



République Algérienne Démocratique et Populaire

*Université Abou Bakr Belkaid
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »*

7^{ème} Année Médecine



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

ETUDE CLINICO-

EPIDEMIOLOGIQUE DU

CANCER COLORECTAL AU

CHU DE TLEMCEN

Présenté par :

- DENDANE AEK OUSSAMA
- GHELLAI ABDELHAQ

Sous l'encadrement du :

- Dr. ATTIA

CHU DE TLEMCEN SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE :

- Pr .ARBAOUI

Année universitaire 2013-2014

TABLE DES MATIERES

Table des matières.	I
Liste des tableaux	II
Liste des figures.	III

❖ PARTE THEORIQUE :

I. Introduction.	2
II. Épidémiologie.	2
III. Carcinogénèse colorectal.	3
IV. Anatomie pathologique.	14
V. Étude clinique.	19
VI. Traitement.	25
VII. Surveillance.	36
VIII. Dépistage.	37
IX. Pronostic.	38
X. Prévention.	39

❖ PARTIE PRATIQUE :

I. Bute.	40
II. Objectifs.	40
III. Matériels et méthodes.	40
IV. Résultats et analyse.	42
V. Discussion et interprétation.	56

❖ CONCLUSION

Références	61
Annexes	66

LISTE DES TABLEAUX

Numéro du tableau	Titre	Page
Tableau 1	Principales hormones digestives et facteurs de croissance impliqués dans la carcinogenèse colique.	10
Tableau 2	Facteurs alimentaire et carcinogenèse colique.	13
Tableau 3	La classification internationale TNM.	17
Tableau 4	Équivalence entre les différentes classifications.	18
Tableau 5	Répartition des cas selon les années.	42
Tableau 6	Répartition des de cancer colorectal selon le sexe.	42
Tableau 7.1	Répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge pour les deux sexes.	43
Tableau 7.2	La répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge chez les femmes.	44
Tableau 7.3	La répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge chez les hommes.	45
Tableau 8	Répartition du cancer colorectal selon l'origine.	46
Tableau 9.1	Antécédents personnels et état précancéreux.	47
Tableau 9.2	Antécédents familiaux.	47
Tableau 10	Délais diagnostique en mois.	48
Tableau 11	Symptômes révélateurs du cancer colorectal.	48
Tableau 12.1	L'état général des sujets étudiés.	49
Tableau 12.2	Résultat de l'examen clinique.	50
Tableau 12.3	Les cas avec des signes cliniques associés.	50
Tableau 13.1	Les bilans biologiques.	51
Tableau 13.2	Les marqueurs tumoraux.	52
Tableau 14.1	Les différentes localisations de la tumeur	53
Tableau 14.2	Nombre de lésions a l'endoscopie.	53
Tableau 14.3	La répartition des différents aspects macroscopique des tumeurs.	54
Tableau 15.1	Répartition des types histologique.	54
Tableau 15.2	Type de différenciation histologique dans l'adénocarcinome.	54
Tableau 16	Métastases synchrone dans le cancer colorectal.	55

LISTE DES FIGURES

Numéro de la figure	Titre	Page
Figure 1	Deux mécanismes de carcinogenèse colique. La perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite.	4
Figure 2	Voie de carcinogenèse. Voie WNT/wingless (ou voie APC/b-caténine).	5
Figure 3	Voie de carcinogenèse du TGF β .	6
Figure 4	Voie de carcinogenèse de la p53.	7
Figure 5	Graph en secteur expliquant la répartition du cancer colorectal en fonction du sexe.	43
Figure 6.1	Graph en colonne expliquant la répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge.	44
Figure 6.2	Répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge et le sexe.	45
Figure 7	Graph en secteur expliquant l'état général.	49
Figure 8	Graph en secteur expliquant le siège de la tumeur.	
Figure 9	Graph en secteurs expliquant les métastases synchrones au cours du cancer colorectal.	55

Titre : Etude cilinico-epidemiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEN.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

PARTIE THEORIQUE

I. Introduction :

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. C'est le cancer le plus fréquent en France, et il représente près de 15 % de l'ensemble des cancers. En dépit des progrès réalisés dans son dépistage et sa prise en charge, son pronostic reste sombre avec, d'après les registres français, une survie à 5 ans proche de 40 %. Cependant, il se développe habituellement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui le rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace.

II. Épidémiologie :

Le cancer colorectal est le quatrième cancer dans le monde. La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal au cours de la vie est de 5 %.

L'incidence augmente régulièrement mais de façon modérée (3 à 5% par an). Il existe une prédominance masculine, mais qui est cependant plus marquée pour le cancer du rectum avec un sex-ratio compris entre 1,5 et 2. A partir de 45ans, la fréquence augmente régulièrement avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans environ. Le cancer du côlon représente à lui seul 65 % de localisations, tandis que le cancer du rectum représente environ 35% des cancers colorectaux.

❖ Facteurs de risque et états précancéreux :

- **Sujets à risque élevé de cancer colique**

Les sujets de plus de 50 ans des deux sexes constituent la population à risque moyen. Le risque élevé concerne les parents au premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal, les sujets ayant un antécédent personnel ou familial d'adénome colorectal ou personnel de cancer colorectal, et les malades ayant une rectocolite ulcéro-hémorragique ou une maladie de Crohn. Le risque est considéré très élevé dans les familles atteintes de cancers à transmission héréditaire.

Risque très élevé	Risque relatif
Polypose adénomateuse familiale.	100
Syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch.	100
Risque élevé	
Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution.	> 10
Antécédent de cancer colique.	> 10
Adénome villositaire ou supérieur à 1 cm.	3.6
Adénomes multiples.	6.6
Cancer colique chez un parent au premier degré.	2 à 5
Risque moyen	
Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein.	1,7 à 2,4
Cancer colique chez un apparenté.	1.4
Âge > 50 ans.	1.2
Adénome colique chez un apparenté au premier degré	1.4

III. Carcinogénèse colorectal :

La carcinogénèse des cancers colorectaux suit dans la très grande majorité des cas la séquence «adénome-dysplasie-cancer ». La transformation de l'épithélium colique est favorisée par certains facteurs de risque environnementaux qui sont le surpoids, un apport excessif de calories et la faible activité physique.

Les antécédents familiaux de cancer ou d'adénomes colorectaux ainsi que les antécédents personnels d'adénomes colorectaux sont mis en évidence dans 20 % des cas suggérant un terrain génétique favorisant. De plus, environ 3 % des cancers colorectaux sont liés à des anomalies génétiques constitutionnelles représentées par les mutations du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) pour la polypose familiale (< 1 % des cancers colorectaux) et par les mutations des gènes MMR (DNA mismatch repair) pour le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) (2 à 3 % des cancers colorectaux). Enfin, une inflammation chronique de la muqueuse colique en cas de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn est également associée à une augmentation importante du risque de survenue d'un cancer colique.

Le pronostic du cancer colorectal est sévère avec une survie spontanée sans récurrence à 5 ans estimée à 40 % après résection curatrice en cas d'invasion ganglionnaire et une survie globale inférieure à 5 % en cas de métastases. Les traitements par chimiothérapies cytotoxiques ont permis d'améliorer le pronostic de ces cancers et plus récemment l'utilisation de thérapies ciblées contre le récepteur de l'épidermal growth factor (EGF) et le vascular endothelial growth factor (VEGF) issus d'une recherche fondamentale s'appuyant sur l'étude de la carcinogénèse ont enrichi l'arsenal thérapeutique. D'autres approches thérapeutiques empêchant la motilité des cellules tumorales ou inhibant les protéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) sont à l'étude. La carcinogénèse colique a fait l'objet de nombreux travaux étudiant la transformation d'un polype adénomateux en cancer invasif. En 1990, Vogelstein et Al ont proposé un modèle de développement des cancers colorectaux sporadiques en plusieurs étapes et établi la notion de « séquence adénome-cancer » sous-tendue par des anomalies génétiques chronologiquement déterminées. Puis, deux mécanismes moléculaires différents de carcinogénèse colorectale ont été individualisés : les carcinomes avec pertes d'hétérozygotie (LOH+ pour Loss Of Heterozygosity) et les carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI+ pour Microsatellite Instability) (Fig. 1).

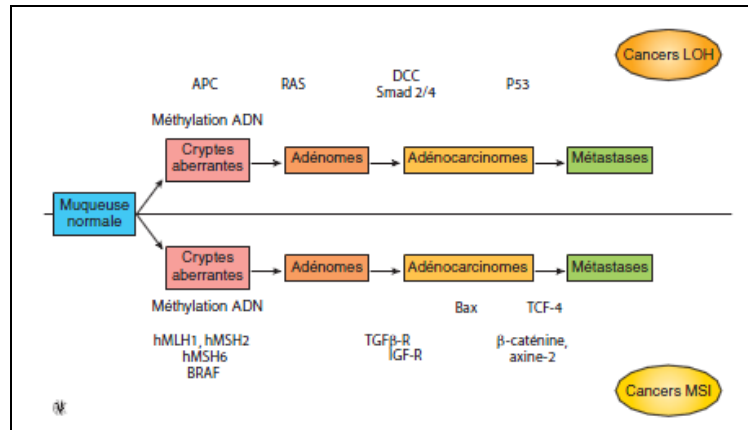


Figure 1. Deux mécanismes de carcinogénèse colique. La perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite. APC: adenomatous polyposis coli ; DCC : deleted in colorectal cancer ; LOH : loss of heterozygosity ; MSI : microsatellite instability.

1- Altérations génétiques dans la carcinogénèse colique :

Le groupe le plus fréquent est celui des cancers LOH+ qui représente 85 % des carcinomes colorectaux sporadiques. Ces cancers sont situés dans les deux tiers des cas sur le côlon distal. Sur le plan moléculaire, ces cancers sont caractérisés par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces régions renferment des gènes majeurs comme le gène TP53 sur le chromosome 17p, les gènes DCC (Delete in Colorectal Cancer), SMAD4/DPC4 et SMAD2 sur le chromosome 18q et le gène APC sur le chromosome 5q. La perte allélique en 18q est un facteur de mauvais pronostic. Par ailleurs, des mutations somatiques des gènes APC et p53 sont fréquemment associées à ces pertes alléliques conduisant à une inactivation bi-allélique de ces gènes.

Le second groupe représente 15 % des cancers colorectaux sporadiques. Ils sont le plus souvent situés sur le côlon proximal.

Ces tumeurs sont diploïdes, présentent peu de pertes alléliques et sont caractérisées par une instabilité de locus microsatellites liée à un défaut de réparation des mésappariements des bases de l'ADN.

La perte des fonctions de réparation post-répliquative de l'ADN liée à une inactivation somatique bi-allélique d'un des gènes du MMR par mutation, par délétion ou le plus souvent par hyper méthylation de la région promotrice du gène, se traduit par un phénotype mutateur. Ces séquences mono-nucléotidiques répétées ont été identifiées dans un certain nombre de gènes au niveau de régions exoniques. Les gènes concernés codent pour le récepteur de type II du TGFβ, pour le récepteur de l'insulin growth factor de type II (IGF-IIIR), les protéines Bax, hMSH3 et hMSH6, le CDX-2, la caspase 5 et les facteurs de transcription TCF4 et E2F4.

- **Voie WNT/wingless (ou voie APC/-caténine) (Fig. 2) :**

Le gène APC situé sur le chromosome 5 (5q21-q22) est muté dans 60 à 80 % des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur. La perte de fonction de la protéine implique la mutation du premier allèle puis l'inactivation du deuxième allèle soit par une seconde mutation, soit par la perte d'un des deux bras longs du chromosome 5. Cette protéine à fonctions multiples présente plusieurs domaines de liaison lui permettant d'interagir avec de nombreuses molécules.

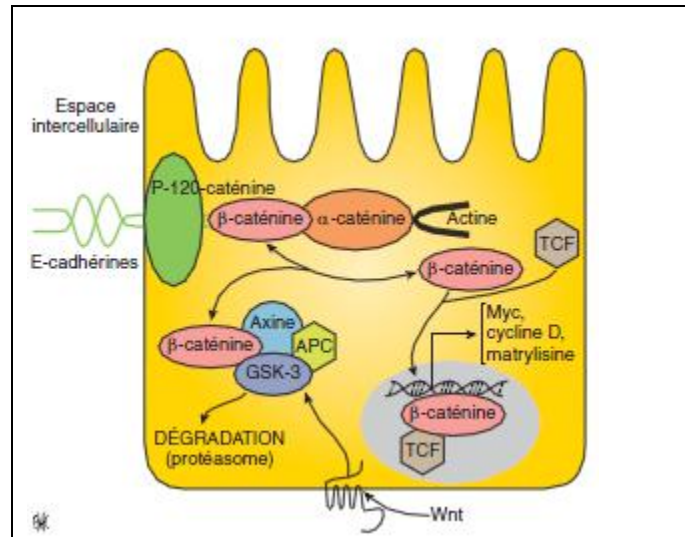


Figure 2. Voie de carcinogénèse. Voie WNT/wingless (ou voie APC/b-caténine).

Une des fonctions de la protéine APC est un contrôle négatif du taux et de l'activité de la b-caténine, et une autre protéine, l'axine, et une sérine-thréonine glycosyl-kinase (GSK3b) qui permet la dégradation de la b-caténine par le protéasome.

Lorsqu'un signal mitotique est délivré par l'activation du proto-oncogène WNT (homologue du gène wingless de la drosophile), la GSK3b est inhibée et la b-caténine s'accumule dans le cytoplasme et forme un complexe protéique avec le facteur de transcription TCF4. Ce complexe est alors transloqué dans le noyau où il permet la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire, notamment l'oncogène c-MYC.

Dans les cancers LOH+ la voie de signalisation WNT est principalement activée par une inactivation bi-allélique du gène APC alors que dans les cancers MSI+ des mutations activatrices de la b-caténine ou inactivatrices de l'axine2 sont observées.

- **Voie K-ras et PI3K/Akt :**

La famille des gènes RAS comprend trois membres : HRAS (11p15,5), NRAS (1p13,2) et KRAS2 (12p12,1). Chaque gène code pour une protéine de 21 kDa nommée p21ras. Ces protéines sont ancrées à la face interne de la membrane cytoplasmique et sont impliquées dans la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Elles interviennent en couplant le fragment intracellulaire des récepteurs membranaires des facteurs de croissance et des protéines kinases intra cytoplasmiques. Les protéines RAS oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP (guanosine-triphosphate) et un état inactif où elles sont liées au GDP (guanosine-diphosphate). Leur surexpression affecte l'adhésion et le cycle cellulaires.

La mutation de KRAS est un événement précoce dans la carcinogénèse puisqu'elle est observée avec la même fréquence dans le cancer et les adénomes de plus de 1 cm. Les mutations du gène KRAS ont également été rapportées dans la muqueuse colique normale mais il a été suggéré que la dysplasie ne pouvait apparaître que lorsque la mutation du gène KRAS était associée à d'autres mutations comme celles du gène APC.

- **Voie du TGF β (Fig. 3) :**

Deux gènes suppresseurs de tumeur : SMAD4/DPC4 (Deleted in Pancreatic Carcinoma) et SMAD2 ont été identifiés sur le chromosome 18 (18q21) mais surviennent tardivement lors de la transformation de l'adénome en carcinome.

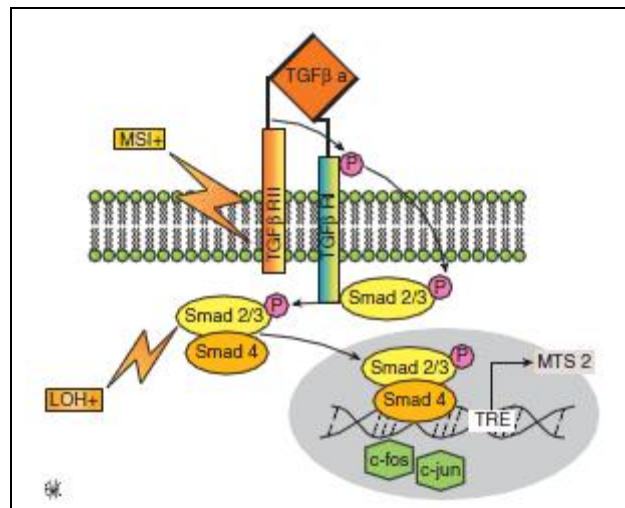


Figure 3. Voie de carcinogenèse du TGF β .

