

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

**UNIVERSITE DE BATNA EL HADJ LAKHDAR**  
**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE MEDECINE**

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME**  
**DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

**LES CANCERS COLORECTAUX DANS LES WILAYAS DE BATNA**  
**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE**

**SOUTENUE PAR DOCTEUR : MALLEM DJAMEL**  
**MAITRE ASSISTANT EN MEDECINE INTERNE**

**DIRECTEUR DE THESE : PROFESSEUR HAMDI-CHERIF MOKHTAR**

**MEMBRES DU JURY :**

<b>PROFESSEUR BOUZID KAMEL</b>	<b>PRESIDENT</b>
<b>PROFESSEUR RAHAL AZZEDDINE</b>	<b>MEMBRE</b>
<b>PROFESSEUR ROULA DAOUD</b>	<b>MEMBRE</b>
<b>PROFESSEUR MALEK RACHID</b>	<b>MEMBRE</b>

**ANNEE/2010**

*Je tiens particulièrement à remercier :*

*- Monsieur le Professeur Hamdi-Cherif Mokhtar qui m'a suivi dans ce travail et qui m'a dirigé et conseillé, et celui par qui cette thèse est devenue possible.*

*- Monsieur le Professeur Bouzid Kamel pour l'honneur qu'il me fait de présider cette thèse et sa collaboration en m'ouvrant les portes de son service.*

*- Messieurs les Professeurs Rahal Azzeddine, Roula Douad, Malek Rachid pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie également pour leur collaboration :*

*- Monsieur le Professeur Laoumari Slimane, service d'épidémiologie du CHU de Sétif qui m'a aidé à réaliser l'étude de la survie.*

*- Madame le Professeur Bendjazia Aïcha, médecin-chef du service de radiothérapie du CHU de Constantine.*

*- Monsieur le Professeur Fillali Taha, médecin-chef du service d'oncologie médicale du CHU de Constantine.*

*- Monsieur le Professeur Bounezer Hocine, médecin-chef du service d'épidémiologie du CHU de Batna et son équipe.*

*- Docteur Boussalasal Brahim, ex-médecin-chef du service de chirurgie générale du CHU de Batna.*

*- Je ne pourrai terminer sans remercier l'équipe des archives du centre de cancérologie du CHU de Constantine et à leur tête Saadoun Ahmed pour la disponibilité dont ils ont fait preuve à mon égard en me facilitant l'accès aux dossiers médicaux.*

---

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail à ma famille et particulièrement à ma mère que dieu lui prête longue vie, à la mémoire de mon père emporté par cette même maladie.*

*- A mon épouse pour son soutien et la patience dont elle a fait preuve durant toutes ces années qu'a duré la réalisation de ce travail.*

*- A mes enfants : Dhikra, Mohamed Samy et Nada.*

*- A mes frères et sœurs.*

*- A mes beaux-parents que dieu leur prête longue vie.*

*- A mes beaux-frères et belles-sœurs.*

# SOMMAIRE

## LES DONNÉES DE LA LITTÉRAUTRE

### 1- INTRODUCTION

### 2- RAPPEL ANATOMIQUE

#### 2-1 Le côlon

2-1-1 Généralités

2-1-2 Division anatomique du côlon

2-1-3 Les dimensions du côlon

2-1-4 La configuration externe du côlon

2-1-5 Les particularités morphologiques de chaque portion du côlon

2-1-6 La vascularisation du côlon

2-1-7 L'innervation du côlon

2-1-8 L'histologie du côlon

#### 2-2 Le rectum

2-2-1 Généralités

2-2-2 Le rectum pelvien (ampoule rectale)

2-2-3 Le segment périnéal (canal anal)

2-2-4 Les rapports du rectum

2-2-5 La vascularisation du rectum

2-2-6 l'innervation du rectum

### 3- ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CANCERS COLORECTAUX

3-1 Fréquence des cancers colorectaux

3-2 Distribution géographique des cancers colorectaux

3-3 L'âge et le sexe

3-4 Détermination des groupes à risque

3-4-1 Les sujets à risque moyen

3-4-2 Les sujets à risque élevé

3-4-2-1 Parents au premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal

3-4-2-2 Sujets aux antécédents familiaux d'adénomes colorectaux

3-4-2-3 Sujets aux antécédents personnels de tumeurs colorectales

3-4-2-4 Sujets aux antécédents personnels de colites inflammatoires chroniques

3-4-2-4-1 Rectocolite hémorragique

3-4-2-4-2 Maladie de Crohn

### 3-4-3 Les sujets à risque très élevé

3-4-3-1 La polypose adénomateuse familiale ( PAF)

3-4-3-2 Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

## 4- ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

4-1 Les formes histologiques des cancers colorectaux primitifs

4-1-1 Les adénocarcinomes

4-1-1-1 Les aspects macroscopiques des adénocarcinomes

4-1-1-2 Les aspects histologiques des adénocarcinomes

4-1-1-2-1 Les formes histologiques courantes

4-1-1-2-2 Les formes histologiques particulières

4-1-1-3 Les voies de dissémination

4-1-1-3-1 L'extension locorégionale

4-1-1-3-2 L'extension lymphatique

4-1-1-3-3 Les métastases hématogènes

4-1-1-3-4 L'envahissement veineux

4-1-1-4 Les classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux

4-1-2 Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)

4-1-3 Les tumeurs carcinoïdes

4-1-4 Les mélanomes malins

4-1-5 Les sarcomes

4-2 Les tumeurs colorectales bénignes à potentiel évolutif malin

4-2-1 Les adénomes polypoïdes

4-2-2 Les adénomes plans

4-2-3 Les adénomes festonnés

4-2-4 Les foyers des cryptes aberrantes

4-2-5 La polypose adénomateuse familiale (PAF)

4-3 La filiation adénome-cancer

## 5- ÉTHIOPATHOGÉNIE DES CANCERS COLORECTAUX

### 5-1 les mécanismes de la cancérogenèse colorectale

5-1-1 Les mécanismes moléculaires de la carcinogénèse colorectale

5-1-1-1 L'instabilité chromosomique

5-1-1-2 L'instabilité microsatellite

5-1-1-3 Les altérations épigénétiques

5-1-2 Les mécanismes de la carcinogénèse dans les syndromes de prédisposition génétiques

5-1-2-1 La polypose adénomateuse familiale (PAF)

5-1-2-2 Le syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC)

5-1-3 Les différentes voies de transformations malignes

5-1-3-1 La voie de signalisation WNT ou voie APC/ $\beta$ caténine

5-1-3-2 La voie de signalisation TGF $\beta$

5-1-3-3 La voie de signalisation RAS

5-1-3-4 La voie de signalisation de la protéine TP53

### 5-2 Le rôle de l'alimentation dans la cancérogenèse colorectale

5-2-1 Le rôle des légumes et fruits

- 5-2-2 Le rôle des fibres alimentaires
- 5-2-3 Le rôle des graisses
- 5-2-4 Le rôle des viandes et charcuteries
- 5-2-5 Le rôle des microconstituants
  - 5-2-5-1 Les micronutriments
    - 5-2-5-1-1 Les folates
    - 5-2-5-1-2 La vitamines D
    - 5-2-5-1-3 Le calcium
    - 5-2-5-1-4 Les autres micronutriments
  - 5-2-5-2 Les microconstituants non nutritifs
- 5-2-6 Le rôle des apports caloriques et de l'activité physique

### **5-3 Le rôle des habitudes toxiques**

- 5-3-1 L'alcoolisme-
- 5-3-2 Tabagisme chronique

## **6- LE DIAGNOSTIC DES CANCERS COLORECTAUX**

### **6-1 Étude clinique**

- 6-1-1 Étude clinique des cancers coliques
- 6-1-2 Étude clinique des cancers rectaux

### **6-2 Les examens paracliniques à visée diagnostique**

- 6-2-1 Les examens paracliniques dans le diagnostic des cancers coliques
  - 6-2-1-1 Les explorations endoscopiques
    - 6-2-1-1-1 La coloscopie
    - 6-2-1-1-2 La rectosigmoïdoscopie
    - 6-2-1-1-3 Les nouvelles techniques d'endoscopie digestive
    - 6-2-1-1-4 Les nouvelles perspectives du diagnostic endoscopique du cancer du côlon
  - 6-2-1-2 Les explorations radiologiques
    - 6-2-1-2-1 Le lavement baryté
    - 6-2-1-2-2 La coloscopie virtuelle (coloscanner)
  - 6-2-1-3 Les marqueurs tumoraux
- 6-2-2 Les examens paracliniques dans le diagnostic des cancers rectaux
  - 6-2-2-1 La rectoscopie
  - 6-2-2-2 La rectosigmoïdoscopie

### **6-3 Le bilan d'extension**

- 6-3-1 Le bilan d'extension du cancer du côlon
  - 6-3-1-1 Les marqueurs tumoraux
  - 6-3-1-2 Le bilan radiologique
    - 6-3-1-2-1 L'échographie abdominale
    - 6-3-1-2-2 La tomodensitométrie abdominale
    - 6-3-1-2-3 L'imagerie par résonance magnétique abdominale
    - 6-3-1-2-4 La tomographie par émission de positons (Pet-Scan)
    - 6-3-1-2-5 La radiographie du thorax
    - 6-3-1-2-6 La tomodensitométrie thoracique
    - 6-3-1-2-7 Autres explorations radiologiques
  - 6-3-1-2 Le bilan d'extension endoscopique (coloscopie)

## 6-3-2 Le bilan d'extension du cancer du rectum

### 6-3-2-1 Les marqueurs tumoraux

### 6-3-2-2 Le bilan radiologique

#### 6-3-2-2-1 L'échographie endorectale

#### 6-3-2-2-2 L'imagerie par résonance magnétique pelvienne

#### 6-3-2-2-3 La tomographie par émission de positons (Pet-Scan)

#### 6-3-2-2-4 Les autres examens radiologiques

### 6-3-2-3 Le bilan endoscopique (coloscopie et cystoscopie)

## 7- LE TRAITEMENT

### 7-1 Le traitement du cancer du côlon

#### 7-1-1 Traitement du cancer du côlon non métastatique

##### 7-1-1-1 Traitement chirurgical

###### 7-1-1-1-1 Les principes carcinologiques

###### 7-1-1-1-2 Les différents types de colectomie

###### 7-1-1-1-3 La coelioscopie dans la chirurgie du cancer du côlon

###### 7-1-1-1-4 Les indications du traitement chirurgical

###### 7-1-1-1-4-1 Les cancers du côlon non compliqués

###### 7-1-1-1-4-2 Les cancers du côlon compliqués en situation d'urgence

###### 7-1-1-1-4-3 Les cancers du côlon localement avancés opérables

##### 7-1-1-2 Traitement adjuvant (la chimiothérapie adjuvante)

###### 7-1-1-2-1 Les principales drogues de chimiothérapie adjuvante

###### 7-1-1-2-2 Les principaux protocoles de chimiothérapie adjuvante

###### 7-1-1-2-3 Les indications de la chimiothérapie adjuvante

#### 7-1-2 Traitement du cancer du côlon métastatique

##### 7-1-2-1 Le traitement chirurgical

###### 7-1-2-1-1 Cancers du côlon avec métastases synchrones

###### 7-1-2-1-1-1 Cancers du côlon avec métastases hépatiques synchrones

###### 7-1-2-1-1-2 Cancers du côlon avec métastases extra-hépatiques synchrones

###### 7-1-2-1-2 Cancers du côlon avec métastases métachrones

##### 7-1-2-2 Les alternatives au traitement chirurgical

###### 7-1-2-2-1 Traitement des métastases hépatiques non résécables

###### 7-1-2-2-2 Traitement de la carcinose péritonéale (CHIP)

##### 7-1-2-3 La chimiothérapie palliative

###### 7-1-2-3-1 Intérêts et conditions de réalisation d'une chimiothérapie palliative

###### 7-1-2-3-2 Principaux protocoles de chimiothérapie palliative

##### 7-1-2-4 La thérapie ciblée

##### 7-1-2-5 L'association chimiothérapie palliative et thérapie ciblée

##### 7-1-2-6 Les indications de la chimiothérapie palliative et de la thérapie ciblée

### 7-2 Le traitement du cancer du rectum

#### 7-2-1 Le traitement chirurgical

##### 7-2-1-1 Les principes carcinologiques de la chirurgie du cancer du rectum

##### 7-2-1-2 Les techniques chirurgicales

- 7-2-1-2-1 Les interventions mutilantes
- 7-2-1-2-2 Les interventions avec conservation du sphincter anal
- 7-2-1-3 Les indications du traitement chirurgical
- 7-2-1-4 Traitement par coelioscopie du cancer du rectum
- 7-2-2 Les traitements locaux
  - 7-2-2-1 Les traitements locaux à visée curative
  - 7-2-2-2 Les traitements locaux à visée palliative
- 7-2-3 La radiothérapie
  - 7-2-3-1 Mode d'action de la radiothérapie
  - 7-2-3-2 Les types de radiothérapie
  - 7-2-3-3 La toxicité de la radiothérapie
- 7-2-4 La chimiothérapie
  - 7-2-4-1 Intérêts de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du rectum
  - 7-2-4-2 Les protocoles de chimiothérapie
- 7-2-5 Les indications thérapeutiques dans le cancer du rectum
  - 7-2-5-1 Les indications thérapeutiques dans le cancer du rectum non métastatique
  - 7-2-5-2 Les indications thérapeutiques dans le cancer du rectum métastatique

## **8- LA SURVEILLANCE DES CANCERS COLORECTAUX APRÈS TRAITEMENT**

- 8-1 Les modalités de surveillance

## **9- LES FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES CANCERS COLORECTAUX**

- 9-1 Les facteurs pronostiques socioéconomiques
- 9-2 Les facteurs pronostiques cliniques
- 9-3 Les facteurs pronostiques histopronostiques
- 9-4 Les facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques

## **10- LA PRÉVENTION ET DÉPISTAGE**

- 10-1 La prévention primaire
- 10-2 La prévention secondaire et le dépistage
  - 10-2-1 Le dépistage dans le groupe à risque moyen (dépistage de masse)
    - 10-2-1-1 Définition et objectif d'un dépistage de masse dans le cancer colorectal
    - 10-2-1-2 Les méthodes de dépistage de masse dans le cancer colorectal
    - 10-2-1-3 Les tests Hemocult® II
    - 10-2-1-4 Les études d'évaluation de l'efficacité de dépistage par Hemocult®
  - 10-2-2 Le dépistage dans le groupe à risque élevé
  - 10-2-3 Le dépistage dans le groupe à risque très élevé

# **PARTIE PRATIQUE**

## **CHAPITRE 1 : MATÉRIELS ET MÉTHODES**



## **1- INTRODUCTION**

## **2- LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

## **3- LA MÉTHODOLOGIE**

- 3-1 Les critères d'inclusion
- 3-2 Les critères d'exclusion
- 3-3 Le recrutement des patients
- 3-4 Les sources d'information
- 3-5 Les paramètres à étudier
- 3-6 Les étapes de l'étude

## **4- LES TECHNIQUES STATISTIQUES**

# **CHAPITRE 2 : RÉSULTATS**

## **I- ÉTUDE DES PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CLINIQUES ET CYTOPATHOLOGIQUES**

### **1 LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

- 1-1 Répartition des patients par sexe et par âge
- 1-2 Répartition des patients par sexe
- 1-3 Répartition des patients par lieu de résidence
- 1-4 Répartition des patients par année d'étude
- 1-5 Les antécédents personnels et familiaux des patients

