

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

UNIVERSITE de TLEMCCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département De Biologie

Intitulé du Laboratoire de recherche (PPABIONUT)

MEMOIRE

Présentée par

MEHESSEM Sabrina

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En **PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE CELLULAIRE**

Thème

**Evaluation du Profil Antioxydant chez la Population
Masculine Atteinte de Cancer Colorectal dans
La Wilaya de Tlemcen. Etude Cas-Témoins**

Soutenu le : 29/06/2016, devant la commission d'examen composée de:

Présidente EL HASSAR Chafika Maitre de conférences B (Université de Tlemcen)

Promotrice BADID Naima Maitre de conférences B (Université de Tlemcen)

Examinatrice CHIALI Fatima Zohra Maitre de conférences B (Université de Tlemcen)

Année Universitaire : 2015/2016

Dédicaces

Que ce travail témoigne de mes respects

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et Source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon père

MEHESSEM Mohamed.

Et

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore **MEHESSEM Fatma**, je remercie de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse. « Je suis très fier d'être votre fille ».*

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux,

*A ma grand-mère **Rabaa** :*

La prunelle de mes yeux, Muma tu es partie mais tu es toujours présent dans nos cœurs. Je prie le bon Dieu de veiller sur toi, en espérant que tu seras toujours fier de moi.

*A mon frère **Amar**:*

Pour son soutien et ses encouragements, je lui témoigne mon grand respect.

*Mes chers oncles **Lahbib** et **Abdelkader***

*Mes cousines et mes cousins, ma jumelle **fatima***

A tous mes amis et mes collègues :

Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.

Remerciements

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.

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur mademoiselle **BADID Naima** Maître de Conférences au département de Biologie à Université de Tlemcen. Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.*

J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury :

*Mme **EL HASSAR Chafika** Maître de conférences à l'université de Tlemcen qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury.*

*M^{me} **CHIALI Fatima Zohra** Maître de conférences à l'université de Tlemcen, pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*Mes remerciements les plus sincères vont également à toute l'équipe de laboratoire, en particulier Mlle **MAZOUAR Djamilia**, de m'avoir orienté et conseillé pendant toute la durée du travail.*

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté à me rencontrer et répondre à mes questions durant mes recherches.

*Je remercie mes sœurs **Souad, Fayza, Djihed, Fatime zohra, Fadwa, Meryem**, qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, qui ont toujours été là pour moi que dieu me les protège et je les garde inchallah.*

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

TABLE DES MATIERES

P.

| | |
|-----------------------------|-----|
| LISTE DES FIGURES..... | i |
| LISTE DES TABLEAUX..... | ii |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | iii |
| RESUME..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| INTRODUCTION..... | 1 |

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

| | |
|---|---|
| Chapitre 01 : Le Cancer Colorectal..... | 1 |
| I. Epidémiologie descriptive du CCR..... | 3 |
| II. Description du CCR..... | 3 |
| II.1. Structure du gros intestin..... | 4 |
| II.2. Couches du côlon et du rectum..... | 4 |
| III. La Cancérogenèse Colorectale..... | 4 |
| IV. Stades du CCR..... | 6 |
| IV.1. Les stades selon la classification TNM..... | 6 |

Chapitre 02 : Facteurs de risque au CCR

| | |
|--|----|
| I. Les facteurs familiaux et génétiques..... | 8 |
| II. Facteurs sanitaires, environnementaux et sociodémographiques..... | 8 |
| II.1. Le rayonnement ionisant..... | 8 |
| II.2. Les tumeurs bénignes..... | 8 |
| II.3. L'âge..... | 9 |
| II.4. Le sexe..... | 9 |
| II.5. Facteurs liées aux habitudes de vie et nutrition..... | 9 |
| II.5.1. Les fruits et légumes..... | 9 |
| II.5.2. Les fibres alimentaires..... | 10 |
| II.5.3. Les produits laitiers..... | 10 |
| II.5.4. Viande rouges et viandes transformées et les charcuteries..... | 10 |
| II.5.5. L'alcool..... | 11 |
| II.5.6. Le tabagisme..... | 11 |
| II.5.7. L'obésité et CCR..... | 11 |
| II.5.8. L'activité physique et CCR..... | 12 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| II.5.9.La sédentarité et CCR..... | 13 |
|-----------------------------------|----|

Chapitre 03 : Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

| | |
|---|----|
| I. Le stress oxydatif..... | 14 |
| I.1.Le stress oxydatif et CCR..... | 14 |
| II. Les radicaux libres (ERO)..... | 16 |
| II.1. Nature des radicaux libres..... | 16 |
| II.1.1. Les espèces réactives dérivées de l’oxygène..... | 16 |
| II.2. Rôle pathologique des ERO sur les biomolécules..... | 18 |
| II.2.1. Dommages oxydatifs aux protéines..... | 18 |
| II.2.2. Dommages oxydatifs à l’ADN..... | 18 |
| II.2.3. Dommages oxydatifs aux lipides..... | 19 |
| III. Les antioxydants..... | 19 |
| III.1. Définition..... | 19 |
| III.2. Bienfaits des antioxydants..... | 19 |
| III.3. Antioxydants et systèmes de défense..... | 21 |
| III.3.1. Antioxydants enzymatiques..... | 21 |
| III.3.1.1. Les super oxydes dismutase (SOD)..... | 21 |
| III.3.1.2. La Catalase (CAT)..... | 21 |
| III.3.1.3. La Glutathion Peroxydase (GPx)..... | 21 |
| III.3.2. Antioxydants non enzymatiques..... | 22 |
| III.3.2.1.Systèmes antioxydants endogènes non enzymatiques..... | 22 |
| III.3.2.1.1.Le glutathion..... | 22 |
| III.3.2.1.2.L'acide urique..... | 22 |
| III.3.2.2.Systèmes antioxydants exogènes non enzymatiques..... | 22 |
| III.3.2.2.1. Acide ascorbique (vitamine C)..... | 22 |
| III.3.2.2.2. Vitamine E (Tocophérols)..... | 22 |
| III.3.2.2.3. Caroténoïde..... | 22 |

MATERIEL ET METHODES

| | |
|-----------------------------------|----|
| I. Population étudiée..... | 24 |
| I.1. Questionnaire de base..... | 24 |
| I.2. Activité physique..... | 24 |
| I.3. Considérations éthiques..... | 25 |
| II. Les données alimentaires..... | 26 |

| | |
|--|-----------|
| II.1. Journal alimentaire | 26 |
| II.2. Questionnaire de fréquence de consommation | 26 |
| III. Analyse biologiques | 27 |
| III.1. Prélèvements sanguins | 27 |
| III.2. Paramètres biochimiques..... | 27 |
| III.2.1. Dosage du glucose plasmatique | 27 |
| III.2.2. Dosage de l'Albumine plasmatique | 27 |
| III.2.3. Dosage de l'acide urique plasmatique..... | 27 |
| III.2.4. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma | 27 |
| III.2.4.1. Dosage des triglycérides plasmatique | 27 |
| III.2.4.2. Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique | 28 |
| III.2.4.3. Détermination des teneurs en HDL-cholestérol plasmatique..... | 28 |
| III.2.4.4. Détermination des teneurs en LDL-cholestérol plasmatique | 28 |
| IV. Marqueurs du Stress oxydatif | 29 |
| IV.1. Détermination des activités des antioxydants | 29 |
| IV.1.1. Dosage de l'activité de la catalase érythrocytaire (CAT) | 29 |
| IV.1.2. Dosage du Glutathion réduit érythrocytaire (GSH) | 29 |
| IV.1.3. Dosage de la vitamine C plasmatique | 29 |

RESULTATS ET INTERPRETATION

| | |
|--|-----------|
| I. Description de la population étudiée..... | 30 |
| I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée | 30 |
| II. Consommation alimentaire | 33 |
| II.1. Apport calorique total et consommation calorique journalière des nutriments chez les témoins et les cancéreux..... | 33 |
| II.2. Apport calorique total et consommation calorique journalière des micronutriments chez les témoins et les cancéreux | 33 |
| II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les témoins et les cancéreux..... | 33 |
| II.4. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux | 38 |
| III .Détermination des altérations métaboliques au niveau du plasma..... | 38 |

| | |
|---|----|
| III. 1. Détermination des teneurs en Albumine plasmatique..... | 38 |
| III. 2. Détermination des teneurs en Acide urique plasmatique..... | 38 |
| III. 3. Détermination des teneurs en glycémie plasmatique..... | 38 |
| III.4. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma (Cholestérol total, Triglycérides, HDL cholestérol et LDL cholestérol)..... | 38 |
| VI. Marqueurs de statut oxydant/antioxydant chez les cas et les témoins..... | 42 |
| VI.1. La teneur érythrocytaire de la catalase chez les témoins et les cas..... | 42 |
| VI.2. La teneur érythrocytaire en glutathion réduit (GSH) chez les témoins et les cas..... | 42 |
| VI.3. La teneur plasmatique en Vitamine C chez les témoins et les cas..... | 42 |
| | |
| DISCUSSION | 44 |
| CONCLUSION | 51 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 52 |
| ANNEXES | 64 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figure 01: | Anatomie du tube digestif : Structure du gros intestin (AIMERY de GRAMONT & <i>al.</i> , 2015) | 5 |
| Figure 02: | Tumeur cancéreuse localisée dans la paroi de l'intestin (AIMERY de GRAMONT & <i>al.</i> , 2015) | 5 |
| Figure 03: | Les stades du CCR (ALEKSANDROWICZ, 2016) | 7 |
| Figure 04: | Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre les « espèces oxygénées réactives » et les antioxydants | 15 |
| Figure 05: | Le stress oxydant (MARGARITIS, 2005) | 17 |
| Figure 06: | Mécanismes de production des ERO et ERN (FAVIER, 2003) | 17 |
| Figure 07: | Aperçu des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dérivant de l'oxygène et Systèmes de protection permettant de limiter l'effet toxique de ces espèces (PINCEMAIL & <i>al.</i> , 1999) | 20 |
| Figure 08 : | Caractérisation anatomo-pathologique du CCR de la population étudiée : Type, Répartition ; Localisation ; Stade ; Grade et Classification TNM | 34 |
| Figure 09 : | Teneurs plasmatiques en albumine et en acide urique chez les hommes témoins et les hommes cancéreux | 40 |
| Figure 10 : | Teneurs plasmatiques en Cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et en triglycérides chez les hommes témoins et les hommes cancéreux | 41 |
| Figure 11 : | Teneurs plasmatiques en vitamine C et teneurs érythrocytaires en glutathion réduit et en catalase | 43 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|---------------------|--|----|
| Tableau 1 : | Caractérisation de la population étudiée..... | 31 |
| Tableau 2: | Consommation journalière moyenne des nutriments chez les témoins et les cas | 35 |
| Tableau 3: | Composition en micronutriments de la ration alimentaire chez la population étudiée..... | 36 |
| Tableau 4: | Répartition de la consommation des nutriments par repas chez la population étudiée..... | 37 |
| Tableau 5: | Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux | 39 |
| Tableau A1 : | Paramètres biochimiques de la population étudiée..... | 66 |
| Tableau A2 : | Paramètres du statut antioxydant de la population étudiée | 66 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| % | : | Pourcentage |
| °C | : | Celsius |
| ADN | : | Acide désoxyribonucléique |
| AGMI | : | Acide Gras Mono-Insaturé |
| AGS | : | Acide Gras Saturé |
| AICR | : | American Institute for cancer research |
| AP | : | Activité Physique |
| C | : | Cholestérol |
| CAT | : | Catalase |
| CCR | : | Cancer Colorectal |
| CE | : | Cholestérol-estérase |
| DTNB | : | Dithionitrobenzoic acid |
| EPIC | : | European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition |
| EPS | : | Etablissement Populaire de la Santé |
| ERN | : | Espèces Réactives de L'azote |
| ERO | : | Espèce Réactif de l'Oxygène |
| ESMO/FAC | : | European Society for Medical Oncology/ Fonds Anti Cancer |
| FAP | : | Familial adenomatous polyposis |
| GPx | : | Glutathion Peroxydase |
| GSH | : | Glutathion réduit |
| GSSG | : | Glutathion oxydé |
| H₂O₂ | : | Peroxyde d'hydrogène |
| HCLO | : | Acide hypochloreux |
| HDL | : | Lipoprotéines de densité élevée |
| HDL | : | Lipoprotéines de haute densité |
| HNPCC | : | Hereditary Non Polyposis Colon Cancer |
| IAFRC | : | International Agency for Research on Cancer |
| IARC | : | International Agency for Research on Cancer |
| IMC | : | Indice de masse corporel |
| IMC | : | Indice de masse corporel |
| INCC | : | Institut National Du Cancer Au Canada |

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| InVS | : | L'institut de Veille Sanitaire |
| LDL | : | Lipoprotéines de densité légère |
| LDL | : | Lipoprotéines de basse densité |
| MET | : | Metabolic equivalent task |
| METs | : | Métabolisme Energétique Totale par semaine |
| ml | : | Millilitre |
| mM | : | MiliMolaire |
| n | : | Nombre |
| nm | : | NanoMètre |
| NO[•] | : | Radical monoxyde d'azote |
| O₂ | : | Oxygène |
| O₂^{•-} | : | Radical superoxyde |
| O₂¹ | : | Oxygène singulet |
| OH[•] | : | Radical hydroxyle |
| OMS | : | Organisation Mondiale de Santé |
| OMS | : | Organisation Mondiale de Santé |
| ONOO[•] | : | Radical peroxydinitrite |
| ONOOH | : | Nitroperoxyde |
| SOD | : | Super oxyde dismutase |
| TG | : | Triglycéride |
| TiOSO₄ | : | Titanium oxyde sulfate |
| TNM | : | T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastase) |
| WCRF | : | World Cancer Research Fund <i>International</i> |
| μl | : | Microlitre |
| μM | : | Micromolaire |

RESUME

Le Cancer Colorectal (CCR) est un problème mondial de santé publique. Il 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 la Wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). Une étude cas témoins a été menée auprès 50 personnes (20 cancéreux et 30 témoins), en vue de déterminer le profil nutritionnels, quelques paramètres biochimiques et certains paramètres du statut antioxydant chez les hommes cancéreux et les hommes témoins. Concernant les paramètres biochimiques (glucose, albumine, acide urique, triglycérides, cholestérol, HDL-C et LDL-C), Nos résultats montrent une augmentation significative des teneurs sériques en acide urique en cholestérol, en LDL-C et en triglycérides chez les cancéreux par rapport les témoins. Par ailleurs, pour les paramètres du stress oxydant (vitamine C, catalase et glutathion), cette étude montrent que les teneurs plasmatique en vitamine C sont significativement diminué chez les cas du CCR. A l'opposé, les teneurs érythrocytaires en catalase et en glutathion réduit sont significativement élevées chez les cancéreux comparé aux témoins. D'autre part, cette série d'analyses confirme que le mode de vie et les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans le risque de CCR. La population étudiée est effectivement sujette à un déséquilibre alimentaire avec un trouble au niveau des apports en micronutriments. Un excès d'acide gras saturé et un déficit en acide gras mono- insaturé. Conjointement, à l'existence des paramètres liés au style de vie (IMC, tabac, sédentarité) qui sont en faveur de survenue ou du développement ou de la complication du CCR. En conclusion, cette étude suggère que le CCR est associé aux stress oxydatif élevé lié lui-même aux paramètres alimentaires, aux altérations lipidiques et le mode de vie, sont identifiés comme des facteurs de risque de CCR.

Mots clés : Cancer colorectal - Stress oxydatif - Statut antioxydant - mode de vie.

ABSTRACT

The Colorectal Cancer (CRC) is a worldwide public health problem. He ranks second in terms of incidence and mortality in Algeria. The objective of this work is the study of CCR risk factors in a population at the Wilaya of Tlemcen (west region of Algeria). A case control study was conducted with 50 people (20 cancer patients and 30 controls), to determine the nutritional profile, some biochemical parameters and parameters of the antioxidant status in cancer men and male witnesses. On biochemical parameters (glucose, albumin, uric acid, triglycerides, cholesterol, HDL-C and LDL-C), Our results show a significant increase in serum levels of uric acid in cholesterol, LDL-C and triglycerides levels in cancer patients against witnesses. Otherwise, for oxidative stress parameters (vitamin C, catalase and glutathione), this study shows that plasma levels of vitamin C were significantly decreased in the case of the CRC. In contrast, erythrocyte catalase levels and reduced glutathione were significantly higher in cancer patients compared with controls. On the other hand, this series of analyzes confirmed that lifestyle and nutritional factors play an important role in the risk of CRC. The study population is actually subject to an unbalanced diet with a disorder in micronutrient intakes. An excess of saturated fatty acid and a deficit in monounsaturated fatty acid. Together, the existence of parameters related to lifestyle (BMI, smoking, physical inactivity) in favor of onset or development or complication of the CRC. In conclusion, this study suggests that the CRC is associated with elevated oxidative stress linked to food parameters, lipid abnormalities and lifestyle are also predictive factors of CRC.

Keywords: Colorectal Cancer - Oxidative stress - antioxidant status - lifestyle.

INTRODUCTION

Le Cancer Colorectal (CCR) est un problème mondial de santé publique. Son incidence annuelle est de plus de 1,2 million de nouveaux cas avec une mortalité de 608 700 décès /an (SILVESTRI, 2013). L'incidence du CCR et les taux de mortalité varient jusqu'à 10 fois dans le monde entier, avec des gradients distincts entre les différents niveaux de développement humain (ARNOLD & *al.*, 2016).

En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein chez les femmes, et après le cancer du poumon chez les hommes (TOUATI, 2011). Selon les spécialistes, 4 000 nouveaux cas de CCR annuellement sont signalés, sachant que 50% des cas sont localement avancés conduisant à un taux de mortalité élevé (LABRI, 2011).

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de développement des cancers, les causes du CCR ne sont pas parfaitement connues (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010). Le CCR est le résultat d'un ensemble de facteurs à savoir l'hérédité, le mode de vie, dont les habitudes alimentaires et l'activité physique, qui jouent un rôle primordial dans son apparition (PELSER & *al.*, 2014 ; SHARAFELDIN & *al.*, 2015 ; HAMPEL, 2016). Certaines études épidémiologiques montrent que *l'alimentation* joue un rôle réel dans les mécanismes qui contrôlent le développement tumoral. Parmi les facteurs de mode de vie, les facteurs nutritionnels concernant les apports alimentaires sur un plan quantitatifs et qualitatifs, ainsi l'équipe de TAYLOR et FRANCIS 2010, soulignent qu'une consommation régulière de fruits et légumes réduit le risque carcinogène (RONGERE & *al.*, 2005 ; LAFAY & ANCELLIN 2015). Selon des études antérieures, la consommation de fibres, de produits céréaliers complets et de laits sont associés à un risque réduit de CCR. Par contre, la consommation de viandes rouges, de viandes transformées et d'alcool sont liées à un risque élevé de CCR (LAFAY & ANCELLIN 2015). Cependant, selon d'autres auteurs, l'interaction entre l'alimentation et le risque de cancer reste controversée (RUIZ & HERNANDEZ, 2014).

D'autre part, l'activité physique agit par l'intermédiaire de divers mécanismes pour ralentir ou diminuer la croissance tumorale. Dans la population générale, les recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé, sont proposées comme un moyen de prévention primaire du cancer et réduit le risque de CCR de 24% (DESNOYERS & *al.*, 2016). En effet, l'activité physique permet une perte de poids modérée spécifiquement si elle est associée à un régime adéquat, une amélioration des comorbidités de l'obésité, des bénéfices psychologiques comme la diminution de la fatigue et la dépression (BOUILLET & DESCOTES, 2014 ; DESNOYERS & *al.*, 2016). En effet, l'activité physique stimule fortement la sécrétion d'endorphines et cela explique la sensation de bien-être, malgré

la fatigue après un exercice physique (BRIAND MARIUS & *al.*, 2013). En revanche, l'inactivité physique ou la sédentarité a été associée à un risque de mortalité plus élevé chez les survivants du CCR. Il s'est avéré que dans le monde l'inactivité physique serait responsable de 71,6% des cas du CCR (OMRAN & *al.*, 2015 ; AREM & *al.*, 2015).

