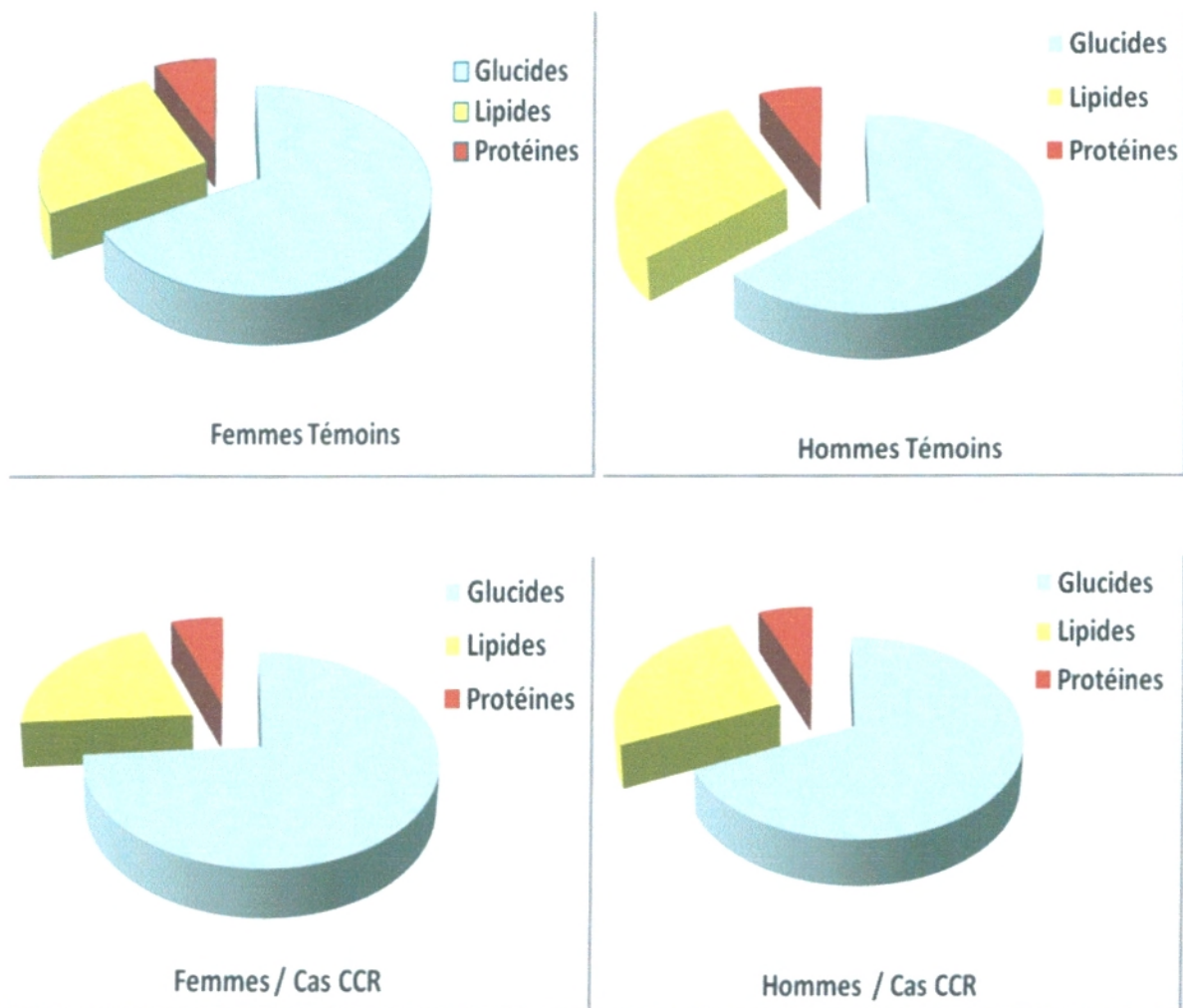


Figure 8. Consommation journalière moyenne des macronutriments de la population étudiée.

**Tableau 4: Composition en micronutriments de la ration alimentaire
chez la population étudiée**

MICRONUTRIMENTS	LES TEMOINS		LES CAS / CCR	
	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES
Sodium (mg/j)	175.68±68.54	598.79±539.85	101.74±48.50	560.49±162.85
Magnésium (mg/j)	20.77±5.59	88.00±91.80	10.74±6.13	47.73±19.39
Phosphore (mg/j)	84.73±23.18	219.83±177.07	43.03±24.04	144.68±81.68
Potassium (mg/j)	251.83±77.98	845.66±719.52	134.76±72.24	383.48±239.17
Calcium (mg/j)	60.23±17.71	116.77±117.94	31.40±16.69	103.76±57.98
Fer (mg/j)	0.75±0.67	3.25±2.40	0.69±0.21	2.75±0.75
Rétinol (µg/j)	408.71±145.55	171.50±703.30	231.15±110.23	546.65±393.94
Equ.β-carotène (µg/j)	319.89±113.36	350.81±529.95	180.45±85.92	430.73±308.79
Vitamine D (µg/j)	2.02±0.67	2.21±8.04	1.11±0.56	2.78±1.94
Vitamine E (mg/j)	0.75±0.52	1.85±2.90	0.59±0.19	2.60±0.73
Vitamine C (mg/j)	6.70±1.37	16.72±19.23	3.08±2.04	11.87±6.61
Thiamine (mg/j)	0.08±0.07	0.20±0.16	0.07±0.02	0.24±0.08
Riboflavine (mg/j)	0.06±0.04	0.24±0.20	0.04±0.01	0.23±0.05
Niacine (mg/j)	1.88±1.44	7.50±8.07	1.55±0.46	5.83±1.90
Acide pantothénique (mg/j)	0.48±0.16	1.18±1.16	0.26±0.13	1.02±0.45
Vitamine B6 (mg/j)	0.09±0.04	0.29±0.19	0.05±0.02	0.24±0.09
Vitamine B12 (µg/j)	1.93±0.99	1.07±2.32	1.29±0.42	1.53±1.94
Folates (µg/j)	21.40±6.17	64.52±54.36	11.05±6.05	46.51±20.19

II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les témoins et les cancéreux (Tableau 5)

La répartition des repas dans la journée montre un rapport énergétique de petit déjeuner significativement abaissé chez les cancéreux et chez les témoins ($p < 0.05$). La consommation des glucides totaux exprimés en g/j dans le petit déjeuner et dans le grignotage est significativement diminuée chez les témoins et les cancéreux ($p < 0.05$).

Dans le rapport de 2007, les experts de la « *World Cancer Research Fund International* » (WCRF) rapportent également que le lien de cause à effet entre consommation d'aliments sucrés et cancers colorectaux est « limité mais évocateur ». Plus un aliment ou une alimentation sont riches en sucres, plus la personne a tendance à développer un surpoids ou une obésité. Ce sont le surpoids et l'obésité qui sont mentionnés comme facteur de risque de ce type de cancer (WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION: AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

La présence dans les viandes rouges d'une molécule appelée Hème augmente également la quantité de « composés N-nitroso » dans le corps. De plus, l'Hème contient du fer et le fer, sous forme libre, peut mener à la production de produits toxiques pour l'organisme et ainsi augmenter le risque de cancer, plus spécifiquement le risque de CCR (CHAO, 2005).

Les nitrites, nitrates et autres substances sont ajoutées aux viandes transformées pour prolonger leur durée de conservation. Le nitrite peut réagir avec des composantes des protéines (les acides aminés) pour former des substances potentiellement cancérogènes appelées composés N-nitroso. Ces composés peuvent être formés lors du processus de saumurage ou encore dans notre corps (plus spécifiquement dans l'estomac) à partir de nitrite présents dans les aliments. L'inhalation ou l'exposition au tabac serait aussi une source des N-nitroso (NOWELL et al., 2002).