### **2 LES DONNÉES CLINIQUES**

- 2-1 Proportion des différents symptômes et syndromes
- 2-2 Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de la tumeur
- 2-3 Répartition des symptômes et syndromes selon le sexe

### **3 LES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES**

#### **3-1 Étude histologique de la tumeur**

- 3-1-1 Cancers du côlon
  - 3-1-1-1 Les types histologiques de la tumeur
  - 3-1-1-2 Les variétés histologiques des adénocarcinomes
  - 3-1-1-3 Le degré de différenciation des adénocarcinomes
- 3-1-2 Cancers du rectum
  - 3-1-1-1 Les types histologiques de la tumeur
  - 3-1-1-2 Les variétés histologiques des adénocarcinomes
  - 3-1-1-3 Le degré de différenciation des adénocarcinomes

#### **3-2 Étude de la topographie de la tumeur**

- 3-2-1 Cancers du côlon
  - 3-2-1-1 Sièges de la tumeur
- 3-2-2 Cancers du rectum
  - 3-2-2-1 Sièges de la tumeur

#### **3-3 Étude des ganglions**

- 3-3-1 Cancers du côlon
  - 3-3-1-1 Nombre de ganglions régionaux examinés
  - 3-3-1-2 Nombre de ganglions régionaux envahis
- 3-3-2 Cancers du rectum
  - 3-3-2-1 Nombre de ganglions régionaux examinés
  - 3-3-2-2 Nombre de ganglions régionaux envahis

#### **3-4 L'infiltration des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales**

- 3-4-1 Cancers du côlon
  - 3-4-1-1 Les embolies endovasculaires

- 3-4-1-2 L'engainement périnerveux
- 3-4-2 Cancers du rectum
  - 3-4-2-1 Les embolies endovasculaires
  - 3-4-2-2 L'engainement périnerveux

### **3-5 Qualité de la résection tumorale**

- 3-5-1 Les tranches de section
- 3-5-2 La marge digestive distale (cancer du rectum)
- 3-5-3 La marge digestive circonférentielle (cancer du rectum)

### **3-6 Classification anatomopathologique (pTNM)**

### **3-7 Les polypes associés**

- 3-7-1 La proportion des polypes associés

## **II LES FACTEURS DE RISQUES ALIMENTAIRES**

### **4- RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE ALIMENTAIRE ET HABITUDES TOXIQUES**

- 4-1 La consommation des légumes
- 4-2 La consommation des fruits frais
- 4-3 La consommation des viandes
  - 4-3-1 La consommation des viandes rouges
  - 4-3-2 La consommation de volailles
  - 4-3-3 La consommation de poissons et fruits de mer
- 4-4 La consommation de lait et produits laitiers
- 4-5 La consommation de graisses
  - 4-5-1 La consommation de graisses végétales
  - 4-5-2 La consommation de graisses animales
- 4-6 Les habitudes toxiques
  - 4-6-1 Le Tabagisme chronique

## **III ÉTUDE DE LA SURVIE ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **5-1 Les courbes de survie**

#### **5-2 Étude comparative de la survie par rapport aux facteurs de risques**

- 5-2-1 Étude comparative de la survie par rapport au type de cancer
- 5-2-2 Étude comparative de la survie par rapport au sexe
- 5-2-3 Étude comparative de la survie par rapport à l'âge
- 5-2-4 Étude comparative de la survie par rapport à la topographie de la tumeur
- 5-2-5 Étude comparative de la survie par rapport aux stades TNM (adénocarcinomes)
- 5-2-6 Étude comparative de la survie par rapport au degré de différenciation (adénocarcinomes)
- 5-2-7 Étude comparative de la survie par rapport au contexte chirurgical
- 5-2-8 Étude comparative de la survie par rapport aux rechutes tumorales
- 5-2-9 Étude comparative de la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante

## **IV ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION ET DU PRONOSTIC**

### **6-1 Classification anatomoclinique des adénocarcinomes (TNM de l'UICC 2002)**

- 6-1-1 Classification TNM des adénocarcinomes en six stades
- 6-1-2 Classification des adénocarcinomes en quatre stades

### **6-2 Étude de la morbidité**

- 6-2-1 Les rechutes tumorales
  - 6-2-1-1 La proportion des rechutes tumorales
  - 6-2-1-2 Les types de rechutes tumorales
- 6-2-2 L'évolution sans rémission
- 6-2-3 Les métastases
  - 6-2-3-1 La proportion des métastases

- 6-2-3-2 Le siège des métastases
- 6-2-4 Les complications post-traitement liées au cancer
  - 6-2-4-1 La proportion des complications
  - 6-2-4-2 Les types de complications

### **6-3 Étude des modes d'évolution**

- 6-3-1 Répartition des modes d'évolution
- 6-3-2 Répartition des modes d'évolution par sexe
- 6-3-3 Répartition des modes d'évolution par stade (TNM)
- 6-3-4 Répartition des modes d'évolution par classe anatomopathologique (pTNM)

### **6-4 Relation entre le traitement et le pronostic**

- 6-4-1 Relation entre le contexte chirurgical et le pronostic
  - 4-6-1-1 Répartition des décès et rémissions selon le contexte chirurgical
  - 4-6-1-2 Répartition des décès et rémissions selon le contexte chirurgical et par sexe
  - 4-6-1-3 Relation entre contexte chirurgical et rechute tumorale
- 6-4-2 Relation entre la chimiothérapie et le pronostic (cancers du côlon)
  - 6-4-2-1 Relation entre les indications de la chimiothérapie et décès et rémissions
  - 6-4-2-2 Relation entre les indications de la chimiothérapie et décès et rémissions par sexe
  - 6-4-2-3 Relation entre indications de la chimiothérapie adjuvante et cancer stade III
  - 6-4-2-4 relation entre indications de la chimiothérapie adjuvante et rechute tumorale
- 6-4-3 Relation entre la radiothérapie et le pronostic (cancers du rectum)
  - 6-4-3-1 Relation entre les indications de la radiothérapie et décès et rémissions
  - 6-4-3-2 Relation entre les protocoles de radiothérapie et décès et rémissions
  - 6-4-3-3 Relation entre les protocoles de radiothérapie et décès et rémissions

## **V ÉTUDE DE LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE**

### **7 BILAN DIAGNOSTIC**

- 7-1 L'exploration ayant permis de poser ou de retenir le diagnostic de cancer
- 7-2 Le délai moyen entre le premier symptôme et le diagnostic
- 7-3 Le bilan d'extension
  - 7-3-1 Bilan d'extension radiologique
  - 7-3-2 Bilan d'extension endoscopique
  - 7-3-3 Bilan d'extension biologique

## **8 LE TRAITEMENT**

### **8-1 Traitement chirurgical**

- 8-1-1 Les indications du traitement chirurgical
  - 8-1-1-1 Répartition des indications du traitement chirurgical par sexe
  - 8-1-1-2 Répartition des indications du traitement chirurgical par stade d'adénocarcinome
- 8-1-2 Le contexte chirurgical
  - 8-1-2-1 Répartition du contexte chirurgical par sexe
  - 8-1-2-2 Répartition du contexte chirurgical par stade d'adénocarcinome
- 8-1-3 Les techniques chirurgicales
- 8-1-4 Les établissements de prise en charge chirurgicale
  - 8-1-4-1 Le type d'établissement de prise en charge chirurgicale
  - 8-1-4-2 Le type d'établissement public de prise en charge chirurgicale
- 8-1-5 Les délais moyens entre le diagnostic et le traitement chirurgical

### **8-2 La chimiothérapie**

- 8-2-1 Les indications de la chimiothérapie
  - 8-2-1-1 Répartition des indications de la chimiothérapie
  - 8-2-1-2 Répartition des indications de la chimiothérapie par stade d'adénocarcinome

- 8-2-2 Chimiothérapie curative
  - 8-2-2-1 Les protocoles de chimiothérapie curative
  - 8-2-2-2 Les types de chimiothérapie curative (cancers du rectum)
- 8-2-3 Chimiothérapie palliative
  - 8-2-3-1 Les types de chimiothérapie palliative
  - 8-2-3-2 Les protocoles de chimiothérapie palliative
- 8-3-4 Les établissements de prise en charge du traitement par chimiothérapie

### **8-3 La radiothérapie**

- 8-3-1 Répartition des indications de la radiothérapie
- 8-3-2 Répartition des protocoles de radiothérapie
- 8-3-3 Le mode de fractionnement
- 8-3-4 Les établissements de prise en charge du traitement par radiothérapie

## **9 LA SURVEILLANCE POST-TRAITEMENT**

- 9-1 La proportion des patients ayant bénéficié d'une surveillance post-traitement

## **CHAPITRE 3 : DISCUSSION**

### **I ANALYSE DES PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CLINIQUES ET CYTOPATHOLOGIQUES**

#### **1 LES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

- 1-1 Proportions des cancers du côlon et du rectum
- 1-2 L'âge au diagnostic et le sexe
  - 1-2-1 L'âge au diagnostic
  - 1-2-2 Proportion des sujets jeunes au diagnostic
  - 1-2-3 L'âge au diagnostic selon le sexe
  - 1-2-4 Répartition du cancer colorectal selon le sexe
- 1-3 Les antécédents
  - 1-3-1 Antécédents personnels
  - 1-3-2 Antécédents familiaux

#### **2 L'ANALYSE DES DONNÉES CLINIQUES**

- 2-1 Diagnostic du cancer colorectal à la phase asymptomatique
- 2-2 Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de la tumeur
- 2-3 Répartition des symptômes et syndromes selon le sexe

#### **3 L'ANALYSE DES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUES**

- 3-1 Étude histologique de la tumeur
- 3-2 Étude de la topographie de la tumeur
- 3-3 Étude des ganglions
- 3-4 Étude de l'envahissement des structures vasculonerveuses péri-tumorales
- 3-5 Étude de la qualité de la résection intestinale
  - 3-5-1 Les tranches de section intestinale
  - 3-5-2 La marge digestive distale
  - 3-5-3 La marge digestive circonférentielle
- 3-6 La classification histopronostique (pTNM)
- 3-7 Étude des polypes synchrones
- 3-8 La polypose colorectale
- 3-9 Les colites inflammatoires

## **II ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES ALIMENTAIRES ET HABITUDES TOXIQUES**

### **4 FACTEURS DE RISQUES ALIMENTAIRE**

- 4-1 La consommations des légumes crus
- 4-2 La consommation des fruits frais
- 4-3 La consommation des viandes
  - 4-3-1 La consommation des viandes rouges
  - 4-3-2 La consommation des viandes blanches
  - 4-3-3 La consommation du poisson et des fruits de mer
- 4-4 La consommation du lait et des produits laitiers
- 4-5 La consommation des graisses
  - 4-5-1 La consommation des graisses végétales
  - 4-5-2 La consommation des graisses animales
- 4-6 Les habitudes toxiques
  - 4-6-1 Le tabagisme chronique
  - 4-6-2 la consommation d'alcool

## **III ÉTUDE DE LA SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **5 ÉTUDE DE LA SURVIE**

- 5-1 Étude de la survie globale
- 5-2 Analyse de la survie et facteurs pronostiques
  - 5-2-1 Analyse univariée
    - 5-2-1-1 Analyse de la survie en fonction de l'âge
    - 5-2-1-2 Analyse de la survie en fonction du sexe
    - 5-2-1-3 Analyse de la survie en fonction du type de cancer (côlon/rectum)
    - 5-2-1-4 Analyse de la survie selon la topographie du cancer du côlon et du rectum
    - 5-2-1-5 Analyse de la survie selon le stade TNM de l'adénocarcinome colorectal
    - 5-2-1-6 Analyse de la survie selon de degré de différenciation de l'adénocarcinome
    - 5-2-1-7 Analyse de la survie en fonction du contexte chirurgical
    - 5-2-1-8 Analyse de la survie selon l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante
    - 5-2-1-9 Analyse de la survie en fonction des rechutes tumorales
  - 5-2-2 Analyse multivariée
    - 5-2-2-1 Cancer du côlon
    - 5-2-2-2 Cancer du rectum
    - 5-2-2-3 Cancer colorectal

## **IV ANALYSE DE L'ÉVOLUTION ET DU PRONOSTIC**

### **6 ÉVOLUTION ET PRONOSTIC**

#### **6-1 CLASSIFICATION ANATOMOCLINIQUE**

- 6-1-1 Répartition des stades anatomocliniques (classification TNM)
- 6-1-2 Les causes de l'absence de stadification anatomoclinique dans le cancer du rectum
- 6-1-3 Répartition des stades anatomocliniques (TNM) par sexe

#### **6-2 ÉTUDE DE LA MORBIDITÉ**

- 6-2-1 Les rechutes tumorales
  - 6-2-1-1 Proportion des rechutes tumorales

- 6-2-1-2 Rechute tumorale et stade TNM d'adénocarcinome
- 6-2-1-3 Rechute tumorale et sexe
- 6-2-1-4 Le type de rechute tumorale
- 6-2-1-5 Rechute tumorale et traitement
- 6-2-1-6 Rechute tumorale et pronostic
- 6-2-2 Les métastases
  - 6-2-2-1 Proportion des métastases
  - 6-2-2-2 Métastases et sexe
  - 6-2-2-3 Le siège des métastases
  - 6-2-2-4 La prise en charge du cancer colorectal métastatique
  - 6-2-2-5 Métastases et pronostic
- 6-2-3 Les complications liées à la croissance de la tumeur primitive
  - 6-2-3-1 Proportion des complications
  - 6-2-3-2 Les types de complications
  - 6-2-3-3 Complications et traitement
  - 6-2-3-4 Complications et pronostic

### **6-3 ÉTUDE DE LA MORTALITÉ**

- 6-3-1 Mortalité et type de cancer (côlon/rectum)
- 6-3-2 Espérance de vie des patients décédés
- 6-3-3 Mortalité et sexe
- 6-3-4 Mortalité et âge
- 6-3-5 Mortalité et stade (TNM) de l'adénocarcinome
- 6-3-6 Mortalité et statut ganglionnaire
- 6-3-7 Les causes de la mortalité

### **6-4 RELATION ENTRE TRAITEMENT ET PRONOSTIC**

- 6-4-1 Relation entre contexte chirurgical et pronostic
  - 6-4-1-1 Relation entre contexte chirurgical et décès et rémissions
  - 6-4-1-2 Relation entre contexte chirurgical et décès et rémission par sexe
  - 6-4-1-3 Relation entre contexte chirurgical et rechute tumorale
- 6-4-2 Relation entre chimiothérapie et pronostic (cancer du côlon)
  - 6-4-2-1 L'impact de la chimiothérapie curative sur les décès et rémissions
  - 6-4-2-2 Efficacité de la chimiothérapie selon le sexe
  - 6-4-2-3 Chimiothérapie adjuvante et adénocarcinome stade III
  - 6-4-2-4 L'impact de la chimiothérapie sur le risque de rechute tumorale
- 6-4-3 Relation entre radiothérapie et pronostic (cancer du rectum)

## **V ANALYSE DE LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE**

### **7 LES MOYENS DIAGNOSTIQUES**

- 7-1 Les explorations ayant permis de poser ou de retenir le diagnostic
  - 7-1-1 Cancers du côlon
    - 7-1-1-1 La place de l'endoscopie digestive basse dans le diagnostic des cancers du côlon
    - 7-1-1-2 La qualité de la coloscopie
  - 7-1-2 Cancers du rectum
- 7-2 Le délai moyen entre le ou les premiers symptômes et le diagnostic