Par ailleurs, d'autres études mettent en lumière l'implication du stress oxydatif dans les pathologies cancéreuses (LEUFKENS & *al.*, 2012 ; WANG & *al.*, 2016). Dans plusieurs types de cellules, l'un des premiers effets du stress oxydatif est une diminution rapide et importante de la taille et du volume cellulaire, qui à son tour régule une large gamme de fonctions cellulaires, incluant l'apoptose (SCHLENKER & *al.*, 2015). En effet, le trouble de l'apoptose est généralement considéré comme un mécanisme important de la cancérogenèse (HUANG & *al.*, 2016). Le stress oxydatif induit un déséquilibre redox cellulaire qui a été trouvé pour être présents dans divers cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales (VALKO & *al.*, 2006).

Des résultats d'études révèlent que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont impliquées dans la phase d'initiation, de développement, de progression et d'invasion (métastases), ou se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (TONG & *al.*, 2015 ; HECHT & *al.*, 2016 ; WANG & *al.*, 2016). En outre, beaucoup d'études ont montré que l'inflammation chronique induite par les ROS et le stress oxydatif sont associées au risque accru de développer un CCR (KASAI & *al.*, 2016 ; KONG & *al.*, 2016).

Dans des conditions inflammatoires, les ROS sont produites à des niveaux élevés générant le stress oxydatif (WANG & *al.*, 2016 ; HECHT & *al.*, 2016), et les dommages oxydatifs induit par les ERO sont aggravés par l'affaiblissement des mécanismes de défense anti oxydante (SALIDO & ROSADO, 2009 ; ALDINI & *al.*, 2010). Les défenses anti oxydantes comprennent un mélange de composants produits de manière endogène et exogène. Ces derniers dérivent principalement de l'alimentation (NOGUERA & *al.*, 2015).

Pour mieux comprendre l'évolution pathologique du CCR en Algérie et précisément dans la Wilaya de Tlemcen, ce travail de recherche a pour objectifs :

- ✓ D'évaluer le statut antioxydant chez une population d'hommes atteinte de CCR via une étude cas-témoins.
- ✓ D'examiner le profil nutritionnel, le mode de vie dont l'activité physique et/ou sédentarité des cas et des témoins.
- ✓ D'évaluer les marqueurs de stress oxydatif et les associations possibles entre le statut antioxydant et le risque de CCR chez les patients sus-cités.

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1: Le Cancer Colorectal

I. Epidémiologie descriptive du CCR

Le CCR c'est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde avec 1,4 million de cas, soit 9,7% du total (GLOBOCAN, 2012). Il affecte de manière très inégalitaire les différentes parties du monde (CENTER, 2009). En outre, les régularités et les tendances de l'incidence et de la mortalité de CCR sont en corrélation avec les niveaux actuels de développement humain et de leurs changements progressifs pourraient refléter l'adoption de plus de mode de vie occidentaux (ARNOLD & *al.*, 2016).

En effet, le CCR est un cancer des pays riches, il est fréquent en Amérique du Nord, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Europe occidentale et au Japon. Il est rare en Amérique du Sud, en Asie et en Afrique (JEMAL, 2007 ; CENTER, 2009). L'incidence la plus élevée est trouvée en Amérique du Nord (50/100000), en Nouvelle Zélande (44,1/100000) et en Australie (46/100000). Une incidence faible inférieure à 20/100 000 est enregistrée en Asie, en Amérique du Sud, et en Afrique sauf l'Afrique du Sud (BOUNEDJAR & SMAILI, 2012).

Par ailleurs, en Algérie, le CCR est au deuxième rang pour les deux sexes, avec une prévalence de 2269 cas (7,8%). Chez l'homme la prévalence a été de 1180 cas (7,1%) après le cancer du poumon. Chez les femmes la prévalence a été de 1082 (7,1%) après le cancer du sein et du utérin (BOUNEDJAR & SMAILI, 2012). 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).

Les prévisions liées à ce fardeau mondial soulignent que le CCR atteindra un taux d'incidence 2,2 millions de nouveaux cas avec 1,1 millions de décès /an en 2030 (ARNOLD & *al.*, 2016).

II. Description du CCR

Les cancers du côlon et du rectum sont regroupés dans la catégorie '*colorectale*' puisque ces organes sont faits des mêmes tissus et qu'il n'y a pas de limite claire entre eux. Le CCR est une tumeur maligne qui apparaît dans les cellules glandulaires tapissant la paroi du côlon ou du rectum (ASCO, 2013).

En effet, c'est un cancer qui se développe dans le gros intestin. Le cancer du côlon se réfère au cancer qui se développe dans le colon, 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 & *al.*, 2008).

II.1. Structure du gros intestin

Le gros intestin est constitué du caecum, du côlon, du rectum et de l'anus. Et le côlon est divisé en 4 parties : côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant et côlon sigmoïde (Figure 01).

II.2. Couches du côlon et du rectum

Le côlon et le rectum sont constitués de différents tissus organisés en couches (Figure 02).

- **La muqueuse** : est le revêtement interne du colon et du rectum
- **La sous-muqueuse** : est une couche de tissu conjonctif qui entoure la muqueuse.
- **La musculuse** : est située juste après la sous-muqueuse. C'est une couche épaisse de muscle.
- **La séreuse** : est la couche externe du côlon. Il n'y en a pas sur la plus grande partie du rectum.

III. La Cancérogenèse Colorectale

La cancérogenèse colorectale est caractérisée par une croissance cellulaire incontrôlée au niveau du colon et du rectum. Elle désigne ainsi la transition de la situation saine d'un tissu vers les adénomes et adénocarcinomes. Cette transition est complexe, multi-génétique, multi-étape et peut s'étaler sur plusieurs décennies (SANTARELLI, 2010).

A l'échelle moléculaire, le développement d'un adénome puis CCR correspond à l'accumulation progressive de mutations de gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (JASS, 2002). Le gène le plus important dans la formation du CCR est le gène APC, les mutations présentes dans ce gène sont principalement des insertions ou des délétions (suppressions) qui changent le cadre de lecture (variantes nucléotidiques simples et courtes) (JORISSEN & *al.*, 2015 ; YUAN & *al.*, 2016).

D'autres mécanismes d'altérations de l'ADN sont impliqués dans la carcinogenèse colorectale, les principales sont :

- ✓ La méthylation des CPG (Cytosine-Phosphate-Guano sine) dans la région promotrice de gènes suppresseurs de tumeur (NAZEMALHOSSEINI & *al.*, 2013).

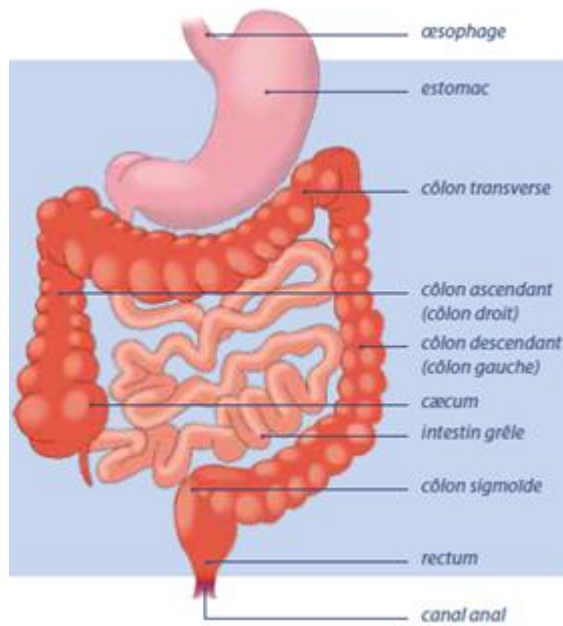


Figure 01 : Anatomie du tube digestif : Structure du gros intestin (AIMERY de GRAMONT & *al.*, 2015).

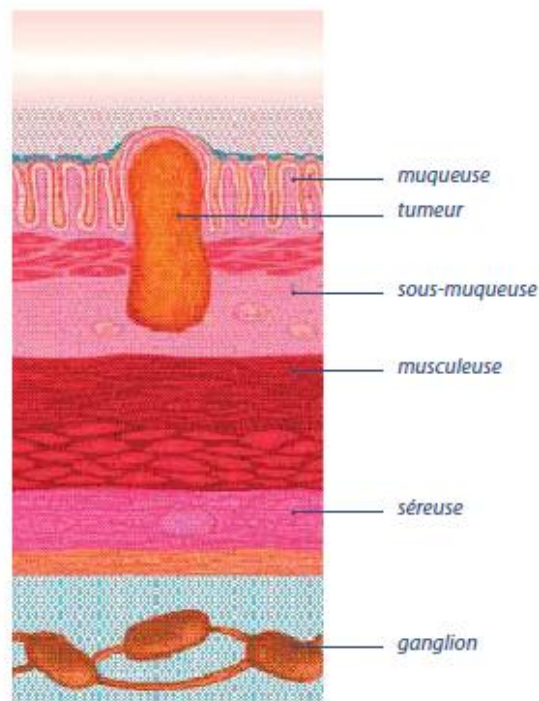


Figure 02 : Tumeur cancéreuse localisée dans la paroi de l'intestin (AIMERY de GRAMONT & *al.*, 2015).

- ✓ L'instabilité chromosomique, un phénomène très souvent observé dans les cancers et cela entraîne la perte de plusieurs gènes (ZAUBER & *al.*, 2016).

IV. Stades du CCR

Le stade est un élément fondamental pour prendre une décision appropriée concernant le traitement. Il détermine également le pronostic du patient : si moins il est avancé, le pronostic est meilleur. Lorsque les médecins déterminent le stade du cancer, ils utilisent différentes méthodes pour évaluer l'étendue du cancer. Ce processus est appelé détermination du stade.

Pour évaluer l'étendue d'un CCR, les médecins prennent en compte trois critères:

- La taille et la profondeur de la tumeur.
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints.
- La présence ou non de métastases.

Ces trois critères, permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM. TNM signifie en anglais « *Tumor, Nodes, Metastasis* » soit « *tumeur, ganglions lymphatiques, métastases* » (ESMO/FAC PATIENT GUIDE SERIES, 2013).

IV.1. Les stades selon la classification TNM

Le stade des CCR au moment du diagnostic est généralement exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. La signification de ces cinq stades est expliquée ci-dessous (Figure 03) :

- **Stade 0** : la tumeur est in situ, ce qui signifie qu'elle est très superficielle et qu'elle n'envahit pas la sous-muqueuse, que les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade I** : la tumeur envahit la deuxième couche (sous-muqueuse) ou la couche musculaire (muscleuse) de la paroi du côlon ou du rectum, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.
- **Stade II** : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.
- **Stade III** : les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.
- **Stade IV** : Le cancer s'est propagé au-delà du côlon ou du rectum, vers des emplacements ou des organes éloignés, généralement le foie ou les poumons (ESMO/FAC PATIENT GUIDE SERIES, 2013).

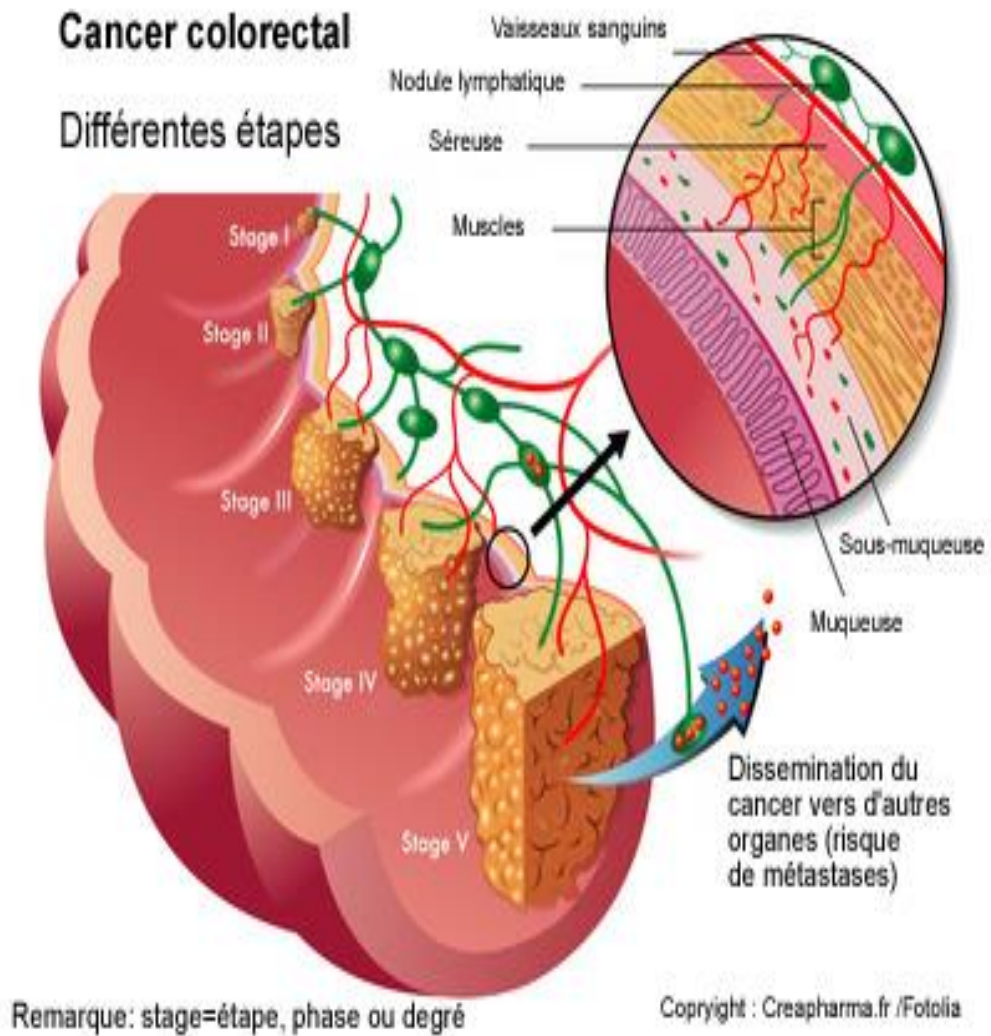


Figure 03 : Les stades du CCR (ALEKSANDROWICZ, 2016).

Chapitre 2 : Facteurs de risque au CCR

I. Les facteurs familiaux et génétiques

Le risque d'avoir un CCR est plus élevé lorsqu'un ou plusieurs parents du premier degré (père, mère, frère ou sœur) ont déjà été atteints par la maladie. Selon l'institut de veille sanitaire (InVS), les CCR héréditaires représentent moins de 5% des cas, et surviennent principalement avant 40 ans, plus particulièrement au niveau du côlon droit (DUCREUX, 2014). Deux formes familiales, liées à des mutations génétiques spécifiques, sont identifiées :

- ❖ **La polypose recto-colique familiale** (En anglais FAP : Familial adenomatous polyposis), est un syndrome héréditaire dominante causée par des mutations germinales dans le gène APC et caractérisé par le développement de multiples adénomes colorectaux et un risque élevé de développer un CCR (GHORBANOGLI & al., 2016).
- ❖ **Le syndrome de Lynch, ou cancer héréditaire du côlon sans polypose** (En anglais HNPCC : *hereditary non polyposis colon cancer*) est le syndrome le plus courant hérité du cancer du côlon. Les patients atteints du syndrome de *Lynch* développer une gamme de cancers dont le CCR (AHN DO & al., 2016).

II. Facteurs sanitaires, environnementaux et sociodémographiques

II.1. Le rayonnement ionisant

Les personnes qui ont été exposées aux rayonnements ionisants, par exemple lors d'explosions de bombes atomiques au Japon, présentent un risque accru d'être atteintes d'un CCR, en particulier d'un cancer du côlon. En outre, les personnes ayant été traitées par radiothérapie pour un cancer antérieur présentent aussi un risque élevé de CCR (SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER, 2016).

II.2. Les tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes du côlon et du rectum sont appelées polypes. Il s'agit d'excroissances qui se développent à la surface de la paroi interne du côlon et du rectum, au niveau de la muqueuse. Il existe différents types de polypes :

- ❖ Des polypes qui n'évoluent pas et qui resteront toujours bénins : il s'agit des polypes hyperplasiques et des polypes inflammatoires.
- ❖ Des polypes qui sont susceptibles d'évoluer et de se transformer très progressivement en tumeur cancéreuse : ce sont les polypes adénomateux, appelées aussi adénomes. Ils se développent à partir des glandes situées dans la muqueuse du côlon et du rectum, ils

représentent environ 70% des polypes et sont à l'origine de plus de 80% des CCR (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

II.3. L'âge

L'âge est le facteur le plus prédictif de développer un CCR. Le CCR se déclare tardivement puisque seulement 7% des cas surviennent avant l'âge de 50 ans. L'incidence augmente ensuite fortement entre 50 et 80 ans et de manière plus marquée chez les hommes que chez les femmes.

Par ailleurs, l'âge moyen au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 71 ans chez les femmes. En effet, l'âge au diagnostic varie selon la localisation, les tumeurs du côlon droit se manifestant plus tardivement que les tumeurs des autres localisations. En moyenne, les tumeurs du côlon droit sont diagnostiquées à 71 ans, contre 69 ans pour le côlon gauche et 68 ans pour le rectum (BRUCHEZ, 2010).

II.4. Le sexe

Plusieurs études ont montré que le risque de développer des polypes et des CCR est très élevé chez les hommes par rapport aux femmes (IARC, 2008). En d'autres termes, il existe une différence physiologique liée au sexe dans le processus de développement des polypes et des cancers. Les femmes développeraient moins fréquemment des cancers à partir de polypes et ces derniers auraient plus tendance, et plus rapidement, à se transformer en cancers (MCCASHLAND & *al.*, 2001 ; ROY & BIANCHI, 2009).

Une autre explication résulterait de la différence de localisation des cancers entre hommes et femmes. En effet, les femmes ont proportionnellement plus de cancers dans le côlon droit, même si ces résultats sont encore controversés (BRENNER & *al.*, 2010 ; PENN & *al.*, 2010 ; SCHOENFELD & *al.*, 2005). Dans le côlon droit, les cancers sont proportionnellement plus nombreux que les polypes. Ils sont également plus souvent diagnostiqués à un âge tardif et avec un stade avancé (NEUGUT & LEBWOHL, 2010).

En effet, les gastroentérologues et l'ensemble du corps médical considèrent le CCR comme une maladie touchant plus spécifiquement les hommes (REGULA & *al.*, 2006 ; NGUYEN & *al.*, 2009).

II.5. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

II.5.1. Les fruits et légumes

Les fruits et légumes sont des aliments riches en vitamines et en minéraux, tels que les composés phytochimiques. Il semblerait que les légumes verts crus aient un effet protecteur plus net que les légumes cuits (SANTARELLI, 2010). De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur la relation entre la consommation de fruits et légumes

et le risque du CCR. Elles montrent en général que les légumes non amidonnés, en particulier les crucifères (Choux, Brocolis), probablement grâce à leur richesse en anti oxydants, ont un effet protecteurs sur la survenue du CCR (WCRF, 2007 ; WISEMAN, 2008).

En outre, les activités anticancéreuses de fruits sont attribuées à leur teneur élevée en composés phytochimiques et à leur propriétés anti oxydantes pertinents. En effet, les fruits exercent des effets thérapeutiques et préventifs contre le CCR par la suppression de l'inflammation, de stress oxydatif et de la prolifération (AFRIN & *al.*, 2016).

II.5.2. Les fibres alimentaires

Il existe des preuves que la consommation d'aliments contenant des fibres alimentaires diminue le risque de CCR. Les grains entiers contiennent des fibres alimentaires, ainsi que toute une gamme de micronutriments, mais l'association entre la consommation de grains entiers et le risque de CCR reste moins étudiée (BAKKEN & *al.*, 2016). Par ailleurs, d'autres études ont montré que la consommation de grains entiers a été associée à un risque réduit modeste du CCR (SCHATZKIN & *al.*, 2007).