II.4. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les témoins et les cancéreux (Tableau 6)

Les proportions en acides gras consommés montrent une valeur significativement élevée en acides gras saturés (AGS) consommés chez les cas de CCR comparées aux témoins ($p < 0.05$). Le pourcentage en acides gras mono insaturés (AGMI) sont au contraire abaissés ($p < 0.05$) chez les cancéreux vis-à-vis les témoins. Les proportions en acide gras polyinsaturés (AGPI) et le rapport acides gras polyinsaturés/ Acide gras saturés (AGPI/AGS) sont presque similaires entre les deux groupes cas et témoins. Les graisses des viandes, ou leurs acides gras, semblent jouer un

**Tableau 5: Répartition de la consommation des nutriments par repas
chez la population étudiée**

NUTRIMENTS	TEMOINS		CAS	
	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES
Petit déjeuner. Apport calorique total (kcal/j)	119.14±122.12	355.16±239.50	72.43±26.92	408.74±217.20
Protéines totales (g /j).	4.93±3.28	16.10±12.75	2.74±1.37	9.25±5.70
Glucides totaux (g/j).	15.16±16.86	46.80±25.43	9.03±3.54	53.78±20.10
Lipides totaux (g/j).	7.20±7.14	10.67±16.24	4.75±1.49	18.73±16.55
Fibre (g/j).	2.69±1.15	2.12±1.63	1.56±0.89	2.34±1.55
Casse croute Apport calorique total (kcal/j)	82.24±63.41	6.72±35.54	67.29±23.60	361.79±65.35
Protéines totales (g /j).	3.86±1.29	0.28±1.48	2.44±1.19	13.96±4.60
Glucides totaux (g/j).	9.70±6.76	0.60±3.16	8.41±3.14	52.38±12.34
Lipides totaux (g/j).	5.41±5.04	0.33±1.73	4.47±1.33	20.24±4.11
Fibre (g/j).	2.37±0.70	0.01±0.04	1.38±0.81	6.26±3.53
Déjeuner Apport calorique total (kcal/j).	82.24±59.32	680.92±383.63	65.99±24.25	361.79±56.59
Protéines totales (g /j).	3.86±1.20	28.86±16.20	2.18±1.07	13.96±3.98
Glucides totaux (g/j).	9.70±6.32	85.24±52.45	8.29±3.26	53.69±10.69
Lipides totaux (g/j).	5.41±4.71	24.13±26.95	4.42±1.35	20.24±3.56
Fibre (g/j).	2.37±0.66	13.50±11.79	1.17±0.68	6.26±3.05
Gouter Apport calorique total (kcal/j).	65.37±30.94	287.93±280.95	65.99±23.12	377.44±22.13
Protéines totales (g /j).	3.63±0.98	13.14±11.56	2.18±1.02	12.39±10.11
Glucides totaux (g/j).	8.40±4.97	39.71±44.96	8.29±3.11	53.38±0.43
Lipides totaux (g/j).	4.02±2.18	6.00±9.91	4.42±1.29	19.73±0.71
Fibre (g/j).	2.47±0.58	1.99±3.44	1.17±0.65	4.95±1.85
Diner Apport calorique total (kcal/j).	66.62±32.88	647.26±407.25	64.21±23.57	377.44±19.17
Protéines totales (g /j).	3.45±0.96	28.26±20.20	1.88±0.76	12.39±8.75
Glucides totaux (g/j).	7.50±4.95	91.40±69.24	8.19±3.20	53.38±0.37
Lipides totaux (g/j).	4.07±2.32	17.91±25.85	4.37±1.32	19.73±0.62
Fibre (g/j).	2.24±0.35	13.61±10.89	0.94±0.38	4.95±1.60

rôle promoteur dans les cancers colorectaux. La première hypothèse pour expliquer ce rôle s'appuie sur le fait que les graisses sont la source alimentaire la plus concentrée en énergie. L'excès d'énergie serait promoteur de nombre de cancers en favorisant la prolifération des cellules tumorales *via* des nutriments ou des hormones systémiques (BRUCE *et al.*, 1996).

Une autre hypothèse suppose que les graisses agissent *via* les acides biliaires. L'ingestion de graisses déclenche la sécrétion d'acides biliaires dans l'intestin, permettant l'émulsion et l'absorption des lipides. Les acides biliaires sont métabolisés en acides biliaires secondaires par une enzyme de la flore colique, la 7 alpha -déhydroxylase. Ces acides biliaires sont cytotoxiques, de même que les acides gras libres. Ils induisent une prolifération compensatrice des cellules épithéliales de la muqueuse colique, *via* le système de la protéine kinase C. Or la prolifération épithéliale est un aspect important de la promotion des tumeurs. L'effet semble dépendre du type d'acide gras, saturé ou non, et de la place de la double liaison pour les polyinsaturés (RIBOLI *et al.*, 1996).

Plusieurs études montrent que les acides gras polyinsaturés (AGPI) de la famille n-6 favorisent le développement tumoral, tandis que ceux de la famille n-3 ont un effet protecteur (BARDON *et al.*, 2005).

II.5. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux (Tableau 6)

L'analyse de la fréquence alimentaire, exprimée en nombre de fois par semaine, montre des résultats intéressants. La consommation des œufs, viandes et poissons en général et celle des viandes rouges spécifiquement est significativement augmenté ($p < 0.05$) chez les cas cancéreux comparés aux témoins. La consommation des graines oléagineuses est également significativement abaissée ($p < 0.05$) chez les cancéreux. La fréquence de consommation des autres familles d'aliments est relativement similaire dans les deux groupes cas et témoins.

Tableau 6: fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux TEMOINS / CAS DE CCR

ALIMENTS (nombre de fois par semaine)	HOMMES	FEMMES	HOMMES	FEMMES
Céréales (pain, pâtes)	7.00±0.00	7.00±0.00	7.00±0.00	7.00±0.64
Pâtisseries, gâteaux, sucreries	5.50±0.69	5.00±0.54	6.70±0.89	6.80±0.44
Laits et dérivés	6.40±0.45	6.30±0.36	5.20±0.65	5.40±0.36
Matières grasses ajoutées	6.47±0.64	6.90±0.21	5.40±0.78	5.60±0.96
Œufs, viandes, poissons	3.25±0.23	3.45±0.14	4.47±0.36	4.69±0.48
Viandes blanches	4.12±0.41	4.25±0.45	3.20±0.37	3.14±0.55
Viandes rouges	1.55±0.14	1.36±0.58	3.25±0.34	3.10±0.21
Légumes et fruits	6.89±0.47	7.00±0.36	4.65±0.85	5.18±0.34
Graines oléagineuses	4.23±0.85	4.89±0.44	3.65±0.47	6.47±0.91
Boissons (autres que l'eau)	6.89±0.26	4.45±0.89	3.21±0.25	2.12±0.13

III. Détermination des altérations métaboliques

III.1. Marqueurs de statut oxydant/antioxydant chez les cas et les témoins

III.1.1. La teneur plasmatique en protéines carbonylées (PC) chez les témoins et les cas (Figure 9)

Les teneurs plasmatiques en protéines carbonylées (PC) sont significativement augmentées chez les cancéreux comparées aux témoins. L'oxydation des protéines peut conduire à la formation d'acides aminés oxydés et de chaînes latérales d'acides aminés altérées avec des carbonyles réactifs (ADAM, 2001).