## **8 LE BILAN D'EXTENSION**

### **8-1 Cancers du côlon**

#### **8-1-1 Bilan d'extension radiologique**

8-1-1-1 La place de l'échographie et la tomodensitométrie abdominopelvienne

8-1-1-2 La place de l'échographie per-opératoire

8-1-1-3 La place du lavement baryté

#### **8-1-2 Bilan d'extension endoscopique**

### **8-2 Cancers du rectum**

#### **8-2-1 Bilan d'extension radiologique**

8-2-1-1 La place de l'échographie et la tomodensitométrie abdominopelvienne

8-2-1-2 La place de l'écho-endoscopie rectale

8-2-1-3 La place de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pelvienne

8-2-1-4 La place du lavement baryté

#### **8-2-2 Bilan d'extension endoscopique**

## **9 TRAITEMENT**

### **9-1 Traitement chirurgical**

#### **9-1-1 Les indications du traitement chirurgical**

9-1-1-1 Répartition des indications du traitement chirurgical

9-1-1-2 Les causes de non opérabilité

9-1-1-3 Les indications du traitement chirurgical selon le stade de l'adénocarcinome

#### **9-1-2 Le contexte chirurgical**

#### **9-1-3 Les techniques chirurgicales**

##### **9-1-3-1 Cancers du côlon**

9-1-3-1-1 La place de la chirurgie de Hartmann

9-1-3-1-2 La place de la colectomie laparoscopique

9-1-3-1-3 La place de la prothèse colique

##### **9-1-3-2 Cancers du rectum**

9-1-3-2-1 La place de l'amputation abdominopérinéale

9-1-3-2-2 La place de l'excision totale du mésorectum

9-1-3-2-3 La place des traitements locaux

#### **9-1-4 Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical**

9-1-4-1 Cancers du côlon

9-1-4-2 Cancers du rectum

9-1-4-3 Les causes du retard du traitement chirurgical après le diagnostic

#### **9-1-5 Les établissements de prise en charge chirurgicale**

9-1-5-1 Répartition de la prise en charge chirurgicale entre secteur public et privé

9-1-5-2 L'apport des secteurs sanitaires périphériques dans la prise chirurgicale

9-1-5-3 La contribution des centres de cancérologie dans la prise en charge chirurgicale

### **9-2 Chimiothérapie**

#### **9-2-1 Les indications de la chimiothérapie**

##### **9-2-1-1 Cancers du côlon**

9-2-1-1-1 Les causes de non prescription de la chimiothérapie

9-2-1-1-2 Les indications de la chimiothérapie dans les adénocarcinomes stade IV

- 9-2-1-2 Cancers du rectum
  - 9-2-1-2-1 La proportion des patients traités par chimiothérapie
  - 9-2-1-2-2 Les indications de la chimiothérapie curative dans le cancer du rectum
- 9-2-2 Les protocoles de chimiothérapie curative
- 9-2-3 Les délais entre le traitement chirurgical et la chimiothérapie adjuvante (cancers du côlon)
- 9-2-4 Les protocoles de chimiothérapie palliative
- 9-2-5 Les établissements de prise en charge d'oncologie médicale
- 9-3 Radiothérapie (cancers du rectum)
  - 9-3-1 Les indications de la radiothérapie dans le cancer du rectum
    - 9-3-1-1 Les causes de non prescription de radiothérapie
    - 9-3-1-2 Les indications de radiothérapie postopératoire
    - 9-3-1-3 Les indication de la radiothérapie dans les cancers du haut rectum
  - 9-3-2 Étude des délais de la radiothérapie
    - 9-3-2-1 Le délai entre le diagnostic et la radiothérapie première
    - 9-3-2-2 Le délai entre radiothérapie première et traitement chirurgical
    - 9-3-2-3 Le délai entre chirurgie ^première et radiothérapie
- 9-4 La place de la concertation pluridisciplinaire dans la prise de décision thérapeutique

## **10 LA SURVEILLANCE POST TRAITEMENT**

- 10-1 Les causes d'absence de surveillance post-traitement
- 10-2 La qualité de la surveillance post traitement
- 10-3 Les facteurs qui influencent la qualité de la surveillance post-traitement

## **CHAPITRE 4 : CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **LES ANNEXES**

#### **L'ANNEXE I : L'ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS COORECTAUX**

- 1- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans le monde
- 2- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux en Algérie
- 3- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna
- 4- Étude comparative des incidences standardisées des cancers colorectaux

#### **L'ANNEXE II : CONSTAT RÉTROSPECTIF SUR LE CANCER COLORECTAL DANS LA WILAYA DE BATNA**

1996 – 2000

- 1- La répartition des cancers colorectaux selon le type de cancer
- 2- La répartition des cancers colorectaux selon le sexe
- 3- La répartition des cancers colorectaux selon la moyenne d'âge
- 4- La répartition des cancers colorectaux selon la topographie de la tumeur
- 5- La répartition des cancers colorectaux selon le type histologique



# LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

## **1- INTRODUCTION :**

Le cancer colorectal est, par sa fréquence et par sa gravité, un problème important de santé publique dans les pays développés à population vieillissante. Près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi million de personnes en meurent chaque années. Le cancer colorectal occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le cancer colorectal est le premier cancer chez les deux sexes confondus. Le cancer colorectal est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il est surtout rare en Afrique noire.

Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques et dans le domaine de la thérapeutique, le pronostic du cancer colorectal demeure grave avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus ne dépassant pas les 50% dans les pays occidentaux. Car, le diagnostic est souvent fait tardivement.

La plupart des cancers colorectaux apparaissent après l'âge de 60 ans. Sauf pour les sujets présentant une prédisposition génétique. Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas.

Les cancers colorectaux sont représentés dans l'immense majorité des cas par des adénocarcinomes. Beaucoup plus rarement, on observe d'autres variétés histologiques tels que les LMNH, les tumeurs carcinoïdes, etc.

Les cancers colorectaux se développent le plus souvent sur des adénomes pré-existants dont environ 50% ont une morphologie polypoïde et 50 % une morphologie non polypoïde, après une période de latence de plusieurs années, ce qui le rend accessible au dépistage et la prévention secondaire.

L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié à ce jour dans l'étiologie du cancer colorectal. Divers facteurs alimentaires favorisant et divers facteurs de protection ont été identifiés au cours des études de cohortes et d'études cas-témoins.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces.

## **2- RAPPELS ANATOMIQUES**

### **2-1 LE CÔLON :**

#### **2-1-1 Généralités :**

Le côlon fait suite à l'intestin grêle au niveau de la valvule iléocœcale et se termine au niveau de la jonction rectosigmoïdienne. Il se distingue des anses grêles par son calibre, sa fixité partielle, et sa situation en cadre autour de l'étage sous mésocolique. Seul le transverse et sigmoïde sont mobiles dans la cavité péritonéale. Les côlons ascendant et descendant, sont fixes, plaqués au plan postérieur par le fascia de Toldt.

**2-1-2 La division anatomique du côlon :** Le côlon comprend deux portions :

**a-** Le côlon droit : irrigué par les vaisseaux mésentériques supérieurs. Il comprend le cæcum ; le côlon ascendant ; l'angle colique droit, et la partie droite du côlon transverse.

**b-** Le côlon gauche : irrigué par les vaisseaux mésentériques inférieurs. Il comprend la partie gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque et le côlon sigmoïde.

### **2-1-3 Les dimension du côlon :**

- La longueur du côlon varie de 1,45 m à 1,65 m selon la taille de l'individu.
- Le calibre du côlon diminue progressivement du cæcum (8,5 cm de diamètre) au sigmoïde (2,5 cm).

1

### **2-1-4 La configuration externe du côlon :**

**a-** Les bandelettes (Tenia coli) : La couche musculaire externe longitudinale forme 3 bandelettes musculaires séparées qui convergent toutes vers la base de l'appendice. L'une antérieure large, l'autre postéro-externe ou omentale, de largeur moyenne, Enfin, la dernière postéro-interne ou mésocolique.

**b-** Les haustrations : Le côlon apparaît divisé en segments successifs par des incisures circulaires, profondes mais incomplètes, les haustrations. Elles sont volumineuses et longues au niveau du côlon droit, bien marquées au niveau du côlon transverse, elles peuvent s'estomper ou disparaître au niveau du côlon gauche et le sigmoïde.

**c-** Les appendices épiploïques : houpes graisseuses implantées le long des bandelettes, plus développés sur le côlon gauche.

**d-** Les diverticules : siègent le plus souvent sur le côlon pelvien, de préférence à l'intérieur de l'appendice épiploïque.

### **2-1-5 Les particularités morphologiques de chaque portion du côlon :**

**a-** La valvule iléo-cæcale : elle fonctionne comme un sphincter, bien que la musculature à ce niveau ne comporte aucun épaissement visible. Son orifice dans le cæcum comporte 2 lèvres, supérieure et inférieure, formant des replis.

**b-** Le cæcum : est situé habituellement dans la fosse iliaque droite, mesurant 8 à 10 cm de hauteur et 6 à 7 cm de largeur. Il présente 2 orifices internes : orifice iléocæcal et orifice appendiculaire situé 3 cm plus bas parfois limité par un repli muqueux (valvule de Gerlach).

**c-** L'appendice vermiculaire : diverticule creux implanté sur la face interne du cæcum au point de convergence des 3 bandelettes. Sa longueur moyenne de 8 à 10 cm, et 5 à 8 cm de calibre.

**d-** Le côlon ascendant : mesure de 12 à 15 cm de long. Son calibre est de 6 cm, il diminue de bas en haut. Le côlon ascendant et son méso sont accolés au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire de fascia de Toldt droit.

**e-** L'angle colique droit : sous hépatique.

**f-** Le côlon transverse : il s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche. Le mésotransverse barre transversalement le cadre péritonéal qu'il divise en 2 étage : sus et sous mésocolique.

**g-** L'angle colique gauche : plus haut et plus profond que l'angle colique droit, sous le diaphragme auquel il est fixé.

**h-** Le côlon descendant : de calibre moyen de 4 à 5 cm décroissant progressivement de haut en bas. Rectiligne et vertical, plaqué contre la paroi lombaire. Accolé au péritoine pariétal postérieur par le fascia de Toldt gauche.

**i-** Le côlon sigmoïde : partie terminale et mobile du côlon, intercalée entre le côlon iliaque et le rectum. Il mesure de 3 à 5 cm de diamètre. Sa longueur est très variable, de 30 à 50 cm, son trajet décrit une courbe rappelant la lettre sigma d'où son nom. Libre, relié à la paroi postérieure par le méso sigmoïde.

### **2-1-6 La vascularisation du côlon :**

**a-** La vascularisation artérielle :

Elle est assurée pour le côlon droit par l'artère mésentérique supérieure, pour le côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure, branches de l'aorte abdominale. Leur collatérales forment une arcade anastomotique le long du bord mésentérique du côlon. L'anastomose entre la colique moyenne (branche de la mésentérique supérieure) et la colique gauche (branche de la mésentérique inférieure) forme l'arcade de Rolian.

**b-** La vascularisation veineuse :

Les veines suivent les artères. Elles se drainent dans le système veineux porte.

**c-** La vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques coliques suivent les pédicules artérioveineux. Ils sont drainés dans 5 groupes

## 2

ganglionnaires successifs :

- le groupe épocolique au contact de la paroi intestinale ;
- le groupe paracolique le long de l'arcade anastomotique ;
- le groupe intermédiaire le long des vaisseaux coliques principaux ;
- le groupe central, péri-aortico-cave, à l'origine des artères mésentériques.

### 2-1-7 L'innervation :

L'innervation dépend du système nerveux autonome (fibres sympathiques et parasympathiques du nerf pneumogastrique). Elle se fait à partir :

- du plexus mésentérique cranial (supérieur) destiné à l'innervation du côlon droit, situé autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.
- plexus mésentérique inférieur destiné à l'innervation du côlon gauche. Situé autour de l'artère mésentérique inférieure.

Entre les 2 plexus, se situe un riche réseau anastomotique : le plexus inter-mésentérique.

Toutes ces fibres nerveuses aboutissent au niveau de la paroi colique au plexus d'Auerbach et Meissner.

### 2-1-8 L'histologie :

La paroi du côlon comprend 4 couches ;

- La séreuse qui constitue le péritoine viscéral.
- La musculuse à deux couches, une couche longitudinale externe (tenia coli), et une couche circulaire interne. Entre les deux couches se situe le plexus d'Auerbach.
- La sous-muqueuse riche en plexus sanguins et lymphatiques, et en cellules lymphocytaires, plasmocytaires, macrophages, éosinophiles. Elle contient le plexus de Meissner.
- La muqueuse est séparée de la précédente par la muscularis mucosae. Sa surface est lisse, sans villosités, marquée seulement par les orifices des glandes de Lieberkühn. L'épithélium de surface et des cryptes est formé par une couche unicellulaire formée d'une part d'entérocytes, d'autre part de cellules caliciformes à mucus et également des cellules endocrines.

## 2-2 LE RECTUM :

### 2-2-1 Généralités :

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il s'étend depuis le côlon sigmoïde auquel il fait suite niveau de la 3<sup>ème</sup> vertèbre sacrée jusqu' à l'orifice anal. Il comprend 2 segments bien distincts tant du point de vue morphologique que topographique :

- Un segment pelvien ou ampoule rectale : réservoir contractile situé dans la cavité sacro coccygienne.
- Un segment périnéal ou canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe.

### 2-2-2 Le rectum pelvien (ampoule rectale):

2-1-1 La disposition topographique de l'ampoule rectale :

Située au dessus du plancher pelvien. C'est un segment qui s'étend depuis la 3<sup>ème</sup> vertèbre sacrée qui correspond au point où les artères hémorroïdales supérieures abordent le rectum. La limite inférieure du rectum pelvien correspond au point où le rectum traverse le releveur de l'anus en décrivant un coude à concavité postérieure pour devenir un canal anal. L'ampoule rectale se moule dans la concavité sacrée.

2-1-2 Les dimensions de l'ampoule rectale :

L'ampoule rectale est longue de 12 à 14 cm, son diamètre est d'environ 6 cm dans le sens transversal et 2 cm dans le sens antéropostérieur.

2-1-3 La configuration externe de l'ampoule rectale :

L'ampoule rectale est un segment dilaté du tube digestif, qui s'élargit progressivement à partir de la

3

jonction rectosigmoïdienne, puis se rétrécit progressivement avant la traversée du releveur de l'anus. Revêtue du péritoine sur la partie supérieure de sa face antérieure et ses faces latérales. Le rectum est dépourvu de péritoine sur toute sa face postérieure et la partie inférieure de toute sa circonférence.

2-1-4 La configuration interne de l'ampoule rectale :

Elle est étudiée surtout par l'endoscopie. Sa muqueuse apparaît lisse de coloration rosée, elle présente une série de plis longitudinaux qui s'effacent lors de l'insufflation, une série de plis transversaux formant les 3 valvules rectales (valvules de Houston).