Les fibres diluent le contenu fécal, diminuent le temps de transit, influencent la transformation des acides biliaires et augmentent le poids des selles. D'autre part, le butyrate est produit dans l'intestin par fermentation bactérienne de fibre alimentaire, est mis en évidence un effet protecteur contre le développement du CCR par l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose. En effet, le régime alimentaire riche en fibres en butyrate inhibent significativement la croissance des tumeurs, en particulier le CCR (BINGHAM & *al.*, 2003 ; WEI & *al.*, 2016).

II.5.3. Les produits laitiers

La consommation quotidienne de produits laitiers est un facteur favorable à la prévention du CCR. Outre son effet bénéfique direct sur la réduction de la prolifération des cellules cancéreuses dans le côlon et le rectum, le calcium a également des effets indirects sur la protection de la paroi intestinale. De façon plus précise, les éléments contenus dans les produits laitiers qui sont susceptibles d'intervenir dans cette protection sont deux nutriments essentiels : le calcium et la vitamine D. Cependant, d'autres éléments constitutifs du lait pourraient également entrer en jeu. Les recherches donnent à penser que c'est l'effet synergique de ces deux nutriments qui prévient le CCR (PUFULETE & *al.*, 2008)

II.5.4. Viande rouges et viandes transformées et les charcuteries

Les viandes rouges regroupent le bœuf, le veau, l'agneau, le mouton, le cheval et la chèvre. Par ailleurs, les viandes transformées comprennent le jambon, les saucisses, de même que les viandes en conserve et les préparations et les sauces à base de viande, bref, tout ce qui

a été transformé par salaison, maturation, fermentation ou d'autres processus pour rehausser la saveur ou améliorer la conservation. Selon l'OMS, la consommation de viandes rouges était probablement cancérigène pour l'homme et en classant la viande transformée parmi les cancérigènes, principalement en ce qui concerne le CCR (TREMBLAY, 2015). En effet, Des substances cancérigènes sont produites dans l'organisme lorsqu'on mange de la viande rouge (KRAJINOVIC & *al.*, 2001 ; CROSS & *al.*, 2007).

II.5.5. L'alcool

Plusieurs études ont montré une association positive entre la consommation d'alcool et le risque de CCR, avec un effet dose-dépendant (WCRF, 2007). Par rapport à l'abstention d'alcool, La consommation de plus de 30g/j d'éthanol est un facteur de risque du CCR convainquant pour l'homme, et probable pour la femme. La consommation d'alcool, le vin et la bière était nettement plus élevée chez les sujets atteints d'adénomes du côlon par rapport à ceux qui ont des adénomes dans le rectum (ERHARDT & *al.*, 2002). D'autre part, l'alcool agit comme un solvant, il favorise donc la diffusion d'autres cancérigènes dans les cellules. L'alcool peut aussi induire une carence en folate dans le côlon et le rectum, en diminuant son absorption ou en inhibant des enzymes (SEITZ & BECKER, 2007).

II.5.6. Le tabagisme

L'usage du tabac accroît le risque de CCR et le risque augmente selon la durée du tabagisme et la quantité fumée. Des études ont démontré qu'un usage abusif et à long tenue 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).

Il faut noter que la nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac. Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN et générer ainsi des mutations de gènes. L'effet néfaste de la fumée de cigarette pourrait s'expliquer du fait qu'elle contient des composés chimiques qui pourraient endommager l'ADN (CUNINGHAM, 2008).

II.5.7. L'obésité et CCR

L'obésité est souvent déterminée par l'indice de masse corporelle (IMC), mais de nouvelles méthodes et rapports précis sont apparus récemment pour mesurer la graisse du corps ou de la graisse située dans les intestins. Le diagnostic précoce de l'obésité est crucial

car il est considéré comme un facteur d'augmentation du risque de CCR (USEROS & FONCILLAS, 2016).

En effet, l'obésité est associée à un risque élevé d'adénomes colorectaux (polypes ou excroissances à potentiel cancéreux), mais on peut réduire ce risque en perdant du poids. Le risque relatif de CCR est très élevé chez les malades obèses sans activité physique (GIOVANNUCCI & *al.*, 2005) comparés aux malades de poids normal avec activité physique régulière. Certaines études ont montré que l'augmentation du risque de CCR s'observe pour un périmètre abdominal supérieur à 1 mètre chez l'homme. Ainsi, le risque de CCR augmente régulièrement avec le périmètre abdominal. Outre, la surcharge graisseuse abdominale pourrait réduire l'efficacité des traitements dans les CCR métastatiques (GUJU & *al.*, 2010).

II.5.8. L'activité physique et CCR

Des études ont montré que les gens qui font régulièrement un exercice modéré (par exemple : marche rapide, danse ou patin) courent moins de risques d'avoir le CCR que les personnes inactives (SALZ & *al.*, 2006 ; GIOVANNUCCI & *al.*, 2006). En effet, Les personnes les plus physiquement actives ont une réduction de 40 à 50 % du risque de développer un cancer du côlon quel que soit leur IMC (BOUILLET & DESCOTES, 2014).

Plusieurs mécanismes bien démontrés, qui mettent principalement en jeu le système hormonal et le fonctionnement métabolique, expliquent l'impact positif de l'activité physique sur un organisme atteint de cancer. L'activité physique agit sur la masse grasse (en particulier abdominale) et diminue la sécrétion de certaines hormones, ce qui freine la croissance des cellules cancéreuses, Par exemple, elle diminue la sécrétion d'insuline qui stimule la prolifération cellulaire (BOUILLET & DESCOTES, 2014).

D'autre part, l'activité physique stimule fortement la sécrétion d'endorphines qui agit comme un anti douleur, et ce dernier augmente la libération de la dopamine (Neurotransmetteur du bonheur). Il activera aussi le système de récompense en créant chez le sportif une sensation de bien-être malgré la fatigue après un exercice physique (BRIAND-MARIUS & *al.*, 2013).

Par ailleurs, 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. Aussi, elle 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 & *al.*, 2012).

II.5.9. La sédentarité et CCR

De nombreux travaux scientifiques ont montré qu'un comportement sédentaire est associé à un risque augmenté de 24% de développer un cancer du côlon. Par exemple, les personnes qui regardaient le plus la télévision avaient un risque supérieur de 54% d'avoir un cancer du côlon par rapport à ceux qui la regardaient le moins. Selon les spécialistes, ces résultats mettent en lumière l'importance de bien différencier l'activité physique et la sédentarité, avec notamment, un risque de cancer du côlon 3 fois plus élevé chez les personnes sédentaires, par rapport à celles ayant une activité physique (WISEMAN, 2008).

Chapitre 3 : Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

I. Le stress oxydatif

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire (figure 04), (BAROUKI, 2006). En effet, le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières. Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des ERO dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement comme les cancers dont le CCR (HALENG, 2007).

I.1. Le stress oxydatif et CCR

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours du cancer tenant à la fois à l'augmentation de la production des radicaux libres et/ou la diminution des capacités de défenses anti oxydantes par la baisse des activités des enzymes et des taux de vitamines anti oxydantes (FURUKAWA & *al.*, 2004).

En effet, le stress oxydatif induit un déséquilibre redox cellulaire qui a été trouvé dans diverses cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. L'ADN est une cible privilégiée pour les ERO. Ces dernières peuvent induire des mutations de l'ADN qui sont une étape critique dans la carcinogenèse (VALKO & *al.*, 2006).

Par ailleurs, le stress oxydatif est connu depuis longtemps comme un facteur pathogène du CCR (WANG & *al.*, 2016). D'autres études ont montré que l'inflammation chronique et le stress oxydatif sont considérés comme étant impliqués dans le développement du CCR (KONG & *al.*, 2016). Sachant que, l'inflammation colique est considérée comme un facteur de risque pour le développement du CCR, les réactions oxydatives font partie intégrante de la réponse inflammatoire, et sont généralement associés au développement du CCR. Cependant, lorsque le phénotype malin est acquis, l'augmentation de l'état oxydatif induit des défenses anti-oxydantes dans les cellules cancéreuses, ce qui diminue leur agressivité (GUINA & *al.*, 2015).

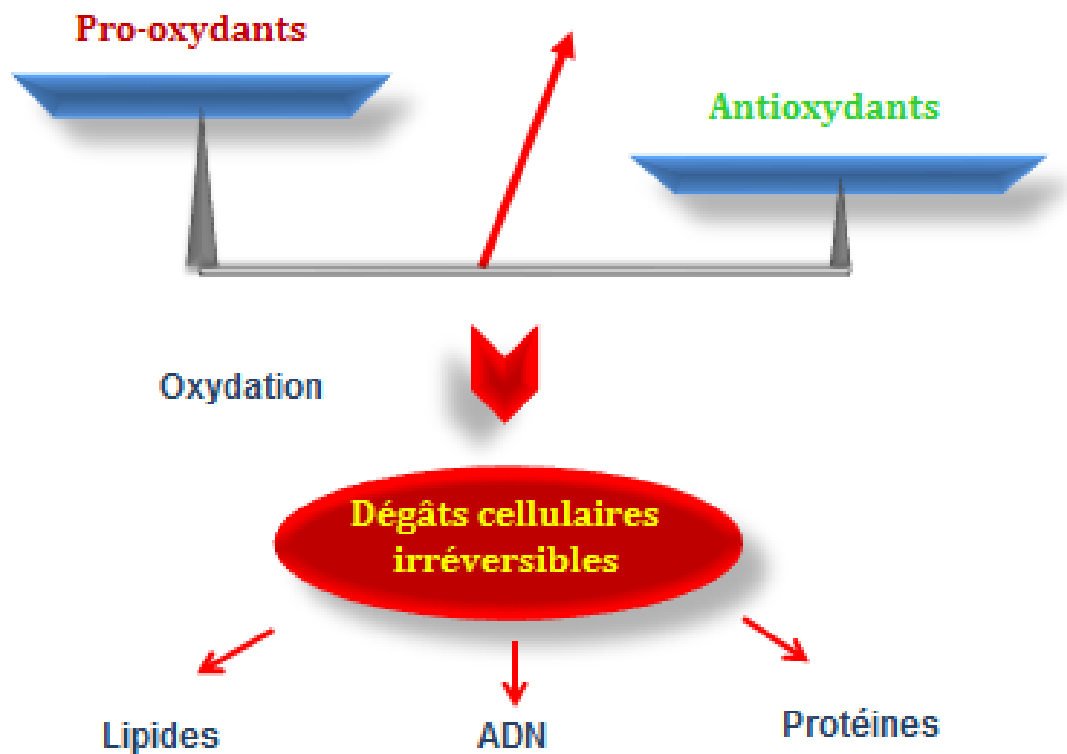


Figure 04 : Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre les « espèces oxygénées réactives » et les antioxydants.

II. Les radicaux libres

L'oxygène (O_2) est une molécule indispensable à la vie (PINCEMAIL & *al.*, 2002). Il est essentiel pour le métabolisme aérobie en tant qu'accepteur final des électrons de la chaîne respiratoire. Les processus de réduction de l'oxygène en eau n'est toutefois pas parfaits car 2 à 3 % de l'oxygène sont transformés en ERO particulièrement réactionnelles (Figure 05), (KOPPENOL, 2001).

Les ERO appelées aussi radicaux libres ou molécules pro-oxydantes, sont produites quotidiennement dans l'organisme. Ces dernières sont cependant contrôlées par les antioxydants (CHRISTOPHE P & CHRISTOPHE S, 2011 ; PAPAZIAN & ROCH, 2008). En effet, un radical libre est une molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non paires dans ses orbitales. Il retrouvera sa stabilité en participant à des réactions chimiques (TREMELLEN, 2008).

II.1. Nature des radicaux libres

II.1.1. Les espèces réactives dérivées de l'oxygène

Parmi toutes les espèces radicalaires qui se forment 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}) (YOSHIKAWA & *al.*, 2000), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}) qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine et la régulation immunitaire (VALKO & *al.*, 2007), mais à forte concentration, le (NO^{\cdot}) devient délétère pour les cellules notamment en réagissant avec le ($O_2^{\cdot-}$) pour former un puissant oxydant le peroxynitrite ($ONOO^{\cdot}$) (DENSIOV & AFANAS'EV, 2005).

En effet, les radicaux libres de l'oxygène, plus généralement connus sous le nom des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ainsi que des espèces réactives de l'azote (ERN) sont bien reconnus pour jouer un double rôle que les deux espèces nuisibles et bénéfiques (VALKO & *al.*, 2006). Ainsi que, Les radicaux libres dérivés d'oxygène et d'azote peuvent être converti en d'autres espèces réactives non- radicalaires tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'acide hypochloreux (HClO) (figure 06), (FAVIER, 2003).

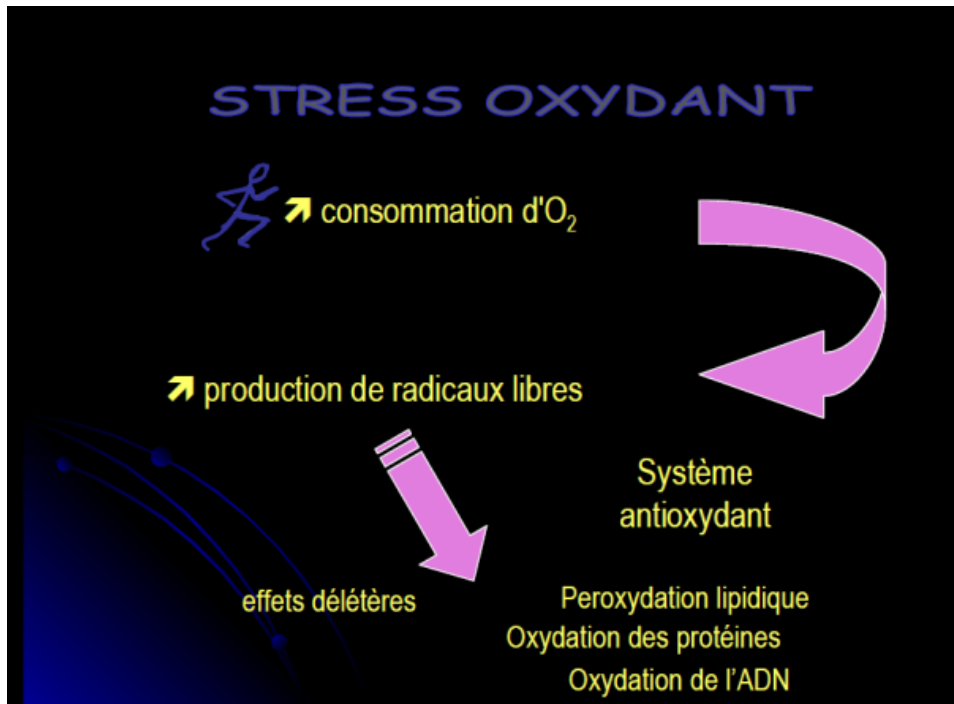


Figure 05 : Le stress oxydant (MARGARITIS, 2005).

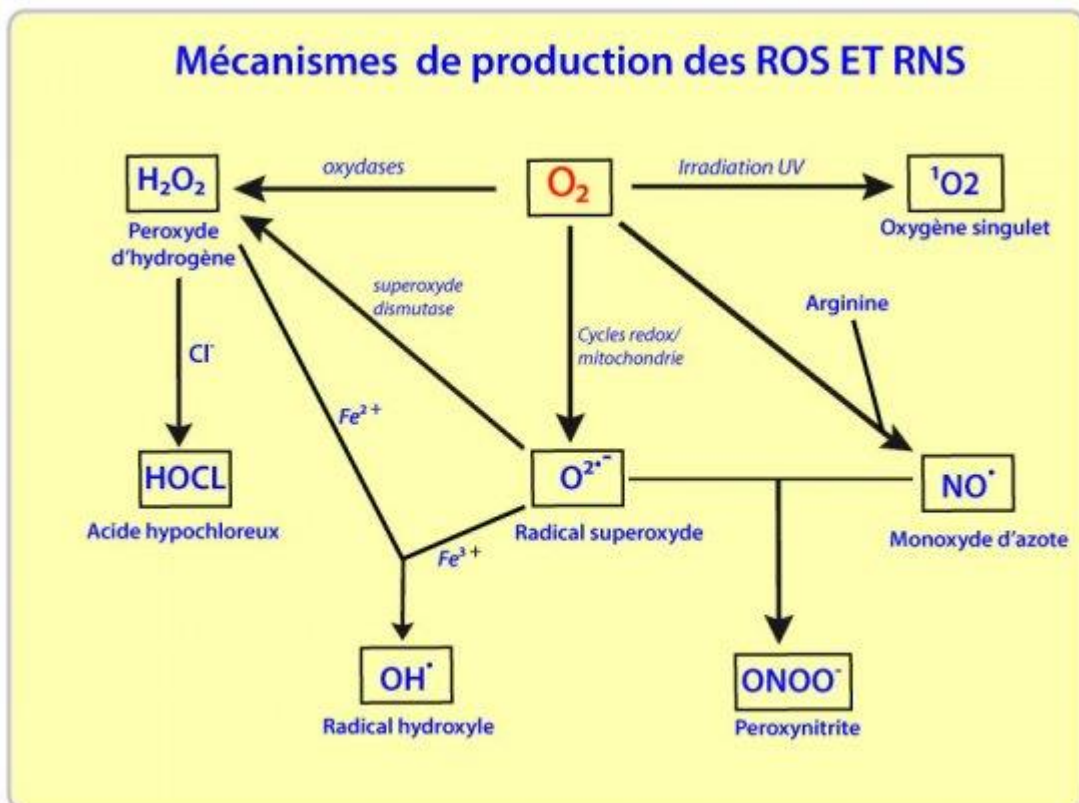


Figure 06 : Mécanismes de production des ERO et ERN (FAVIER, 2003).

L'oxygène singulet (O_2^1), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et 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 (KOHEN & NYSKA, 2004).

II.2. Rôle pathologique des ERO 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 à cause du caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (HARRIS, 2002).

Bien que les radicaux libres aient la capacité d'infliger des dommages irréversibles aux macromolécules, ils ont un rôle essentiel à jouer dans certaines fonctions biologiques telles la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés organiques. Toutefois, en concentrations élevées, ils deviennent hautement cytotoxiques (ZOU & *al.*, 2008).

II.2.1. Dommages oxydatifs aux protéines

Les protéines peuvent être la cible de réactions radicalaires ou oxydatives et subir des modifications sous l'action des ERO et ERN. Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le cuivre et le fer. Les protéines atteintes peuvent se fragmenter ou se dénaturer avec l'altération de leurs structures primaires et secondaires. On peut observer une oxydation des chaînes latérales des acides aminés notamment de la cystéine et de la méthionine, avec formation de ponts disulfures (SERVAIS, 2004).

II.2.2. Dommages oxydatifs à l'ADN

Les ERO constituent la plus importante source endogène de dommages à l'ADN. Elles peuvent lui induire de nombreuses modifications telles que des lésions aux bases nucléotidiques (purines et pyrimidines), des cassures simples brin ou doubles brin de la chaîne oligonucléotidique (WANG, 2008). La guanine, par exemple, peut réagir avec $OH\bullet$ pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (HALENG & *al.*, 2007).

Ces modifications peuvent avoir de graves conséquences sur la réplication du génome. Les niveaux élevés de ces lésions ont été enregistrées dans plusieurs types tumorales et sont

grandement impliquées dans tous les étapes de cancérogenèse (TRACHOOTHAM & *al.*, 2009).

II.2.3. Dommages oxydatifs aux lipides

La peroxydation des lipides est la dégradation des acides gras membranaires. Elle constitue par conséquent un indice de dommages oxydatifs effectués aux lipides. La peroxydation lipidique génère une variété de produits de décomposition relativement stables, principalement des aldéhydes, insaturés et toxiques tels le Malon-dialdéhyde, le 4-hydroxy-2nonéal, le 2-propénal et les isoprostanes qui peuvent être mesurés dans le plasma et l'urine comme marqueurs indirects de stress oxydatif (DALLE-DONNE & *al.*, 2006).

Par ailleurs, les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL 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, en induisant une perturbation des membranes des organites cellulaires, une inactivation des enzymes membranaires et une augmentation de la perméabilité membranaire (CASSAVAUGH & LOUNSBURY, 2001).

