

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
DR. B.BENZERDJEB - TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د.ب.بن زرجب - تلمسان

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**ETUDE PROSPECTIVE COMPARATIVE DU CANCER
COLORECTAL CHEZ LE SUJET AGE PAR RAPPORT AU
SUJET JEUNE**

Réalisé par :

CHABANE SARI El-hadi Mokhtar

CHAOUCHE Sid Ahmed Yacine

GHEFFARI Hiba

Sous l'encadrement de :

Dr. BELHADJA Maitre Assistante en Oncologie
Médicale

Pr. GHOMARIS..... Chef de service d'Oncologie
Médicale

REMERCIEMENT

Au terme de ce travail, on tient à exprimer toute notre reconnaissance à notre encadrante de mémoire, docteur BELHADJ Amel. On la remercie de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

On adresse nos sincères remerciements à professeur chef de service madame GHOMARI d'avoir accepté notre travail sur son terrain et consacrant les outils indispensables pour sa conduite.

On remercie également nos chers parents et familles pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements durant toute cette année difficile.

Une pensée chaleureuse à toutes l'équipe de l'épidémiologie professeur BEN BEKHTI et Dr KHERBOUCH pour leur aide aussi précieuse qu'enrichissante.

Nous tenons à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près et de loin.

Liste des tableaux et des figures :

Figure 01 : anatomie du colon

Figure 02 : coupe histologique de la paroi colique

Figure 03 : vascularisation artérioveineuse du colon

Figure 04 : drainage lymphatique colique

Figure 05 : rapports anatomiques du rectum

Figure 06 : histologie du rectum

Figure 07 : répartition des différents types de cancer

A : en Algérie B : dans le monde

Figure 08 : recommandations des moyens de prévention

Figure 09 : les différents tests de dépistage du CCR

Figure 10 : les niveaux de risque des polypes et leurs surveillances appropriées

Figure 11 : recommandations de surveillance en cas d'antécédents familiaux

Figure 12 : critères d'Amsterdam / Bethesda

Figure13 : risque de cancérisation des tumeurs associées au HNPCC

Figure14 : surveillance du CCR en cas de MICI

Figure15 : les différents niveaux de risque en cas de CCR

Figure 16 : aspect macroscopique d'une tumeur exophytique bourgeonnante

Figure 17 : aspect macroscopique d'une tumeur ulcéroinfiltrante

Figure 18 : aspect microscopique d'un adénocarcinome lieberkunhien

Figure 19 : modèle génétique du CCR

Figure 20 : phosphorylation des récepteurs TGF β

Figure 21 : modèle de signalisation TP 53

Figure 22 : angiogenèse tumorale

Figure 23 : développement des métastases

Figure 24 : micro environnement tumoral

Figure 25 : clichés endoscopiques du cancer colorectal

Figure 26 : arbre décisionnel de l'exérèse du cancer colique superficiel

Figure 27 : arbre décisionnel de l'exérèse du cancer colique stade II

Figure 28 : arbre décisionnel de l'exérèse curative du cancer colique stade III

Figure 29 : répartition des cas du cancer colorectal selon l'origine

Figure30 : répartition des cas du cancer colorectal selon le sexe

Figure 31 : répartition des cas du cancer colorectal selon l'âge et le sexe

Figure 32 : répartition en diagramme en bâtons des cas de cancer colorectal selon les symptômes révélateurs

Figure 33 : répartition des cas du cancer colorectal selon l'aspect macroscopique

Figure 34 : répartition des cas du cancer colorectal selon le siège

Figure 35 : répartition des cas du cancer colorectal selon le type histologique

Figure 36 : dosage des marqueurs tumoraux selon le type histologique

Figure 37 : répartition des cas du cancer colorectal selon le stade de la maladie au moment du diagnostic

Figure 38 : répartition des cas du cancer colorectal selon l'envahissement locorégional / métastases

Figure 39 : les métastases métachronisme au cours du cancer colorectal

Figure 40 : courbe de survie au cours du cancer colorectal

Figure 41 : courbe de survie au cours du cancer colorectal selon les tranches d'Age

Figure 42 : courbe de survie au cours du cancer colorectal selon le sexe

Figure 43 : la survie du cancer colorectal en fonction des stades de la maladie

Figure 44 : moyennes de survie chez les patients sous thérapie curative

Figure 45 : : moyennes de survie chez les patients sous thérapie palliative

Tableau 01 : stadification du cancer colique

Tableau 02 : classification TNM

Tableau 03 : effets indésirables des molécules utilisées en chimiothérapies et moyens de prévention

Tableau 04 : les principales molécules de chimiothérapies

Tableau 05 : chimiothérapie adjuvante pour les stades II et III

Tableau 06 : résumé du surveillance post thérapeutique du cancer colorectal

Tableau 07 : les 05 cancers les plus fréquents dans le Maghreb

Tableau 08 : répartition des cas du cancer colorectal selon l'année du diagnostic

Tableau 09 : répartition du cancer colorectal selon le sexe et les tranches d'âge

Tableau 10 : répartition du cancer colorectal selon les antécédents personnels , états précancéreux et les habitudes a risque

Tableau 11 : répartition du cancer colorectal selon les antécédents familiaux

Tableau 12 : les stades du cancer colorectal au moment du diagnostic

Tableau 13 : stades du cancer colorectal selon l'état général au moment du diagnostic

Tableau 14 : relation du cancer colorectal et la symptomatologie proctologique

Tableau 15 : moyens et réponses thérapeutiques du cancer colorectal

Tableau 16 : réponses thérapeutiques du cancer colorectal selon le type histologique

Tableau 17 : complications thérapeutiques du cancer colorectal

Tableau 18 : répartition des cas du cancer colorectal selon le statut

Tableau 19 :moyennes du délais de survie du cancer colorectal

Tableau 20 : :moyennes du délais de survie selon le genre humain

Tableau 21 : :moyennes du délais de survie sous thérapie curative

Tableau 22 : :moyennes du délais de survie sous thérapie palliative

Liste des abréviations :

CCR : cancer colorectal

INC : institut national du cancer

FOBT: fecal occult blood testing

HNPCC: hereditary non polyposis colorectal cancer

FAP: familial adenomatous polyposis

AFAP: attenuated adenomatous polyposis

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

RCUH : rectocolite ulcéro hémorragique

CPS : cholangite sclérosante primitive

MSI : microsatellite instabilité

BRAF : gène normal de la cellule : B Raf proto oncogène

KRAS: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

NRAS: neuroblastoma ras viral oncogene homolog

MMR: mismatch repair

VEGF: vascular endothelial growth factor

EGF: epidermal growth factor

DPD: dihydropyrimidine déshydrogénase

CT : chimiothérapie

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

CRT : chimio radio thérapie

RT : radio thérapie

PARTIE THEORIQUE

I.	Introduction :	10
II.	Rappel anatomique	10
A.	Anatomie du côlon	10
B.	Anatomie du rectum	15
1.	Morphologie externe	15
2.	Le mésorectum	15
3.	Organes de voisinages	16
4.	Histologie Rectum	16
III.	Epidemiologie	17
IV.	PREVENTION	18
A.	Prévention primaire :	18
B.	Prévention secondaire (le dépistage) :	20
1.	Recherche de sang occulte dans les selles (Fecal Occult Blood Testing, FOBT) :	20
2.	Sigmoïdoscopie souple :	21
3.	Coloscopie :	21
4.	Lavement baryté :	21
C.	Méthodes de dépistage du CCR dans la population à risque moyen	22
V.	Facteurs de risque	26
A.	Facteurs exogènes :	26
B.	Facteurs endogènes :	27
a.	Polypes adénomateux	27
b.	Facteurs génétiques	27
C.	Autres facteurs de risque possibles :	28
D.	L'importance relative de ces facteurs varie selon les cas et l'on décrit classiquement 3 niveaux de risque :	28
1.	Risque moyen	28
2.	Risque élevé	28
3.	Risque très élevé	29
VI.	Anatomie-pathologique des cancers colorectaux	29
A.	Aspects macroscopiques	29
B.	Aspects histo-pathologiques	31
1.	Adénocarcinomes :	31
2.	Carcinomes	32
3.	Tumeurs non épithéliales malignes :	32
C.	Grading	33

D.	Immunophénotype.....	33
E.	Extension	33
1.	Extension locorégionale :.....	33
2.	b) Extension lymphatique :	34
3.	c) Extension hématogène (par voie portale) :.....	34
F.	Stadification du cancer colorectal.....	34
VII.	La carcinogénèse colorectale.....	36
A.	Génétique et cancer du côlon.....	37
1.	L'instabilité chromosomique : cancers LOH+	37
2.	L'instabilité microsatellitaire.....	37
3.	L'hyperméthylation des îlots CpG	38
B.	Les voies moléculaires impliquées	38
1.	Le gène APC ou la voie Wnt/ β -caténine	38
2.	Voie du TGF- β	39
3.	Voie TP53	40
C.	L'angiogénèse tumorale	41
D.	Les métastases	42
E.	Le microenvironnement tumoral	44
VIII.	Diagnostic	45
A.	Circonstances de découverte.....	46
1/	Troubles du transit.....	46
2/	Hémorragies digestives.....	46
3/	Douleurs abdominales	46
4/	Les complications évolutives.....	46
5/	Autres circonstances	46
B.	Démarche diagnostique.....	46
1)	Interrogatoire	46
2)	Examen clinique	47
3)	Endoscopie avec biopsie.....	47
4)	La coloscopie virtuelle par scanner ou coloscanner :.....	49
C.	Bilan d'extension.....	49
D.	Explorations spécifiques au bas et moyen rectum	51
IX.	Bilan pré-thérapeutique	52
X.	FACTEURS PRONOSTIQUES.....	53
A.	Stade.....	53
B.	Marges chirurgicales	53

C.	L'envahissement lymphovasculaire	53
D.	Taux d'antigène carcinoembryonnaire.....	53
E.	Occlusion ou perforation intestinale :	54
F.	Grade	54
G.	Type de tumeur	54
H.	Instabilité des microsatellites (MSI)	54
I.	Mutation du gène KRAS.....	54
J.	Mutation du gène BRAF.....	54
	Les facteurs impactant la survie :	54
XI.	TRAITEMENT du cancer du côlon	55
	La chirurgie :	55
	La chimiothérapie	57
	Les thérapies ciblées	60
	RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS ADJUVANTS :	61
	Surveillance post-thérapeutique :	68
	1. APRÈS TRAITEMENT CURATIF	68
	2. APRÈS RADIOFRÉQUENCE	69
	3. PENDANT LE TRAITEMENT PALLIATIF	69
XII.	Traitement du Cancer du rectum.....	69
A.	Explorations préthérapeutiques	69
B.	Chirurgie ou endoscopie	72
C.	STRATÉGIE.....	73
	1. 1. Tumeurs T1 sm1, N0	73
	2. Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm	74
	3. Tumeurs T3 ≥ 4cm ou mrT3 c-d ou N1.....	75
	4. Tumeurs T4 à risque de résection R1 ou R2 ou certaines T3 N2 avec marges circonférentielles à risque d'envahissement (stade TNM radiologique ± biopsie)	77
	i. Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée.....	78
	ii. Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résécable(s) d'emblée :	79
D.	Surveillance après traitement.....	79
	iii. LES CANCERS METACHRONES	79
	iv. LES RÉCIDIVES	79
	v. L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE	80

I. PARTIE THEORIQUE

I. Introduction :

C'est le développement d'une tumeur maligne à partir de la paroi colique ou rectale ; Ils sont exclus les tumeurs du canal anal. Le cancer colorectal constitue un véritable problème de santé publique dans le monde entier, il représente 9.7 % de l'ensemble des cancers, et occupe la troisième place en terme de fréquence après celui du poumon et du sein, et le quatrième rang en terme de mortalité après les cancers pulmonaires, hépatiques et gastriques La majorité des cancers colorectaux se développent sur un état précancéreux : le polype adénomateux. Les circonstances de découverte sont nombreuses et les complications restent fréquemment révélatrices. La confirmation du diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique des biopsies réalisées lors de l'endoscopie. Il s'agit d'un adénocarcinome dans plus de 90% des cas. Le pronostic s'est amélioré avec les progrès de la chirurgie, de la chimiothérapie, la radiothérapie dans les cancers du rectum, la thérapie ciblée et le traitement des métastases hépatiques ; cependant La prise en charge du patient cancéreux est difficile. : Elle est dépendante du stade de la maladie ainsi que l'état général du patient notamment. Un rôle important est accordé à la prévention et le dépistage précoce chez les populations à risque.

II. Rappel anatomique

A. Anatomie du côlon

Le côlon ou gros intestin mesure en moyenne 1,5 m pour un diamètre moyen de 7cm.il forme un cadre autour de l'intestin grêle, en bordure de la cavité abdominale.

Son rôle est de terminer la digestion, de récupérer l'eau du chyme intestinal et d'évacuer les déchets résiduels vers le rectum. Le côlon se divise en plusieurs segments : le côlon ascendant ou droit ; le côlon transverse ; le côlon descendant ou gauche ; le côlon sigmoïde.

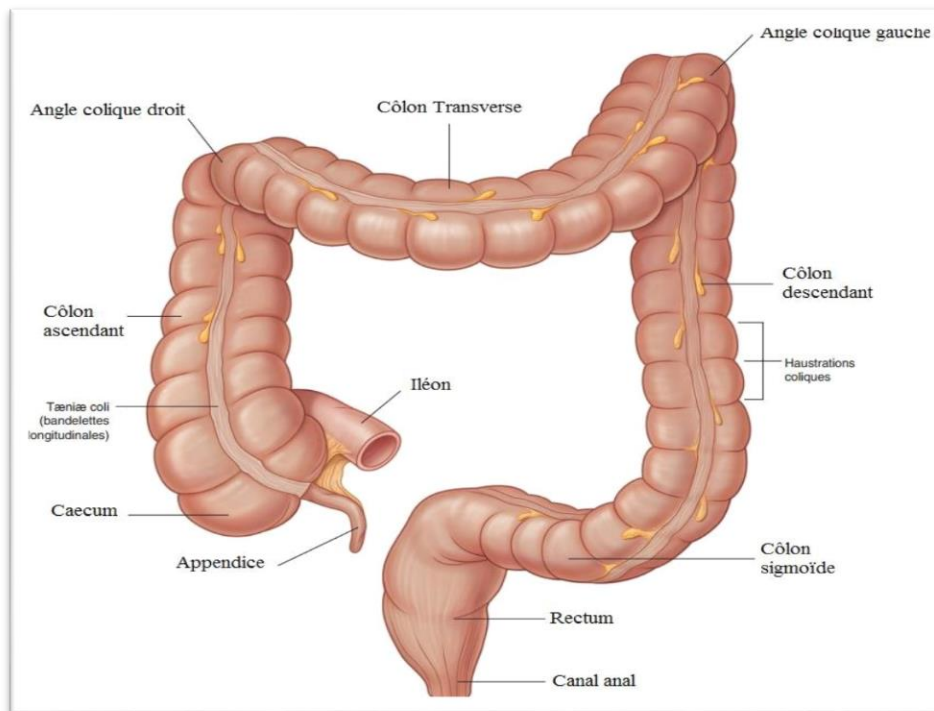


Figure 01 : anatomie du colon

La paroi du côlon est constituée de quatre couches différentes qui se superposent :

*La muqueuse (couche la plus interne) : le côlon n'a pas de villosités mais uniquement des cryptes ou glandes dites « de Lieberkuhn » (cellules caliciformes, majoritaires et entérocytes) qui constituent l'unité fonctionnelle du côlon.

*La sous-muqueuse : tissu conjonctif vascularisé, réseau de nerfs sympathiques.

*La musculuse (deux couches de muscles) : elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, on observe des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach, responsables de l'innervation végétative du tube digestif.

*La couche séreuse (couche externe) : au niveau du côlon, la sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie. Au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux péri rectal au-delà de la musculuse est nommé mésorectum.

L'homéostasie de l'épithélium colique est basée sur un renouvellement rapide et constant de la monocouche épithéliale. A partir des cellules souches, les cellules vont proliférer et se différencier tout en remontant le long de la glande, puis vont être exfoliées en haut. On parle de turn-over cellulaire. La durée du turnover cellulaire intestinal est de 2 à 7 jours.

La prolifération anarchique de cellules peut aboutir à la formation d'un cancer colorectal. La première anomalie décelable sera les lésions pré-néoplasiques qui pourront évoluer vers un adénome puis un adénocarcinome qui constituent la plupart de cancers colorectaux.

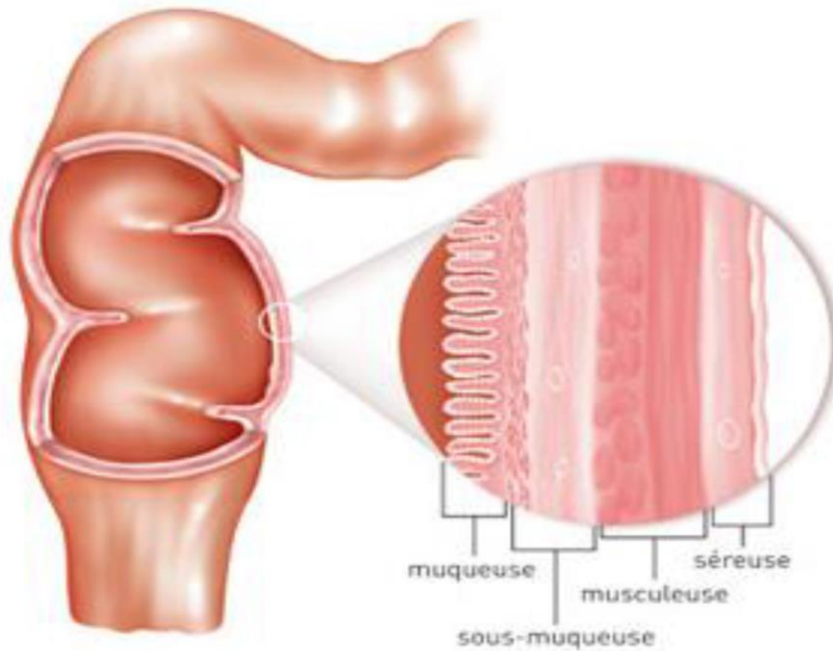


Figure 02 : coupe histologique de la paroi colique

Rapports anatomiques :

En fonction de la localisation, le cancer peut envahir les organes de voisinage : il s'agit essentiellement de l'uretère ou duodénum pour les cancers du côlon droit, estomac ou pancréas pour les cancers du côlon transverse ; uretère, vessie, utérus pour les cancers du sigmoïde...

a. Le caecum répond en avant à la paroi antérieure de l'abdomen. Sur sa face postérieure, il répond par l'intermédiaire du fascia d'accolement au muscle psoas, à l'uretère droit. Sur sa face interne s'abouche l'intestin grêle par l'intermédiaire de la valvule iléo-caecale.

b. Côlon ascendant et angle colique droit répond en avant aux anses grêle et par l'intermédiaire du grand épiploon à la face antérieure de l'abdomen. Il est fixé dans le flanc droit par le fascia de Toldt droit. La face postérieure du côlon est en rapport avec le rein droit, l'uretère droit et les vaisseaux génitaux droits. L'angle colique droit vient au contact de la 2ème portion du duodénum et la face inférieure du foie.

c. Colon transverse : à droite il répond en avant à la vésicule biliaire et au foie ainsi qu'à la paroi antérieure de l'abdomen. En arrière il est en rapport avec le duodénum et la tête du pancréas. À gauche il répond à l'angle duodéno-jéjunal et à l'intestin grêle. En haut et à gauche il est en rapport avec la grande courbure gastrique puis le pôle inférieur de la rate.

d. Angle colique gauche : Il est situé profondément dans l'hypochondre gauche. En haut, il est en rapport avec le pôle inférieur de la rate. Il répond en arrière à la queue du pancréas ainsi qu'au pôle supérieur du rein gauche.

e. Côlon descendant : Il descend verticalement en suivant le bord externe du rein gauche puis du muscle psoas gauche. Les rapports postérieurs sont les plus importants. Ils se font par l'intermédiaire du fascia de Toldt gauche avec l'uretère gauche, les vaisseaux génitaux gauches.

f. Sigmoide : Il contracte des rapports avec la vessie et le rectum chez l'homme et les organes génitaux chez la femme. Sa partie initiale est en rapport en arrière avec les vaisseaux iliaques ainsi que l'uretère gauche. En haut, il est toujours en rapport avec les anses intestinales.

Vascularisation et drainage lymphatiques :

Le colon comporte principalement deux portions : ❖Le côlon droit, vascularisé par les branches droites de l'artère mésentérique supérieure. ❖Le côlon gauche, vascularisé par l'artère mésentérique inférieure.

a. Vascularisation du colon droit :

❖Vascularisation artérielle: tributaire de l'artère mésentérique supérieure .

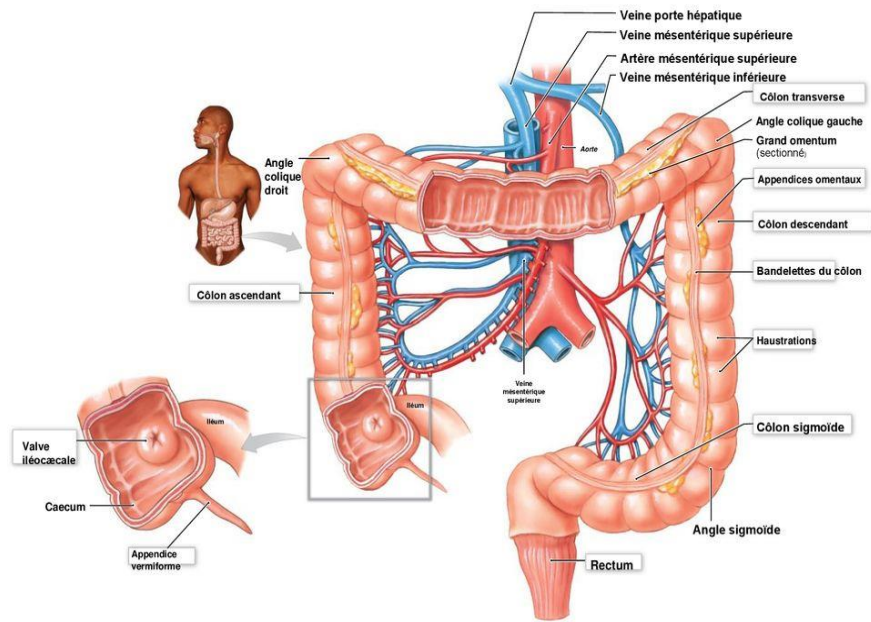
❖Vascularisation veineuse: les veines coliques droites suivent les axes artériels en les croisant en avant pour se jeter dans le bord droit de la veine mésentérique supérieure. Le drainage veineux du côlon droit peut se faire dans certains cas par un seul tronc formé de la réunion de la veine colique supérieure droite de la veine gastro-épiploïque droite de la veine colique moyenne et parfois de la veine pancréatico-duodénale supérieure et antérieure : c'est le tronc gastro colique de Henlé

b. Vascularisation du colon gauche :

❖Vascularisation artérielle: elle dépend de l'artère mésentérique inférieure .

❖Vascularisation veineuse: La veine mésentérique inférieure naît de la confluence des veines rectales supérieures, des veines sigmoïdiennes et de la veine colique supérieure gauche. Elle se termine en arrière du corps pancréas en s'unissant à la veine splénique, constituant ainsi le tronc spléno-mésaraïque

Gros intestin



© 2015 ERPI

Sous-section 2.9

Figure 03 : vascularisation artérioveineuse du colon

c. Lymphatiques :

Les lymphatiques suivent les axes artério-veineux et se répartissent en 5 groupes : ● Groupe épi-colique : au contact de la paroi colique ● Groupe paracolique : au contact de l'arcade bordante ● Groupe intermédiaire : le long du pédicule colique ● Groupe principal : à l'origine des branches coliques de l'artère mésentérique. ● Groupe central : péri-Aortico-cave

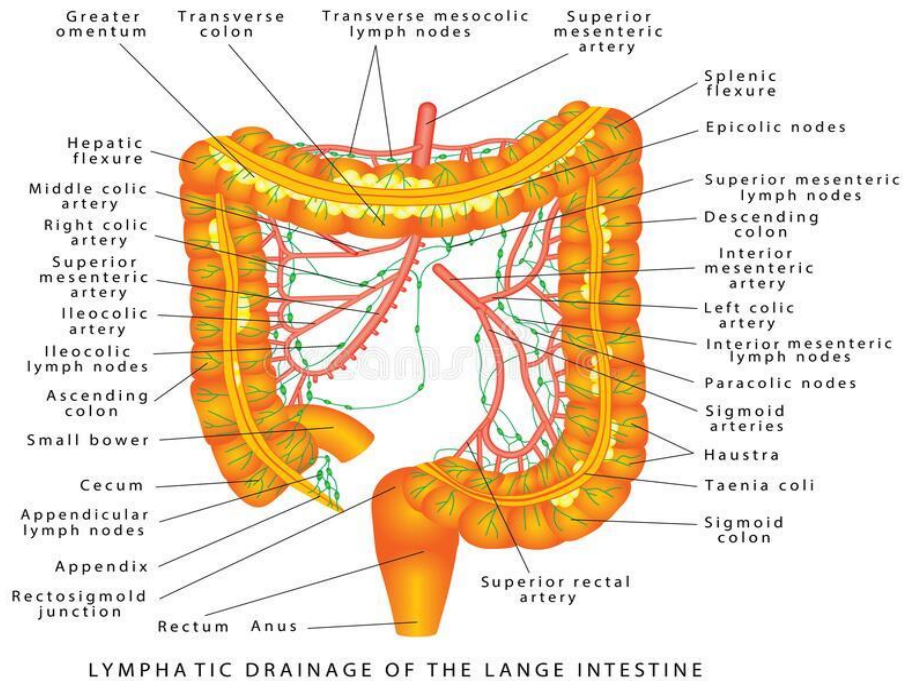


Figure04 : drainage lymphatique colique

B. Anatomie du rectum

1. Morphologie externe

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde. Il est moulé sur la concavité sacrée, médian et globalement vertical dans un plan frontal d'où son nom (rectum en latin veut dire droit). Il commence en regard de S3, et est dépourvu de bandelette, d'hausturation et d'appendice omental, ce qui le différencie du côlon. Long de 15 cm, le rectum a une partie supérieure recouverte de péritoine viscéral (partie péritonisée) et une partie non péritonisée (partie sous péritonéale).

Le rectum peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée (ou bord supérieur du sphincter) :

- le bas rectum, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter, soit moins de 5 cm de la marge anale;
- le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale;
- le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 18 cm de la marge anale.

Dans le plan sagittal, le rectum et le canal anal forment deux courbures : une courbure sacrale (le rectum est plaqué contre le sacrum), et une courbure périnéale (ou capanal), au niveau de laquelle il se poursuit par le canal anal.

2. Le mésorectum

Il est constitué de la graisse et des tissus cellulo-lymphatiques qui entourent le rectum. Il est développé sur les $\frac{3}{4}$ de la circonférence du rectum sous-péritonéal surtout en arrière et latéralement. Il s'arrête à 2-3 cm de la jonction entre le rectum et le canal anal. Il est entouré d'une gaine: le fascia recti (ou fascia viscéral rectal). Il existe un espace de décollement entre

ce fascia recti et le péritoine pariétal qui permet l'exérèse totale du mésorectum sans effraction, garant d'un bon résultat carcinologique.

3. Organes de voisinages

Les rapports du rectum expliquent les difficultés de dissection, les complications post-opératoires possibles et les envahissements possibles par une tumeur.

- En arrière : la concavité du sacrum avec au milieu l'artère sacrale médiane.
- Latéralement: le haut rectum est entouré de l'appendice, des ovaires, du grêle ... Le moyen et le bas rectum répondent au plexus nerveux hypogastrique inférieur, aux artères rectales moyennes droite et gauche, aux uretères droit et gauche, aux artères utérines ou différentielles.
- En avant : chez l'homme, le rectum sous-péritonéal est en rapport avec les vésicules séminales en haut, la base vésicale et la prostate en bas. Ces rapports se font par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denovilliers (ou septum recto-prostatique). Chez la femme, le rectum répond principalement à l'utérus en haut et au vagin en bas par l'intermédiaire de la cloison recto-vaginale (ou septum recto-vaginal).

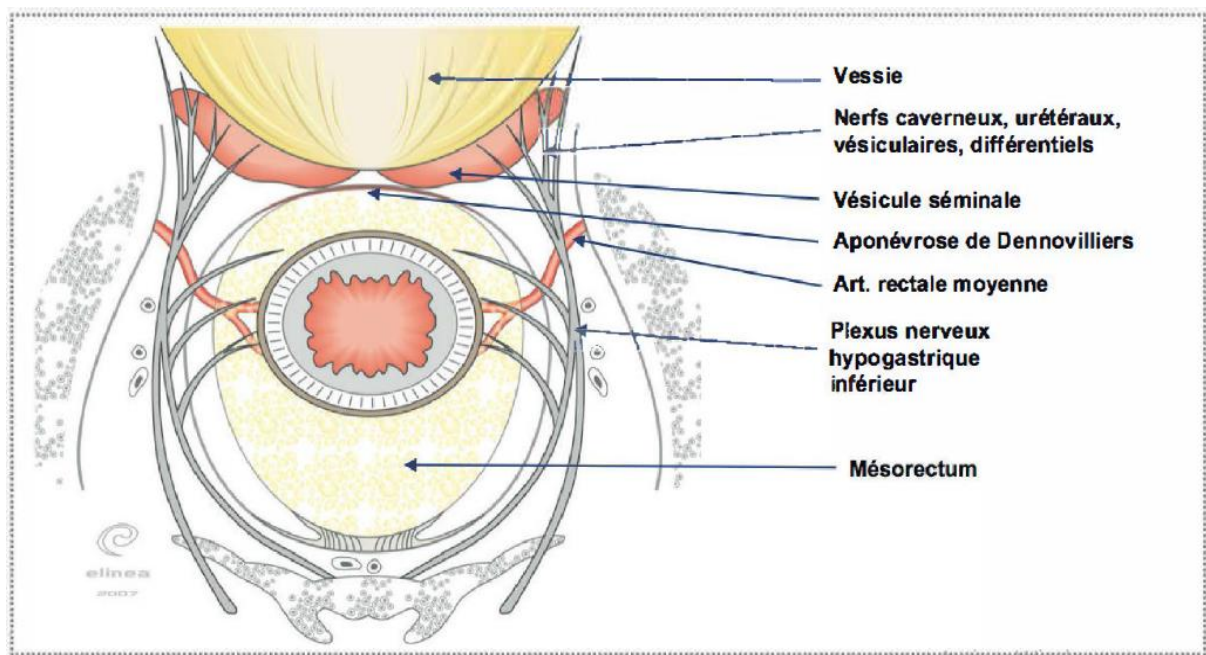


Figure 05 : rapports anatomique du rectum

4. Histologie Rectum

La plupart des caractéristiques histologiques du rectum sont les mêmes que celles du côlon. Il existe de minimes variations de l'histologie par rapport à la muqueuse colique : dans le rectum, les colonocytes (cellules mucosécrétantes) sont plus nombreux, le chorion est moins cellulaire, et les cryptes un peu irrégulières.

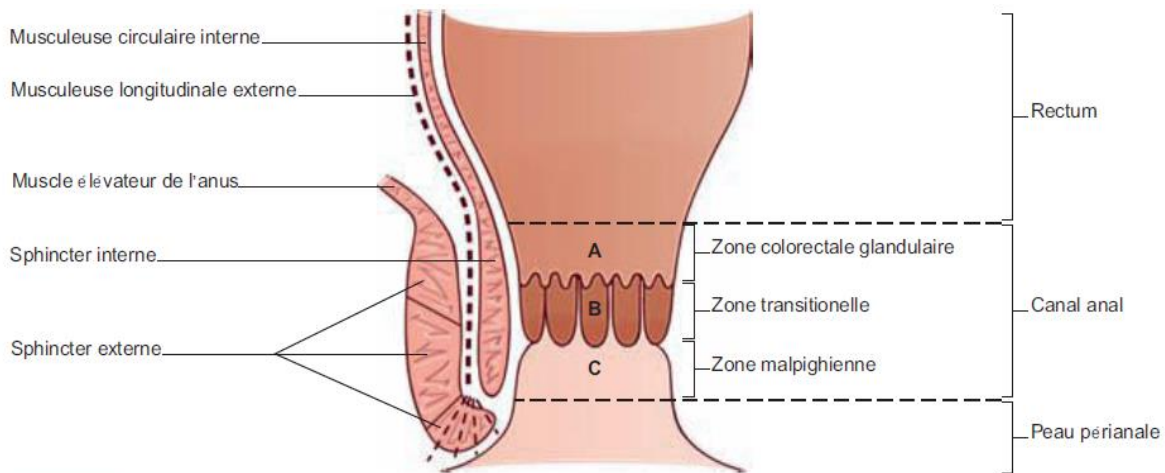


Figure 5.10.

Les trois zones histologiques (colorectale glandulaire (A), transitionnelle (B) et malpighienne (C)) du canal anal.

Illustration : Carole Fumat.

Figure 06 : histologie du rectum

III. Epidémiologie

Le cancer demeure un enjeu majeur de santé publique se situent parmi les trois types de cancer les plus représentés tous sexes confondus tant en termes d'incidence que de mortalité.

L'Algérie fait partie des pays pour lesquels le risque de cancer du colorectal est élevé avec plus de 6 500 nouveaux cas estimés en 2020.

L'Algérie enregistre près de 6.500 nouveaux cas du cancer colorectal, dont 3.500 chez les hommes et 3.000 cas chez les femmes, selon les registres du cancer de l'Institut national de santé publique. 2021 le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au deuxième rang des cancers les plus fréquents. Chez l'homme, il se place au troisième rang (derrière celui de la prostate et du poumon) en termes d'incidence et au deuxième rang (derrière le cancer du poumon) en termes de mortalité. Chez la femme, il se situe au deuxième rang (derrière le cancer du sein) en termes d'incidence et au troisième rang (derrière le cancer du sein et du poumon) en termes de mortalité selon les statistiques du Globocan 2020, algérie.

Il survient en grande majorité chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

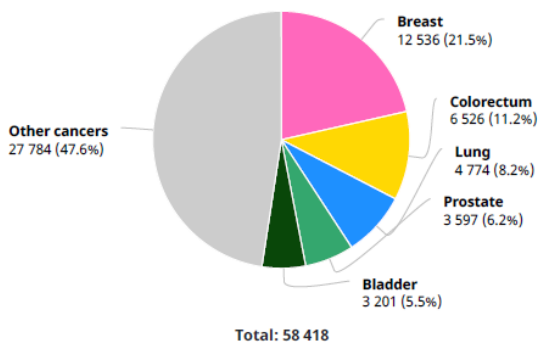
D'après les estimations, le nombre de cancers colorectaux devrait augmenter dans les prochaines années.