Le transforming growth factor b (TGF β) activé se lie au récepteur de type II du TGF β ; il se forme alors un complexe protéique avec le récepteur de type I du TGF β . Ce complexe phosphoryle SMAD2 qui forme alors un hétéro-dimère avec SMAD4. Le complexe SMAD2/SMAD4 est transloqué dans le noyau et induit la transcription de gènes qui inhibent le cycle cellulaire, notamment le gène MTS2.

Des mutations inactivatrices de SMAD2 et SMAD4 sont mises en évidence dans plus de 25 % des cancers colorectaux LOH+. Dans les cancers MSI+, une inactivation bia-allélique du gène du récepteur de type II du TGF β est observée dans la majorité des cas.

- **Voie p53 (Fig. 4) :**

Le gène suppresseur de tumeur TP53 situé en 17p est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer. La protéine p53 a plusieurs rôles. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire. D'autre part, elle induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (Bcl-2 associated X protein) si les altérations sont trop importantes pour être réparées. La p53 joue ainsi un rôle de « gardien du génome » et son inefficacité autorise la survenue d'altérations génétiques multiples.

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de TP53 est un facteur de mauvais pronostic et peut-être de chimiorésistance. D'autre part, le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50 % des tumeurs MSI+.

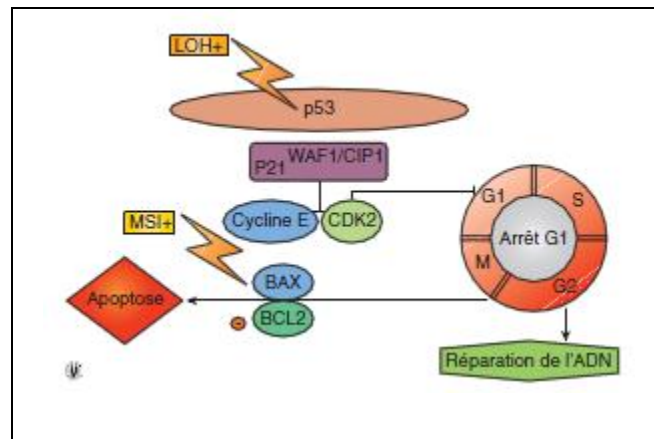


Figure 4. Voie de carcinogénèse de la p53.

La caractérisation de ces différentes altérations génétiques a permis la reconnaissance de deux groupes de cancers colorectaux mettant en jeu des processus de carcinogénèse différents alors que les données morphologiques et histologiques ne permettaient pas de le laisser supposer. Ces altérations ouvrent la voie à la définition de nouveaux marqueurs pronostiques qui permettront aux cliniciens de mieux prendre en charge les malades atteints par ces affections.

2- Syndromes de prédisposition génétique :

Ces syndromes sont au nombre de deux. Environ 3 % des cancers colorectaux surviennent dans le cadre d'une prédisposition génétique.

- **Polypose adénomateuse familiale (PAF) :**

Il s'agit de mutations germinales du gène APC de transmission autosomique dominante à pénétrance élevée. Il existe de très nombreux sites de mutation possibles et une corrélation entre le niveau de la mutation sur le gène et le phénotype de la maladie. Généralement, la maladie se caractérise par la présence de plusieurs centaines d'adénomes coliques qui se transformeront en cancers avant l'âge de 40 ans. Ces cancers sont tous de phénotype LOH+, ils représentent moins de 1 % des cancers du côlon. D'autres tumeurs peuvent apparaître au cours de l'évolution comme des adénomes duodénaux pouvant dégénérer ou des tumeurs desmoïdes de la paroi abdominale. Une mutation germinale bi-allélique du gène MYH a été mise en évidence chez des patients ayant un phénotype de PAF mais pas de mutation APC. Le gène MYH est un gène appartenant au système de réparation BER (base excision repair) de l'ADN. La transmission de cette anomalie se fait sous un mode autosomique récessif.

- **Syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer) :**

Le syndrome HNPCC est lié à la présence d'une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR, généralement hMSH2 ou hMLH1 et plus rarement hMSH6, la seconde copie du gène étant inactivée par perte allélique ou par hyper méthylation de la région promotrice ou mutation ponctuelle. La fréquence d'une de ces altérations constitutionnelles est estimée entre 2/1 000 et 1/1 000 dans la population, ce qui en fait une anomalie fréquente de transmission autosomale dominante. Les patients ont un risque cumulé de 80 % pour les hommes et de 50 % pour les femmes de développer un cancer du côlon avant l'âge de 80 ans. Ces tumeurs sont toujours de phénotype MSI+, elles représentent environ 3 % de l'ensemble des cancers du côlon. D'autres tumeurs épithéliales, notamment endométriales, ovariennes ou gastriques, peuvent survenir chez le cas index ou un de ses apparentés atteints.

Environ 3% des cancers colorectaux sont liés à une prédisposition génétique. Moins de 1% des cancers sont liés à une mutation germinale du gène APC dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale. Moins de 3% des cancers sont liés à une mutation germinale d'un des gènes de réparation de l'ADN dans le cadre d'un syndrome HNPCC.

3- Méthylation de l'ADN :

Parallèlement aux altérations structurales de l'ADN, des mécanismes épigénétiques peuvent jouer un rôle important dans la carcinogénèse. La méthylation des cytosines contenues dans les îlots CpG - régions riches en dinucléotides CG(cytosine-guanine) situées au niveau de promoteurs de certains gènes - est capable d'inhiber leur expression. L'hyper méthylation du gène hMLH1 responsable de son inactivation est fréquemment retrouvée dans les cancers colorectaux de phénotype MSI+.

4- Altérations génétiques des lésions précurseur du carcinome colorectal :

- **Foyers de cryptes aberrantes :**

Des lésions microscopiques de la muqueuse colique normale ont été observées sur un modèle murin de carcinogénèse et appelées foyers de cryptes aberrantes (aberrant crypt loci). Ces lésions ont été également identifiées comme des lésions précurseur du cancer colorectal dans la muqueuse colique humaine.

Les foyers de cryptes aberrantes peuvent être le siège de dysplasies qui sont considérées comme des lésions pré-néoplasiques ou être simplement hyperplasiques et ne pas posséder de potentiel malin ; dans ce cas aucune altération génétique n'est décrite. La plupart de ces lésions sont observées dans le côlon distal (côlon descendant, sigmoïde et rectum). Dans les foyers de cryptes aberrantes le gène KRAS est très fréquemment muté alors qu'il n'y a qu'un faible taux de mutation du gène APC (environ 5 %).

Les foyers de cryptes aberrantes sont fréquents chez les patients atteints de PAF et présentent chez ces patients peu de mutation KRAS mais 100 % de mutation APC.

- **Adénomes :**

L'adénome est considéré comme une lésion préneoplasique, mais seulement 5 % des polypes évoluent vers le carcinome colorectal. L'apoptose est le principal mécanisme permettant aux polypes de régresser ; l'indice d'apoptose est plus élevé dans les adénomes que dans les carcinomes colorectaux. La croissance de la plupart des adénomes sporadiques colorectaux est la conséquence de deux événements successifs au niveau du gène APC. Les mutations du gène APC semblent suffisantes à elles seules pour permettre à l'adénome d'atteindre une taille de 1 centimètre sans qu'aucune autre mutation additionnelle ne soit requise. Parfois, c'est la mutation du gène de la b-caténine qui est impliquée. La fréquence des mutations du gène KRAS dans les adénomes colorectaux varie dans la littérature de 29 à 70 %.

Une instabilité des microsatellites est rarement observée dans les adénomes sporadiques. Ces observations suggèrent que les modifications du génome conduisant à l'instabilité ne constituent pas un événement précoce dans la formation des adénomes sporadiques, mais se greffent sur d'autres anomalies. En revanche, une instabilité des microsatellites a été notée dans 65 % à 95 % des adénomes survenant dans le cadre du syndrome HNPCC.

5- Rôle de l'inflammation dans la carcinogenèse colique :

L'implication de l'inflammation dans la carcinogenèse colique est suggérée par l'augmentation du risque de cancer colique chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Ce risque est d'autant plus augmenté que la durée d'évolution est longue, que l'atteinte est étendue sur tout le cadre colique et qu'il existe une cholangite sclérosante associée. À la différence des tumeurs sporadiques, les foyers de dysplasies ou de cancers compliquant une MICI peuvent être fréquemment multifocaux. Les mécanismes moléculaires à l'origine de la dégénérescence ne semblent cependant pas différents entre les cancers associés aux MICI et les cancers sporadiques. La proportion de cancers LOH+ (85 %) et MSI+ (15 %) est comparable dans les deux formes. Cependant la perte allélique du gène APC est moins fréquente (33 %).

Chez les patients atteints de MICI, les traitements anti-inflammatoires et particulièrement les dérivés aminosalicylés semblent diminuer le risque de survenue d'un cancer. De multiples observations suggèrent un effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des anti-COX-2 contre le cancer colorectal. Chez l'animal, dans les études épidémiologiques, et dans les études d'intervention chez des patients atteints de polypose adénomateuse familiale, les AINS diminuent l'incidence à la fois du cancer colorectal et de l'adénome. De plus, plusieurs études d'intervention ont mis en évidence une diminution du risque de récurrence des adénomes après polypectomie par un traitement préventif par aspirine.

Les mécanismes potentiels par lesquels les AINS et les anti-COX-2 assurent leur effet préventif incluent : l'inhibition de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse tumorale, de même que l'induction de l'apoptose cellulaire tumorale.

L'inflammation chronique est un facteur favorisant la carcinogénèse. Les anti-inflammatoires et l'aspirine semblent avoir un effet protecteur. Les aminosalicylés diminuent le risque de développer un cancer du côlon chez les patients atteints de MICI colique étendue.

6- Processus d'invasion tumorale et diffusion métastatique :

Lorsque des cellules épithéliales tumorales deviennent invasives, elles subissent une transition phénotypique caractérisée par une perte de certaines propriétés épithéliales comme la polarité cellulaire, les molécules d'adhésion, notamment cadhérines et intégrines, et les filaments intermédiaires.

Les cellules malignes transformées se détachent alors de l'épithélium, traversent la membrane basale et envahissent le mésenchyme sous-jacent. Les métallo-protéases sécrétées par les cellules stromales favorisent l'invasion tumorale.

7- Implication des hormones et facteurs de croissance dans la carcinogénèse :

La prolifération épithéliale colique est influencée par un certain nombre d'hormones et de facteurs de croissance (Tableau 1).

Tableau 1.

Principales hormones digestives et facteurs de croissance impliqués dans la carcinogénèse colique.

Hormones/Facteurs de croissance	Expression et action dans les cancers coliques
IGF	Augmentation de la prolifération cellulaire in vitro par IGF-1 et -2.
EGF	Augmentation de la prolifération cellulaire colique in vitro.
HGF	Augmentation de la prolifération cellulaire in vitro. Augmentation de l'invasivité tumorale in vitro.
VEGF	Augmentation de la néo-angiogénèse, de la croissance tumorale et du pouvoir métastatique in vivo.
Gastrine Progastrine	Augmentation de la tumorigénèse chez les souris.
Gastrine Gly-extended	Augmentation de l'invasivité tumorale in vitro.
Neurotensine	Augmentation de la prolifération cellulaire in vitro.
Bombésine / Gastrin-Releasing Peptide.	Augmentation de la carcinogénèse colique chimique chez le rat. Un antagoniste, le RC-3095 diminue la croissance de greffons tumoraux HT29 chez la souris.

Ces substances peuvent intervenir à différents stades de la carcinogenèse : augmentation de la prolifération de l'épithélium favorisant l'apparition de cryptes aberrantes, croissance des polypes, invasion tumorale locale et dissémination métastatique des cancers.

Ces substances agissent soit par voie hormonale comme l'IGF-1, soit sont produites par les cellules tumorales coliques elles-mêmes et ont une action autocrine comme les ligands du récepteur à l'EGF ou une action à la fois locale et hormonale comme les précurseurs de la gastrine.

Récemment, l'efficacité de thérapies ciblées contre certains récepteurs de facteurs de croissance a révélé un nouvel univers thérapeutique découlant de la recherche fondamentale étudiant ces récepteurs.

- **L'IGF-1 :**

Il est sécrété par les hépatocytes. Cette sécrétion est régulée par l'hormone de croissance (GH) et indirectement par l'insuline qui augmente la concentration des récepteurs à la GH présents sur les hépatocytes. L'augmentation d'IGF-1 induite par la GH est responsable d'un accroissement du risque de cancer colorectal chez les acromégales.

- **L'insuline :**

Outre son action potentialisatrice d'IGF-1, possède une action mitogène directe mais également rend les cellules plus sensibles à une stimulation par un facteur de croissance car elle augmente la quantité de p21Ras farnesylée. Chez le rat traité par azoxyméthane, il a été montré que l'hyperinsulinisme induit par un régime riche en graisse augmente le nombre de cryptes aberrantes. De même, l'injection d'insuline exogène permet d'obtenir un résultat équivalent. Chez l'homme, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre l'hyper-insulinémie et un sur risque de cancer du côlon. Enfin, récemment une étude de cohortes chez des patients atteints d'un diabète de type 2 a révélé une augmentation du risque de survenue d'un cancer colorectal chez les patients traités par insuline, ce qui suggère un effet direct de l'insuline sur la carcinogenèse colique.

- **Les œstrogènes :**

Ils semblent diminuer le risque de cancer du côlon. Ainsi, un traitement hormonal substitutif diminue le risque de cancer colique et plus particulièrement des cancers distaux, chez les femmes ménopausées. Chez les femmes ménopausées obèses le tissu adipeux est une source oestrogénique après la ménopause. Une augmentation du risque de cancer colorectal est observée chez les femmes obèses avant la ménopause mais disparaît après celle-ci, ce qui suggère que l'effet délétère de l'obésité par le biais d'un hyperinsulinisme et/ou d'une augmentation du taux circulant d'IGF-1 est contrebalancé après la ménopause par l'effet de l'obésité sur la production d'œstrogène endogène. Cependant, le mécanisme par lequel les œstrogènes influent sur la carcinogenèse colique n'est pas élucidé.

- **La gastrine :**

Augmente la prolifération et stimule l'invasivité des cellules tumorales coliques. Une thérapeutique vaccinale produisant des anticorps neutralisant la forme G17 de la gastrine est en cours de développement dans les cancers digestifs et a montré des résultats encourageants dans les adénocarcinomes pancréatiques.

- **La leptine :**

C'est une hormone impliquée dans la régulation de la prise alimentaire principalement sécrétée par le tissu adipeux mais également par la muqueuse gastrique. L'obésité est associée à la fois à une hyper leptinémie et à un risque élevé de cancer du côlon et d'adénomes coliques. Chez le rat, la leptine augmente la prolifération de l'épithélium colique droit mais à l'inverse diminue le développement de cryptes aberrantes chimio-induites. In vitro, elle augmente la prolifération de cellules tumorales coliques humaines mais n'augmente pas la tumorigenèse chez les souris Min, mutées pour le gène APC, ni croissance de xénogreffe tumorale. Chez l'homme, dans une étude cas-témoin une hyper leptinémie est associée à une augmentation du risque de cancer du côlon.

- **L'EGF :**

Il augmente la prolifération épithéliale colique. L'inhibition de son récepteur est une thérapie ciblée actuellement largement utilisée dans le traitement des cancers du côlon.

- **Le VEGF :**

Il est sécrété par les cellules tumorales et provoque la néo-angiogenèse indispensable à la croissance tumorale. L'inhibition du VEGF ou de son récepteur représente la seconde voie de traitement ciblé actuellement utilisée dans le cancer du côlon.

- **La neurotensine :**

Elle est capable d'augmenter la prolifération cellulaire de lignées coliques humaines et un antagoniste réduit la croissance tumorale de xénogreffes de tumeur colique humaine chez la souris.