### **2-2-3 Le segment périnéal (canal anal) :**

Situé à la partie médiane du périnée postérieur, au dessous du plancher des releveurs de l'anus entre les 2 fosses ischio-rectales. Le canal anal s'étend sur un court trajet depuis le diaphragme pelvien des releveurs de l'anus en haut jusqu'à l'orifice anal en bas. Le canal anal a une forme cylindrique, long seulement de 3 cm. Il a un calibre extérieur de 2 à 3 cm. Sa cavité est normalement virtuelle au repos. La configuration interne du canal anal peut être facilement étudiée par anoscopie. Elle varie selon le niveau considéré :

- A sa partie inférieure, le canal anal s'ouvre par l'anus situé approximativement au centre du périnée postérieur. De forme circulaire lorsqu'il est dilaté. Il revêt au repos l'aspect d'une fente antéropostérieure vers laquelle divergent de nombreux plis : les plis radiés de l'anus.
- Plus haut, le revêtement du canal anal est constitué d'un épithélium dermo-papillaire lisse non kératinisant : c'est la muqueuse de Hermann, limitée en haut par la ligne pectinée d'aspect festonné, formée par le bord inférieur des valvules semi-lunaires.
- Encore plus haut, la paroi interne du canal anal est tapissée par une muqueuse de type rectal présentant une série de plis verticaux : colonnes de Morgagni qui s'unissent entre elles en bas pour former des replis à concavité supérieure : valvules semi-lunaires.

### **2-2-4 Les rapports du rectum :**

En avant, la partie haute du rectum est péritonisée sur 7 cm environ : c'est le cul de sac de Douglas. Par l'intermédiaire de ce repli, le rectum entre en rapport avec la vessie chez l'homme, l'utérus et les ovaires chez la femme, ainsi que les éléments digestifs intrapéritonéaux. Plus bas, se trouvent chez l'homme les vésicules séminales et la prostate qui sont séparées de la face antérieure du rectum par l'aponévrose de Denonvilliers ; chez la femme, la cloison rectovaginale est mince et fragile, expliquant l'envahissement fréquent de la filière génitale en cas de tumeur évoluée et de siège antérieur.

En arrière et latéralement, le rectum est entouré par le mésorectum. Entité anatomique et embryologique, il est constitué du tissu cellulograisieux qui entoure les faces latérales et postérieure du rectum sous-péritonéal. Il contient les vaisseaux, les nerfs et les lymphatiques périrectaux. Il est circonscrit par un feuillet : le fascia recti. Il est parfaitement bien individualisé en arrière où il existe un espace de clivage avasculaire entre le mésorectum et l'aponévrose pré-sacrée, jusqu'au plancher des releveurs. Latéralement, ce fascia sépare le mésorectum des parois pelviennes où cheminent les vaisseaux et les plexus autonomes assurant les fonctions sexuelles et urinaires.

## 2-2-5 La vascularisation du rectum :

a- La vascularisation artérielle : elle est assurée par :

- L'artère hémorroïdale supérieure, branche de l'artère mésentérique inférieure, elle vascularise la partie supérieure de l'ampoule rectale.
- L'artère hémorroïdale moyenne, issue de l'artère hypogastrique, elle vascularise la partie latérale de l'ampoule rectale.
- L'artère hémorroïdale inférieure provient de l'artère honteuse interne, elle vascularise le sphincter externe et le canal anal.

b- La vascularisation veineuse :

- La veine hémorroïdale supérieure draine la partie supérieure de l'ampoule rectale, elle se jette de la

4

veine mésentérique inférieure, elle a donc un drainage portal.

- Les veines hémorroïdaires moyenne et inférieure drainent le canal anal, elles rejoignent latéralement les veines hypogastriques, elles ont donc un drainage cave inférieur.

En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave inférieur, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires.

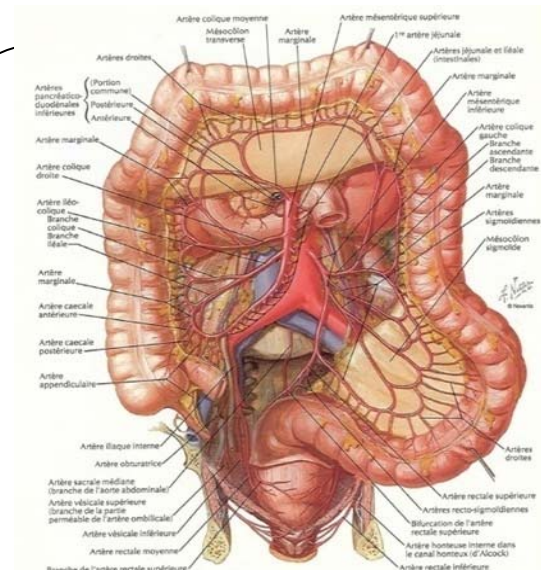
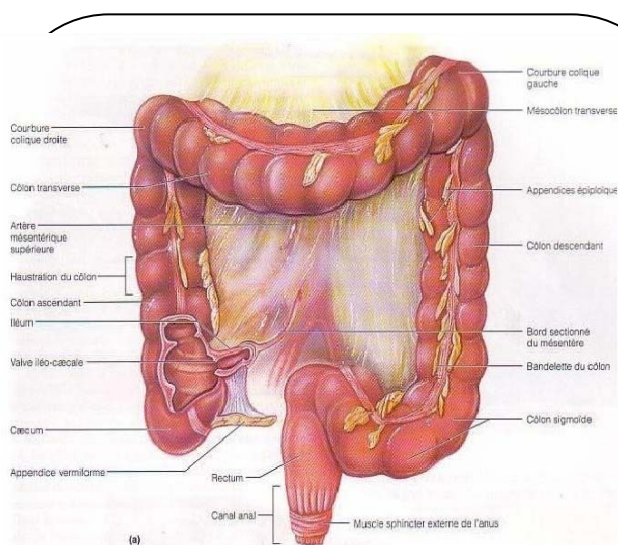
c- La vascularisation lymphatique :

Le drainage lymphatique des 2/3 supérieures du rectum se fait surtout vers le pédicule hémorroïdal supérieur puis vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage. Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située au dessous de la ligne pectinée, se fait dans 3 directions :

- vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur ;
- latéralement, dans le système hémorroïdal moyen, rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions présacrés en dessous des iliaques communes.
- vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds.

## 2-2-6 L'innervation :

L'innervation du sphincter anal est sous le contrôle du système nerveux sympathique et parasympathique hypogastrique qui est commun au rectum, à la vessie et les organes sexuels et dont les nerfs accompagnent les vaisseaux hémorroïdaux supérieurs et moyens et cheminent dans les lames sacro-recto-génito-pubiennes.



**3- ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES CANCERS COLORECTAUX :****3-1 Fréquence des cancers colorectaux :**

Le cancer colorectal occupe le second rang en termes d'incidence dans les pays développés. Il représente la quatrième cause de décès par cancer. On estime à 1227 000 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal diagnostiqués dans le monde chaque année et à 528 000 le nombre de décès attribué à cette pathologie chaque année [1]. Selon le registre et cancer de Batna [2] et Alger, pour l'année 2004 [3], le cancer colorectal se situe à la seconde position chez les deux sexes, après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Les cancers coliques représentent à eux seules 2/3 des cancers colorectaux.

**3-2 Distribution géographique :**

Grâce au développement des registres de cancers à travers le monde, et au développement des méthodes d'épidémiologie descriptive, il est devenu possible de comparer des données d'incidence entre de nombreux pays. Il existe de très fortes variations d'incidence du cancer colorectal entre les différentes régions du monde. L'incidence des cancers colorectaux est la plus élevée (30 à 50/100.000) pour les deux sexes, dans les régions d'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), Australie, Nouvelle Zélande et plus récemment au Japon. L'incidence la plus faible se rencontre en Asie dans des pays comme l'Inde et la Thaïlande, en Amérique du Sud, en Afrique (< 10/100000) [4]. Les pays d'Europe se situent à un niveau de risque intermédiaire (15-40/100.000) [5]. Les incidences les plus élevées se rencontrent au Luxembourg, en Irlande et au Danemark, et les plus basses dans les pays du sud comme la Grèce, l'Espagne, le Portugal et les pays de l'Europe de l'est [6].

Dans les pays où le risque est élevé, l'incidence peut varier entre différentes régions et différentes communautés, par exemple, l'incidence très élevée en Nouvelle Zélande ne concerne que la population non Maori. Au Etats-Unis le risque est plus élevé chez les femmes noires que chez les femmes blanches [7]. Les variations géographiques d'incidence du cancer colorectal peuvent être expliquées par des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement. Deux types d'observations plaident en faveur de l'intervention des facteurs environnementaux en particuliers alimentaires dans la survenue des cancers colorectaux. La première observation concerne l'incidence très basse des cancers colorectaux dans certaines communautés au régime alimentaire très particuliers comme les Mormons aux États-Unis. La deuxième observation concerne les sujets migrants d'un pays à risque faible vers un pays à risque élevé, ces derniers acquièrent le risque du pays d'accueil dès la deuxième génération. C'est ainsi que l'incidence du cancer colorectal chez les Japonais de l'île d'Hawaï s'est considérablement accrue par rapport à l'incidence du pays d'origine. Pour les Japonais de l'île d'Hawaï une seule génération a suffi pour que le taux de cancer colique atteigne celui des Caucasiens. En fait sur cette île, les hommes Japonais ont maintenant un taux plus élevé de cancers colorectaux que les hommes caucasiens [8]. Ces observations ont poussé certains auteurs à évoquer une susceptibilité génétique particulière des Japonais aux facteurs alimentaires. Les variations géographiques d'incidence sont surtout marquées pour le cancer du côlon, l'incidence du cancer du rectum est moins contrastée, en effet le risque du cancer du rectum dans les pays de l'Amérique du Nord est partagé par certains pays d'Europe du Nord

comme le Danemark, Angleterre, Ecosse. Certains pays de l'Europe de l'Est comme la Tchéquie, la Slovaquie, la Hongrie. Certaines provinces du nord de l'Italie (Trieste) et la région est de la France (Côte d'Or, Bas Rhin).

### **3-3 L'âge et le sexe :**

Le cancer du colorectal est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6 % [9]. L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes [10]. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme [10].

On note une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 [9]. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme, secondaire à une

6

fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde [10].

### **3-4 Détermination des groupes à risque :**

Dans la population générale on identifie trois niveaux de risque :

#### **3-4-1 les sujets à risque moyen :**

Ce sont des sujets appartenant à la population générale sans antécédents de cancers colorectaux ou d'autres cancers favorisant dont l'âge est supérieur à 50 ans.

#### **3-4-2 Les sujets à risque élevé :**

##### **2-4-2-1 Parents au premier degré des sujets atteints d'un cancer colorectal :**

Parmi les sujets à risque élevé, le groupe le plus important numériquement est celui des apparentés au premier degré (père, mère, sœurs, frères, enfants) des sujets atteints d'un cancer colorectal. Cet antécédent est retrouvé chez 15 % à 20 % des sujets atteints d'un cancer colorectal contre 7 % à 10 % chez les témoins dans la plupart des études [11]. Le risque est d'autant plus élevé que le parent porteur du cancer colorectal était plus jeune au moment du diagnostic. Le risque dépend également du nombre d'apparentés atteints.

##### **2-4-2-2 Sujets aux antécédents familiaux d'adénome colorectal :**

Le risque de cancer colorectal en cas d'antécédents familiaux d'adénome, et notamment d'adénomes à risque de transformation maligne, est moins étayé dans la littérature que ne l'est le risque associé aux antécédents familiaux de cancer. Dans une étude française récente [12], une coloscopie était proposée de façon prospective aux apparentés au premier degré de patients chez qui un gros adénome venait d'être détecté par rapport à une population de témoins, le risque de cancer et de gros adénomes était de 2,3 chez les apparentés au premier degré de sujets atteints d'adénomes de plus de 1 cm. Il n'était pas augmenté chez les apparentés de sujets atteints de petits adénomes. Cette étude et d'autres soulignent que les apparentés du premier degré de patients atteints d'adénome à risque de transformation maligne doivent bénéficier de la même prise en charge que les apparentés au premier degré de patients atteints d'un cancer colorectal.

##### **3-4-2-3 Sujets aux antécédents personnels de tumeurs colorectales :**

Chez les sujets atteints d'adénomes colorectaux, le risque de cancer colorectal dépend des caractéristiques des adénomes découverts initialement. Le risque de cancer colorectal a été mesuré dans une cohorte de 1618 sujets suivis jusqu'à 30 ans après l'exérèse de l'adénome rectal [13]. Le risque de cancer colorectal est élevé, multiplié par 3,6 chez les sujets atteints d'adénome avec structures villosités ou de plus de 1 cm de diamètre, et multiplié par 6,6 si ces adénomes sont multiples. Par contre chez les sujets atteints de un ou plusieurs adénomes de moins de 1 cm de diamètre, le risque de cancer colorectal ne diffère pas significativement de celui de la population générale, il est de 0,5. Les sujets traités pour un cancer colorectal constituent également un groupe à risque élevé de cancer colorectal métachrone.



3-4-2-4 Sujets aux antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin :

1 % à 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux observés dans la population générale, compliquent une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn). Le cancer colorectal survient 15 ans à 20 ans plus tôt que le cancer sporadique.

3-4-2-4-1 La rectocolite hémorragique :

Le risque élevé de cancer colorectal dans la rectocolite hémorragique est connu depuis longtemps. Il est diversement estimé selon les études. Cela tient au fait qu'il est lié à l'étendue de la rectocolite hémorragique, son ancienneté et l'âge au moment du diagnostic. Après 7 à 10 années d'évolution, le risque de cancer colorectal augmente de 0,5% à 1% chaque année [14]. Après 35 ans d'évolution, le taux cumulé de risque de cancer se situe entre 21% et 33% selon les études. Il atteint de 40 à 43% si la pancolite a été diagnostiquée avant l'âge de 15 ans. Dans une étude de cohorte [15], le risque de cancer

7

colorectal était multiplié par 14,8 en cas de pancolite, par 2,8 en cas de colite limitée au côlon gauche et n'était pas augmenté dans les formes rectales.

3-4-2-4-2 La maladie de Crohn :

Le risque de cancer colorectal chez les patients atteints de maladie de Crohn à longterm était considéré comme nettement inférieur à celui rencontré dans la rectocolite hémorragique. Comme pour la rectocolite hémorragique, la durée d'évolution de la maladie de Crohn, son étendue colique et l'absence de résection colique, interviennent de manière significative dans la survenue du cancer colorectal. Un antécédent familial de cancer colorectal augmente également le risque de survenue d'un cancer colorectal au cours de la maladie de Crohn.

**3-4-3 Sujets à risque très élevé :**

Si la plupart des cancers colorectaux sont sporadiques, environ 2 % à 5 % d'entre eux surviennent dans le cadre d'une prédisposition génétique majeure. Il s'agit de maladies héréditaires dont la transmission est autosomique dominante, à forte pénétrance et à expressivité variable. Actuellement deux maladies associées aux gènes majeurs de susceptibilité au cancer colorectal ont été identifiées :

3-4-3-1 La polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Cette maladie est caractérisée par le développement surtout après la puberté de plusieurs centaines de polypes adénomateux tapissant la muqueuse intestinale. Elle est associée à un risque accru de tumeurs du duodénum, de l'ampoule de Vater mais également de tumeurs du jéjunum et de l'iléon ainsi que plus exceptionnellement d'hépatoblastome et de cancer de la thyroïde. La présence de polypes fundiques est fréquente. Il s'agit de polypes glandulo-kystiques qui classiquement ne dégèrent pas. Des tumeurs desmoïdes surviennent chez environ 15% des malades. La PAF est souvent associée à une hyperplasie de l'épithélium pigmenté de la rétine.

La polypose atténuée est caractérisée par un moindre nombre d'adénome, en règle inférieur à 100 et un âge de diagnostic plus tardif et un risque de transformation maligne différé d'autant. La PAF est un syndrome autosomique dominant mais dans 20 à 30% des cas, cette affection survient de novo (nouvelle mutation). Ce syndrome est observé chez 1/8300 à 1/ 14025 naissances vivantes [16]. Le risque de cancer colique est proche de 100% à l'âge de 50 ans pour les sujets non pris en charge. L'âge moyen du cancer est 39 ans [16]. Ce syndrome représente moins de 1% de l'ensemble des cancers coliques [16].