Au niveau mondial, le cancer colorectal se situe au troisième rang en termes d'incidence avec 1.9 millions de nouveaux cas par an et au quatrième rang en termes de mortalité avec 900 000 décès par an.

Algeria

Source: Globocan 2020

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

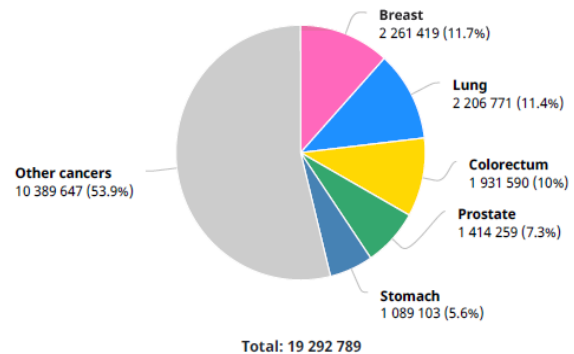


A

World

Source: Globocan 2020

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



B

Figure07 : répartition des différents types de cancer :

A : en algérie

B : dans le monde

Dans 90% des cas, les CCR touchent des personnes âgées de 50 ans et plus, d'où la nécessité du dépistage à cet âge. En effet, lorsque le dépistage est réalisé chez des personnes dont l'âge est compris entre 55 ans et 64 ans, l'incidence des CCR est réduite de 33% et la mortalité de 43%. Lors d'un diagnostic précoce, les CCR sont généralement curables avec une probabilité de survie à 5 ans de 90%. Cependant, le taux de survie à 5 ans diminue à 67% lors de l'envahissement des organes adjacents et des ganglions lymphatiques et, à seulement 8% chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

IV. PREVENTION

A. Prévention primaire :

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévention primaire est l'ensemble des moyens mis en œuvre pour empêcher l'apparition d'un trouble, d'une pathologie ou d'un symptôme. Dans le cas de ce cancer, la prévention primaire consiste à trouver des facteurs de risque entraînant la maladie. (facteurs nutritionnels et comportementaux).

La World Cancer Research Fund et l'American Institute for Cancer Research ont fait une étude sur l'influence de la nutrition (comprenant l'activité physique et l'alimentation) sur la survenue de cancer. Ces conclusions ont été reprises par l'Institut National du Cancer dans une fiche repère datée du 24 juillet 2009.

Il est toutefois difficile d'élaborer une nutrition « anti-cancer ».

Une alimentation équilibrée, la lutte contre le surpoids ainsi que la pratique d'une activité physique régulière sont les 3 points à favoriser pour prévenir une maladie quel qu'elle soit.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS

Activité physique

- Limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...).
- Chez l'adulte, pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging.
- Chez l'enfant et l'adolescent, pratiquer un minimum de 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée sous forme de jeux, d'activités de la vie quotidienne ou de sport.

Fruits et légumes

- Consommer chaque jour au moins 5 fruits et légumes variés (quelle que soit la forme : crus, cuits, frais, en conserve ou surgelés) pour atteindre au minimum 400 g par jour.
- Consommer aussi chaque jour d'autres aliments contenant des fibres tels que les aliments céréaliers peu transformés et les légumes secs.
- Satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

Allaitement

- Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant.
- Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois.

Boissons alcoolisées

- La consommation d'alcool est déconseillée, quel que soit le type de boisson alcoolisée (vin, bière, spiritueux...).
- Ne pas inciter les personnes abstinentes à une consommation d'alcool régulière, même modérée, car toute consommation d'alcool régulière est à risque.
- En cas de consommation d'alcool, afin de réduire le risque de cancers, limiter la consommation autant que possible, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation. En cas de difficulté, envisager un accompagnement et éventuellement une prise en charge.
- Les enfants et les femmes enceintes ne doivent pas consommer de boissons alcoolisées.

Surpoids et obésité

- Maintenir un poids normal (IMC entre 18,5 et 25 kg/m²).
- Pour prévenir le surpoids et l'obésité :
 - pratiquer au moins 5 jours par semaine au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée comparable à la marche rapide ou pratiquer 3 jours par semaine 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée comparable au jogging, et limiter les activités sédentaires (ordinateur, télévision...);
 - consommer peu d'aliments à forte densité énergétique et privilégier les aliments à faible densité énergétique tels que les fruits et légumes.
 - Surveiller le poids de façon régulière (une fois par mois).
 - Pour les sujets présentant un surpoids (IMC > 25 kg/m²), une obésité (IMC > 30 kg/m²) ou une prise de poids rapide et importante à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager.

Viandes rouges et charcuteries

- Limiter la consommation de viandes rouges à moins de 500 g par semaine. Pour compléter les apports en protéines, il est conseillé d'alterner avec des viandes blanches, du poisson, des œufs et des légumineuses.
- Limiter la consommation de charcuteries, en particulier celles très grasses et/ou très salées.
- En cas de consommation de charcuteries, afin de diminuer le risque de cancers, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation.

Sel et aliments salés

- Limiter la consommation de sel en réduisant la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages...) et l'ajout de sel pendant la cuisson ou dans l'assiette.

Compléments alimentaires à base de bêta-carotène

- Ne pas consommer de compléments alimentaires à base de bêta-carotène.
- Sauf cas particuliers de déficiences et sous le contrôle d'un médecin, la consommation de compléments alimentaires n'est pas recommandée. Il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

Figure 08 : Résumé des recommandations pour la prévention primaire des cancers (fiche repère INC, 2009)

B. Prévention secondaire (le dépistage) :

Le dépistage du cancer colorectal se base principalement sur la possibilité d'identifier au niveau du colon et du rectum la présence de cancers à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreux. La détection de la maladie à un stade précoce qui n'a pas encore métastasé permet en effet de réduire non seulement la mortalité mais aussi l'incidence. L'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenue par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal ; ces derniers sont en effet à l'origine de plus de 95% des cancers. La majorité de ces adénomes sont de type polyploïde. Toutefois, 20% à 30% des adénomes sont plats ou enfoncés, ce qui les rend plus difficile à détecter et à enlever.

*. Tests de dépistage du cancer colorectal :

Plusieurs tests sont utilisés dans le dépistage du cancer colorectal :

- Recherche de sang occulte dans les selles
- Sigmoidoscopie souple
- Coloscopie
- Lavement baryté en double contraste.

1. Recherche de sang occulte dans les selles (Fecal Occult Blood Testing, FOBT) :

Le FOBT vise à détecter la présence de sang occulte dans les selles. Ce dernier est observé plus fréquemment chez les patients avec des cancers ou des polypes colorectaux que chez les sujets sains. La perte de sang est causée par les cancers ou les polypes colorectaux qui tendent en effet à saigner beaucoup plus que la muqueuse du colon sain. Cette observation a amené à proposer la recherche de sang occulte dans les selles afin de sélectionner une population à prévalence élevée. Toutefois tous les cancers colorectaux ne saignent pas, surtout ceux qui mesurent moins d'un cm, et beaucoup de lésions colorectales non cancéreuses provoquent un saignement ; l'Hémocult II est le plus largement utilisé. C'est un test facile à réaliser à l'aide d'une carte imbibée d'une résine de gaïac sur laquelle on applique un échantillon de selles. La réaction positive due à l'activité peroxydasique de l'hémoglobine apparaît avec une coloration bleue. Etant donné que ce test dépiste l'activité peroxydasique ou pseudoperoxydasique dans les selles, il n'est pas spécifique pour l'hémoglobine humaine. Certains aliments, comme les navets, raifort, peuvent induire des faux positifs ou des faux négatifs (par ex. vitamine C). La procédure de réhydratation du test permet d'en augmenter la sensibilité mais au détriment de la spécificité qui diminue. Cela entraîne en conséquence la réalisation d'un nombre plus important de coloscopies. Une sensibilité de 40% et une spécificité allant de 96% à 98% ont été relevés pour un FOBT réalisé seul et sans réhydratation. En cas de réhydratation la sensibilité varie entre 50% et 60% et la spécificité se situe autour de 90%. L'Hémocult II Sensa est plus sensible et spécifique que l'Hémocult II. Il a l'avantage de ne demander aucune restriction alimentaire (avant la réalisation du test) mais il est beaucoup plus coûteux que l'Hémocult II. En plus, très peu de données ont été publiées à propos de son efficacité. Hemeselect est un test immunochimique pour l'hémoglobine humaine qui a été développé pour essayer

d'améliorer la performance de l'Hémocult II. Les résultats d'une étude prospective qui a évalué la performance des trois tests FOBT montrent que Hemeselect ainsi que la combinaison de test où l'Hemeselect est utilisé pour confirmer les résultats positifs du test Hémocult II, améliore la performance par rapport à l'Hémocult II seul. En général un test de FOBT est bien accepté par le patient car il est non invasif, au contraire de la coloscopie qui n'est pas bien tolérée.

2. Sigmoidoscopie souple :

La sigmoidoscopie souple utilise généralement un endoscope de 60 cm. Cette technique a l'avantage d'être un examen court (environ 10 minutes) et sans anesthésie. Il ne demande par ailleurs qu'une préparation simple (lavement évacuateur). La sigmoidoscopie souple permet l'exérèse des polypes visualisés. Elle a l'inconvénient de ne pas être toujours bien supportée par les sujets, de ne permettre que l'examen d'une partie du colon avec par conséquent un nombre important de lésions qui peuvent être ratées.

3. Coloscopie :

La coloscopie est le seul examen qui permet de visualiser théoriquement la totalité du colon et du rectum, et de réaliser une exérèse et une biopsie des tumeurs observées. Elle est de ce fait considérée comme la technique de référence. C'est une technique d'exploration de la paroi interne du rectum et du côlon au moyen d'un endoscope introduit par l'anus. Il est difficile de déterminer avec certitude les performances diagnostiques de la coloscopie car il n'existe pas de technique plus efficace à laquelle elle pourrait être comparée. A l'heure actuelle la coloscopie reste une technique diagnostique bien qu'elle soit souvent évoquée à tort comme une méthode de dépistage.

4. Lavement baryté :

En double contraste Le lavement baryté en double contraste tend à remplacer le lavement baryté simple car il offre de meilleures performances diagnostiques. Cette technique a été évoquée comme méthode de dépistage mais jusqu'à présent il n'y a pas de preuves provenant d'études contrôlées prouvant son efficacité. La préparation pour ce test est similaire à celle de la coloscopie. Du baryum suivi par de l'air est insufflé dans le colon. Il s'agit toutefois d'une procédure sans danger. La perforation est extrêmement rare. La détection d'une lésion polypoïde ou d'une masse cancéreuse doit être suivie par une coloscopie afin de confirmer la présence de véritables lésions, d'effectuer une biopsie et d'exciser les lésions si possible. C'est un examen moins sensible que la coloscopie pour la détection des polypes. Cette technique détecterait surtout les adénomes avancés et les cancers

C. Méthodes de dépistage du CCR dans la population à risque moyen

	Sang occulte	Sigmoïdoscopie	Colonoscopie	Colo-CT
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Simple • Acceptation • Prix 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible pour le côlon gauche • Pas de sédation 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Biopsie/polypectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible pour polype > 1 cm • Non invasif
Désavantages	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité faible pour les polypes • Nécessite une colonoscopie si positif • A répéter 1 x/an 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne dépiste pas les cancers et polypes du côlon droit 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive • Acceptation • Préparation 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopie si positif • Sensibilité non connue pour les polypes plans • Irradiation • Préparation
Coût	<ul style="list-style-type: none"> • Faible 	<ul style="list-style-type: none"> • Intermédiaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Haut 	<ul style="list-style-type: none"> • Haut • Coût associé au bilan pour des lésions extra-coliques

Figure 09 : différents tests disponibles pour le dépistage du CCR

Catégorie de risque	Caractéristiques des polypes (histologie, critères additionnels)	Intervalle pour la colonoscopie de surveillance après résection d'un polype	Intervalle pour la colonoscopie de suivi après colonoscopie sans polype
I	Adénome tubulaire <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 polypes et • Taille ≤ 1 cm et • Aucune dysplasie sévère et anamnèse familiale négative 	5 ans	Arrêt de la surveillance
II	Adénome tubulaire <ul style="list-style-type: none"> • > 2 polypes <i>ou</i> • Taille > 1 cm <i>ou</i> • Dysplasie de haut grade <i>ou</i> • Anamnèse familiale positive (1^{er} degré de parenté) 	3 ans	5 ans
	Adénome (tubulo-)villeux <i>ou</i> adénome dentelé <ul style="list-style-type: none"> • Tout nombre ou toute taille • Tout type de dysplasie 		
III	Carcinome au sein d'un adénome (polype dit malin) <ul style="list-style-type: none"> • Polypectomie endoscopique complète et • Limite de résection histologiquement saine et • Différenciation G1-2 et • Aucune invasion des veines et des lymphatiques 	≤ 3 mois pour le contrôle du lieu de résection, puis à 3 ans	5 ans
IV	Carcinome au sein d'un polype (polype dit malin) <ul style="list-style-type: none"> • Polypectomie endoscopique incomplète <i>ou</i> • Limite de résection histologiquement maligne <i>ou</i> • Différenciation G3 <i>ou</i> • Invasion veineuse ou lymphatique manifeste 	<i>La résection chirurgicale est absolument indiquée</i>	
Au niveau du rectosigmoïde et de taille ≤ 1 cm		Aucune surveillance	
<p>Ces conditions sont valables uniquement lors d'une colonoscopie complète avec préparation optimale et résection complète des polypes, récupération de ceux-ci et analyse histologique. En cas de résection par fragments ou de doute sur la résection totale de polypes sessiles, il est recommandé d'effectuer une endoscopie de contrôle du site de résection dans les trois mois. Ces directives sont valables uniquement en l'absence d'indice en faveur d'un syndrome héréditaire (FAP, HNPCC) ou autre situation majorant le risque de CCR (maladies inflammatoires de l'intestin, acromégalie, etc.).¹⁹</p>			

Figure 10 : niveau de risque des polypes et leur surveillance appropriée

La présence de plusieurs parents de premier degré ou d'un parent de premier degré avec un adénome ou un CCR diagnostiqué avant 60 ans, augmente de quatre fois le risque de développer un CCR comparé à la population à risque moyen. Les recommandations pour la surveillance de ces sujets figurent dans le tableau :

Anamnèse familiale	Augmentation de CCR	Recommandation du risque
Un seul parent de premier degré avec CCR ou adénome à ou après 60 ans	2x par rapport à la population générale	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopie de dépistage à 50 ans • Surveillance par colonoscopie tous les 10 ans si colonoscopie négative
Un seul parent de premier degré avec CCR ou adénome avant 60 ans ou plusieurs parents de premier degré avec CCR ou adénome	4x par rapport à la population générale	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopie de dépistage au plus tard à 40 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic chez le parent atteint • Surveillance par colonoscopie tous les 5 ans

figure 11 : recommandations de surveillance de CCR en cas d' antécédents familiaux

Une colonoscopie est indiquée chez tout sujet qui remplit les critères d'Amsterdam ou de Bethesda . L'HNPCC est aussi associé à d'autres tumeurs qui nécessitent un dépistage spécifique . La surveillance par colonoscopie débute entre 20 et 25 ans (jusqu'à 40 ans une colonoscopie tous les deux ans, puis annuellement).

Critères d'Amsterdam II

- Trois membres de la famille doivent être atteints de CCR ou avoir un cancer associé à un syndrome de Lynch: cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou rénal
- Un membre de la famille doit être un parent de premier degré des deux autres
- Au moins 2 générations successives doivent être atteintes
- Au minimum une tumeur doit être diagnostiquée avant 50 ans
- En cas de CCR, une FAP doit être exclue
- Le CCR doit être confirmé histologiquement

Guidelines de Bethesda révisés

1. CCR diagnostiqué avant 50 ans
2. Présence de CCR synchrone, métachrone ou d'une tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge
3. CRC avec instabilité microsatellite (MSI-H) diagnostiqué avant 60 ans
4. Patient avec CCR et parent de premier degré avec une tumeur associée au syndrome de Lynch dont une des tumeurs diagnostiquée avant 50 ans
5. Patient avec CCR avec minimum 2 parents de premier ou deuxième degré avec tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge

Figure 12 : critères d'Amsterdam / Bethesda

Le dépistage génétique est indiqué chez toutes les familles atteintes de FAP, AFAP et HNPCC. Le test génétique permet d'identifier les sujets porteurs du gène et qui ont besoin d'une surveillance endoscopique. En cas de HNPCC et un test génétique négatif, tous les membres d'une famille qui remplissent les critères d'Amsterdam ou de Bethesda doivent se soumettre à une surveillance endoscopique.

Cancer	Risque de développer un cancer lors de HNPCC au cours de la vie (en %)	Risque de développer un cancer dans la population générale au cours de la vie (en %)
CCR	80%	5-6%
Endomètre	60%	2-3%
Estomac	13%	1%
Ovaires	12%	1-2%
Intestin grêle	1-4%	0,01%
Vessie	4%	1-3%
Cerveau	4%	0,6%
Reins	3%	1%
Voies biliaires	2%	0,5%

Figure 13 :tumeurs associés a l HNPCC et risque de cancérisation

Maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)

La probabilité cumulée de développer un CCR en cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) ou de maladie de Crohn colique est de 2% après deux ans de maladie, de 8% après 20 ans et 18% après 30 ans. Les facteurs de risque sont : la durée, l'étendue, la sévérité de la maladie et l'association avec une cholangite primaire sclérosante (CPS). Les recommandations de surveillance sont résumées dans le tableau.

Durée évolution	Pancolite dans la colite ulcéreuse Colite dans la maladie de Crohn	Colite gauche dans la colite ulcéreuse
De 8 à 15 ans	Tous les 2 ans	
De 15 à 20 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
> 20 ans	Annuelle	Annuelle

CAVE: en cas de cholangite primaire sclérosante associée, un screening endoscopique annuel est indiqué. Tous les patients doivent être informés qu'en présence de dysplasie, une colectomie est recommandée. En présence de dysplasie de haut grade, un cancer est retrouvé dans 42% des cas à l'analyse de la pièce de colectomie, et dans 9% en cas de dysplasie de bas grade.

Figure 14 : rythme de surveillance de CCR en cas de MICI

v. Facteurs de risque

Un facteur de risque est quelque chose, comme un comportement, une substance ou un état, qui accroît le risque d'apparition d'un cancer. La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque, mais il arrive que le cancer colorectal apparaisse chez des personnes qui ne présentent aucun des facteurs de risque décrits. La plupart des personnes qui reçoivent un diagnostic de cancer colorectal ont plus de 50 ans, et le risque s'accroît avec l'âge. Plus d'hommes que de femmes sont atteints du cancer colorectal. Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas.

A. Facteurs exogènes :

Alimentation : riche en graisse, en viande, charcuteries (formation de stéroïdes carcinogènes à partir des composants alimentaires) et pauvre en fibres végétales ; Les hypothèses avancées suggèrent que les aliments et nutriments agissent de manière spécifique et variable suivant la localisation colique. Ainsi, les fibres qui sont dégradées dans côlon entraînent une acidification du milieu et une inhibition des enzymes de transformation des acides biliaires primaires en secondaires. Cette action s'exerce principalement sur le côlon droit. L'action anti-oxydante des vitamines A, C et E agit principalement sur la muqueuse du côlon transverse et du côlon gauche. Le calcium, en se fixant aux sels biliaires, les transforme en savons insolubles avec une action pro-inflammatoire sur le côlon droit principalement.

. Alcool et Tabac : L'usage du tabac accroît le risque de cancer colorectal. Le risque augmente selon la durée du tabagisme et la quantité fumée. Les personnes qui boivent 45 g (environ 3 consommations) d'alcool par jour présentent 1,5 fois plus de risque de cancer colorectal que les non-buveurs. L'alcool fait augmenter le risque à la fois chez l'homme et chez la femme, bien que l'effet semble plus marqué chez l'homme

Obésité et l'exercice physique insuffisant : la sédentarité et le surpoids sont deux facteurs de risque identifiés. A l'inverse, une activité physique régulière est un facteur protecteur. .

L'obésité induit un état inflammatoire chronique (augmentation des taux sanguins de facteurs pro inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive) ainsi que de la leptine, qui favorisent la prolifération cellulaire ;

L'acromégalie : Chez un homme ou une femme ayant une acromégalie, le risque d'adénome et de cancer colorectal est multiplié par 2 à 3. Les mécanismes en jeu sont liés à la sécrétion en excès d'hormone de croissance (somathormone) qui stimule la production du facteur de croissance IGF1 et la prolifération cellulaire

Exposition aux rayonnements ionisants : Les personnes qui ont été exposées aux rayonnements ionisants, présentent un risque accru d'être atteintes d'un cancer colorectal, en particulier d'un cancer du côlon. Les personnes ayant été traitées par radiothérapie pour un cancer antérieur présentent un plus grand risque de cancer colorectal

B. Facteurs endogènes :

a. **Polypes adénomateux** : Les cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome (80 % des cas), généralement sous la forme d'un polype. Le risque de dégénérescence dépend de :
• Type histologique : Villeux > Tubuleux
• Degré de dysplasie : dysplasie de haut grade +++
• Taille : le risque augmente à partir de 1 cm
• Forme : base sessile, polype plan

b. **Facteurs génétiques** :

a) *Les polyposes* :

*La Polypose Recto-colique Familiale (PAF) : C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, liée le plus souvent à la mutation du gène APC (adenomatous polyposis coli) situé sur le chromosome 5. Elle est responsable de 1 % des cancers colorectaux. Elle est caractérisée par des polypes disséminés, plus de 100 dans le côlon. La dégénérescence est inéluctable en l'absence de traitement chirurgical préventif. Celle-ci est caractérisée par l'âge de survenue inférieur à 40 ans et par sa plurifocalité. D'autres formes de PAF atténuées peuvent exister.
• Le Syndrome de Gardner associe des tumeurs osseuses et cutanées à des polypes.
• Le Syndrome de Turcot associe des tumeurs du système nerveux central et des polypes.

*Le Syndrome de Peutz-Jeghers associe des pigmentations péri-orificielles et des polypes hamartomateux.

b) Le syndrome de Lynch ou syndrome de cancer colique familial sans polypose :

Il s'agit de CCR héréditaire à transmission autosomique dominante avec forte pénétrance. Il est responsable de 1 à 5 % de tous les CCR. Il survient volontiers chez le jeune (vers 45 ans) et s'associe à d'autres cancers (ovaire, utérus, appareil urinaire). Il est suspecté à l'anamnèse par les critères d'Amsterdam : ✓Trois cas ou plus de CCR histologiquement prouvés dans les antécédents familiaux, dont un lié au premier degré avec les deux autres. ✓CCR touchant au moins deux générations. ✓Au moins un cas de CCR est diagnostiqué avant 50 ans La confirmation est faite par des examens complémentaires génétiques.

c) . Maladies inflammatoires cryptogénétiques

● La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) : le risque de dégénérescence augmente avec l'âge, l'étendue (pancolite) et l'ancienneté de la maladie (après 10 ans d'évolution). ● La maladie de Crohn: peut également dégénérer après une longue évolution.

C. Autres facteurs de risque possibles :

L'amiante représente un groupe de minéraux naturels. L'amiante est reconnu comme étant carcinogène. Une exposition prolongée et fréquente à l'amiante pourrait causer le cancer colorectal.

La fibrose kystique est un trouble génétique affectant les glandes qui fabriquent du mucus et de la sueur, ce qui risque donc de nuire au fonctionnement des poumons et du tube digestif. Une vaste étude dans laquelle on a suivi des personnes atteintes de fibrose kystique pendant 20 ans a démontré que ces personnes pourraient présenter un risque accru de cancer colorectal.

D. L'importance relative de ces facteurs varie selon les cas et l'on décrit classiquement 3 niveaux de risque :

1. Risque moyen

Ce niveau est défini comme étant celui des hommes et des femmes de plus de 50 ans, sans facteur de prédisposition connu. 80 % des CCR surviennent dans un tel contexte. Dans ce cas, le rôle essentiel des facteurs environnementaux (hygiène de vie, aspirine, anti-inflammatoires, Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause), principalement de l'alimentation

2. Risque élevé

Les personnes concernées ont un risque 1,5 à 5 fois supérieur au risque moyen. Ce risque élevé est la conséquence soit d'une prédisposition génétique en cas d'antécédent familial de CCR ou d'adénome chez un parent proche (père, mère, frère, sœur), soit d'une inflammation chronique en cas de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn après de nombreuses années d'évolution. Ce contexte de sur-risque n'est présent que dans moins de 20 % des CCR.

3. Risque très élevé

Un tel niveau de risque n'est atteint que lors de maladies héréditaires rares : Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et Syndrome de Lynch. 80 à 100 % des personnes atteintes auront un CCR au cours de leur vie. Dans ces maladies, la prédisposition génétique joue un rôle quasi exclusif. Ces 2 maladies ne sont responsables que de 2 à 3 % des CCR.



Figure 15 : niveaux de risque du CCR

VI. Anatomie-pathologique des cancers colorectaux

Les cancers colorectaux (CCR) sont représentés dans la grande majorité (95%) par les adénocarcinomes, les autres types histologiques comme les lymphomes, les tumeurs neuro endocrines, les tumeurs stromales étant beaucoup plus rares. La classification de l'OMS (2019) individualise les adénocarcinomes (NOS, No Other Specified), qui sont gradés en bas et haut grade, et des formes histologiques particulières dont l'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux), le carcinome à cellules en «bague à châton» et le carcinome médullaire. L'aspect histologique assez caractéristique et le profil immuno-histochimique particulier, permettent de différencier le CCR des autres carcinomes en cas de métastases hépatiques révélatrices. Les facteurs histo-pronostiques les plus déterminants sont le niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi, l'extension ganglionnaire et le caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale (limites proximale, distale et circonférentielle). La classification pTNM reste le «Gold-standard», pour l'évaluation du pronostic.

A. Aspects macroscopiques

Ils sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique, la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) :

- À droite, la tumeur tend à être végétante peu ulcérée, souvent volumineuse ,



Figure 16: Tumeur exophytique, bourgeonnante de 5×5cm à surface villose située sur la limite de résection distale ; polype d'aspect framboisé à large pédicule.

-Au niveau du colon transverse et descendant, le carcinome est infiltrant et ulcéré, rapidement sténosant, en virole .

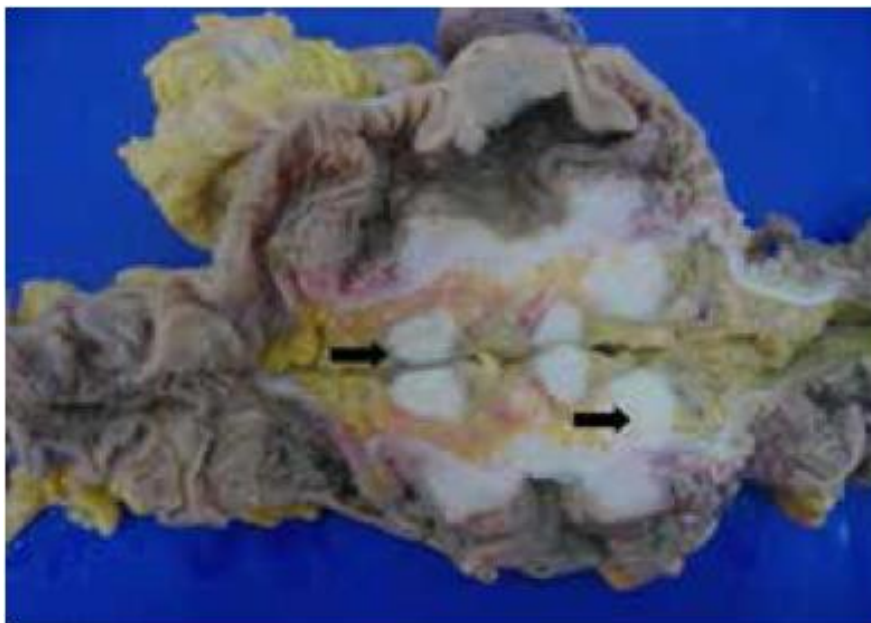


Figure 17: Tumeur ulcéro-infiltrante ; présence dans la graisse péri-colique de nombreuses adénopathies tumorales blanchâtres.

-Le carcinome rectal forme fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale.

B. Aspects histo-pathologiques

- Types histologiques :

1. Adénocarcinomes :

La majorité des CCR sont des adénocarcinomes. L'adénocarcinome est défini comme une tumeur épithéliale maligne exhibant une différenciation glandulaire ou mucineuse.

L'invasion est définie par l'infiltration de la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosæ .

Histologiquement, l'adénocarcinome correspondant à une prolifération néoplasique maligne plus ou moins différenciée, d'architecture tubulo-papillaire ayant envahi la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae. Les cellules sont cylindriques, hautes, leur pôle apical présente des microvillosités, la sécrétion est variable, souvent diminuée, voire absente.

La lumière des glandes contient souvent des débris cellulaires, la présence de nécrose dans la lumière , serait assez spécifique des adénocarcinomes colorectaux et permet d'évoquer l'origine colorectale en cas de métastase hépatique.

Le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkuhnien +++ souvent de type NOS (sans autre spécificité)

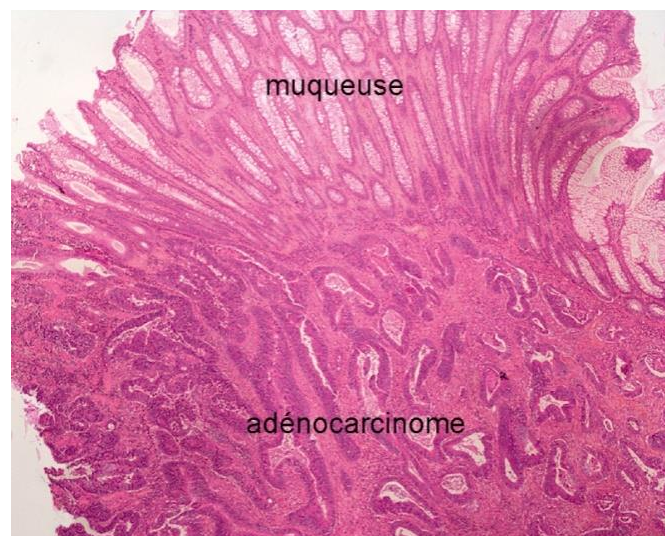


Figure 18 : Microscopie : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse

Mais d'autres sous-types histologiques sont décrits:

. Adenocarcinome mucineux/carcinome colloïde muqueux :

C'est le sous-type le plus fréquent (5 à 20 %), il est défini par la présence de plus de 50 % de mucine extracellulaire de la surface tumorale, il est peu différencié, de haut grade et souvent de type MSI-High. Il répond mal au traitement systémique en situation métastatique

2. Carcinomes

a) Carcinome à cellules en bague à chaton

Il représente moins de 1 % de tous les CCR, il est défini par la présence d'au moins 50 % de cellules en bague à chaton : cellule muco-sécrétante avec une large vacuole de mucine intracytoplasmique repoussant le noyau aplati à l'un des pôles cellulaires.

Il est aussi de haut grade, et de pronostic sombre, découvert souvent à un stade tardif métastatique.

La tumeur infiltre la paroi, épargnant relativement la muqueuse, ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies.

Il existe une association fréquente avec le syndrome de Lynch et une forte incidence de MSI.

b) Carcinome médullaire

Caractérisé par un aspect organoïde pseudo-endocrinien, en nids, travées ou massifs de cellules monomorphes, à noyau vésiculeux, fortement nucléolé, et un cytoplasme abondant éosinophile. Le stroma est particulier, type « Crohn-like » riche en lymphocytes. Cette forme est fréquemment MSIHigh, souvent combinée à une mutation BRAF

Il a un bon pronostic malgré le caractère indifférencié.

c) -Carcinome indifférencié

Variante rare, où manquent les signes de différenciation

3. Tumeurs non épithéliales malignes :

Sarcomes :

Ce sont des tumeurs mésoenchymateuses malignes rares (0,09% des cas) se présentant essentiellement sous forme de léiomyosarcome affectant plus le rectum que le côlon. Il atteint aussi bien l'homme que la femme à un âge moyen de 56 ans. Il s'agit d'une masse sous muqueuse à développement intra-luminal, de consistance ferme dans 70% et ulcérée dans 40 % des cas. La symptomatologie est identique à celle de l'adénocarcinome.

Mélanomes malins :

C'est une tumeur maligne rare. Elle se développe à partir des mélanocytes de la région anorectale. C'est la troisième localisation du mélanome malin après le mélanome cutané et oculaire..

Lymphomes malins :

Les lymphomes primitifs du tube digestif représentent la première localisation extra ganglionnaire des lymphomes malins non hodgkiniens (30 à 40%). - Les variantes histologiques des lymphomes sont :

- **Lymphomes de MALT colorectaux:** peuvent se produire en tant qu'une masse solitaire ou nodulaire du caecum ou du rectum. Les colorectaux sont de bas grade ressemblent à ceux de l'intestin grêle et moins importantes que ceux de l'estomac..
- **Lymphomes du Manteau :** se présente comme de multiples polypes sous muqueux diffus avec parfois des centres germinatifs résiduels..
- **Lymphome de Burkitt, lymphome de Burkitt like, lymphome B à grandes cellules**

C. Grading

Le grading des CRC est basé sur leur degré de différenciation, qui est défini par le pourcentage des formations glandulaires. Les carcinomes mucineux et les carcinomes à cellules en bague à chaton sont peu différenciés. L'OMS a adopté en 2000 un système de grading en 4 grades:

- Grade 1: Adénocarcinome bien différencié : la tumeur est composée de plus de 95 % de glandes

-Grade 2: Adénocarcinome moyennement différencié: composé de 50-95 % de glandes,

- Grade 3: Adénocarcinome peu différencié: avec 5-50 % de glandes,

- Grade 4: Carcinome indifférencié : présence de moins de 5% de glandes.

*Bas grade auparavant adénocarcinome bien et moyennement différencié,

*Haut grade: ou carcinome peu différencié.

Le grading doit se baser sur la composante la moins différenciée.

Le grade est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique. Les tumeurs de haut grade ont un mauvais pronostic

D. Immunophénotype

Les CCR primitifs et/ou métastatiques peuvent être différenciés des autres carcinomes par l'expression en immuno-histochimie par : ACE (Antigène carcino-Embryonnaire) (+), β -caténine (marquage nucléaire +), cytokeratine 20 (+), et négativité pour la cytokeratine 7. Le CDX2 est utile pour les distinguer des carcinomes non intestinaux.