- **L'HGF :**

Sécrété par les fibroblastes du stroma tumoral est capable d'induire la prolifération, la dispersion des cellules tumorales mais également de favoriser l'angiogenèse et une action anti-apoptotique. L'HGF est également capable d'induire la sécrétion de MMPs par les cellules tumorales coliques humaines.

Un antagoniste de l'HGF diminue la tumorigenèse de cellules cancéreuses coliques chez la souris. Une thérapeutique ciblée sur le récepteur de l'HGF pourrait être efficace dans le traitement des cancers du côlon.

De nombreuses hormones et facteurs de croissance favorisent la croissance tumorale. Des traitements ciblés contre le récepteur de l'EGF ou le VEGF sont efficaces dans le traitement du cancer du côlon.

8- Implication des facteurs alimentaires dans la carcinogénèse :

Les facteurs associés à un sur risque de survenue d'un cancer du côlon dans les études épidémiologiques ou de cohortes sont principalement un apport calorique important mais également le surpoids et la faible activité physique. Le jeûne diminue la quantité d'IGF-1 circulante alors qu'à l'inverse un régime riche en graisse, en protéine ou en calcium ou zinc l'augmente modérément. Un niveau élevé d'IGF-1 circulant est associé à une augmentation du risque de cancer du côlon mais pas du rectum.

De nombreuses données contradictoires ont été obtenues concernant les facteurs carcinogènes alimentaires. Parmi ceux-ci, il faut différencier ceux qui sont carcinogènes ou à l'inverse protecteur contre la carcinogénèse.

La consommation de fruits et de végétaux est reconnue comme facteur protecteur pour la survenue de nombreux cancers. Plusieurs études cas-témoin ont montré que la consommation de fruits et de légumes ainsi que de fibres était associée à une diminution du risque de cancer colique, cependant cet effet n'est pas retrouvé dans la plupart des études de cohortes et études d'intervention. Des données précliniques et épidémiologiques suggèrent un effet protecteur de la consommation de calcium, de vitamine D et de folate pour la survenue de cancer colorectal.

Un apport calorique important, le surpoids et la faible activité physique sont associés à un sur risque de cancer du côlon.

Le rôle protecteur du calcium, de la vitamine D, des folates et des fibres alimentaires est suggéré mais non démontré.

La variabilité d'incidence du cancer colique dans le temps et l'espace suggère une influence de facteurs environnementaux.

Tableau 2 .

FACTEURS ALIMENTAIRES ET CANCÉROGENÈSE COLIQUE

Facteurs associés à une augmentation du risque de tumeur colorectale	Facteurs associés à une diminution du risque de tumeur colorectale
Excès calorique, obésité, sédentarité	Légumes, en particulier crucifères (choux, navets, brocoli)
Repas fréquents, grignotage	Fibres (surtout les fibres des légumes et le son de blé)
Céréales raffinées	Calcium et produits laitiers fermentés
Fer	Vitamines anti-oxydantes
	Folates
	Café

IV. Anatomie pathologique :

1. RAPPEL ANATOMIQUE :

La division du cadre colique se fait en deux portions définies par leur vascularisation. Le côlon droit (cæcum, côlon ascendant, angle colique droit et deux tiers droits du côlon transverse) dépend des vaisseaux mésentériques supérieurs, et le côlon gauche (tiers gauche du côlon transverse, angle colique gauche, côlons descendant, iliaque et sigmoïde) dépend des vaisseaux mésentériques inférieurs. Les branches coliques issues des artères mésentériques se divisent à proximité du côlon, et s'anastomosent pour former l'arcade artérielle paracolique de Riolan. La vascularisation veineuse est presque superposable à la vascularisation artérielle. Le drainage lymphatique concerne les ganglions épicoliques (paroi colique), paracoliques (arcade bordante), intermédiaires (artères coliques), centraux (pédicules) et enfin principaux (origine des vaisseaux).

Au plan anatomique, le rectum est la partie terminale du tube digestif. Il commence à la charnière recto-sigmoïdienne au niveau du promontoire pour se finir à l'angle ano-rectal où il se continue avec le canal anal entouré de l'appareil sphinctérien. On distingue le haut rectum, intrapéritonéal, situé entre le promontoire et le cul-de-sac de Douglas, soit entre 15 et 10 cm de la marge anale, le moyen rectum et le bas rectum situé au-dessous de 7 cm de la marge anale et dont la partie inférieure est entourée par la sangle des muscles releveurs et le sphincter anal.

2. HISTOGENÈSE DU CANCER :

La majorité des cancers dérivent d'adénomes, après des étapes de dysplasie de degré croissant, de modérée à sévère, au sein de laquelle s'associent des anomalies architecturales de l'épithélium des glandes (stratification, plissement, bourgeonnement), des anomalies cellulaires nucléaires (anisonucléose, hyperchromasie, anomalies des mitoses et de leur siège) et cytoplasmiques (perte de la mucosécrétion). Puis survient une effraction de la membrane basale des glandes, aboutissant à l'invasion du chorion muqueux. Le foyer d'adénocarcinome, d'abord superficiel et intramuqueux, s'étend et atteint la musculature muqueuse qu'il dissocie, puis envahit l'axe des adénomes pédiculés et la sous-muqueuse des adénomes sessiles. Le terme d'adénocarcinome invasif est réservé, pour les adénocarcinomes coliques, aux lésions dépassant la musculature muqueuse.

3. ASPECTS MACROSCOPIQUES :

La forme végétante, exophytique, irrégulière et friable, est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose. La forme infiltrante est dure, rétractant la paroi colique, à l'origine d'une sténose qui réalise le cancer « en virole » plus fréquent dans le côlon gauche. La forme ulcéreuse pure est rare, et souvent associée aux formes précédentes.

4. ASPECTS MICROSCOPIQUES :

Les adénocarcinomes représentent 94 % des cancers colorectaux. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique. Les tumeurs bien différenciées ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale. Les tumeurs moyennement différenciées comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins. Les tumeurs peu ou indifférenciées n'ont que de rares structures glandulaires. L'adénocarcinome colloïde ou mucineux représente 17 % des tumeurs, et se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes. Les rares (4 %) adénocarcinomes en bague à chatons font suspecter un cancer gastrique associé.

Les carcinomes épidermoïdes du côlon sont exceptionnels (0,1 % des cancers coliques) et sont parfois mixtes (épidermoïdes et glandulaires). Les lymphomes malins non hodgkiniens sont rares (2 % des tumeurs coliques). Les léiomyosarcomes affectent plus souvent le rectum que le côlon. Les tumeurs carcinoïdes coliques représentent moins de 10 % des tumeurs carcinoïdes du tube digestif.

5. EXTENSION LOCORÉGIONALE ET À DISTANCE :

- **Extension locale et régionale :**

L'infiltration de la sous-muqueuse peut être précoce, notamment en cas d'adénocarcinome sur adénome plan. Les différentes couches de la paroi colique sont ensuite atteintes. L'extension transversale conduit à une tumeur circulaire responsable d'une sténose obstructive.

L'extension longitudinale se fait par voie muqueuse puis sous-muqueuse, et s'étend peu au-delà de la muqueuse, sauf en cas de tumeur anaplasique ou mal différenciée. Il peut exister des nodules de perméation à plusieurs centimètres de la tumeur principale, par extension sous-muqueuse et périadventicielle.

L'extension régionale se fait vers le péritoine puis vers les organes de voisinage de proche en proche, mais aussi par des greffes à distance. L'accolement à un organe de voisinage est cependant souvent uniquement de nature inflammatoire. La diffusion péritonéale est rapide, et atteint principalement le grand épiploon, le cul-de-sac de Douglas et le péritoine diaphragmatique.

- **Extension veineuse et nerveuse :**

Le risque d'envahissement veineux existe dès le franchissement de la membrane basale, compte tenu de la présence de vaisseaux dans le chorion. Néanmoins, leur calibre apparaît insuffisant pour générer une dissémination. Certains restreignent cette définition à l'invasion des veines extramuraux ayant une couche musculaire continue. L'extension veineuse a un caractère prédictif pour le développement de métastases hépatiques. La présence d'embolies tumorales, dans la lumière des veines de l'axe d'un polype dégénéré, expose à une dissémination métastatique viscérale. C'est souvent un marqueur prédictif d'envahissement lymphatique, compte tenu de la fréquence des métastases ganglionnaires associées.

L'extension nerveuse et périnerveuse favoriserait les récurrences et métastases hématogènes plus fréquentes, et serait un facteur pronostique dans les cancers coliques.

- **Extension lymphatique :**

Le risque d'envahissement lymphatique apparaît en cas d'atteinte de la sous-muqueuse. Il est minime en cas d'extension superficielle à l'axe d'un polype, intermédiaire (10 à 15 %) lors d'une atteinte de la partie moyenne et inférieure du pédicule, et atteint 27 % en cas d'extension à la sous-muqueuse colique. L'extension ganglionnaire se fait de proche en proche, sans sauter de relais, intéressant les ganglions épicoliques et paracoliques, puis les ganglions intermédiaires et les principaux. Le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre examiné doit être précisé dans le compte-rendu histologique, en raison de son importance pronostique. L'évaluation du statut ganglionnaire d'un cancer colique nécessite l'examen d'au moins 8 ganglions par pièce opératoire, et la classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) de 1997 requiert l'examen de 12 ganglions.

- **Métastases à distance :**

Des métastases hépatiques, principal site métastatique, sont présentes dans 15 à 20 % des cas au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Le foie droit est plus souvent envahi que le foie gauche. Les métastases pulmonaires synchrones isolées sont observées dans moins de 1 % des cas. Les métastases cérébrales et osseuses sont encore plus rares.

6. Synthèse des extensions : (Classifications) :

- **Classification de Dukes :**

Proposée par Dukes en 1932 pour les cancers du rectum, elle différencie les tumeurs limitées à la paroi (stade A), étendues au-delà mais sans envahissement ganglionnaire (stade B) ou avec envahissement ganglionnaire quel que soit l'envahissement pariétal (stade C). Cependant, le stade B est hétérogène dans le degré d'extension péricolique, et le stade C ne tient compte ni du nombre ni du siège des ganglions envahis.

- **Classification TNM :**

	Tumeur primitive (T)
Tis	Carcinome in situ : tumeur intraépithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis Mucosae.
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser.
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser.
T3	Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé.
T4	Tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de Voisinage.
Tx	Tumeur primitive non évaluable
	Ganglions régionaux (N)
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux.
N2	Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable.
	Métastases (M)
M0	Absence de métastase
M1	Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)
Mx	Statut métastatique inconnu

Tableau.3 La classification internationale TNM (tumeur maligne [T], atteinte de ganglions [N : nodes], et présence de métastases [M]) de l'UICC est la meilleure classification histo-pronostique, car elle distingue de façon indépendante cinq stades d'envahissement pariétal et trois stades d'extension ganglionnaire. En fonction de l'envahissement locorégional, de l'extension ganglionnaire et de la présence de métastases est attribué un stade TNM.

- **Classification d'Astler-Coller :**

Proposée en 1954, elle différencie les cancers limités à la muqueuse (stade A), s'étendant à la musculature mais limités à la paroi, sans (stade B1) ou avec extension ganglionnaire lymphatique (stade C1), et les cancers atteignant le tissu péricolique, sans (stade B2) ou avec extension ganglionnaire (stade C2). Cette classification permet de mieux séparer les cas relevant ou non d'un traitement adjuvant.

- **Classification de Gunderson et Sosin :**

Elle différencie les tumeurs étendues aux structures de voisinage par extension directe, sans (stade B3) ou avec (stade C3) extension ganglionnaire, dont l'exérèse à visée curative est possible dans le même geste chirurgical, des stades D métastatiques

Stade	TNM			Dukes	Astler et Coller	Gunderson et Sosin
Stade 0	Tis	N0	M0	A	A	A
Stade I	T1	N0	M0	A	A	A
	T2	N0	M0	A	B1	B1
Stade II	T3	N0	M0	B	B2	B2
	T4	N0	M0	B	B2	B3
Stade III	T1-T2	N1-N2	M0	C	C1	C1
	T3	N1-N2	M0	C	C2	C2
	T4	N1-N2	M0	C	C2	C3
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	(D)	(D)	D

Tableau 4 .Équivalence entre les différentes classifications .

V. Étude clinique :

1. Les signes cliniques :

• Au niveau du côlon :

- 10 % des patients ont un seul symptôme, la plupart ont des symptômes multiples.
- 30 % ont des signes d'obstruction chronique : constipation alternant avec diarrhée de vidange surtout lorsque la tumeur est située au niveau du côlon gauche.
- 30 % ont des signes d'anémie chronique surtout lorsque la tumeur est située au niveau du côlon droit.
- 40 % ont des douleurs abdominales ou pelviennes : pesanteur, douleurs à type de colique, souvent calmées par l'émission de matières ou de gaz.
- 15 % ont une altération de l'état général : dénutrition, perte de poids, fatigue.
- 8 % ont une complication aiguë inaugurale : péritonite par perforation, tableau d'abcédation, occlusion.

• Au niveau du rectum :

Le syndrome rectal associe faux besoins, douleurs pelviennes postérieures éventuellement déclenchées par la position assise, émission de mucus mélangé aux selles et à du sang (rectorragies). Le nombre de tentatives de défécation augmente assez rapidement pour passer de 2 à 3 par jour à 10 voire plus. Ce syndrome est fatigant et s'associe souvent à une perte de poids.

Les rectorragies isolées, indolores, sans caractère spécifique, sont trop souvent attribuées à des hémorroïdes. Elles peuvent être le premier signe d'un cancer du rectum et doivent faire pratiquer toucher rectal et rectoscopie.

Principaux signes cliniques au diagnostic.
Douleurs Rectorragies (présentes dans 70% des cas dans le cancer du rectum) Glaires ou sécrétions muco-purulentes. Troubles du transit : diarrhée ou constipation ou alternance des deux. Syndrome rectal (ténesmes, épreintes ou faux besoins) Troubles urinaires (par compression extrinsèque). Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie. Métastases révélatrices (hépatiques, pulmonaires, sus-claviculaires gauches)

2. Examen clinique :

Le toucher rectal est un élément essentiel pour le diagnostic. Il doit être réalisé en décubitus dorsal et en position genu pectorale, éventuellement sous anesthésie si les douleurs le rendent impossible. Lorsque la lésion est accessible (cancers du bas et du moyen rectum), il permet d'apprécier la taille de la tumeur et son caractère plus ou moins circonscrit, son siège antérieur, postérieur ou latéral sur le rectum, son type bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, la mobilité sur les plans profonds (sacrum en arrière, filière génitale en avant avec un toucher bi digital chez la femme), et la présence éventuelle de nodules de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas.

Les données du toucher rectal sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien et du caractère fixé ou non de la lésion.

3. Explorations colorectal :

L'endoscopie (rectoscopie au tube rigide et coloscopie) permet de voir la tumeur qui est caractéristique (irrégulière, dure, saignant au contact) et surtout de la biopsier. Elle permet également de préciser son siège par rapport à la marge de l'anus ce qui conditionne les indications chirurgicales.

Les localisations multiples, à la fois rectale et colique, sont relativement fréquentes (5 % des cas). Un cancer du côlon doit donc être recherché systématiquement par coloscopie.

- **Rectoscopie :**

La rectoscopie permet de visualiser la lésion souvent ulcéro-bourgeonnante, dure et saignant au contact, et d'en réaliser des biopsies. Elle est indispensable à l'exploration des lésions du tiers supérieur du rectum inaccessibles au toucher rectal. Elle peut être utile à la description du pôle supérieur de certaines tumeurs du bas et moyen rectum.

- **La recto-sigmoïdo-scopie :**

Elle est proposée pour le dépistage des tumeurs recto-sigmoïdiennes. Réalisable sans anesthésie après un simple lavement, cet examen est mal toléré dans 28 % des cas, rate certains polypes en raison du mode de préparation, et n'explore le côlon jusqu'à l'angle gauche que dans 66 % des cas. Il présente les mêmes risques de complication que la coloscopie totale. Enfin, la découverte d'une lésion nécessite la réalisation d'une coloscopie totale secondairement. La recto-sigmoïdo-scopie s'avère donc peu utile comme moyen de dépistage et de diagnostic.