III. Les antioxydants

III.1. Définition

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques d'ERO (Figure 07). Notre organisme réagit donc de façon constante à cette production permanente de radicaux libres (FAVIER, 2003).

Les antioxydants comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, et aussi des petites molécules hydro- ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires (CANO & *al.*, 2006).

III.2. Bienfaits des antioxydants

L'alimentation apporte une grande variété d'antioxydants jouant un rôle important comme facteur protecteur de la santé. Des preuves scientifiques suggèrent que les antioxydants réduisent les risques de maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, certains cancers dont le CCR (SCALBERT & *al.*, 2005). Tous les antioxydants ont la capacité de réagir avec les radicaux libres. Plus spécifiquement, « Les

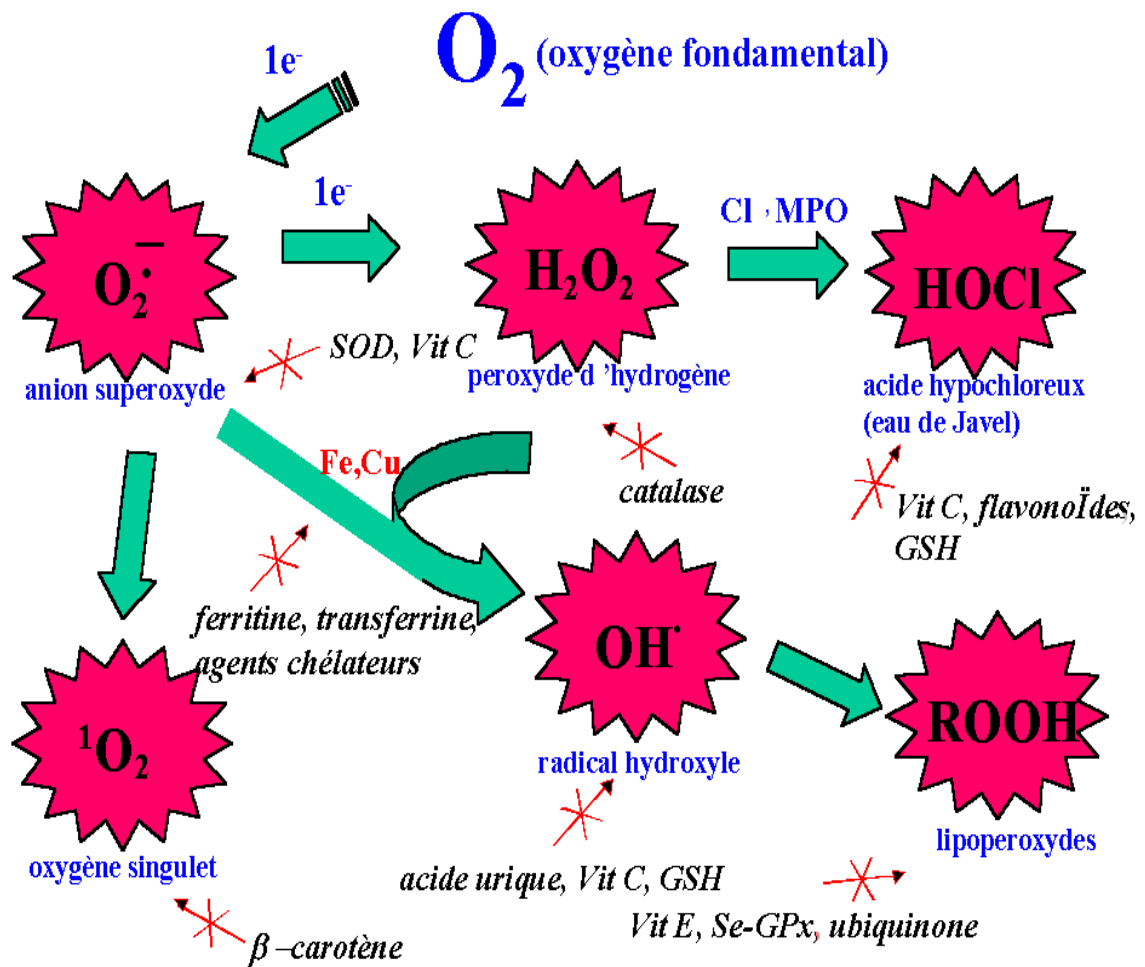


Figure 07 : Aperçu des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dérivant de l'oxygène et Systèmes de protection permettant de limiter l'effet toxique de ces espèces. GSH:Glutathione, Cl⁻: anion chlorure; MPO: myéloperoxydase, SOD: superoxyde dismutase, Se-GPx: glutathion peroxydase séléno-dépendante. (PINCEMAIL & *al.*, 1999).

réactions métaboliques catalysées par les enzymes antioxydants permettent d'éliminer les radicaux libres par la formation de composés neutres comme l'eau (COUILLARD, 2006).

III.3. Antioxydants et systèmes de défense

Les principaux systèmes de défense de l'organisme contre l'activité des ERO sont :

- transformer les ERO en espèces moins toxiques ;
- empêcher l'interaction entre espèces chimiques ;
- prévenir ou réparer les lésions induites par les ERO ;
- induire la synthèse des antioxydants.

Ces systèmes peuvent être soit enzymatiques, soit moléculaires. Ils peuvent être d'origine endogène ou exogène et peuvent être des composés naturels ou synthétiques (PELLETIER & *al.*, 2004).

III.3.1. Antioxydants enzymatiques

III.3.1.1. Les super oxydes dismutase

Les super oxydes dismutases (SOD) sont des métallo-enzymes qui catalysent la dismutation des ions peroxydes en oxygènes moléculaires et peroxydes d'hydrogènes, des composés stables et moins toxiques (DELATTRE & *al.*, 2005). Ces systèmes antioxydants se situent donc aux endroits où l'oxygène est libéré, essentiellement au niveau de la membrane des mitochondries et dans le cytosol au niveau du réticulum endoplasmique (SOCIETE FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MEDICALES, 2010).

III.3.1.2. La Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme héminique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et cytoplasme. Elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène (YOSHIMOTO & *al.*, 2007 ; NICHOLLS, 2012).

III.3.1.3. La Glutathion Peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme dépendante du sélénium qui a une forte affinité pour le peroxyde d'hydrogène ; elle permet donc l'élimination du peroxyde d'hydrogène, même présent à faible concentration. Le maintien de l'activité de la GPx nécessite la régénération du glutathion (GSH) assurée par la glutathion réductase (BEDANE, 2008).

III.3.2. Antioxydants non enzymatiques

III.3.2.1. Systèmes antioxydants endogènes non enzymatiques

Le taux de ce système de défense dans l'organisme est essentiellement assuré par un apport alimentaire. Parmi les antioxydants naturels de faible poids moléculaire, on peut citer les plus connus et les plus importants ci-dessous :

III.3.2.1.1. Le glutathion

Le glutathion (GSH) est un constituant intracellulaire présent à des concentrations millimolaires dans la plupart des cellules et micromolaires dans le plasma (GERARD-MONNIER & CHODIERE, 1996). Dans des conditions physiologiques, le glutathion sous forme réduite représente la très grande majorité du glutathion total (90 à 98%); lors d'un stress oxydant le GSH est oxydé avec la formation de pont disulfure (GSSG) (RAVI & *al.*, 2004).

III.3.2.1.2. L'acide urique

L'acide urique possédant des propriétés anti oxydantes, il peut interagir avec les ERO, et tout particulièrement avec le radical hydroxyle. Il augmente lors d'un stress oxydant. En effet, C'est un puissant piègeur de radicaux OH^\bullet , ROO^\bullet et NOO^\bullet (FAVIER, 1997).

III.3.2.2. Systèmes antioxydants exogènes non enzymatiques

III.3.2.2.1. Acide ascorbique (vitamine C)

La vitamine C ou acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble. Après ingestion, elle passe rapidement dans le sang puis diffuse de façon variable dans tous les tissus. Un apport quotidien minimal d'origine alimentaire est donc nécessaire, celui-ci provient essentiellement des fruits et légumes frais (FAIN, 2004). En effet, la vitamine C est nécessaire pour de nombreuses fonctions physiologiques de la biologie humaine. Elle protège les biomembranes et les lipoprotéines (NAIDU, 2003).

III.3.2.2.2. Vitamine E (Tocophérols)

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active est l' α -tocophérol. Il s'agit du principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme, situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, (DELATTRE & *al.*, 2005). Le rôle majeur de la vitamine E est celui d'antioxydant. Elle arrête la chaîne de propagation en piégeant les radicaux hydroxyles. Ainsi, Elle inhibe l'oxydation des LDL (CHAN, 1998).

III.3.2.2.3. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments fabriqués par les végétaux. Les plus importants sont le bêta-carotène, l'alpha-carotène et le lycopène. Ce sont eux qui donnent aux fruits et légumes des couleurs orange, rouge et jaune. Leur fonction essentielle est de protéger les

plantes. La plupart des caroténoïdes ont une propriété antioxydant (CAUSSE, 2005). Comme ils le font pour les plantes, ils ont des effets bénéfiques sur notre santé (RODRIGUEZ-AMAYA & KIMURA, 2004). Ce sont d'excellents piègeurs d'espèces radicalaires (PACKER & *al.*, 1981).

MATERIEL
ET
METHODES

I. Population étudiée

Cette étude concerne l'exploration des 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 CCR était basé sur un diagnostic 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).

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 CCR 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 destiné à l'étude épidémiologique est $n = 20$ pour les cancéreux et $n = 30$ pour les témoins. Un échantillon restreint est orienté vers les analyses biochimiques.

I.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 socioéconomiques 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. 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 l'homme 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 élevée: score 50 - 30 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique moyenne: score 30 - 10 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique faible: score \leq 10 METs/semaine.

I.3. Considérations éthiques

Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude et l'anonymat et la confidentialité des sujets à l'étude étaient respectés.

II. Les données alimentaires

II.1. Journal alimentaire

Un «*rappel de 24 heures*» la veille du prélèvement, servait 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. Analyse biologiques

III.1. Prélèvements sanguins

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.

III.2. Paramètres biochimiques

III.2.1. Dosage du glucose plasmatique

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique (**Kit BIOMAGHREB**). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

III.2.2. Dosage de l'Albumine plasmatique

Le dosage est réalisé par l'utilisation du **Kit Spinreact**. L'albumine, en présence du vert de bromocrésol, à un PH légèrement acide, produit un changement de couleur de l'indicateur du jaune-vert au vert-bleu. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.

III.2.3. Dosage de l'acide urique plasmatique

Le dosage est réalisé par l'utilisation du **Kit Spinreact**. L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène qui, sous l'influence de la POD, 4-aminophénazone (4-AP) et 2-4 dichlorophénolsulfonate (DAAC), forme un composé quinoneimine rouge. L'intensité de la couleur rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon.

III.2.4. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma

III.2.4.1. Dosage des triglycérides plasmatique

Les triglycérides plasmatiques sont dosés par une méthode enzymatique (**Kit Spinreact**). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en

glycérol et en acides gras libres. L'indicateur est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinoneimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides plasmatiques. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'onde de 505 nm.

III.2.4.2. Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique

Le cholestérol total est dosé sur le sérum total et par une méthode enzymatique (**Kit Spinreact**).

Par l'action d'une enzyme, le cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol-oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

III.2.4.3. Détermination des teneurs en HDL-cholestérol plasmatique (Kit SPINREACT)

Le cholestérol-HDL est une lipoprotéine qui est considérée comme étant du bon cholestérol, il est véhiculé vers le foie pour être métaboliser et excréter sous forme de sels biliaires, il n'est pas athérogène par opposition au reste du cholestérol lié à la fraction VLDL-LDL.

Après une précipitation par l'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium, les chylomicrons et les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) contenus dans le sérum ,on procède au dosage enzymatique des lipoprotéine de haute densité (HDL) contenue dans le surnageant obtenue après centrifugation.

III.2.4.4. Détermination des teneurs en LDL-cholestérol plasmatique (Kit SPINREACT)

Fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de type LDL. Celui-ci correspond à l'essentiel du cholestérol transporté dans le sang. La formule de Friedewald permet de calculer la valeur du cholestérol -LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol -HDL et des triglycérides.

La méthode de calcul des LDL -cholestérol de Friedewald :

$$\text{LDL-Cholestérol (en g/L)} = (\text{Cholestérol total}) - (\text{HDL cholestérol}) - (\text{Triglycérides}) / 5.$$

IV. Marqueurs du Stress oxydatif

IV.1. Détermination des activités des antioxydants

IV.1.1. Dosage de l'activité de la catalase érythrocytaire (CAT)

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'AEBI (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (lysate), le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif titanium oxyde sulfate TiOSO₄ est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ à 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/min/ml de lysat érythrocytaire.

IV.1.2. Dosage du Glutathion réduit érythrocytaire (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) (ELLMAN, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thio-nitrobenzoïque (TNB). Le thio-nitrobenzoïque à PH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13.6 mM/l/cm⁻¹.

IV.1.3. Dosage de la vitamine C plasmatique

Les concentrations en vitamine C plasmatique sont déterminées selon la méthode de JACOTA & DANI (1982). Utilisant le réactif de folin ciocalteau et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteau dilué pendant 15 min à 37 °C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. La lecture de l'absorbance est réalisée à une longueur d'onde de 769 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration exprimée en µg/ml est déterminée à partir de courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique

RESULTATS
ET
INTERPRETATION

I. Description de la population étudiée

I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée (tableau 1; figure 08)

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 01 et la figure 08. Les cas volontaires pour cette étude sont recrutés dans un milieu hospitalier. Le recrutement des cas de CCR se base sur le diagnostic de CCR confirmé par l'examen de la colonoscopie ou de la rectoscopie par la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes du Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen et de l'Etablissement Populaire de la Santé (EPS) de Maghnia. Les critères de sélection pour les cas de CCR concernent des « Hommes cancéreux » d'un CCR nouvellement diagnostiqué, n'ayant pas subi un traitement de chimiothérapie et doivent être de la même région. 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 de même âge que les cancéreux. 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 30 témoins et 20 cas de CCR.

Les résultats obtenus montrent que l'âge moyen s'échelonne de $62,33 \pm 5,17$ à $64,50 \pm 9,70$ ans chez les hommes témoins et les cas respectivement. Le poids des hommes cancéreux est relativement abaissé vis-à-vis de ceux témoins. L'IMC témoigne d'une diminution très significative ($p < 0,01$) chez les cas de CCR comparés aux hommes témoins. Le niveau culturel révèle que 50% des cas sont analphabètes comparés aux témoins. Egalement, 75% des cas de CCR sont sans emplois. La population restante a un revenu mensuel allant de moyen à élevé. La consommation de tabac chez les hommes cancéreux est dominante vis-à-vis des témoins à raison de 75 %. L'âge de consommation de tabac est précoce comparé aux témoins et la cessation est plutôt à un âge tardif. Le contact permanent avec la fumée de tabac est de 50% pour les cancéreux. Globalement, la population n'est pas consommatrices d'alcool. Les cas de CCR présentent tous des colopathies fonctionnelles vis-à-vis des témoins. Le score d'activité physique est significativement faible ($p < 0,05$) chez les hommes cancéreux comparés aux témoins.

Les paramètres cliniques du CCR de la population étudiée sont donnés dans la figure 08. Le statut clinique des patients ciblés montre que la pathologie est de type *Lieberkühnien*, touche le colon sigmoïde à raison de 49%, et l'angle droit du colon à raison de 22%, le rectum à 23% et le colon transverse à raison de 7%. La pathologie révèle 3 stades stade I (15%), II (25%), III (60%). La classification histologique révèle 30% de bas grade,

Tableau 01 : Caractérisation de la population étudiée

| N | Paramètres | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|-----------|--------------------------------|----------------|-------------------|
| 1 | Effectif | N = 30 | N = 20 |
| 2 | Age (ans) | 62,33 ± 5,17 | 64,50 ± 9,70 |
| 3 | Poids (Kg) | 79,83 ± 6,70 | 65,40 ± 9,76 |
| 5 | IMC (kg/m ²) | 24,98 ± 2,02 | 22,64 ± 2,93** |
| 7 | Niveau d'étude (%) | | |
| | ▪ Analphabète | 0(00 %) | 2(50%) |
| | ▪ Primaire | 6(75%) | 1(25%) |
| | ▪ Secondaire | 2(25%) | 1(25%) |
| | ▪ Supérieur | 0(00%) | 0(00%) |
| 8 | Profession (%) | | |
| | ▪ Sans emplois | 3(37.5%) | 3(75%) |
| | ▪ Avec emplois stable | 5(62.5%) | 1(25%) |
| 9 | Durée d'exercice (mois/ans) | 35,5 ± 3,93 | 29,75 ± 2,06 |
| 10 | Revenu mensuel | | |
| | ▪ Sans | 0(00%) | 0(00%) |
| | ▪ Faible | 0(00%) | 0(00%) |
| | ▪ Moyen | 3(37.5%) | 3(75%) |
| | ▪ Elevé | 3(37.5%) | 1(25%) |
| | ▪ Très élevé | 2(25%) | 0(00%) |
| 11 | Exposition à certains Produits | | |
| | 1. Tabac | (4) 50% | (3)75% |
| | ▪ Age de prise de tabac (ans): | 20 ± 1,63 | 19 ± 3,61 |
| | ▪ Actuellement | 0(00%) | 0(00%) |
| | ▪ Cessé à l'âge (ans) | 39,5 ± 6,45 | 40,33 ± 8,96 |
| | ▪ Contact permanent | 2(25%) | 2(50%) |
| | ▪ Contact Non permanent | 6(75%) | 2(50%) |
| 2. Alcool | 0(00%) | 0(00%) | |
| 12 | La colopathie fonctionnelle | | |

| | | | |
|----|---|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Douleurs abdominal et gastrique ▪ Constipation ▪ Anorexie | <p>0(00%)</p> <p>0(00%)</p> <p>0(00%)</p> | <p>3(75%)</p> <p>2(50%)</p> <p>2(50%)</p> |
| 15 | Activité Physique (METs) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible ▪ Moyenne ▪ Elevée | <p>15,64 ± 7,63</p> <p>22,28 ± 13,65</p> <p>79.00 ± 33,38</p> | <p>45,54 ± 14,49*</p> <p>15,88 ± 11,64</p> <p>46,50 ± 77,28</p> |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type ou le nombre ou le pourcentage au sein de la Population étudiée. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05. 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 (heure) x fréquence (jours) ; AP élevée (Mets/semaine)= 8.0 x durée AP (heure) x fréquence (jours). Score AP totale = AP faible + AP moyenne+ AP élevée (Mets/semaine).

70% de grade II. La classification TNM montre une extension locale de la tumeur (T1N0M0, T1N1M0, T2N1M0, T2N1M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N0M0).

II. Consommation alimentaire

II.1. Apport calorique total et consommation calorique journalière des nutriments chez les témoins et les cancéreux (Tableau 2)

L'estimation des rations alimentaires chez les cas et les témoins est réalisée grâce à une enquête nutritionnelle basée sur la technique du rappel des 24 heures. L'apport calorique total, exprimé en Kcal/jour est légèrement diminué chez les cas comparés aux témoins. La consommation alimentaire journalière en glucides simple (exprimée en g) s'avère significativement augmentée chez les hommes cancéreux comparés aux hommes témoins ($p < 0.05$). Par contre, celle des glucides complexes en est significativement diminuée ($p < 0.05$).

L'aspect qualitatif des lipides alimentaires dans la population, montre un apport en acides gras saturés (AGS) significativement élevé ($p < 0.05$) chez les hommes atteints de CCR comparés aux hommes témoins. Celui des acides gras mono-insaturés (AGMI) en est au contraire significativement abaissé. Une diminution très significative des apports journaliers en fibres alimentaires (exprimés en g) est marquée chez les hommes cancéreux comparés aux témoins ($p < 0.01$).

II.2. Apport calorique total et consommation calorique journalière des micronutriments chez les témoins et les cancéreux (Tableau 3)

On note une diminution relative dans la plus parts des micronutriments chez les cancéreux comparés aux témoins. La vitamine C est marquée par une diminution très significative chez les cas de CCR ($p < 0.01$). Le fer, exceptionnellement, révèle une augmentation significative chez les hommes cancéreux ($p < 0.05$).