A noter que les CCR sporadiques MSI (+) peuvent ne pas exprimer CK20 ou β -caténine.

Les protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) sont normalement exprimées dans les CCR (positivité nucléaire). Il y a une perte de leur expression dans les tumeurs MSI.

E. Extension

1. Extension locorégionale :

Elle se fait dans les 3 sens :

* En profondeur : la tumeur envahit successivement les autres couches de la paroi rectocolique jusqu'à la séreuse, puis les organes de voisinage. Cette infiltration est à la base des classifications histopronostiques.

* La propagation latérale vers les parois pelviennes s'observe surtout pour les tumeurs du rectum sous péritonéal. La mesure de cette extension tumorale latérale est définie par la clearance latérale : c'est la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la section chirurgicale.

* Horizontale circonférentielle : formant une tumeur circonférentielle avec risque de sténose et donc d'occlusion.

* Longitudinalement: l'extension en hauteur est faible et revêt une importance thérapeutique considérable. Elle permet de définir les marges de résection chirurgicale.

2. Extension lymphatique :

Elle se fait de proche en proche à partir des ganglions sans saut de relais. Un nombre de ganglions au moins de 12 est recommandé pour une bonne évaluation du statut d'envahissement ganglionnaire.

3. Extension hématogène (par voie portale) :

Elle aboutit aux métastases :

Il s'agit surtout de métastases hépatiques (le foie droit et plus souvent envahi que le foie gauche) puis viennent les localisations pulmonaires, osseuses, péritonéales et cérébrales.

F. Stadification du cancer colorectal

La stadification du CCR repose sur la définition de l'«Union for International Cancer Control » (UICC). ; Lors du diagnostic, il convient dans la mesure du possible de réaliser une coloscopie complète afin d'exclure des cancers secondaires. Si cela s'avère impossible en raison d'une sténose, la coloscopie est réalisée après l'opération. Une tomodensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen est essentielle pour la stadification de la tumeur, et elle permet d'évaluer l'extension de la tumeur primaire, une possible invasion des organes avoisinants, ainsi que la présence de ganglions lymphatiques hypertrophiés ou de métastases à distance. L'examen permet d'identifier les métastases hépatiques avec une valeur prédictive positive de 96% ainsi que les métastases pulmonaires avec une valeur prédictive positive de 99%. En cas d'incertitudes, il est possible de recourir par la suite à d'autres modalités d'imagerie, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie avec produits de contraste hépato spécifiques ou la tomographie par émission de positons couplée à la TDM (TEP-TDM). Le principal marqueur tumoral est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), qui devrait être déterminé avant l'intervention. Cette glycoprotéine n'est pas présente dans la muqueuse colique normale, alors qu'elle est fortement exprimée dans les cancers coliques. L'ACE n'est pas adapté comme paramètre de dépistage, mais son élévation après résection du CCR peut toutefois indiquer une récurrence de la tumeur.

Pour le cancer rectal, la hauteur du pôle inférieur de la tumeur est en outre déterminée au moyen d'un rectoscope rigide. En plus, une IRM du bassin et/ou une échographie

endorectale devrait être réalisée par un examinateur expérimenté afin d'évaluer la profondeur de l'infiltration tumorale ainsi que les ganglions lymphatiques locorégionaux.

Tableau 01:Stadification du cancer du côlon d'après l'UICC («Union for International Cancer Control»).

Stade	Tumeur primaire	Statut des ganglions lymphatiques (GL)	Métastases à distance
	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–2	N1 (1–3 GL touchés)	M0
	T1	N2a (4–6 GL touchés)	M0
IIIB	T3–4	N1 (1–3 GL touchés)	M0
	T2–3	N2a (4–6 GL touchés)	M0
	T1–2	N2b (≥7 GL touchés)	M0
IIIC	T4a	N2a (4–6 GL touchés)	M0
	T3–T4a	N2b (≥7 GL touchés)	M0
	T4b	N1–2	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a (dans un organe)
IVB	Tout T	Tout N	M1b (dans plus d'un organe ou dans le péritoine)

T Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et périrectaux non péritonéalisés
T4	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
N Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodule(s) tumoraux, c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2a	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M Métastases à distance	
M0	Pas de métastases à distance
M1a	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional)
M1b	Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

Tableau 02 : 7ème classification TNM pour les CCR. Pour évaluer l'étendue d'un cancer colorectal, trois critères sont pris en compte : la taille et la profondeur de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints (N) et la présence ou non de métastases (M) [Sobine et al, 2010].

VII. La carcinogénèse colorectale

Les cellules de la muqueuse digestive, et en particulier les cellules de la muqueuse colorectale, ont un taux de prolifération élevé aboutissant au renouvellement de l'épithélium en 3 à 6 jours. Plusieurs milliards de cellules sont ainsi renouvelées, ce qui représente autant de divisions cellulaires, de réplication de l'ADN, et donc d'erreurs de réplifications réparées, ou non, par des systèmes multiples en général très efficaces. Ces anomalies de réplication sont en général sans conséquences. Cependant, lorsqu'elles touchent des gènes importants dans le contrôle du fonctionnement cellulaire, elles peuvent

être le point de départ d'un processus de carcinogénèse. La carcinogénèse colorectale résulte de l'acquisition par les cellules de l'épithélium colorectal d'anomalies génétiques aboutissant à une dérégulation de la prolifération et de la mobilité/invasivité des cellules . Ces anomalies génétiques sont acquises de façon progressive, ce qui a permis de définir des séquences d'apparition de mutations.

A. Génétique et cancer du côlon

Classiquement, il a été identifié trois voies initiatrices de la cancérogénèse colorectale.

1. L'instabilité chromosomique : cancers LOH+

C'est le mécanisme moléculaire de cancérogénèse le plus fréquent dans le cancer colorectal : il concerne 80 à 85% des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon prononcée au cours de la PAF . Ces cancers sont appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty) ou MSS (Microsatellite Stability) ou CIN (Chromosomal Instability).

Les cellules cancéreuses ont un contenu anormalement élevé en ADN (hyperploïdie), des pertes chromosomiques fréquentes (17p, 18q et 5q) et des mutations fréquentes des gènes APC, p53 et K-RAS . Plus récemment, plusieurs études ont décrit des mutations dans le domaine exonucléase de l'ADN polymérase .

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur garde barrière . Sa mutation constitutionnelle est responsable de la PAF . La mutation de ce gène est précoce dans le développement du cancer colorectal : son inactivation entraîne une prolifération accrue des cellules de l'épithélium colique.

La mutation du gène KRAS est elle aussi précoce dans la séquence adénomecancer.

Il s'agit d'un oncogène et sa mutation activatrice entraîne une augmentation de l'activité cellulaire avec transformation d'une hyperprolifération des cellules épithéliales en adénome .

Le gène suppresseur de tumeur TP53 code pour la protéine p53 dont le rôle est celui de « gardien du génome ». Elle bloque le cycle cellulaire, permettant la réparation des lésions de l'ADN, et induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées . Sa mutation inactivatrice est plus tardive dans le développement du cancer colorectal autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples .

2. L'instabilité microsatellitaire

Ce mécanisme moléculaire de cancérogénèse concerne ≈15% des cancers colorectaux sporadiques et est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de Lynch . Ces cancers sont appelés RER+ (replication error) ou MSI (microsatellite instability).

Les cellules cancéreuses ont typiquement un contenu en ADN normal (diploïdie), ont rarement des pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR.

Les gènes MMR codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose .

La mutation ou la méthylation de la région promotrice des gènes MMR induit une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler, préférentiellement au niveau des microsatellites, régions du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication.

La cellule acquiert un phénotype hypermutateur qui prédispose à la survenue de mutations dans certains oncogènes (gène pro-apoptotique BAX) ou gènes suppresseurs de tumeurs (gène du récepteur de type II du TGF-β .

La chronologie des mutations des cancers MSI est mal connue : la mutation du récepteur de type II du TGF-β apparaît la plus précoce.

Au plan clinique, les cancers MSI sont plus souvent localisés dans le côlon proximal (transverse et droit). Les cancers de phénotype MSI ont un meilleur pronostic et une moindre sensibilité à la chimiothérapie par le 5-FU que les cancers de type MSS (microsatellite stability).

Les cancers colorectaux peuvent être classés en 3 groupes selon le degré d'instabilité des microsatellites :

- les cancers MSI-H ont un haut niveau d'instabilité,
- les cancers MSI-L ont un faible niveau d'instabilité¹⁵
- les cancers MSS n'ont pas d'instabilité.

Les cancers MSI-H ont un meilleur pronostic spontané que les cancers MSI-L et MSS dans les stades 2 et 3 mais pas dans les stades 4 . Ils sont associés à un moindre risque de métastases

3. L' hyperméthylation des îlots CpG

D'autres mécanismes d'altérations de l'ADN sont impliqués dans la carcinogenèse du côlon. Le principal est la méthylation des îlots CpG (Cytosine phosphate Guanosine) dans la région promotrice de gènes suppresseurs de tumeur. L'hyperméthylation entraîne la désacétylation des histones ainsi qu'une condensation de la chromatine empêchant la transcription active du gène suppresseur de tumeur . Ce faisant, l'absence du gène suppresseur de tumeur permet de franchir un pas de plus dans la cascade d'évènement induisant la formation du cancer colorectal. Les gènes impliqués dans ce phénomène sont divers et incluent autant les gènes de faibles pénétrances que de fortes pénétrances . L'hyperméthylation des promoteurs est un phénomène très répandu dans le cancer colorectal. Plus d'une trentaine de gènes ont jusqu'à maintenant été identifiée comme étant porteur de cette aberration épigénétique.

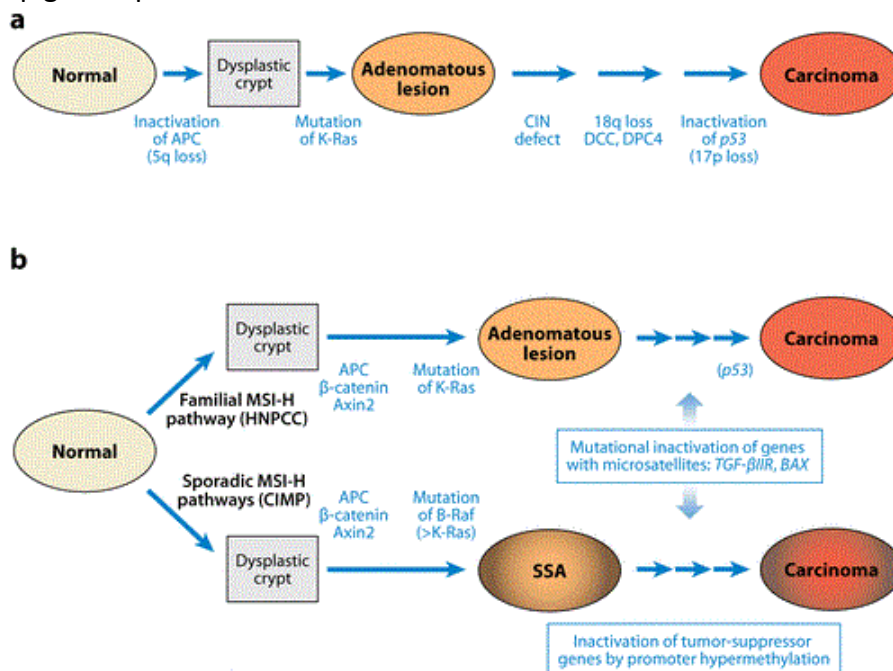


Figure 19 : Modèle génétique du CCR (d'après Fearon 2011)

B. Les voies moléculaires impliquées

1. Le gène APC ou la voie Wnt/ β -caténine

La mutation du gène APC est l'évènement le plus précoce de la cancérogenèse colorectale.

L'inactivation de ce gène intervient dans 70 à 80 % des cancers sporadiques et dans 100 % des cas de cancers héréditaires de type PAF .

Le gène APC est un gène suppresseur de tumeurs localisé sur le chromosome 5q et qui code pour une protéine de 300 kDa . Cette protéine est impliquée dans de nombreuses voies moléculaires essentielles au bon fonctionnement de la cellule. Elle régule la β -caténine et contrôle l'activation de nombreux gènes dont certains interviennent dans la prolifération cellulaire, le maintien de l'intégrité du cytosquelette de la cellule et joue un rôle dans l'instabilité chromosomique .

La voie Wnt est une des voies de signalisation majeure dans le processus d'embryogenèse et de cancérogenèse . Dans le cas du processus normal de développement, l'activation des récepteurs frizzled par la fixation du ligand Wnt conduit à la phosphorylation de la protéine Dishevelled qui, par son association à l'axine, empêche la GSK3 β de phosphoryler ses substrats dont la β - caténine, qui sera alors transloquée dans le noyau où elle s'associe aux facteurs de transcription TCF/LEF pour activer la transcription de gènes cibles (C-myc, Cycline D1 ou C-jun, MMP7, PPAR δ) . En l'absence du ligand Wnt, la GSK3 β phosphoryle la β -caténine dans le complexe axine/APC, qui sera ubiquitinylée et dégradée par le protéasome. Dans les cancers, la voie Wnt peut être activée en absence du ligand par la mutation de gènes codant pour les protéines de cette voie. Le plus souvent, il s'agit de l'inactivation par mutation du gène APC induisant la synthèse d'une protéine APC tronquée incapable d'interagir et de neutraliser la β -caténine et/ou l'Axine. Mais dans 15% des tumeurs sporadiques ayant une protéine APC intacte, il peut aussi s'agir de mutations au niveau de séquences répétées du gène de l'Axine, celles activatrices, dans l'exon 3 du gène codant pour la β -caténine (CTNNB1) au niveau des sites de phosphorylation ou de TCF4 .

2. Voie du TGF- β

Au niveau cellulaire, la voie de signalisation du TGF- β est impliquée dans différents processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation, la migration et l'invasion, l'adhésion et l'apoptose .La liaison du TGF- β à son récepteur TGFBRII permet le recrutement et l'activation par phosphorylation du récepteur de type I. En fonction du ligand initial, le récepteur activé phosphoryle des protéines SMAD (SMAD 2 et 3 / SMAD 1, 5 et 8) et les phospho- SMAD s'associent à SMAD4 . Les complexes formés sont transloqués dans le noyau où ils induisent la transcription de gènes cibles.

Certains gènes cibles de la voie TGF- β sont des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire comme CDKN1A (p21), CDKN1B (p27) et CDKN2B (p15). Leurs activations entraînent l'arrêt de la croissance cellulaire. Dans l'épithélium intestinal normal, TGF- β joue un rôle suppresseur de tumeur en inhibant la prolifération cellulaire, l'invasion et les métastases et en induisant l'apoptose.

Cependant, à des stades tardifs de la carcinogenèse colorectale, le TGF- β joue le rôle de promoteur tumoral et est hautement exprimé .

La mutation la plus fréquemment retrouvée est celle du récepteur II au TGF- β .

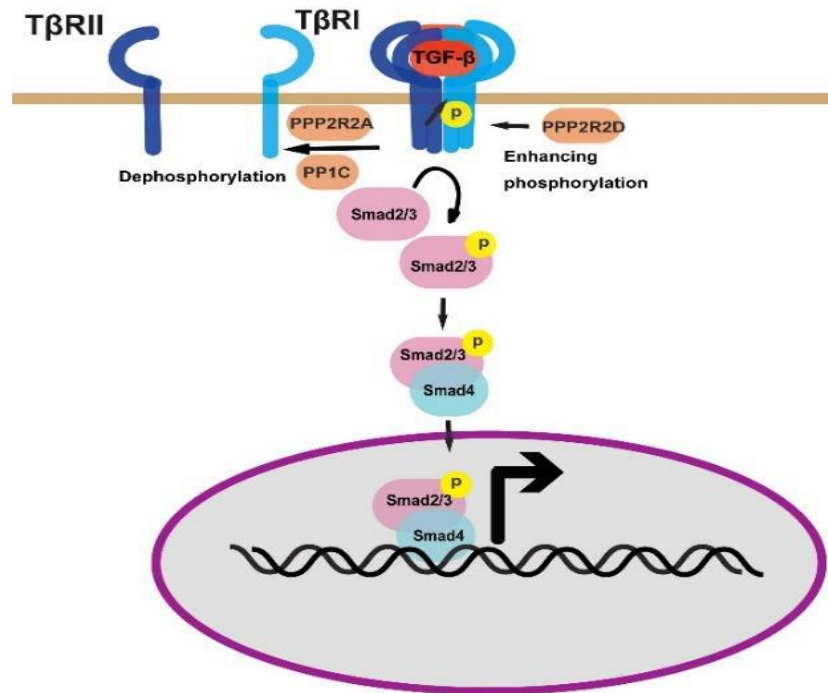


Figure 20 : Phosphorylation des récepteurs TGF-β (d'après Huang et Chen 2012)

3 . Voie TP53

Le gène TP53 suppresseur de tumeur situé en 17p est inactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles dans 60 à 80% des cancers colorectaux CIN. Les mutations de ce gène impliquées dans la séquence adénôme-carcinome surviennent généralement tardivement dans la carcinogenèse colorectale . Dans une cellule normale, la protéine p53 est rapidement ubiquitylée puis dégradée par le protéasome. La protéine P53 est considérée comme la protéine gardienne du génome :

- Elle est le pivot régulateur central du cycle cellulaire : lorsque des mutations de l'ADN sont présentes en grands nombre, la protéine p53 permet l'arrêt momentané du cycle cellulaire en phase G1 afin de permettre à la cellule de réparer les erreurs.
- Elle induit l'apoptose en régulant positivement le gène Bax et négativement le gène Bcl2 .

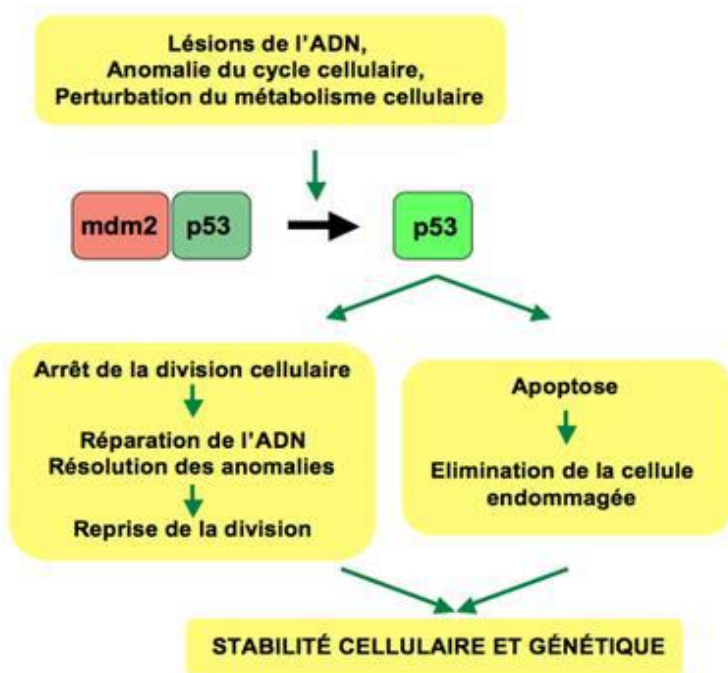


Figure21 : Voie de signalisation TP53 (d'après Thierry Soussi)

C. L'angiogénèse tumorale

Au début de la progression tumorale, que ce soit dans une tumeur solide primaire ou secondaire, la masse cellulaire formée est avasculaire. De façon similaire aux tissus sains, la vascularisation du tissu tumoral est nécessaire à son oxygénation, à son approvisionnement en nutriments et à l'élimination des déchets cellulaires produits par la tumeur. Les cellules cancéreuses survivent donc initialement en profitant de la vascularisation existante dans son environnement proche. Cependant, lorsque le centre de la tumeur est trop éloigné des vaisseaux sanguins préexistants, les cellules cancéreuses en hypoxie vont induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires préexistants. Le processus cellulaire mis en oeuvre mime l'angiogénèse des tissus sains). L'angiogénèse est un processus hautement régulé par l'équilibre entre des molécules proangiogéniques et des molécules anti-angiogéniques (ou angiostatiques). Dans la tumeur, la balance entre ces deux types de molécules est fortement déséquilibrée en faveur des molécules angiogéniques, ce qui aboutit à un « switch angiogénique ». La tumeur ne synthétisera ses propres capillaires qu'après la survenue de ce switch. Alors que dans des conditions physiologiques normales, l'angiogénèse est suivie d'une phase de stabilisation, l'angiogénèse tumorale est quant à elle continue aboutissant, à un réseau vasculaire anormal.

Par ailleurs, il est à noter que la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins est également un moyen pour les cellules tumorales de s'échapper de la tumeur primaire et d'entrer dans la circulation sanguine ; la dissémination hématogène permettant la formation des tumeurs secondaires.

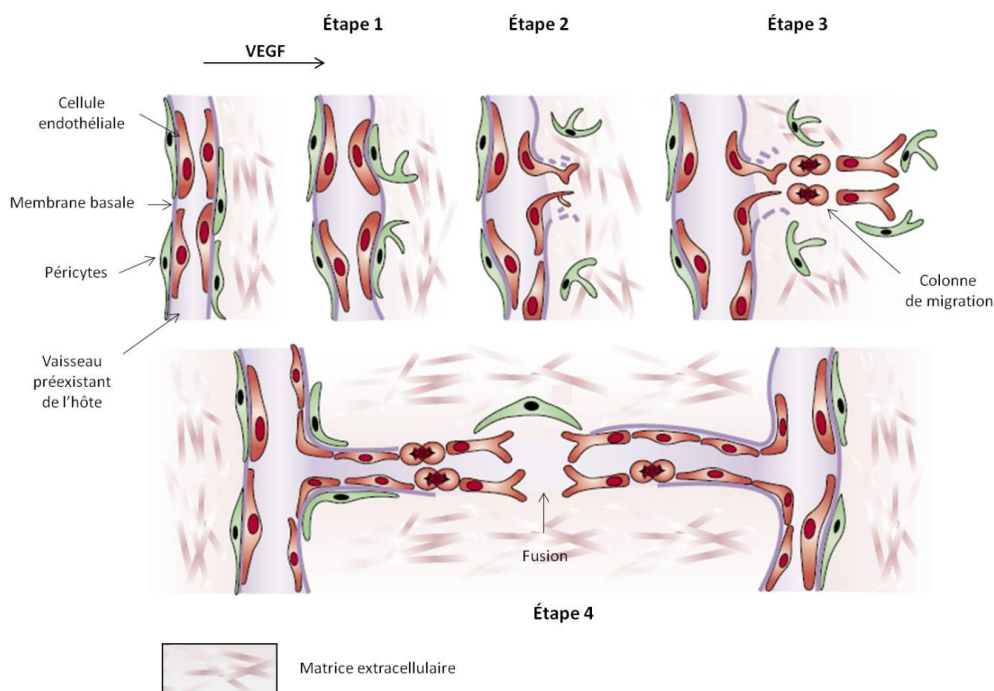


Figure 22 : Mécanismes impliqués dans l'angiogénèse tumorale

L'angiogénèse tumorale consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Tout d'abord, sous l'action du VEGF (et autres facteurs angiostatiques), les cellules murales qui recouvrent la paroi externe de l'endothélium (péricytes) se détachent des vaisseaux préexistants qui se dilatent, contribuant ainsi à l'augmentation de la perméabilité des capillaires (étape 1). S'ensuit une dégradation locale de la membrane basale de l'endothélium et de la matrice extracellulaire. Des protéines plasmatiques sont libérées et induisent la formation d'une matrice provisoire sur laquelle les cellules endothéliales peuvent se mouvoir (étape 2). Les cellules endothéliales, en réponse à des agents chémo-attractants, migrent alors dans l'espace périvasculaire où elles prolifèrent et forment deux colonnes parallèles de migration (étape 3). La fusion des deux tubes distincts va refermer le circuit vasculaire et conduit à la formation d'un microvaisseau instable. Enfin, des cellules mésenchymateuses sont recrutées sur le néovaisseau où elles se différencient en péricytes. Le contact entre les péricytes et les cellules endothéliales stabilisent le nouveau vaisseau (étape 4). L'angiogénèse tumorale aboutit à la formation de lits capillaires fonctionnels dans lesquels le sang peut circuler.

D. Les métastases

Une des caractéristiques majeures du cancer est sa capacité à se propager dans l'organisme. Certaines cellules tumorales vont quitter leur site d'origine (la tumeur primaire) pour se loger dans un autre organe et former une métastase (tumeur secondaire). Le cancer ne doit donc pas être considéré comme spécifique d'un organe mais plutôt comme une maladie systémique. Alors que les tumeurs primaires, notamment dans le cancer colorectal, sont traitées avec succès, les métastases sont responsables de 90% des décès liés au cancer (métastases synchrones à la tumeur primaire lors du diagnostic ou récidives avec métastases à distance). La compréhension des lois qui gouvernent le développement métastatique est

donc un véritable challenge pour permettre la mise en place de traitements plus efficaces contre ces tumeurs secondaires.

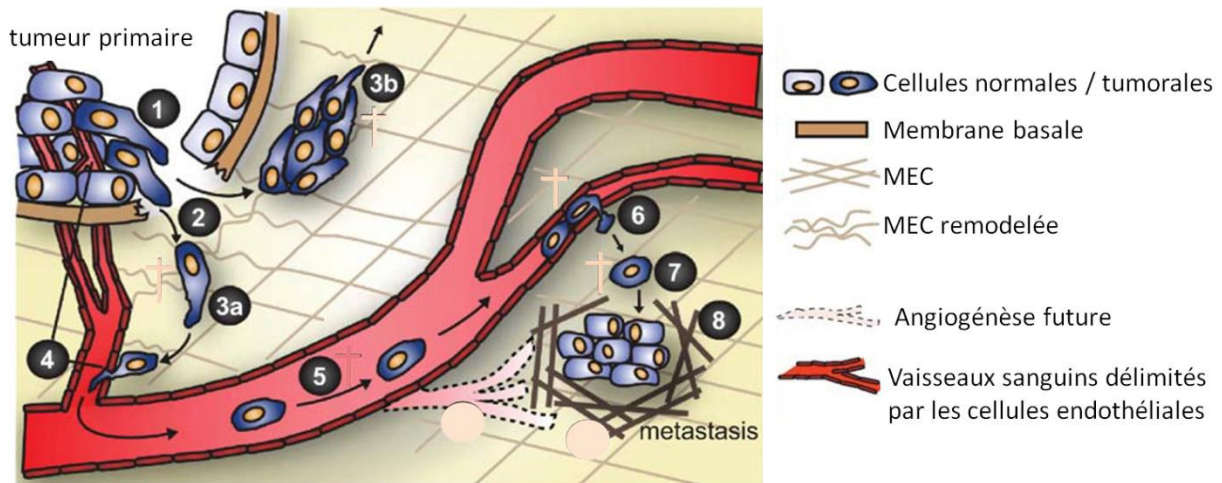


figure 23 : développement des métastases D'après Geiger TR and Peeper D., Biochimica et Biophysica Acta (2009) 1796:293–308

-La cascade métastatique :

La formation des métastases est un processus multi-étapes qui comprend 1) La perte d'adhérence des cellules cancéreuses de la tumeur primaire et leur acquisition de propriétés invasives. 2) La dégradation de la membrane basale et le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) par des protéases facilitant l'invasion des cellules tumorales. 3) L'envahissement des tissus voisins de manière isolée (3a) ou en groupe (3b). 4) L'intravasation des cellules cancéreuses dans des vaisseaux sanguins néoformés dans, ou proches, de la tumeur. 5) Le transport des cellules tumorales dans la circulation sanguine et leur arrêt dans les lits capillaires où 6) elles sortent des vaisseaux (extravasation). 7) Une fois sorties des vaisseaux, les cellules cancéreuses peuvent rester dormantes plusieurs années. 8) Éventuellement, certaines cellules disséminées prolifèrent et forment une métastase nécessitant le remodelage de la MEC et l'angiogénèse.

Le développement des métastases dans des organes secondaires n'est pas un phénomène aléatoire ; les cellules cancéreuses d'un type de cancer donné sélectionnent des organes cibles bien déterminés pour former leurs tumeurs secondaires. Alors que les cancers du sein développent des métastases dans l'os, le foie, les poumons ou le cerveau, les cancers colorectaux quant à eux forment préférentiellement des métastases au niveau du foie et des poumons . Au moment du diagnostic, 15 à 25% des patients atteints de CCRs présentent des métastases hépatiques (métastases synchrones) et entre 25 à 50% des patients sans métastases hépatiques préalables en développeront par la suite .

Il est clairement établi depuis de nombreuses années que les cellules cancéreuses possèdent un tropisme pour des organes cibles en particulier et que ce tropisme est spécifique à la fois de la tumeur primaire et des organes secondaires .

la spécificité des métastases a été énoncée dès 1889 par Stephen Paget, qui émet pour la première fois l'hypothèse que l'établissement de la tumeur secondaire dans un organe n'est pas dû au hasard mais dépend à la fois de la cellule cancéreuse (la semence ou « the seed ») et à la fois de l'organe cible (le sol ou « the soil »). Plus précisément, une cellule cancéreuse ne peut donner naissance à une métastase que si, et seulement si, l'environnement où elle se trouve lui est suffisamment favorable. Depuis, la théorie « seed and soil » a été étoffée. Le microenvironnement sur le site métastatique exprime des molécules d'adhésion, des molécules chémoattractantes, des protéases, des facteurs de survie et des facteurs de prolifération particuliers qui sont nécessaires à la formation des métastases dans l'organe où la cellule cancéreuse s'est arrêtée.

E. Le microenvironnement tumoral

Les cellules cancéreuses (sur le site primaire ou dans un organe secondaire) attirent vers elles les cellules du stroma qui les entourent, voire des cellules à distance (cellules immunitaires) pour former un microenvironnement tumoral. Les cellules du stroma (fibroblastes, cellules endothéliales, leucocytes infiltrants et autres cellules) sont aujourd'hui clairement impliquées dans toutes les étapes de la progression tumorale. Plusieurs cellules stromales vont non seulement augmenter la croissance de la tumeur primaire mais également faciliter la progression métastatique dans les organes à distance. Le microenvironnement tumoral représente un système complexe d'échanges dynamiques entre les cellules cancéreuses et le reste des cellules de l'organisme, chacune influençant le devenir de l'autre.

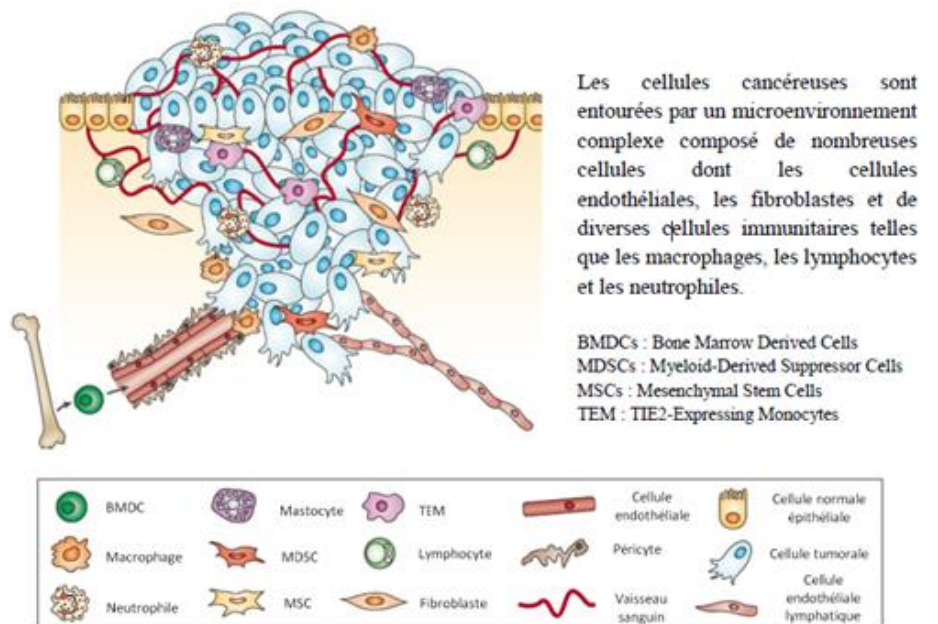
1. Les fibroblastes associés aux tumeurs :

Parmi les cellules qui composent le stroma, les fibroblastes sont les cellules les plus représentées. Les fibroblastes présents dans le microenvironnement tumoral, nommés Carcinoma-Associated Fibroblasts (CAFs), sont soit des fibroblastes résidents dans le tissu avant le développement tumoral, soit des fibroblastes issus de la différenciation de différents types cellulaires tels que les cellules souches mésenchymateuses. Durant le développement tumoral, les progéniteurs des CAFs sont recrutés sur le site tumoral où ils interagissent avec les cellules cancéreuses et acquièrent un phénotype pro-tumoral, on parle d'activation des fibroblastes. Les CAFs semblent être impliqués dans de nombreux processus tumoraux (prolifération, survie, néoangiogénèse, immunosuppression, etc.). Dans le cancer colorectal, les fibroblastes ont été clairement identifiés comme participant à la promotion de l'invasion tumorale et à la dissémination métastatique via la voie de signalisation du TGF dans les CAFs.

Par ailleurs, les fibroblastes constituent la principale source des composants de la matrice extracellulaire (MEC) qui soutient l'ensemble des cellules et dans laquelle ces dernières doivent se déplacer. La MEC est également un acteur important du développement tumoral. Elle joue le rôle d'échafaudage physique et facilite les interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules du microenvironnement. Bien plus encore, l'interaction entre les molécules d'adhérence des cellules cancéreuses (telles que les intégrines) et les protéines de la MEC vont réguler la migration, la prolifération et la survie des cellules tumorales).

-Les cellules du système immunitaire :

Dès l'apparition des premières cellules cancéreuses dans l'organisme, des cellules du système immunitaire sont recrutées sur le site tumoral, induisant une réponse immunitaire capable d'aboutir à l'élimination de la tumeur ; c'est la surveillance immunitaire. Cependant, dans certaines conditions les cellules cancéreuses peuvent échapper à cette réponse immunitaire anti-tumorale ; c'est l'immunoediting. L'immunoediting peut être le résultat soit de la modification du profil d'expression protéique des cellules cancéreuses (les rendant insensibles à la réponse immunitaire) , soit d'une modulation de la réponse immunitaire elle-même. Dans ce dernier cas, l'immunoediting n'est pas seulement le fruit de l'absence d'une immunité anti-tumorale, mais aussi le résultat d'un ensemble de mécanismes bloque les réponses innées et adaptatives anti-tumorales et qui engendre des conditions pro-tumorales favorables aux cellules cancéreuses (promotion de l'invasion cellulaire ou bien encore de l'angiogénèse)



D'après Joyce JA and Pollard JW, Nature Reviews Cancer (2009) 9(4) :239-52

Figure 24 : le microenvironnement tumoral

VIII. Diagnostic

Les cancers du côlon aux stades précoces sont typiquement asymptomatiques. Les symptômes du CCR au stade avancé varient en fonction de la localisation. Les tumeurs du côté gauche peuvent obstruer la lumière du côlon et se manifester par des modifications des habitudes de défécation. Les tumeurs du côté droit peuvent saigner de façon cliniquement pertinente (jusqu'à 9 ml/jour) et sont typiquement responsables d'une anémie ferriprive.