D'autres études récentes établissent une carte de la carbonylation caractéristique des protéines dépendantes avec une alimentation riche en calories dans le but de fournir un nouvel aperçu de la pathogenèse des maladies métaboliques dérivées de la forte consommation de matières grasses et de glucides raffinés. Les protéines oxydées ainsi que des sites spécifiques de dommages oxydatifs ont été identifiés et discutés pour illustrer les conséquences de l'oxydation des protéines. Les conséquences possibles de ces carbonylations de protéines portent sur la prise de poids excessive et résistance à l'insuline (MENDEZ *et al.*, 2014).

III.1.2. La teneur plasmatique en Malonalaldéhyde (MDA) chez les témoins et les cas (Figure 10)

Le MDA est un produit de la dégradation des acides gras insaturés principalement dans leurs chaînes essentielles par oxydation, ce qui est une réaction de radicaux libres des plus étudiées. Mais les données rapportées dans la littérature sur les taux de MDA dans différents types de cancer humain restent controversée. Certains chercheurs ont rapporté que la peroxydation des lipides est augmentée et le niveau MDA est avancé chez les patients cancéreux (ARIVAZHAGAN *et al.*, 1997). Le MDA diminue l'efficacité antitumorale dans plusieurs lignés cellulaires de CCR (PAL *et al.*, 2014). L'inflammation chronique favorise l'apparition et la progression du cancer colorectal, ce qui entraîne un risque élevé. Ainsi le MDA accentue le chemin de la signalisation des IL-6, la croissance tumorale et les métastases des cellules de cancer (KYUNG CHOI *et al.*, 2014).

III.1.3. La teneur érythrocytaire de la catalase chez les témoins et les cas (Figure 11)

La catalase est une enzyme antioxydante endogène responsable de la régulation des espèces réactives. Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que le polymorphisme de

nucléotide unique dans le gène de la transcription de la catalase peut être associé à l'apparition d'un CCR (LOURDHU MARY *et al.*, 2014).

III.1.4. La teneur plasmatique en glutathion (GPX) chez les témoins et les cas (Figure 12)

On note une diminution significative de la valeur de glutathion chez les cas comparés aux témoins. La modification de la balance oxydants/antioxydants sont donc bien apparentes chez les cancéreux et peuvent être l'origine de l'apparition des nombreuses complications. L'activité de la GSH joue un rôle important dans la protection des tissus contre l'oxydation oxydatif (JOKANOVIC, 2001).

Les résultats de méta-analyse fournissent une description complète de la relation entre le glutathion et son rôle protecteur contre les Val allèles responsables de l'apparition d'un CCR. Cependant, plusieurs études cas-témoins de grande qualité doivent être effectuées pour confirmer l'authenticité de la relation entre le glutathion et la diminution de risque des CCR. D'autres facteurs tels que des carcinogènes environnementaux et fond génétique, ont également un impact sur les interactions CCR-sensibilité, gène-gène et gène-environnement devrait se faire sur la recherche afin de faire comprendre le mécanisme de risque de CCR (BIN SONG *et al.*, 2014).

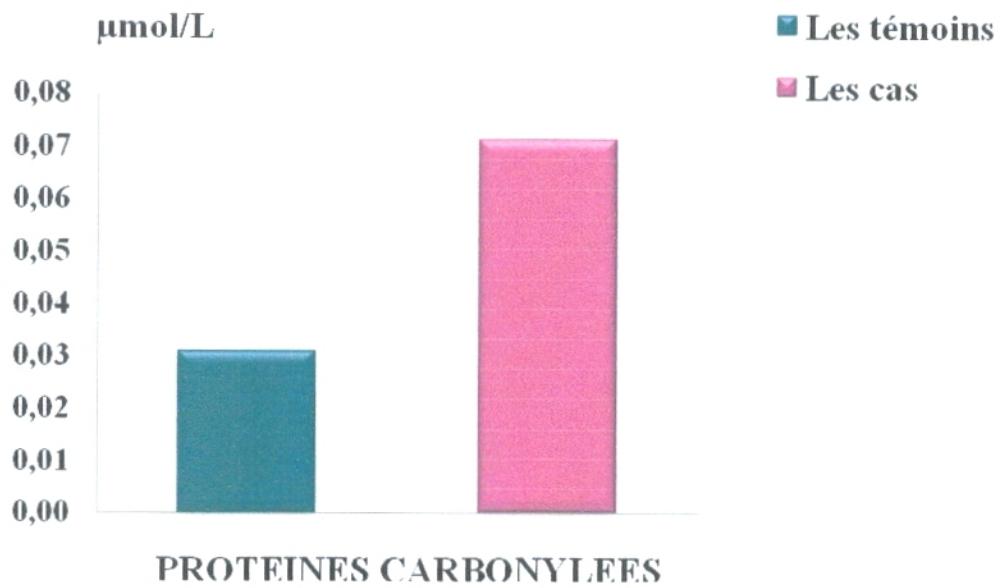


Figure 9. Teneur en protéines carbonylées chez les témoins et les cas de cancer colorectal

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type.

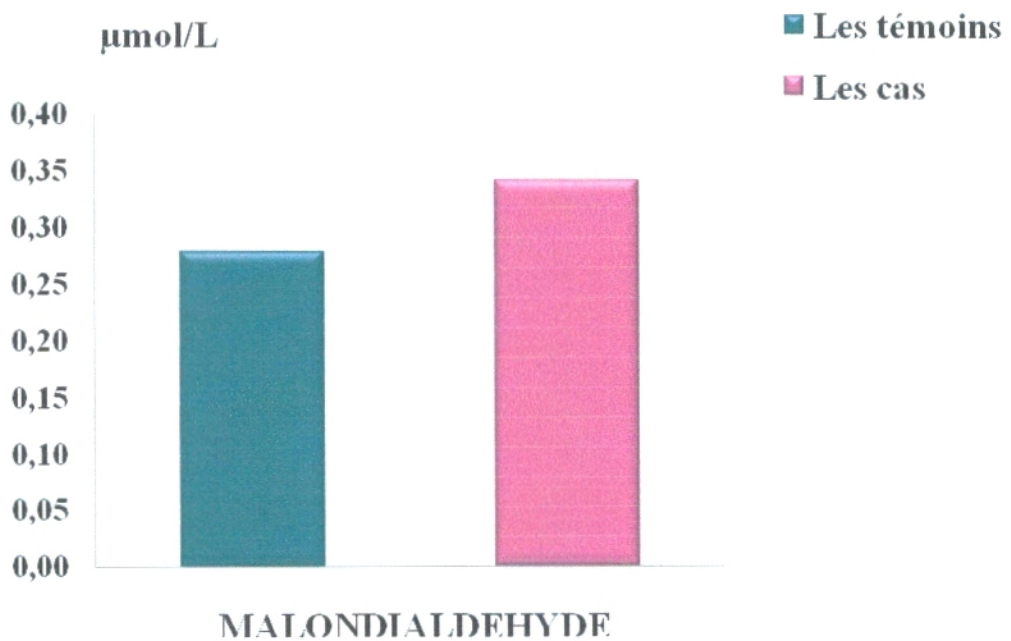


Figure 10. Teneur en malondialdéhyde chez les témoins et les cas de cancer colorectal

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type.