II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les témoins et les cancéreux (Tableau 4)

La répartition des repas dans la journée montre un apport énergétique du petit déjeuner significativement abaissé chez les cancéreux comparés aux es témoins ($p < 0.05$). Egalement, la consommation des glucides totaux (exprimés en g/j) dans le petit déjeuner est significativement diminuée chez les cancéreux ($p < 0.05$).

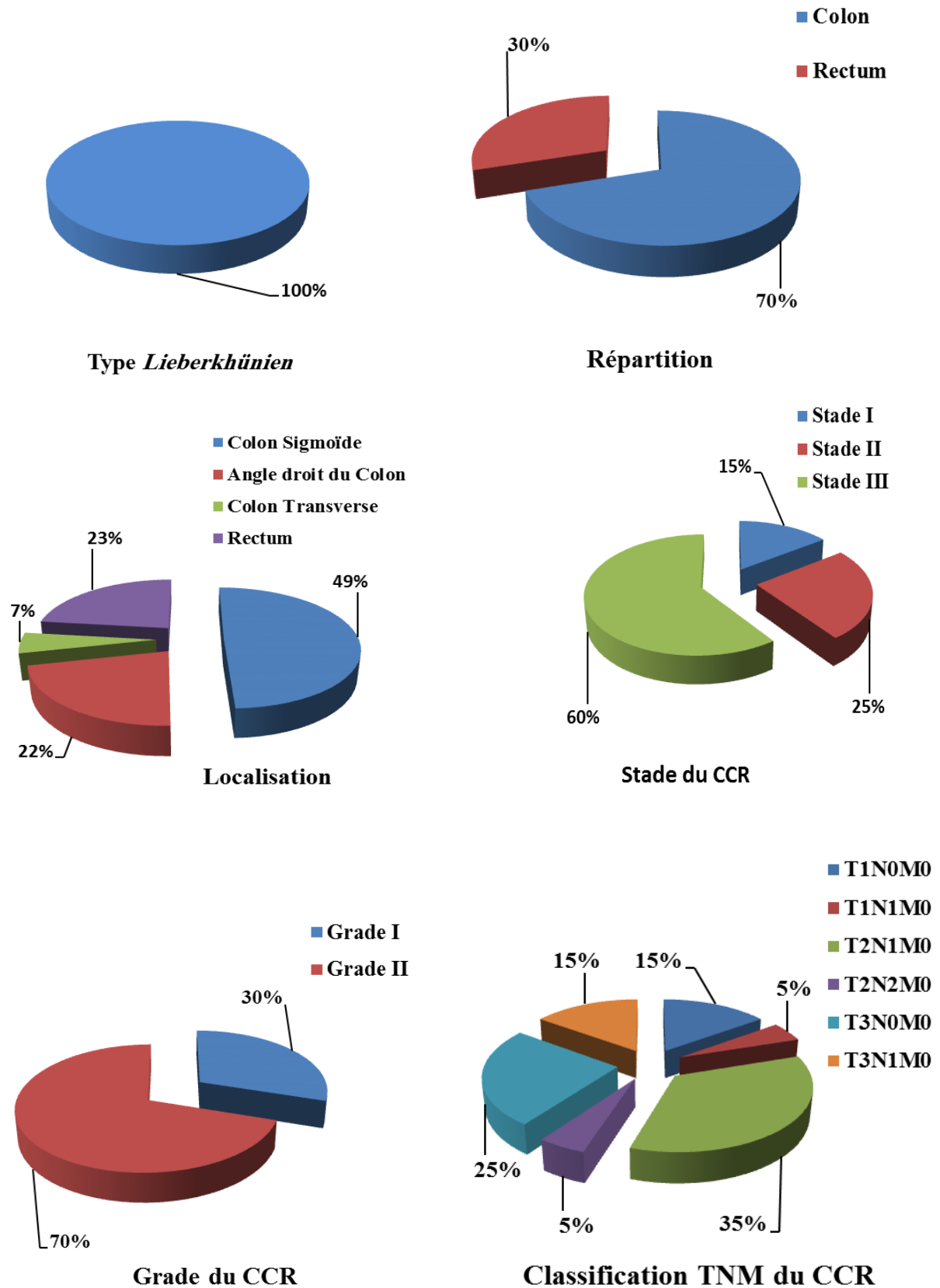


Figure 08 : Caractérisation anatomo-pathologique du CCR de la population étudiée : Type, Répartition ; Localisation ; Stade ; Grade et Classification TNM.

Tableau 02: Consommation journalière moyenne des nutriments chez les témoins et les cas

| Nutriments | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|----------------------------------|------------------|-------------------|
| Apport calorique total (kcal/j) | 1798,36 ± 200,84 | 1601,33 ± 213,03 |
| Protéines totales (g /j) | 68,84 ± 16,54 | 59,65 ± 16,20 |
| Glucides totaux (g/j) | 239,39 ± 30,74 | 218,05 ± 30,70 |
| Glucides simples (g/j) | 98,03 ± 11,12 | 139,84 ± 10,99* |
| Glucides complexes (g/j) | 175,36 ± 19,62 | 111.02 ± 19,71* |
| Lipides totaux (g/j) | 42,17 ± 14,27 | 35,63 ± 7,43 |
| Acides gras saturés (g/j) | 14,42 ± 1,82 | 25,33 ± 4,15* |
| Acides gras mono-insaturés (g/j) | 12,71 ± 10,32 | 4,85 ± 1,07* |
| Acides gras polyinsaturés (g/j) | 6,04 ± 2,13 | 5,45 ± 2,21 |
| Cholestérol (mg/j) | 185.03 ± 25.12 | 179.25 ± 24.89 |
| Fibres (g/j) | 30.02 ± 3.09 | 17.85 ± 2,19** |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

Tableau 03: Composition en micronutriments de la ration alimentaire chez la population étudiée

| Micronutriments | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Sodium (mg/j) | 2705,84 ± 210,12 | 2649,50 ± 189,67 |
| Magnésium (mg/j) | 200,42 ± 43,41 | 191,53 ± 42,59 |
| Phosphore (mg/j) | 1083,24 ± 148,18 | 1069,15 ± 149,21 |
| Potassium (mg/j) | 2113,45 ± 292,12 | 2107,19 ± 287,42 |
| Calcium (mg/j) | 697,41 ± 123,17 | 689,66 ± 129,35 |
| Fer (mg/j) | 18,15 ± 4,45 | 29,03 ± 3,23* |
| Rétinol (µg/j) | 379,75 ± 55,12 | 368,12 ± 56,87 |
| Equ.β-carotène (µg/j) | 208,12 ± 37,89 | 195,08 ± 41,12 |
| Vitamine D (µg/j) | 2,03 ± 0,23 | 1,75 ± 0,45 |
| Vitamine E (mg/j) | 4,49 ± 1,23 | 3,15 ± 1,09 |
| Vitamine C (mg/j) | 88,95 ± 3,18 | 60,03 ± 10,21** |
| Thiamine (mg/j) | 0,48 ± 0,03 | 0,31 ± 0,04 |
| Riboflavine (mg/j) | 10,12 ± 4,25 | 5,65 ± 0,95 |
| Niacine (mg/j) | 15,33 ± 3,15 | 13,12 ± 4,10 |
| Acide pantothénique (mg/j) | 3,01 ± 2,09 | 2,89 ± 2,04 |
| Vitamine B6 (mg/j) | 1,22 ± 1,02 | 1,02 ± 0,9 |
| Vitamine B12 (µg/j) | 3,55 ± 1,22 | 2,03 ± 1,12 |
| Folates (µg/j) | 211,07 ± 47,01 | 195,22 ± 45,15 |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

Tableau 04: Répartition de la consommation des nutriments par repas chez la population étudiée

| Nutriments | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|--|----------------|-------------------|
| Petit déjeuner | | |
| Apport calorique total (kcal/j) | 315,45 ± 78,32 | 210,54 ± 56,78* |
| Protéines totales (g/j) | 8,45 ± 2,54 | 5,36 ± 1,14 |
| Glucides totaux (g/j) | 43,25 ± 7,89 | 22,98 ± 5,95* |
| Lipides totaux (g/j) | 14,42 ± 2,89 | 11,86 ± 3,01 |
| Fibre (g/j) | 1,97 ± 0,65 | 1,63 ± 0,40 |
| Déjeuner | | |
| Apport calorique total (kcal/j) | 630,32 ± 49,58 | 610,84 ± 53,14 |
| Protéines totales (g /j) | 29,02 ± 4,25 | 27,15 ± 4,14 |
| Glucides totaux (g/j) | 103,98 ± 15,21 | 118,32 ± 14,77 |
| Lipides totaux (g/j) | 15,25 ± 2,54 | 14,68 ± 2,65 |
| Fibre (g/j) | 12,25 ± 1,98 | 11,52 ± 1,88 |
| Gouter | | |
| Apport calorique total (kcal/j) | 287,15 ± 50,64 | 276,25 ± 51,63 |
| Protéines totales (g /j) | 5,12 ± 1,23 | 4,85 ± 1,25 |
| Glucides totaux (g/j) | 33,85 ± 6,54 | 30,76 ± 5,85 |
| Lipides totaux (g/j) | 8,13 ± 1,64 | 7,65 ± 1,55 |
| Fibre (g/j) | 1,25 ± 0,47 | 1,09 ± 0,23 |
| Diner | | |
| Apport calorique total (kcal/j) | 543,18 ± 71,32 | 519,39 ± 63,54 |
| Protéines totales (g /j) | 25,32 ± 3,98 | 23,65 ± 3,22 |
| Glucides totaux (g/j) | 81,32 ± 8,12 | 78,65 ± 8,03 |
| Lipides totaux (g/j) | 15,54 ± 5,12 | 10,75 ± 4,08 |
| Fibre (g/j) | 9,65 ± 3,45 | 7,58 ± 2,65 |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

II.4. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux (tableau 5)

La consommation des œufs et poissons est relativement élevée chez les cancéreux. Les viandes rouges spécifiquement sont significativement augmentées ($p < 0.05$) chez les cas cancéreux comparés aux témoins. La fréquence de consommation des autres familles d'aliments est relativement similaire dans les deux groupes cas et témoins.

III. Détermination des altérations métaboliques au niveau du plasma (Figure 09 et 10 ; Tableau A1 en Annexes)

III. 1. Détermination des teneurs en Albumine plasmatique

Les teneurs en Albumine sont relativement élevées chez les hommes atteints du CCR comparés aux témoins.

III. 2. Détermination des teneurs en Acide urique plasmatique

Les teneurs en acide urique sont significativement élevées ($p < 0.05$) chez les hommes atteints du CCR comparés aux témoins.

III.3. Détermination des teneurs en glycémie plasmatique

Les teneurs en glycémie sont similaires chez les hommes cancéreux et les hommes témoins.

III.4. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma (Cholestérol total, Triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol)

Une augmentation hautement significative est notée chez les hommes cancéreux en cholestérol total et en LDL-C par rapport aux hommes témoins ($p < 0.001$). Aussi, les teneurs en triglycérides sont significativement élevées chez les cas vis-à-vis des témoins ($p < 0.05$). Les teneurs plasmatiques en HDL-C sont similaires entre les deux groupes d'hommes.

Tableau 05: fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les témoins et les cancéreux

| Aliments (nombre de fois par semaine) | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Œufs | 2,38 ± 2,20 | 3,00 ± 2,94 |
| Poissons | 1,13 ± 0,64 | 1,75 ± 0,50 |
| Viandes blanches | 1,25 ± 0,71 | 1,75 ± 0,96 |
| Viandes rouges | 0,63 ± 0,52 | 2,00 ± 0,82* |
| Produits laitiers | 6,25 ± 1,16 | 6,00 ± 0,82 |
| Matières grasses ajoutées (Cuisson et assaisonnements) | 6,13 ± 1,64 | 6,25 ± 0,96 |
| Céréales et légumineuses | 1,63 ± 0,74 | 1,50 ± 1,29 |
| Fruits et légumes | 7,00 ± 0,00 | 7,00 ± 0,00 |
| Produits sucrés | 6,63 ± 0,74 | 6,75 ± 0,50 |
| Boissons (autres que l'eau) | 5,88 ± 2,10 | 5,50 ± 3,00 |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

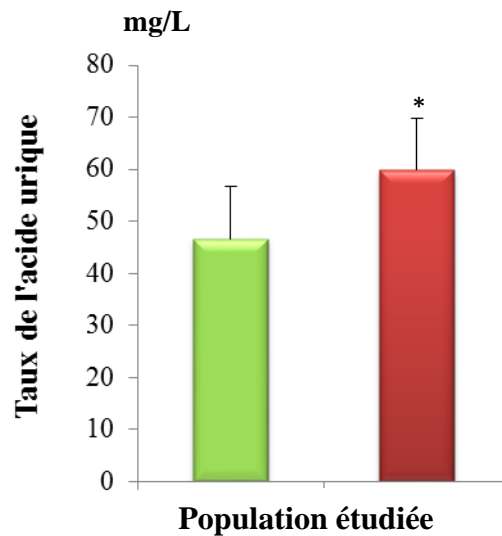
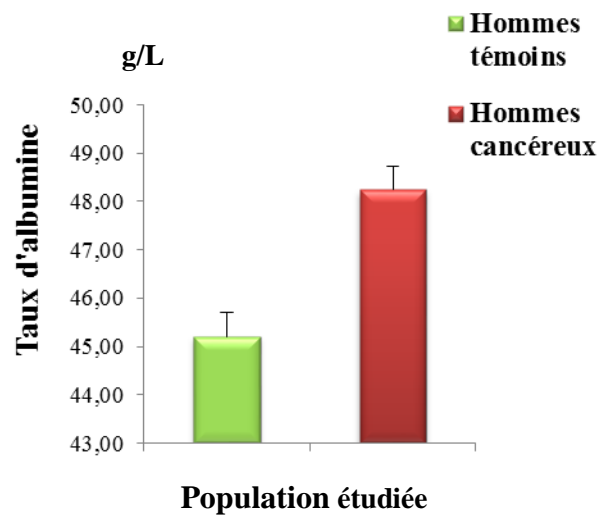


Figure 09 : Teneurs plasmatiques en albumine et en acide urique chez les hommes témoins et les hommes cancéreux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et hommes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * $p < 0.05$.

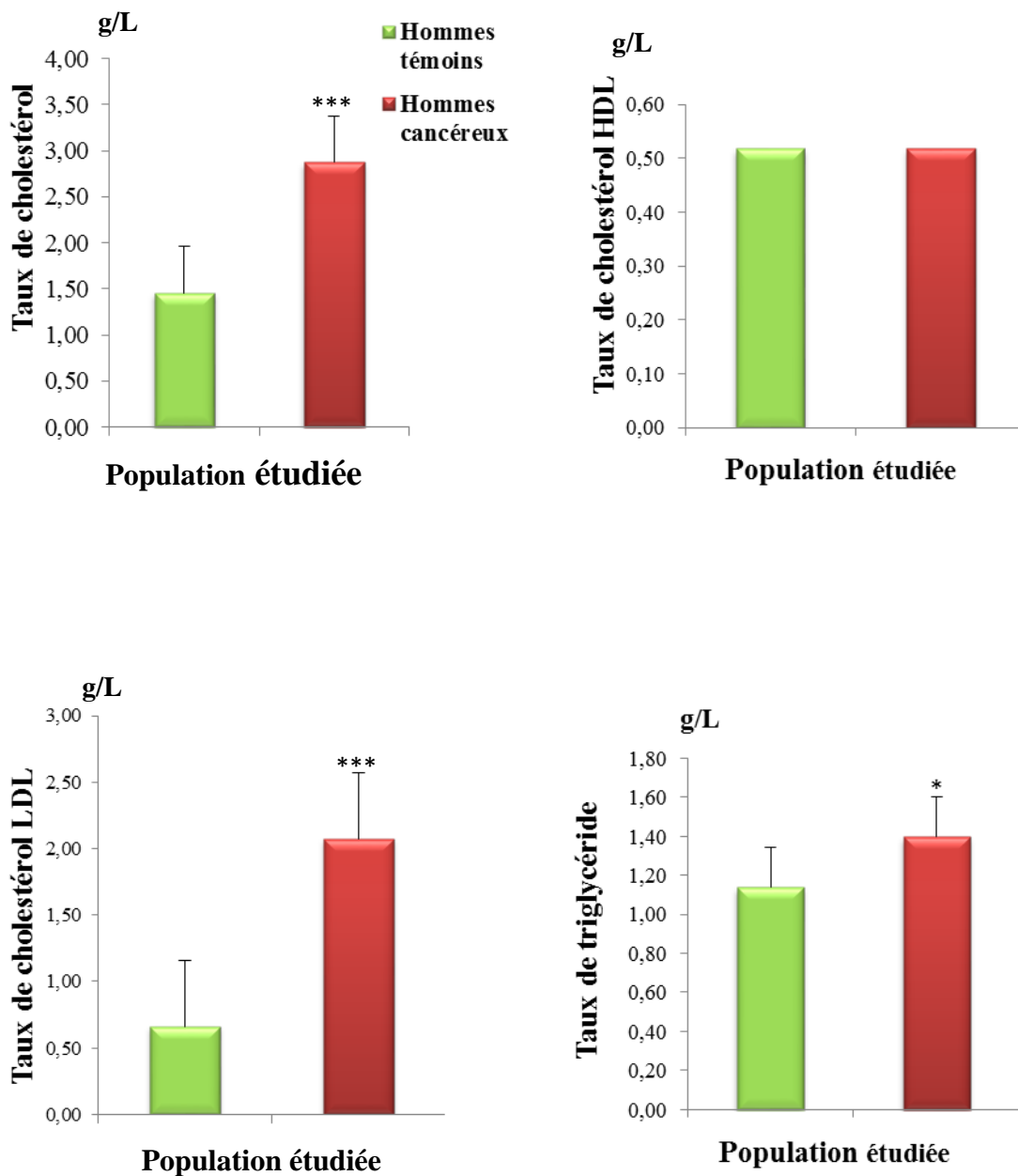


Figure 10 : Teneurs plasmatiques en Cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et en triglycéride chez les hommes témoins et les hommes cancéreux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et hommes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * p < 0.05 ; *** p < 0.00

VI. Marqueurs de statut oxydant/antioxydant chez les cas et les témoins (Figure 11 ; Tableau A2 en Annexes)

VI.1. La teneur érythrocytaire de la catalase chez les témoins et les cas

Les teneurs érythrocytaires de la catalase sont significativement augmentées chez les cancéreux comparés aux témoins ($p < 0.05$).

VI.2. La teneur érythrocytaire en glutathion réduit (GSH) chez les témoins et les cas

Une augmentation très significative est notée chez les hommes cancéreux en glutathion réduit érythrocytaire par rapport aux hommes témoins ($p < 0.01$).

VI.3. La teneur plasmatique en Vitamine C chez les témoins et les cas

Une diminution très significative est notée chez les hommes cancéreux en vitamine C plasmatique par rapport aux hommes témoins ($p < 0.01$).