Les douleurs abdominales associées à un CCR peuvent être provoquées par un (sub)-iléus, par une infiltration ou dissémination péritonéale ou par une perforation couverte (relative à une diverticulite).

Dans une série de cas typiques portant sur le CCR diagnostiqué par endoscopie, 37% des patients présentaient des émissions de sang, 34% des douleurs abdominales, 23% une anémie et 1% une diarrhée. Les fistules malignes, la fièvre d'origine indéterminée, les métastases ou les perforations ouvertes constituent des signes cliniques rares.

A. Circonstances de découverte

1/ **Troubles du transit** : A type de constipation, diarrhée ou alternance diarrhée-constipation. Ces signes doivent toujours attirer l'attention et toute modification récente du transit intestinal chez un sujet de la cinquantaine, jusque-là sans antécédent digestif.

2/ **Hémorragies digestives** : Elles sont faites de sang rouge parfois noirâtres, habituellement peu abondantes mais répétées. Elles peuvent accompagner les selles ou survenir indépendamment de celles-ci. C'est un signe qui doit toujours faire suspecter le cancer jusqu'à preuve du contraire. On ne doit en aucun cas s'arrêter au diagnostic rassurant d'hémorroïdes.

3/ **Douleurs abdominales** : ● Elles sont vagues, mal localisées parfois en cadre et n'ont pas de valeur localisatrice. ● syndrome de Koenig : coliques intermittentes avec ballonnement abdominal cédant par l'émission de gaz et de selles ● Tout symptôme rectal : épreintes (contraction douloureuse du rectum), ténésme (tension douloureuse), Faux besoins ...

4/ **Les complications évolutives** : peuvent être révélatrices : → Occlusion: surtout pour des tumeurs du côlon gauche. A type d'occlusion basse faite d'arrêt des matières et des gaz, avec ballonnement. Les vomissements sont tardifs. Négligée, l'occlusion peut aboutir à une perforation diastatique transformant ce tableau en péritonite très grave. → Fistule recto-vaginale. → Fistule vésico-rectale avec fécalurie et pneumaturie. → Des manifestations hépato-biliaires témoins de métastases: hépatomégalie douloureuse ou non avec parfois un ictère et un gros foie marronné. → Dyspnée et épanchement pleural à l'occasion d'une métastase pulmonaire.

5/ **Autres circonstances** :

- ❖ D'un examen systématique (toucher rectal systématique) ou lors de la surveillance d'un patient à risque
- ❖ Manifestations générales: à type d'asthénie, d'anorexie, d'amaigrissement, de fièvre.
- ❖ Découverte d'une anémie hypochrome microcytaire régénérative en apparence isolée.

B. Démarche diagnostique

1) **Interrogatoire** : L'interrogatoire précise notamment :

- les facteurs de risque et les comorbidités ;

- les antécédents personnels et familiaux et leurs âges de survenue : de cancer colorectal, d'adénome colorectal, d'un cancer appartenant au syndrome de Lynch (le cancer de l'endomètre surtout), de polypose adénomateuse familiale (PAF)

- précise le début des troubles et leur évolution.

2) **Examen clinique** : L'examen clinique est souvent normal. Il doit comprendre :

- une évaluation de l'état général et nutritionnel (taille, poids, amaigrissement)

- un examen de l'abdomen : A la palpation de l'abdomen on note le plus souvent un ballonnement discret ou une sensibilité en cadre. Plus rarement, il est possible de percevoir une masse abdominale, une hépatomégalie révélatrice de métastases hépatiques, une ascite témoignant d'une carcinose péritonéale.

- des touchers pelviens : Le toucher rectal Il doit être fait selon une technique rigoureuse : vessie et rectum vides, patient en décubitus dorsal, jambes fléchies sur les cuisses, cuisses fléchies sur le bassin en faisant pousser le patient. Il doit être combiné au palper abdominal et on terminera chez la femme par un toucher vaginal (TV) et un toucher bi digital pour apprécier la cloison recto vaginale. Il permet de retrouver une des lésions suspectes : indolence, induration, saignement au contact : — Caractère ulcéré, à berges surélevées, classique cancer en lobe d'oreille, saignant au moindre contact. — Tumeur bourgeonnante friable. — Infiltration dure ulcérée. Le toucher rectal doit préciser alors : → Le siège de la tumeur : distance de la marge anale au pôle inférieur de la tumeur, notion essentielle pour les indications thérapeutiques. → La taille de la tumeur. → La fixité de la tumeur: tumeur volumineuse prenant toute la paroi fixée, ou petite tumeur glissant sur la paroi. → L'extension locale aux organes de voisinage surtout à l'appareil génito-urinaire, aux paramètres et aux annexes chez la femme grâce au TV, au toucher bi digital

- une palpation des aires ganglionnaires : ganglions inguinaux en règle indemnes ; ganglions du creux sus-claviculaire gauche appelé ganglion de Troisier ;

3) **Endoscopie avec biopsie**: C'est l'examen diagnostique de référence du cancer colique, avec une sensibilité de 96,7 % et une spécificité de 98 %. Elle visualise directement la muqueuse colique, permet les prélèvements, et la résection de lésions pré néoplasiques ou néoplasiques. Elle explore la totalité du côlon dans 80 à 95 % des cas. Elle est indispensable à la recherche des adénomes et adénocarcinomes synchrones. Cependant, 15 à 27 % des adénomes plans ou de moins de 1 cm passent inaperçus lors d'un premier examen, et une mauvaise qualité de la préparation colique, certaines localisations anatomiques (rectum, cæcum, angles coliques) ou des adénomes coliques multiples sont aussi sources de faux négatifs. : Après une préparation colique adéquate, la réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes est un examen indispensable pour le diagnostic positif du cancer colorectal. Elle permet de : — visualiser la tumeur et apprécie ses caractères. — préciser son siège exact. — Apprécier le caractère circonférentiel ou non, sténosante ou non. — confirmer la nature par des biopsies — explorer le reste du cadre colique à la recherche d'une lésion associée En cas de cancer du rectum, la rectoscopie au tube rigide permet d'apprécier la distance séparant le pôle inférieur de cette tumeur à la marge anale.

La coloscopie représente l'examen diagnostique de référence. Il permet de visualiser la lumière du côlon dans son intégralité et de détecter un cancer du côlon ou ses lésions précurseurs (adénomes) . Lors de cet examen, le cancer du côlon apparaît sous forme de lésion ulcérée polyploïde exophytique, qui peut occuper une partie ou la totalité de la circonférence colique :

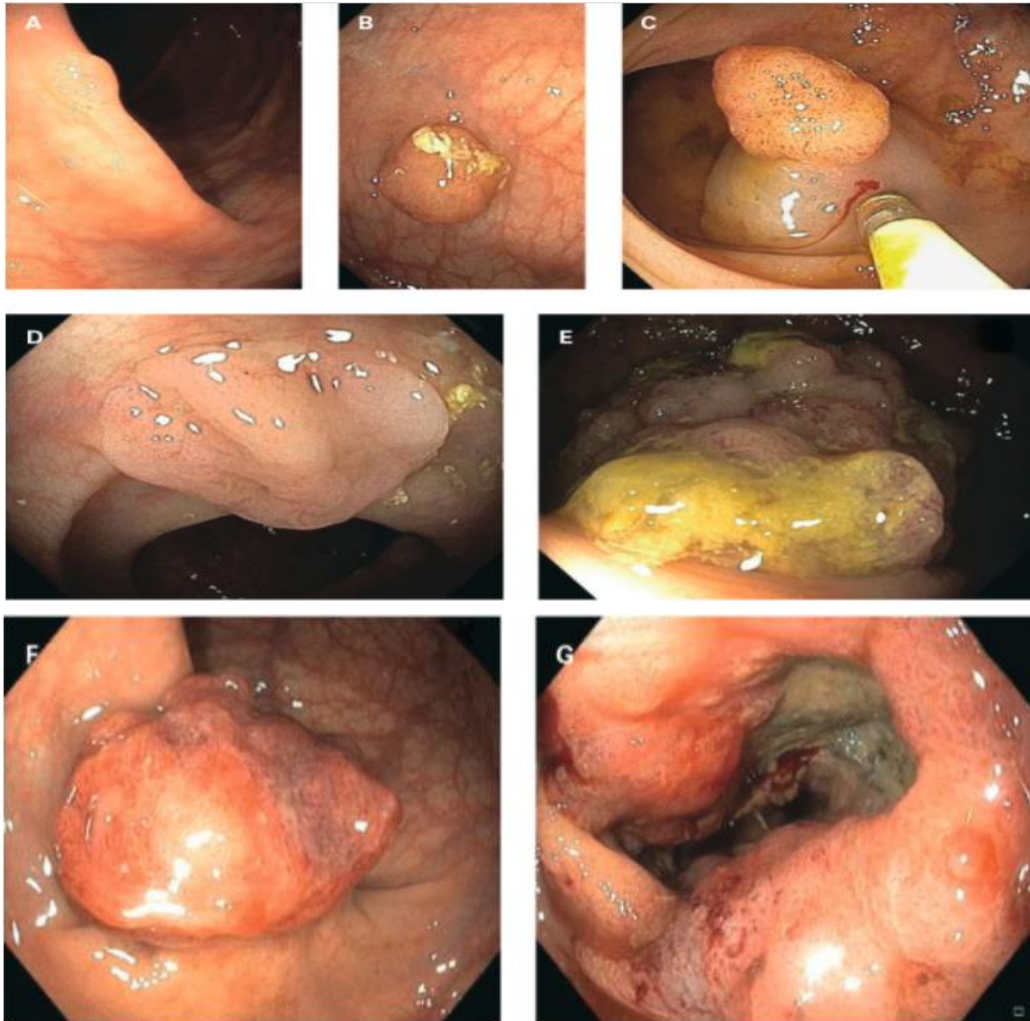


Figure 25: Clichés de coloscopie de cancers colorectaux et stades précurseurs.

A–C: adénomes tubulaires;C: injection avant résection à l'anse;

D: adénome festonné de 1,5 cm;

E: adénome tubulo-villeux de 5 cm;

F: adénome, évolution focale vers un carcinome rectal;

G: carcinome rectal avec sténose subtotale, de croissance circonférentielle.

Même la coloscopie n'est pas une méthode diagnostique parfaite et environ 3% de tous les cancers du côlon sont des cancers d'intervalle, c.-à-d. qu'ils ont été diagnostiqués 6–36 mois après une coloscopie. Les cancers d'intervalle surviennent le plus souvent au niveau du côlon droit ; les adénomes plans difficilement perceptibles à la coloscopie y sont plus fréquents que dans le reste du côlon. En outre, dans une partie des coloscopies, le caecum n'est pas atteint (éventuellement sans que l'examineur s'en rende compte ; ceci concerne jusqu'à 12% de toutes les coloscopies. Devant la nécessité croissante de tests de biologie moléculaire utiles à la prise en charge du cancer du côlon, un nombre suffisant de biopsies endoscopiques doit être réalisé (au minimum 10 à 15 biopsies). La recherche d'extinction des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 en immunohistochimie et/ou la recherche d'une instabilité des microsatellites en biologie moléculaire à partir du tissu de la pièce opératoire ou des biopsies doit être proposée à tous les patients.

4) La coloscopie virtuelle par scanner ou coloscanner :

Cet examen n'est pas systématique.

Un coloscanner peut être proposé lorsqu'il est impossible de pratiquer une coloscopie par intolérance ou des tumeurs sténosantes ou infranchissables ou lorsqu'elle est incomplète voir non concluante .

Il s'agit d'un examen d'imagerie qui permet de visualiser la totalité du côlon, sans entrer à l'intérieur.

Les images produites par le scanner sont transmises à un ordinateur. Un logiciel permet de reconstituer alors une image en 3 dimensions du côlon, dans lequel on peut naviguer virtuellement, ce qui permet aux médecins de repérer les zones d'anomalies.

Le coloscanner nécessite, comme la coloscopie, une préparation. La veille de l'examen, vous devrez prendre des médicaments laxatifs et un régime liquide avec un marquage des selles par un produit de contraste.

Lors de l'examen, du dioxyde de carbone (CO₂) est insufflé.

Objectifs : le coloscanner permet de détecter d'éventuelles anomalies (épaississements...) dans le côlon. Il offre aussi la possibilité de visualiser d'autres organes de l'abdomen, notamment le foie, pour y rechercher des signes éventuels de métastases. À la différence de la coloscopie, le coloscanner ne permet pas de réaliser de biopsie et donc de faire le diagnostic de cancer. Une coloscopie sera nécessaire pour réaliser la biopsie.

C. Bilan d'extension

L'objectif de ce bilan est d'adapter les moyens thérapeutiques au cancer et au patient. Il est donc variable en fonction du malade (âge, comorbidité, symptômes), de la tumeur (siège, taille, caractère fixé ou non) et des cibles thérapeutiques. Une évaluation précise des antécédents personnels et familiaux, des facteurs de comorbidité et du risque anesthésique, ainsi qu'un examen clinique complet à la recherche notamment d'un ganglion sus-claviculaire, d'une ascite, de nodules péritonéaux, sont nécessaires dans tous les cas.

Des métastases synchrones, essentiellement hépatiques ou pulmonaires, sont présentes dans 20 à 30 % des cas. Les examens précisent l'indication d'une intervention et la technique opératoire, et ont une valeur pronostique ou de référence pour la surveillance ultérieure. Le bilan préthérapeutique standard conseillé par la conférence de consensus française associe une radiographie thoracique et une échographie abdominale :

a) *Examens biologiques:*

Tests hépatiques : Ils sont peu sensibles dans la détection des métastases hépatiques et peu spécifiques (34 % de faux positifs). L'augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines (PA) et de la gammaglutamyl-transpeptidase a une sensibilité atteignant respectivement 77 % et 83 % dans les formes évoluées. L'augmentation concomitante de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et des PA a une sensibilité de 88 % pour la détection des métastases hépatiques. Un taux très élevé de PA ou de lactico-déshydrogénase est de plus un facteur de mauvais pronostic.

Marqueurs tumoraux :

Ils ne sont ni sensibles ni spécifiques pour le diagnostic de l'adénocarcinome colique. Ils représentent plutôt un outil de dépistage précoce des récidives, et d'évaluation de la réponse aux traitements. Le taux d'ACE préopératoire est inconstamment augmenté, notamment dans les tumeurs peu différenciées ou de petite taille. Une augmentation au-delà de 20 ng/mL est évocatrice d'une maladie évoluée ou métastatique. Elle est associée à un taux de récurrence postopératoire plus élevé et représente, à stade égal, un facteur de pronostic péjoratif

b) *Échographie abdominale:*

L'échographie abdominale trans-pariétale est un examen simple, non invasif et facilement accessible. Ses performances sont dépendantes de l'opérateur. Sa sensibilité pour la détection des métastases atteint 94 % pour les lésions de plus de 2 cm, et diminue ensuite avec la taille des lésions. Cet examen peut déceler des métastases péritonéales, ovariennes ou ganglionnaires rétro-péritonéales

c) *Tomodensitométrie abdominale:*

La TDM abdominale a une sensibilité de 73 % dans la détection des métastases hépatiques, de 61 % pour la détection de la tumeur, et de 26 % pour les adénopathies. La TDM sous-estime souvent l'extension des métastases extra-hépatiques intra-abdominales, avec un taux de faux négatif dépassant 25 %. La modernisation des machines et l'acquisition en mode hélicoïdal conduisent à une amélioration de la sensibilité de cet examen, notamment pour la caractérisation des métastases surrenaliennes, ovariennes et péritonéales. Le porto-scanner s'avère, pour la détection des métastases hépatiques, supérieur à la TDM et au moins équivalent à l'IRM. Il s'agit cependant d'un examen invasif qui ne peut être proposé en première intention

d) *Imagerie par résonance magnétique:*

L'IRM a une sensibilité voisine de la TDM dans la détection des métastases hépatiques, et même supérieure dans la localisation et la caractérisation de ces lésions après injection de produit de contraste. Elle s'avère moins performante pour les métastases extra-hépatiques.

e) *Radiographie thoracique:*

Le cliché thoracique reste l'examen de première intention dans la détection des métastases pulmonaires en raison de sa facilité de réalisation. Sa fiabilité est inférieure à l'examen TDM

f) *Tomodensitométrie thoracique:*

La TDM thoracique complète le cliché radiologique standard en cas de doute sur une localisation secondaire pulmonaire. Ces métastases se présentent typiquement comme des formations nodulaires bien limitées, sans calcifications, avec un centre parfois hypodense. Cet examen est indispensable si leur résection est envisagée. La TDM est un examen reproductible et comparatif intéressant dans le suivi, sous traitement, ou après chirurgie de métastases pulmonaires.

g) *Recherche de métastases osseuses:*

Les métastases osseuses concernent environ 4 % des malades. Leur recherche n'est pas systématique. Elle s'impose devant des douleurs osseuses, des fractures ou tassements vertébraux pathologiques. Les clichés radiologiques standards sont associés à une scintigraphie osseuse.

h) *Recherche de métastases cérébrales:*

Les métastases cérébrales synchrones sont extrêmement rares. Leur recherche, motivée par la présence de signes neurologiques, repose sur l'examen TDM cérébral avec injection de produit de contraste, et de plus en plus souvent sur l'IRM.

i) *Tomographie par émission de positon (PET-scan):*

Le PET-scan après injection de fluoro-déoxyglucose est une technique d'imagerie récente plus sensible que l'examen TDM, et capable d'identifier dans 30 % des cas une extension intraabdominale extrahépatique méconnue par les autres techniques d'imagerie. Pour le cancer colorectal, son rôle principal est le bilan d'opérabilité et d'extension, en cas de récurrence et de métastases. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 96 % et 99 % pour les localisations hépatiques, et de 94 % et 97 % pour les localisations pelviennes. Cet examen peut montrer avant les autres les récurrences, et différencie les séquelles thérapeutiques des récurrences locales, évitant les interventions chirurgicales exploratrices.

j) *Ponction biopsie:*

Cet examen possède une valeur diagnostique élevée. Il est réalisable par voie percutanée sous contrôle échographique, TDM ou par laparoscopie. Il concerne le plus souvent les métastases hépatiques. Il existe un risque rare de dissémination tumorale aux points de ponction.

k) *Une coloscopie totale :*

Pour explorer le reste du cadre colique à la recherche d'une lésion associée.

D. Explorations spécifiques au bas et moyen rectum

Un cancer du haut rectum est à considérer comme un cancer du sigmoïde. Il n'a donc pas besoin d'autres examens complémentaires. En revanche, un cancer du moyen ou du bas rectum doit bénéficier en plus d'une écho-endoscopie ou d'une IRM pelvienne. ● L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonscrites, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4. Elle permet : D'étudier le degré

d'infiltration de la tumeur dans le mésorectum ; De préciser la marge latérale : distance la plus courte entre tumeur et fascia recti (limite externe du mésorectum) ; De préciser la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal ; De donner une évaluation des ganglions dans le mésorectum Après traitement néo adjuvant, elle permet d'évaluer la réponse tumorale. • L'échographie endorectale EER : En l'absence de sténose rectale, l'EER permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs encore limitées à la paroi rectale. Elle permet d'évaluer le degré d'infiltration pariétale de la tumeur et l'extension ganglionnaire.

Le dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9) : Leur intérêt n'est pas diagnostique. Ils serviront à la surveillance post-opératoire après chirurgie curative pour dépister une récurrence ou l'apparition de métastase

IX. Bilan pré-thérapeutique

- Examen clinique comportant le recueil des comorbidités et des traitements associés, un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires, la prise de la pression artérielle, le poids et l'évaluation de l'état général .

- Bilan biologique :

 - O NFS plaquettes, TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines, TGO, TGP .

 - O ACE en particulier si maladie non mesurable .

 - O CRP et LDH totales .

- Recherche d'un déficit en DPD par phénotype (dosage de l'uracilemie) avec ajustement des doses de 5FU et capecitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capecitabine en cas de déficit complet .

- ECG, voire consultation de cardiologie si ECG anormal ou facteurs de risque cardiovasculaires.

Un avis cardiologique est conseillé si chirurgie ou utilisation de fluoropyrimidines.

L'échocardiographie évalue la fonction ventriculaire gauche et la cinétique segmentaire, dont les anomalies peuvent orienter vers une ischémie myocardique. Le cardiologue pourra demander un test d'effort, une tomoscintigraphie myocardique d'effort, un coro-scanner voire une coronarographie.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, ou IRM abdominale et pelvienne plus TDM thoracique non injecté si TDM injecté contre-indiqué.

- Détermination du statut du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS) sur tissu de tumeur primitive ou métastases .

- Détermination du statut du gène BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) .

- Détermination du phénotype MSI afin de pouvoir proposer une immunothérapie (anti-PD1 et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

- Réalisation d'un questionnaire de dépistage G8 pour déterminer la nécessité du recours au gériatre (patients de plus de 70 ans) .

Si une exérèse de métastase hépatique est envisagée :

- Si métastases hépatiques respectables ou potentiellement respectables : IRM hépatique avec injection de gadolinium .

- Coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète .

X. FACTEURS PRONOSTIQUES

Les éléments suivants sont les facteurs pronostiques ou prédictifs du cancer colorectal :

A. Stade

Le stade est le facteur pronostique le plus important du cancer colorectal. Moins le stade est élevé lors du diagnostic, meilleure est l'issue. Les tumeurs présentes seulement dans le côlon ou le rectum engendrent un meilleur pronostic que celles qui ont traversé la paroi du côlon ou du rectum ou qui se sont propagées à d'autres organes (métastases à distance) :

. Un envahissement pariétal superficiel : « T1 » ou « T2 »

L'absence d'atteinte ganglionnaire : « N0 »

L'absence de métastases lors du bilan initial : « M0 »

B. Marges chirurgicales

Lors de l'ablation d'une tumeur colorectale, le chirurgien enlève également une marge de tissu sain tout autour. Le pronostic est meilleur quand il n'y a pas de cellules cancéreuses dans le tissu enlevé avec la tumeur que lorsqu'on observe des cellules cancéreuses dans ce tissu, c'est-à-dire que les marges chirurgicales sont positives.

C. L'envahissement lymphovasculaire

Des cellules cancéreuses peuvent se déplacer ou se développer dans les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques voisins de la tumeur. C'est l'envahissement lymphovasculaire. S'il n'y a pas d'envahissement lymphovasculaire, le pronostic est meilleur que si on observe un envahissement lymphovasculaire.

D. Taux d'antigène carcinoembryonnaire

antigène carcinoembryonnaire (ACE) est une protéine qu'on trouve normalement en très petite quantité dans le sang des adultes. Il peut y avoir une hausse du taux sanguin de l'ACE en présence de certains types de cancer et d'affections non cancéreuses (bénignes). Plus le taux d'ACE est bas avant la chirurgie, meilleur est le pronostic.

E. Occlusion ou perforation intestinale :

Les personnes dont l'intestin est bloqué ou perforé lors du diagnostic ont un pronostic plus sombre.

F. Grade

Un cancer colorectal de haut grade est fait de cellules cancéreuses qui sont peu différenciées ou indifférenciées. Les cancers de haut grade engendrent un pronostic plus sombre que les cancers de bas grade.

G. Type de tumeur

L'adénocarcinome mucineux, le carcinome à cellules en bague et le carcinome à petites cellules engendrent un pronostic plus sombre que les autres types de tumeurs colorectales.

H. Instabilité des microsatellites (MSI)

Les tumeurs dont les cellules présentent une forte instabilité des microsatellites engendrent un meilleur pronostic que les tumeurs dont les microsatellites sont peu instables (stabilité des microsatellites, ou MSS). On observe une forte MSI chez 20 % des personnes atteintes d'un cancer colorectal de stade 2, chez 10 % des personnes atteintes d'un cancer colorectal de stade 3 et chez moins de 5 % des personnes atteintes d'un cancer colorectal de stade 4.

I. Mutation du gène KRAS

Le gène KRAS peut être modifié (muté) dans certaines cellules du cancer colorectal. La présence de mutations dans le gène KRAS signifie que les cellules cancéreuses sont peu susceptibles de répondre aux médicaments ciblés. Les personnes dont les cellules du cancer colorectal présentent la mutation du gène KRAS ont un pronostic plus sombre parce que les médicaments ciblés n'agiront pas sur la tumeur.

J. Mutation du gène BRAF

La présence de mutations dans le gène BRAF signifie que les cellules cancéreuses peuvent être plus agressives. Ainsi, les personnes dont les cellules du cancer colorectal présentent la mutation du gène BRAF ont un pronostic plus sombre. Moins de 10 % de tous les cancers colorectaux présentent la mutation du gène BRAF.

Les facteurs impactant la survie :

La survie relative à 5 ans diminue avec l'âge, passant de 63 % chez les moins de 45 ans à 51 % chez les 75 ans et plus.

Le pronostic est aussi étroitement lié au stade de développement de la maladie au moment du diagnostic. Il est, à 5 ans, de 90 % pour le stade local contre 69 % pour le stade régional (envahissement ganglionnaire) et 11 % à pour le stade métastatique.

Globalement, le taux de survie nette en 2018 (uniquement lié au cancer du côlon-rectum)

Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré.

La survie nette est de 59 % et 52 %, respectivement 5 ans et 10 ans après le diagnostic.

Chez les femmes, la survie nette à 5 ans est de 60 %, elle est stable depuis la période 1989-1993.

Les taux de guérison :

Stade I 90 %

Stades II 80 %

Stades III 70 %

Stade IV 5 %

XI. TRAITEMENT du cancer du côlon

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

La stratégie thérapeutique est définie sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Une Préparation générale et psychologique du malade s'impose. Elle comporte la correction d'une anémie, l'équilibration d'une tare cardiovasculaire, rénale ou d'un diabète. La correction des troubles hydro-électrolytiques, une kinésithérapie respiratoire et la prévention de complications thromboemboliques sont envisagées. On doit par ailleurs expliquer au malade la nécessité ou non d'une stomie.

But : Le but du traitement est : ● Extirper la tumeur et ses extensions ganglionnaires ● Prévenir les récurrences loco-régionales ● Assurer la plus longue et la plus confortable survie

Si la chirurgie constitue le traitement de base du cancer colorectal, la chimiothérapie et les thérapies ciblées seront parfois utilisées seules ou en association selon le stade de la maladie.

L'ablation de la tumeur au cours d'une coloscopie : Pendant la coloscopie, les polypes identifiés sont prélevés puis analysés. Ceux qui s'avèrent précancéreux ou superficiellement cancéreux (localisés à la muqueuse) ne nécessitent pas de nouvelle intervention : leur ablation est à elle seule curative. En revanche, si l'analyse indique la présence de cellules cancéreuses sur les bords du tissu prélevé ou un envahissement en profondeur de la paroi, il faut en général planifier une intervention chirurgicale complémentaire.

La chirurgie :

La chirurgie constitue le traitement de référence du cancer colorectal. À moins d'une contre-indication particulière (âge, état général du patient...), elle est proposée à tous les stades de la maladie. L'intervention consiste à enlever la zone du côlon comprenant la tumeur ainsi qu'une marge de sécurité de 5 cm minimum autour de la tumeur afin de ne pas laisser de cellules cancéreuses en place. La zone retirée est plus ou moins importante selon la localisation de la tumeur et son degré d'avancement :

Cancer du côlon non compliqué : Le geste dépend de la localisation de la tumeur :

a. Cancer du côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse : elle comporte l'exérèse de tout le côlon droit, de la dernière anse iléale et de la moitié droite du côlon transverse. Les pédicules artériels sont liés à leur origine au flanc droit de l'artère

mésentérique supérieure. La continuité digestive est rétablie par une anastomose iléotransverse manuelle ou mécanique.

b. Cancer du côlon gauche : hémi-colectomie gauche avec anastomose colorectale : elle emporte tout le côlon gauche depuis l'union 1/3 moyen 1/3 gauche du côlon transverse jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne avec ligature de l'artère mésentérique inférieure à 1 cm de son origine (afin de ne pas léser les nerfs qui cheminent le long de l'aorte) et ligature du pédicule veineux à son extrémité distale au bord inférieur du pancréas.

c. Le cancer du sigmoïde : une colectomie segmentaire basse (sigmoïdectomie carcinologique) avec anastomose colorectale : les ligatures vasculaires intéressent l'artère mésentérique inférieure après l'émergence de l'artère colique supérieure gauche. Après cette exérèse colique gauche, la continuité digestive est rétablie par une anastomose colorectale.

d. Pour le côlon transverse : n'ayant pas de vascularisation propre, en fonction du siège de la tumeur et pour ne pas réaliser une anastomose entre 2 bouts du transverse, il faut pousser le sacrifice soit vers la droite, soit vers la gauche réalisant soit une hémi colectomie droite avec anastomose iléo-transverse ou une hémi colectomie gauche avec anastomose colorectale.

e. Une colectomie totale est préconisée en cas de cancer synchrone à droite et à gauche ou en cas de cancer colique et polypose disséminée sans atteinte rectale .

4) Cas particuliers :: ❖ En cas de cancer in situ, c'est-à-dire limité à la muqueuse, le risque d'extension lymphatique et de récurrence étant nul, si les marges de section sont saines. Il y a un consensus pour ne pas proposer l'exérèse colique complémentaire dans ce cas. ❖ En cas de cancer invasif qui est marqué par la pénétration de la musculaire muqueuse, une chirurgie d'exérèse colique complémentaire est nécessaire.

c. polypose rectocolique familiale: Coloproctectomie totale avec conservation sphinctérienne et anastomose iléo-anale. ;

- on parle de sigmoïdectomie lorsque la tumeur est située sur la partie terminale (sigmoïde) du côlon ;

- pour quelques cas très avancés, il est nécessaire de retirer la totalité du côlon : on parle de colectomie totale ;

- pour les tumeurs localisées au niveau du rectum, ce dernier doit être retiré : c'est une proctectomie. Dans tous les cas, les ganglions lymphatiques drainant la région anatomique doivent également être retirés car ils peuvent contenir quelques cellules cancéreuses ayant déjà réussi à se disséminer. Par ailleurs, le retrait de la partie du mésocôlon ou du mésorectum qui entoure la tumeur permet d'améliorer le succès de l'opération en diminuant le risque de récurrence. Lorsque la tumeur est restée très localisée, sans atteinte ganglionnaire, l'intervention chirurgicale est dite curative, c'est-à-dire que le patient est considéré comme traité par la chirurgie seule. En cas de découverte de métastases du foie ou du poumon au cours de la chirurgie, leur ablation est envisagée immédiatement si elle

paraît facilement réalisable. Une chimiothérapie est souvent prescrite en complément de la chirurgie.

Chirurgie à visée palliative : elle est indiquée pour des tumeurs non résecables. Elle consiste en une simple dérivation qui peut être interne (iléo transverse) ou externe (colostomie)

Deux possibilités s'offrent au chirurgien :

- la laparotomie : c'est l'opération chirurgicale classique qui consiste à faire une incision dans la paroi abdominale. Le chirurgien réalise une ablation de la tumeur et de la partie de l'intestin touchée, ainsi les vaisseaux concernés et un curage ganglionnaire lymphatiques. Une suture relie alors les deux extrémités du côlon (rétablissement de la continuité) si une stomie n est pas mis en place .

- La coelioscopie : c'est une alternative assez fréquente à la laparotomie. Elle permet d'éviter de faire une large incision à travers la paroi abdominale, mais uniquement trois ou quatre petits orifices d'un centimètre environ pour faire passer les instruments chirurgicaux ainsi qu'une petite caméra permettant ainsi le retrait de la tumeur . Les deux extrémités du tube digestif sont ensuite raccordées. La coelioscopie offre la même sécurité que la laparotomie tout en améliorant la qualité de vie des patients en diminuant la douleur postopératoire, la durée d'hospitalisation, ainsi que les risques d'occlusion intestinale et d'éventration abdominale. La tumeur et tous les tissus retirés lors de l'opération sont analysés par microscopie. Cet examen permet d'affiner le stade d'évolution de la tumeur. Elle sert notamment à déterminer si une chimiothérapie devra être prescrite après l'opération.

Au cours de l'opération, si l'inflammation locale est trop importante ou que la cicatrisation des deux extrémités du tube digestif semble difficile, le chirurgien peut décider de mettre en place une colostomie : il s'agit d'une poche collée à un orifice de l'abdomen dans laquelle sont récoltées les selles. La plupart du temps, celle-ci est temporaire et le rétablissement de la continuité sera réalisé une fois la cicatrisation achevée

À l'issue de l'opération, des antalgiques sont prescrits pour soulager les douleurs fréquemment ressenties au niveau du ventre. Un drain est mis en place pour collecter durant les quelques jours postopératoires le sang ou la lymphe qui pourraient s'accumuler dans la zone opérée.. Des diarrhées, parfois invalidantes, peuvent cependant persister deux à trois mois après l'opération. La chimiothérapie

La chimiothérapie :

consiste à administrer au malade une ou plusieurs molécules destinées à détruire le plus spécifiquement possible les cellules cancéreuses. Elle peut être prescrite à tous les stades de la maladie, hormis pour les cancers in situ. Pour les tumeurs plus évoluées, elle est recommandée après la chirurgie dans le but de réduire le risque de récurrence : on parle de chimiothérapie adjuvante. Enfin, pour les cancers colorectaux métastasés, la chimiothérapie est systématiquement prescrite, que ce soit avant une première opération chirurgicale afin de la faciliter ou à la place de la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas envisageable. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont : le 5-fluoro-uracile ou 5-FU (injectable), la capécitabine ou Xéroda® (oral), l'oxaliplatine ou Eloxatine® (injectable), l'irinotécan ou

Campto® (injectable) et le raltitrexed ou Tomudex® (injectable). La chimiothérapie du cancer du côlon et du rectum fait appel à une ou plusieurs molécules administrées en cures de plusieurs jours, espacées chacune de plusieurs jours ou semaines. Lorsque cela est possible, les cures sont réalisées en ambulatoire : le patient reste dans la structure de soins pour une demi-journée puis retourne à domicile jusqu'à la prochaine cure. Dans certains cas, il est possible de recevoir l'ensemble du traitement à domicile. Pour faciliter l'administration des traitements injectables, il est généralement proposé au patient la pose d'une chambre implantable sous la clavicule lors d'une rapide intervention, et reliée à une veine. Cela permet d'injecter directement les traitements sans avoir à piquer les veines à chaque administration.

Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent des produits utilisés. Ils sont en règle générale modérés. Si les chimiothérapies sont de mieux en mieux tolérées, c'est parce que le traitement s'accompagne aujourd'hui de l'administration de produits prévenant ou limitant les effets secondaires tels que les vomissements. Ainsi, des antinauséux puissants sont systématiquement associés à la chimiothérapie, en particulier lors de l'utilisation d'oxaliplatine ou d'irinotécan. Certaines chimiothérapies (notamment l'irinotécan) entraînent un risque de diarrhées importantes durant les cures : une prescription d'antidiarrhéiques, des mesures diététiques (régime restrictif en crudités, fruits et légumes riches en fibres, viandes cuites), des pansements intestinaux ou des ralentisseurs du transit amélioreront le transit durant la période de traitement.

Des mucites ou des stomatites (inflammation de la bouche et des muqueuses le long du tube digestif) peuvent survenir après un traitement par le 5-FU ou la capécitabine. Des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium et d'antimycosiques peuvent être prescrits en prévention.

Des fourmillements au niveau des doigts et des orteils, parfois invalidants et prolongés, sont observés lors de l'administration d'oxaliplatine. En début de traitement, ces manifestations sont surtout liées au contact d'objets froids qui doivent donc être évités après l'administration de l'oxaliplatine. Avec la répétition des cures, ces fourmillements et engourdissements peuvent devenir permanents, ce qui impose l'arrêt de l'injection d'oxaliplatine.

La production de certaines cellules sanguines (globules blancs et rouges) peut être diminuée, surtout à la suite d'un traitement comportant l'oxaliplatine et l'irinotécan. Ces effets sont révélés par certains symptômes, notamment une fièvre de plus de 38°C, des frissons ou un essoufflement. Ils régressent généralement spontanément. Dans certains cas il est nécessaire de prescrire des facteurs stimulant la moelle osseuse pour permettre la récupération de globules blancs entre deux cures.

Des troubles cutanés (rougeurs, gonflement, cloques) peuvent survenir notamment au niveau des pieds et des mains avec des traitements par le 5-FU et la capécitabine notamment. L'hydratation de la peau et des bains réguliers en limiteront l'ampleur. Les chutes de cheveux sont plutôt rares avec les chimiothérapies du cancer colorectal mais surviennent parfois. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement.

	Molécules en cause	Prévention
Nausées, vomissements, diarrhée	Oxaliplatine, 5-fluoro-uracile	Protocole anti-émétique, lopéramide
Mycose buccale	5-fluoro-uracile	Remise en état de la dentition et bains de bouche.
Troubles neurosensoriels	Oxaliplatine, 5-fluoro-uracile	
Alopécie	Irinotécan, panitumumab	Port de casque réfrigérant. Réversible
Insuffisance rénale	Oxaplatine, oxaliplatine, raltitrexed	Hyperhydratation avant et après la chimiothérapie
Rash	Oxaliplatine, Cétuximab, Panitumumab	Emollients, éviction solaire, toilette avec un pain dermatologique
Hypertension artérielle	Bevacizumab	Surveillance tensionnelle
Hématologie	Oxaliplatine	Erythropoïétine, G-CSF, fer, transfusion
Oculaire, auditif	Oxaliplatine, panitumumab	Hydratation oculaire

Tableau 03: Effets indésirables des molécules utilisées en chimiothérapie et prévention

Molécules	Descriptions
5 fluoro-uracile (5-FU)	Agent antimétabolite. Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN et provoque des erreurs dans la traduction des ARNs
Oxaliplatine	Agent alkylant. Dérivé platine. Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN en formant des ponts intra et inter-brins
Irinotecan ou CPT-11	Analogue de la Camptothécine. Inhibiteur de la topoisomérase I (essentielle à réplication, transcription, séparation des chromosomes, etc)
Capécitabine	Agent antimétabolite. Antipyrimidique. Inhibition de la synthèse ADN
Leucovorine (acide folinique)	Utilisé en synergie avec le 5-FU pour augmenter l'effet cytotoxique du 5-FU. Inhibition de la thymidylate synthase
Mitomycine C	Antibiotique. Son mécanisme d'action repose, chez la bactérie, sur l'inhibition sélective de la synthèse d'ADN, des mécanismes de recombinaison, l'échange de chromatines soeurs et la réparation d'ADN.
Raltitrexed*	Agent antimétabolite. Antifolique. Analogue de l'acide folique, il inhibe directement la thymidylate synthase (fragmentation de l'ADN et mort cellulaire)
Uracile-tégafur*	Le tégafer est un anti-pyrimidique métabolisé par l'organisme en 5-FU. L'uracile est un inhibiteur compétitif de la dégradation du 5-FU
Cétuximab*# ou Erbitux™	Anticorps monoclonaux anti-EGFR. Inhibition de la prolifération tumorale
Panitumumab*# ou Vectibix™	Anticorps monoclonaux IgG2 anti-EGFR. Inhibition du développement cellulaire, induction d'une apoptose
Bévacizumab* ou Avastin™	Anticorps monoclonaux IgG1 anti-VEGF, inhibe la liaison du VEGF aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Agent anti-angiogénique

Tableau04 : Principales molécules utilisées en chimiothérapie

Les thérapies ciblées :

Parallèlement à la chimiothérapie, une nouvelle classe de médicaments existe depuis plusieurs années : les thérapies ciblées. Il s'agit de molécules développées dans l'intention de bloquer un mécanisme spécifique de développement ou de prolifération des cellules cancéreuses. Ces traitements sont prescrits en cures espacées d'une à deux semaines dans le traitement des tumeurs métastatiques, souvent en complément de la chimiothérapie. Plusieurs molécules de thérapies ciblées sont aujourd'hui disponibles. Les plus anciennes et les plus utilisées sont ce qu'on appelle des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire des médicaments qui, à l'image des anticorps produits par l'organisme pour tuer virus ou bactéries, sont fabriqués pour s'attaquer à la tumeur :

- le bévacicumab (Avastin®) bloque l'action d'un facteur qui contribue à la vascularisation de la tumeur (appelé VEGF) pour lui apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance. En empêchant la formation de nouveaux vaisseaux, le bévacicumab limite l'apport sanguin vers la tumeur et freine son développement ;
- le cetuximab (Erbix®) cible le récepteur de l'EGF qui est un facteur de croissance situé à la surface des cellules cancéreuses. Ce facteur est responsable d'une cascade d'événements à l'intérieur de la cellule aboutissant à sa division. S'il est bloqué, la prolifération de la tumeur est également stoppée. Les études ont montré qu'en pratique, ce traitement n'était pas efficace chez tous les patients. Chez certains, l'action de l'EGF est un peu différente selon que le patient présente ou non une mutation génétique au niveau de sa tumeur ; cette mutation du gène KRAS ou NRAS rend les cellules cancéreuses moins sensibles à l'action du cetuximab. Ainsi, avant d'être prescrit, une recherche de mutation des gènes RAS est toujours effectuée chez les patients : s'ils sont porteurs de la mutation, il est inutile qu'ils reçoivent ce traitement. Prescrit avec la chimiothérapie, le cetuximab améliore les résultats ;
- le panitumumab (Vectibix®) bloque également l'action de l'EGF. Il a été démontré que l'association de panitumumab à la chimiothérapie améliorerait les résultats de celle-ci ;
- très récemment, l'aflibercept (Zaltrap®) et le régorafénib (Stivarga®), ont tous les deux été commercialisés. Ils possèdent un mode d'action anti-angiogénique (qui bloque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur), identique à celui du bévacicumab. Les thérapies ciblées sont généralement bien tolérées. Les effets secondaires les plus fréquents sont une hypertension artérielle modérée et la présence de protéines dans les urines. Le cetuximab peut aussi entraîner des troubles cutanés au niveau des mains et des pieds.

RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS ADJUVANTS :

Stade I :

- Pas de traitement adjuvant

Stade II :

- Pour les cancers de stade II *MSS* :
 - En l'absence de facteurs de mauvais pronostic : pas de chimiothérapie adjuvante
 - En cas de facteurs de mauvais pronostic : pas de référence
- Pour les cancers de stade II *MSI* : pas de chimiothérapie adjuvante
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet

OPTIONS :

Une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de co-morbidité, en bon état général et sans déficit en DPD dans les situations suivantes* :

* En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable et la balance bénéfice/risque doit être évaluée et expliquée au patient.

- En cas de [cancer](#) de statut *MSS* sans facteur de mauvais pronostic ou avec un facteur de mauvais pronostic à l'exclusion du caractère T4 et d'un nombre de ganglions examinés < 12. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : capécitabine (évitant la pose d'une voie veineuse centrale) ou LV5FU2 simplifié pendant 6 mois
- En cas de [cancer](#) de statut *MSS* avec un ou des facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation tumorale et pour certains occlusion) – Stade II à risque « relatif » élevé de récurrence. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique :
 - Capécitabine, LV5FU2 simplifié pendant 6 mois
 - Un schéma à base d'oxaliplatine (FOLFOX6m ou CAPOX) peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 10 à 12 ganglions analysés. En cas d'utilisation d'oxaliplatine, celui-ci devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité

En cas de [cancer](#) de stade II *MSI* pT4b : une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine (FOLFOX6m pendant 6 mois ou CAPOX pendant 3 mois)

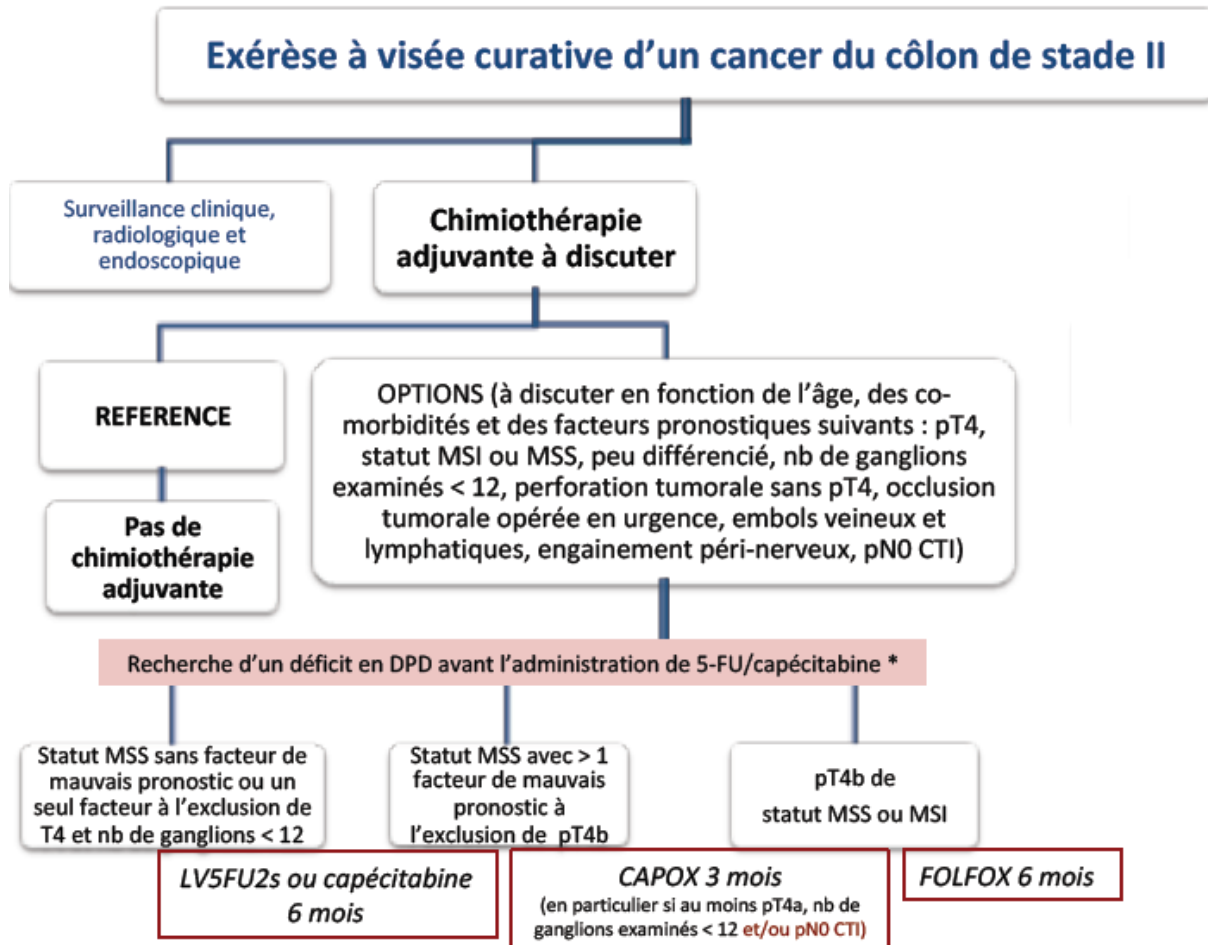


Figure 27 : arbre décisionnel d'exérèse du cancer colique stade II

**Chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour les stades II et III :
Schémas et durées d'administration**

STADE	Schéma	
	XELOX	FOLFOX
Stade III Faible risque (T1-3,N1)	3 mois	6 mois (alternative : 3 mois)
Stade III Haut risque (T4 et/ou N2)	6 mois (alternative : 3 mois)	6 mois
Stade II MSS à risque « relatif » élevé de récurrence et stade II MSI pT4b	3 mois	6 mois

Tableau 05 : schéma de chimiothérapie adjuvante pour les stades II et III

Stade III :

- La durée d'administration de la chimiothérapie dépend du niveau de risque de récurrence et du choix du schéma de chimiothérapie :
 - Si stade III à bas risque (T1-3, N1, M0) : CAPOX administré pendant 3 mois est le standard (niveau de la recommandation : grade A) L'alternative « non démontrée statistiquement » est FOLFOX6m administré pendant 3 mois.
 - Si stade III à haut risque (T4, N1-2, M0 et T1-3, N2, M0) : FOLFOX6m ou CAPOX administré pendant 6 mois sont les deux standards. L'alternative « non démontrée statistiquement » est CAPOX administré pendant 3 mois mais pas 3 mois de FOLFOX6m car perte d'efficacité certaine.
- L'arrêt de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade 2 (paresthésies douloureuses spontanées, non déclenchées par le froid et persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade supérieur à 1 spécifique de l'oxaliplatine (respiratoire notamment)
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie éventuellement complété par le rapport dihydro-uracilémie/uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU ou de capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU ou de la capécitabine en cas de déficit complet.
- Chez les sujets de plus de 70 ans une mono-chimiothérapie par fluoropyrimidine pendant 6 mois est recommandée.
- Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine pour les stades III est observé quel que soit le statut *MSI* ou *MSS* de la tumeur

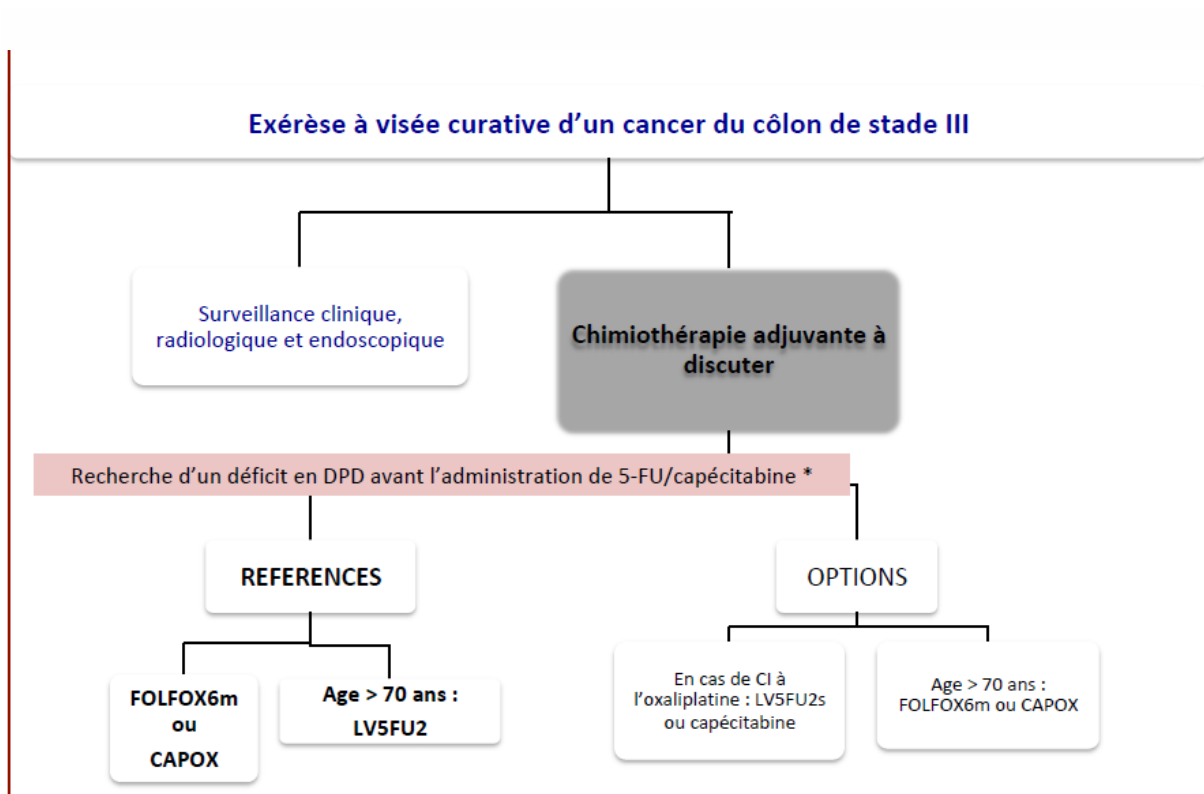


Figure 28 : arbre décisionnel d'exérèse curative du cancer colique stade III

Stade IV : La présence de métastases viscérales fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1.

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas).

a) MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES (CLASSE I OU II)

En cas de résécabilité de classe I :

- FOLFOX 4 simplifié : 6 cures préopératoires et 6 cures postopératoires sauf si le patient a déjà reçu 6 mois de FOLFOX ou 3 mois de CAPOX en adjuvant après résection de tumeur primitive ou si résections itératives de métastases avec plusieurs séquences de chimiothérapie.

Si résécabilité de classe II :

on privilégiera une stratégie d'exérèse différée.

- La résection du primitif colique peut précéder l'hépatectomie en un temps. La résection hépatique sera en général programmée 2 à 3 mois après l'exérèse et encadré par une chimiothérapie.

- La radiofréquence percutanée est une option pour les lésions facilement accessibles et de petite taille et avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible.

Chimiothérapie post-opératoire à discuter par LV5FU2 ou FOLFOX 4 simplifié pendant 6 mois si pas de CT préopératoire ou par la CT d'induction ayant permis la [résécabilité](#) (en fonction de l'intensité de la réponse, de la toxicité cumulative et des suites post-opératoires) pendant une durée conduisant à un total de 6 mois péri-opératoires). Cette CT postopératoire doit débuter au maximum dans les 4 à 6 semaines suivant l'intervention).

En cas de disparition de la [métastase](#) sous CT et si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, une CT intra artérielle [hépatique](#) adjuvante sera discutée en option car elle pourrait réduire le risque de récurrence dans les séries rétrospectives).

b) MÉTASTASES EXTRA-HÉPATIQUES RÉSÉCABLES

- Pour les métastases pulmonaires : les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type wedge ou lobectomie (après thoracotomie ou thoracoscopie ou sternotomie) . Une CT péri-opératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques .
- Pour les métastases pulmonaires : destruction par radiofréquence percutanée ou radiothérapie stéréotaxique ou micro-ondes .
- Pour les carcinomes péritonéaux : une résection complète des lésions est recommandée lorsque la carcinome est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général et sans insuffisance viscérale . La cytoréduction sans chimiothérapie intra-péritonéale doit être réalisée par laparotomie xypho-pubienne avec exploration complète de la cavité péritonéale et en centre expert .
- La CHIP peut être décidée au cas par cas et notamment chez les patients à haut risque de récurrence péritonéale (tumeurs mucineuses, tumeurs BRAF muté, cellules indépendantes...), hors essai thérapeutique, si discutée en RCP en pré-opératoire en centre expert et à condition d'avoir une morbidité attendue faible, après une chirurgie d'exérèse complète, en utilisant la mitomycine).

Une CT péri-opératoire intraveineuse est à discuter comme pour les métastases hépatiques pour un total n'excédant pas 6 mois .

- En cas de carcinome synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales

c) MÉTASTASES À LA LIMITE DE LA RÉSECABILITÉ

Ce cas de figure ne concerne en général que les métastases exclusivement hépatiques (associées dans de rares cas à des métastases pulmonaires ou péritonéales peu nombreuses et potentiellement résecables).

- Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résecables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole de CT donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une [résécabilité](#) secondaire : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie.
- Le traitement doit être discuté en fonction des contre-indications (nombre, taille, contact vasculaire...) et du profil du patient (co-morbidités, foie [pathologique](#), notamment stéatosique...). La détermination du statut RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) tumoral (primitif ou métastases) est recommandée.
- La recherche d'une mutation *BRAF V600E* est recommandée. Elle confère un mauvais pronostic. Dans cette situation (et en l'absence de statut dMMR/MSI, présent dans 20 à 40 % des cas de tumeur BRAF muté), une intensification des traitements doit être préférée (tri-CT + thérapie ciblée) en favorisant le bévacizumab en 1^{ère} intention.

Pour les patients métastatiques opérés :

- une durée de 6 mois de CT au total pré- et post-opératoire est recommandée. ;
- chez les patients devenus résecables après plus de 6 mois de traitement : CT post-opératoire de 2 à 6 mois selon la toxicité cumulative et les suites postopératoires

d) MÉTASTASES « JAMAIS RÉSECABLES »

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résecables est parfois difficile. La non [résécabilité](#) doit toujours être définie après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien [hépatique](#) et d'un radiologue interventionnel expérimenté, spécialisé dans l'imagerie [hépatique](#). Il est raisonnable de considérer comme non résecables :

- Les métastases chez des patients incapables, du fait de [comorbidités](#), de supporter l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaire(s) à l'éradication de tous les sites métastatiques.
- Les métastases
 - Dans des sites non résecables (os, cerveau, ...). Une [métastase](#) cérébrale isolée non résecable doit être traitée par irradiation stéréotaxique. Celle-ci peut être indiquée jusqu'à 3 à 5 lésions. Elle évite les troubles cognitifs liés au traitement encéphalique complet.
 - Ou trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites (par exemple, dans tous les segments du foie ou miliaire pulmonaire).

- En cas d'envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire.
- En cas de maladie métastatique synchrone non résécable, la résection de la tumeur primitive ne devra pas être envisagée si elle est asymptomatique

Indications et choix de la CT de première ligne :

Objectif de la CT palliative :

maintenir la qualité de vie et allonger la durée de survie . Les conditions suivantes sont recommandées :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
- à des doses adaptées à la tolérance ;
- preuve anatomopathologique formelle au moins sur la tumeur primitive ;
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ;
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels ;
- métastases non résécables ;
- pas de défaillance viscérale grave.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans l'indication dépendra du niveau de dépendance et des [comorbidités](#) ; chez les patients sans comorbidité et en état général OMS 0 ou 1 (voire OMS 2 si cela est lié à la maladie), les indications sont proches de celles des patients plus jeunes. En revanche en cas de fragilité, une CT n'est envisageable qu'après évaluation gériatrique approfondie (EGA) par un médecin onco-gériatre. L'indication d'une EGA sera guidée par la mesure du score G8 (si < 15) . La SOFOG a publié récemment des recommandations spécifiques .

Sous bévacizumab, les thromboses artérielles sont plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans ou hypertendus . Une méta-analyse a montré un bénéfice en termes de survie globale du bévacizumab chez les patients âgés en première ligne .

L'évaluation de la réponse doit être faite par la même méthode d'imagerie après 2 à 3 mois de traitement (la méthode de référence est le scanner) :

- en cas de réponse majeure : la chirurgie doit être rediscutée
- en cas de réponse ou de stabilité : poursuite de la chimiothérapie ou discussion avec le patient d'une pause thérapeutique jusqu'à progression avec réévaluation tous les 2 mois ou d'un traitement d'entretien en cas de bi-CT initiale. En cas de réponse majeure, la pause thérapeutique peut se justifier ; Le 5FU/capecitabine constitue le traitement d'entretien à privilégier +/- associé au bévacizumab . En cas de stabilité, il n'y a pas lieu de reprendre la CT d'induction. En cas de progression, reprise de la chimiothérapie +/- biothérapie ayant amené au contrôle initial de la maladie.
- en cas de progression : arrêt ou changement de protocole de CT

Choix de la chimiothérapie :

La question principale est celle de l'utilisation d'emblée d'une polychimiothérapie (bithérapie +/- biothérapie) ou d'une monothérapie (LV5FU2 ou capécitabine +/- biothérapie) avec intensification en cas de progression.

Choix de la stratégie chez les patients « jamais résécables » :

- En cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, et patient dont l'état général n'est pas altéré (OMS 0 ou 1) ou si l'état général est altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité :
- Stratégie d'escalade thérapeutique débutant par une monochimiothérapie (5FU/capecitabine) +/- bévacicumab. Dans ce cas la réponse sera évaluée tous les 2 mois. En cas de progression, une ou plusieurs lignes supplémentaires de traitement seront proposées.
- Polychimiothérapie +/- biothérapie d'emblée pour faciliter une pause thérapeutique ou un allègement sous forme de monochimiothérapie 5FU/capécitabine) ou d'une association 5FU (ou capecitabine) + bévacicumab. Le bévacicumab en monothérapie en entretien n'est pas efficace.

Surveillance post-thérapeutique :

1. APRÈS TRAITEMENT CURATIF

Chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans (A défaut : échographie abdominale)
- Scanner thoracique tous les ans pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métas pulmonaires réséquées) (A défaut : radiographie pulmonaire)
- Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale :
 - sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villositaire ou en dysplasie de haut grade => à 3 ans
 - sauf si syndrome HNPCC => tous les 1 à 2 ans
 - sauf si exploration colique pré-opératoire incomplète => dans les 3 à 6 mois suivant la colectomie.
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

2. APRÈS RADIOFRÉQUENCE

- Scanner ou IRM à 2 mois puis tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Les critères d'efficacité sur un scanner sont :
 - Hypodensité présente sur tous les temps vasculaires
 - Taille supérieure à la taille de la lésion traitée
 - Absence de prise de contraste
 - Pas de nouvelle lésion
- TEP scanner : si doute à la TDM ou IRM
- Échographie Doppler avec contraste si doute à la TDM ou IRM
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

3. PENDANT LE TRAITEMENT PALLIATIF

Avant chaque cure :

- Examen clinique (poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévécizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab)
- NFS + plaquettes (plus bilirubinémie si irinotécan ; plus clairance de la créatinine si capécitabine ou oxaliplatine ; plus [transaminases](#) si capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévécizumab ; plus Mg si anti-EGFR).

Tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie /14 j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie / 21 j) :

- Scanner avec injection avec mesure des diamètres des principales métastases mesurables ou IRM abdominale plus TDM thoracique non injecté si CI à l'injection.
- Échographie si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative)
- ACE en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique
- CA19-9 si élevé initialement et ACE normal.

XII. Traitement du Cancer du rectum

A. Explorations préthérapeutiques

- Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique. Il est réalisé si possible sur un rectum vide, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus

latéral gauche ou en position genu-pectorale. Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale (pôle supérieur du canal anal), la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique polypoïde sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou purement infiltrant. Le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale (parois pelviennes ou organes pelviens antérieurs) évoquant un risque de résection R2, l'extension circonférentielle, les tumeurs circonférentielles ayant un pronostic plus défavorable, la consistance de la tumeur molle, ferme ou indurée. Le TR peut également détecter l'existence de nodules indurés secondaires dans le mésorectum classés cN1. Il est enfin un examen clé pour apprécier la réponse clinique et notamment une réponse clinique complète.

- Le poids et la taille sont renseignés ainsi que l'état général OMS.

Les examens complémentaires indispensables sont la coloscopie, l'IRM rectale et le TDM TAP :

- La coloscopie sous anesthésie générale est dans l'immense majorité des cas le 1^{er} examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Elle peut être complétée, éventuellement pendant le même temps anesthésique, par une rectoscopie rigide permettant d'éviter les erreurs dans la mesure de la distance du pôle inférieur de la tumeur à la marge anale. Pour les tumeurs d'allure superficielle, une analyse endoscopique fine avec chromoendoscopie classique (à l'indigo carmin) ou virtuelle est désormais incontournable pour prédire l'histologie et le degré d'invasion tumorale et également pour réaliser l'ensemble de la coloscopie si l'on suspecte un syndrome de Lynch, en vue de mieux détecter les adénomes plans. Pour les lésions non résecables endoscopiquement uniquement, des biopsies seront faites en nombre suffisant (au moins 9) afin de disposer, pour la suite de l'évolution, de tissu non nécrotique accessible pour les études de biologie moléculaire. La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques sus-jacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique. La coloscopie est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.
- l'IRM pelvienne doit être systématique sauf contre-indication. L'IRM conditionne le choix du traitement néoadjuvant. Elle est basée essentiellement sur une imagerie pondérée en T2, des coupes dans les 3 plans de l'espace et notamment des coupes axiales perpendiculaires à l'axe de la tumeur et dans l'axe du canal anal en cas de tumeur du bas rectum. Les séquences de diffusion sont indispensables lors du bilan de réévaluation tumorale post chimioradiothérapie néoadjuvante. Par contre, cet examen surestime considérablement l'invasion profonde des tumeurs superficielles T1 et ne doit pas entrer en compte dans la prédiction de l'invasion pariétale lorsque l'échoendoscopie prédit une lésion superficielle.

Le compte rendu de l'IRM doit comporter au moins les éléments suivants :

- La localisation du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale, au bord supérieur du sphincter interne, du bord supérieur du muscle puborectal et à la ligne de réflexion péritonéale.
- La dimension de la tumeur et sa position dans le pelvis par rapport aux pièces sacrées et aux organes de voisinage.
- Le staging T et N
- Pour les tumeurs T3, l'extension extramurale en mm permettant la classification mrT3a/b/c/d :
- T3a-b : graisse du mésorectum infiltrée sur 5 mm ou moins
- T3c-d : localement avancée infiltrant la graisse sur plus de 5 mm ou avec extension au contact du *fascia recti*.
- La marge circonférentielle : distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur ou d'une adénopathie/nodule tumoral/embole vasculaire extramural et le fascia recti.
- L'extension ou non au fascia recti
- Pour les tumeurs haut situées, l'envahissement de la ligne de réflexion péritonéale par la tumeur
- La présence ou absence d'invasion vasculaire extra-murale, un important facteur pronostique .
- Rapport entre la tumeur et les muscles releveurs de l'anus, le muscle puborectal et les sphincters externe/interne pour les tumeurs basses pour lesquelles une résection intersphinctérienne est envisageable. La hauteur de l'envahissement potentiel du sphincter interne est également à préciser dans le cadre d'une possibilité de résection intersphinctérienne.

La présence d'adénopathies extramésorectales, en particulier adénopathies latérales.

Sa fiabilité est en revanche imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens

L'examen clinique par toucher rectal et rectoscopie est l'examen le plus précis pour identifier une réponse clinique complète. L'IRM avec séquence de diffusion permet de renforcer ce diagnostic de réponse clinique complète .

- Le bilan à distance comporte la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires par une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste ou, en cas d'insuffisance rénale, par scanner thoracique sans injection associé à une IRM hépatique.
- Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet si un traitement à base de 5-FU est indiqué .
- Ce bilan minimum associant IRM rectale et TDM TAP doit être renouvelé après le traitement néoadjuvant et avant la chirurgie (au plus près de la chirurgie) pour évaluer la réponse locale au traitement néoadjuvant et s'assurer de l'absence d'évolution métastatique durant le traitement néoadjuvant.

B. Chirurgie ou endoscopie

Les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, la marge latérale en IRM, et le morphotype du patient. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire, puis après traitement néoadjuvant. Les petites tumeurs du rectum T1N0 < 3 cm peuvent, sous réserve d'une sélection rigoureuse, être enlevées par voie locale par chirurgie transanale ou exérèse endoscopie (polypectomie, mucoséctomie ou dissection sous-muqueuse).

- Cancer du haut rectum : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique ou manuelle *plus ou moins protégée*.
- Cancer du moyen rectum : exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée . Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose latéro-terminale est recommandée .
- Cancers du bas rectum : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins et une marge latérale supramillimétrique sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne : anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique Si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter externe ou releveur) ou si une marge supramillimétrique avec les muscles striés ne peut pas être obtenue : amputation abdomino-périnéale. Une classification des tumeurs du bas rectum permet d'évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne et doit être utilisée .

Classification de Rullier des cancers du bas rectum :

- Type I : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anale)
- Type II : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne partielle)
- Type III : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne totale)
- Type IV : tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement conservateur possible, amputation abdomino-périnéale)

L'exérèse extrafasciale du mésorectum réduit significativement les récurrences locorégionales et le respect de l'innervation pelvienne limite les séquelles urinaires et sexuelles des résections rectales.

Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est justifié sans toutefois lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats

carcinologiques comparables et épargne les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent à ce niveau. La section de l'artère mésentérique inférieure haute ou basse par rapport à l'aorte ne modifie pas le taux de fistules, le nombre de ganglions prélevés, et le taux de survie à 5 ans

La réalisation de curages ganglionnaires iliaques n'est pas recommandée. En cas de ganglion suspect dans ces territoires, un prélèvement sera fait pour examen extemporané et un clip posé en vue d'un repérage ultérieur.

C. STRATÉGIE

1. Tumeurs T1 sm1, N0

Ces tumeurs dont la [biopsie](#) simple est parfois imprécise quant au degré de malignité et d'infiltration sont considérées comme « de petites lésions de très bon pronostic » avec un risque d'envahissement ganglionnaire < 10 % .

Exérèse locale :

- Exérèse locale chirurgicale par voie trans-anale.
- Ou dissection sous-[muqueuse](#) endoscopique (mieux que la mucosectomie) par un gastroentérologue expert

Il est essentiel d'éviter toute fragmentation de la tumeur lors de l'exérèse et de l'adresser bien orientée pour l'[examen anatomopathologique](#).