3-4-3-2 Hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) :

Il représente la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires. Il est dû dans 70% des cas à des mutations constitutionnelles d'un gène appartenant à la famille MMR. Ces gènes codent pour des protéines assurant la réparation de l'ADN. Les cellules tumorales présentent alors un phénotype particulier appelé micro satellite instability (MSI) détecté par génotypage de l'ADN tumoral. Les patients

porteurs d'une altération d'un gène MMR ont un risque élevé de développer des cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'intestin grêle de l'urothélium (spectre tumoral étroit), et un risque modéré de cancers de l'ovaire, de l'estomac et de l'épithélium des voies biliaires (spectre tumoral large).

Les syndromes HNPCC posent le problème de leur reconnaissance parmi les cancers colorectaux sporadiques. Il n'y a pas en effet de tableau spécifique du syndrome HNPCC. Il existe, cependant des éléments évocateur : le caractère familial du cancer colorectal, l'âge précoce de survenue (avant l'âge de 50 ans), le caractère multifocal du cancer colorectal, la localisation à droite, l'association à d'autres tumeurs (en particuliers l'endomètre et les tumeurs urothéliales).

Le diagnostic clinique du syndrome HNPCC repose sur les critères d'Amsterdam I (1991):

- 3 parents au moins sont atteints d'un cancer colorectal, dont un diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- 1 sujet atteint est parent au premier degré des deux autres.
- 2 générations successives sont atteintes.

8

Beaucoup d'auteurs ont critiqué la trop grande rigueur et le caractère restrictif des critères d'Amsterdam I qui excluent par exemple les familles avec localisations endométriales ou les familles de petite taille des sociétés occidentales où la probabilité de diagnostiquer au moins trois porteurs de cancer colorectal est devenue faible pour ces cas. En 1999, les critères d'Amsterdam I ont été élargis pour intégrer d'autres tumeurs extracoliques et réduire le nombre d'apparentés à 2 minimum au lieu de 3, c'est les critères d'Amsterdam II [17].

#### 4- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

##### 4-1 - LES FORMES HISTOLOGIQUES DES CANCERS COLORECTAUX PRIMITIFS :

###### 4-1-1- LES ADENOCARCINOMES:

Les adénocarcinomes constituent l'immense majorité des cancers colorectaux, ils représentent 95% des cas. Ils compliquent un adénome dans 60% à 80% des cas [18]

###### 4-1-1-1 Les aspects macroscopiques :

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

###### a- La forme ulcéro-infiltrante :

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65 %). Elle a un aspect stéréotypé : de façon schématique, elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux.

Lorsque les deux bourrelets latéraux d'extension se rejoignent, ils se soudent puis s'ulcèrent et constituent ainsi la virole qui rétrécit nettement le côlon. A la palpation l'ulcération est dure. A la coupe, le cancer est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotiques et abcédées, assez bien limitée latéralement. Elle envahit la paroi intestinale plus au moins profondément, en particulier la musculuse qui peut être dépassée infiltrant le méso. Cette forme macroscopique est surtout fréquente dans le côlon gauche.

###### b- La forme végétante :

C'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. Elle réalise un bourgeon, souvent, mais peu ulcérée en surface. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre. Cet aspect macroscopique, est surtout fréquent dans le côlon droit, il entraîne rarement une sténose. Elle se manifeste surtout par un saignement. La forme végétante pure représente environ 25 % des formes macroscopiques.

###### c- La forme infiltrante pure (linite plastique) :

La forme primitive est exceptionnelle, elle est le plus souvent secondaire à une linite gastrique. Elle épaisit et rigidifie la paroi colique comme une linite plastique gastrique. Cette forme macroscopique se



**Adénocarcinome colique**

voit essentiellement au niveau du rectum (50%), les autres localisations sont coliques, surtout le côlon gauche.

**d-** Les petits cancers :

Sont en général polypoïdes, exceptionnellement vermiforme, sessiles, en faible relief sur la muqueuse.

Il faut rappeler que le carcinome est souvent entouré de polypes adénomateux (20 à 30 %).

#### **4-1-1-2 Les aspects histologiques :**

Les adénocarcinomes se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. On distingue la forme histologique courante, et les formes histologiques particulières.

##### **4-1-1-2-1 La forme histologique courante :**

Il s'agit adénocarcinome lieberkühnien plus au moins différencié. En effet, selon les caractères

9

d'organisation des cellules tumorales, et selon le degré de mucosécrétion, on les classe :

**a-** L'adénocarcinome bien différencié (70 % à 75%) :

Caractérisé par une structure glandulaire avec des tubes réguliers, bordés par un revêtement fait de cellules cylindriques à noyau uniforme en taille et en forme. La polarité cellulaire est bien visible. L'épithélium glandulaire reste unistratifié. La mucosécrétion est conservée ou diminuée. Un stroma réaction, fibro-vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération tumorale.

**b-** L'adénocarcinome moyennement différencié (10 %) :

Caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses. On note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribriformes. Polarité cellulaire peu nette ou absente.

**c-** L'adénocarcinome peu ou indifférencié (5 %) :

Caractérisé par de très rares tubes glandulaires très irréguliers. Au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées. La sécrétion de mucus mise en évidence par les colorations periodic acid schiff (PAS), très minime.

##### **4-1-1-2-2 Les formes histologiques particulières :**

**a-** L'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) :

Les plus fréquents après le carcinome lieberkühnien, représentent environ 10 % à 15 % des adénocarcinomes. Ils sont faits de larges plages de substance mucoïde pâle. En effet, plus de 50 % de la surface de la coupe est constituée par de la mucine. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde. Sur le plan histologique, les cellules tumorales forment soit des tubes glandulaires distendus plus au moins fréquents parfois rompus dans les larges plages de mucus, soit des amas, soit des travées. Il peut y avoir des cellules en bague à chaton mais elles ne sont pas majoritaires.

**b-** Carcinomes à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques) :

Sont rares, représentent environ 04 % des adénocarcinomes. Plus de 50 % des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intra-cytoplasmique. Cette forme histologique est caractéristique des limites plastiques primitives. Ils infiltrent toute la paroi sous forme de cellules en bague à chaton et/ou de cellules indifférenciées, épargnant relativement la muqueuse ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies. Elle est donc découverte à un stade souvent avancé. Ils infiltrent et épaississent toute la paroi rectale et/ou colique, et s'étendent au delà de la séreuse ou de la graisse périrectale sous forme de lymphangite carcinomateuse entraînant un blindage pelvien, et une fixité du rectum. Ils diffusent au péritoine et aux ganglions pelviens, mais ne donnent qu'occasionnellement des métastases hépatiques.

Cette forme particulièrement fréquente chez les sujets jeunes, débute rarement sur un adénome pré-existant, elle semble liée à des facteurs étiologiques différents des autres formes histologiques. Le pronostic des carcinomes à cellules en bague à chaton (forme à sécrétion intra-cellulaire) semble plus mauvais que celui des autres adénocarcinomes (forme à sécrétion extra-cellulaire).

**c-** L'adénocarcinome à cellules claires :

Quelques cas seulement, ont été décrits. Ils ressemblent aux adénocarcinomes à cellules claires du rein (tumeur de Grawitz). Les cellules néoplasiques contiennent du glycogène. Elles expriment souvent l'antigène carcinoembryonnaire. Le nombre de cas décrits est trop peu important pour permettre une évaluation pronostique.

**d- Carcinome adénosquameux (carcinome malpighien) :**

Ce sont des adénocarcinomes contenant de nombreux foyers malpighiens. Ils sont probablement secondaires à l'évolution d'une métaplasie malpighienne dans les polypes. Ils sont exceptionnels. Le pronostic est également moins bon que celui de l'adénocarcinome dans sa forme courante.

#### **4-1-1-3 Les voies de dissémination :**

##### **4-1-1-3-1- L'extension locorégionale :**

Le carcinome progresse localement en envahissant les différentes couches de la paroi colorectale. Il

10

s'étend plutôt de manière circonférentielle responsable de sténose obstructive, que sur le plan longitudinale. Son extension à travers les diverses couches de la paroi colorectale, permet de distinguer :

**a- Le cancer in situ ou intra épithéliale :**

Caractérisé par l'apparition de structures cribriformes et de glandes adossées sans interposition de chorion. Il n'y a pas de rupture de la basale épithéliale. Ce stade est très difficile à distinguer d'une dysplasie sévère.

**b- Le cancer intra muqueux :**

Le caractère néoplasique de la lésion est clair car il y a rupture de la basale épithéliale et envahissement du chorion mais sans envahissement de la musculaire muqueuse. Dans le côlon et le rectum, les lymphatiques sont très peu nombreux dans le chorion. La probabilité de métastases ganglionnaires est nulle à ce stade. L'adénocarcinome intra-épithélial et intra-muqueux sont confondus dans la classification TNM en un seul stade (tumeur in situ).

**c- L'extension à la sous muqueuse :**

Après franchissement de la musculaire-muqueuse, le foyer carcinomateux s'étend progressivement en profondeur dans la paroi colorectale. On parle de cancer invasif. L'infiltration carcinomateuse est précédée d'une stroma-réaction scléreuse. A ce stade, la malignité est évidente macroscopiquement. Le risque métastatique est d'environ 4 sauf pour les formes indifférenciées où le risque est plus élevé [19].

**d- L'extension à la musculature :**

Si la tumeur ne dépasse pas la limite externe de la couche musculature externe, le risque métastatique est d'environ 10 %. Si cette limite est dépassée, il passe à 60 % [19].

La propagation microscopique intrapariétale au dessus et au dessous de la tumeur se fait surtout dans la sous muqueuse. L'extension distale intramurale au dessous du pôle inférieure de la tumeur, est rarement supérieure à 2cm. Pour les tumeurs rectales, cette propagation microscopique distale peut s'observer dans le mésorectum jusqu'à 3 à 4cm au-delà du pôle inférieur de la tumeur sans extension tumorale pariétale avec présence d'emboles tumoraux lymphatiques ou des ganglions envahis. Cette dissémination mésorectale distale est observée dans 10 % à 20 % des cas et justifie actuellement l'exérèse de la totalité du mésorectum [20]. La propagation latérale des tumeurs rectales vers les parois pelvienne, s'observe surtout pour les tumeurs du bas rectum.

La présence d'emboles tumoraux dans les veines ou les lymphatiques péri-tumoraux est retrouvée microscopiquement dans près de 50 % des cas [21]. L'envahissement endovasculaire péri-tumoral microscopique (présence d'emboles tumoraux) est un type de progression lié au stade de la tumeur et à son degré de différenciation.

L'extension locale peut se faire également le long des nerfs. L'engainement périnerveux en est le reflet histologique. On le retrouve dans 30 % à 60 % [22] des pièces d'exérèse.

L'extension régionale se fait vers le péritoine et aux organes de voisinage, elle se fait par contiguïté de

proche en proche, mais aussi par des greffes à distance. L'envahissement ou l'adhérence macroscopique à un organe de voisinage correspond dans 50 % à 75 % des cas à un envahissement tumoral histologique [23]. En fonction de sa localisation, le cancer colorectal peut envahir différents organes de voisinages.

#### **4-1-1-3-2 L'extension lymphatique :**

Elle se produit à partir du moment où la tumeur a atteint la sous muqueuse. Elle suit généralement les relais ganglionnaires successifs. Les métastases peuvent aussi bien se trouver dans les petits ganglions (inférieur à 0,5 cm) que dans les gros ganglions. La recherche ganglionnaire dans la pièce d'exérèse doit être soignée. On peut utiliser des méthodes de dissolution de la graisse qui facilitent le repérage des ganglions. Ces méthodes sont cependant longues et coûteuses et ont un rendement discutable. Le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés, doit être précisé dans le compte rendu histologique en raison de son importance pronostique.

L'évaluation du stade ganglionnaire d'un cancer colorectal nécessite l'examen d'au moins 12 ganglions par pièce opératoire. L'extension lymphatique du cancer du rectum se fait tout d'abord dans les ganglions péirectaux juxtatumoraux, puis de proche en proche vers les ganglions intermédiaires, puis

11

ceux situés à l'origine des pédicules vasculaires. Il n'y a que de rares exceptions à cette règle, lorsqu'il existe une voie lymphatique aberrante reliant directement l'ampoule rectale à l'artère mésentérique inférieure. Cet envahissement dit en "saut de puce" se rencontre dans 2 % à 4 % [23]. Cette extension lymphatique est liée au degré d'infiltration pariétale de la tumeur, mais aussi au degré de différenciation, les formes peu différenciées métastasent précocement.

L'extension lymphatique du cancer du côlon comme pour le cancer du rectum se fait de proche en proche sans saut de relais, intéressant d'abord les ganglions épicoliques et paracoliques, puis les ganglions intermédiaires et les ganglions principaux.

#### **4-1-1-3-3 Métastases hématogènes :**

Au stade tardif de l'évolution du cancer colorectal, les cellules malignes génétiquement instables accumulent les mutations et certains clones acquièrent la capacité de métastaser. Près du tiers des patients présentent des métastases décelables lors du diagnostic des cancers colorectaux. Le foie est le principal site métastatique. Les métastases hépatiques sont présentes dans 15 % à 20 % au moment du diagnostic de la tumeur primitive. 73 % des premières métastases sont isolées au niveau du foie [24]. Le lobe droit est plus souvent envahi que le lobe gauche.

Les métastases pulmonaires synchrones isolées sont observées dans moins de 1%. Les autres localisations métastatiques sont plus tardives et plus rares. En fait, seulement 5% des patients présentent des métastases autres (osseuses, cérébrales, surrenaliennes etc.). Le risque de survenue de métastases est corrélé au degré d'infiltration pariétale : 24 % quand la musculature n'est pas dépassée contre 46 % lorsqu'elle est dépassée [25], au degré de différenciation : 23 % quand la tumeur est bien différenciée contre 56 % quand celle-ci est peu différenciée [25], à la présence d'adénopathies : les adénopathies sont trois fois plus fréquentes dans le cas de présence de métastases [24], à l'existence d'embolies intravasculaires : 47 % lorsqu'il existe des embolies contre 27 % dans le cas contraire [24].

#### **4-1-1-3-4 L'envahissement veineux :**

Seul l'envahissement des veines extramuraux ayant une couche musculaire continue doit être pris en compte. La présence d'embolies tumorales dans la lumière des veines extramuraux expose à une dissémination métastatique viscérale.

#### **4-1-1-4 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux :**

L'extension intrapariétale de la tumeur et l'existence de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants. Ceci a donné lieu à plusieurs classifications histopronostiques. Celle de Dukes pour les cancers du rectum et transposée par Simpson pour le côlon,

est la plus simple et la plus ancienne (1932). La classification proposée par Astler-Coller en 1954 a l'avantage de séparer l'infiltration pariétale de l'envahissement ganglionnaire qui ne sont pas toujours liés entre eux. La classification la plus récente est celle proposée par l'UICC (l'Union International Contre le Cancer). C'est la classification TNM. La classification TNM est la classification qui précise au mieux l'envahissement pariétal et ganglionnaire. Elle est indiscutablement la meilleure classification histopronostique. Elle fait l'objet d'un consensus international et est sensiblement identique dans tous les segments du tube digestif. La classification TNM est la classification recommandée actuellement en pratique par les sociétés savantes.