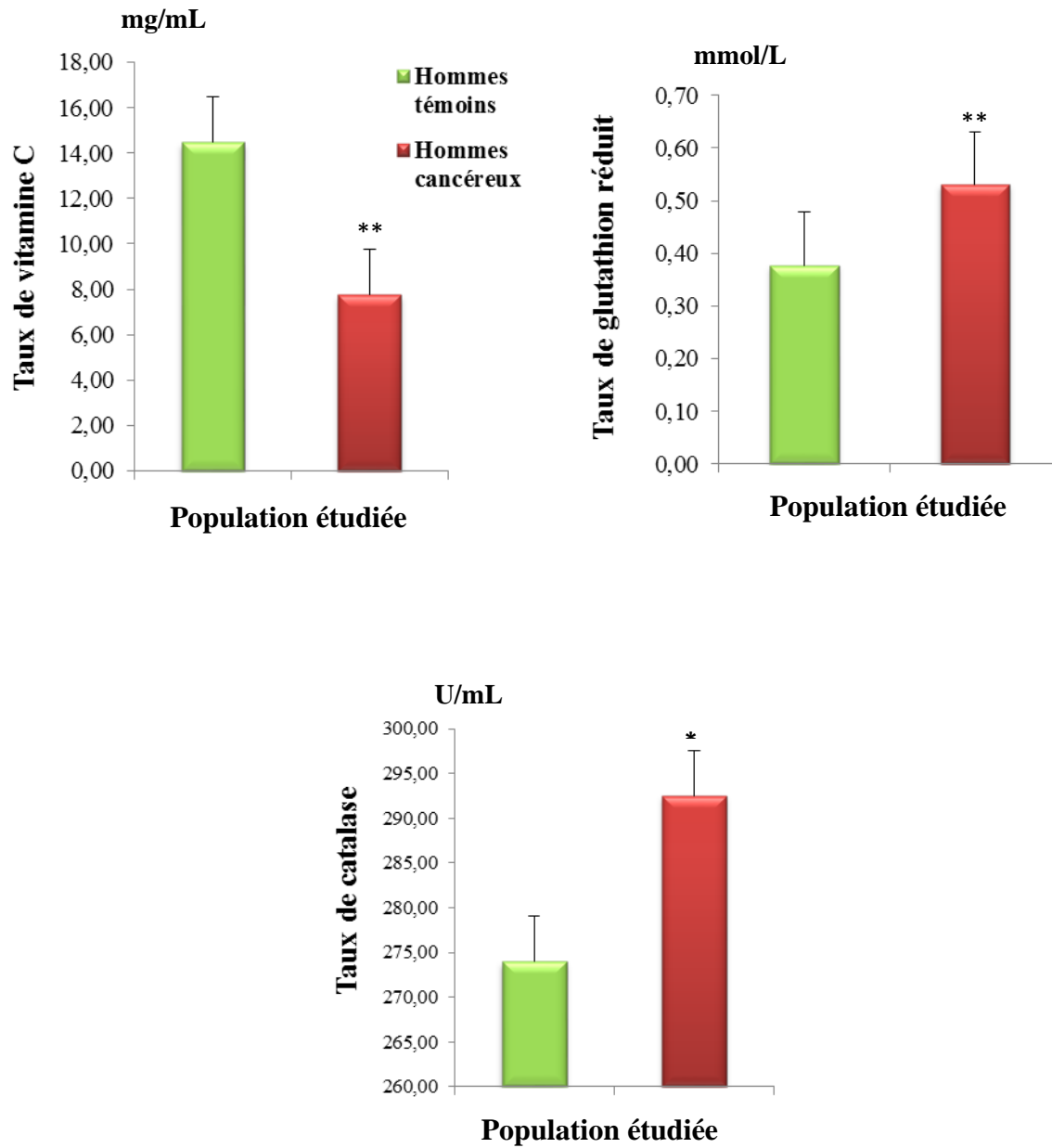


Figure 11 : Teneurs plasmatiques en vitamine C et teneurs érythrocytaires en glutathion réduit et en catalase.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et hommes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

DISCUSSION

La première partie de ce travail s'oriente vers la recherche des facteurs de risque aux CCR. Effectivement, il existe suffisamment des preuves permettant d'affirmer que l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Comme c'est le cas pour de nombreux cancers, il existe des preuves d'identification de facteurs de risques lesquels il est possible d'exploiter pour une stratégie efficace de prévention. L'âge est parmi les facteurs de risques le plus importants. Les résultats obtenus montrent que l'âge moyen lors du diagnostic du CCR était $64,50 \pm 9,70$ ans pour les hommes, ce résultat est analogue à celui recensé (68 ans) par BRUCHEZ en Europe en 2010. Noter que le risque de mortalité au moment du diagnostic, est supérieur à 30% pour les malades âgés de 60 à 75 ans, par rapport aux malades plus jeunes, et est multiplié par 2,2 après 75 ans (RONCUCCI & *al.*, 1996). De ce fait, les CCR sont plus agressifs chez les hommes âgés.

En outre, une perte de poids chez les cancéreux est causé par un manque d'appétit agressive s'accompagne dans la majorité des cas avec une constipation et des douleurs abdominales et gastriques. Ainsi, la colopathie fonctionnelle montre un pourcentage relativement important chez les cancéreux. La perte relative de poids s'est accompagnée par un IMC significativement abaissé chez les cas. En effet, la perte de poids et une atrophie musculaire sont d'une importance cruciale pour les patients atteints de cancer en raison de leurs effets négatifs sur la survie et l'état fonctionnel. Une étude montre que les patients atteints de CCR semblent perdre du poids et du muscle pendant quelques mois, même en l'absence de progression du cancer (POTERUCHA & *al.*, 2012).

Le statut économique faible et le niveau d'instruction bas qui témoigne d'un taux d'analphabètes très important chez les cancéreux, sont exprimés comme des facteurs de risque de CCR. En effet, le pronostic péjoratif des patients de faible niveau socio-économique est observé dans différents pays du monde, ceci peut être expliqué par une différence d'exposition aux facteurs de risque en particulier alimentaires, à une inégalité d'accès aux soins ou à l'absence de mesures de prévention. Effectivement, la mortalité par CCR varie en fonction du revenu et que le risque de mortalité augmente avec un revenu plus faible (MITRY & RACHET, 2006)

Nos résultats dévoilent également qu'une sédentarité significative comme facteurs prédictifs est révélée chez les hommes atteints de CCR. A l'opposé, on note une activité physique élevé chez les hommes témoins. Cette dernière est considérée comme un facteur protecteur vis-à-vis du CCR. Il existe un très grand nombre d'évidences sur l'effet bénéfique de l'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 une activité physique plus intense avec une réduction moyenne de 40 à 50 % (DUCLOS, 2009). Aussi, autre étude montre que l'activité physique offre un potentiel considérable pour la réduction du risque du CCR chez les personnes âgées (ANDERSON & *al.*, 2014).

Parmi les autres facteurs de risque les plus importants du CCR, on note la consommation du tabac qui est élevée dans notre étude chez les hommes cancéreux par rapport aux témoins, et la consommation d'alcool qui en est un, mais qui est absente dans notre population. Il faut spécifier que l'âge précoce de prise de tabac et tardif de cessation chez les hommes cancéreux comparés aux témoins reflète une durée de prise plus prolongée que celle retrouvée chez les témoins. Selon des résultats de recherches, cet impact est plus fort chez les hommes fumeurs avec un plus grand nombre de cigarettes fumées par jour et le risque augmente selon la durée du tabagisme et la quantité fumée (VON ROON, 2007). Noter que 50% de la population cible est exposée à la fumée de tabac de façon passive. Des études antérieures ont montré une association statistiquement significative entre le tabagisme passif et le CCR, et que les hommes fumeurs passifs étaient aussi à des risques accrus de CCR (YANG & *al.*, 2016).

Concernant la caractérisation anatomopathologique, les patients arrivent aux services de santé avec une dominance du stade III à raison de 60%, et du grade II à raison de 70%. Cet état avancé de la pathologie ne fait qu'aggraver les conditions de prise en charge d'une part et d'altérations métaboliques d'autre part.

La deuxième partie de cette étude concerne l'exploration du statut nutritionnel chez les cas de CCR et les témoins.

Le fait marquant de l'alimentation de la population cible est une surexpression des glucides simples au détriment des glucides complexes de façon significative chez les hommes cancéreux comparés aux hommes témoins. De nombreux chercheurs se penchent sur le rôle de glucides dans la prise de poids (BROWN & *al.*, 2008). En effet, l'augmentation de l'oxydation des glucides s'accompagne d'une diminution de l'oxydation des lipides et induit en conséquence une prise de poids (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Sachant que, le surpoids et l'obésité sont mentionnés comme facteur de risque de ce type de cancer (USEROS & FONCILLAS, 2016). Dans le rapport de 2007, les experts de la « *World Cancer Research Fund International* » rapportent également que plus un aliment ou une alimentation sont riches en sucres, plus la personne a tendance à développer un surpoids ou une obésité. Ainsi, un risque accru du CCR (WCRF, 2007).

Concernant l'apport en fibres, une diminution très significative des apports journaliers en fibres est marquée chez les hommes cancéreux comparés aux témoins et ces résultats sont compatibles avec les résultats obtenus par TUYNS & *al.*, (1987). Les fibres dans ce type de cancer jouent un rôle très important. En effet, l'étude EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), montre une diminution de 42 % du risque de CCR pour une consommation des fibres élevée. En effet, Les fibres diluent le contenu fécal, diminuent le temps de transit, influencent la transformation des acides biliaires et augmentent le poids des selles (BINGHAM & *al.*, 2003).

L'aspect qualitatif des lipides alimentaires dans la population étudiée, montre un apport en acides gras saturés (AGS) significativement élevé chez les hommes atteints de CCR comparés aux hommes témoins. Celui des acides gras mono-insaturés (AGMI) est au contraire significativement abaissé. L'équipe de TAYLOR & FRANCIS-GROUP, (2010) soulignent qu'un apport élevé en graisses (animale ou végétale), ou leurs acides gras (AG saturés, mono-, ou polyinsaturé) seraient associés à un risque accru de la carcinogénèse. En effet, 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 (BRUCE & CORPET, 1996). En outre, une méta-analyse de 12 études cas-témoins a démontré un plus grand risque de cancer avec une consommation importante d'AGS (TAYLOR & FRANCIS-group, 2010). Par contre, trois autres études suggèrent un risque de cancer diminué de 20 à 70% avec un apport important en AGMI (LANDA et *al.*, 1994; FRANCESCHI et *al.*, 1996 ; WITTE et *al.*, 1997).

Le profil en micronutriments montre une diminution dans la plus parts des micronutriments, spécifiquement l'apport en vitamine C abaissé de façon très significative chez les cancéreux ($p < 0.01$) comparés aux témoins. Par contre, on note une augmentation significative de la consommation alimentaire en fer ($p < 0.05$). Plusieurs résultats d'études expérimentales rapportent que les micronutriments peuvent réduire le risque de CCR. Concernant la vitamine C, il existe un lien étroit entre une alimentation riche en fruits et légumes à haute teneur en vitamine C d'une part et, d'autre part, un risque réduit de CCR. Ainsi, ce manque en vitamine C chez les cas, peut-être dû à un apport alimentaire en fruits ou légumes frais et verts insuffisants. Le rôle antioxydant de la vitamine C est basé sur sa réaction avec les radicaux peroxydes, le produit formé étant le radical ascorbyle, en piégeant les radicaux peroxydes avant qu'ils initient la peroxydation lipidique (DELATTRE & *al.*, 2005). Elle est un réducteur susceptible de limiter la peroxydation lipidique et intervient dans

la régénération des autres antioxydants tels que les α -tocophérols (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1986 ; GREFF, 2011).

Par ailleurs, un régime alimentaire riche en fer est important pour la réduction du stress oxydatif (KIM & *al.*, 2011). En effet, le fer c'est un composant essentiels au bon fonctionnement des systèmes antioxydants (AHMED & *al.*, 2004).

La répartition des repas dans la journée montre un apport énergétique de petit déjeuner significativement abaissé ($p < 0.05$) chez les cancéreux comparés aux témoins, également, la consommation des glucides totaux dans le petit déjeuner ($p < 0.05$). Noter que les résultats obtenus sont relativement abaissés chez les cancéreux témoignant de l'état de dénutrition installé en amont du diagnostic du CCR. Il faut signaler que cet état est conséquent d'une anorexie dont le principal responsable est une cytokine : le TNF α , en général chez les cancéreux (JACOTOT & CAMPILLO, 2003).

L'analyse de la fréquence alimentaire montre des résultats intéressants. La consommation des œufs et poissons est élevée chez les cancéreux, sans significations apparentes. Les viandes rouges sont significativement augmentées ($p < 0.05$) chez les cas cancéreux comparés aux témoins. La viande, y compris le foie, les abats, se compose non seulement des gras et des protéines, mais contient également des éléments nutritifs essentiels (vitamine A, vitamine B12) et des micronutriments (fer, sélénium, zinc), (BIESALSKI, 2002). Des différences régionales ont été discernées non seulement sur le plan des composants de la viande mais également dans leur préparation. Dans les pays occidentaux, la viande est principalement préparée au barbecue, frite ou poêlée, tandis que dans les pays Asiatiques et les pays d'Afrique, elle est surtout bouillie ou cuite à la vapeur (EL-BAYOUMY, 1992). Pendant la friture, la concentration des hydrocarbures aromatiques polycycliques augmente nettement. Par conséquent, un bifteck de 200 g contient 10 μ g du benzopyrène, tandis que seulement 0.006 μ g de ce composé est retrouvé dans 200 g de viande bouillie. Les données récentes indiquent que les amines hétérocycliques des steaks bien cuits augmentent le risque de cancer (KRAJINOVIC et *al.*, 2001; CROSS et *al.*, 2007). De plus, l'hème composant de la viande rouge, contient du fer, et le fer sous forme libre, peut mener à la production des produits toxiques pour l'organisme et ainsi augmenter le risque de CCR (CHAO & *al.*, 2005). Donc, le fer peut également devenir pro-oxydant dans certaines conditions (TAPIA & ARAYA, 2006). Il est conseillé de limiter le plus possible la consommation de charcuteries et réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation et d'alterner la consommation de viandes rouges avec des viandes de volaille, poissons et œufs. L'équilibre alimentaire est une notion essentielle en

nutrition. Une alimentation équilibrée doit permettre de maintenir l'organisme en bonne santé et d'assurer la couverture de ses besoins (LEAF & *al.*, 2005).

Effectivement, l'alimentation a pour but de couvrir nos apports nutritionnels en apportant tous les nutriments essentiels au bon fonctionnement de notre corps, glucides, protéines et lipides, mais aussi vitamines, minéraux, fibres, acides gras essentiels, eau ... Aucun aliment consommé seul n'est assez complet pour apporter tous ces éléments dans les proportions correctes. Notre alimentation doit donc se composer d'aliments variés, qui à eux tous apporteront tout ce qui est nécessaire à notre corps (OMS/FAO, 2002). Ainsi, faire des choix alimentaires intelligents tôt dans la vie contribue à réduire le risque de certains cancers en particulier le CCR (LEE & *al.*, 2002).

De façon globale, la population étudiée est sujette à un déséquilibre alimentaire avec un trouble au niveau des apports en micronutriments et de la répartition des repas dans la journée, notamment le petit déjeuner. Un excès d'AGS et un déficit en AGMI. Conjointement, à l'existence des paramètres liés au style de vie (IMC, tabac, sédentarité,...) qui sont en faveur de survenue ou du développement ou de la complication du CCR.

La troisième partie de cette étude concerne la détermination des paramètres métaboliques chez les hommes cancéreux et les hommes témoins.

Dans nos résultats, les teneurs en albumine sont élevées chez les hommes cancéreux comparés aux témoins, mais les différences sont non significatives. Certaines études montrent que le niveau d'albumine sérique prédit la morbidité post-opératoire et la mortalité chez les patients atteints de CCR. Le taux d'albumine sérique préopératoire peut donc être utilisé comme un marqueur catégorique de la gravité de la maladie, en particulier chez les patients présentant une hypo-albuminémie. En effet, les taux de morbidité et de mortalité ont diminué de 7,3% et 15,6%, respectivement, pour chaque augmentation 0,1 g/dL dans le niveau d'albumine (CHIANG & *al.*, 2015).

Les teneurs en acide urique sont significativement élevés chez les hommes cancéreux. Il apparaît donc que les fonctions hépatiques et rénales sont affectées chez les cas de CCR. Selon une étude, L'acide urique n'est pas un facteur de risque indépendant de l'adénome colorectal, mais c'est un indicateur de risque pour le syndrome métabolique qui est corrélé avec le CCR (KIM & *al.*, 2015).

Les teneurs en glycémie sont similaires chez les cancéreux et les témoins, résultats en accord avec d'autres études de CUI & *al.*, (2015). Selon plusieurs auteurs, l'index glycémique

des aliments est un marqueur de la réponse insulínique à leur ingestion (AUGUSTIN & *al.*, 2001). Certaines études montrent que le risque accru de CCR est lié au développement de syndromes métaboliques, y compris l'hyper-glycémie et l'hyper-insulinémie. Les niveaux élevés de glucose circulatoire et/ou de l'insuline peuvent favoriser la carcinogénèse, la croissance et la progression du cancer et des métastases (ZHANG & *al.*, 2016). D'autre part, la résistance à l'insuline est parmi les facteurs qui favorisent le syndrome métabolique (BARDOU & *al.*, 2013).

Bien que le déséquilibre lipidique a été documenté pour plusieurs types de cancers, en particulier le CCR. Nos résultats sur les lipides plasmatiques, y compris les teneurs en HDL-C et en LDL-C sont en accord avec autre étude de LIAO & *al.*, (2015). Également, les teneurs en cholestérol total et en triglycérides sont compatibles avec les résultats obtenus par DAVIS-YADLEY & *al.*, (2015). Une méta-analyse des études prospectives suggèrent que la dyslipidémie, en particulier des niveaux élevés de triglycérides plasmatiques et de cholestérol total, est associée à un risque accru de CCR, alors que le niveau du HDL-C pourrait s'associer à une diminution du risque de CCR (YAO & TIAN, 2015). En plus, l'augmentation du niveau de LDL-C est un facteur pronostique indépendant pour un mauvais pronostic chez les patients atteints de CCR. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si la modification des concentrations de ces variables métaboliques peut réduire le risque de CCR (LIAO & *al.*, 2015).

Une dernière partie dans cette étude s'intéresse à rechercher la part de quelques paramètres du statut antioxydant chez la population étudiée.

L'excès en ERO est généralement inactivé par différents mécanismes en utilisant les molécules antioxydants endogènes ou exogènes qui peuvent retarder ou empêcher l'oxydation d'un substrat (ALDINI & *al.*, 2010). Les principaux paramètres antioxydants ayant été investigués dans notre étude au niveau du plasma et des érythrocytes sont la catalase, le glutathion réduit et la vitamine C chez les hommes cancéreux et témoins.

La vitamine C est très significativement abaissée chez les cas de CCR comparés aux témoins. Ceci peut s'expliquer par une défaillance du système de défense antioxydant, et/ou une élévation de la production des radicaux libres chez les hommes cancéreux.

La vitamine C est un antioxydant puissant, capable de piéger et/ou neutraliser à des concentrations très faibles les ERO (CARR & FREI, 1999 ; CESARINI, 2004). Certaines études ont donné des résultats peu concluants au sujet de l'efficacité des suppléments de vitamine C pour prévenir et traiter le CCR (HEANEY & *al.*, 2008). Également, autres études ont constaté que les cellules cancéreuses porteuses des mutations "KRAS" (responsable

d'environ 40% des CCR) ou "*BRAF*" avaient été détruites par de fortes doses de Vitamine C. Ces résultats fournissent une justification mécaniste pour explorer l'utilisation thérapeutique de la vitamine C pour CCR avec les mutations *KRAS* ou *BRAF* (YUN & *al.*, 2015).

Les teneurs érythrocytaires de la catalase sont significativement augmentées chez les cancéreux comparés aux témoins. Nos résultats sont compatibles avec ceux obtenus par GOPČEVIĆ & *al.*, (2013). La catalase est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée (KABOUCHE, 2010). C'est une enzyme antioxydante endogène responsable de la régulation des espèces réactives. En effet, elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène (YOSHIMOTO & *al.*, 2007 ; NICHOLLS, 2012). Certaines 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 & *al.*, 2014).

Nos résultats montrent une augmentation très significative chez les hommes cancéreux en glutathion réduit érythrocytaire par rapport aux hommes témoins. Nos résultats rejoignent ceux trouvés par KIM & *al.*, (2015) qui ont trouvé que le GSH était élevé au niveau des tissus tumoraux par rapport à la muqueuse normale.

D'autre part, l'activité du GSH joue un rôle important dans la protection des tissus contre l'oxydation (JOKANOVIC, 2001). En effet, Le GSH est un élément crucial, antioxydant du mécanisme de défense et il fonctionne comme un réactif direct anti-radicalaire (ROMAO & *al.*, 2006).