- **Coloscopie :**

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 préneoplasiques 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.

La coloscopie est indispensable au diagnostic des polypes et permet d'en faire l'exérèse. Elle est donc, de toute façon, le complément indispensable des autres tests de dépistage. Elle est indiquée en cas d'hémocult positif ou après la sigmoïdoscopie s'il existe des polypes à risque (c'est-à-dire = 1cm ou histologiquement avancés) du colon gauche. Elle permet le diagnostic des polypes du colon droit et du transverse dont la fréquence est sous-estimée.

Cet examen nécessite une préparation, elle consiste en un régime sans résidus (c'est-à-dire sans fibres) dans les 48 à 72 heures précédentes, associé à la prise d'une solution colique laxative (PEG) la veille de l'examen pour purger le côlon.

- **Lavement baryté (LB) :**

Il correspond à une opacification rétrograde du côlon par de la baryte. Le cadre colique est correctement visualisé dans 89 à 95 % des cas. Cet examen ne permet pas d'analyse histologique des lésions visualisées. Sa sensibilité en double contraste est de 84 % pour le diagnostic de cancer du côlon, et sa spécificité de 97,5 %, identique à celle de la coloscopie. Les perforations sont plus rares que pour les coloscopies mais beaucoup plus graves, en raison de la présence de baryte dans la cavité péritonéale.

Sa place s'est beaucoup restreinte, et concerne actuellement les situations dans lesquelles la coloscopie a été incomplète ou apparaît difficilement réalisable (sténoses) voire dangereuse (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, volumineux anévrisme de l'aorte abdominale). Elle doit être préférée en cas de suspicion de perforation ou de fistule, d'obstruction, ou en période postopératoire. L'opacification doit alors être réalisée avec un produit de contraste hydrosoluble.

4. Bilans 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 du projet thérapeutique. 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.

- **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 ont un intérêt dans certains adénocarcinomes peu différenciés atteignant conjointement l'ovaire et le côlon sigmoïde sans que les autres investigations n'aient pu préciser l'organe initialement atteint. 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. Le dosage du CA 19-9 a peu d'intérêt pratique démontré.

- **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. Elle est améliorée par l'utilisation de produits de contraste. Cet examen peut déceler des métastases péritonéales, ovariennes ou ganglionnaires rétro-péritonéales.

L'échographie peropératoire est plus sensible pour la détection des métastases hépatiques que l'échographie trans-pariétale, la TDM ou la palpation peropératoire.

- **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. Une TDM abdominale est fréquemment réalisée devant des douleurs abdominales fébriles, une occlusion ou une suspicion de diverticulite, et peut diagnostiquer un cancer colique. Le porto-scaner 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.

- **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 super-paramagnétique. Elle s'avère moins performante pour les métastases extra-hépatiques.

- **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.

- **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.

- **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. Le recours à la TDM et à l'IRM est parfois nécessaire, selon les localisations.

- **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. Immunoscintigraphie à l'ACE (CEA-scant) Cette technique d'imagerie utilise l'injection d'anticorps monoclonaux murins dirigés contre les antigènes tumoraux (anti- ACE) marqués par un isotope radioactif. C'est un outil utile au diagnostic d'une néoplasie primitif endoscopiquement non identifiable, ou à la détection précoce des récurrences locorégionales.

Dans 30 % des cas, des anticorps antimurins apparaissent limitant l'utilisation ultérieure de cet examen.

- **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.

- **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.

VI. Traitement :

A- Traitement chirurgical :

❖ Au niveau du côlon

L'exérèse chirurgicale complète de la tumeur et des ganglions tributaires est le seul traitement à prétention curative des cancers coliques invasifs. En situation électorale, elle consiste en une colectomie segmentaire avec anastomose immédiate sur un côlon préparé. Certaines règles de la chirurgie carcinologique colorectale sont admises par la majorité des auteurs.

- **Exclusion vasculaire première de la tumeur :**

La ligature des vaisseaux à leur origine a pour but d'éviter de mobiliser dans la circulation des cellules néoplasiques. Le cancer du côlon droit nécessite de lier les branches artérielles au bord droit de l'artère mésentérique supérieure qui doit être conservée, car elle irrigue l'intestin grêle. La ligature est faite sur l'origine de l'artère mésentérique inférieure pour un cancer du côlon gauche, et de l'artère colica media (inconstante) pour le côlon transverse. Pour le cancer sigmoïdien, elle peut être réalisée à l'origine de l'artère mésentérique inférieure ou du tronc des artères sigmoïdiennes [103].

- **Exclusion et préparation endoluminale :**

Le but de l'exclusion endoluminale par ligature du côlon en amont et en aval de la tumeur, est d'éviter la réimplantation de cellules tumorales à distance dans la lumière colique. Le lavage endoluminal par une solution de sérum-polyvidone iodée en préopératoire immédiat ou en peropératoire vise à éviter les greffes néoplasiques anastomotiques. Cette anastomose doit porter sur deux segments d'intestin bien préparés, bien vascularisés, venant au contact l'un de l'autre sans traction, et indemnes de toute localisation tumorale ou inflammatoire.

- **Rôle du ganglion sentinelle :**

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion recueillant le drainage le plus direct du site tumoral, et ayant le plus grand risque de contenir des micrométastases occultes. Sa détection se fait par l'injection d'un colorant dans la tumeur en place. Son analyse histologique permet de révéler des métastases ignorées par une analyse classique, et ainsi de mieux classer des malades en vue d'un traitement adjuvant.

- **Préparation du malade :**

- a) Préparation colique :

Un régime sans fibres est indiqué 7 jours avant l'intervention, avec une alimentation liquide stricte dans les dernières 36 heures. La plupart des auteurs recommandent une préparation mécanique avant une résection colique à froid. L'objectif est de faire une anastomose sur deux segments vides de toute matière fécale.

Plusieurs études ont cependant montré que les résultats obtenus pouvaient aller à l'encontre de ceux recherchés, un côlon mal préparé étant pire qu'un côlon non préparé. Le polyéthylène glycol est contraignant et mal toléré. Les produits dérivés du séné (X-Prept) ou à base de phosphate de sodium (Fleett Phospho-soda) sont aussi efficaces et semblent mieux tolérés. Leur utilisation est privilégiée dans les recommandations des Associations de Recherche en Chirurgie. Cette préparation est souvent possible au domicile, réduisant les coûts d'hospitalisation. L'adjonction de lavements de polyvidone iodée diluée la veille et le matin de l'intervention fait partie des recommandations.

- b) Antibioprophylaxie :

L'antibioprophylaxie parentérale dirigée contre les germes aérobies et anaérobies, administrée au moins 1 demi-heure avant l'incision, diminue les complications pariétales immédiates et infectieuses abdominales, ainsi que la mortalité après chirurgie colique. Les associations amoxicilline-acide clavulanique, céfotaxime-métronidazole ou ceftriaxone-ornidazole sont actuellement les plus utilisées.

- **Voies d'abord :**

- Laparotomie : Qu'il s'agisse d'une incision transversale pour les cancers du côlon droit, ou d'une incision médiane dépassant l'ombilic pour les cancers du côlon gauche, la voie d'abord doit permettre une exploration complète de la cavité abdominale, avec palpation du foie et réalisation d'une échographie peropératoire, à la recherche de métastases hépatiques.

- Cœlioscopie : Les résultats de plusieurs études montrent la faisabilité de la chirurgie des cancers coliques par voie coelioscopique, tant sur le plan technique que carcinologique. Ses avantages sont : le moindre préjudice pariétal, une reprise plus précoce du transit et de l'alimentation, et une reprise des activités plus rapide. La cœlioscopie pourrait diminuer le risque d'adhérences et d'occlusions postopératoires. Malgré le respect des règles de la chirurgie carcinologique (ligature vasculaire à l'origine, moindre manipulation, curage ganglionnaire équivalent), le risque de la dissémination pariétale et péritonéale des cellules cancéreuses reste préoccupant et encore mal compris, car lié à des mécanismes multiples. Dans l'attente des résultats à long terme, il est recommandé de n'envisager la chirurgie coelioscopique à visée curative des cancers du côlon que dans le cadre d'études prospectives, et avec le consentement éclairé des patients.

- **Anastomoses et drainage :**

La Société Française de Chirurgie Digestive recommande, pour des raisons de coût, la réalisation manuelle des anastomoses lors des interventions coliques par laparotomie. Une anastomose colorectale mécanique peut être justifiée en cas d'obésité ou de bassin étroit chez l'homme. Il est recommandé de ne pas drainer en situation élective après anastomose iléo-colique ou colo-colique, et colorectale intra-péritonéale.

- **Chirurgie en situation élective :**

La colectomie doit emporter la tumeur avec des marges de résection de plus de 5 cm, le mésocôlon et les ganglions correspondants au territoire des vaisseaux liés à leur origine, et la portion adjacente de grand épiploon, siège possible d'une extension tumorale.

Les cancers du côlon droit sont traités par une colectomie droite. Celle-ci emporte la dernière anse iléale, le cæcum, le côlon ascendant et le tiers droit du transverse. La voie d'abord est soit transversale, à hauteur de l'ombilic, soit médiane, à cheval sur l'ombilic. Le rétablissement de continuité est assuré par une anastomose iléotransverse droite terminolatérale manuelle. Les cancers du côlon descendant sont traités par hémicolectomie gauche. Le rétablissement de continuité se fait par une anastomose transversorectale ou transversosigmoïdienne basse. Les cancers sigmoïdiens sont traités soit par hémicolectomie gauche, soit par colectomie gauche segmentaire basse. Le rétablissement de continuité nécessite l'abaissement de l'angle colique gauche, et consiste en une anastomose colorectale termino-terminale ou latéro-terminale. Les cancers du côlon transverse, selon qu'ils se développent vers la droite ou vers la gauche, sont traités soit par colectomie droite, soit par colectomie gauche segmentaire haute, emportant ainsi les ganglions à l'origine, respectivement, de l'artère colique supérieure, droite ou gauche. En cas de cancer strictement médian et en présence d'une artère colica média, l'exérèse uniquement dans ce territoire peut être faite avec anastomose transverso-transverse.

- **Formes compliquées, en situation d'urgence :**

- a) Occlusion :

Le côlon n'est pas préparé, il existe une pullulation bactérienne et une distension intestinale entraînant une ischémie de la paroi colique, source de fistule anastomotique. Pour les cancers du côlon droit ou du côlon transverse situés en amont de l'angle colique gauche, le traitement consiste en une colectomie droite étendue au transverse. Le rétablissement de continuité se fait par anastomose iléocolique gauche entre un intestin grêle non ou peu distendu et le côlon gauche. Pour les cancers du côlon gauche, la stratégie chirurgicale oppose les méthodes en plusieurs temps aux méthodes en un temps. Le choix est fonction de l'état général du malade,

de l'importance de la distension colique et notamment l'état du côlon droit, des conditions opératoires et de l'expérience du chirurgien.

➤ **Traitement en deux temps :**

Colostomie première par voie élective sans résection : une colostomie latérale pré angulaire gauche ou iliaque gauche de proche amont est suivie, 8 à 15 jours plus tard, par une colectomie réglée permettant l'exérèse de la tumeur, le rétablissement de continuité sur un côlon préparé, et la suppression de la colostomie. La mortalité cumulée des deux temps opératoires varie de 2,7 à 10 %. La colostomie, geste simple et rapide, est réalisable chez tous les malades et par tous les opérateurs. Cette stratégie multiplie cependant les temps opératoires.

Résection sans rétablissement : l'intervention de Hartmann associe la résection de la tumeur par une colectomie segmentaire, la fermeture du moignon rectal ou colique distal, et la réalisation d'une colostomie iliaque gauche terminale. Cette intervention nécessite une habitude de la chirurgie colique. Sa mortalité varie de 2 à 18%. Le rétablissement de continuité, théoriquement possible après intervention de Hartmann, n'est effectué que dans 40 à 70 % des cas en raison de l'état général des malades. Il s'agit d'une intervention difficile, avec des taux élevés de mortalité (0 à 6 %) et de morbidité (20 à 40 %).

➤ **Traitement en trois temps :**

Une colostomie latérale transverse droite est suivie, dans un deuxième temps par une colectomie réglée avec anastomose, mais qui reste protégée par la colostomie qui n'est fermée que 1 à 2 mois plus tard. Cette stratégie permet la sécurité de la cicatrisation anastomotique mais la multiplication des temps opératoires doit être évitée chez des malades au pronostic réservé ou en mauvais état général.

➤ **Traitement en un temps :**

Colectomie totale ou subtotalaire : elle permet l'exérèse de la tumeur et du côlon d'amont distendu non préparé. L'anastomose est iléo-rectale haute ou iléo-sigmoïdienne basse, selon le siège de la tumeur. L'avantage est de traiter les lésions ischémiques du côlon d'amont et d'éventuelles lésions synchrones dans le même temps opératoire. L'inconvénient est l'importance du sacrifice colique et ses conséquences fonctionnelles, avec augmentation du nombre de selles par jour, et recours dans 20 % des cas de manière définitive à des ralentisseurs du transit. La mortalité varie de 3 à 14 %, et la morbidité de 6 à 21%. Cette intervention est contre-indiquée en cas de distension importante de l'intestin grêle ;

Résection-anastomose avec lavage colique peropératoire : l'intervention consiste en une colectomie réglée associée à une préparation par lavage du côlon sur table. Cette technique rallonge la durée opératoire de 30 à 60 minutes, mais permet une anastomose immédiate. Elle

donne comparativement de meilleurs résultats que la colectomie subtotal, et doit lui être préférée chez les malades ayant une fonction anale déficiente ou si l'anastomose doit porter sur le rectum moyen. Le taux de fistule varie de 0 à 4 % et la mortalité de 0 à 11%, avec un taux d'abcès de paroi de 3 à 30%.

➤ **Traitement endoscopique :**

Utilisées initialement dans le traitement palliatif des tumeurs sténosantes de l'œsophage et des voies biliaires, les prothèses métalliques auto-expansibles peuvent être posées dans 90 % des cancers du côlon gauche sténosant en occlusion, par un radiologue lors d'une opacification colique ou par un endoscopiste. Il peut s'agir d'une étape préliminaire avant une résection chirurgicale, permettant la levée de l'occlusion et la réalisation d'une préparation colique correcte. Le but est de réaliser une chirurgie à froid dans de bonnes conditions, avec un rétablissement de la continuité en situation élective après un bilan d'extension de la maladie et en évitant les colectomies étendues et les stomies. Les principales complications sont la perforation, la migration et l'obstruction.

b) Perforation

Une perforation in situ au contact de la tumeur conduit le plus souvent à un abcès ou une péritonite localisée. La résection sans rétablissement de continuité est indiquée du fait de la péritonite et de l'absence de préparation colique. Une perforation diastatique est traitée préférentiellement par une colectomie emportant la tumeur et la perforation sans rétablissement de continuité. En cas de perforation diastatique par ischémie du côlon droit, une colectomie totale ou subtotal est recommandée. En l'absence d'ischémie colique, il est possible d'extérioriser la perforation en stomie droite.

c) Exérèses associées

En cas d'extension aux organes de voisinage, une exérèse « monobloc » de la tumeur et de ses extensions doit être faite jusqu'en zone saine, sans libération préalable des adhérences (segment d'intestin grêle, dôme vésical, paroi abdominale).

Chez la femme, l'ovariectomie prophylactique, qui n'a jamais fait la preuve de son utilité, peut être proposée aux femmes ménopausées.

d) Métastases synchrones résécables

La présence de métastases synchrones, le plus souvent hépatiques ou pulmonaires, doit faire discuter leur exérèse dans le même temps opératoire. C'est le cas des métastases hépatiques n'imposant pas d'hépatectomie de plus de deux segments et sans modification de la voie d'abord. Il est ainsi possible de réséquer des métastases de petite taille, périphériques, avec une marge de sécurité d'au moins 1 cm. Il est préférable de différer de 2 à 3 mois une exérèse hépatique plus importante, en réalisant dans l'intervalle une chimiothérapie systémique néo-adjuvante.