#### La classification de Dukes

Stade A	atteinte de la muqueuse, ou de la sous-muqueuse ou de la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse.
Stade B	Atteinte transpariétale au-delà de sous-séreuse.
Stade C	Envahissement ganglionnaire.
Stade D	Métastase viscérale.

#### 12

La classification internationale TNM de l'UICC de l'année 2002.

Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale 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 musculuse sans la dépasser.
T3	Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse, la sous séreuse, La séreuse ou la graisse péricolique non péritonisé.
T4	Atteinte de la cavité péritonéale à travers de la séreuse ou extension par contigüité à un organe de voisinage à travers la séreuse.

#### Ganglions régionaux (N : node)

N0	Absence de métastases ganglionnaire régionale.
N1	Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).
N2	Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable.

#### Métastases (M : Metastasis)

M0	Absence de métastases.
M1	Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques Communs est considérée comme M1)
Mx	Statut métastatique méconnu.

#### Regroupement par stades

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Stade I	T1-T2	N0	M0 (Dukes A)
Stade II	T3-T4	N0	M0 (Dukes B)
Stade III	Quel que soit le T	N1 à N3	M0 (Dukes C)
Stade IV	Quel que soit le T	Quel que soit le N	M1 (Dukes D)

#### 4-1-2 LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH):

Les LMNH primitifs colorectaux sont beaucoup plus rares que les adénocarcinomes de même localisation. Les localisations rectales sont exceptionnelles et les localisations dans le côlon sont rares, ils représentent environ 2 % de l'ensemble des cancers primitifs coliques [10].

Les LMNH primitifs du côlon et du rectum, comme ceux du reste du tube digestif, peuvent se développer à partir des lymphocytes B ou T définissant les lymphomes du MALT B ou T. Cependant, on note une nette prédominance des lymphomes B qui représentent environ 90 % des cas, essentiellement de type IgM synthétisant le plus souvent les chaînes légères kappa ou lambda.

#### **4-1-2-1 les aspects macroscopiques :**

Sur le plan macroscopique, parmi Les LMNH primitifs B on distingue :

**a-** Le lymphome malin primitif du tube digestif de type occidental :

Il est caractérisé par leur topographie généralement segmentaire. Ils se voient à tout âge, surtout entre 40 ans et 60 ans, deux fois plus souvent chez l'homme. Souvent, sont des tumeurs uniques, parfois multiples sur un ou plusieurs segments du tube digestif. Le côlon et le rectum représentent 5 % de l'ensemble des localisations du tube digestif qui sont dominées par la localisation gastrique (60 %). Dans le côlon, c'est la région cœcale qui est le plus fréquemment atteinte souvent en association avec l'iléon. En effet la localisation iléocœcale est assez fréquente (10 % à 20 %). En revanche, les localisations

13

sigmoïdorectales et appendiculaires isolées, sont rares.

Au niveau du côlon et le rectum, l'aspect macroscopique le plus fréquent, est celui d'une masse ulcérée et infiltrante, volumineuse, unifocale et circonscrite. Parfois il s'agit d'une masse d'aspect polypoïde. La polypose lymphomateuse digestive qui est une entité à part, peut avoir une localisation colorectale caractérisée par de multiples tumeurs polypoïdes disséminées le long du côlon et du rectum, surtout au niveau du cæcum.

Son évolution reste longtemps locorégionale avec atteinte précoce des ganglions de drainage. En revanche, les atteintes à distance, du foie, du cavum, de la moelle osseuse, des méninges, du système nerveux central, ne s'observent que dans 30 % des cas.

**b-** Les lymphomes de type méditerranéen :

Représentés essentiellement par la maladie des chaînes lourdes alpha. Ils correspondent à une entité anatomo-clinique décrite autour du pourtour méditerranéen notamment dans sa rive sud, favorisés par les conditions d'hygiène insuffisantes. Ils sont caractérisés par une prolifération diffuse du système lymphoïde B qui touche essentiellement le grêle, plus rarement le côlon ou l'estomac, sans laisser d'intervalle de muqueuse saine. Atteint surtout des sujets jeunes entre 15 et 35 ans. La localisation colorectale est rare, parfois isolée. La maladie touche essentiellement le duodéno-jéjunum. L'atteinte est diffuse à un segment intestinal plus au moins long. L'aspect macroscopique le plus fréquent est un épaissement global de la muqueuse avec disparition des plissements. Dans quelques cas, il existe des nodules multiples, plus rarement une véritable tumeur, les ganglions satellites sont presque toujours d'aspect tumoral.

#### **4-1-2-2 Les aspects microscopiques :**

Sur le plan histologique, les particularités cliniques et immunohistochimiques des lymphomes primitif du tube digestif, ont conduit les pathologistes, en particulier Isaacson [26], à proposer une classification à valeur histopronostique.

Classification histopathologique des lymphomes gastro-intestinaux (d'après Isaacson PG)

Phénotype B
Lymphome B de faible degré de malignité: -de type occidental (focalisé) -de type méditerranéen (extensif): maladie des chaînes alpha essentiellement.

Lymphome B du MALT de haut grade de malignité avec ou sans composant de faible degré de malignité incluant : -lymphome centroblastique. -lymphome immunoblastique. -lymphome à grandes cellules anaplasiques.
Lymphome centrocytique = polypose lymphomateuse digestive.
Lymphome de Burkitt ou de type Burkitt.
Autre types (équivalant aux lymphomes ganglionnaires)
Phénotype T
Lymphome T associé (AETL) à une entéropathie.
Lymphome T non associés à une entéropathie.

#### 4-1-3 LES TUMEURS CARCINOÏDES :

Les tumeurs carcinoïdes digestives sont les tumeurs endocrines les plus fréquentes. En effet, 74 % des tumeurs carcinoïdes sont de siège digestif [27]. Cependant, elles ne représentent que 1,5 % des cancers digestifs. Les tumeurs carcinoïdes digestives sont dominées par la localisation appendiculaire (40%) [28] suivie par la localisation rectale (27%) [29]. Par contre, elles sont relativement très rares (0,3%) au niveau du côlon.

14

Sur le plan histologique, le caractère endocrine de la prolifération tumorale se traduit essentiellement par l'architecture tumorale qui associe à une riche vascularisation de type capillaire, un agencement particulier des cellules le plus souvent disposées en massifs ou en travées à bord nets. Les cellules les plus périphériques, volontiers arrangées en palissades. On distingue cinq types architecturaux : type A dit insulaire (massifs cellulaires pleins de taille variable) ; type B dit trabiculaire (travées cellulaires étroites dans un stroma plus au moins abondant) ; type C dit Glandulaire (lumière glanduliformes au sein de massifs cellulaires avec parfois sécrétion de mucines ; type D dit indifférencié ; type E dit formes mixtes associant les aspects architecturaux précédents.

Sur la plan cytologique, les cellules sont régulières, les noyaux ronds et réguliers, les mitoses sont rares, le cytoplasme abondant renfermant des granules sécrétoire mal visibles sur les colorations usuelles mais révélées par les techniques d'argentation.

L'étude en immunohistochimie montre que les tumeurs carcinoïdes possèdent en commun, outre leur morphologie, le fait d'exprimer au moins un des marqueurs endocrines généraux (Chromogranine A, neuron spécifique enalase, synaptophysine, leu 7, etc.). Les tumeurs carcinoïdes sont parfois discordantes pour l'expression des différents marqueurs endocrines généraux, mais la positivité de l'un d'entre eux, permet d'affirmer le caractère endocrine de la tumeur. La chromogranine A est le marqueur le plus performant, à degré moindre le neuron spécifique enalase (NSE). Actuellement, c'est l'immunohistochimie qui permet le plus souvent de les classer selon l'expression prédominante mise en évidence. En cas d'expression nulle ou faibles, la microscopie électronique peut contribuer à l'identification des cellules.

Mais une partie des tumeurs carcinoïdes reste indéterminée.

Sur le plan clinique, le syndrome carcinoïde est rare dans les tumeurs carcinoïdes coliques (<5%) et exceptionnel dans les localisations rectales.

L'histopronostic de ces tumeurs est difficile à évaluer par manque de critères objectifs. En effet des tumeurs d'allure bénignes peuvent être associées à des métastases synchrones ou différées. A l'inverse un certain degré d'atypies cytonucléaires est possible sans que la tumeur ait un comportement plus malin.

#### 4-1-4 LES MELANOMES MALINS :

Les mélanomes malins représentent 0,1 % des cancers rectaux et 2,5% des mélanomes [30, 31]. C'est la localisation la plus fréquente après la peau et l'œil. L'incidence serait plus élevée chez la femme. Il s'agit d'une prolifération tumorale des mélanocytes. A l'état physiologique, les mélanocytes sont présents au niveau de la peau de la marge anale, les zones transitionnelles et malpighiennes sous pectinéales du



canal anal. Les mélanocytes sont classiquement absents de la muqueuse rectale. Les exceptionnelles localisations rectales des mélanomes malins s'expliqueraient soit par la présence de zones de métaplasie comportant des mélanocytes, soit par la migration sous muqueuse d'une lésion primitivement située dans le canal anal.

Sur le plan macroscopique, ils prennent le plus souvent un aspect polypoïde, bosselé, érodé, rarement ulcéré. Leur taille est variée. Ils peuvent être également nodulaires ou sessiles. Sa couleur varie du bleu sombre au noir ce qui explique la confusion possible avec une thrombose hémorroïdaire. Mais les formes atypiques ne sont pas rares. En effet, 30 % des mélanomes malins rectaux ne sont pas pigmentés (achromiques), le diagnostic différentiel avec une autre tumeur rectale peut être alors difficile y compris au plan histologique en l'absence d'étude immunohistochimique ou de coloration de Fantana-Masson, spécifique des mélanocytes.

Sur le plan microscopique, l'examen histologique montre une prolifération tumorale composée de nombreuses cellules cubo-cylindriques ou fusiformes, parfois géantes, souvent polymorphes. Cellule à cytoplasme abondant centré par un gros noyau vésiculeux, il contient un pigment d'abondance variable révélé par la réaction de Fantana-Masson spécifique des mélanocytes. L'étude en immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic en particulier dans les formes achromiques, montrant une prolifération tumorale vimentine positive, S100 positive, et HMB 45 positive.

## 15

L'histopronostic repose sur l'extension en profondeur de la tumeur dans la paroi intestinale, d'où l'indice de Breslow, c'est-à-dire la distance à l'examen histologique des cellules malignes mélanocytaires les plus superficielles et les plus profondes. Les tumeurs de plus de 2 mm d'épaisseur ont une évolution très défavorable. Les métastases sont extrêmement fréquentes et très précoces. La dissémination se fait par voie lymphatique et/ou sanguine. Il existe un envahissement ganglionnaire ou des métastases dès le diagnostic dans respectivement 15% à 41% des cas et 22% à 25% des cas [32, 33]. Les métastases ganglionnaires sont d'abord inguinales (canal anal), puis iliaques internes et mésentériques inférieures. Les métastases viscérales sont surtout hépatiques et pulmonaires. Le pronostic des mélanomes malins anorectaux est effroyable, la médiane de survie est de 13 à 19 mois, et la survie à 5 ans varie selon les séries de 0 à 15 % [32, 33, 34].

### **4-1-5 LES SARCOMES COLORECTAUX :**

Les sarcomes sont des tumeurs d'origine mésenchymateuse, c'est-à-dire, des tumeurs qui se développent à partir du tissu conjonctif embryonnaire. Il existe un certain nombre de variétés suivant le type de cellule qui est à l'origine de la dégénérescence maligne.

Les sarcomes colorectaux sont représentés essentiellement par les léiomyosarcomes (prolifération tumorale maligne faite de cellules musculaires lisse), les autres variétés histologiques sont tout à fait exceptionnelles. Les sarcomes colorectaux sont exceptionnels. Ces tumeurs se voient plus fréquemment au niveau du rectum où elles représentent 0,09 % des cancers rectaux primitifs. Au niveau du rectum, le léiomyosarcome se localise le plus souvent au niveau du bas rectum (70 % des cas).

Sur le plan macroscopique, la tumeur se présente sous forme d'une masse sous muqueuse qui a tendance à se développer dans la lumière rectale. Une ulcération est retrouvée dans 40 % des cas. Il s'agit généralement de tumeur bien limitée qui incite à la simple énucléation alors que celle-ci est bien présente une tranche de section dont l'aspect macroscopique est difficile à différencier de celui d'un léiomyome (tumeur bénigne qui se développe au dépend du tissu musculaire lisse). Le léiomyosarcome se présente sous forme d'une formation multinodulaire (nodules de taille variable) de consistance ferme ou élastique, et plus rarement molle ou friable. De coloration blanc-rosé, elle est le siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques qui confère à la tranche un aspect marbré.

Sur le plan microscopique, il s'agit d'une prolifération néoplasique faite de cellules à noyau fusiformes dont les extrémités sont arrondies. Les éléments cellulaires sont disposés en faisceaux avec parfois des agencements vaguement palissadiques des noyaux. On y retrouve des cellules monstrueuses et de nombreuses images de mitoses typiques et atypiques. L'index mitotique élevé constitue un critère

important pour le diagnostic de malignité de ces tumeurs. La trame réticulaire faite de fibres disposées parallèlement aux axes des noyaux cellulaires, permet de faire le diagnostic différentiel avec un fibrosarcome. La tumeur est souvent le siège d'une vascularisation de type lacunaire, les cellules néoplasiques entrant en contact direct avec le sang. La propagation du léiomyosarcome est peu lymphophile mais infiltre rapidement les tissus voisins et donnent précocement des métastases par voie hémotogène (foie, poumon, système nerveux central). On peut observer parfois des métastases ganglionnaires.

## **4-2 LES TUMEURS COLORECTALES BENIGNES À POTENTIEL ÉVOLUTIF MALIN :**

### **4-2-1 LES ADÉNOMES POLYPOÏDES:**

L'adénome est la seule tumeur bénigne colorectale susceptible de transformation maligne. Histologiquement, il se définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. La classification de l'OMS subdivise les adénomes polypoïdes en trois types : tubuleux, tubulovilleux et vilieux, et en trois grades de dysplasie : légère, modérée, sévère.

#### **a- Les aspects macroscopiques :**

Les adénomes sont de couleur rose ou rouge plus au moins foncé grossièrement homogène. Les petits adénomes sont sessiles, les gros adénomes sont sessiles ou pédiculés. Quand le pédicule est présent, il

16

est bordé d'une muqueuse normale. La majorité des adénomes sont de petite taille (2/3) mesurant moins de 10 mm de diamètre, et pédiculés. Au fur et à mesure que leur taille augmente, le risque de cancer augmente, même si de petits adénomes de moins de 5 mm peuvent contenir un cancer. Un foyer d'ulcération, de dépression, une consistance dure, doivent faire craindre la possibilité d'une transformation maligne. L'adénome tubuleux est souvent petit sphérique, variablement pédiculé à surface craquelée en lobules par des fentes intercommunicantes. L'adénome vilieux se présente souvent sous forme d'une masse sessile, friable, molle, à surface broussailleuse ou veloutée formant une fine mosaïque due à l'agglutination du chevelu vilieux par le mucus. Certains adénomes vilieux sont pourtant petits et pédiculés, et à l'inverse, certains adénomes tubuleux sont gros et sessiles. Les adénomes tubuleux et tubulovilleux, sont surtout situés dans le rectosigmoïde (42 %). Dans les autres parties du côlon, leur distribution est harmonieuse. Les adénomes vilieux ont une distribution un peu différente, rectosigmoïdienne dans 9/10 cas. La fréquence des adénomes multiples est élevée: 20,8 % des malades ont 2 polypes, 13,5 % ont 3 à 5 polypes, et 6 % ont plus de 5 polypes [23].