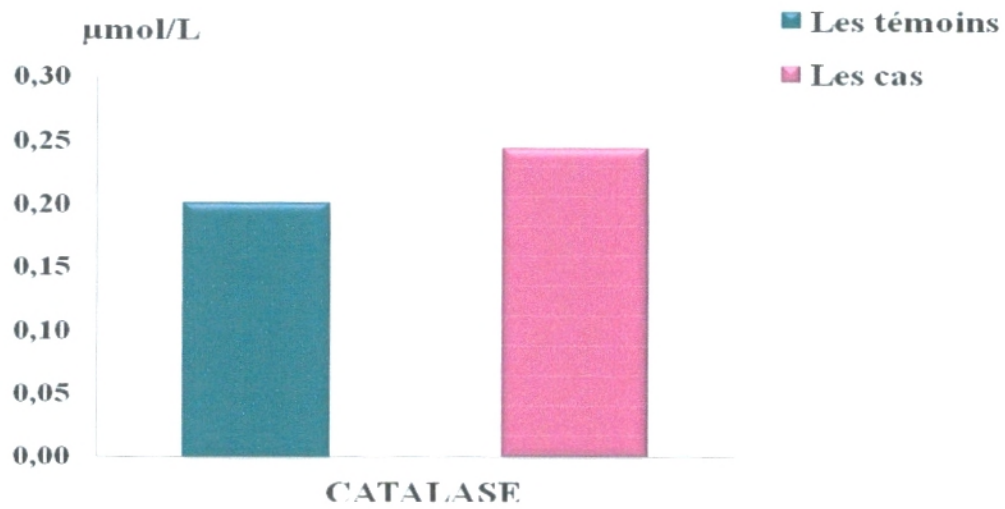


Figure 11. Activité de l'enzyme érythrocytaire 'catalase' chez les témoins et les cas de cancer colorectal

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart-type.

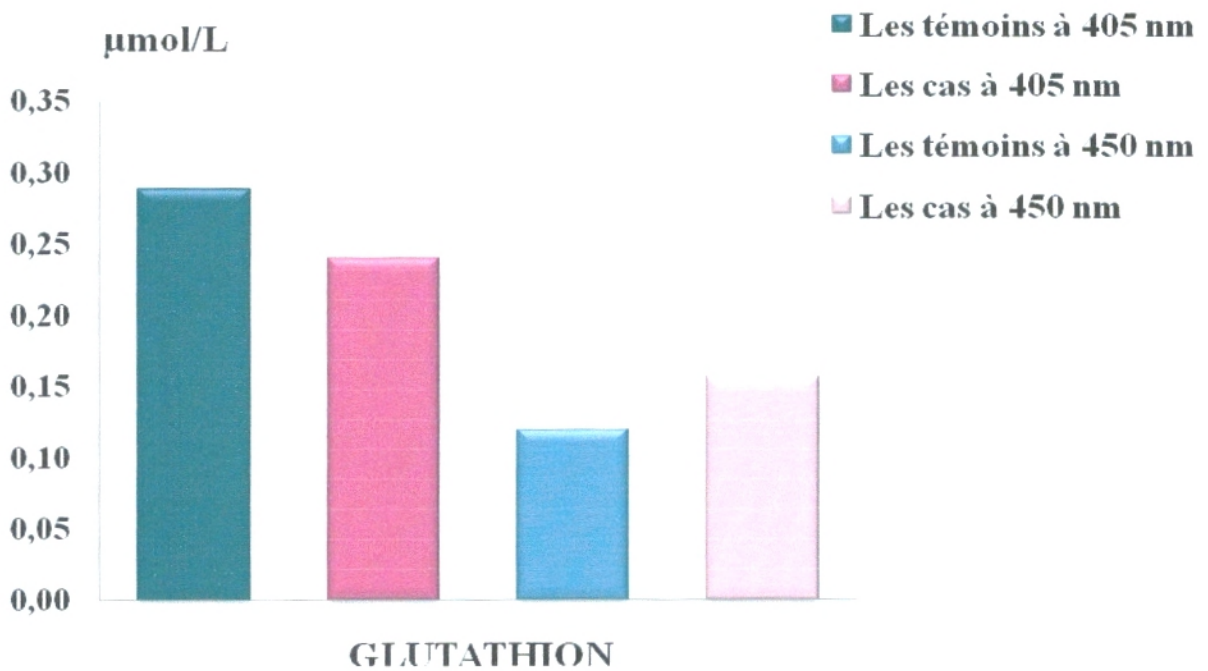


Figure 12. Teneur plasmatique en glutathion chez les témoins et les cas de cancer colorectal

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart-type.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le CCR est un problème majeur de santé publique qui nécessite un renforcement des stratégies et potentialités de prévention financières et humaines. On sait maintenant que les comportements et consommations alimentaires influencent dans une large mesure le risque de développer des CCR. La population étudiée témoigne de l'existence d'un stress oxydatif, émergeant d'un mode de vie culminant sédentarité et manque d'activité physique avec un taux élevé d'analphabétisation de façon apparente. Parallèlement, un trouble dans l'apport alimentaire dont une teneur en fibres relativement diminuée, cette dernière ayant un rôle protecteur contre l'apparition des adénomes, en composition importante en L-arginine.

La complexité des facteurs qui y interviennent nécessite une réelle prise en charge en amont, voire étatique dans la recherche scientifique en Algérie en vu de :

- ☞ Définir les déterminants relatifs au mode de vie des patients, conditionné par la disponibilité alimentaire équilibrée pour les cas de cancers, dans une double finalité de prévention et/ou thérapie ciblée; Ex, fournir certains compléments alimentaires telle que la vitamine D qui est reconnue protectrice. Aussi un complément d'huile de poisson pour assurer un apport adéquat d'acides gras oméga-3 à longues chaînes qui ont des rôles anti-inflammatoires et également, protègent la fluidité membranaire des effets de l'oxydation.
- ☞ Eviter tout aliment à index glycémique élevé pouvant perturber l'IMC ou le système hormonal insulinaire.
- ☞ Encourager l'activité physique régulière en prévention primaire ou secondaire en vu d'éradiquer les facteurs de risques liés à la masse corporelle individuelle
- ☞ Lutter contre la sédentarité sous toutes ses formes
- ☞ Recommander fortement l'arrêt du tabac qui reste un facteur de risque imminent du CCR.
- ☞ Fournir des outils efficaces pour une politique de santé publique relative à la prise en charge des patients sur le plan des soutien socioculturel et économiques d'une part avec un accès au soins facile vu les stades avancés des statuts cliniques retrouvés chez les cas et, nutritionnel d'autre part, notamment pour les population défavorisée c'est - à - dire à faible et/ou sans revenus. Le mouvement associatif est dans ce contexte à encourager.
- ☞ Jouer pleinement son rôle de chercheur, thérapeute ou toute autre personne qualifiée en ce sens (recherche, expertise, enseignement, santé publique...).