Pendant un stress oxydatif sévère, la formation des radicaux libres stimule et active la défense antioxydant, ce qui peut expliquer l'augmentation des activités de la catalase et de le glutathion réduit chez les hommes cancéreux. En outre, la défense antioxydant se comportera de deux façon différentes : une surexpression de l'antioxydant dans un premier temps puis destruction si le stress oxydatif perdure. Les antioxydants seront détruits et leur concentration chuteront (DELATTER & *al.*, 2005). Il est bien évident que les dommages oxydatifs induits par les ERO peuvent être aggravés par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydant dont l'apport réduit en vitamine C (SALIDO & ROSADO, 2009 ; ALDINI & *al.*, 2010).

CONCLUSION

Les principaux objectifs de ce travail de recherche réalisés dans la région de Tlemcen, permettent l'exploration de nombreuses problématiques relatives au CCR. Les données recueillies de l'étude cas- témoins ont permis ainsi de mettre en lumière un ensemble de facteurs de risques relatifs à cette pathologie, à savoir, le mode de vie, les facteurs alimentaires, la composante du syndrome métabolique et le statut antioxydant.

Les facteurs alimentaires montrent une diminution générale concernant la majorité des micro- et macronutriments, signe de dénutrition chez les patients, exception faite pour le fer alimentaire, avéré augmenté.

Par ailleurs, un déséquilibre est noté dans le statut antioxydant en faveur d'un stress oxydatif chez les patients atteints de CCR, pouvant être à l'origine de l'apparition de nombreuses complications.

Sur la base des données alimentaires et celles liées au profil antioxydant on pourrait néanmoins, au vue de nos résultats et de la littérature existante, suggérer dans le cadre de la prévention, des facteurs alimentaires et une revue du mode de vie de ces cas à savoir :

- ✓ une alimentation saine et équilibrée, riche en micro- et macronutriments,
- ✓ une consommation modérée de viande rouge, orientée plutôt vers celle des viandes blanches et poissons,
- ✓ une activité physique régulière,
- ✓ Développer et Organiser un « Programme National Nutrition Santé » puisque les preuves des risques encourus en cas de mauvaise alimentation et de sédentarité s'accumulent.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- AEBI H. (1974).** Catalase. Methods of enzymatic analysis. Edited by H.U Bergmeyer. *Verlag chemie GmbH. Weinheim.* 2: 673 - 684.
- AFRIN S., GIAMPIERI F., GASPARRINI M., FORBES-HERNANDEZ T.Y., VARELA-LÓPEZ A., QUILES J.L., MEZZETTI B. & BATTINO M. (2016).** Chemopreventive and Therapeutic Effects of Edible Berries: A Focus on Colon Cancer Prevention and Treatment. *Molecules.* 21(2). Pii: E169.
- AHMED L., NAZRUL ISLAM S., KHAN M.N., HUQUE S. & AHSAN M. (2004).** Antioxidant micronutrient profile (vitamin E, C, A, copper, zinc, iron) of colostrum: association with maternal characteristics. *J Trop Pediatr.* 50, 357-358.
- AHN DO H., RHO J.H., TCHAH H. & JEON I.S. (2016).** Early onset of colorectal cancer in a 13-year-old girl with Lynch syndrome. *Korean J Pediatr.* 59(1):40-2.
- AIMERY DE GRAMONT., THIERRY ANDRE., MARTIN HOUSSET., BERNARD NORDLINGER. & PHILIPPE ROUGIER. (2015).** Le cancer colorectal en questions. *Fondation A.R.CA.D - Aide et Recherche en Cancérologie Digestive.*
- ALDINI G., KYUNG-JIN Y., ETSUO N. & RUSSEL M. (2010).** Biomarker for antioxidant Defense and oxidative Damage. *Wiley-Blackwell.*363p.
- ALEKSANDROWICZ J. (2016).** Cancer colorectal. *Pharmanetis Sàrl – Suisse Copyright Creapharma.ch.*
- ANDERSON A.S., CRAIGIE A.M., CASWELL S., TREWEEK S., STEAD M., MACLEOD M., DALY F., BELCH J., RODGER J., KIRK A., LUDBROOK A., RAUCHHAUS P., NORWOOD P., THOMPSON J., WARDLE J., & STEELE R.J. (2014).** The impact of a bodyweight and physical activity intervention (BeWEL) initiated through a national colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *BMJ.* 7;348.
- AREM H., PFEIFFER R.M., ENGELS E.A., ALFANO C.M., HOLLENBECK A., PARK Y. & MATTHEWS C.E. (2015).** Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol.* 33(2):180-8.
- ARNOLD M., SIERRA M.S., LAVERSANNE M., SOERJOMATARAM I., JEMAL A. & BRAY F. (2016).** Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 10 ; 136.
- AUGUSTIN L.S., DAL MASO L., LA VECCHIA C., PARPINEL M., & NEGRI E. (2001).** Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol.* 12(11) : 1533-1538.
- RUIZ B.R. & HERNANDEZ S.P. (2014).** Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas.* 77(3):202-8.

- BAKKEN T., BRAATEN T., OLSEN A., KYRØ C., LUND E. & SKEIE G. (2016).** Consumption of Whole-Grain Bread and Risk of Colorectal Cancer among Norwegian Women (the NOWAC Study). *Nutrients*. 8(1). Pii: E40.
- BARDOU M., BARKUN A.N., & MARTEL M. (2013).** Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgrad Med J*. 89(1055):519-33.
- BAROUKI R. (2006).** Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/sciences* 22 : 266-72.
- BEDANE C. (2008).** Photodermatologie : Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. *Edition Wolters Kluwer France*, p 20.
- BIESALSKI H.K. (2002).** Meat and cancer : meat as a component of a healthy diet. *Eur J Clin Nutr*. 56(1) : S2-S11.
- BINGHAM S.A., DAY N.E., LUBEN R., & al., (2003).** Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. 44(6) :284-8.
- BOUILLET T. & DESCOTES J.M. (2014).** Co-fondateurs de la CAMI Sport et Cancer. Livret : L'activité physique et sportive pour lutter contre le cancer-Comprendre et pouvoir transmettre l'information. *Fédération Nationale CAMI Sport et Cancer*.
- BOUNEDJAR A & SMAILI F. (2012).** GROS PLAN sur le cancer colorectal, service d'oncologie médicale, Centre anti cancer de Blida. *Santé-Mag*. 03.
- BRENNER H., HOFFMEISTER M., ARNDT V., & al., (2010).** Protection from right-and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy : population-based study. *J Natl Cancer Ins*. 102(2) : p. 89-95.
- BRIAND-MARIUS., TRISTAN L. & RIO C. (2013).** Endorphines, Sport et Dépendance.
- BROWN C.M., DULLOO A.G., & MONTANI J.P. (2008).** Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes*. 32(6suppl) : S28-S34.
- BRUCE W.R., & CORPET D.E. (1996).** The colonic protein fermentation and insulin resistance hypotheses for colon cancer etiology: experimental tests using precursor lesions. *EurCancer Prevent*. 5S2: 41-7.
- BRUCHEZ F. (2010).** Travail de Master-Incidence des cancers et polypes colorectaux dans le canton de Vaud, 1983-2007 : Tendances et déterminants. *Université de LAUSANNE*.
- CANO, N., BARNOUD D., SCHNEIDER S.M., VASSON M.P., HASSELMANN M. & LEVERVE X. (2006).** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. *Edition Springer*, p. 255.
- CARR A. & FREI B. (1999).** Does vitamin C act as pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J*. 13(9), 1007-1024.
- CASSAVAUGH J. & LOUNSBURY K.M. (2001).** Hypoxia-mediated biological control. *Cell Biochem*. 112(3). p. 735-44.
- CAUSSE C. (2005).** Les secrets de santé des antioxydants : C'est naturel, c'est ma santé. *Alpen éditions s.a.m.*, p 30.

- CENTER M.M., JEMAL A., SMITH R.A., & al., (2009).** Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 59(6) : p. 366-78.
- CESARINI J.P. (2004).** Le sélénium : actualités. *John Libbey Eurotext Edition*, p 14.
- 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.
- CHIANG J.M., CHANG C.J., JIANG S.F., YEH C.Y., YOU J.F., HSIEH P.S., & HUANG HY. (2015).** Pre-operative serum albumin level substantially predicts post-operative morbidity and mortality among patients with colorectal cancer who undergo elective colectomy. *Eur J Cancer Care (Engl).*10 ; 111.
- CHRISTOPHE P. & CHRISTOPHE S. (2011).** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Edition Springer*, p 84.
- CROSS A.J., LEITZMANN M.F., GAIL M.G., HOLLENBECK A.R., SCHATZKIN A., & SINHA R. (2007).** A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *Medicine.* 4(12):325.
- CUI G., ZHANG T., REN F., FENG WM., YAO Y., CUI J., ZHU GL., & SHI QL. (2015).** High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *Med Sci Monit.* 8;21:3825-33.
- CUNINGHAM K. (2008).** Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years. *Breast Cancer Res Treat.* 109(1) : 67-75.
- DALLE-DONNE L., ROSSI R., COLOMBO R., GIUSTARINI D. & MILZANI A. (2006).** Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52, 601-623.
- DAVIS-YADLEY A.H., LIPKA S., SHEN H., DEVANNEY V., SWARUP S., BARNOWSKY A., SILPE J., MOSDALE J., PAN Q., FRIDLYAND S., SREEHARSHAN S., ABRAHAM A., VISWANATHAN P., & KRISHNAMACHARI B. (2015).** Ethnic disparities in the risk of colorectal adenomas associated with lipid levels: a retrospective multiethnic study. *J Gastrointest Cancer.* 46(1):29-35.
- DELATTRE J., BEAUDEUX J.L. & BONNEFONT-ROUSSELOT D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris*, 1 - 405.
- DENSIOV E.T., AFANAS'EV I.B. (2005).** IN: Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. *Eds: Taylor & Francis Group (U.S.A)*, Pp: 703-861.
- DESNOYERS A., RIESCO E., FÜLÖP T. & PAVIC M. (2016).** Physical activity and cancer: Update and literature review. *Rev Med Interne.* (15)01136-4.
- 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.

- DUCREUX M. (2014).** Service d'oncologie digestive à Gustave Roussy. Les facteurs de risque à l'origine du cancer colorectal- *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*.34 :40-46.
- EL-BAYOUMY K. (1992).** Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol*. 5 : 585-90.
- ELLMAN GL. (1959).** Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*. 82:70-77.
- ERHARDT J.G., KREICHGAUER H.P., MEISNER C. (2002).** Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps-a case control study. *Eur J Nutr*. 41:35-43.
- ESMO/FAC PATIENT GUIDE SERIES. (2013).** European Society for Medical Oncology/ Fonds Anti Cancer. Cancer colorectal : guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2013.1.
- FAIN O. (2004).** Mise au point : Carences en vitamine C. *La revue de médecine interne*. 25, 872–880.
- 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. *Review. L'actualité chimique-novembre* : 108-115.
- FEINBERG M. (2001).** REGAL MICRO pour Windows, Répertoire général des aliments. *INRA*.
- FERLAY J., SHIN H.R, BRAY F., FORMAN D., MATHERS C., & PARKJN D.M.** GLOBOCAN (2008) *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. *IARC Cancer Base* No. 10.
- FRANCESCHI S., FAVERO A., & DECARLI A. (1996).** Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet*. 347: 1351-1356.
- FURUKAWA S., FUJITA T., SHIMABUKURO M., IWAKI M., YAMADA Y., NAKAJIMA Y., NAKAYAMA O., MAKISHIMA M., MATSUDA M. & SHIMOMURA I. (2004).** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*. 114(12): 1752-1761.
- GERARD-MONNIER D. & CHAUDIERE J. (1996).** Métabolisme et fonction antioxydant du glutathion. *Path Biol*, 44: 77 - 85.
- GHORBANOGLI Z., NIEUWENHUIS M.H., HOUWING-DUISTERMAAT J.J., JAGMOHAN-CHANGUR S., HES F.J., TOPS C.M., WAGNER A., AALFS C.M., VERHOEF S., GOMEZ GARCIA E.B., SIJMONS R.H., MENKO F.H., LETTEBOER T.G., HOOGERBRUGGE N., VAN WEZEL T., VASEN H.F. & WIJNEN J.T. (2016).** Colorectal cancer risk variants at 8q23.3 and 11q23.1 are associated with disease phenotype in APC mutation carriers. *Fam Cancer*.56:71-90.
- GIOVANNUCCI E., ASCHERIO A. & RIMM E.B. (2005).** Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intem Med*; 122:327-34.

- GLOBOCAN 2012.** v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- GOPČEVIĆ K.R., ROVČANIN B.R., TATIĆ S.B., KRIVOKAPIĆ Z.V., GAJIĆ M.M., & DRAGUTINOVIĆ V.V. (2013).** Activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase in different stages of colorectal carcinoma. *Dig Dis Sci.* 58(9):2646-52.
- GREFF M. (2011).** Post U FMC-HGE: Paris, du 24 au 27 mars 2011. *Springer Edition*, p 39.
- GUEYE P.M., GLASSER N., FERARD G., & LESSINGER J.M. (2006).** Influence of human haptoglobin polymorphism on oxidative stress induced by free hemoglobin on red blood cells. *Clinical chemistry and Laboratory Medicine.* 44 :542-547.
- GUINA T., BIASI F., CALFAPIETRA S., NANO M., & POLI G. (2015).** Inflammatory and redox reactions in colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1340:95-103.
- 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;* 59:341-7.
- HALENG J., PINCEMAIL J., DEFRAIGNE J.O., CHARLIER C., & CHAPELLE J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege.* 62 : 10 : 628-638.
- HALLIWELL B. & GUTTERIDGE J.M.C. (1986).** Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problem and concepts. *Arch. Biochem. Biophys.* 246, 501-514.
- HAMPEL H. (2016).** Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 15(3):423-7.
- HARRIS A.L. (2002).** Hypoxia-a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer.* 2(1): p. 38-47.
- HECHT F., PESSOA C.F., GENTILE L.B., ROSENTHAL D., CARVALHO D.P. & FORTUNATO R.S. (2016).** The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol.* 37(4):4281-91.
- HUANG W., LIU Z., ZHOU G., LING J., TIAN A. & SUN N. (2016).** Silencing Bag-1 gene via magnetic gold nanoparticle-delivered siRNA plasmid for colorectal cancer therapy in vivo and in vitro. *Tumour Biol.* 59 (7) : p. 69-74.
- IARC. (2008).** Cancer incidence in five continents. *Volume IX. IARC Sci Publ.* (160) : p. 1-837.
- JACOTA SK. & DANI HM. (1982).** A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 127: 178-182.
- JACOTOT B. & CAMPILLO B. (2003).** Nutrition humaine. *Masson.* Paris, 311p.
- JASS. (2002).** Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 123:862-76.
- JEMAL A., SIEGEL R., WARD E., & al., (2007).** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 57(1) : p. 43-66.

- JOKANOVIC M. (2001).** Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology* 166,139-16.
- JORISSEN R.N., CHRISTIE M., MOURADOV D., SAKTHIANANDESWAREN A., LI S., LOVE C., XU Z.Z., MOLLOY P.L., JONES I.T., MCLAUGHLIN S., WARD R.L., HAWKINS N.J., RUSZKIEWICZ A.R., MOORE J., BURGESS A.W., BUSAM D., ZHAO Q., STRAUSBERG R.L., LIPTON L., DESAI J., GIBBS P. & SIEBER O.M.(2015).** Wild-type APC predicts poor prognosis in microsatellite-stable proximal colon cancer. *Br J Cancer*. 113(6):979-88.
- KASAI T., NAKANISHI T., OHNO Y., SHIMADA H., NAKAMURA Y., ARAKAWA H. & TAMAI I. (2016).** Role of OATP2A1 in PGE2 secretion from human colorectal cancer cells via exocytosis in response to oxidative stress. *Exp Cell Res*. 341(2):123-31.
- KIM A.D., ZHANG R., HAN X., KANG K.A., PIAO M.J., MAENG Y.H., CHANG WY., & HYUN J.W. (2015).** Involvement of glutathione and glutathione metabolizing enzymes in human colorectal cancer cell lines and tissues. *Mol Med Rep*. 12(3):4314-9.
- KIM H.J., KIM J.E., JUNG J.H., KIM E.R., HONG S.N., CHANG D.K., SON H.J., RHEE P.L., KIM J.J., & KIM Y.H. (2015).** Uric Acid Is a Risk Indicator for Metabolic Syndrome-related Colorectal Adenoma: Results in a Korean Population Receiving Screening Colonoscopy. *Korean J Gastroenterol*. 66(4):202-8.
- KIM J.H., HUE J.J., KANG B.S., PARK H., NAM S.Y., YUN Y.W., KIM J.S. & LEE B.J. (2011).** Effects of selenium on colon carcinogenesis induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate in mouse model with high-iron diet. *Lab Anim Res*. 27(1):9-18.
- 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.
- KONG S.Y., TRAN H.Q., GEWIRTZ A.T., MCKEOWN-EYSSEN G., FEDIRKO V., ROMIEU I., TJØNNELAND A., OLSEN A., OVERVAD K., BOUTRON-RUAULT M.C., BASTIDE N., AFFRET A., KÜHN T., KAAKS R., BOEING H., ALEKSANDROVA K., TRICHOPOULOU A., KRITIKOU M., VASILOPOULOU E., PALLI D., KROGH V., MATTIELLO A., TUMINO R., NACCARATI A., BUENO-DE-MESQUITA H.B., PEETERS P.H., WEIDERPASS E., QUIROS J.R., SALA N., SANCHEZ M.J., CASTAÑO J.M., BARRICARTE A., DORRONSORO M., WERNER M., WAREHAM N.J., KHAW K.T., BRADBURY K.E., FREISLING H., STAVROPOULOU F., FERRARI P., GUNTER M.J., CROSS A.J., RIBOLI E., BRUCE W.R. & JENAB M. (2016).** Serum Endotoxins and Flagellin and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 25(2):291-301.
- KOPPENOL WH. (2001).** The Haber-Weiss cycle, 70 years later. *Redox Rep*. 6:229–34.

- KRAJINOVIC M., GHADIRIAN P., & RICHER C. (2001).** Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians : role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene environment interactions. *Int J Cancer*. 92 :220-225.
- KUSHI L.H., DOYLE C. & CULLOUGH M.C.M. (2012).** 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.
- LABRI S.** 4 000 Algériens atteints annuellement Cancer colorectal. *Info Soir*.
- LANDA M.C., FRAGO N., & TRES A. (1994).** Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev*. 3: 313-320.
- LEAF A., ALBERT C.M., & JOSEPHSON M. (2005).** Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake, *Circulation*. 112 : 2762-2768.
- LEE M.I., POPKIN B.M., & KIM S. (2002).** The unique aspects of the nutrition transition in South Korea: the retention of healthful elements in their traditional diet. *Public health Nutrition*. 5:197-203.
- LEUFKENS A.M., VAN DUJNHOFEN F.J., WOUTT S.H., SIERSEMA P.D., JENAB M., JANSEN E.H., PISCHON T., TJØNNELAND A., OLSEN A., OVERVAD K., BOUTRON-ROUULT M.C., CLAVEL-CHAPELON F., MOROIS S., PALLI D., PALA V., TUMINO R., VINEIS P., PANICO S., KAAKS R., LUKANOVA A., BOEING H., ALEKSANDROVA K., TRICHOPOULOU A., TRICHOPOULOS D., DILIS V., PEETERS P.H., SKEIE G., GONZALEZ C.A., ARGÜELLES M., SANCHEZ M.J., DORRONSORO M., HUERTA J.M., ARDANAZ E., HALLMANS G., PALMQVIST R., KHAW KT, WAREHAM N., ALLEN N.E., CROWE F.L., FEDIRKO V., NORAT T., RIBOLI E. & BUENO-DE-MESQUITA H.B. (2012).** Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 175(7):653-63.
- LIAO F., HE W., JIANG C., YIN C., GUO G., CHEN X., QIU H., RONG Y., ZHANG B., XU D., & XIA L. (2015).** A high LDL-C to HDL-C ratio predicts poor prognosis for initially metastatic colorectal cancer patients with elevations in LDL-C. *Onco Targets Ther*. 27;8:3135-42.
- LIONEL LAFAY. & RAPHAËLLE ANCELLIN. (2015).** Alimentation et cancer colorectal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. Volume 50, Issue 5, Pages 262–270.
- 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, Article ID 894237. P 4.