La prévalence des adénomes polypoïdes augmente avec l'âge, avec un déplacement de leur localisation vers le côlon proximal, et une fréquence accrue des lésions multiples chez le sujet âgé.

#### **b- Aspects microscopiques :**

En se référant à leur architecture, les adénomes polypoïdes sont divisés en :

- adénome tubuleux où plus de 80 % de la tumeur est composée de tubes ramifiés (les glandes normales du gros intestin ne sont pas ramifiées), étroitement tassées et séparées par des quantités variables de lamina propria. La configuration générale des glandes est maintenue, mais l'épithélium normal est remplacé par un épithélium dysplasique intestinal. Cette forme représente 75 % des adénomes polypoïdes.

- Adénome vilieux où plus de 80 % de la tumeur est constitué par des digitations munie d'un axe de chorion recouvert de cellules épithéliales dysplasiques, et dont la base est proche de la musculaire-muqueuse. La prolifération épithéliale se fait vers la lumière colique, contrairement à celle de l'adénome tubulaire qui va de la surface vers la profondeur des cryptes. Cet aspect représente 5 % des adénomes polypoïdes.

- Adénome tubulovilleux où la tumeur est faite d'un mélange de structures vilieuses et tubuleuses, chaque constituant formant plus de 20 % de la masse tumorale. Cet aspect est très fréquent dans les lésions de plus de 20mm de diamètre, il représente 20 % de l'ensemble des adénomes polypoïdes.

Dans un adénome, il est fréquent d'observer divers degrés de dysplasie. Le grade définitif dépend de la zone de dysplasie la plus sévère. Dans le département de Côte-d'Or, la proportion des adénomes

polypoïdes avec dysplasie légère était de 64 %, avec dysplasie modérée de 30 %, avec dysplasie sévère de 6 % [35]. Les adénomes avec dysplasie sévère sont plus fréquents dans le côlon gauche que dans le côlon droit. Chez les patients à haut risque de cancer colorectal, la fréquence de dysplasie sévère augmente avec la taille, le nombre d'adénomes et le pourcentage du contingent villositaire.

#### **4-2-2 LES ADENOMES PLANS :**

De nombreux travaux ont été consacrés aux lésions précurseurs du cancer colorectal. Les premières études ont conclu que la majorité des cancers se développent selon la séquence adénome cancer à partir d'un adénome polypoïde. Plus récemment, ce concept s'est élargi pour inclure la notion d'adénome plan. Le terme d'adénome plan est né au Japon en 1985 créé par Muto et al [36], il fait référence à un type particulier de lésions néoplasiques légèrement surélevées au dessus du plan muqueux (en plateau) de teinte rougeâtre plus foncée que la muqueuse normale adjacente. Toujours sessile, strictement plane parfois ombiliquée par une dépression centrale visible dans 20 % des cas. La répartition des adénomes plans est différente de celle des adénomes polypoïdes, en particulier du fait d'une fréquence basse au niveau du rectum, avec une prédominance au niveau du côlon transverse, le côlon descendant et le sigmoïde. Les adénomes plans sont généralement peu nombreux (moins de dix). Ils sont plus fréquents dans la polyposse familiale adénomateuse que dans la population générale.

Sur le plan histologique, l'adénome plan se définit par une épaisseur inférieure à deux fois l'épaisseur de

17

la muqueuse normale adjacente. Son diamètre est généralement inférieur à 0,5cm. Les adénomes plans ont une architecture tubuleuse pure. Les glandes occupent le centre de la lésion, à ce niveau les glandes dysplasiques occupent toute la hauteur de la lamina propria ou seulement la surface de la muqueuse se mêlant alors à des glandes normales résiduelles. Comme dans tout adénome, les glandes sont tapissées par des cellules immatures qui confèrent le caractère dysplasiques. Les berges surélevées des adénomes plans sont tapissées par des glandes normales ou hyperplasiques, alors que la dysplasie la plus sévère se situe généralement au centre de l'adénome (ombilication centrale).

Kudo et al [37], à partir de l'étude de 14992 lésions néoplasiques détectées sur une période de 14 ans, ont classé les adénomes en fonction de leur aspect macroscopique en trois types : adénomes polypoïdes (55,1 %), adénomes plans (42,6 %), adénomes plans avec dépression centrale (2,3%). Le taux d'invasion de la sous muqueuse pour les adénomes plans était de 0,04 % pour les lésions de moins de 5 mm, de 0,6 % pour celles dont le diamètre varie de 6mm à 10mm, et de 1,2 % pour celles dont le diamètre varie de 11mm à 15 mm. Ces pourcentages sont proches de ceux des adénomes polypoïdes. En revanche, ce taux d'invasion de la sous muqueuse dans les adénomes plans avec dépression centrale est de 7,7 % pour les lésions de moins de 5mm, de 39,1 % pour celles de 6mm à 10mm et de 67,4 % pour les lésions de 11mm à 15mm.

À la lumière des résultats on peut conclure que le potentiel évolutif malin des adénomes plans ne doit pas être surestimé. En effet, ces lésions sont généralement bénignes, leur degré de dysplasie augmente avec leur taille, leur évolution est lente et leur caractère invasif survient quand elles ont atteint une taille relativement importante. Par contre, les adénomes plans avec une dépression centrale ont un potentiel évolutif malin plus important, leur caractère invasif survient précocement et évolue rapidement.

Au point de vue épidémiologique, la plupart des études rétrospectives rapportent une prédominance masculine des adénomes plans, de l'ordre de 1,5 à 5 hommes pour une femme [38, 39]. L'âge moyen de découverte de l'adénome plan est de 62,8 ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 96 ans [36, 40]. Ils sont rares avant l'âge de 40 ans dans la population générale. Néanmoins, dans le cadre de la prédisposition héréditaire, il convient de les rechercher chez des sujets plus jeunes. Les adénomes plans représentent 20 %, 27 %, 30 %, 47 %, de l'ensemble des adénomes détectés après respectivement 50 ans, 60 ans, 70 ans, 80 ans [41].

#### **4-2-3 LES ADENOMES FESTONNÉS :**

Les adénomes festonnés tirent leur dénomination de l'aspect festonné ou dentelé de la lumière des cryptes qui les constituent. Sur le plan macroscopique, les adénomes festonnés ressemblent aux polypes hyperplasiques, mais leur taille est supérieure à celle des polypes hyperplasiques. Leur diamètre est supérieur à 1 cm dans 21 % des cas [42]. Ils sont sessiles dans 68 % des cas [43]. Parmi les adénomes dentelés, certains sont plans. Le siège préférentiel des adénomes festonnés est le rectosigmoïde (2/3 des cas), à un degré moins le côlon droit (37%). Ils sont plus fréquents chez l'homme (74 %) [44].

Sur le plan microscopique, les adénomes festonnés associent au sein des mêmes cryptes des traits des polypes hyperplasiques avec un aspect festonné de la lumière glandulaire et revêtement épithélial constitué de cellules caliciformes normales ou hypermatures, et des caractéristiques de l'adénome avec stratification nucléaire, extension de la zone des mitoses à la partie supérieure des cryptes, augmentation du rapport nucléocytoplasmique et de la taille des nucléoles. Les adénomes festonnés montraient des aspects de dysplasie de bas grade dans 84 % des cas et de haut grade dans 16 % des cas [44]. Des adénomes festonnés ont été également décrits parmi les polypes des patients atteints de polypose adénomateuse familiale.

L'histoire naturelle des adénomes festonnés est encore mal connue. Néanmoins, ces données permettent de penser que l'adénome festonné est une lésion colorectale néoplasique bénigne pourvue d'un potentiel évolutif malin dont témoignent les anomalies de la prolifération cellulaires, de la ploïdie, les altérations génétiques et l'incidence des carcinomes associés.

18

#### **4-2-4 LES FOYERS DE CRYPTES ABERRANTES :**

Ces lésions ont été observées pour la première fois depuis une vingtaine d'années par des chercheurs travaillant sur un modèle murin de carcinogenèse, puis, elles ont été décrites dans la muqueuse colique humaine. Ils ont été récemment identifiés comme des lésions à potentiel évolutif malin. Les foyers de cryptes aberrantes peuvent être mis en évidence à l'examen microscopique à faible grossissement après coloration au bleu de méthylène à 0,2%. Leur taille varie entre 12 et 500 µm. Ils sont légèrement en saillie par rapport à la muqueuse adjacente et apparaissent plus sombres que la muqueuse de voisinage. Ils se traduisent par un aspect élargi et déformé des cryptes. Les petits foyers de cryptes aberrantes comptent moins de 50 cryptes par foyers, alors que les plus larges renferment plus de 50 milles. Les foyers de cryptes aberrantes ont été classés en quatre stades histologiques individualisant des formes de transition entre les foyers de cryptes aberrantes de type hyperplasiques et de type adénomateux. On décrit ainsi :

- Un type hyperplasique exclusivement de surface.
- Un type hyperplasique en surface et au niveau des cryptes.
- Un type mixte hyperplasique et adénomateux ressemblant histologiquement aux adénomes festonnés.
- Un type adénomateux pure.

La densité des foyers de cryptes aberrantes est plus importante sur les pièces opératoires de malades atteints de polypose familiale adénomateuse que chez ceux présentant un cancer colorectal sporadique. La fréquence des foyers de cryptes aberrantes dysplasiques est de 94 % chez les malades atteints de polypose adénomateuse familiale et 7 % chez ceux sans polypose adénomateuse familiale [46]. Le nombre moyen de cryptes par foyer de cryptes aberrantes est augmenté dans les foyers dysplasiques par rapport aux foyers non dysplasiques. La prévalence des foyers de cryptes aberrantes augmente avec l'âge, le pourcentage des malades présentant des foyers de cryptes aberrantes est de 10 % chez les patients âgés de moins de 40 ans, de 54 % chez les patients âgés de 40 ans à 59 ans, de 66 % chez les patients âgés de plus de 60 ans. [46]

#### **4-2-5 LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE :**

Maladie caractérisée par la présence de plus d'une centaine d'adénomes sur l'ensemble du cadre colique entraînant une haute incidence du cancer colorectal. C'est la plus fréquente des polyposes génétiques. Les adénomes commencent à apparaître dès la deuxième et la troisième décennie de la vie (ils n'existent pas à la naissance). Le nombre moyen des tumeurs coliques et rectales se chiffre à 1000

polypes avec des extrêmes allant de 100 à 10000 polypes sauf dans les formes atténuées de la maladie. Dans les formes majeures toute la muqueuse peut être recouverte d'une multitude de polypes surtout sessiles et petits, le côlon ressemble alors à un tapis de haute laine.

L'aspect macroscopique et l'intensité de la polypose ne sont pas des caractères familiaux, dans une même fratrie on peut observer toutes les formes de transition depuis la plus grande polypose généralisée jusqu'aux formes les plus mineures ne comportant qu'une centaine de polypes. La polypose adénomateuse familiale est des rares maladies qui permettent l'observation des premiers stades de la formation d'un adénome. Elle renforce la notion de séquence adénome-cancer. La plupart des adénomes mettent entre 6 à 10 ans pour subir une transformation maligne. Mais, il existe des différences considérables d'un patient à un autre. Le processus est cependant inéluctable, de telle sorte qu'après l'âge de 50 ans, la probabilité qu'un individu porteur du gène soit atteint d'un cancer est pratiquement de 100 %.

Sur le plan macroscopique, la polypose présente tous les aspects macroscopiques que l'on peut observer dans les adénomes isolés. La majorité des adénomes sont de petite taille (diamètre < 1 cm), et il n'est pas rare d'observer de minuscules adénomes sessiles prennent naissance sur le pédicule d'adénomes plus volumineux. L'atteinte rectale est constante, l'atteinte appendiculaire plus variable. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'iléon, le nombre d'adénomes diminue. Outre les adénomes polypoïdes, lors de la polypose adénomateuse familiale on peut noter la présence d'adénomes plans. Ils y sont plus fréquents que dans la population générale; l'étude de Kubota [47] effectuée chez 24 patients

19

porteurs de polypose adénomateuse familiale, a montré que 967 adénomes (18,3%) des 5287 adénomes détectés étaient des adénomes plans. Plusieurs cas d'adénocarcinomes développés sur adénomes plans précoces sur rectum restant, ont été rapportés chez des patients japonais porteurs d'une polypose adénomateuse familiale.

Sur la plan microscopique on retrouve les trois variétés d'adénomes polypoïdes : tubuleux, villositéux ou tubulovillositéux, les adénomes villositéux sont les plus fréquents. Les adénomes plans présentent les mêmes aspects histologiques que ceux des adénomes plans en dehors de la polypose adénomateuse familiale. Quand un carcinome se développe dans un adénome, il progresse à travers les mêmes séquences histologiques que les néoplasmes habituels, depuis la dysplasie épithéliale légère au carcinome invasif. Comme on peut s'y attendre, en raison du grand nombre d'adénomes, l'existence de carcinomes synchrones sur le côlon et le rectum n'est pas rare, environ 50 % des patients porteurs de polypose familiale ont plus d'un carcinome. Ainsi, l'histopronostic est celui d'un cancer habituel aggravé par la multiplicité.

Les adénomes colorectaux survenant dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale, sont associés chez plus de 50 % des patients à des adénomes duodénaux avec un risque fréquent de transformation maligne pour les lésions ampullaires et juxta ampullaires. Ils peuvent également être associés à des adénomes de l'antrum gastrique, à des polypes hyperplasiques ou kystiques du fundus sans potentiel de dégénérescence maligne, ainsi qu'à de nombreuses autres tumeurs extra-coliques.

#### **4-3 LA FILIATION ADÉNOME-CANCER :**

La filiation adénome-cancer est admise pour la plupart des cancers colorectaux. En occident on estime à environ 80 % les cancers colorectaux qui se développent à partir d'un adénome. Le cancer colorectal est un adénocarcinome dans 95 % à 97 % des cas. C'est-à-dire, un cancer qui se développe au dépend de l'épithélium de la muqueuse colorectale (le revêtement superficiel) qui s'invagine pour former les glandes (cryptes de Lieberkühn). A l'épithélium normal, succède une hyperprolifération épithéliale qui se traduit sur le plan morphologique par un foyer des cryptes aberrantes adénomateux caractérisé par la présence de lésions de dysplasies. Cette prolifération de cellules épithéliales immatures incapable d'envahir le chorion, tend à s'accumuler dans et au dessus de la muqueuse aboutissant à la formation d'un polype adénomateux. Il s'agit d'une véritable lésion néoplasique qui correspond déjà à l'expansion clonale de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège d'anomalies architecturales et cytologiques progressivement croissantes, c'est le processus de dysplasie.

Lorsque les anomalies architecturales et cytologiques sont majeures (dysplasies sévère), mais que la membrane basale n'est pas franchie par les cellules tumorales, on parle de cancer intra épithélial ou cancer in situ. Le délai d'apparition du cancer sur adénome est difficile à préciser, il est estimé à 5 ans à 10 ans pour certains, jusqu'à 15 ans pour d'autres.