- ☞ Encourager, créer et rappeler toujours aux patients les bonnes habitudes alimentaires, telles que les aliments riches en fibres, céréales peu transformées (si tolérées), pâtes complètes, riz complet, riz noir, etc.
- ☞ Assurer un apport suffisant de calcium en consommant des produits laitiers maigres ou demi-écrémés chaque jour, les compléments de calcium et les compléments de bêta-carotène (25mg/jour) pourraient aider à combattre la formation de polypes intestinaux, qui sont des facteurs de risque déclarés, et neutraliser les radicaux libres. Cependant, il faut faire attention de ne pas prendre de bêta-carotène si la personne soit fumeur ou buveur d'alcool, cette combinaison peut en effet accentuer la formation de polypes.
- ☞ Organiser des journées de sensibilisation en vue d'informer les citoyens sur les mesures de prévention et de dépistage précoce pour éviter les stades tardifs.
- ☞ Mettre en lumière l'état prédisposant des paramètres du stress oxydatif pouvant aggraver ou déclencher des cancers de tous types dont le CCR et, en revanche, l'aspect prévention des aliments antioxydants que l'on peut aisément se permettre dans nos assiettes.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADAMS S., GREEN P., & CLAXTON R.** (2001). "Reactive carbonyl formation by oxidative and non-oxidative pathways," *Frontiers in Bioscience A*, vol. **6**, pp. 17–24.
- AEBI .H.** (1974). Catalase. In: H.U. Bergmeyer (Ed.). *Methods of Enzymatic Analysis*. 2nd ed. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. 673-684.
- AEBI H.** (1974). Catalase. *Methods of enzymatic analysis*. Edited by H.U Bergmeyer. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. **2**: 673-684.
- AREM H., IRWIN M.L., & ZHOU Y.** (2011). February. Physical activity and endometrial cancer in a population-based case-control study. *Cancer Causes & Control*. Springer. 22(2):219-26 (PMID: 21110224).
- ARIVAZHAGAN S., KAVITHA K., & NAGINI S.** (1997). "Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in gastric cancer patients," *Cell Biochemistry and Function*, vol. 15, no. 1, pp. 15–18.
- ASTORG K., & BOUTRON-RUAULT J.** (2001). Synthèse communiquée au réseau Nacre et acceptée pour publication dans *Gastroentérologie Clinique*.
- AUJESKY D., & CORNUZ J.** (2003). Physiopathologie observations cliniques et essais cliniques randomisés : quelle complémentarité ? *Med Hyg*; 62:2358-62. 3.
- BARDON S., BENELLI C., BERNARD-GALLON D., BLOTTIÈRE H., DEMARQUOY J., DUEE P.H., & FOREST C.** (2005). Dietary fatty acids and cancer: potential cellular and molecular mechanisms. *Bulletin du Cancer*. Volume 92, Number 7, 697-707. Dossier thématique.
- BEBY C.** (1991). La biochimie de l'oxygène. *La Recherche*. 22, (228), 56-64.
- BENHAMICHE A.M., ADNANE TAZI M., & FAIVRE J. M.** (1998). Epidémiologie et dépistage du cancer colorectal. *Médecine thérapeutique. Revue : Cancer colorectal*. Volume 4, Numéro 3, 183-8.
- BERGERS G., & BENJAMIN L.E.** (2003). Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 3(6): p. 401-10.
- BIN SONG O., WANG O., & WEI-GUO H.** (2014). A systemic review of glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism and colorectal cancer risk. Vol 26, No 3 (June 2014): *Chinese Journal of Cancer Research*.
- BINGHAM S.A., DAY N.E, LUBEN R., FERRARI P., SLIMANI N., NORAT T., CLAVEL-CHAPELON F., KESSE E., NIETERS A., BOEING H., TJONNELAND**

- A., OVERVAD K., MARTINEZ C., DORRONSORO M., GONZALEZ C.A., KEY T.J., TRICHOPOULOU A., NASKA A., VINEIS P., TUMINO R., KROGH V., BUENO-DE-MESQUITA H.B., PEETERS P.H.M., BERGLUND G., HALLMANS G., LUND E., SKEIE G., KAAKS R., & RIBOLI E.** (2003 may 3). Dietary fibre in food is associated with protection against colorectal cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).361:1496-501.
- BOYLE T., FRITSCHI L., & HEYWORTH J.** (2011, May 14). Long-term sedentary work and the risk of subsite-specific colorectal cancer. *American Journal of Epidemiology*. Oxford Journals. 173(10): pp: 1183-91 (PMID: 21421743).
- BRUCE W.R., & CORPET D.E.** (1996). The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology: experimental tests using precursor lesions. *Eur J Cancer Prevent*. 5S2: 41-7.
- BULLETIN DU CANCER.** (2005). Volume 92, Numéro 7, 697-707. Dossier thématique.
- CADET J., BELLON S., BERGER M., BOURDAT A.G., DOUKI T., DUARTE V., FRELON S., GASPARUTTO D., MULLER E., RAVANAT J.L., & SAUVAIGO S.** (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, *Biol. Chem.* 383(6).P. p. 93.
- CANARD J.M.** (2005). Société Française d'Endoscopie Digestive. SFED.
- CASSAVAUGH J., & LOUNSBURY K.M.** (2001). Hypoxia-mediated biological control. *Cell Biochem.* 112(3). P. p. 735-44.
- CENAC A., SIMONOFF M., & DJIBO A.** (1996). Nutritional status and plasma trace elements in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *J Cardiovasc Risk* 3:483-487.
- CENTER S. A., & RANDOLPH J. F.** (2004). Influence of SAME on erythrocytes and liver tissue in healthy cats (abstract). *J. Vet. Intern. Med.* 14, 357.
- CHAN A C.** (1998) – Vitamin E and atherosclerosis. *J. Nutr.*, 128: 1593-1596.
- CHAO A., THUN M.J., & CONNELL C.J.** 2005. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 293:172-182.
- CHARLES L., LOPRINZI., RUI QIN., SHAKER R., DAKHIL., LOUIS FEHRENBACHER., KATHLEEN A., FLYNN., PAMELA AHERTON., DREW SEISLER., RUBINA QAMAR., GRANT C., LEWIS., & AXEL GROTHEY.** (2014).
- CHARLES M.A, BASDEVANT A., & ESCHWEGE E.** (2002). Prévalence de l'obésité de l'adulte en France : la situation en 2000. *Ann Endocrinol*; 63: 154-8.

- CHEN Y., WANG X., & WANG J.** (2012). Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. Elsevier. 48(14):2137-45 (PMID: 22446023).
- CILLARD J., CORMIER M., & GIRRE R.L.** (1975). Autoxidation rate increase of linoleic acid in the presence of tocopherol in aqueous medium; study of the transformation of tocopherol. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 281, 455-458.
- CLAUSSE F.** (2001). Radicaux libres et molécules à activité antioxydante. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Créteil, 92p.
- COLLEY R.C., GARRIGUET D., & JANSSEN I.** (2011, January). Physical activity of Canadian adults: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Reports*. Ottawa: Health Analysis Division, Statistics Canada. 22(1).
- DAVEY M.W., VAN MONTAGU M., INZÉ D., SANMARTIN M., KANELIS A., & SMIRNOFF N.** (2000). Plant L-ascorbic acid: chemistry, function, metabolism, bioavailability and effects of processing. *J Sci Food Agr*; 80.Pp 825-60.
- DAVIES M.J.** (1999). Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Rad Biol Med* 27:1151-1163.
- DELATTRE J., & BEAUDEUX J.L.** (2003). **BONNEFONT-ROUSSELOT D.** (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier, Paris, 549p.
- DEMARK-WAHNEFRIED W., PLATZ E.A., & LIGIBEL J.A.** (2012). The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. Prev; 21:1244-59.
- DOUGLAS C. E., CHAN A. C. A., & CHOY P. C.** (2000) – Vitamin E inhibits phospholipase A2. *Biochim. Biophys. Acta*, 876: 639-645.
- Draper H.H., & Hadley M.** (1990). Methods Enzymol Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *PubMed*. PMID: 2233309.186:421-31.
- DUCLOS M.** (2009). Activité physique et cancer du sein et du côlon : l'activité physique basée sur les preuves scientifiques. Volume 24, Issue 6. Pages 273–280.
- EINSTEIN M.H., CAO Q.J. & WEISS H.** (2000). Expression of cyclooxygenase-2 in endometrial cancer in vivo. Proceedings of the 32nd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology. Nashville, Tennessee, Abstract 1.
- ELLMAN G.** (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 82 : 70-77.
- ELLMAN G.L.** (1959). *Arch. Biochem. Biophys*. 82, 70.