En cas d'exérèse incomplète (marge ≤ 1 mm par rapport à l'[adénocarcinome](#)) ou d'extension tumorale en profondeur supérieure à celle attendue (pT1sm2 à pT3) ou de facteur péjoratif (envahissement vasculaire ou péri nerveux, tumeur indifférenciée etc.), la résection du rectum est nécessaire, sans délai (. En cas de risque opératoire élevé notamment chez des personnes âgées et fragiles (ou refus d'amputation abdomino-périnéale) une radiothérapie post-exérèse locale peut être discutée (RT externe + /- chimiothérapie concomitante +/- RT contact)

- Résection du rectum avec conservation sphinctérienne ; elle est un traitement standard lorsque l'exérèse locale n'est pas possible .
- Amputation abdomino-périnéale : elle doit être exceptionnelle pour une tumeur T1, une marge d'exérèse supra-millimétrique devant toujours pouvoir être obtenue par une technique chirurgicale adéquate .
- Radiothérapie de contact (+/- RT externe si T1 sm3 \pm RCT) chez des patients pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas retenue.

2. Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm

L'IRM et l'échoendoscopie rectale montrent pour les lésions T3 une faible pénétration dans la graisse du mésorectum (≤ 5 mm) et leur diamètre est < 4 cm (T3 a ou b). Ces tumeurs sont considérées comme des lésions encore précoces avec un risque métastatique faible.

- La résection antérieure du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment (est le traitement standard pour les T2 et T3 a-b du haut rectum et pour les T2 du moyen/bas rectum).
- Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de FOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans.
- Traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM \leq 1mm).
- Si la lésion T2 présente une marge circonférentielle sur l'IRM $<$ 2mm, une CRT de type CAP 50 (50 Gy + capécitabine) peut être proposée en préopératoire.
- Si une stratégie de conservation d'organe est envisagée, un traitement néoadjuvant par chimioradiothérapie CAP50 peut-être proposé pour les T2N0-1
- En cas de classement pN1-2 ou R1, traitement postopératoire

- Pour les T3 du rectum moyen et inférieur : CRT préopératoire. Protocole CAP 50 si contre-indication au traitement néoadjuvant total
- CAP 45 (45 Gy + capécitabine 825 mg/m² les jours de radiothérapie).
- Chez des personnes âgées ou fragiles, une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible ainsi qu'une RT seule à la dose de 45 ou 50 Gy/5 semaines.
- Pour les cT3a-b du moyen rectum, la chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est une option qui peut être discutée en RCP seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire (cN0) et est localisée en région postérieure sans aucun signe péjoratif : pas d'EMVI (*extra mural vascular invasion*), CRM (marge circonférentielle avec le *fascia recti* ≥ 2 mm), cN0 en IRM.
- Pour les T3 du moyen et bas rectum, si un downstaging n'est pas nécessaire pour espérer une chirurgie RO (CRM > 2 mm), la radiothérapie seule accélérée 25/5 est une option
- Chez des personnes inopérables et tumeur du bas/ moyen rectum : CRT CAP 50 (ou CAP 45) associée à une radiothérapie endocavitaire.

En cas de contre-indication à la radiothérapie, une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX peut être discutée en RCP.

- Après une CRT préopératoire, une évaluation clinique minutieuse avec toucher rectal, rectosigmoïdoscopie ou rectoscopie rigide et IRM permet d'évaluer la

réponse tumorale. Une réponse clinique complète (pas de tumeur visible, paroi rectale souple, IRM : TRG1 ou 2) peut faire discuter selon le contexte clinique :

- Un geste chirurgical plus conservateur de type exérèse locale transanale avec analyse minutieuse de la pièce opératoire, présentée au patient comme une « macro-biopsie », avec complément d'exérèse TME rapide si constatation péjorative
 - Une simple surveillance régulière et minutieuse qui peut se discuter chez des patients fragiles et bien informés .
 - Ces options, discutées en RCP spécialisée, imposent l'accord d'un patient éclairé sur le rapport bénéfice/risque de cette stratégie et doivent être réservées à des centres experts.
- L'amputation abdomino-périnéale doit être très rare.

3. Tumeurs T3 \geq 4cm ou mrT3 c-d ou N1

Ces tumeurs définies par l'IRM représentent un risque intermédiaire tant sur le plan local que métastatique. Une possibilité de conservation de l'organe est très improbable et une chirurgie radicale représente le traitement essentiel généralement précédé par un traitement néoadjuvant.

a) *Traitement préopératoire*

- Moyen et bas rectum : traitement néoadjuvant total puis chirurgie avec exérèse complète du mésorectum :
 - Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capecitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans
 - Ou traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM \leq 1mm, cN2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral)
 - Haut rectum : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur
-
- Pour les T3 du rectum moyen et inférieur : CRT préopératoire. Protocole CAP 50 .
 - CAP 45 (45 Gy + capecitabine 825 mg/m² les jours de radiothérapie
 - Moyen rectum : en cas d'envahissement limité du mésorectum, avec marge circonférentielle avec le fascia recti > 1mm en IRM, la toxicité de l'association CRT (en fait modérée avec les techniques conformationnelles 3D et de petits volumes) et le moindre risque de résection R1 peuvent faire discuter la radiothérapie seule

(éventuellement selon le schéma court 25 Gy en 5 séances). La chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est du domaine de la recherche clinique et discutée en RCP seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire majeur, (N0) et est localisée en région postérieure sans aucun signe péjoratif : pas d'EMVI (extra mural vascular invasion), CRM (marge circonférentielle avec le fascia recti ≥ 2 mm), N0 en IRM

- Haut rectum : traitement préopératoire par chimioradiothérapie ou RT seule de type 25/5 si fascia recti menacé
- Chez des personnes âgées ou fragiles, une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible ainsi qu'une RT seule à la dose de 45 ou 50 Gy/5 semaines.
- En cas de contre-indication à la radiothérapie, FOLFOX péri-opératoire .

b) Traitement postopératoire

Le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire. Dans tous les cas, le dossier d'un patient ayant un [cancer](#) du rectum doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en pré- puis en postopératoire. Le rapport toxicité/efficacité doit être expliqué, compris et accepté par le(a) patient(e).

- Cancers du rectum sus-péritonéal (haut rectum) : ils doivent être considérés comme des cancers du côlon et pris en charge de la même manière pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante
- Cancers du moyen et du bas rectum : le traitement adjuvant sera discuté en fonction du stade pTNM sur la pièce de résection, de la présence d'une résection R1 et de l'administration ou non d'une radiothérapie ou CRT néoadjuvante : après RCT et chirurgie, la survie des patients semble mieux corrélée au stade yp ou pTNM sur la pièce opératoire qu'au cTNM établi sur le bilan morphologique préthérapeutique.

1) Patient ayant reçu une CRT ou RT préopératoire :

*Tumeur en réponse histologique complète (ypT0N0) :

Pas de traitement adjuvant

*Tumeur(y)pT1-T2N0 :

Pas de traitement adjuvant

*Tumeurs ypT3-T4N0 ou ypN1-2 :

Aucun consensus ne peut être obtenu après analyse de la littérature.

*ypTxN0 :

Pas de chimiothérapie adjuvante

*Patient < 70 ans et ypN+ :

FOLFOX 4s (6m) pendant 6 mois.

Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.

*Patient ≥ 70 ans et ypN+ :

FOLFOX 4s (6m) ou fluoropyrimidine seule à discuter après évaluation oncogériatrique .

Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.

Recherche de déficit en DPD par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation du 5FU ..

Patient < 70 ans :

FOLFOX 4s (6m) pendant 6 mois.

Patient ≥ 70 ans :

FOLFOX 4s (6m) à discuter après évaluation onco-gériatrique .

Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.

Recherche de déficit en DPD par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation du 5FU

2) Patient n'ayant pas reçu de CRT ou RT préopératoire

*Tumeur pT3-T4 N0 R0

Pas de traitement postopératoire

*Tumeurs avec une résection R1 ou tumeur perforée

CRT 50,4Gy associée à une fluoropyrimidine

*Tumeurs pN1-2

Patient < 70 ans :

CRT ou chimiothérapie adjuvante 6 mois de type FOLFOX 4s (6m) ou XELOX en cas de chirurgie imparfaite

Patient ≥ 70 ans :

CRT ou chimiothérapie adjuvante 6 mois à discuter après évaluation oncogériatrique en cas de chirurgie imparfaite.

En cas de contre-indication à la CRT postopératoire, chimiothérapie postopératoire par analogie avec le [cancer](#) du côlon par LV5FU2 simplifié ou capécitabine ou FOLFOX 4s (6m) ou Xelox pendant 6 mois ou radiothérapie postopératoire seule .

***Recherche de déficit en DPD *par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation de la fluoropyrimidine* .**

4 . Tumeurs T4 à risque de résection R1 ou R2 ou certaines T3 N2 avec marges circonférentielles à risque d'envahissement (stade TNM radiologique ± [biopsie](#))

Elles correspondent à des tumeurs T4 fixées au TR à la paroi pelvienne et adhérentes aux organes de voisinage à l'IRM. On les décrit souvent comme "localement avancées". Elles exposent à un risque majoré de rechute locale mais aussi de métastases à distance.

- Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capecitabine) chez des patients en bon état général âgés de 18 à 75 ans
- Ou traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 .

- En cas d'extension régionale chez un sujet jeune, en l'absence d'[adénopathie](#) à distance, une exérèse élargie mutilante (organes génito-urinaires ou sacrum) doit être discutée au cas par cas si une résection R0 peut être espérée .
- Si l'exérèse s'avère impossible, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques ([prothèse](#) ou hémostase) ou à une colostomie d'amont si nécessaire.
- Traitement postopératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 et/ou pN1-2 :
 - En l'absence de traitement préopératoire, une CRT est recommandée suivie d'une chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX pendant 6 mois) .
 - Si un traitement néoadjuvant a été reçu, une CT par FOLFOX pendant 6 mois est recommandée .
- Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), 5FU en perfusion continue.
- RT peropératoire en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) si technique disponible
- Pour des patients inopérables pour raison médicale, la CRT ou la RT exclusive peuvent être proposées dans un esprit palliatif
- En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en préopératoire et n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, une CRT est recommandée . En cas de contre-indication à la CRT postopératoire, une radiothérapie ou chimiothérapie postopératoire, voire l'abstention thérapeutique peuvent être retenues .
- En cas de réponse complète ypTON0 : chimiothérapie adjuvante possible à discuter en RCP .

i. Tumeurs avec [métastase\(s\)](#) synchrone(s) résécable(s) d'emblée

Le traitement de ces formes avec métastases résécables d'emblée est individualisé en fonction du stade TN, du siège des métastases et du contexte général du patient. L'objectif est double : traiter au mieux la tumeur rectale et aux mieux la ou les métastases.

Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

*Plusieurs options stratégiques sont possibles :

- Traitement chirurgical en un temps après CRT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) [métastase\(s\)](#)
- Traitement séquentiel après CRT, avec chirurgie première de la (ou des) [métastase\(s\)](#) puis chirurgie de la tumeur primitive
- Peuvent également se discuter :
 - une chimiothérapie néoadjuvante 4 à 6 cycles
 - une radiothérapie courte (25/5) permettant de débiter rapidement une chimiothérapie plus active sur les métastases, puis 3 mois plus tard chirurgie rectale et des métastases, suivie d'une reprise de la chimiothérapie jusqu'à un total de 6 mois

- une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur rectale.
- ii. Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résecable(s) d'emblée :

RÉFÉRENCES :

- Certaines extensions métastatiques limitées peuvent devenir résecables après chimiothérapie et les dossiers devront être discutés, initialement et après chimiothérapie, en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie [hépatique](#).
- Dans l'ensemble, pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante (Conférence de Consensus sur le [cancer](#) du rectum 1994).

D. Surveillance après traitement

- Pendant 3 ans
 - examen clinique / 3 mois
 - radio thorax / 6 mois
 - échographie abdomino-pelvienne /3 mois
- Puis pendant 2 ans
 - examen clinique + échographie abdomino-pelvienne /6mois
 - radio thorax / an
- Coloscopie a 1 an puis a 3 ans

Options

 - échographie abdomino-pelvienne en alternance avec TDM TAP /3 mois
 - Echoendoscopie – IRM

iii. LES CANCERS METACHRONES

Ce sont des cancers qui apparaissent après un intervalle libre, qui peut être parfois très long.

L'incidence annuelle des adénomes est comprise entre 3 et 5 %. Le risque cumulé de cancer métachrone est faible, 0,4 % à un an, 2 % à 5 ans et 7 % à 20 ans

iv. LES RÉCIDIVES ...

La moitié d'entre elles surviennent la première année et 80 % dans les trois premières années après la fin du traitement. Ensuite, le risque diminue très fortement. Il est de 1,5 % après 5 ans et de 0,5 % après 8 ans.

Au delà de la troisième année, vous avez plus de 90 % de chances d'être guérit

Le taux cumulé de récurrences entre 5 et 10 ans après la chirurgie initiale est très faible de 3 % pour les récurrences locales et de 4 % pour les métastases. Pour les cancers du rectum ces taux sont respectivement de 3 % et 3,4 %.

Le délai de guérison est de 9,3 ans (intervalle de confiance 8,3 à 10,4 ans).

v. L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE

Le suivi durant les trois premières années s'explique par les données épidémiologiques et la connaissance de l'évolution de la maladie. Il peut faire découvrir une éventuelle récurrence à un stade très précoce, permettant une deuxième résection pouvant être curative.

La récurrence peut être locale, au niveau de l'anastomose sur le côlon ou à distance, sous forme de métastases, hépatiques ou, plus rarement, pulmonaires.

Le suivi permet aussi de rechercher de manière systématique de nouvelles lésions pré-cancéreuses ou des cancers colorectaux encore in situ, curables.

➤ CAS PARTICULIERS :

1. En cas de stade I ou II (pT1-T2) :

- Un examen clinique tous les 3 - 4 mois
- Une coloscopie à 1 an puis 3 et 5 ans en cas de résultat normal
- Une écho-endoscopie rectale (EER) pour la localisation rectale tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, puis 2 fois/an les 3 années suivantes, particulièrement pour les malades ayant bénéficié d'une résection trans-anale.

2. En cas de stade III ou IV (pT3-T4 tout N) :

- Un examen clinique tous les 3 - 4 mois
- Un dosage d'ACE, si celui-ci a été initialement décidé
- Une échographie hépatique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- Une EER ou un scanner abdominal en cas d'amputation du rectum
- Une radio de thorax tous les 6 mois
- Une coloscopie à 1 an puis tous les 3 ans en cas de résultat normal

Clinique & dosage de l'ACE	Tous les 3 mois pendant 3 ans Puis tous les 6 mois pendant 2 ans
Coloscopie	- Dans le 6 mois suivants l'intervention : si la coloscopie initiale était incomplète ou de mauvaise qualité ou non réalisée en préopératoire - Après l'intervention : contrôle à 2 ou 3 ans puis tous les 5 ans, si normale - Le rythme dépendra de la présence ou non d'adénomes. Coloscopie virtuelle, en cas d'impossibilité de réaliser une coloscopie standard
Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection	En fonction du stade de la maladie Tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans Puis annuellement pendant 3 ans
Échographie abdominale	En cas d'impossibilité de réaliser un scanner
Dosage de l'ACE	Pour les stades II et III, tous les 3 mois pendant les 3 premières années
IRM hépatique	En cas de problème de réalisation d'un scanner
TEP	En cas d'élévation du taux d'ACE associée à un bilan normal pour détecter précocement une récurrence

Tableau 06 : résumé de surveillance post thérapeutique du CCR

II. Partie pratique :

Partie pratique

I. INTRODUCTION.....	85
II. Objectifs de l'étude.....	85
II.1. Objectif Principal.....	85
II.2. Objectifs secondaires.....	85
III. DONNEES ACTUELLES SUR LE SUJET.....	86
III.1. Épidémiologie des cancers en Algérie :.....	86
III.2. Survie des cancers :.....	87
III.3. Principes de l'analyse de survie :.....	87
III.4. Les données indispensables pour l'analyse de la survie.....	87
IV. MATERIEL ET METHODES :.....	88
IV.1. Type d'étude :.....	88
IV.2. Critère de jugement :.....	88
IV.3. Population de l'étude.....	88
IV.4. Recueil de données :.....	88
IV.5. Saisie et analyse des données :.....	88
IV.6. Limites de l'étude :.....	88
V. Résultats et analyse :.....	88
1. Distribution annuelle des cas.....	88
2. Répartition du cancer colorectal selon l'origine des patients.....	89
3. Répartition du cancer colorectal selon le genre humain.....	90
4. Répartition du cancer colo-rectal en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	90
5. Les antécédents personnels et familiaux.....	91
6. Etude clinique.....	92
a) Symptômes révélateurs.....	92
b) Délais diagnostique.....	93
c) Etat général.....	94
d) symptomatologie proctologique et CCR.....	94
e) l'aspect macroscopique du CCR.....	95
f) localisation (siège) de la tumeur.....	95
g) type histologique de CCR.....	96
h) marqueurs tumoraux et CCR.....	97
i) Stades de la maladie (CCR) au moment du diagnostic.....	97
j) Envahissement loco-régional et métastases.....	98
k) Conduite et réponse thérapeutiques.....	99
l) réponse thérapeutique et type histologique.....	100

m) métastases métachrones	100
n) Complications thérapeutiques	101
VI. Discussion et interprétation :	107
étude épidémiologique :	107
De l'étude clinique :	108
examens complémentaires :	109
Survie et pronostic	109
VII. Conclusion :	109

I. INTRODUCTION

Le cancer est devenu un fléau mondial en raison de son incidence croissante avec près de 15 millions de nouveaux cas dans le monde et 10 millions de décès, et de sa gravité (morbidité et mortalité élevées).

Il est devenu la principale cause de décès chez l'homme, dont 70% des décès par cancer se produiraient dans des pays à faible revenu.

Dans le monde, les cancers sont un problème majeur de santé publique par leur fréquence et leur gravité malgré les progrès réalisés durant les dernières décennies en matière de prévention et de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

En Algérie, en 2008 ; on comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, avec 24 000 décès ; s'expliquant par le caractère accéléré de la transition démographique et épidémiologique et d'un développement socio-économique très rapide, et donc une profonde mutation des modes de vie. La responsabilité de l'environnement dans le développement des cancers est aujourd'hui un fait bien établi.

D'autre part, le cancer représente une lourde charge avec son impact personnel (plus grand nombre d'années de vies perdues), familial, et étatique (financière) en constante augmentation, qui risque de déséquilibrer toute l'architecture financière des systèmes de santé : un problème majeur de santé publique.

En Algérie, le nombre de décès par cancers digestifs était de 7528 décès, et le taux de mortalité estimé à 17,9% en 2018. En France, le cancer colorectal tue quatre fois plus que les accidents de la route, il est responsable de 17 000 décès par an, soit près de deux décès chaque heure.

En Algérie, peu de travaux ont étudié la survie des cancers en général et les cancers digestifs en particulier. Or ; étudier les caractéristiques épidémiologiques des cancers digestifs sert d'orientations politiques et sanitaires prises pour améliorer leur prise en charge.

L'objectif de notre travail est d'étudier la réponse thérapeutique et la survie du cancer colorectal dans la wilaya de Tlemcen sur une période de 05 ans. Aussi, de déterminer les particularités épidémiologiques et histo-pathologiques.

II. Objectifs de l'étude

II.1. Objectif Principal

Le but principal de ce travail est de comparer la **réponse thérapeutique** ; et donc la **survie** du cancer colo-rectal, chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé, dans la wilaya de Tlemcen.

II.2. Objectifs secondaires

- Décrire les aspects épidémiologiques et histo-pathologiques du cancer colo-rectal dans la wilaya de Tlemcen.
- Déterminer les facteurs pronostiques du cancer colo-rectal dans la wilaya de Tlemcen.

- Identifier les facteurs de risque (ATCD personnels et familiaux, habitudes à risque, ...).

III. DONNEES ACTUELLES SUR LE SUJET

III.1. Épidémiologie des cancers en Algérie :

Bien que son incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays en développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. L'Algérie a connu à partir des années 90, une transition démographique profonde et rapide. Elle a connu une baisse de la mortalité générale et une baisse importante de la mortalité infanto-juvénile corrélée à une augmentation progressive de l'espérance de vie (25 années au cours des 50 dernières années), ce qui a eu pour conséquence, un vieillissement progressif de la population, surtout des personnes âgées de plus de 60 ans. Par ailleurs, une modification profonde du mode de vie collectif et individuel (augmentation du tabagisme, du stress, de la sédentarité, de l'urbanisation..) et d'un mode alimentaire déséquilibré sont à l'origine de l'émergence des maladies non-transmissibles, dont le cancer, diabète, ... constituant plus de 80% des causes de maladies et ont des facteurs de risque communs d'où la nécessité d'une politique commune de prévention.

Le profil épidémiologique des cancers en Algérie a montré que l'augmentation de l'incidence est significative (80 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 1990 à plus de 130 nouveaux cas pour 100.000 habitants en 2010).

D'après le registre du cancer d'Alger, les cancers digestifs représentaient 24,7 % des cancers chez l'homme et 17,5 % chez la femme. Dans la Wilaya d'Oran ; d'après le registre du cancer d'Oran, les cancers digestifs ont représenté 16,7% de l'ensemble des cancers en 2014: 20,9 % chez l'homme et 13,7% chez la femme.

A Tlemcen, le nombre de cancers diagnostiqués est en nette augmentation année après année, pour des raisons multiples et différentes selon les types de cancers ; tels que le progrès du niveau socio-économique, l'amélioration de la couverture sanitaire, mais aussi la difficulté de contrôler certains facteurs de risque.

En algérie, le cancer colo-rectal est le deuxième cancer chez l'homme après le cancer du poumon, et le deuxième cancer chez la femme après les cancers gynécologiques.

		1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}
Tunisie	<i>Masculin</i>	Poumon	Vessie	Colorectal	Prostate	LNH*
	<i>Féminin</i>	Sein	Colorectal	Col utérus	LNH	Lymphome
Algérie	<i>Masculin</i>	Poumon	Colorectal	Prostate	Vessie	Ovaire
	<i>Féminin</i>	Sein	Colorectal	Thyroïde	Col utérus	Ovaire
Maroc	<i>Masculin</i>	Poumon	Prostate	Colorectal	Vessie	LNH*
	<i>Féminin</i>	Sein	Col Utérus	Colorectal	Thyroïde	Ovaire

LNH= Lymphomes Non Hodgkiniens

Tableau 07: Les cinq cancers les plus fréquents en termes d'incidence dans le Maghreb (Globocan 2018)

III.2. Survie des cancers :

La survie fait partie des indicateurs de santé dans le domaine de la cancérologie. Elle occupe une position centrale par rapport aux autres indicateurs que sont la mortalité, l'incidence et la prévalence. Les informations sur la survie sont indispensables pour une bonne interprétation des observations faites sur la mortalité. La survie après un diagnostic de cancer est un indicateur essentiel d'orientation et d'évaluation des politiques de santé publique en cancérologie. Elle permet d'apprécier l'amélioration globale du pronostic des personnes atteintes d'un cancer, résultant des progrès thérapeutiques et des actions mises en œuvre pour diagnostiquer les cancers à des stades plus précoces et pour améliorer leur prise en charge.

Les analyses de survie réalisées à partir des données fournies en routine par les registres apportent des informations très intéressantes pour juger de l'efficacité du système de soins, mais leur fiabilité est dépendante de la qualité de l'enregistrement des cas et du suivi des patients. Rappelons que, dans le cadre de ce travail, nous considérons que l'évènement d'intérêt est le décès, et la survie étudiée est la survie observée sur 05 ans.

III.3. Principes de l'analyse de survie :

L'analyse de la survie est une analyse de la survenue au cours du temps d'un événement (décès). Ce type d'analyse est largement utilisé en épidémiologie clinique. Il permet la description de la survie d'un groupe de patients mais aussi la comparaison de la survie de deux ou plusieurs groupes de patients afin d'étudier les facteurs pronostiques, c'est-à-dire les facteurs susceptibles d'expliquer la survenue du décès au cours du temps.

III.4. Les données indispensables pour l'analyse de la survie

Quatre informations sont essentielles à collecter pour tous les patients de la cohorte étudiée :

- Une date origine, c'est la date à laquelle a débuté l'observation : la date de diagnostic du cancer.
- La date des dernières nouvelles.

- La date de point : c'est la date fin d'observation.
- Un événement correspondant à l'état du patient en deux éventualités (vivant ou décédé) à la date des dernières nouvelles.

IV. MATERIEL ET METHODES :

IV.1. Type d'étude :

Etude pronostique, cohorte historico-prospective, qui consiste à étudier la survie sur 05 ans du cancer colo-rectal dans la wilaya de Tlemcen, concernant un groupe de patients parmi les cas suivis au service d'oncologie – CHU Tlemcen.

IV.2. Critère de jugement :

Le critère de jugement principal étudié est la survie, avec ses deux modalités ; vivant et décédé, après évaluation de la réponse thérapeutique, avec ses modalités : régression, stabilité, progression, et récurrence. La date de point était fixée 20/07/2022.

IV.3. Population de l'étude :

Nous avons pris, au hasard, 52 dossiers de patients atteints de cancer colique ou rectal, suivis au niveau du service d'oncologie – CHU Tlemcen, et ceci quel que soit le stade, diagnostiqués entre 2017 et 2021.

IV.4. Recueil de données :

Nous avons élaboré une fiche de renseignements (questionnaire), pour recueillir les différentes données, voir la page (annexe).

IV.5. Saisie et analyse des données :

La saisie des données a été faite au niveau du service d'oncologie - CHU Tlemcen, et l'analyse a été faite ultérieurement sur le logiciel IBM-SPSS21.

IV.6. Limites de l'étude :

Présence de données manquantes sur quelques dossiers.

Dans la wilaya de Tlemcen comme en Algérie ; très peu d'études ont été réalisées sur la survie des cancers digestifs : peu de références.

L'absence de programme de suivi des malades cancéreux.

V. Résultats et analyse :

1. Distribution annuelle des cas :

Notre série comporte 52 cas de cancer colo-rectal ; parmi les cas suivis au niveau du service d'oncologie - CHU Tlemcen.

Année du diagnostique		Effectifs
	2017	1 (1,9%)
	2018	7 (13,5%)
	2019	8 (15,4%)
	2020	13 (25%)
	2021	23 (44,2%)
Total		52 (100%)

Tableau 08 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon l'année du diagnostic.

2. Répartition du cancer colorectal selon l'origine des patients :

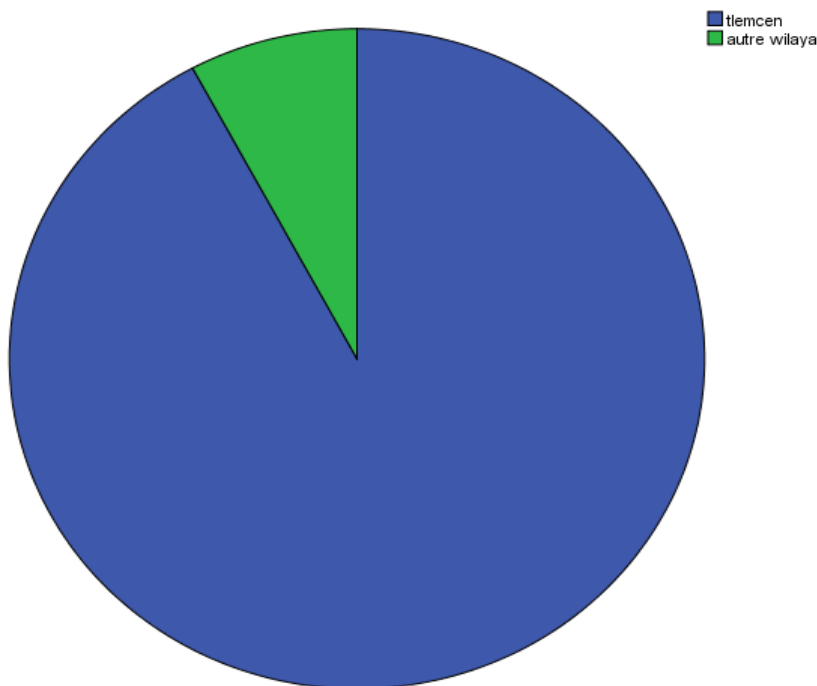


Figure 29 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon l'origine

92,2% des patients sont originaires de Tlemcen, le reste (7,8%) des autres Wilaya (Bel-Abbes, Aintemouchent, Mechriya, Tiaret,).

3. Répartition du cancer colorectal selon le genre humain :

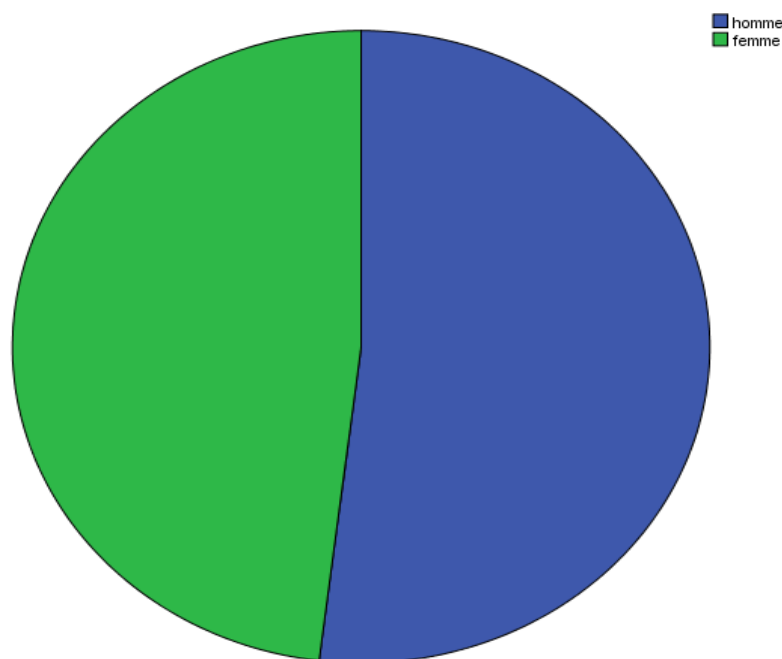


Figure 30 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon le sexe.

51,9% sont des hommes, et 48,1% sont des femmes.

Le sex-ratio (H/F) est de 1,1 ; avec une légère prédominance masculine.

4. Répartition du cancer colo-rectal en fonction du sexe et des tranches d'âge :

age		sexe		Total
		homme	femme	
	25-40	1 (1,9%)	0	1 (1,9%)
	41-50	3 (5,8%)	4 (7,7%)	7 (13,5%)
	51-60	3 (5,8%)	5 (9,6%)	8 (15,4%)
	61-70	9 (17,3%)	10 (19,2%)	19 (36,5%)
	>70	11 (21,2%)	6 (11,5%)	17 (32,7%)
Total		27 (51,9%)	25 (48,1%)	52 (100%)

Tableau 09 : Répartition du cancer colorectal en fonction du sexe et des tranches d'âge.

On constate que le cancer colo-rectal touche surtout les sujets dont l'âge est >60ans ; avec une fréquence qui atteint 69,2%. La tranche d'âge la plus touchée est de 61 à 70ans.

La moyenne d'âge, au diagnostic, est estimée à : 63 ans, avec des âges extrêmes de 42 ans et 83ans.

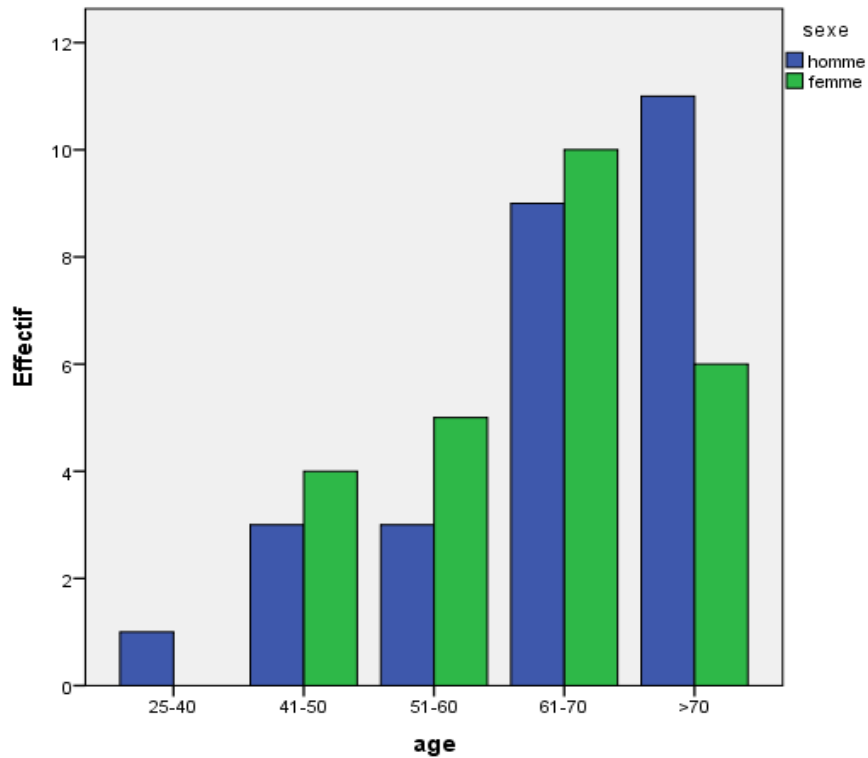


Figure 31: Répartition du cancer colorectale en fonction de l'âge et le sexe.

On remarque qu'entre 41 à 70ans, la femme est plus touchée par le CCR, par contre après 70ans, il y a une prédominance masculine (1,8x).

5. Les antécédents personnels et familiaux :

Le tableau 10 regroupe les principaux antécédents et états précancéreux qui prédisposent au développement du cancer colo-rectal.

atcdP		habitudes à risque			Total
		tabagisme chronique	Obésité	R.A.S	
	Crohn	0	0	2 (3,8%)	2 (3,8%)
	syndrome de LYNCH	0	1 (1,9%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)
	atcd d'adénome (polype) ou CCR	3 (5,8%)	0	4 (7,7%)	7 (13,5%)
	polypose adénomateuse familiale	0	0	0	0
	acromégalie	0	0	0	0
	ATCD de Kc non-digestif	0	1 (1,9%)	3 (5,8%)	4 (7,7%)
	diabète	3 (5,8%)	0	2 (3,8%)	5 (9,6%)
	HTA	0	1 (1,9%)	4 (7,7%)	5 (9,6%)
	diabète et HTA	4 (7,7%)	1 (1,9%)	4 (7,7%)	9 (17,3%)
	autre	3 (5,8%)	2 (3,8%)	6 (11,5%)	11 (21,2%)
	sans ATCD	0	0	7 (13,5%)	7 (13,5%)
Total		13 (25%)	6 (11,5%)	33 (63,5%)	52 (100%)

Tableau 10 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon les antécédents personnels ; états précancéreux, et habitudes à risque.