❖ **Au niveau du rectum :**

Le traitement des cancers du rectum repose sur la chirurgie. Des traitements adjuvants (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) peuvent être proposés en cas de tumeur localement évoluée et sont nécessaires en préopératoire en cas de tumeur fixée. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique.

Les objectifs de la chirurgie sont d'enlever toute la tumeur et son drainage lymphatique en préservant si possible la fonction sphinctérienne et en limitant les séquelles fonctionnelles.

• **Exérèse du méso-rectum :**

Les résultats carcinologiques des résections rectales pour cancer ont longtemps été décevants, avec des taux de récurrence locale de l'ordre de 20 à 40 %. Une meilleure compréhension de l'extension tumorale lymphatique microscopique à travers le tissu graisseux péri-rectal (méso-rectum) a conduit certains chirurgiens à proposer systématiquement une exérèse complète du méso-rectum pour les cancers du moyen et du bas rectum. Avec cette technique, plusieurs équipes ont rapporté des taux de récurrence locale inférieurs à 10% pour des tumeurs T3 ou N+ du rectum sans traitement adjuvant. L'ensemble de ces données, malgré l'absence d'étude contrôlée, suggère que l'exérèse totale du méso-rectum est actuellement la technique chirurgicale de référence pour les cancers du bas et du moyen rectum.

• **Préservation nerveuse :**

Après chirurgie d'exérèse rectale, des taux d'impuissance variant de 5 à 65%, des troubles de l'éjaculation variant de 14 à 69%, des taux de dyspareunie atteignant 40% et des taux de troubles urinaires permanents atteignant 17 % étaient rapportés. Plusieurs études ont désormais montré qu'une technique chirurgicale méticuleuse permettant le repérage et la préservation des plexus nerveux sympathiques pré-aortiques (éjaculation) et parasympathiques sacrés (érection) donnait d'excellents résultats en termes de fonctions urinaire et sexuelle postopératoires sans compromettre le résultat carcinologique. Après préservation nerveuse complète, les capacités d'érection sont préservées dans 90% des cas et 80% des patients n'ont aucun trouble de l'éjaculation.

• **Conservation de l'appareil sphinctérien**

En cas de cancers du bas rectum, la conservation du sphincter et le rétablissement de continuité dépendent de la possibilité d'obtenir une marge de sécurité suffisante sous le pôle inférieur de la tumeur.

Dans les cancers du bas rectum, une section rectale située à 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est suffisante, donc une conservation sphinctérienne est envisageable pour les tumeurs dont le pôle inférieur est situé plus de 2 cm au-dessus du plancher des muscles releveurs de

l'anus, c'est-à-dire à plus de 4-5 cm de la marge anale. Pour les tumeurs plus bas situées, c'est-à-dire au niveau du canal anal, seule une amputation abdominopérinéale emportant le rectum et l'appareil sphinctérien, avec donc une colostomie définitive, donne toutes les garanties d'une intervention carcinologique.

- **Amélioration de la fonction intestinale**

L'exérèse du méso-rectum, suivie d'anastomose colorectale basse, semble comporter un risque accru de complications anastomotiques, avec des taux de fistules variant de 8% à 14%. Ces complications septiques péri-anastomotiques sont souvent à l'origine d'un mauvais résultat fonctionnel, avec notamment une augmentation de la fréquence et du caractère impérieux des selles. D'autre part, la perte du réservoir rectal après anastomose colorectale très basse ou anastomose colo-anale directe est souvent responsable de troubles de l'exonération et d'une augmentation de fréquence des selles. Plusieurs études ont montré que l'adjonction d'un réservoir colique permettait d'améliorer significativement la fonction intestinale après résection rectale et anastomose colo-anale. Les difficultés d'exonération ou le fractionnement des selles après anastomose basse ont tendance à disparaître au cours du temps. Au plan symptomatique, les patients sont souvent améliorés par des lavements quotidiens.

- **Différents types d'interventions chirurgicales et indications :**

- a) Cancers du haut rectum :

L'exérèse doit emporter le rectum et le méso-rectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. La continuité peut être rétablie par une anastomose manuelle ou le plus souvent mécanique entre le côlon gauche mobilisé et le moyen rectum.

- b) Cancers du très bas rectum :

Les tumeurs dont le pôle inférieur est situé moins de 1 cm au-dessus de l'appareil sphinctérien (moins de 4 cm de la marge anale) nécessitent a priori une amputation abdominopérinéale. Le côlon gauche est extériorisé en colostomie iliaque gauche terminale définitive. Le rectum, le méso-rectum et l'appareil sphinctérien sont retirés. Le pelvis est si possible comblé par le grand épiploon et la plaie périnéale refermée.

- c) Cancer du moyen et du bas rectum :

L'exérèse complète du méso-rectum doit être réalisée. En cas de tumeur très basse (4 à 6 cm de la marge anale), on mesure en peropératoire, après section rectale, la marge de sécurité distale entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge de section. Si celle-ci est supérieure à 1,5-2 cm et si l'examen extemporané de la tranche est négatif, l'appareil sphinctérien peut être préservé et la continuité rétablie par une anastomose colo-anale manuelle. Dans les autres cas, il faut recourir à une amputation abdominopérinéale. Pour les tumeurs plus haut situées, après exérèse complète du mésorectum et section du rectum au moins 2 cm sous le pôle inférieur de

la tumeur, la continuité peut être rétablie par une anastomose colorectale mécanique ou par une anastomose colo-anale.

Il semble alors que la réalisation d'une anastomose colo-anale avec réservoir permette de diminuer les risques anastomotiques (l'anastomose se faisant sur un rectum bien vascularisé) et d'améliorer la fonction intestinale. En raison des risques de fistules anastomotiques qui peuvent nécessiter une réintervention ou retentir sur le résultat fonctionnel ultérieur, la plupart des auteurs recommandent de protéger temporairement les anastomoses basses (colorectales ou colo-anales) par une stomie latérale de dérivation, la fermeture de la stomie étant réalisée généralement par une voie élective 6 semaines après la première intervention.

d) Exérèses endo-anales :

Une exérèse par voie endo-anale peut être envisagée devant une tumeur villositaire du bas rectum inextirpable endoscopiquement, pour laquelle le diagnostic de cancer invasif ne peut être éliminé sur les biopsies préopératoires. L'exérèse endo-anale passant dans le plan sous-muqueux permet l'ablation de toute la lésion et son examen anatomo-pathologique. En cas de cancer invasif, une résection rectale doit être envisagée. Une exérèse endo-anale peut également être proposée comme alternative à la résection rectale pour des petites tumeurs du bas rectum. Cette exérèse est parfois incomplète et laisse dans tous les cas les métastases ganglionnaires (qui peuvent atteindre 20% en cas de tumeurs T2 et 50% en cas de tumeurs T3). Ce traitement, le plus souvent associé à une radiothérapie, n'est donc pas satisfaisant au plan carcinologique, mais peut être discuté chez des patients très âgés et à risque opératoire élevé.

e) Cancers du rectum compliqués :

En cas d'occlusion et d'échec d'un traitement médical de quelques heures associant alimentation parentérale et aspiration naso-gastrique, un traitement chirurgical s'impose. Le plus souvent, il s'agit d'une colostomie iliaque gauche latérale réalisée par voie élective. L'occlusion est levée au prix d'un geste rapide et minime, ce qui permet ensuite de réaliser un bilan précis des lésions et un traitement adapté. La mise en place d'une endo-prothèse sous contrôle fluoroscopique ou endoscopique, actuellement en cours d'évaluation, pourrait avoir les mêmes avantages, en évitant une anesthésie et une stomie transitoire. En cas de perforation tumorale, une intervention de Hartmann consistant en une résection du rectum et de la tumeur avec fermeture du segment inférieur abandonné dans le pelvis et abouchement à la peau en colostomie terminale du segment colique d'amont doit être réalisée. Un rétablissement ultérieur de la continuité colorectale est envisagé par voie médiane 3 mois plus tard si l'état général du patient et le pronostic de la tumeur le permettent. En cas de perforation du côlon en amont de la tumeur rectale (perforation diastatique), il faut, si possible, extérioriser la perforation en colostomie latérale et reporter le traitement du cancer à un temps ultérieur.

f) Cancer du rectum avec métastases synchrones :

Si les métastases sont résécables en totalité et si l'état général du patient le permet, on traite dans un premier temps le primitif rectal puis, après un délai de 2-3 mois pendant lequel le

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

patient reçoit généralement une chimiothérapie systémique le traitement chirurgical des métastases est envisagé.

En cas de métastases non résécables, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique, le traitement de la tumeur rectale est à visée symptomatique pour éviter l'occlusion, les douleurs et les saignements. Il peut faire appel à la pose d'une endo-prothèse (tumeur bourgeonnante présténosante), à la destruction au laser (tumeur bourgeonnante et hémorragique), à la radiothérapie externe ou endo-cavitaire (tumeur infiltrante, douleurs pelviennes) ou à la chirurgie (exérèse endo-anale, colostomie de dérivation (tumeur infectée et douloureuse), voire à une résection avec ou sans rétablissement de continuité.

B- Traitements adjuvants :

❖ Au niveau du côlon :

Les récurrences locorégionales et métastases métachrones ont incité à compléter une chirurgie d'exérèse considérée comme carcinologiquement correcte par des traitements adjuvants. Leur but est de réduire les récurrences et la mortalité par éradication des micrométastases.

• Chimiothérapie systémique :

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers coliques avec extension ganglionnaire a été démontrée au début des années 1990. Un traitement de 1 an par 5 fluorouracile (5-FU) et lévamisole a permis, dans les cancers coliques stade III, et par rapport à la chirurgie seule, une réduction de 41 % du risque de rechute, et de 30 % du risque de décès. L'association 5-FU plus acide folinique (AF) en schéma mensuel sur 6 mois a montré une efficacité comparable, respectivement 45 % et 33 %, voire un avantage en termes d'efficacité et de tolérance pour une durée de traitement inférieure. La chimiothérapie après colectomie, standard dans les cancers coliques stade III, apporte un bénéfice beaucoup plus faible sur le risque de rechute, sans amélioration démontrée de la survie dans les stades II. Ce bénéfice potentiel, rapporté au risque thérapeutique que l'on fait prendre au malade, explique que la chimiothérapie systémique n'a pas d'indication démontrée en dehors d'essais thérapeutiques prospectifs. Certains facteurs pronostiques des cancers coliques stade II (perforation tumorale, occlusion révélatrice, infiltration périnerveuse ou embolies veineux néoplasiques, aneuploïdie, expression de p53, p21, surexpression de la thymidilate synthase, etc) pourraient permettre d'individualiser, dans la population hétérogène au stade II, les sous-groupes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie systémique adjuvante.

- **Chimiothérapies locorégionales :**

La chimiothérapie intrapéritonéale a pour but de diminuer la dissémination des cellules tumorales par voie portale et péritonéale grâce à l'obtention de fortes concentrations d'antimitotique au niveau du péritoine et, par résorption locale, dans la veine porte.

Elle a permis une diminution des récurrences hépatiques et péritonéales, mais des résultats complémentaires sont nécessaires pour inclure cette modalité thérapeutique dans la stratégie actuelle.

La chimiothérapie intra portale en postopératoire tente de détruire les cellules tumorales ayant migré par la veine porte et arrêtées par le « filtre hépatique ». Une méta-analyse regroupant 3 499 malades n'a pas montré de différence dans la survenue des métastases hépatiques, avec un gain de survie de 3,6 % en excluant l'étude princeps de Taylor. Cette efficacité limitée pourrait être améliorée par l'utilisation d'antimitotiques plus récents, comme l'irinotécan ou l'oxaliplatine et à des doses plus élevées.

- **Immunothérapie :**

- a) Immunothérapies non spécifiques :

La stimulation non spécifique des défenses immunitaires par le BCG, la cimétidine ou l'acide polyadénylique-polyuridylique (poly-Apoly- U) n'a pas montré d'intérêt [13]. L'interféron gamma a entraîné une diminution de la survie sans récurrence. Le PSK, mélange de glycoprotéines extraites de basidiomycètes, en association à une chimiothérapie comportant 5-FU oral et mitomycine C, a permis une amélioration de la survie globale (85,8 % versus 79,2 %, $p = 0,01$) comparé à une chimiothérapie seule.

Le lévamisole, un antihelminthique possédant un effet immunomodulateur, s'est avéré inefficace voire délétère en situation adjuvante. Il a été associé aux chimiothérapies qui ont établi la valeur de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer colique résectionnel, sans que l'action propre du lévamisole n'ait été démontrée. Ces immunothérapies non spécifiques sont peu efficaces voire délétères, et ne peuvent pas être recommandées en dehors d'essais cliniques.

- b) Immunothérapies spécifiques :

L'immunothérapie active spécifique utilise comme cible les antigènes associés à la tumeur. La vaccinothérapie consiste à injecter au patient des cellules tumorales irradiées associées à un agent d'amplification de la réponse immunitaire, comme le BCG. Cette technique a montré, dans un essai incluant 254 malades atteints de cancer colique de stades II et III, une réduction relative du risque de récurrence, et un allongement de la survie sans récurrence pour les cancers de

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHILLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

stade II. Ces résultats suggèrent un intérêt potentiel en traitement adjuvant qui doit encore être démontré.

La perfusion d'anticorps monoclonal 17-1A (Panorex) après chirurgie versus chirurgie seule pour des cancers colorectaux de stade III, a permis une diminution significative du risque relatif de récurrence locale et de décès avec un suivi médian de 5 ans. Des essais récents n'ont pas confirmé ces résultats.

- **Radiothérapie :**

Elle a été proposée par certains auteurs pour les tumeurs T4 du cæcum, de l'angle colique gauche, du côlon iliaque ou de la jonction rectosigmoïdienne envahissant les organes ou les tissus de voisinage, perforées, fistulisées, ou en cas de résidu tumoral laissé en place. La morbidité de ce traitement et l'absence de comparaison aux chimiothérapies actuelles, laissent peu de place à la radiothérapie dans le traitement adjuvant des cancers coliques.

- ❖ **Au niveau du rectum :**

- **Indications des traitements adjuvants :**

En cas de cancer du rectum opérable classé uT1 ou uT2 en échoendoscopie, il n'y a pas lieu d'envisager de traitement préopératoire. En cas de tumeur uT3, une irradiation préopératoire est recommandée car elle diminue le risque de récurrence locale et augmente les chances de survie à long terme. En cas de tumeur fixée ou uT4, une radiochimiothérapie préopératoire est nécessaire pour rendre la tumeur résectable.

- **Chimiothérapie :**

Le principe d'une chimiothérapie adjuvante est de diminuer le taux de récurrence métastatique. Les essais thérapeutiques disponibles sont souvent d'interprétation difficile en raison d'effectifs insuffisants, de l'inclusion simultanée de cancers du côlon et du rectum, et de critères de jugement qui diffèrent selon les études. Toutefois, deux méta-analyses sont en faveur d'une diminution relative du risque de décès de plus de 30% en cas de chimiothérapie adjuvante pour les cancers du rectum N+. Des essais doivent donc être menés, mais actuellement il existe un consensus fort pour proposer une chimiothérapie postopératoire associant du 5-fluorouracil (FU) et de l'acide folinique aux patients opérés d'un cancer du rectum avec métastase ganglionnaire.