- ENGESET D., ANDERSEN V., HJARTAKER A., & LUND E.** (2007). Consumption of fish and risk of colon cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *British J Nutr*; 98:576-582.
- ESTERBAUER H., GEBICKI J., PUHL H., & JURGENS G.** (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad. Biol. Med.* p. 341.
- FAVIER A.** (1997). Le stress oxydant: intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann. Biol. Clin.* 55, (1), 9-16.
- FAVIER A.** (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Act. Chim.* 108-115.
- FAVIER A., CADET J., KALARYANAMAN R., FONTECAVE M., & PIERRE J.L.** (1996). *Analysis of Free Radicals in Biological Systems.* Birkhauser. New-York.
- FEDIRKO V., ROBERD M., BOSTICK W., FLANDERS D., LONG Q., SHAUKAT A., ROBIN E., RUTHERFOR D., CARRIE R., DANIEL K., COHEN V., & DASH C.**(2009). Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Markers of Apoptosis in Normal Colon Mucosa: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Cancer Prev Res* 2009;2(3).
- FEINBERG A.P., OHLSSON, R., & HENIKOFF, S.** (2006). *The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nat. Rev. Genet.* 7:21–33.
- FERLAY J., SHIN H.R., BRAY F., FORMAN D., MATHERS C., & PARKIN D.M.** GLOBOCAN (2008) *Cancer Incidence and Mortality Worldwide.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. IARC Cancer Base No. 10.
- FERLAY J., SHIN H.R., BRAY F., FORMAN D., MATHERS C., & PARKIN D.M.** (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.
- FLEGAL K.M, CARROLL M.D, OGDEN C.L., & JOHNSON C.L.** (2000). Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA* 2002; 288: 1723-7.
- GEELLEN A., SCHOUTEN J.M., KAMPHUIS C., & KAMPMAN E.** (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids and colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*; 166:1116-1125.
- GERBER H.P., TIAN F., LU .Y., MANIBUSAN A., SELLERS A., TRAN H., SUN Y, PHUONG T., BARNETT R., HEHLI B., SONG F, DEGUZMAN M.J., ENSARI S., PINKSTAFF J.K., SULLIVAN L.M., BIROC S.L., CHO H., SCHULTZ P.G.,**

- DIJOSEPH J., DOUGHER M., MA D., DUSHIN R., LEAL .M., TCHISTIAKOVA L., FEYFANT E., & SAPRA P.** (2009). Proc Natl Acad Sci U S A; 111(5):1766-71. doi: 10.1073/pnas.1321237111.
- GIOVANNUCCI E., ASCHERIO A., & RIMM E.B.** (2005). Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*; 122:327-34.
- GRAU M.V., & COL L.** (2003). Calcium supplementation and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 95:1765-1771.
- GUIU B., PETIT J.M., & BONNETAIN F.** (2010). Visceral fat area is an Independent Predictive Biomarker of Outcome after First-Line Bevacizumab-Based Therapy in Metastatic Colorectal Cancer". *Gut* 2010; 59:341-7.
- GUNDERSON L.L., JESSUP J.M., SARGENT D.J., GREENE F.L., & STEWART A.K.** (2010 Jan 10). Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 28(2):264-71. Epub 2009 Nov 30.
- HANAHAN D., & R.A. WEINBERG.** (2006). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 144(5): p. 646-74.
- HARRIS A.L.** (2002). Hypoxia--a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer.* 2(1): P.p. 38-47.
- HEALY G.N., DUNSTAN D.W., & SALMON J.** (2008, April). Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care.* Alexandria, VA: American Diabetes Association. 31(4): pp: 661-6 (PMID: 18252901).
- HOWARD R.A., FREEDMAN D.M., & PARK Y.** (2008, November). Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes & Control.* Springer. 19(9): pp: 939-53 (PMID: 18437512).
- JACOTOT J., & CAMPILLO K.** (2003). Nutrition humaine connaissances et pratiques Ed. Masson Traité de nutrition clinique de l'adulte. *JCO Apr 1, 2014:997-1005; DOI:10.1200/JCO.2013.52.0536.*
- JOKANOVIC M.** (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology* 166, 139–16.
- JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE.** (5 juillet 2006).vol. 98, n° 13, p. 920-931.
- KALLURI R.** (2003). Basement membranes: structure, assembly and role in tumor angiogenesis. *Nat Rev Cancer.* 3(6): p. 422- 33.

- KINZLER K.W., & VOGELSTEIN B.** (2006). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87:159–70. Doi: 10.1016/S0092-8674(00)81333-1.
- KOHEN R., & NYSKA A.** (2004). Oxidatio of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 202, 30, 620-650.
- KUSHI L.H., DOYLE C., & CULLOUGH M.C.M.** (2012, January/February). American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Atlanta, GA: American Cancer Society. 62(1):30-67 (PMID: 22237782).
- KYUNG CHOI Y., CHO S.G., SANG-MI W., YEE JIN Y., PARK S., CHEOL SHIN Y., & SEONG-GYU K.** (2014). Herbal Extract SH003 Suppresses Tumor Growth and Metastasis of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells by Inhibiting STAT3-IL-6 Signaling. *Mediators of Inflammation* Volume 2014 (2014), Article ID 492173. Pp 11.
- LAJOUS M.** (2008). Carbohydrate intake, glycemin index, glycemic loard, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr*, 87, 1384-91.
- LE CORRE D., LIEVRE A., BACHET J.B., BOIGE V., CAYRE A., BUC E., & KRAS.** (2008). Mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 374-379.
- LEITZMANN M.F.** (2011). Physical activity and genitourinary cancer prevention. Courneya KS and Friedenreich CM (Eds). *Physical Activity and Cancer*. Berlin: Springer. 3. pp: 43-72.
- LEVINE R.L., GARLAND D., OLIVER C.N., AMICI A., CLIMENT L., LENZ A.G., AHM B.W., SANTIEL S., & STADTMAN E.R.** (1990). Determination of carbonyl content in oxydatively modified proteins. *Methods Enzymol*.186:464-478.
- LEVINE R.L., GARLAND D., OLIVER C.N., AMICI A., CLIMENT L., LENZ A.G., AHM B.W., SANTIEL S., & STADTMAN E.R.** (1990). Determination of carbonyl content in oxydatively modified proteins. *Methods Enzymol*.186:464-478.
- LOURDHU MARY A., NITHYA, W.K., ISABEL., & ANGELINE T.** (2014). Prevalence of Catalase (-21 A/T) Gene Variant in South Indian (Tamil) Population. *BioMed Research International* Volume 2014 (2014), Article ID 894237. P 4.