On note que, chez 21,1% des cas ; on trouve soit un ATCD personnel de polype colique ou CCR, soit une maladie intestinale chronique inflammatoire, ou un syndrome de Lynch. Par contre, il semble que le tabagisme chronique et l'obésité soient des facteurs de risque du CCR.

atcdF		Effectifs
	cancer colo-rectal	6 (11,5%)
	PAF	0
	syndrome de Lynch	0
	ATCD de Kc non-digestif	11 (21,2%)
	R.A.S	35 (67,3%)

Tableau 11 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon les antécédents familiaux.
Dans notre série, 11,5% des patients avaient un CCR dans la famille

6. Etude clinique :

a) Symptômes révélateurs :

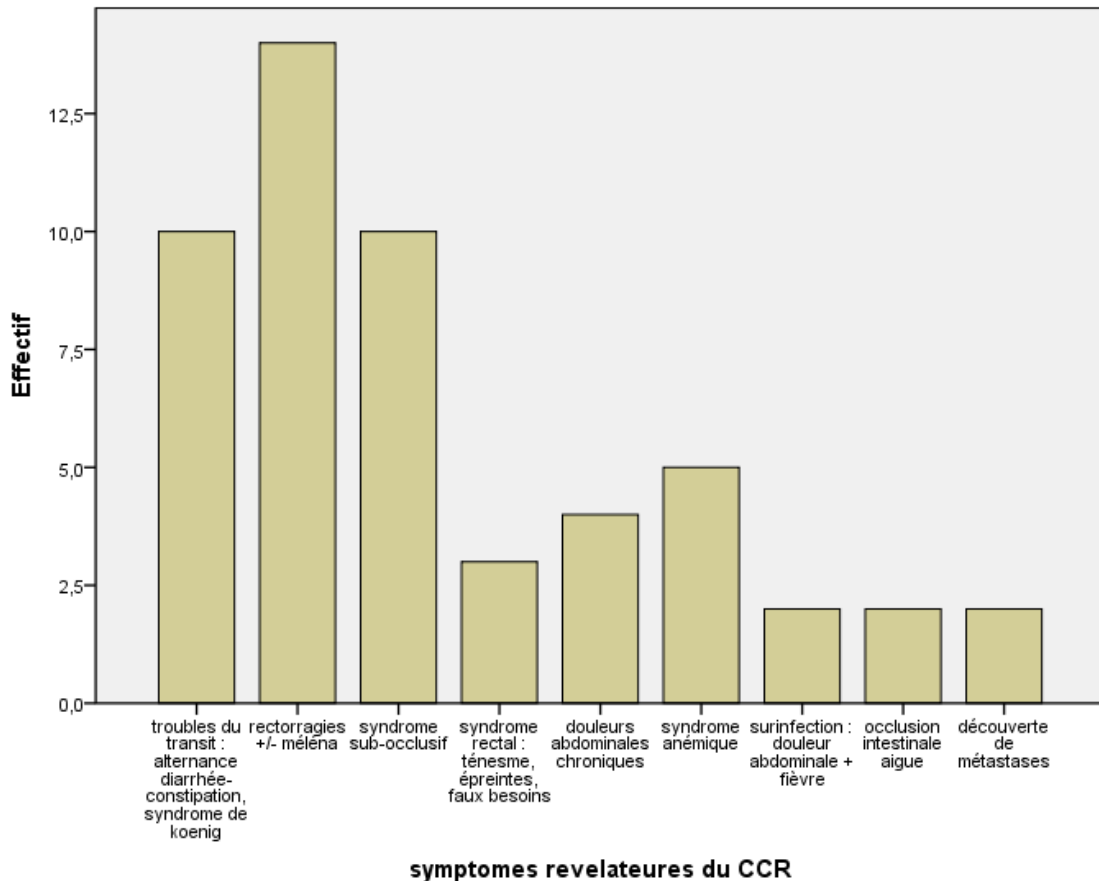


Figure 32. Répartition, en diagramme en bâtons, des cas de cancer colo-rectal selon les symptômes révélateurs.

Dans notre série, on note que les rectorragie +/- mélèna est le principal tableau clinique révélateur du CCR ; dans 26,9% des cas, suivi de troubles du transit et syndrome sub-occlusif avec chacun 19,2% des cas, puis le syndrome anémique dans 9,6% des cas, les autres tableaux sont : les douleurs abdominales chroniques (7,7%), syndrome rectal (5,8%), surinfection (3,8%), perforation, occlusion intestinale aigüe (3,8%), et la découverte de métastases (3,8%).

b) Délais diagnostique :

		stade						Total	
		stade I	stade IIa	stade IIb	stade IIc	stade IIIb	stade IIIc		stade IV
délais du Dg en mois par rapport à la sympt.	un mois	0	0	0	0	1 (1,9%)	0	1 (1,9%)	2 (3,8%)
	deux mois	0	2 (3,8%)	0	0	0	1 (1,9%)	0	3 (5,8%)
	trois mois	1 (1,9%)	0	0	0	3 (5,8%)	0	1 (1,9%)	5 (9,6%)
	quatre mois	0	0	0	0	0	1 (1,9%)	2 (3,8%)	3 (5,8%)
	> quatre	1 (1,9%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)	0	3 (5,8%)	2 (3,8%)	8 (15,4%)	18 (34,6%)
	non-précise	0	5 (9,6%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)	0	3 (5,8%)	9 (17,3%)	21 (40,4%)
Total		2 (3,8%)	9 (17,3%)	3 (5,8%)	3 (5,8%)	7 (13,5%)	7 (13,5%)	21 (40,4%)	52 (100%)

Tableau 12. Stades de la maladie (cancer colo-rectal), au moment du diagnostic, en fonction du délai diagnostique ; en mois.

Le diagnostic de CCR est posé dans presque 58% (18/31) des cas après plus de 4 mois du début des symptômes (diagnostic tardif), et dans seulement 6% des cas ; dans un délai de 1 mois.

On remarque que plus le diagnostic est posé tardivement ; plus la maladie est à un stade avancé.

c) Etat général :

			stade						Total	
			stade I	stade IIa	stade IIb	stade IIc	stade IIIb	stade IIIc		stade IV
etatGI	moyen	Effectif	1	6	1	2	4	4	3	21
		% compris dans Stade	50,0%	66,7%	33,3%	66,7%	57,1%	57,1%	14,3%	40,4%
	amaigrissement	Effectif	1	3	2	0	2	2	14	24
		% compris dans Stade	50,0%	33,3%	66,7%	0,0%	28,6%	28,6%	66,7%	46,2%
	altération de l'état général	Effectif	0	0	0	1	1	1	4	7
		% compris dans Stade	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	14,3%	14,3%	19,0%	13,5%

Tableau 13 :Stades de la maladie (cancer colo-rectal) et état général, au moment du diagnostic.

On a retrouvé un état général moyen (ou conservé) pour les stades I, II, etIII, par contre un état général altéréest l'apanage d'un stade IV.

d) symptomatologie proctologique et CCR :

hémorroïdes / fissure anale * CCR		age					Total
		25-40	41-50	51-60	61-70	>70	
non		1	7	7	16	16	47
oui		0	0	1	3	1	5
Total		1	7	8	19	17	52
		sexe					
		homme			femme		
		4			1		

Tableau 14. Relation du cancer colo-rectal et symptomatologie proctologique (hémorroïdes, fissure anale).

11,4% des patients âgés de >50ans et présentant des hémorroïdes ou fissure anale ont un CCR, dont 80% d'eux sont des hommes.

e) l'aspect macroscopique du CCR :

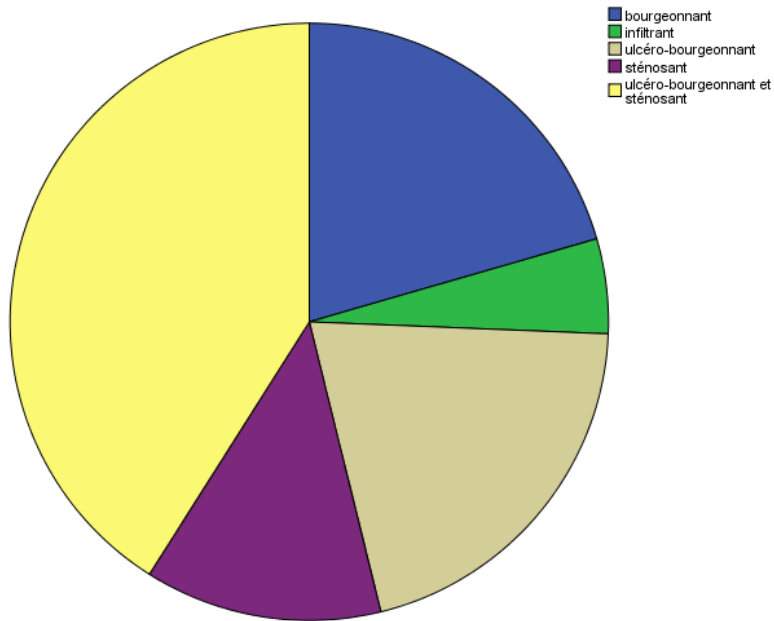


Figure 33. Répartition des cas de cancer colo-rectal selon l'aspect macroscopique de la tumeur, à la colonoscopie.

Le CCR ulcéro-bourgeonnant et sténosant représente 41% des cas, le bourgeonnant (végétant) et l'ulcéro-bourgeonnant 20,5% chacun, et le sténosant 12,8%, alors que l'infiltrant 5,1% des cas.

f) localisation (siège) de la tumeur :

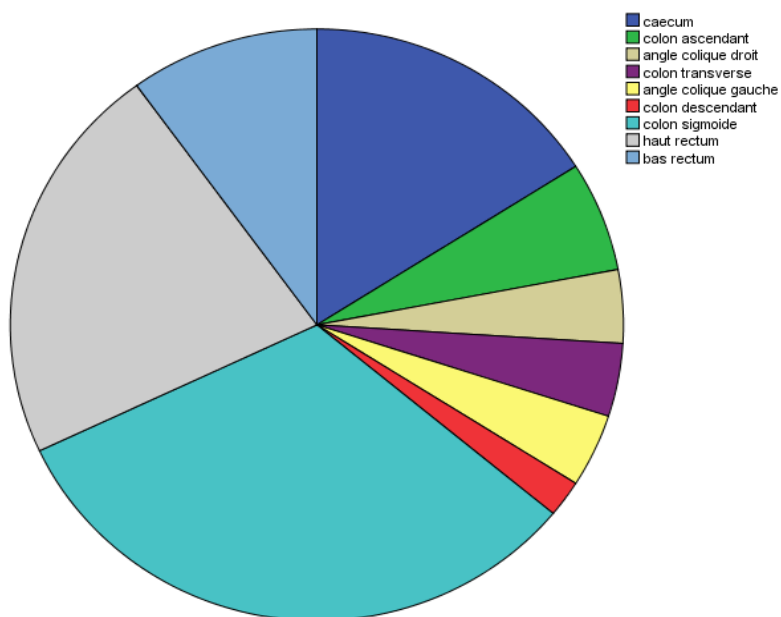


Figure 34 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon localisation (siège) de la tumeur.

Dans notre série, la tumeur siège au niveau du colon sigmoïde dans 32% des cas, et dans 22% au niveau du haut rectum, et dans 16% au niveau du caecum, puis le bas rectum dans 10% des cas.

Les autres localisations sont moins fréquentes : colon ascendant, angle colique droit, colon transverse, angle colique gauche, colon descendant respectivement 6%, 4%, 4%, 4%, 2%.

g) type histologique de CCR :

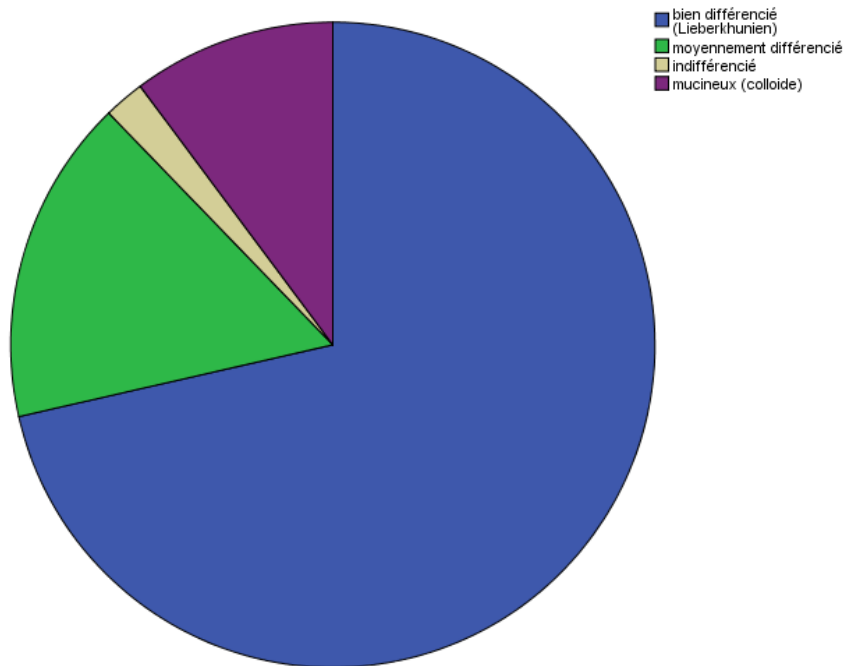


Figure 35 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon type histologique : différenciation de l'adénocarcinome

Nous avons constaté dans notre série que dans 71,4% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome bien-différencié (Lieberkühnien), puis dans 16,3%, un ADC moyennement-différencié, puis le mucineux (colloïde) dans 10,2%, et l'ADC indifférencié dans seulement 2% des cas. Les autres types de CCR (lymphosarcome, épidermoïde, carcinome, lymphome et les tumeurs endocriniennes digestives) restent rares.

h) marqueurs tumoraux et CCR :

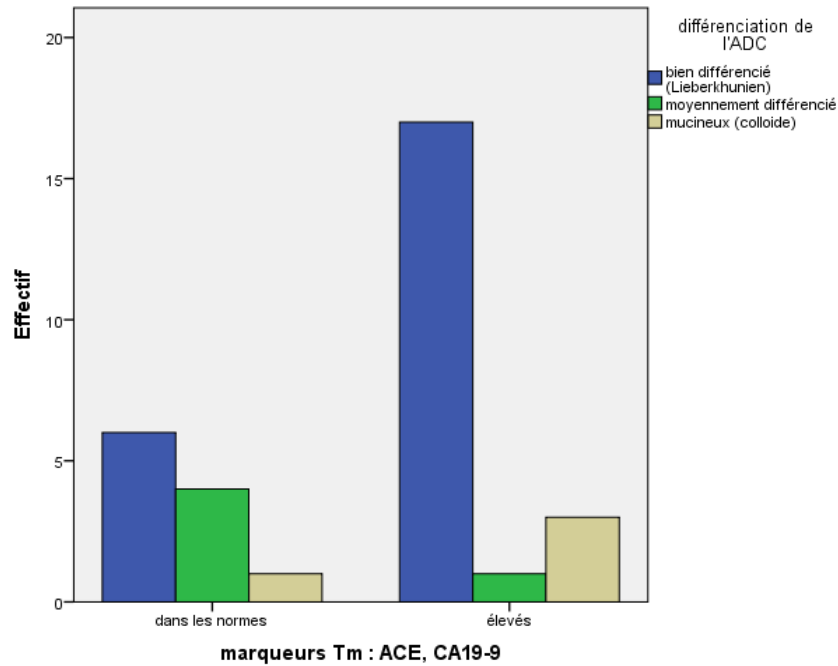


Figure 36: Dosage des marqueurs tumoraux selon type histologique du cancer colo-rectal.

Les marqueurs tumoraux (ACE, CA19-9) étaient élevés dans 65,6% des cas. On a remarqué qu'ils sont élevés quand il s'agit d'un ADC bien-différencié ou mucineux (colloïde), et qu'ils sont souvent négatifs quand il s'agit d'un ADC moyennement ou indifférencié.

i) Stades de la maladie (CCR) au moment du diagnostic :

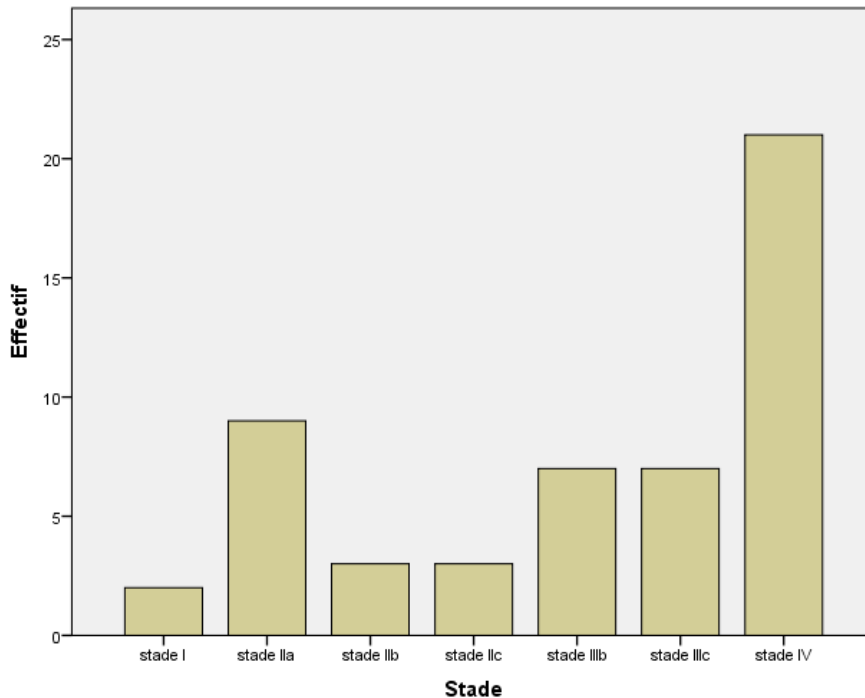


Figure 37 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon stade de la maladie, au moment du diagnostic.

Seulement 21,1% étaient diagnostiqués à un stade local, et 38,6% à un stade loco-régional, et dans 40,4% des cas ont été diagnostiqué à un stade de métastases.

j) Envahissement loco-régional et métastases :

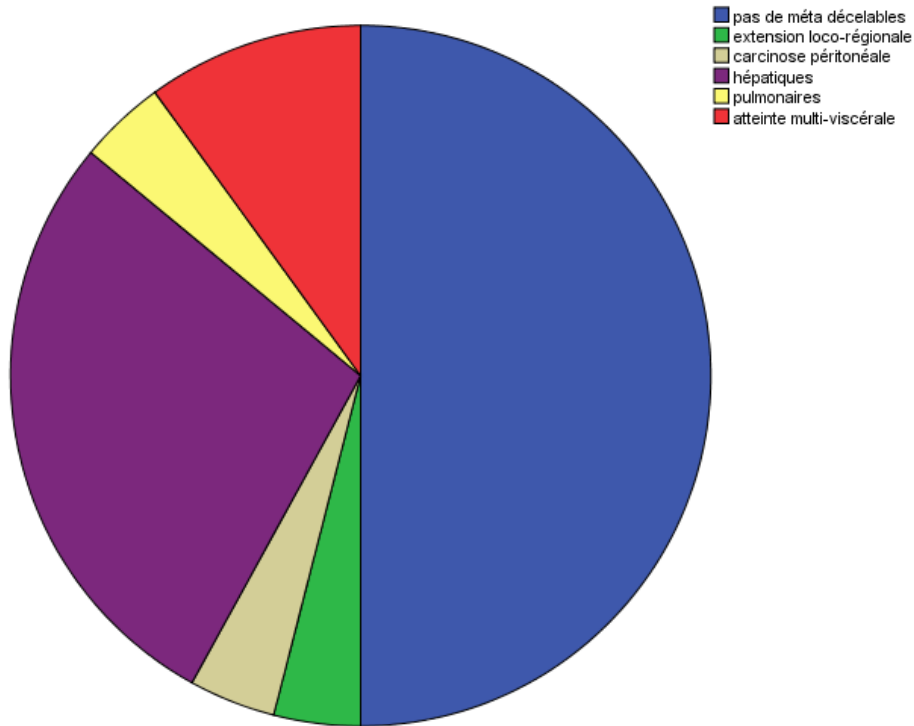


Figure 38 : Répartition des cas de cancer colo-rectal selon envahissement loco-régional ou à distance (métastases), au moment du diagnostic.

Dans 50% des cas, on ne trouve pas de métastases, par contre l'atteinte hépatique est très fréquente (28%), et l'atteinte multi-viscérale est retrouvée chez 10% des cas témoignant d'un stade très avancé de la maladie.

k) Conduite et réponse thérapeutiques :

conduite thérapeutique	stade							Total	P
	stade I	stade IIa	stade IIb	stade IIc	stade IIIB	stade IIIC	stade IV		
curative	2 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1 (33,3%)	7 (100%)	4 (57,1%)	9 (42,9%)	35 (67,3%)	0,007
palliative	0	0	0	2 (66,7%)	0	3 (42,9%)	12 (57,1%)	17 (32,7%)	
chirurgie									
curative	2 (100%)	9 (100%)	3 (100%)	1 (33,3%)	7 (100%)	4 (57,1%)	9 (45%)	35 (68,6%)	0,002
non	0	0	0	1 (33,3%)	0	0	10 (50%)	11 (21,6%)	
palliative	0	0	0	1 (33,3%)	0	3 (42,9%)	1 (5%)	5 (9,8%)	
chimio-thérapie									
néoadjuvant	0	0	0	0	1 (14,3%)	0	0	1 (2,1%)	
adjuvante	2 (100%)	7 (100%)	3 (100%)	1 (33,3%)	6 (85,7%)	4 (66,7%)	9 (45%)	32 (66,7%)	
palliative	0	0	0	2 (66,7%)	0	2 (33,3%)	11 (55%)	15 (31,3%)	
mono-chimiothérapie	1 (50%)	4 (57,1%)	0	0	1 (14,3%)	3 (50%)	5 (25%)	14 (29,2%)	
poly-chimiothérapie	1 (50%)	3 (42,9%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (85,7%)	3 (50%)	15 (75%)	34 (70,8%)	
radiothérapie									
néo-adjuvante	0	1 (14,3%)	0	0	2 (28,6%)	0	2 (10%)	5 (10,4%)	
non	0	1 (14,3%)	0	0	0	0	0	1 (2,1%)	
palliative	2 (100%)	5 (71,4%)	3 (100%)	3 (100%)	5 (71,4%)	5 (83,3%)	17 (85%)	40 (83,3%)	
	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	1 (5%)	2 (4,2%)	
thérapie ciblée									
Bevacizumab	1 (50%)	4 (57,1%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	0	5 (83,3%)	13 (65%)	27 (56,3%)	
panitumumab	0	0	0	0	0	0	1 (5%)	1 (2,1%)	
non	1 (50%)	3 (42,9%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	7 (100%)	1 (16,7%)	6 (30%)	20 (41,7%)	
réponse thérapeutique									
régression	0	5 (55,6%)	0	0	5 (71,4%)	1 (14,3%)	2 (11,1%)	13 (26,5%)	0
stabilité	0	1 (11,1%)	0	1 (33,3%)	0	2 (28,6%)	5 (27,8%)	9 (18,4%)	
progression	0	3 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	11 (61,1%)	22 (44,9%)	
récidive	2 (100%)	0	2 (66,7%)	0	0	1 (14,3%)	0	5 (10,2%)	

Tableau 15 : Moyens et réponse thérapeutiques du cancer colo-rectal, en fonction des stades.

Les stades précoces de la maladie ont bénéficié d'une thérapeutique curative avec, en général, une réponse favorable au traitement (régression ou stabilité), mais parfois échec (progression ou récurrence).

Toutefois que l'état général du patient permet une thérapeutique curative pour les stades IIIC et IV, nous avons constaté une réponse favorable (presque 40% des cas).

l) réponse thérapeutique et type histologique :

réponse thérapeutique		différenciation de l'ADC			
		bien différencié (Lieberkhunen)	moyennement différencié	indifférencié	mucineux (colloïde)
régression	9 (26,5%)	1 (12,5%)	1 (100%)	2 (40%)	
stabilité	4 (11,8%)	5 (62,5%)	0	0	
progression	18 (52,9%)	2 (25%)	0	1 (20%)	
récidive	3 (8,8%)	0	0	2 (40%)	

Tableau 16 : Réponse thérapeutiques du cancer colo-rectal, en fonction du type histologique.

On remarque que la réponse thérapeutique des ADC bien-différencié et mucineux est dans 60% **défavorable** (progression ou récidive). Par contre, les ADC moyennement et indifférencié répondent favorablement (régression ou stabilité) dans >75%.

m) métastases métachrones :

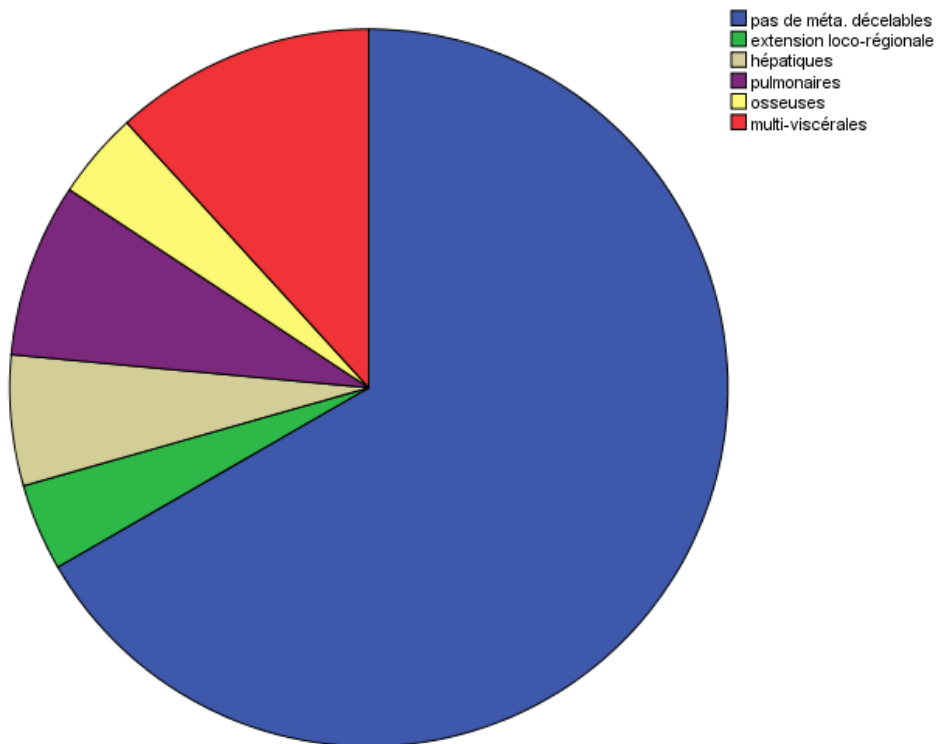


Figure 39. Métastases métachrones et cancer colo-rectal.

En cas de progression ou récurrence, nous avons constaté une atteinte multi-viscérale dans 23% des cas, pulmonaire dans 15% des cas, et hépatique dans 11,5% des cas. Les métastases osseuses restent rare (7,7%)

n) Complications thérapeutiques :

		Stade						Total	
		stade I	stade IIa	stade IIb	stade IIc	stade IIIb	stade IIIc		stade IV
complications de la chirurgie	pbl de cicatrisation	1	0	0	0	1	0	1	3
	compl de stomie	0	0	0	0	0	0	1	1
	compl thrombo-embolique	0	0	0	1	0	0	0	1
Complications de la chimio / thérapie ciblée									
	toxicité hématologique: anémie / thrombopénie / neutropénie	0	0	0	0	0	0	1	1 (2,1%)
	toxicité digestive : diarrhée / constipation / nausées, vomissements / mucite	0	1	0	0	1	0	6	8 (16,7%)
	neuropathie	0	0	0	1	0	0	0	1 (2,1%)
	syndrome main-pied	1	1	0	0	1	1	1	5 (10,4%)
	toxicité multi-viscérale	1	5	3	2	2	4	10	27 (56,3%)
	bonne tolérance	0	0	0	0	3	1	2	6 (12,5%)
Complications de la radiothérapie									
complicationR	troubles urinaires	0	1	0	0	0	1	0	2
adioT	rectite / anite	0	0	0	0	1	0	0	1

Tableau 17 : Complications thérapeutiques du cancer colo-rectal.

Sur 37 patients ayant subi un geste chirurgical, 5 (13,5%) d'eux ont présenté une complication.

La majorité des patients sous chimiothérapie présentent des effets secondaires ; à savoir une toxicité multiple, toxicité digestive avec nausées, mucite, ... etc, un syndrome main-pied, des neuropathies avec fourmillements, et aussi toxicité hématologique.

Dans notre série, 08 patients ont bénéficié d'une radiothérapie, dont 03 (37,5%) ont présenté des effets indésirables.

7. Etude de survie par la méthode de Kaplan-Meier:

En juillet 2022 (date de point) : nous avons compté :

statut		Effectifs
	vivant (e)	39 (75%)
	décédé (e)	10 (19,2%)
	perdu (e) de vue	3 (5,8%)

Tableau 18 : Répartition des cas de CCR selon le statut, à la date de point.

A la date de point, on a constaté 10 décès (presque 20% des sujets), dont 6 d'eux étaient des femmes et 4 hommes répartis en stades IIIb, IIIc et IV, et que 60% d'eux avaient un âge supérieur à 60 ans.

Moyenne du délai de survie (mois)		
Moyenne	Limite inférieure	Limite supérieure
47,715	41,076	54,354

Tableau 19 : Moyennes du délai de survie (en mois) du CCR.

La moyenne de survie, dans notre série, est estimée à 47,7 mois (presque 4 ans).

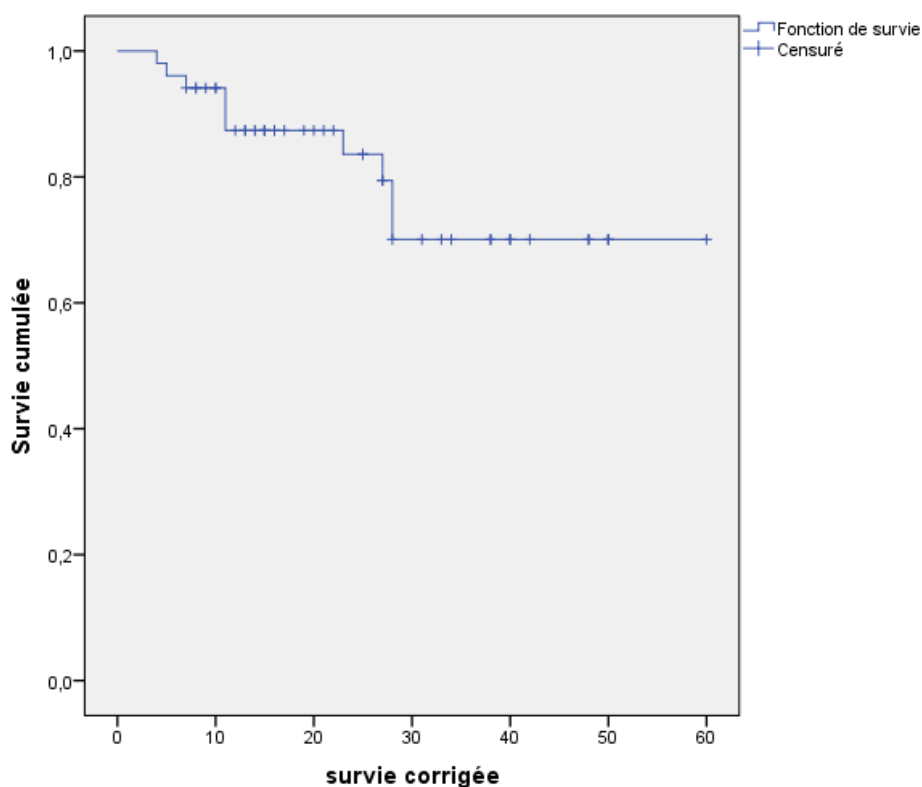


Figure 40 : Courbe de survie du CCR.

Le taux de survie à 05 ans est de 70% pour le cancer colorectal, avec une survie moyenne de 47 mois.

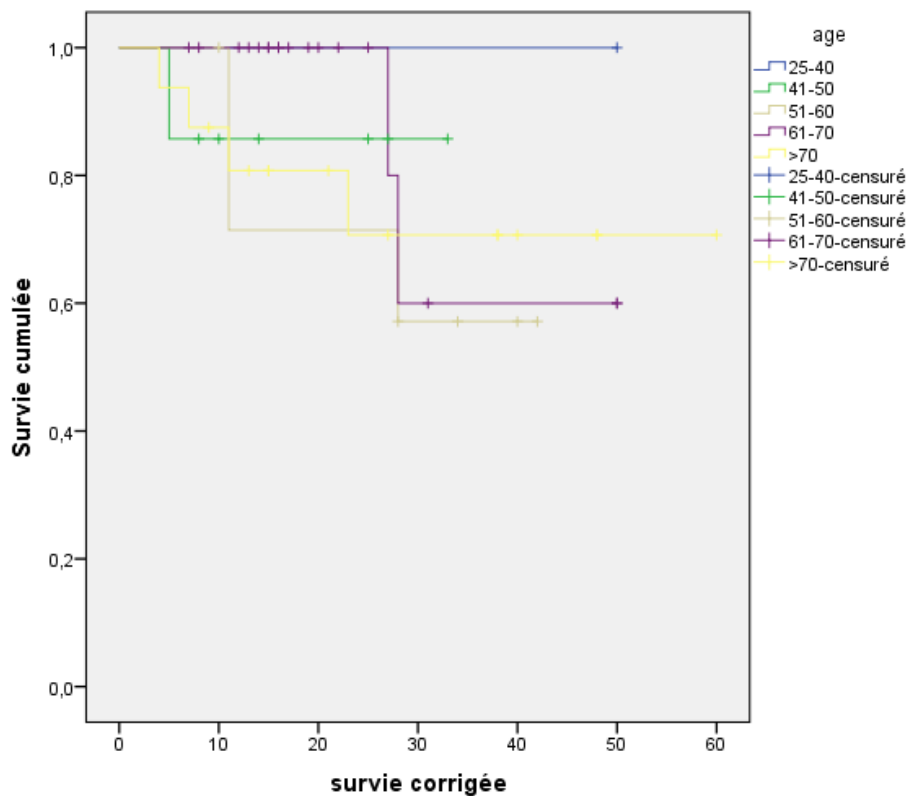


Figure 41 : Courbe de survie du CCR selon tranches d'âge.