- **Radiothérapie :**

Le but de la radiothérapie adjuvante est de réduire le risque de récurrence locale. La radiothérapie peut être délivrée en préopératoire ou en postopératoire. Les essais de radiothérapie postopératoire exclusive à faibles ou fortes doses n'ont pas montré de bénéfice

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

statistiquement significatif en termes de contrôle local ou de survie globale en faveur de la radiothérapie. De plus, la radiothérapie postopératoire est moins efficace et plus toxique que la radiothérapie préopératoire. La radiothérapie préopératoire peut être délivrée en fractionnement dit « classique », soit 45 Gy en 5 semaines avec une intervention 1 mois après la fin de l'irradiation, ce qui retarde l'opération mais permet d'obtenir une réduction du volume tumoral ou en mode « hypofractionné » délivrant 25 Gy en cinq fractions sur 5 jours avec une intervention 2 à 5 jours après l'irradiation. Ce dernier schéma, surtout utilisé dans les études nordiques, est probablement plus morbide à moyen terme. Délivrée à une dose de 25 à 45 Gy, la radiothérapie préopératoire diminue le risque de récurrence locale et, dans quelques études, est associée à un bénéfice en termes de survie. La toxicité dépend beaucoup de la technique de radiothérapie. Les complications précoces (douleurs, rectorragies) sont transitoires ; les complications à long terme (ostéite, grêle ou cystite radique, complications thromboemboliques, artérite) sont minimisées par l'utilisation d'accélérateurs linéaires de haute énergie avec des faisceaux multiples et caches focalisés personnalisés. Il existe un effet délétère de la radiothérapie préopératoire sur la fonction intestinale après anastomose colo-anale ou colorectale basse. Les bénéfices apportés par la radiothérapie préopératoire sont maintenus après réalisation d'une résection chirurgicale avec exérèse totale du méso-rectum.

- **Radio chimiothérapie :**

Si la radiothérapie et la chimiothérapie utilisées seules en postopératoire n'ont pas permis de prolonger la survie dans la plupart des études, leur association simultanée réduit le risque de récurrence locale et diminue le risque de décès par cancer. Cette association postopératoire est le traitement adjuvant recommandé par le National Institute of Health (NIH). Cependant, il entraîne une toxicité aiguë dans plus de 30% des cas, ce qui provoque des abandons en cours de traitement et des complications intestinales avec une altération de la fonction du sphincter anal en cas d'anastomose colorectale basse.

VII. Surveillance :

Un antécédent de cancer colique réséqué expose à un risque de récurrence locale et de cancer métachrone, justifiant une surveillance régulière. Son objectif est de détecter et traiter précocement les adénomes, les cancers métachrones et les reprises évolutives (30 à 40 % des malades opérés à visée curative) avant l'apparition de symptômes, et à un stade permettant une nouvelle résection à visée curative.

La conférence de consensus française de 1998 propose la réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Une échographie abdominale est recommandée tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans, et une radiographie thoracique annuelle pendant 5 ans. Une coloscopie est à programmer à 3 ans, à condition que l'exploration colique ait été complète, puis tous les 5 ans si elle est normale. En cas de découverte conjointe de trois adénomes ou plus, dont un de plus de 1 cm ou présentant un contingent villositaire, la coloscopie est à programmer 1 an après l'intervention.

La surveillance endoscopique après 75 ans n'est à poursuivre que si l'état clinique et l'espérance de vie le justifient.

VIII. DÉPISTAGE :

- **Sujets à risque moyen :**

Il s'agit du dépistage de masse du cancer colorectal. Son objectif est de réduire la mortalité du cancer colique par un diagnostic à un stade précoce, et son incidence par le dépistage des lésions précancéreuses. Il concerne les sujets de plus de 50 ans sans antécédent particulier ni symptôme d'alerte. Plusieurs stratégies ont été proposées. La coloscopie totale n'a pas l'acceptabilité et l'innocuité d'un examen de dépistage. La recto-sigmoïdo-scopie n'explore que partiellement le côlon et expose à des risques équivalents à la coloscopie, avec une tolérance médiocre et une exhaustivité incomplète. La coloscopie virtuelle est en cours d'évaluation dans cette indication. La recherche d'un saignement occulte dans les selles, suivie d'une coloscopie totale en cas de positivité, apparaît actuellement le plus adapté. Des campagnes de dépistages systématiques se mettent en place, utilisant le test Hémocult II. Ce test a une spécificité de 99 % et une valeur prédictive positive voisine de 10 % pour un cancer et 30 % pour un adénome. Sa sensibilité proche de 50 % pour un cancer se situe entre 19 et 23 % pour un adénome de 1 à 2 cm, et 33 à 75 % pour un adénome de plus de 2 cm. Deux études contrôlées réalisées sur une base de population de personnes âgées de 45 à 74 ans ont montré qu'un programme avec réalisation d'un test Hémocult II tous les 2 ans diminuait la mortalité par cancer colorectal de 15 à 18 %. La diminution d'incidence attendue grâce à l'exérèse des gros adénomes n'apparaît que 15 à 20 ans plus tard. Ce test n'autorise pas à restreindre les indications de la coloscopie dans la surveillance des patients opérés d'un cancer colique. Des tests immuno-histochimiques plus sensibles mais plus onéreux sont actuellement en développement.

- **Sujets à risque élevé :**

Une pancolite liée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin justifie d'une coloscopie tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution, avec des biopsies systématiques. Un antécédent de cancer colorectal ou d'adénome à haut risque dégénératif nécessite un contrôle coloscopique à 3 ans, et s'il est normal, 5 ans plus tard. Il s'agit alors d'une surveillance plutôt que d'un dépistage. Le suivi sur 6 ans de malades ayant eu l'exérèse d'au moins un adénome lors d'une coloscopie totale, montre que des coloscopies régulières permettent une diminution de l'incidence attendue de cancer colorectal de 76 à 90 % par rapport à des groupes sans surveillance. Pour les apparentés au premier degré de malade atteint de cancer colorectal avant 60 ans, ou dont deux parents au premier degré sont atteints de cancer colorectal quel que soit l'âge au diagnostic, une coloscopie est indiquée à partir de 45 ans ou 5

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

ans avant l'âge au diagnostic du cas index. En cas de coloscopie normale, elle est à renouveler après 5 ans.

- **Sujets à risque très élevé :**

La stratégie de dépistage doit s'appuyer sur le diagnostic génétique. L'identification de la mutation constitutionnelle délétère permet de cibler la surveillance sur les apparentés porteurs de la mutation. Les autres sont considérés comme ayant le risque de la population générale. Une mutation du gène APC peut être identifiée chez 90 % des cas index dans la polypose adénomateuse familiale. Une mutation d'un des gènes impliqués dans le syndrome de Lynch peut être identifiée dans 50 à 70% des cas. Si la mutation n'a pas pu être identifiée, la surveillance s'exerce comme si tous les sujets étaient porteurs de la mutation. Dans les polyposes adénomateuses familiales, le dépistage se fait par recto-sigmoïdoscopie, à partir de la puberté jusqu'à l'âge de 40 ans où l'expressivité est voisine de 1, ainsi que par endoscopie digestive haute. Dans le syndrome de Lynch, une coloscopie totale doit être réalisée tous les 2 ans dès l'âge de 25 ans, ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas le plus précoce de la famille. Le dépistage des autres cancers liés doit être réalisé parallèlement (examen gynécologique annuel après 30 ans, échographie endo-vaginale et biopsies endométriales dirigées, fibroscopie oeso-gastroduodénale, échographie rénale et examen cytologique des urines principalement).

IX. Pronostic :

La survie à 5 ans pour le cancer colorectal toutes formes confondues : 50% pour le cancer du côlon et 35% pour le cancer du rectum. Après exérèse curative : 60-70% à 5 ans.

- **MORTALITÉ ET MORBIDITÉ OPÉRATOIRES :**

La mortalité de la colectomie segmentaire élective pour cancer colorectal est de 0,2 à 2 % chez les sujets de moins de 50 ans, et augmente ensuite avec l'âge, pouvant atteindre 12 %. Le fait que 80 % des décès surviennent chez des sujets de plus de 70 ans ne remet pas en cause le bénéfice potentiel de la résection, mais doit conduire à optimiser la prise en charge des malades les plus âgés.

La moitié des décès est liée à des complications cardiorespiratoires justifiant la réalisation d'une évaluation cardiaque et fonctionnelle pulmonaire chez les sujets à risque. Les complications les plus fréquentes sont les fistules anastomotiques, les occlusions postopératoires du grêle et les infections pariétales. Les malades opérés en contexte d'urgence (perforation, occlusion, hémorragie), sont exposés à plus de morbidité, de mortalité hospitalière et de dégradation de la qualité de vie postopératoire. Les autres principaux facteurs de risque sont l'âge, le degré d'extension du cancer et la qualité de la préparation colique.

• **REPRISES ÉVOLUTIVES APRÈS EXÉRÈSE À VISÉE CURATIVE ET CANCERS MÉTACHRONES :**

Le taux cumulé de reprise évolutive à 5 ans est de 33 %, et varie selon le stade initial :

- stade I : 12 % (moins de 10 % de métastases, 6 % de récurrences locorégionales) ;
- stade II : 29 % (environ 20 % de métastases, 10 % de récurrences locorégionales) ;
- stade III : 56 % (environ 50 % de métastases, 25 % de récurrences locorégionales).

Métastases et récurrences locorégionales sont associées dans plus de deux tiers des cas. Les récurrences locales surviennent dans 5 à 14% des cas, et représentent 18 à 44 % des reprises évolutives après résection. Un quart naît sur l'anastomose. Près de 80 % des récurrences surviennent dans les 2 ans suivant l'intervention, et 90 % dans les 3 ans. Elles sont d'autant plus précoces que le stade initial est avancé. L'occlusion, la perforation ou le caractère fixé de la tumeur primitive sont les principaux facteurs de risque retrouvés.

Les récurrences métastatiques atteignent le foie dans 50 % des cas, et sont résectables pour 10 % des malades. Elles sont extra-abdominales isolées dans moins de 15 % des cas, et multiviscérales d'emblée dans 20 % des cas. Le risque de cancer métachrone à long terme varie de 1,6 à 4,6 %. Le risque relatif varie selon les études de 1,45 à 4.

X. Prévention :

Les études d'intervention indiquent que les vitamines antioxydants (b-carotène, vitamine E, vitamine C) n'interviennent ni dans l'apparition des adénomes, ni dans leur augmentation de taille, ni dans le risque de cancer. Elles suggèrent que le calcium diminue le risque de récurrence des adénomes, mais n'influence pas leur augmentation de taille. Les fibres (son de blé) n'ont pas d'effet sur le risque de récurrence des adénomes et peuvent même avoir un effet délétère (mucilages). Leur rôle dans les phases finales de la cancérogenèse reste à préciser. Un régime pauvre en graisses, riche en fibres, en légumes et en fruits n'a pas d'effet sur la récurrence des adénomes. Ceci n'est pas complètement surprenant car les données concernant les fibres, les graisses et les fruits sur l'apparition des adénomes sont peu convaincantes et que les légumes semblent n'agir que dans la dernière phase de la cancérogenèse. Les études cas-témoins, de manière quasi unanime, indiquent qu'une forte consommation de légumes diminue de moitié le risque de cancer colorectal. Une autre donnée qui paraît bien établie, et qui représente une autre base de la prévention primaire du cancer colorectal, est d'éviter les excès caloriques et la sédentarité. Les céréales raffinées sont des facteurs de risque spécifiques aux pays d'Europe Latine, du fait de leur haut niveau de consommation. Enfin, il ne faut pas oublier les recommandations de modération concernant le tabac qui favorise l'apparition des adénomes et surtout l'alcool qui est un facteur majeur d'augmentation de taille.

Titre : Etude cilinico-epidemiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEN.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie théorique.

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie pratique.

PARTIE PRATIQUE

ETUDE PRATIQUE

I. BUT:

Le but principal de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique des malades hospitalisés pour un cancer colorectal au niveau du service de gastroentérologie CHU de Tlemcen durant la période Janvier 2011- Décembre2013.

II. OBJECTIFS :

Cette étude ayant pour objectifs, d'établir l'incidence annuelle, identifier les différentes tranches d'âge et les sexes les plus touchés.

Evaluer les facteurs de risque et déterminer les différents aspects cliniques para-cliniques et biologiques.

Etude des résultats anatomo-pathologique des cancers colorectal afin d'identifier les formes les plus fréquentes.

III. Matériels et méthodes :

❖ Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les malades hospitalisé pour un cancer colorectal dans le service de gastro entérologie CHU Tlemcen.

❖ La période :

Elle s'étale du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013 durant laquelle 36 cas de cancer colorectal ont été hospitalisés.

❖ **Recueil de données :**

Nous avons élaboré une fiche de renseignements, pour recueillir les différentes données, comprenant :

- a) les informations sur le patient : âge, le sexe, l'origine.
- b) les affections prédisposant, les antécédents personnels et tares associés, les antécédents familiaux.
- c) les signes révélateurs, les données de l'examen cliniques
- d) les résultats des examens complémentaires : endoscopique, biologique et anatomopathologique.

❖ **La source de données :**

Les informations ont été exploités à partir des dossiers des patients appartenant au service de gastro-entérologie CHU de Tlemcen.

❖ **Saisie et analyse des données :**

La saisie des données a été faite au niveau du service de gastro-entérologie, et l'analyse a été faite ultérieurement sur le logiciel **Epi-info7**.

❖ **Limite de l'étude :**

Notre étude a rencontré plusieurs difficultés qui ont limité la qualité aspirée, du fait de la présence de dossiers incomplets qui ont limité le recueil correct des données.

IV. Résultats et analyse :

1- Distribution annuel des cas :

Notre série comporte la période allant du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2013,

36 cas de cancer colorectal ont été vus durant cette période.

Répartition des cas selon les années

(Tableau 5)

Année	Effectif	Pourcentage
2011	7	19,44%
2012	16	44,44%
2013	13	36,11%
Total	36	100%

Durant c'est trois années on note une fluctuation du nombre de cancer colorectal.

2- Répartition du cancer colorectal en fonction du sexe :

Le sex-ratio est de 0.89, avec une légère prédominance féminine.

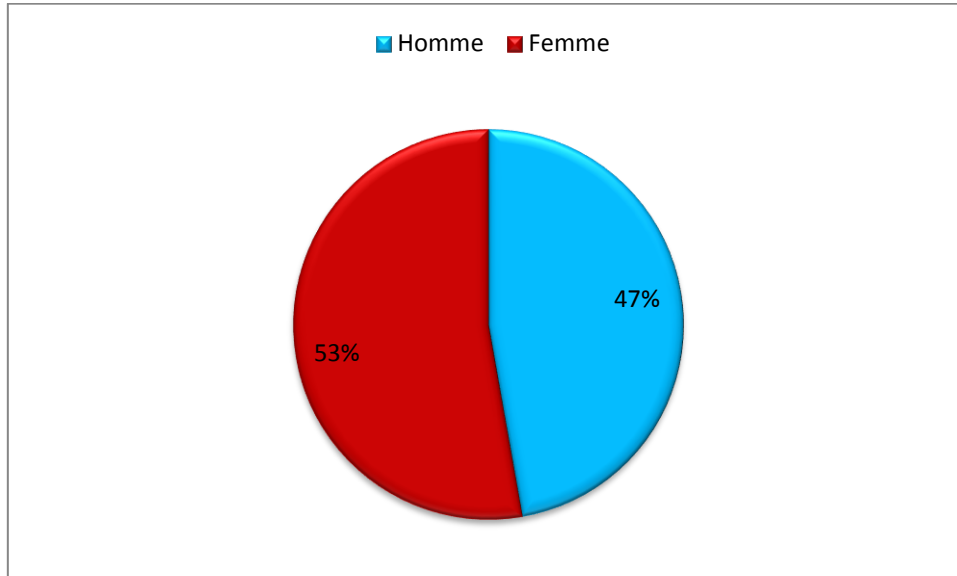
Répartition des de cancer colorectal selon le sexe

(Tableau 6)

Sexe	effectif	Pourcentage
Femme	19	52,78%
homme	17	47,22%
total	36	100%

(Figure 5)

Graph en secteur expliquant la répartition du cancer colorectal en fonction du sexe .



3- Répartition du cancer colorectal selon les tranches d'âge :

On a constaté une moyenne d'âge des patients atteints de cancer colorectal de 56 ans. Avec une nette élévation de fréquence chez les sujets dont l'âge est compris entre 25 et 60 ans qui atteint les 74 %, et des âges extrêmes 25 et 76 ans.