- MARGARITIS I. (2005).** Stress oxydant et antioxydants, Vitamines et éléments trace. Master 2 professionnel en Sciences et Technologies du Mouvement Humain. Université de Nice Sophia-Antipolis.
- MCCASHLAND T.M., BRAND R., LYDEN E. & al., (2001).** Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol.* 96(3) : p. 882-6.
- MITRY E., & RACHET B. (2006).** Pronostic des cancers colorectaux et inégalités socio-économiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 30 :589-603.
- NAIDU K.A. (2003).** Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An Overview. *Nutrition Journal.* 2 (7) : 1-10.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. (2010).** Chemicals in Meat Cooked at High Temperatures and Cancer Risk. Bethesda, MD: *National Cancer Institute.*
- NAZEMALHOSSEINI MOJARAD E., KUPPEN P.J., AGHDAEI H.A. & ZALI M.R. (2013).** The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 6(3):120-8.
- NEUGUT A.I. & LEBWOHL B. (2010).** Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening : getting it right. *JAMA.* 304(4) : p. 461-2.
- NGUYEN S.P., BENT S., CHEN Y.H., & al., (2009).** Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7(6) : p. 676-81.
- NICHOLLS P. (2012).** Classical catalase: Ancient and modern. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 525, 95–101.
- NOGUERA JC., MONAGHAN P. & METCALFE NB. (2015).** Interactive effects of early and later nutritional conditions on the adult antioxidant defence system in zebra finches. *J Exp Biol.* 218(Pt 14):2211-7.
- OMRAN S., BARAKAT H., MULIIRA J.K. & MCMILLAN S. (2015).** Dietary and Lifestyle Risk Factors for Colorectal Cancer in Apparently Healthy Adults in Jordanian Hospitals. *J Cancer Educ.* 8(5) : p. 514-69.
- OMS/FAO. (2002).** Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Rapport.
- PACKER J.E., MAHOOD J.S., MORA-ARELLANO V.O., SLATER T.F., WILLSON R.L. & WOLFENDEN B.S. (1981).** Free radicals and singlet oxygen scavengers: reaction of a peroxy-radical with beta-carotene, diphenyl furan and 1,4-diazobicyclo (2,2,2)-octane. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 98, 901-906.
- PAPAZIAN L. & ROCH A. (2008).** Le syndrome de détresse respiratoire aiguë, *Edition Springer*, p 153.
- PELLETIER E., CAMPBELL P.G.C. & DENIZEAU F. (2004).** Écotoxicologie moléculaire : Principes fondamentaux et perspectives de développement. *Edition PUQ*, p 182.

- PELSER C., AREM H., PFEIFFER R.M., ELENA J.W., ALFANO C.M., HOLLENBECK A.R. & PARK Y. (2014).** Prediagnostic lifestyle factors and survival after colon and rectal cancer diagnosis in the National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 120(10):1540-7.
- PENN E., GARROW D. & ROMAGNUOLO J. (2010).** Influence of race and sex on prevalence and recurrence of colon polyps. *Arch Intern Med*. 170(13) : p. 1127-32.
- PINCEMAIL J., BONJEAN K., CAYEUX K., & DEFRAIGNE J.O. (2002).** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 16: 233-239.
- PINCEMAIL J., MEURISSE M., LIMET R. & DEFRAIGNE JO. (1999).** L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. Vol 4 _ N°5.
- POTERUCHA T., BURNETTE B., & JATOI A. (2012).** A decline in weight and attrition of muscle in colorectal cancer patients receiving chemotherapy with bevacizumab. *Med Oncol*. 29(2):1005-9.
- PUFULETE (2008).** Saines habitudes de vie : LAIT- *Association canadienne du cancer colorectal*. 1 :877-50.
- RAVI K., RAMACHANDRAN B. & SUBRAMANIAN S. (2004).** Effect of Eugenia Jambolana seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sciences*. 75 : 2717 – 2731.
- REGISTRE DE CANCER DE TLEMCEN. (2009).** Ministère de la santé et de la population institut national de santé public.
- REGULA J., RUPINSKI M., KRASZEWSKA E., & al., (2006).** colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 355(18): p. 1863-72.
- RODRIGUEZ-AMAYA D.B. & KIMURA M. (2004).** Harvestplus handbook for carotenoid analysis. *Technical Monograph Series*, p 3.
- ROMAO P.R., TOVAR J., FONSECA S.G., MORALES R.H., CRUZ A.K., & HOTHERSALL J.S. (2006).** Glutathione and the redox control system trypanothione/trypanothione reductase are involved in the protection of *Leishmania* spp. Against nitrosothiol-induced cytotoxicity. *Braz JMed Biol Res*. 39: 355–363.
- RONCUCCI., FANTE R., LOSI L., & al., (1996).** Survival for colon and rectum cancer in a population. *Based cancer registry Eur J Cancer*. 32 : 295-302.
- RONGERE V., CHALABI N., LE CORRE L., DELORT L., SATHI S., BIGNON W.J. & GALLON B.D.J. (2005).** Etude de la variation d'expression des gènes régulés par les acides gras dans des cellules mammaires humaines en lignée continues. *Bulletin de cancer*. 92(6) : 515-612.
- ROY H.K. & BIANCHI L.K. (2009).** Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men: potential clinical implications. *JAMA*. 302(15) : p. 1696-7.

- SALIDO G.M. & ROSADO J.A. (2009).** Apoptosis : Involvement of Oxidative Stress and Intracellular Ca²⁺ Homeostasis. *Springer*. 235p.
- SALZ & al., (2006) ; GIOVANNUCCI & al., (2006).** Saines habitudes de vie : EXERCICE-
Association canadienne du cancer colorectal. 1-877-50.
- SANTARELLI R. (2010).** Charcuteries et cancérogenèse colorectale, Additifs alimentaires et procédés de fabrication inhibant la promotion chez le rat. *Thèse DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE III - Paul Sabatier*.
- SCALBERT A., MANACH C., MORAND C., REMESY C., & JIMENEZ L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews Food Science and Nutrition* **45**: 287.
- SCHATZKIN A., MOUW T., PARK Y., SUBAR A.F., KIPNIS V., HOLLENBECK A., LEITZMANN M.F. & THOMPSON F.E. (2007).** Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 85(5):1353-60.
- SCHLENKER T., SCHWAKE L., VOSS A., STREMMEL W. & ELSING C. (2015).** Oxidative Stress Activates Membrane Ion Channels in Human Biliary Epithelial Cancer Cells (Mz-Cha-1). *Anticancer Res*. 35(11):5881-8.
- SCHOENFELD P., CASH B., FLOOD A., & al., (2005).** colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 352(20): p. 2061-8.
- SEITZ H.K. & BECKER P. (2007).** Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health*. 30:38-41, 44-7.
- SERVAIS S., (2004).** Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : effets de l'âge et d'une supplémentation en OMEGA-3. Thèse de Doctorat. Université Claude Bernard. Lyon1.
- SHARAFELDIN N., SLATTERY M.L., LIU Q., FRANCO-VILLALOBOS C., CAAN B.J., POTTER J.D. & YASUI Y. (2015).** A Candidate-Pathway Approach to Identify Gene-Environment Interactions: Analyses of Colon Cancer Risk and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 107(9).
- SHEPHARD R.J. (2003).** Limits to the measurement of physical activity by questionnaires. *British Journal of sports Medicine*. 37(3) : 197-206.
- 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*. 21 ; 10-50.
- SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER. (2016).** Cancer colorectal-Facteurs de risque du cancer colorectal. *ATS* 1 866, 786-3934.

- SOCIETE FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MEDICALES. (2010).** STRESS OXYDATIF, CALCIUM ET THERMALISME. *Press Therm Climat.* 147,2:121-138.
- TAPIA S.A. & ARAYA M.M. (2006).** [Oxidative stress, prooxidants and Crohn disease]. *Rev Med Chil.* 134, 95-100.
- TAYLOR & FRANCIS-GROUP. (2010).** Micronutrient and Brain Health. Is an imprint of Taylor & FRANCIS Group. *CRC Press.* 462p.
- TONG L., CHUANG C.C., WU S. & ZUO L. (2015).** Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Lett.* 367(1):18-25.
- TOUATI A. (2011).** Le cancer colorectal, 2e cancer en Algérie. *Le Financier.*
- TRACHOOTHAM D., ALEXANDER J. & HUANG P. (2009).** Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanism: a radical therapeutic approach? *Nat. Rev.* 8. 579–591.
- TREMBLAY M.C. (2015).** Santé et mieux-être-Traitement et prévention. Viandes rouges, charcuteries et cancer colorectal. Pages : 1-2.
- TREMELLEN K. (2008).** Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 14, 243-258.
- TUYNS A.J., HAELTERMAN M., & KAAKS R. (1987).** Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer.* 10(4):181-96.
- USEROS M.J. & FONCILLAS G.J. (2016).** Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med.* 14(1):21.
- VALKO M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M. T. D., MAZUR, M. & TELSER J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Biocell.* 39: 44-84.
- VALKO M., RHODES C.J., MONCOL J., IZAKOVIC M. & MAZUR M. (2006).** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 160(1):1-40.
- VARRAY A. (2005).** Question 3-6. Physical activity questionnaires- application to chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir.* 22(5 pt 3) : 7S47-7S53.
- VON ROON A.C. (2007).** 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.
- WANG Y. (2008).** Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 21, 276-281.
- WANG Z., LI S., CAO Y., TIAN X., ZENG R., LIAO D.F. & CAO D. (2016).** Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 10-1155
- WCRF. (2007).** W. C. R. F. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: aGlobal perspective. WCRF and American Institute for Cancer Research, *Washington DC:* 1-537.

- WEI W., SUN W., YU S., YANG Y., & AI L. (2016).** Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor. *Leuk Lymphoma*. 17:1-8.
- WISEMAN M. (2008).** The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer :a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 67(3) : p. 253-6.
- WITTE J.S., URSIN G., SIEMIATYCKI J., THOMPSON W.D., PAGANINI-HILL A., & HAILE R.W. (1997).** Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case control study. *Breast Cancer Res Treat*. 42: 243-251.
- YANG C., WANG X., HUANG C.H., YUAN W.J., & CHEN Z.H. (2016).** Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Asia Pac J Public Health*.10(5) : 254-15.
- YAO X., &TIAN Z. (2015).** Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 26(2):257-68.
- YOSHIMOTO M., SAKAMOTO H., YOSHIMOTO N., KUBOI R. & NAKAO K. (2007).** Stabilization of quaternary structure and activity of bovine liver : Catalase through encapsulation in liposomes. *Enzyme and Microbial Technology*. 41, 849–858.
- YOSHIIKAWA T., YAMAMOTO Y. & NAITO Y. (2000).** Free radicals in chemistry, Biology and Medicine, *Ed.* Oica International, Londres.
- YUAN W., ZHANG Z., DAI B., WEI Q., LIU J., LIU Y., LIU Y., HE L., & ZHOU D. (2016).** Whole-exome sequencing of duodenal adenocarcinoma identifies recurrent Wnt/ β -catenin signaling pathway mutations. *Cancer*. *Doi*: 10.1002/cncr.29974.
- YUN J., MULLARKY E., LU C., BOSCH K.N., KAVALIER A., RIVERA K., ROPER J., CHIO I.I., GIANNOPOULOU E.G., RAGO C., MULEY A., ASARA J.M., PAIK J., ELEMENTO O., CHEN Z., PAPPIN D.J., DOW L.E., PAPADOPOULOS N., GROSS S.S. & CANTLEY L.C. (2015).** Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 350(6266):1391-6.
- ZAUBER P., MAROTTA S. & SABBATH-SOLITARE M. (2016).** Copy number of the Adenomatous Polyposis Coli gene is not always neutral in sporadic colorectal cancers with loss of heterozygosity for the gene. *BMC Cancer*. 16(1):213.
- ZHANG D., FEI Q., LI J., ZHANG C., SUN Y., ZHU C., WANG F., & SUN Y. (2016).** 2-Deoxyglucose Reverses the Promoting Effect of Insulin on Colorectal Cancer Cells In Vitro. *PLoS One*. 11(3).
- ZOU Y., QIAN Z.L., LI Y., KIM M.M., LEE S.H. & KIM S.K. (2008).** Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem*.

ANNEXES

LE JOURNAL ALIMENTAIRE

CODE D'IDENTIFICATION:PERIODE DU AU :

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

GUIDE DE DETERMINATION DU SCORE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

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

CODE D'IDENTIFICATION:

| CATEGORIE D'ACTIVITES 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 microordinateur e. Danser aux fêtes f. Achats au marché <p>Activité à intensité faible</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Regarder la télévision b. Activité artisanale e. 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 : Paramètres biochimiques de la population étudiée

| N° | Paramètres biochimiques | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|----|-------------------------|----------------|-------------------|
| 1 | Albumine (g/L) | 45,20 ± 4,19 | 48,24 ± 2,29 |
| 2 | Acide urique (mg/L) | 46,63 ± 6,93 | 59,79 ± 11,80* |
| 3 | Triglycéride (g/L) | 1,14 ± 0,23 | 1,40 ± 0,20* |
| 4 | Glycémie (g/L) | 0,98 ± 0,08 | 0,98 ± 0,10 |
| 5 | Cholestérol (g/L) | 1,46 ± 0,35 | 2,88 ± 0,37*** |
| 6 | HDL-cholestérol (g/L) | 0,52 ± 0,04 | 0,52 ± 0,03 |
| 7 | LDL-cholestérol (g/L) | 0,66 ± 0,33 | 2,07 ± 0,40*** |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

Tableau A2 : Paramètres du statut antioxydant de la population étudiée

| N° | Paramètres du statut antioxydant | Hommes témoins | Hommes cas de CCR |
|----|----------------------------------|----------------|-------------------|
| 1 | Vitamine C (mg/mL) | 14,46 ± 3,57 | 7,75 ± 2,09** |
| 2 | Glutathion réduit (mmol/L) | 0,38 ± 0,08 | 0,53 ± 0,08** |
| 3 | Catalase (U/mL) | 274,00 ± 21,31 | 292,54 ± 27,53* |

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre hommes témoins et cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de la variance : *p < 0,05.

ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) مشكلة صحية عامة في جميع أنحاء العالم، ويحتل الرتبة الثانية من بين الأمراض المؤدية إلى الوفاة في الجزائر. إن الهدف من دراستنا لهذا الموضوع يرتبط أساسا بتحديد العوامل المؤدية إلى ظهور هذا المرض في ولاية تلمسان (منطقة في غرب الجزائر). وقد أجريت الدراسة على 50 رجلا منهم 20 حالة مرضية و 30 حالة سليمة، لأجل تحديد العلاقة بين الخصائص الغذائية، العوامل البيوكيميائية و العوامل المضادة للأكسدة عند الحالات المرضية و السليمة. فأما بالنسبة للعوامل البيوكيميائية (الجلوكوز، الألبومين، حمض اليوريك، الدهون الثلاثية، الكوليسترول، و HDL-C، و LDC-C) فقد أظهرت النتائج زيادة هامة في مستويات المصل من حمض اليوريك، الكوليسترول، و LDL-C و أيضا الدهون الثلاثية عند الحالات المرضية مقارنة مع الحالات السليمة. و في المقابل بالنسبة للعوامل المضادة للأكسدة (فيتامين C، الكاتالاز، الجلوتاثيون)، فقد أظهرت النتائج انخفاضا هاما في نسبة الفيتامين C و ارتفاعا في نسبة الكاتالاز و الجلوتاثيون عند الحالات المرضية مقارنة مع الحالات السليمة.

أكدت هذه السلسلة من التحليلات أن نمط الحياة و للعوامل الغذائية دورا أساسيا للتعرض لخطر الإصابة بسرطان القولون و المستقيم، حيث قد تبين أن الحالات المرضية قد تعرضت لنظام غذائي غير متوازن مع اضطراب في مآخذ المغذيات الدقيقة، و وجود فائض من الأحماض الدهنية المشبعة، و عجز في الأحماض الدهنية الغير مشبعة الأحادية، إضافة إلى حدوث تغيرات في مؤشر كتلة الجسم و التدخين و قلة النشاط البدني، و التي تعد من العوامل المساعدة على تقاوم سرطان القولون و المستقيم. و أخيرا تقترح هذه الدراسة أن سرطان القولون و المستقيم يتعلق أساسا بفساد الدهون، التوتر التأكسدي المرتفع و نمط الحياة، كعناصر مسببة لخطر لسرطان القولون و المستقيم.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون و المستقيم- التوتر التأكسدي- العوامل المضادة للأكسدة- نمط الحياة.

RESUME

Le Cancer Colorectal (CCR) est un problème mondial de santé publique. Il 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 la Wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). Une étude cas témoins a été menée auprès 50 personnes (20 cancéreux et 30 témoins), en vue de déterminer le profil nutritionnels, quelques paramètres biochimiques et certains paramètres du statut antioxydant chez les hommes cancéreux et les hommes témoins. Concernant les paramètres biochimiques (glucose, albumine, acide urique, triglycérides, cholestérol, HDL-C et LDL-C), Nos résultats montrent une augmentation significative des teneurs sériques en acide urique en cholestérol, en LDL-C et en triglycérides chez les cancéreux par rapport les témoins. Par ailleurs, pour les paramètres du stress oxydant (vitamine C, catalase et glutathion), cette étude montrent que les teneurs plasmatique en vitamine C sont significativement diminué chez les cas du CCR. A l'opposé, les teneurs érythrocytaires en catalase et en glutathion réduit sont significativement élevées chez les cancéreux comparé aux témoins. D'autre part, cette série d'analyses confirme que le mode de vie et les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans le risque de CCR. La population étudiée est effectivement sujette à un déséquilibre alimentaire avec un trouble au niveau des apports en micronutriments. Un excès d'acide gras saturé et un déficit en acide gras mono- insaturé. Conjointement, à l'existence des paramètres liés au style de vie (IMC, tabac, sédentarité) qui sont en faveur de survenue ou du développement ou de la complication du CCR. En conclusion, cette étude suggère que le CCR est associé aux stress oxydatif élevé lié lui-même aux paramètres alimentaires, aux altérations lipidiques et le mode de vie, sont identifiés comme des facteurs de risque de CCR.

Mots clés : Cancer colorectal - Stress oxydatif - Statut antioxydant - mode de vie.

ABSTRACT

The Colorectal Cancer (CRC) is a worldwide public health problem. He ranks second in terms of incidence and mortality in Algeria. The objective of this work is the study of CCR risk factors in a population at the Wilaya of Tlemcen (west region of Algeria). A case control study was conducted with 50 people (20 cancer patients and 30 controls), to determine the nutritional profile, some biochemical parameters and parameters of the antioxidant status in cancer men and male witnesses. On biochemical parameters (glucose, albumin, uric acid, triglycerides, cholesterol, HDL-C and LDL-C), Our results show a significant increase in serum levels of uric acid in cholesterol, LDL-C and triglycerides levels in cancer patients against witnesses. Otherwise, for oxidative stress parameters (vitamin C, catalase and glutathione), this study shows that plasma levels of vitamin C were significantly decreased in the case of the CRC. In contrast, erythrocyte catalase levels and reduced glutathione were significantly higher in cancer patients compared with controls. On the other hand, this series of analyzes confirmed that lifestyle and nutritional factors play an important role in the risk of CRC. The study population is actually subject to an unbalanced diet with a disorder in micronutrient intakes. An excess of saturated fatty acid and a deficit in monounsaturated fatty acid. Together, the existence of parameters related to lifestyle (BMI, smoking, physical inactivity) in favor of onset or development or complication of the CRC. In conclusion, this study suggests that the CRC is associated with elevated oxidative stress linked to food parameters, lipid abnormalities and lifestyle are also predictive factors of CRC.

Keywords: Colorectal Cancer - Oxidative stress - antioxidant status - lifestyle.