Cette courbe montre que le décès par CCR touche tous les âges, et que le décès peut survenir même la première année après le diagnostic, tous les âges confondus.

On remarque une nette différence de survie à 30 mois, qui est $\geq 85\%$ si l'âge est ≤ 50 ans, et qui est plus basse (environ 60%) si l'âge est >50 ans.

sexe	Moyenne du délai de survie (mois)		
	Estimation	%	
		Limite inférieure	Limite supérieure
homme	43,358	37,406	49,309
femme	43,672	33,183	54,162

Tableau 20 : Moyennes du délai de survie (en mois) du CCR selon le sexe.

La moyenne de survie était de 43 mois chez les deux sexes, avec une limite inférieure plus basse chez le genre féminin.

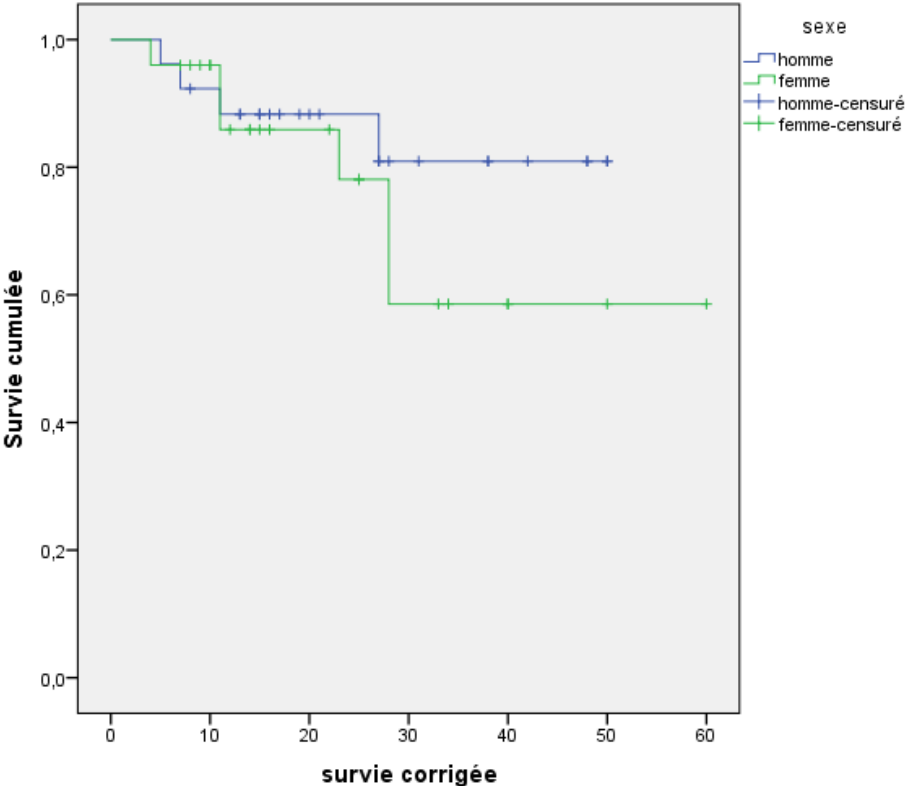


Figure 42 :. Courbe de survie du CCR selon le sexe

En se limitant à 01 an après le diagnostic de cancer, la probabilité de survie globale était de 88 % chez les hommes et 85% chez les femmes. A 05 ans, la probabilité de survie globale était de 80% chez les hommes et 58% chez les femmes.

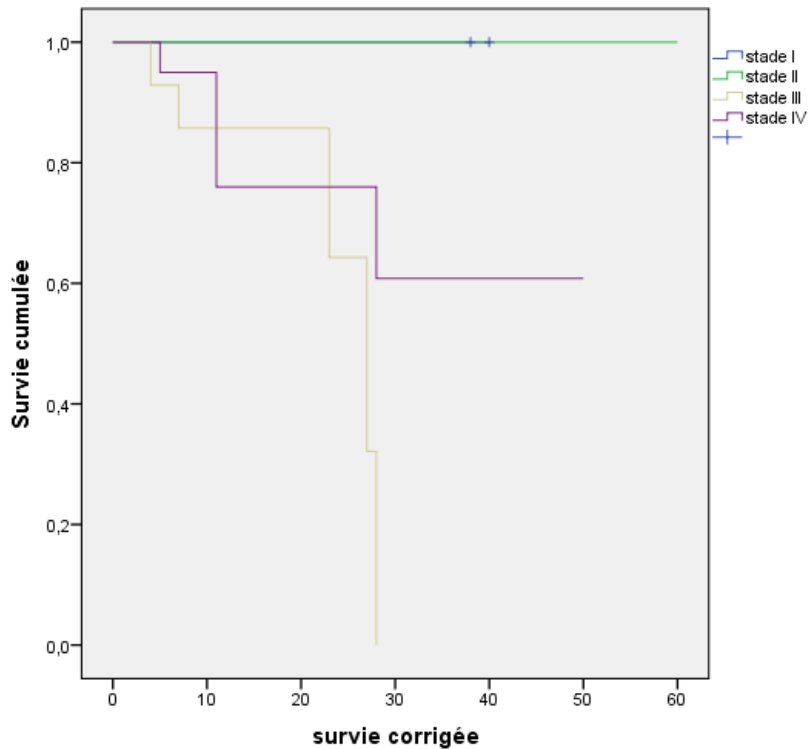


Figure 43: Survie du CCR en fonction des stades de la maladie.

On remarque une espérance de vie meilleure pour les stades I et II, par contre les stades III et IV sont marqués par une mortalité plus élevée.

La probabilité de survie globale a diminué avec l'étendue du CCR au moment du diagnostic : stade I et II : 100%, stades III et IV : $\leq 60\%$, avec une survie médiane de 27 mois. Cette différence était statistiquement significative.

Si thérapeutique à but curatif :

<u>Moyenne du délai de survie (mois)</u>		
Moyenne	Limite inférieure	Limite supérieure
51,508	44,817	58,198

Tableau 21. Moyennes du délai de survie (en mois) des CCR sous thérapeutique curative.

La moyenne de survie est estimée à 51,5 mois (4 ans et 3 mois) sous une thérapeutique curative, et ceci pour tous les stades confondus. Nous avons même compté 12 cas de rémission complète.

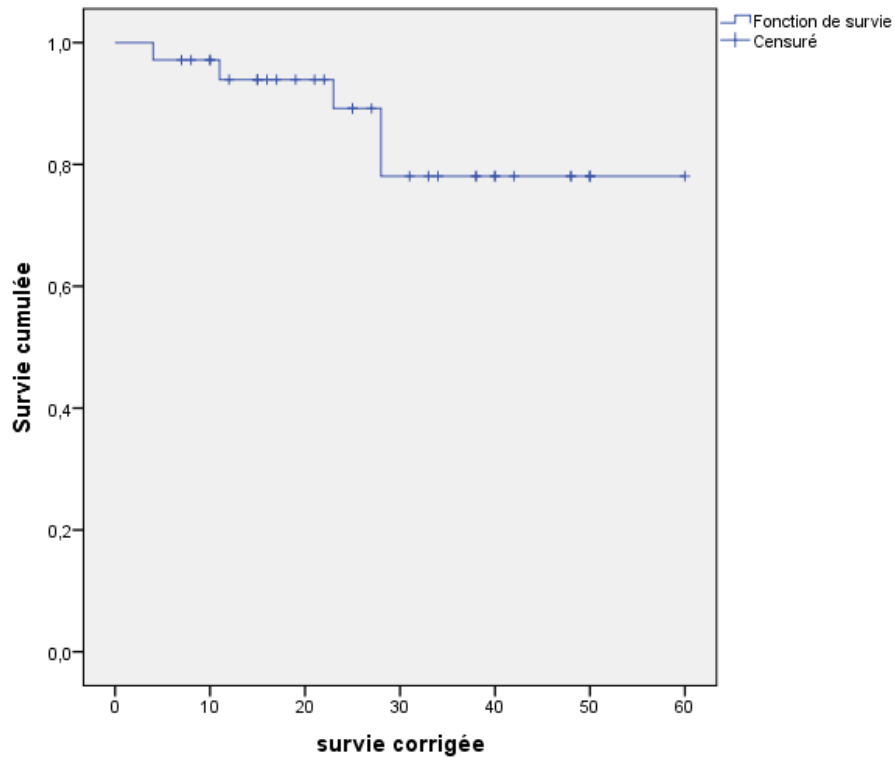


Figure 44 :.Moyenne de survie chez les patients sous thérapeutique curative.
Presque 80% de survie à 60mois (5ans).

Si thérapeutique à but palliatif :

<u>Moyenne du délai de survie (mois)</u>		
Moyenne	Limite inférieure	Limite supérieure
22,528	18,168	26,887

Tableau 22:. Moyennes du délai de survie (en mois) des CCR sous thérapeutique palliative.

La moyenne de survie est estimée à 22,5 mois (presque 2 ans) sous une thérapeutique palliative, et ceci chez des patients au stade avancé de la maladie (état général altéré, métastases, ...) avec une survie médiane de 27 mois.

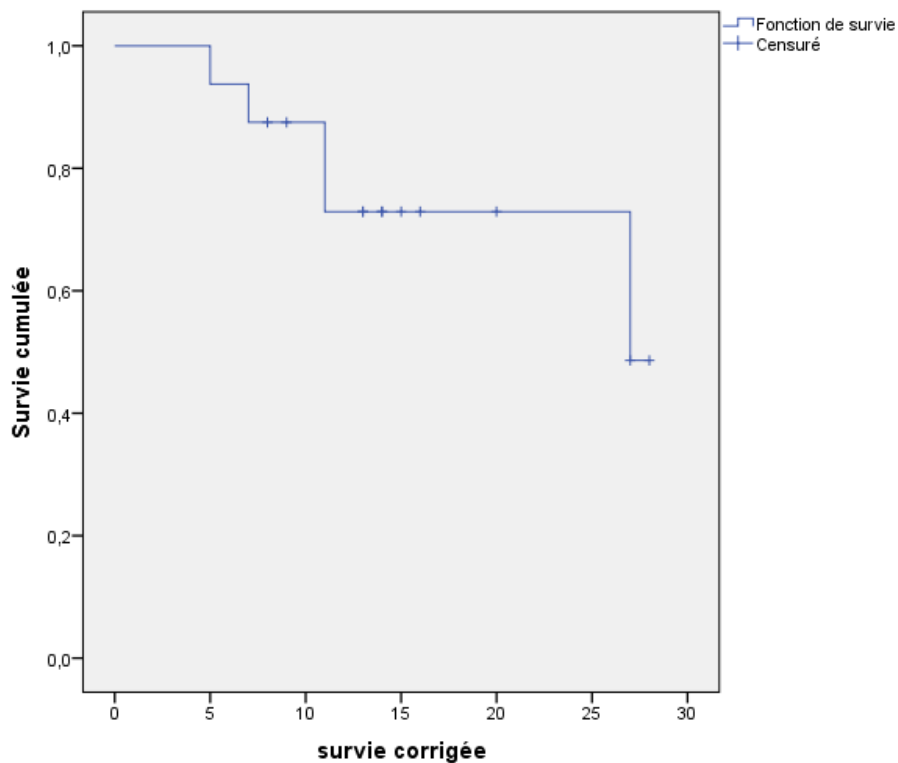


Figure 45 : Moyenne de survie chez les patients sous thérapeutique palliative.

On remarque une diminution nette de la survie qui est estimée à : 50% à 27 mois (survie médiane) ; sous une thérapeutique palliative.

VI. Discussion et interprétation :

Notre étude a concerné 52 cas de CCR parmi les cas suivis au service d'oncologie – CHU Tlemcen, depuis 2017 à 2022.

étude épidémiologique

1. La distribution annuelle du cancer colorectal :

La distribution annuelle du cancer colorectal (Tableau2) montre une fluctuation des cas avec une nette augmentation de la fréquence et cela semble être dû au développement des moyens de dépistage dans les structures des établissements publics et privés.

2. La répartition du cancer selon le sexe :

Nous avons noté dans notre série un sex-ratio de 1.1, avec une légère prédominance masculine.

3. Répartition du cancer selon l'âge :

Le cancer est une maladie qui frappe principalement les personnes âgées. Le nombre de personnes atteintes augmente sensiblement avec l'âge. Notre étude a montré que le cancer digestif touche tous les âges, mais la plus grande partie des malades ont un âge supérieur ou égal à 40 ans avec un pic de fréquence à partir de 60 ans pour les deux sexes. L'âge moyen de notre population d'étude est de 63 ans avec des extrêmes de 42 ans et 83 ans.

On note aussi la différence de fréquence entre les hommes et les femmes avec pour les femmes un pic entre 61 et 70 ans, et pour les hommes un pic de fréquence après 70 ans.

4. Les antécédents :

Dans notre série, nous avons relevé que 21,1% (Tableau 5.1) présentaient un état pré-cancéreux, et que 11,5% avaient un ATCD familial de CCR.

De l'étude clinique

1. Délais diagnostique :

Dans notre série 58% des cas sont vus après 4 mois, ce retard est peut-être dû à la négligence des symptômes, parfois même alarmants, et à la non-accessibilité pour tous les patients aux examens nécessaires au diagnostic, à savoir colonoscopie, colo-scanner, IRM.

2. Symptômes révélateurs du cancer colorectal :

Les symptômes révélateurs sont nombreux, mais parfois trompeurs d'où l'importance d'un examen clinique minutieux complété d'examens para-cliniques.

L'hémorragie digestive sous forme de rectorragies et/ou méléna révèle le cancer colorectal dans 26,9% des cas ; car alarme le patient et le pousse à venir consulter.

Les troubles du transit et le syndrome sub-occlusif traités longtemps symptomatiquement peuvent cacher un CCR d'installation insidieuse.

Les autres tableaux sont : syndrome anémique, les douleurs abdominales chroniques, syndrome rectal avec ténesmes, épreintes et faux besoins, surinfection et perforation de la tumeur surtout pour le cancer du caecum mimant une appendicite aigüe, occlusion intestinale aigüe, et la découverte de métastases (hépatomégalie, lâcher de ballon, ...).

Des hémorroïdes ou fissure anale étaient présentes chez 11,4% des patients, atteints soit d'un cancer du sigmoïde soit d'un cancer rectal.

On a retrouvé un état général moyen (ou conservé) chez seulement 40% des cas, les autres avaient soit un amaigrissement important soit un état général altéré.

examens complémentaires

1.Colonoscopie :

Le plus souvent, la lésion est unique et siège au niveau du colon sigmoïde ou le haut rectum. Le caecum est touché dans 16% des cas, puis le bas rectum dans 10% des cas. Les autres localisations sont moins fréquentes : colon ascendant, angle colique droit, colon transverse, angle colique gauche, colon descendant.

L'aspect macroscopique est respectivement ulcéro-bourgeonnant et sténosant, bourgeonnant (végétant), ulcéro- bourgeonnant, sténosant, puis l'infiltrant qui reste rare.

2.Etude anatomo-pathologique :

Le type histologique le plus fréquent dans notre série est l'adénocarcinome, avec prédominance du Lieberkunjien. Les autres types de CCR (lymphosarcome, épidermoïde, lymphome, carcinome et les tumeurs neuroendocriniennes) restent rares.

3.Extension métastatique :

Dans 50% des cas, on ne trouve pas de métastases au moment du diagnostic, par contre l'atteinte hépatique est très fréquente, et l'atteinte multi-viscérale est retrouvée chez 10% des cas témoignant d'un stade très avancé de la maladie.

En cas de progression ou récurrence, l'atteinte multi-viscérale est retrouvée dans 23% des cas, pulmonaire dans 15% des cas, et hépatique dans 11,5% des cas. Les métastases osseuses restent rares (7,7%).

Survie et pronostic

Notre étude a montré un taux de survie de 70% des CCR pour les deux sexes réunis avec une survie moyenne de 47 mois. Ce taux varie en fonction du stade de la maladie et l'état général du patient, plus la maladie était diagnostiquée à un stade précoce (stade I ou II) et que l'état général soit pas altéré meilleur est le pronostic et la survie.

On a constaté que les patients qui ont bénéficié d'un traitement curatif avaient une survie nettement supérieure par rapport à ceux qui n'ont bénéficié que d'un traitement palliatif (la survie moyenne est passée de 51 mois à 22mois).

La différence entre les taux de survie par sexe est peu marquée.

Le taux de survie était plus bas lorsqu'il s'agissait de la présence de métastases à distance.

VII. Conclusion :

Les cancers digestifs sont fréquents dans la Wilaya de Tlemcen, selon le registre de cancer de Tlemcen, ils occupent le premier groupe de localisation chez l'homme et le 2ème chez la femme après les cancers gynécologiques.

Dans notre étude, les hommes sont les plus touchés par rapport aux femmes. Les résultats obtenus donnent une idée sur l'épidémiologie et la survie des CCR dans la Wilaya de Tlemcen.

Le taux de survie à 5 ans était de 70%, avec une survie moyenne de 47mois.

Dans la wilaya de Tlemcen, selon le registre des cancers; la survie nette sur 05 ans selon l'âge standardisé chez l'adulte (15 - 99 ans) était de : Chez l'homme : 64,6 % pour le cancer du côlon, 59,3% pour le cancer du rectum, et 58,2% pour le cancer de l'estomac. Chez la femme : 67,6 % pour le cancer du côlon, 71,6% pour le rectum et 59,3% pour le cancer de l'estomac

Les dépenses liées au cancer colorectal dans le monde se sont élevées à des milliards d'euros. Le coût moyen global était de 25000 euros, il augmente avec le stade passant de 17 500 euros pour le stade (I) à 35 000 euros pour le stade (IV) : fardeau économique.

Le plan national cancer « 2015-2019 » a été mis en place pour atténuer la lourdeur du fardeau de la maladie sur le patient, ainsi que sur les systèmes de santé. Il avait comme objectifs, la réduction de la mortalité, l'amélioration de la démarche thérapeutique et de la démarche préventive.

La prévention des cancers colorectaux est basée essentiellement sur la connaissance des facteurs de risque et le dépistage permettant l'amélioration du taux de survie. Un diagnostic précoce à travers le dépistage organisé est le moyen le plus efficace pour en réduire la mortalité par cancer colorectal.

Le registre du cancer reste un outil fondamental de tout programme de lutte contre le cancer ; il constitue une source de départ pour l'analyse de la survie mais l'enregistrement des décès dans les services d'état civil d'une manière exhaustive, standardisée et fiable à travers l'établissement du certificat de décès est obligatoire.

Un registre hospitalier de cancers devra être mis en place à Tlemcen, permettant d'approfondir la recherche en cancérologie digestive.

- PERSPECTIVES D'ACTION EN SANTE PUBLIQUE :

- Amélioration du parcours de soins et prise en charge des malades cancéreux.
- Elaboration d'un programme de suivi des patients cancéreux.
- Dépistage des malades à risque de développer un CCR (Mise en place d'un programme de dépistage du CCR, création de consultation oncogénétique des CCR).
- Renforcement de la formation médicale continue des médecins.
- Sensibilisation sur le rôle que peut jouer les facteurs de risque, essentiellement l'alimentation dans la survenue des cancers digestifs.
- Sensibilisation sur les facteurs pronostiques qui peuvent améliorer la survie des patients atteints de cancer digestif.

- Prévention : la nécessité d'intensifier les efforts déjà déployés en matière de prévention, de diagnostic, et de traitement.
- Donner plus d'importance à l'onco-gériatrie en général et digestive en particulier, vue que c'est l'apanage du sujet âgé.
- Evaluation du Plan National Cancer mis en place durant la période "2015-2019" et lancement d'un 2ème plan quinquennal, afin de poursuivre les actions et les mesures de lutte contre le cancer.



Annexe : questionnaire de collecte de données

Etude prospective de comparaison du cancer colorectal chez le sujet âgé

par rapport au sujet jeune

Fiche n°.....

Date : ... / ... /.....

I. Identification et état civil :

- Nom
- Prénom
- Sexe :
 - homme
 - femme
- Date de naissance :
- Age :
 - 25ans - 40ans
 - 41ans – 50ans
 - 51ans – 60ans
 - 61ans – 70ans
 - 70ans
- Adresse :
 - Tlemcen
 - Autre wilaya
- Numéro de téléphone :
- Groupage :
 - A
 - B
 - AB
 - O

➤ Rhésus :

- positif
- négatif

II. Antécédants

- Antécédents personnels et état précancéreux :
 - Crohn
 - RCUH
 - PAF
 - Syndrome de LYNCH
 - ATCD d'adénome (polype)/CCR
 - ATCD de cancer non digestif
 - Acromégalie
 - Diabète
 - HTA
 - Diabète +HTA
 - Autres (dysthyroïdie, cholécystectomie,)
 - Sans ATCD
- Antécédents familiaux :
 - CCR
 - PAF
 - Syndrome de LYNCH
 - ATCD de cancer non digestif
 - RAS
- Habitudes :
 - Alcool chronique
 - Tabac
 - Obésité
 - RAS

III. histoire de la maladie :

- 1^{ère} consultation :
 - Date
 - Délai du diagnostic :
 - 1mois
 - 2mois
 - 3mois
 - >4mois
 - Non précis
- Syndromes révélateurs :
 - Trouble du transit : alternance diarrhée constipation, Syndrome de Koenig
 - Douleur abdominale chronique
 - Syndrome hémorragique : Rectorragie, méléna
 - Syndrome rectal : épreintes, ténésmes, faux besoins
 - Syndrome anémique
 - Syndrome sub-occlusif
 - Occlusion intestinale aiguë
 - Surinfection : douleur abdominale + fièvre

- Perforation
- Découverte de métastases
- Découverte fortuite
- Découverte dans le cadre de dépistage
- Examen proctologique :
Hémorroïde /fissure anale
 - OUI
 - NON
- Données de l'examen clinique :
Etat général :
 - Moyen
 - Amaigrissement
 - AEG
- Diagnostic para clinique :**coloscopie**
 - Aspect :
 - Ulcéro-bourgeonnant
 - Bourgeonnant
 - Infiltrant
 - Ulcéré
 - Sténosant
 - Ulcéro-bourgeonnant et sténosant
 - Siège :
 - Caecum
 - Colon Ascendant
 - Angle colique droit
 - Colon Transverse
 - Angle colique gauche
 - Colon Descendant
 - Colon Sigmoidé
 - Haut rectum
 - Bas rectum
 - Canal anal
 - Biopsie :
 - OUI
 - NON
 - Type histologique :
 - ADK bien différencié
 - ADK moyennement différencié
 - ADK indifférencié
 - ADK mucineux (colloïde)
 - Carcinome
 - Tumeur neuroendocrine digestive
 - Sarcome
 - Lymphome
 - Autre
- Autres examens paracliniques :
 - Scanner
 - IRM
 - Bilan biologique :
 - Marqueurs tumoraux :

- Dans les normes
 - Élevé
- Autre :
- Bilan d'extension :
 - Radiographie thoracique
 - Echographie abdominale
 - Echo endoscopie rectale
 - TDM thoraco abdomino pelvienne
 - Autres :
- Métastases synchrones :
 - Pas de métastase décelable
 - Extension locorégionale
 - Carcinose péritonéale
 - Métastase pulmonaire
 - Métastase hépatique
 - Métastase osseuse
 - Métastases multi viscérales
- Classification TNM :

○ T1	○ N0	○ M0
○ T2	○ N1 (1-3	○ M1a
○ T3	ggltouchés)	○ M1b
○ T4	○ N2a (4-6)	
	○ N2b (≥7)	
- Stade de la maladie :

○ I	○ IIB	○ IIC
○ IIA	○ IIIB	○ IIIC
○ IIIA	○ IVB	
○ IVA		

IV. traitement :

- Bilan pré thérapeutique :
 - Bilan biologique :
 - Evaluation cardiovasculaire :
 - Fonction rénale :
- Le traitement :
 - Curatif
 - Palliatif
- Chirurgie :

- OUI
 - *Type :
 - curative
 - *Technique :
 - * résultat d'anapath :
- NON
 - palliative

Chimiothérapie :

*type :

- néoadjuvante
- Adjuvante
- * protocole
 - monochimiotherapie
 - polychimiotherapie
- Palliative
- NON

□ Thérapie ciblée

- NON
- Bévacicumab
- Cetuximab
- Panitimumab

□ Radiothérapie :

- NON
- Néo-adjuvante
- Adjuvante
- palliative

□ Soins palliatifs

□ Traitement de la douleur :

- morphinique
- temgesic
- autre

V. evaluation et tolérance :

- Complication de la chirurgie :
 - Problèmes de cicatrisation
 - Fistulisation
 - Hémorragie
 - Complications thromboemboliques
 - Complications de stomie
 - Incontinence fécale
 - Autres
- Complication de la radiothérapie :
 - Diarrhée
 - Troubles urinaires

- Sténose rectale
 - Rectite / anite radique
 - Autres :
- Complication de la chimiothérapie et thérapie ciblée :
- Toxicité hématologique : anémie ; Thrombopénie ; Neutropénie
 - Toxicité digestive : Diarrhée ; Constipation ; Nausées ; Vomissements
 - Toxicité cutanéomuqueuse : alopecie, éruption cutanée, mucite
 - Hypersensibilité
 - Neuropathie
 - Syndrome main pied
 - Toxicité multicéreuse
 - Bonne tolérance
 - Autre
- Réponse thérapeutique :
- Régression
 - Progression
 - Stabilité
 - Récidive :
- Survie :
- *Date des dernières nouvelles :
- *Statut :
- Vivant
 - Décédé
 - Perdu de vue
- Suivi :
- Marqueurs tumoraux :
 - Colonoscopie :
 - TDM :
 - Echo cœur + doppler :
 - Métastases métachrones :
 - Pas de métastase décelable
 - Extension locorégionale
 - Carcinose péritonéale
 - Métastase pulmonaire
 - Métastase hépatique
 - Métastase osseuse
 - Métastase cérébrale
 - Métastases multiviscérales

- 1) https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/15%20CANCER_COLO_RECTAL.pdf
- 2) https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Anatomie_et_physiologie_du_systeme_digestif.pdf
- 3) https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/15%20CANCER_COLO_RECTAL.pdf
- 4) Crosnier C, Stamataki D, Lewis J. Organizing cell renewal in the intestine: stem cells, signals and combinatorial control. *Nat Rev Genet.* 2006 May;7(5):349-59.
- 5) <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-colon-et-rectum/maladie/epidemiologie.html/#:~:text=Le%20cancer%20colorectal%20est%20une,affecte%20essentiellement%20le%20monde%20occidental.>
- 6) www.globocan.iarc.fr
- 7) https://www.adeca68.fr/le_cancer_colorectal/epidemiologie_france_et_monde.111.html
- 8) <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal#:~:text=Le%20terme%20de%20cancer%20colorectal,appel%C3%A9%20polype%20ad%C3%A9nomateux%20ou%20ad%C3%A9nome.>
- 9) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf
- 10) <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/risks>
- 11) [https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de-6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie#:~:text=Cancer%20colorectal%3A%20pr%C3%A8s%20de%206500%20nouveaux%20cas%20enregistr%C3%A9s%20annuellement%20en%20Alg%C3%A9rie,-Publi%C3%A9%20le%203A%20lundi&text=ALGER%20%2D%20L'Alg%C3%A9rie%20enregistre%20pr%C3%A8s,de%20sant%C3%A9%20publique%20\(INSP\).](https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de-6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie#:~:text=Cancer%20colorectal%3A%20pr%C3%A8s%20de%206500%20nouveaux%20cas%20enregistr%C3%A9s%20annuellement%20en%20Alg%C3%A9rie,-Publi%C3%A9%20le%203A%20lundi&text=ALGER%20%2D%20L'Alg%C3%A9rie%20enregistre%20pr%C3%A8s,de%20sant%C3%A9%20publique%20(INSP).)
12. F. Potet, *Histopathologie du tube digestif*. 2 Edition Masson, (1988).
13. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (5th edition). IARC: Lyon 2019. 3. Rosal and Ackerman's *Surgical Pathology*, Eleventh Edition ISBN:978-0-32344208-4 ©2018 by Elsevier Inc.
14. F. Carneiro & Co. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Springer International Publishing 2017
15. Ivan Damjanov, Fang Fan, *Cancer Grading Manual*. ©2007 Springer Science.

16. Morson BC, Dawson IMP. Gastro-Intestinal pathology. Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Slown JM, Talbot JC, Warren BF, Williams GT. 4th Ed. Malden Oxford : Blackwell Science 2003.
17. F Piard. Grading - Does it matter for prognostication? The example of colon cancer. Congrès européen de Pathologie 2005, pp 135-136.
18. CA Purdie, J Piris. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2000, 36, 121-126.
19. JR Jass; Tumors of small and large intestine p 329. *Histopathology of tumors*. C.D.M. Fletcher. Churchill Livingstone Elsevier, 3th Edition (2007).
20. Amin MB, Edge SB, Greene FL, AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer; 2018.
21. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):535–50.
22. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD, Standards Practice Task Force of the American Society of C, et al. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8):831–43.
23. Nasser Y, Langenfeld SJ. Imaging for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):503–13.
24. Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology*. 2001;218(1):55–60.
25. Cho YK, Lee WY, Yi LJ, Park JH, Yun HR, Cho YB, et al. Routine chest computed tomography as a preoperative work-up for primary colorectal cancer: is there any benefit in short-term outcome? *J Korean Surg Soc*. 2011;80(5):327–33
26. Baker S.J., Preisinger A.C., Jessup J.M., Paraskeva C., Markowitz S., Willson J.K., Hamilton S., Vogelstein B. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*. 1990;50:7717–7722.
27. Baker S, Fearon E, Nigro J, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*. 1989;244:217–221
28. Cahill DP, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C. Genetic instability and Darwinian selection in tumours. *Trends Cell Biol* 1999;9(12):M57-M60. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of

human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330-7.

29 Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, Vilar E, Tie J, Broaddus R, Kopetz S, Desai J, Overman MJ. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1032-8.

30 Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 1995 Nov;1(11):1311-8.

31 Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782(4):197–228. Horiguchi K, Sakamoto K, Koinuma D, Semba K, Inoue A, Inoue S, Fujii H, Yamaguchi A, Miyazawa K, Miyazono K, Saitoh M. TGF- β drives epithelial-mesenchymal transition through δ EF1-mediated downregulation of ESRP. *Oncogene*. 2012 Jun 28;31(26):3190-201.

32 Huang F, Chen YG. Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell Biosci*. 2012 Mar 15;2:9. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358:15-6

33 Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, Lutterbaugh J, Fan RS, Zborowska E, Kinzler KW, Vogelstein B, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science*. 1995 Jun 2;268(5215):1336-8. Massague J. TGFbeta in Cancer. *Cell*. 2008;134(2):215–230.

34 Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. WNT and β -catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet*. 2004 Sep;5(9):691-701.

35 Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 1997;88(5):593-602.

36 Galiatsatos, P., and Foulkes, W.D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am. J. Gastroenterol*. 101, 385–398.

37 Jaspersion, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., and Burt, R.W. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138, 2044–2058.

38 Hampel, H., Frankel, W.L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., Clendenning, M., Sotamaa, K., Prior, T., Westman, J.A., et al. (2008). Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 26, 5783–5788.

39 Lynch, H.T., Shaw, M.W., Magnuson, C.W., Larsen, A.L., and Krush, A.J. (1966). Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch. Intern. Med*. 117, 206–212.

40 Bergers, G., and Benjamin, L.E. (2003). Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer* 3, 401–410.

- 41 Papetti, M., and Herman, I.M. (2002). Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 282, C947–970.
- 42 Geiger, T.R., and Peeper, D.S. (2009). Metastasis mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta* 1796, 293–308.
- 43 Hess, K.R., Varadhachary, G.R., Taylor, S.H., Wei, W., Raber, M.N., Lenzi, R., and Abbruzzese, J.L. (2006). Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 106, 1624–1633.
- 44 Joyce, J.A., and Pollard, J.W. (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 9, 239–252.
- 45 Paunescu, V., Bojin, F.M., Tatu, C.A., Gavriluc, O.I., Rosca, A., Gruia, A.T., Tanasie, G., Bunu, C., Crisnic, D., Gherghiceanu, M., et al. (2011). Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences. *J. Cell. Mol. Med.* 15, 635–646.
- 46 Polanska, U.M., and Orimo, A. (2013). Carcinoma-associated fibroblasts: non-neoplastic tumour-promoting mesenchymal cells. *J. Cell. Physiol.* 228, 1651–1657.
- 47 Lee, J.W., and Juliano, R. (2004). Mitogenic signal transduction by integrin- and growth factor receptor-mediated pathways. *Mol. Cells* 17, 188–202.
- 48 Lee, H.-W., Choi, H.-J., Ha, S.-J., Lee, K.-T., and Kwon, Y.-G. (2013). Recruitment of monocytes/macrophages in different tumor microenvironments. *Biochim. Biophys. Acta* 1835, 170–179.
- 49 Murdoch, C., Muthana, M., Coffelt, S.B., and Lewis, C.E. (2008). The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 8, 618–631
- 50 Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(1):67–73.
- 51 Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1375–89.
- 52 Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2011;140(1):65–72.
- 53) <https://www.em-consulte.com/article/905231/carcinogenese-colorectale-donnees-fundamentales#:~:text=La%20carcinogen%C3%A8se%20colorectale%20est%20principalement,exclusifs%20les%20uns%20des%20autres.>

54) <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-211/les-biomarqueurs-predictifs-dans-le-cancer-colorectal>

55) <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-colon-et-rectum/maladie/les-tumeurs-malignes.html/>

56) <https://pdf.sciencedirectassets.com/321200/1-s2.0-S0001407912X63003/1-s2.0-S0001407919318072/main.pdf?X-Amz-Security->

57) https://www.el-hakim.net/images/Cancer_Colorectal/06._Anatomie-pathologique_.pdf

58) http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_18/site/html/2.html

59) https://www.wiv-isp.be/epidemiologie/epifrcrospfr/colorectal_fr.pdf

60) <https://studylibfr.com/doc/8075769/etude-cilinique--epidemiologique-du-cancer-colorectal-au-c...>

61) <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/diagnosis#:~:text=La%20coloscopie%20est%20l'examen,une%20extr%C3%A9mit%C3%A9%20soit%20un%20coloscope.>

62) http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item148/site/html/2_2.html

63) https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2019-09/ARC_brochure_colorectal_2019.pdf

64) <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/colon#4.Anatomo-pathologie>

65) exemple type de memoire et partie analytique.pdf

66) <https://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon-non-metastatique>

67) <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

68) <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Le-diagnostic>

69) <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-colon-et-rectum/traitements/le-pronostic.html/>

70) <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/689/2/4/137927>; thèse dr benbekhti ; survie cancer colorectal ;