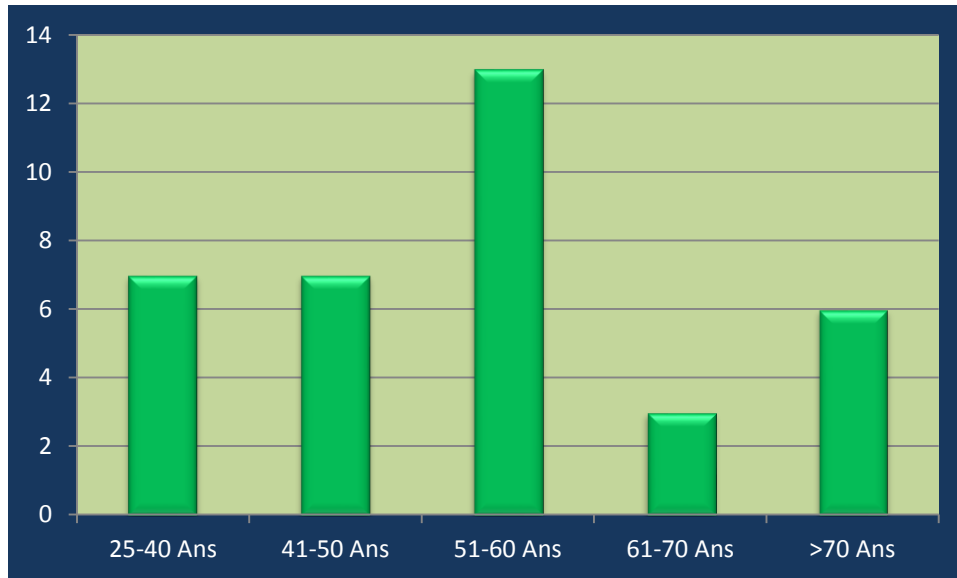
Répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge pour les deux sexe.

(Tableau7.1)

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
25-40	7	19.44%
41-50	7	19.44%
51-60	13	36.11%
61-70	3	8.33%
>70	6	16.66%
Total	36	100%

Graph en colonne expliquant la répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge :

(Figure 6.1)



- Les tranches d'âge selon le sexe :
- a) Les femmes :

**La répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge chez les femmes.
(Tableau 7.2)**

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage
25-40	5	26.3%
41-50	4	21.4%
51-60	3	15.4%
61-70	2	10.6%
>70 ans	5	26.3%
Total	19	100%

b) Les hommes :

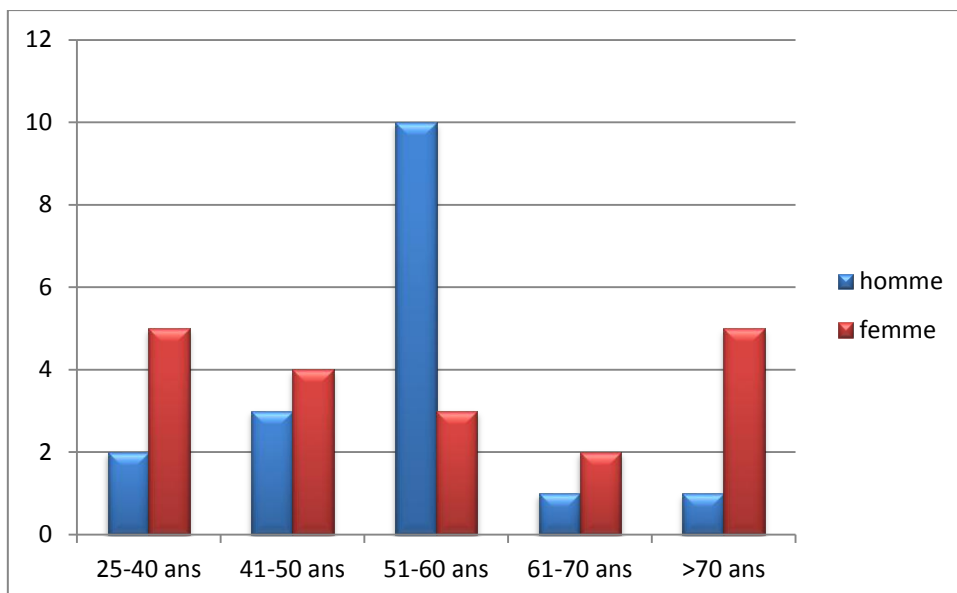
**La répartition du cancer colorectal en fonction de l'âge chez les hommes.
(Tableau 7.3)**

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage
25-40	2	11.8%
41-50	3	17.6%
51-60	10	59%
61-70	1	5.8%
>70 ans	1	5.8%
Total	17	100%

Dans la tranche d'âge 51-60 ans on note une nette prédominance masculine alors que dans les âges extrême on note une prédominance féminine.

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

(Figure 6.2)



4- Distribution géographique du cancer colorectal selon l'origine:

Dans notre série 87% des patients appartiennent à la wilaya de Tlemcen, dont 40% appartiennent à la commune de Tlemcen ; 3% des patients viennent de régions hors la wilaya de Tlemcen.

Répartition du cancer colorectal selon l'origine.

(Tableau 8)

Région	Effectifs	Pourcentage
Tlemcen	14	39.88%
Mansourah	0	0%
Chetouane	0	0%
Hennaya	0	0%
Sabra	3	8.33%
Bensekrane	0	0%
Ouled Mimoun	2	5.55%
Sebdou	2	5.55%
Ain Tallout	0	0%
Sidi Djilali	0	0%
Beni Snous	0	0%
Beni Boussaid	0	0%
Remchi	6	16.67%
Maghnia	0	0%
Fellaoucen	1	2.78%
Nedroma	1	2.78%
Ghazaouet	1	2.78%
Honain	0	0%
Bab El Assa	0	0%
Marsa Ben Mhidi	1	2.78%
Hors wilaya	5	13%
Total	36	100%

5- Les antécédents :

a) Les antécédents personnels :

Les antécédents personnels sont variés, le tableau 4 résume les principaux antécédents et état précancéreux qui prédispose au développement du cancer colorectal. On note que, hormis la présence de deux cas qui présente déjà une maladie intestinale inflammatoire et un cas de cancer colorectal, les autres sujets ne présenter pas d'état précancéreux.

Antécédents personnels et état précancéreux

(Tableau 9.1)

Les antécédents personnels	Effectif	Fréquence
Maladie inflammatoire intestinale	2	5,56%
Polypose adénomateuse	0	0%
Syndrome de LYNCH	0	0%
Cancer colorectal	1	2,78%
Cancer non digestif	0	0%
Acromégalie	0	0%
Diabète	6	16,67%
HTA	10	27,78%

b) Les antécédents familiaux :

Le tableau 5 résume les principaux antécédents familiaux qui prédisposent au cancer colorectal, il y'a présence d'un seul cas qui présenter un néo du colon dans ces antécédents familiaux.

Antécédents familiaux

(Tableau 9.2)

Les antécédents familiaux	Effectif	Fréquence
Néo du colon	1	2,78%
Polypose adénomateuse familiale	0	0%
Syndrome de LYNCH	0	0%

6- Etude clinique :

a) Délais diagnostique :

Le diagnostic est fait dans presque 53% des cas après plus de 4 mois après le début des troubles, et dans 28% des cas il est fait dans un délai de 1mois ce qui améliore le taux de survie.

**Délais diagnostique en mois
(Tableau10)**

Délais diagnostique	Effectif	Pourcentage
1 Mois	10	27.78%
2Mois	5	13.89%
3Mois	0	0%
4Mois	2	5.56%
+de 4Mois	16	52.78%
Total	36	100%

b) Symptômes révélateurs du cancer colorectal :

Les symptômes révélateurs sont nombreux, le tableau 7 résume les principaux signes trouvés chez nos patients.

Symptômes révélateurs du cancer colorectal

(Tableau 11)

Symptômes	Effectifs	Pourcentage
Rectorragie	23	63.89%
Douleurs abdominale	14	38.89%
Troubles du transit	11	30.56%
Altération de l'état général	8	22.22%
Syndrome rectal	6	16.67%
Syndrome sub-occlusif	6	16.67%

Dans notre série on note que les rectorragie est le signes majeur qu'on retrouve le plus, il révèle la maladie dans près de 64% des cas, suivie de la douleur 39% des cas puis les troubles

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie pratique.

du transit 31% des cas, les autres signes sont altération de l'état générale, syndrome rectal et le syndrome sub-occlusif.

c) Examen clinique :

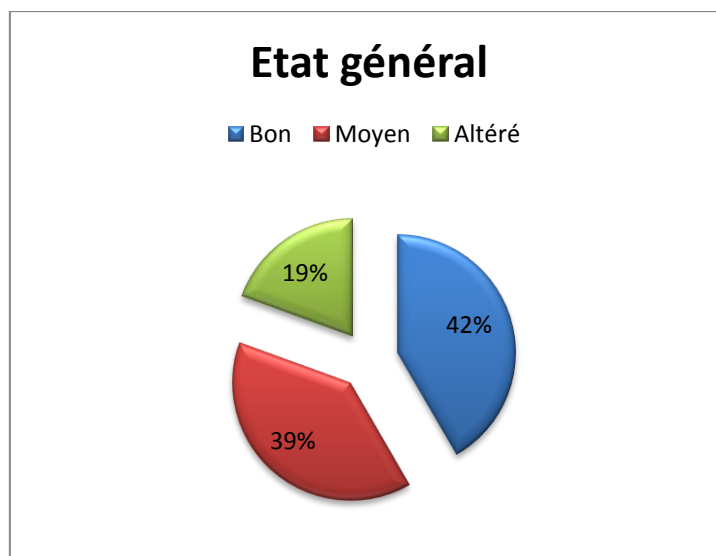
➤ **Etat général :**

Chez nos patient on relever dans 58% des cas, le cancer colorectal avec des répercussions sur l'état général, marquer le plus souvent par l'asthénie, la fonte musculaire et l'amaigrissement.

L'état général des sujets étudiés

(Tableau 12.1)

Etat général	Effectifs	Fréquence
Bon	15	41.66%
Moyen	14	38.88%
Altéré	7	19.44%
Total	36	100%



Graph en secteur expliquant l'état général

(Figure 7)

➤ **Mode de présentation clinique :**

L'examen clinique a permis de révéler un ensemble de signes. On a retrouvé un amaigrissement dans 50% des cas, l'anorexie est retrouvée dans 28% des cas, les autres signes sont peu fréquents comme la masse palpable, l'ascite, l'hépatomégalie et les adénopathies sus claviculaire et traduisent un stade avancé de la maladie.

Résultat de l'examen clinique

(Tableau 12.2)

Signes clinique	Effectifs	Pourcentage
Amaigrissement	18	50%
Masse palpable	4	11.11%
Hépatomégalie	1	2.78%
Ascite	3	8.33%
Adénopathie sus claviculaire	1	2.78%
Anorexie	10	27.78%

➤ **Les cas avec des signes cliniques associés :**

On a noté que dans plus de 30% des cas l'examen clinique a objectivé plus d'un signe clinique.

Les cas avec des signes cliniques associés

(Tableau 12.3)

Signes clinique	Effectifs	Pourcentage
Amaigrissement + Anorexie	5	13.88%
Amaigrissement + Anorexie + Masse palpable	2	5.56%
Amaigrissement + Anorexie + Ascite	2	5.56%
Amaigrissement + Anorexie + Adénopathies sus-claviculaire	1	2.78%
Amaigrissement + Masse palpable + Hépatomégalie	1	2.78%
Total	11	30.56%

d) Résultats des examens complémentaires :

➤ **Biologie :**

Le tableau 9 résume les principales perturbations dans les bilans biologiques, l'anémie est vue dans 42% des cas, alors que le bilan hépatique est perturbé dans 17% des cas.

Même si les marqueurs tumoraux ne sont pas spécifiques au dépistage du cancer colorectal, on a noté la perturbation des CA19.9 dans 16% des cas et des ACE dans 11% des cas et cela témoigne d'une atteinte associée ou de récurrence.

Les bilans biologiques

(Tableau 13.1)

	Effectifs	Pourcentage
Anémie	15	41.67%
CRP positif	9	25%
Bilans hépatique		
PAL élevé	13	37.14%
ASAT élevé	7	19.44%
Albuminémie perturbée	6	17%
GAMMA GT élevé	5	14.29%
ALAT élevé	4	11.11%
TP bas	1	2.78%

Les marqueurs tumoraux

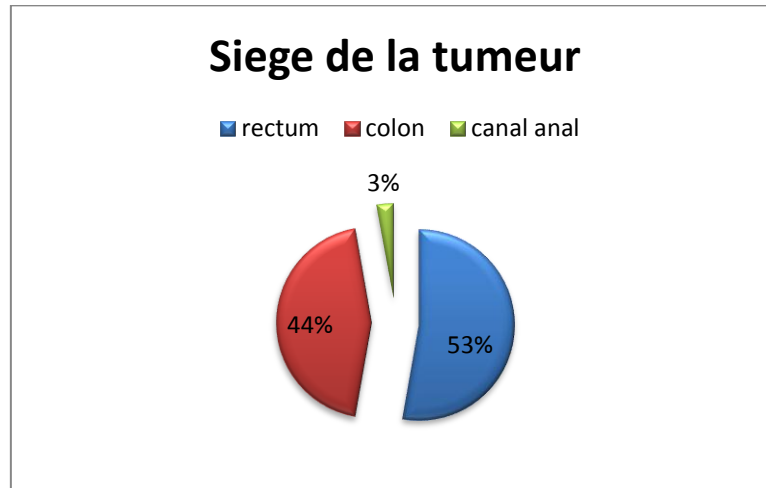
(Tableau 13.2)

	Effectifs	Pourcentage
Ca19.9 élevé	6	16.66%
ACE élevé	4	11.11%

➤ **Endoscopie :**

a) **Siège de la tumeur :**

Nous relevons dans notre série que la tumeur siège dans 53% des cas au niveau du rectum, et dans 44% des cas elle est de siège colique, on note aussi un cas d'atteinte du canal anal.



Graph en secteur expliquant le siège de la tumeur.

(Figure 8)

Les différentes localisations de la tumeur

(Tableau 14.1)

Siège de la tumeur	Effectifs	Fréquences
Caecum	5	13.88%
Colon ascendant	2	5.55%
Angle colique droit	1	2.77%
Colon transverse	0	0%
Angle colique gauche	0	0%
Colon descendant	1	2.77%
Sigmoïde	7	19.44%
Rectum	19	52.77%
Canal anal	1	2.77%
Total	36	100%

b) Nombre de lésions :

Nous relevons dans notre série qu'il y a un seul cas où l'atteinte est multiple, et dans 98% des cas l'atteinte est unique.

Nombre de lésions à l'endoscopie

(Tableau 14.2)

Nombres de lésions	Effectifs	Pourcentage
Unique	35	97.23%
Multiple	1	2.77%
Total	36	100%

c) Aspects macroscopiques des lésions :

Le tableau 12 résume les différents aspects macroscopiques des lésions, le cancer bourgeonnant présent dans 39% des cas, le type infiltrant dans 20% des cas et l'ulcérant-végétant dans 17% des cas alors que la forme sténosante est retrouvée dans 14% des cas.

La répartition des différents aspects macroscopique des tumeurs

(Tableau 14.3)

Aspect macroscopique	Effectifs	Pourcentage
Bourgeonnant	14	38.89%
Infiltrant	7	19.44%
Ulcerant-vegetant	6	16.67%
Sténosant	5	13.89%

➤ **Etudes anatomo-pathologique :**

a) Types histologiques :

Nous avons relevé dans notre série que 92% des type histologiques est un adénocarcinome, avec la présence de deux cas du type colloïde et un seul cas du type lymphosarcome.

Répartition des types histologique

(Tableau 15.1)

Types histologiques	Effectifs	Fréquences
Adenocarcinome	33	91.67%
Colloïde	2	5.56%
Lymphosarcome	1	2.77%
Leiomyosarcome	0	0%
Carcinome épidermoïde	0	0%
Carcinoïde	0	0%
Total	36	100%

b) Type de différenciation histologique dans l'adénocarcinome :

Dans le type adénocarcinome la forme bien différenciée est la plus majoritaire, on la retrouve dans 76% des cas, tandis que la forme moyennement différencié dans 21% des cas et la forme indifférencié dans 3% des cas.