- MALECKA-PANAS E., FLIGIEL S.E., RELAN N.K., DUTTA S., & MAJUMDAR A.P.** (1996). Azoxymethane enhances ligand-induced activation of EGF receptor tyrosine kinase in the colonic mucosa of rats. *Carcinogenesis*; 17: 233-7.
- MENDEZ L., PAZOS M., MOLINAR-TORIBIO E., SANCHEZ-MARTOS V., GALLARDO J.M., ROSA NOGUES M., TORRES J.L., & MEDINA I.** (2014). Protein Carbonylation Associated To High-Fat High-Sucrose Diet And Its Metabolic Effects. Received: December 20, 2013; Received in revised form: June 19, 2014; Accepted: June 26, 2014; Published Online: September 06, 2014.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE.** (2010, October 15). Chemicals in Meat Cooked at High Temperatures and Cancer Risk. Bethesda, MD: *National Cancer Institute*.
- NICOLAS P., KIM K., SHIBATA D., & TAVAR'E.S.** (2007). The stem cell population of the human coloncrypt: analysis via methylation patterns. *PLOS computational biology*; 3(3):e28.
- NOUROOZ-ZADEH J., TAJADDINI-SARMADI J., LING KLE K., & WOLFF S.P.** (1996). Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem.J.*313:781-786.
- NOWELL S, COLES B, SINHA R, MACLEOD S, LUKE RATNASINGHE D., & STOTTS C.** (2002). Analysis of total meat intake and exposure to individual heterocyclic amines in a case-control study of colorectal cancer: contribution of metabolic variation to risk. *Mutat Res.* 506-507: 175-85.
- OMS : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** (2010).Rapport annuel intermédiaire du *CIRC.SC/47/2-GC/532*.
- PAL I, SARKAR S., RAJPUT S., DEY K.K., CHAKRABORTY S., DASH R., DAS SK., SARKAR D., BARILE E., DE S.K., PELLECCIA M., FISHER P.B., & MANDAL M.**(2014). BI-69A11 enhances susceptibility of colon cancer cells to mda-7/IL-24-induced growth inhibition by targeting Akt. 2014 Jul 8; 111(1):101-11. doi: 10.1038/bjc.2014.227. Epub 2014 Jun 3.
- PARVIZ GHADIRIAN P.H.D.** (2009). Unité de recherche en épidémiologie, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) – Hôtel-Dieu ; Professeur, Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- POT G.K., MAJSK-NEWMAN G., GEELEN A., & LUND E.K.** (2009). Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 90:354-361.

- PUCHEU S., COUDRAY C., VANZETTO G., FAVIER A., MACHECOURT J., & LEIRIS J.** (1995). Time-course of changes in plasma levels of trace elements after thrombolysis during the acute phase of myocardial infarction in humans. *Biol Trace Elem Res* 47:171-182, 1995
- PUFULETE M.** (2008). Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev* 2008; 21:56-67.
- RAFII S., LYDEN D., BENEZRA R., HATTORI K., & HEISSIG B.** (2002). Vascular and hematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*; 2: 826-35.
- REGISTRE DE CANCER DE TLEMCEN** (2009). Ministère de la santé et de la population institut national de santé public.
- REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER** (2006). Ministère de la santé et de la population institut national de santé public.
- REIK K., ALEXANDER J., DON M., GRIMM S., CHRISTINE F; LEI FURUMOTO K., & PHYLLIS H.** (2006). Advances in Patient-Derived Tumor Xenografts: From Target Identification to Predicting Clinical Response Rates in Oncology. *Pii: S0006-2952(14)00351-7*.
- REMONTER F.** (2003). *Eur Urol* 2003;43:233-239.
- RIBOLI E., DECLOITRE F., & COLLET-RIBBING C.** (1996). Alimentation et cancer. Évaluation des données scientifiques. Paris : Lavoisiers Tec & Doc.534.
- ROSS J.S., SLODKOWSKA E.A., SYMMANS W.F., PUSZTAI L., RAVDIN P.M., & HORTOBAGYI.** (2009). The HER-2 receptor and breast *cancer*: ten years of targeted Apr; 14(4):320-68.
- RYTER S.F., & TYRRELL R.M.** (2000). The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med* 28:289-309.
- SALONEN J.T., ALFTHAN G., HUTTUNEN J.K., PIKKARAINEN J., & PUSKA P.** (1982). Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 24:175-179.
- SAMUNI A., ARONOVITCH J., GODINGER D., CHEVION M., & CZAPSKI G.** (1983) – On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions. A site-specific Fenton mechanism. *Eur. J. Biochem.*, 137: 119-124.
- SILVESTRI G.A., GONZALEZ A.V., JANTZ M.A., MARGOLIS M.L., GOULD M.K., TANOUE L.T., HARRIS L.J., & DETTERBECK F.C.**(2013).Methods For Staging

Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis And Management Of Lung Cancer, 3rd Ed:
American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
E211S-50S. doi: 10.1378/chest.12-2355.

THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. (December 2005) vol.100,
n°12, p.2789.

THUN M.J., HENLEY S.J., & PATRONO C. (2002) .Non-steroidal anti-inflammatory drugs
as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*;
94: 252-66.

**VAN CUTSEM E., KOHNE C.H., HITRE E., ZALUSKI J., CHANG CHIEN C.R., &
MAKHSOON A.** (2009). Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic
colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408–17. Doi: 10.1056/NEJMoa0805019.

VILLELA P.L., HOGGATT K.J., & WEST D.W. (2009). Recent diet and breast *cancer* risk.
Sep; 90(3):602-12

VON ROON A.C. (2007, June). The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of
the Colon and Rectum*. Baltimore: Lippincott William & Wilkins. 50(6): pp. 839-855
(PMID 17308939).

**WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION: AMERICAN INSTITUTE FOR
CANCER RESEARCH.** (2007). Food, Nutrition Physical Activity and the Prévention of
Cancer: a global perspective, Washington DC: AICR.

WORLD J GASTROENTEROL. (2014 February 28). 20(8): 1961-1971. Published online.
doi: 10.3748/wjg.v20.i8.1961.

YOSHIKAWA T., YAMAMOTO Y., & NAITO Y. (2000). Free radicals in chemistry,
Biology and Medicine, *Ed.* Oica International, Londres.

ANNEXES

LE JOURNAL ALIMENTAIRE

CODE D'IDENTIFICATION:PERIODE DU AU:

JOUR	MENU	QUANTITE CONSOMMEE	RESTES
PETIT- DÉJEUNER			
CASSE- CROÛTE			
DÉJEUNER			
GOÛTER			
DINER			
GRIGNOTAGE			

QUESTIONNAIRE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

DATE DE L'ENTREVUE :...../...../.....

CODE D'IDENTIFICATION :

CATÉGORIE D'ATIVITÉS PHYSIQUES	NOMBRE DE JOURS PAR SEMAINE	NOMBRE DE MINUTES OU HEURES PAR JOUR
<p>Activités à intensité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Activité sportive varié b. Faire l'aérobique, c. la marche active, le jogging ou la course, la natation d. Utilisation d'un instrument musical e. Faire du jardinage f. Lecture intense g. Lavage du linge repassage h. Faire le ménage <p>Activités à intensité moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Accompagner son enfant a l'école b. Faire les cours aux enfants c. Faire le chemin vers le travail d. Travailler sur microrordinateur e. Danser aux fêtes f. Achats au marché <p>Activité à intensité faible</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Regarder la television b. Activité artisanale c. Visite familiale d. Faire la cuisine e. Faire le chemin vers la crèche f. Faire du bricolage chez soit g. Faire la lecture pour le plaisir <p>Autres activités</p>		

Tableau A1. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les témoins et les cas

Paramètres	Témoins	Cas
Protéines carbonylées (µmol/L)	0.03±0.01	0.07±0.01
Malonaldéhyde (µmol/L)	0.28±0.18	0.34±0.06
Glutathion (µmol/L)	0.29±0.11	0.24±0.12
Catalase (µmol/L)	0.20±0.06	0.24±0.03

Tableau A2. Répartition énergétique des nutriments consommés chez les témoins et les cas

Paramètres	Témoins		Cas	
	(Hommes/Femmes)		(Hommes/Femmes)	
Calories protéiniques (Kcal/J)	19.14±3.69	17.20±12.44	10.97±1.08	11.96±1.54
Calories lipidiques (Kcal/J)	86.02±5.11	45.83±16.14	47.41±4.28	44.80±1.35
Calories glucidiques (Kcal/J)	180.98±8.79	168.51±39.55	125.28±7.97	160.15±3.25

Dosage de MDA dans le plasma

Référence :

NOUROOZ-ZADEH J., TAJADDINI-SARMADI J., LING KLE & WOLFF S.P. (1996). Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem.J.*313:781-786.