Type de différenciation histologique dans l'adénocarcinome

(Tableau 15.2)

Type de différenciation	Effectifs	Fréquences
Bien différencié	25	75.75%
Moyennement différencié	7	21.21%
Indifférencié	1	3.04%
Total	33	100%

➤ **Extension métastatique :**

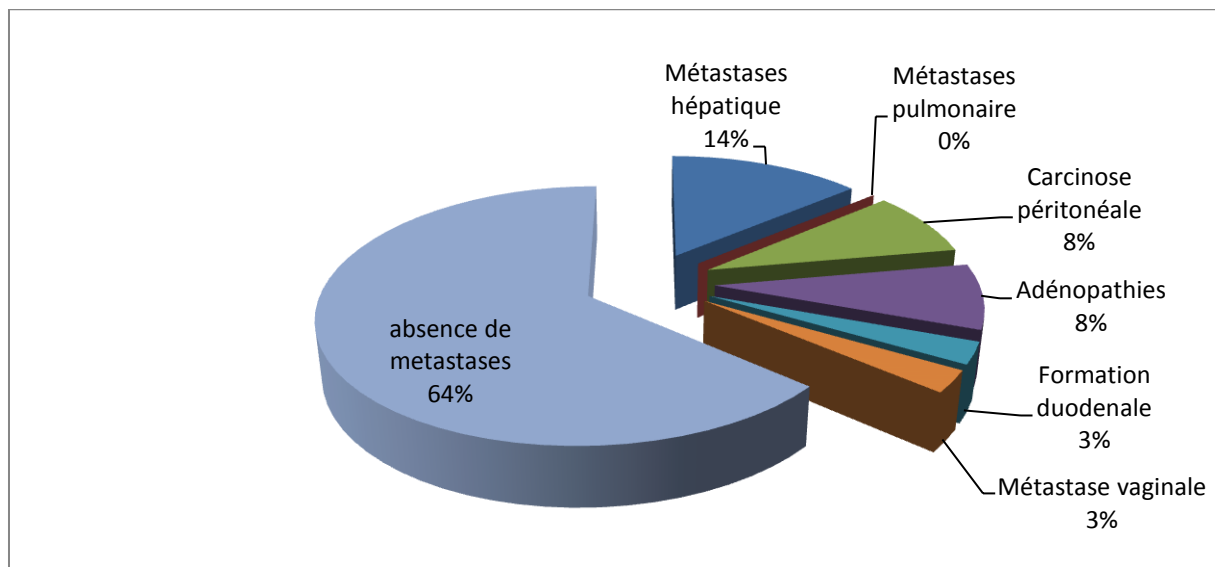
Nous avons noté dans notre série que le taux de métastases synchrones atteint les 36%, l'atteinte hépatique atteint les 14%, le taux de carcinose péritonéale et d'adénopathies est de 8%, tandis que l'atteinte vaginale est de 3%.

Nous avons relevé que dans notre série y'a pas de métastases pulmonaires, et l'atteinte synchrone du tube digestif se résume à un cas.

Métastases synchrones dans le cancer colorectal

(Tableau 16)

Localisations	Effectifs	Pourcentage
Métastases hépatique	5	13.88%
Carcinose péritonéale	3	8.33%
Adénopathies	3	8.33%
Formation duodénale	1	2.78%
Métastase vaginale	1	2.78%
Métastases pulmonaire	0	0%
Total	13	36.11



Graph en secteurs expliquant les métastases synchrones au cours du cancer colorectal.

(Figure 9)

V. Discussion et interprétation :

Notre étude a porté sur trois années (du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2013) et n'a révélé que 36 cas.

❖ De l'étude épidémiologique :

1. La distribution annuelle du cancer colorectal :

La distribution annuelle du cancer colorectal (Tableau 1) 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 0.89, et cela est peut être expliqué par le fait que notre étude n'a porté que sur trois ans et n'a révélé que 36 cas.

3. La répartition du cancer selon l'âge :

Le tableau 3 montre une augmentation de la fréquence du cancer colorectal à partir de 35 ans avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans pour les deux sexes puis la fréquence diminue après 65 ans. On note aussi la différence de fréquence entre les hommes et les femmes avec pour les femmes un pic entre 25-40 ans et plus de 75 ans ; et pour les hommes un pic de fréquence entre 51-60ans.

4. La répartition géographique du cancer :

Nous avons relevé que 45% des cas de cancer colorectal proviennent de la commune de TLEMCEM (Tableau 4) est cela est probablement dû à la densité importante d'habitants dans cette commune. Ce qui attire aussi notre attention c'est la différence de répartition du cancer colorectal entre le nord de la wilaya (32%) et le sud de la wilaya (13%).

5. Les antécédents :

Chez les individus de notre série nous avons relevé que seulement 3% (Tableau 5.1) présentés des facteurs de risque ou un état près cancéreux.

❖ De l'étude clinique :

1. Délais diagnostic :

Dans notre série 53% des cas sont vus après 4 mois, ce retard est peut-être dû à la négligence des patients qui ne sont pas alarmés par les symptômes et à cause des médecins qui tardent à demander les examens nécessaires au diagnostic ou un meilleur avis spécialisé, et qui s'en tiennent aux traitements symptomatiques.

2. Symptômes révélateurs du cancer colorectal :

Les symptômes révélateurs sont nombreux et peuvent être associés, dans notre étude nous avons essayé de voir ceux qui se répètent fréquemment.

La douleur est un symptôme fréquent (39%), qui non seulement pousse le patient à venir consulter mais aussi peut révéler la maladie.

L'état général est conservé dans 73% des cas, et le syndrome rectal est trouvé dans 17% des cas.

L'hémorragie digestive sous forme de rectorragies révèle le cancer colorectal dans 64% des cas, car il peut être le seul signe qui alarme le patient et le pousse à venir consulter.

Le syndrome sub-occlusif 17% des cas, et le trouble du transit 31% des cas peuvent non seulement révéler la maladie mais aussi ils témoignent d'un état avancé du cancer.

3. L'examen clinique :

- **L'état général :**

A l'examen clinique l'état général est bon dans 42%, moyen dans 39% des cas et altéré dans 19% des cas, le retentissement du cancer colorectal sur l'état général se résume à l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie.

- **Mode de présentation clinique :**

L'asthénie et l'anorexie révèle une altération de l'état général, tandis que les signes physiques comme l'ascite, la masse palpable l'adénopathie et l'hépatomégalie nous orientent qu'on est en présence d'une atteinte évolutive du cancer.

- **Les examens complémentaires :**

- **Biologie :**

La présence de l'anémie dans 42% des cas est expliquée par l'hémorragie digestive, tandis que la CRP positif dans 25% des cas montre qu'il y a des lésions inflammatoires.

- **Les bilans hépatiques :**

La perturbation des bilans hépatique (17% des cas) n'est pas spécifique à la métastase hépatique mais ils ont une grande sensibilité qui nous oriente vers une atteinte évoluée.

- **Les marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux n'ont ni sensibilité ni spécificité pour le cancer colorectal, Une augmentation des ACE dans 11% des cas est évocatrice d'une maladie évoluée ou métastatique

Même si l'élévation du CA 19-9 (17% des cas) a peu d'intérêt pratique, il peut être un outil de dépistage précoce des récidives.

- **Endoscopie :**

Le siège des lésions est rectal dans 53% des cas et colique dans 44% des cas, le siège de lésions influence les modalités thérapeutiques.

Nous relevons dans notre série que 97% des lésions sont unique, avec uniquement la présence d'un seul cas de lésions multiples.

L'aspect macroscopique est respectivement bourgeonnant 39% des cas, ulcero-vegetant 17% des cas, sténosant 14% des cas et infiltrant dans 19% des cas.

- **Etude anatomo-pathologique :**

Le type histologique le plus fréquent dans notre série est l'adénocarcinome 92% des cas, on note la présence de deux cas de type colloïde et d'un cas de type lymphosarcome.

Dans notre série le type adénocarcinome est bien différencié dans 75% des cas ce qui est un très bon facteur prédictif de prolifération épithéliale.

- **Extension métastatique :**

Dans le cancer colorectal les métastases hépatique sont les plus fréquente et cela explique les résultats que nous avons trouvé dans notre série .

VI. Conclusion :

A travers notre étude qui comporte 36 cas de cancer colorectal de la période allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2013, nous avons essayé de couvrir le maximum d'éléments épidémiologique, clinique et para-clinique du cancer colorectal.

Nous avons noté que les données recueillies dans notre étude ne correspondent pas en tout avec ce qu'on a vu dans les données littéraires avec une légère prédominance féminine, un âge moyen au moment du diagnostic inférieur à 70 ans, et par le fait que la plus part de nos patients ne présentent aucun facteur de risque ou un état pré cancéreux avant le développement du cancer colorectal.

Cette divergence est peut être expliquée par le fait que notre série ne contenait pas beaucoup de sujets et que la période de l'étude couvre seulement 3 ans.

Titre : Etude cilinico-epidemiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEN.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Partie pratique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

P 2: Bognel C, Grandjouan S. Les adénomes et autres polypes dysplasiques plans du côlon. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 : 837-851.

Boutron-Ruault MC, Laurent-Puig P. Épidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal. In : Rambaud JC ed. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000 : 541-549.

P 3-4-5-6-7 : Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.

Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, et al. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating beta-catenin/TCF signalling. *Nat Genet* 2000;26: 146-7.

Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:1130-4.

Jen J, Powell SM, Papadopoulos N, Smith KJ, Hamilton SR, Vogelstein B, et al. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 1994;54:5523-6.

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of

HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24:3995-8.

Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304:554.

Parsons R, Myeroff LL, Liu B, Willson JK, Markowitz SD, Kinzler KW, et al. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor beta type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:5548-50.

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Souza RF, Appel R, Yin J, Wang S, Smolinski KN, Abraham JM, et al. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours. *Nat Genet* 1996;14:255-7.

Simms LA, Radford-Smith G, Biden KG, Buttenshaw R, Cummings M, et al. Reciprocal relationship between the tumor suppressors p53 and BAX in primary colorectal cancers. *Oncogene* 1998;17: 2003-8.

Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, de Boer JP, Kraak MM, de Jong D, et al. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5635-43.

Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609- 18.

P 8-9-10-11-12-13: Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348: 791-9.

Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:6870-5.

Liang JT, Chang KJ, Chen JC, Lee CC, Cheng YM, Hsu HC, et al. Hypermethylation of the p16 gene in sporadic T3N0M0 stage colorectal cancers: association with DNA replication error and shorter survival. *Oncology* 1999;57:149-56.

Rashid A, Shen L, Morris JS, Issa JP, Hamilton SR. CpG island methylation in colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2001;159:1129-35. Cui H, Onyango P, Brandenburg S, Wu Y, Hsieh CL, Feinberg AP. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF2. *Cancer Res* 2002;62:6442-6.

Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001;15:2922-33.

Lievre A, Chapusot C, Bouvier AM, Zinzindohoue F, Piard F, Faivre J, et al. Mutations mitochondriales des cancers colorectaux : facteur pronostique et prédictif de la réponse à la chimiothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:A191 [résumé].

Heinen CD, Shivapurkar N, Tang Z, Groden J, Alabaster O. Microsatellite instability in aberrant crypt foci from human colons. *Cancer Res* 1996;56:5339-41.

Chan AO, Broaddus RR, Houlihan PS, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in aberrant crypt foci of the colorectum. *Am J Pathol* 2002;160:1823-30.

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:2642-9.

Takahashi M, Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci* 2004;95:475-80.

Saraga E, Bautista D, Dorta G, Chaubert P, Martin P, Sordat B, et al. Genetic heterogeneity in sporadic colorectal adenomas. *J Pathol* 1997;181:281-6.

Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213-21.

Ohue M, Tomita N, Monden T, Fujita M, Fukunaga M, Takami K, et al. A frequent alteration of p53 gene in carcinoma in adenoma of colon. *Cancer Res* 1994;54:4798-804.

Samowitz WS, Slattery ML. Microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1997;112:1515-9.

Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SI, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000;47: 37-42.

P 25-26-27-28-29: International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2). Investigators efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1356-1363.

Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 555-560.

P 30-31-32 : Conférence de consensus. Le choix des thérapeutiques du cancer du rectum,

Paris : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, 1994.

Goudet P, Roy P, Arveux P, Cougard P, Faivre J. Population-based study of the treatment and prognosis of carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1546-1550.

Hallbook O, Pahlman L, Krog M, Wexner SD, Sjordahl R. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection, *Ann Surg* 1996 ; 224 : 58-65.

Masui H, Ike H, Yamaguchi S, Oki S, Shimada H. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 1140-1145.

McFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer, *Lancet* 1993 ; 341 : 457-460.

P 33-34 : Rougier P, Seitz JF. Quels sont les traitements adjuvants et leurs indications après exérèse curative des cancers du côlon ? *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 (suppl 3bis) : S131-S146.

Titre : Etude clinico-épidémiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEM.

Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 120-124.

Saltz LB, Douillard JY, Pirodda N, Alakl M, Gruia G, Awad L et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist* 2001 ; 6 : 81-91.

Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 682-687.

Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Gatta G, Micheli M, Mariotto A et al. Comparisons of colon cancer survival among European countries: the Eurocare study. *Int J Cancer* 1995 ; 63 : 43-48. Schoen RE, Weissfeld JL, Huller LH. Are women with breast, endometrial or ovarian cancer at increased risk for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 835-842.

P 35-36: NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990 ; 264 : 1444-1449.

Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986 ; 2 : 996-999.

Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995 ; 76 : 388-392.

Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 980-987.

Titre : Etude cilinico-epidemiologique du cancer colorectal au CHU de TLEMCEN.
Auteurs : DENDANE Abdelkader Oussama, GHELLAI Abdelhaq.

ANNEXES

FORMULAIRE DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UN CANCER COLORECTAL

Information sur le patient

Nom	Prenom	Age
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sex	Origine	Adresse
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ADMISSION AU SERVICE DE HGE

Date d'hospitalisation	Annee de l'admission
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Antecedants

Antecedants personnels

- | | | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Acromegalie | <input type="checkbox"/> Cancer non digestif | <input type="checkbox"/> Polypose adenomateuse | <input type="checkbox"/> HTA |
| <input type="checkbox"/> Cancer colorectal | <input type="checkbox"/> Maladie inflammatoire intestinale | <input type="checkbox"/> Diabete | |

Autres

Antecedants familiaux

- | | |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Polypose adenomateuse familiale | <input type="checkbox"/> Syndrome de lynch |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

Autres atcd familiaux

Signes revelateurs

- | | | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Alteration de l'etat general | <input type="checkbox"/> Douleurs | <input type="checkbox"/> Syndrome subocclusif |
| <input type="checkbox"/> Troubles du transit | <input type="checkbox"/> Rectorragies | <input type="checkbox"/> Syndrome rectal |

Autres signes

Examen clinique

- | | | |
|----------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Etat general | <input type="checkbox"/> Amaigrissement | <input type="checkbox"/> Hepatomegalie |
| <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> Anorexie | <input type="checkbox"/> Ascite |
| | <input type="checkbox"/> Adenopathie sus claviculaire | <input type="checkbox"/> Masse palpable |

Examens Complementaire

Coloscopie

Siege de la tumeur

Nombres de lesions

Distance par rapport a la marge anale

Aspect macroscopique

- Bourgeonnant Ulcerant vegetant Stenosant
 Vegetant Infiltrant

Hisologie

Type histologique

Adenocarcinome

De type

Biologie

Hemoglobines

CRP

Albumines

Marqueurs tumoraux

ACE

Ca19.9

Bilans hépatique

TP

PAL

ASAT

Gamma GT

ALAT

Delai de diagnostic

Extension metastatique

- Adenopathie
- Carcinose peritoneale
- Metastase hepatique
- Metastase pulmonaire

Autres extension

Prise en charge chirurgicale

La localisation

- Colique complique
- Colique non complique
- Rectale

Cancer non compliqués non metastatique

Type d'intervention

Type de derivation

Cancer compliqués

- Colectomie segmentaire
- Colectomie totale
- Forage au laser
- Lavage colique
- Lavage peritoneale + drainage
- Resection de metastase

Type de derivation

Localisation rectale

Type d'intervention

- Exision du meso laterorectale
- Respect des nerf pelviens
- Lymphadenectomie mesenterique inferieure
- Excision du mesorectum posterieure