Réactifs:

- 100 µl plasma ou sérum.
- 100 µl acide Thiobarbiturique: TBA (0.67%).
- 500 µl acide Trichloroacétique: TCA (20%).

Protocol:

- 1) - 100µl plasma ou serum;
- 2) - 100µl acide Thiobarbiturique: TBA (0.67%);
- 3) - 500µl acide Trichloroacétique: TCA (20%);
- 4) -Vortex, incubation à 100°C pendant 20min dans le bain Marie dans des tubes à verre ;
- 5) -Refroidir dans l'eau et centrifuger à 6000 t/min pendant 10 min ;
- 6) -La lecture dans la plaque ELISA à 490 nm contre le blanc (eau distillée) ;
- 7) -Le calcul de la concentration [échantillon]-[Blanc].

Dosage des protéines carbonylées

Référence :

LEVINE R.L., GARLAND D., OLIVER C.N., AMICI A., CLIMENT L., LENZ A.G., AHM B.W., SANTIÉL S., & STADTMAN E.R. (1990). Determination of carbonyl content in oxydatively modified proteins. *Methods Enzymol.*186:464-478.

Réactifs:

-HCL: 2 mol/l (de HCL 37.5% 19.5 ml et compléter 100 ml H₂O).

-TCA (ac.trichloroacétique) : 500 g /l (5g de TCA dans 10ml H₂O).

-Réactif DNPH (DINITROPHENYLHYDRAZINE) :2g DNPH/l de HCL 2 mol /l (0.2g de DNPH dans 100 ml HCL 2 MOL/l).

-NaOH: 6mol /l (NaOH 2M).

Mode préparatoire :

1)- Préparer un blanc et les échantillons ;

Blanc : 50µl plasma +1ml HCl 2mol /l

Essai : 50µl plasma+1ml réactif DNPH ;

2)- Vortex, incubé 1h à Température ambiante ;

3)- Ajouter par la suite dans chaque tube : 200µl TCA (500g/l) ;

4)- Précipitation des protéines ; centrifugation, jeter le surnageant ;

5)- Le culot est en suite solubilisé dans 2ml de NaOH (6mol /l) ;

6)- Placer les échantillons dans la plaque ELISA ;

7)- La lecture à 340 nm ;

8)- Lire pour chaque tube blanc(DOB) et essai(DOE) ;

9)- Faire la différence entre DO E et DO B.

Dosage du GSH sérique (ELLMAN 1959)

Référence :

ELLMAN G. (1959). Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 82 : 70-77.

Réactifs

-1000 μ l tampon KH_2PO_4 .

-500 μ l DTNB.

-100 μ l du plasma.

-400 μ l eau distillée.

Protocole

1)- Remplir tous les réactifs dans les tubes secs ;

2)- Incubation 30 min à 37 c° dans l'étuve;

3)- La lecture contre le blanc (tous les réactifs sauf le plasma remplacé pas eau distillée) à 405 nm et à 412 nm;

4)- Le calcul [échantillon]-[Blanc].

Dosage de la catalase

Référence :

AEBI .H. (1974). Catalase. In: H.U. Bergmeyer (Ed.). Methods of Enzymatic Analysis. 2nd ed. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. 673-684.

Réactifs :

-500 µl de plasma.

-500 µl de l'eau physiologique.

-500 µl peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [340µl (H_2O_2) dans 100 ml eau physiologique salée].

-500µl $TiSO_4$ sulfate.

Protocole :

- 1)- Remplir tous les réactifs dans les tubes secs (500 µl de plasma+500µl eau physiologique+500 µl peroxyde d'hydrogène H_2O_2);
- 2)- Incubation 5 min à température ambiante;
- 3)- Ajouter 500 µl de $TiSO_4$ sulfate après vortexer;
- 4)- La lecture des concentrations à 420 nm dans le spectrophotomètre contre le blanc (1500 µl eau physiologique+ 500 µl $TiSO_4$)

ملخص

يعد سرطان القولون من بين الأمراض الخطيرة التي تعرف انتشارا واسعا في الجزائر, وهي تحتل الرتبة الثانية من بين الأمراض المؤدية إلى الوفاة مقارنة بأنواع أخرى. إن الهدف من دراستنا لهذا الموضوع يرتبط أساسا بتحديد العوامل المؤدية إلى ظهور هذا المرض في منطقة تلمسان. رغبة منا في وضع إجراءات وقائية قبلية, علما أن العوامل المحددة سلفا تختص التمثيل الغذائي, الحالة المضادة للأكسدة التي تسمح لنا بالتنبؤات الممكنة في ضوء الدراسات الاستشراقية, وقد حضرنا العينات الدراسية في مجمل الحالات كما يلي في 70 عينة من الأشخاص توجد 30 حالة مرضية و40 حالة سليمة, لأجل تحديد العلاقة بين العوامل المؤكدة والمضادة للأكسدة عند كلتا الحالتين من الشواهد المؤكدة للبروتينات الكربوهيدراتية (PC) و (MDA) والشواهد المضادة للأكسدة: النشاط الإنزيمي للكتالاز والغلوتاسيون بيروكسيداز (GPX).

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم-الإجهاد التأكسدي-حالة التاكسد- البروتينات الكربوهيدراتية- نمط الحياة:

RESUME

Le cancer colorectal (CCR) occupe la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité en Algérie. L'objectif de ce travail est l'étude des facteurs de risque de CCR chez une population au niveau de l'Ouest algérien. Une étude cas témoins a été menée auprès 70 personnes dont 30 cancéreux et 40 témoins, en vue de déterminer quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant chez les cas de CCR. Les marqueurs de stress oxydatif (le Malonaldéhyde (MDA), les protéines carbonylées (PC) et les marqueurs des enzymes antioxydantes (la catalase, le glutathion (GSH) ont été explorés chez les cancéreux et les témoins. Nos résultats montrent que le Malonaldéhyde, les protéines carbonylées, sont plus élevés chez les cancéreux que chez les témoins. On enregistre aussi un déficit de GSH. Les études scientifiques mettent en évidence l'interaction entre les marqueurs de statut oxydant, le mode de vie et la prédisposition génétique de cancer CCR. En conclusion, cette étude suggère que le CCR est associé aux stress oxydatif élevé lié lui-même aux paramètres alimentaires. Le mode de vie et la prédisposition génétique sont identifiés comme des facteurs de risque de cancer colorectal.

Mots clés : Cancer colorectal-Stress oxydatif-Statut oxydant-Les Malonaldéhydes-Les Protéines carbonylées-Mode d vie.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second largest in terms of incidence and mortality in Algeria. The objective of this work is the study of risk factors for CRC in a population at western Algeria. A case-control study was conducted among 70 people, including 30 patients and 40 controls, to determine some parameters of oxidant / antioxidant status in CRC cases. Markers of oxidative stress (Malonaldehyde (MDA), the protein carbonyl (PC) and markers of antioxidant enzymes (catalase, glutathione (GSH) were investigated in cancer patients and controls. Our results show that Malonaldehyde, carbonylated proteins are higher in cancer patients than in controls. We denote also a deficit of GSH. Scientific studies highlight the interaction between markers of oxidative status, lifestyle and genetic predisposition to colorectal cancer. In conclusion, this study suggests that the CCR is associated with elevated oxidative stress and nutritional parameters. Lifestyle and genetic predisposition are identified as risk factors for CRC.

Keywords: Colorectal cancer-Oxidative stress-Oxidative status-The Malonaldéhydes-The Protein carbonyl-Lifestyle.