Si la théorie classique considère que la majeure partie des cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome préexistant, du tissu adénomateux n'a été signalé que dans seulement 20 % des cancers colorectaux à un stade évolué selon Bedenne et al [48], et dans 21% selon Shimoda et al [49], et dans 21,8 % selon Hermanek et Crall [50]. Par ailleurs, un nombre significatif de petits cancers coliques sans reliquat adénomateux ont été rapportés dans la littérature. Les partisans de la séquence adénome-cancer affirment que le cancer en envahissant l'adénome préexistant, il a détruit ainsi la preuve de son précurseur. Mais cet argument est discutable car la plupart des petits cancers superficiels ne sont pas ulcérés. Si les résidus adénomateux précurseurs devaient progressivement être remplacés par le cancer, il est logique de penser qu'ils devraient être vus avec une plus grande fréquence dans les petites lésions. Une telle tendance est effectivement observée dans les formes polypoïdes mais pas dans les formes non polypoïdes (lésions planes déprimées). Ainsi, l'existence de carcinomes de petite taille superficiellement invasifs, sans résidu adénomateux identifiable a fait naître la théorie d'une carcinogenèse de novo. Shimoda et al [49] ont montré que 90 % des cancers colorectaux superficiels d'architecture polypoïde contenaient des résidus adénomateux, alors qu'aucun résidu adénomateux n'était trouvé dans ceux qui n'avaient pas d'architecture polypoïde bien qu'ils soient significativement plus petits (taille moyenne :

20

8,7 mm) que ceux qui avaient une architecture polypoïde (taille moyenne: 16,8).

Une hypothèse alternative considère que la naissance de ces cancers se fait à partir de très petits micro-adénomes rapidement remplacés par un carcinome. Il est difficile de dire actuellement ce qui est vrai : le cancer naît-il d'un micro-adénome rapidement remplacé par un tissu carcinomateux, ou naît-il strictement de novo à partir d'une cellule dysplasique isolée qui dégénère sans passer par l'étape adénome ? De toute manière, un développement carcinomateux aussi rapide paraît bien différent du concept conventionnel de la séquence adénome-cancer.

Il paraît donc naturel de penser qu'à côté de la séquence adénome-cancer, existe une voie de novo impliquée dans le cancer colorectal. Les lésions planes déprimées qui ont potentiellement plus d'importance que les lésions polypoïdes, pourraient être les témoins de cette carcinogenèse de novo.

## **5- ÉTHIOPATHOGÉNIE DES CANCERS COLORECTAUX :**

### **5-1 LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNE COLORECTALE :**

Si les cancers colorectaux sont des tumeurs très homogènes sur le plan de leurs caractéristiques anatomopathologiques (95 % sont des adénocarcinomes), les progrès récents de la biologie moléculaire ont montré que les mécanismes de cancérogenèse à l'origine de ces tumeurs ne sont pas univoques. Il est maintenant bien établi qu'au moins une quinzaine de gènes identifiés à travers les formes familiales et sporadiques sont susceptibles d'être impliqués dans la cancérogenèse colorectale. Certains sont des oncogènes, c'est-à-dire, codant une protéine jouant un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. C'est le cas du gène K-ras, du gène  $\beta$ -caténine. D'autres sont des gènes suppresseurs de tumeur, c'est-à-dire, des gènes qui exercent normalement un rôle inhibiteur sur la division cellulaire, ils inhibent donc le développement de tumeur. C'est le cas des gènes APC ; P53 ; DCC ; SMAD4 /DPC4 ; SMAD2/MARD ; TGR $\beta$ RII ; IGF2R ; BAX ; hMLH1 ; hMSH2 ; hPMS1 ; hPMS2 ; hMSH6 ; Pten/MMAC1.

Les altérations des gènes oncogènes (mutation, amplification, translocation), peuvent être responsables du développement d'une tumeur par anomalie du contrôle de la division cellulaire avec activation du processus de prolifération. Les altérations des gènes suppresseurs sont responsables du développement d'une tumeur par anomalie de la régulation de la division cellulaire avec croissance tumorale.

Les 2 allèles d'un gène suppresseur doivent être affectés pour entraîner le développement d'une tumeur (processus récessif). Les altérations de ces gènes oncogènes et gènes suppresseurs sont soutenues par 3 grands mécanismes : l'instabilité chromosomique ; l'instabilité des microsatellites ; des mécanismes épigénétiques (hyperméthylation des îlots CPG des régions promotrices des gènes). Si les

deux grands mécanismes d'instabilité génétique (instabilité chromosomique et instabilité des microsatellites) ont été identifiés depuis une quinzaine d'années, le rôle des modifications épigénétiques dans le cancer est de découverte plus récente et son importance est de plus en plus reconnue. L'épigénétique regroupe tous les phénomènes influençant l'expression des gènes et qui ne sont pas liés à une modification de la séquence de l'ADN. Les phénomènes épigénétiques les plus étudiés sont la méthylation de l'ADN et les modifications chimiques des histones. Les différentes modifications épigénétiques interagissent entre elles et influencent la machinerie transcriptionnelle pour contrôler l'expression des gènes. Les progrès récents accomplis dans la compréhension des mécanismes d'instabilité génétique et épigénétique et l'acquisition des données des altérations moléculaires obtenus grâce à la biologie moléculaires, ont permis une avancée vers l'individualisation de sous-groupes de tumeurs plus homogènes quant à leur voie de progression, leur pronostic, et leur éventuelle réponse au traitement. Cependant, si les mécanismes de carcinogénèse diffèrent, il semble que les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques soient identiques dans les trois groupes de cancers colorectaux.

### **5-1-1 LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE CARCINOGENÈSE :**

#### **5-1-1-1 L'instabilité chromosomique :**

Dans la majorité des tumeurs colorectales (polyadénomatoase familiale et 85 % des cancers sporadiques), il est observé une aneuploïdie suggérant une instabilité chromosomique « CIN : chromoso

21

-mal instability» résultant des pertes ou de gains de chromosomes entiers ou de fragments de chromosomes. Ces remaniements chromosomiques ont été mis en évidence par des études de perte d'hétérozygotie «LOH : Loss Of Heterozygosity », d'hybridation génomique comparative (CGH), et de CGH array. Les régions les plus fréquemment perdues dans les tumeurs colorectales primitives se situent sur le bras court du chromosome 1 (1p32-36, 30 à 50 %) ; le bras long du chromosome 5 (5q21—q22) ; le bras court du chromosome 8 (8p11.2-p12, 8p22-p22.3); le bras court du chromosome 17 (17p13, 75 %) ; le bras long du chromosome 18 (18q21->qter, 67 %) ; le bras long du chromosome 22 (22q12-q13, 40 %) [51]. Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés dans les régions délétées. Il s'agit du gène APC (adenomatous polyposis coli) en 5q21 ; le gène P53 en 17p13.1 ; le gène DCC et 2 gènes médiateurs de la voie de signalisation du TGFβ (SMAD2 et SMAD4) en 18q21 [51].

Les mécanismes à l'origine de l'instabilité chromosomique ne sont pas clairement établis. La survenue de mutations inactivatrices du gène APC semble jouer un rôle dans cette instabilité chromosomique. En effet, le gène APC muté code une protéine tronquée de sa partie carboxy-terminale, il en résulte un défaut d'interaction de la protéine APC avec les microtubules qui se fait par l'intermédiaire de la protéine kinase BUB1, rendant impossible l'attachement des microtubules aux kinetochores provoquant ainsi un défaut de ségrégation des chromosomes. Ainsi, l'altération du gène APC pourrait conduire à l'instabilité chromosomique en favorisant les anomalies de ségrégation chromosomique. Cependant l'inactivation du gène APC n'est probablement pas suffisante pour induire l'instabilité chromosomique, d'autres gènes sont vraisemblablement impliqués, en particulier ceux participant au contrôle du fuseau mitotique lors de la division cellulaire. Des mutations du gène BUB1 ont été également identifiées dans certaines tumeurs de phénotype LOH+. Une amplification du STK15/aurora2 situé sur le bras long du chromosome 20 (20q13), gène potentiellement oncogène codant une sérine-thréonine kinase impliquée dans la maturation du centrosome, l'assemblage du fuseau et dans la ségrégation des chromosomes, a également été mise en évidence dans les cancers colorectaux de phénotype LOH+.

#### **5-1-1-2 L'instabilité microsatellite :**

Dans un petit groupe de tumeurs (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC) et 15 % des cancers colorectaux sporadiques, sans instabilité chromosomique dans la majorité des cas, il est observé une instabilité au niveau des loci de type microsatellite, liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN lors de la réplication. Les tumeurs appartenant à ce groupe ont un phénotype appelé « Microsatellite instability : MSI+ » ou « Replicative Error : RER+ ». Ces tumeurs sont

diploïdes. Les mutations des gènes TP53 et APC sont significativement moins fréquentes que dans le groupe de tumeur de phénotype LOH+.

Les microsatellites sont des séquences mono à tétra-nucléotidiques répétées, largement répandues dans le génome humain, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication. Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées grâce au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA Mis-Match Repair : MMR). L'instabilité des microsatellites (MSI+) est due à l'inactivation d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements. Il s'agit des gènes : hMSH2 (MutS Homolog Human 2); hMLH1 (MutL Homolog Human 1); hMSH6 (MutS Homolog Human 6); hPMS1 (Postmeiotic Segregation increased 1); hPMS2. Le syndrome HNPCC est du à une mutation germinale de l'un de ces gènes, essentiellement hMSH2 et hMLH1, plus rarement le hMSH6.

Les tumeurs sporadiques avec phénotype MSI+ sont pour la majorité d'entre elles due à une inactivation somatique des 2 allèles du gène hMLH1 via une hyperméthylation de l'îlot CpG de la région promotrice de ce gène. L'inactivation bi-allélique d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, dans le syndrome HNPCC et dans les tumeurs sporadiques conduit à une accumulation des mutations secondaires au niveau des séquences répétées, dont les conséquences peuvent être délétères si ces dernières se situent au niveau des régions codantes de l'ADN. Ainsi, de nombreux gènes impliqués dans la voie de contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN peuvent être inactivés par la survenue de ces mutations dans des régions codantes répétées. En particulier, les facteurs de

22

transcription TCF-4 ou E2F4, les gènes du récepteur type II du TGF $\beta$  et IGF impliqués dans la voie de signalisation du TGF $\beta$ , le gène PTEN, le gène BAX impliqué dans la voie apoptotique, le gène P53.

### **5-1-1-3 Les altérations épigénétiques :**

A côté des mécanismes d'instabilité génétique, plusieurs phénomènes épigénétiques semblent impliqués dans une proportion importante dans la carcinogenèse des tumeurs colorectales. Les aberrations de la méthylation de la cytosine située à l'intérieur du dinucléotide cytosine-phosphate-guanine (CpG) est de loin le phénomène épigénétique le plus fréquent. Dans l'ADN humain, seul dinucléotide CpG est méthylé. La méthylation ne s'effectue que sur les cytosines situées en 5' d'une guanine. Près de 70 % des dinucléotides C-p-G sont méthylés. Ils sont répartis de façon irrégulière dans le génome humain. La concentration des dinucléotides CpG sur des régions du génome est appelée îlot C-p-G. Les îlots C-p-G sont localisés au niveau des régions promotrices des gènes. 50 % des gènes possèdent un îlot CpG au niveau de leur promoteur [52].

La méthylation est l'ajout d'un groupement méthyl sur une base cytosine. C'est un phénomène très actif dans une cellule, elle est catalysée par 5 différentes enzymes appelées méthyl-transférases. Ces enzymes catalysent le transfert d'un groupement méthyl provenant de la S-adénosyl-méthionine sur la base cytosine de l'ADN qui est suivie d'une guanine en 5'. Cette nouvelle base s'appelle 5-méthyl-cytosine. La méthylation des cytosines est un mécanisme essentiel au cours du développement embryonnaire normal des mammifères, elle permettrait le maintien de l'inactivation d'un des 2 chromosomes X chez la femelle et l'inhibition mono-allélique des gènes de l'empreinte parentale. Par ailleurs, elle protégerait le génome contre les rétrovirus par inactivation des séquences virales intégrées dans le génome, elle immobiliserait les transposons. Enfin, elle pourrait participer au contrôle de l'expression tissulaire spécifique.

Les îlots CpG ne sont habituellement pas méthylés contrairement aux cytosines des dinucléotides CpG dispersés dans le génome. Il est bien établi que la méthylation d'un îlot CpG dans la région promotrice d'un gène s'associe à une extinction transcriptionnelle du gène concerné. Selon Jones et Baylin, les enzymes DNA méthyl-transférases reconnaîtraient le groupement méthyl sur le résidu lysine 9 de l'histone H3 et méthyleraient par la suite l'ADN associé à ces histones. Les méthyl-binding protein (MBD) se lieraient à l'ADN méthylé et favoriseraient le recrutement des HDAC (histone De Acetylase) aboutissant finalement à la constitution de structure condensée de la chromatine inactive au plan transcriptionnel [51].



En fait, on distingue 2 types d'anomalies de la méthylation au niveau des cellules tumorales :

**a-** l'hypométhylation globale du génome des cellules tumorales qui se caractérise par une baisse de 20 % à 60 % de la teneur en 5-méthylcytosine des cellules tumorales par rapport à des cellules normales. L'hypométhylation est retrouvée dès le stade d'adénome. Si les mécanismes responsables de cette hypométhylation ne sont pas encore clairement définis, ses conséquences sont, par contre mieux connues :

- une activation des éléments transposables (LINE, SINE et rétrovirus qui sont normalement méthylés et réprimés) responsable d'une instabilité chromosomique ;
- une augmentation des recombinaisons homologues responsables d'un taux plus élevé de mutations par réarrangements génétiques ;
- une activation d'oncogènes comme H-ras et c-myc du gène *MAGE* anormalement exprimés dans de nombreuses tumeurs.

**b-** l'hyperméthylation de la région promotrice des gènes suppresseurs de tumeurs. Ce phénomène d'hyperméthylation régionale se voit parallèlement à l'hypométhylation globale, il intéresse les îlots CpG entraînant l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs inhibant par conséquent la transcription de l'anti-oncogène permettant de franchir un pas supplémentaire dans la cascade d'événements aboutissant à la cellule cancéreuse comme c'est le cas des cancers colorectaux sporadiques de phénotype MSI+. Il existe 2 types de méthylation de novo :

- une méthylation apparaissant au cours du vieillissement physiologique, c'est la méthylation de type A

23

« Age-related méthylation » qui apparaît en fonction de l'âge dans des cellules de l'épithélium normal du côlon. En touchant la région promotrice des gènes impliqués dans la régulation de la croissance et/ou différenciation de ces cellules, cette méthylation pourrait induire dans des conditions favorables la transformation maligne de ces cellules,

- une méthylation apparaissant uniquement dans les cellules tumorales, elle n'est jamais observée dans les cellules de la muqueuse normale. C'est la méthylation cancer spécifique « Cancer-spécifique methylation » ou méthylation de type C. Le fait que la méthylation cancer spécifique (type C) puisse affecter de nombreux gènes, a conduit à proposer un nouveau phénotype CIMP « CpG Island Methylator phenotype ». L'apparition de phénotype méthylé (CIMP) est un événement très précoce au cours de la carcinogenèse colorectale présent dès le stade de foyers cryptiques aberrants et est préférentiellement retrouvé dans les adénomes festonnés et les polypes hyperplasiques de grande taille avec instabilité des microsatellites. Contrairement à la méthylation liée à l'âge (type A), dans la méthylation cancer spécifique, il y aurait une rupture de l'équilibre entre l'extension de la méthylation et l'effet protecteur des protéines liées à l'ADN (barrière de protection). Plusieurs hypothèses sont proposées pour tenter de l'expliquer : inactivation des protéines de la barrière de protection par mutation ou autres mécanismes ; augmentation de la pression de méthylation par hyperactivité des enzymes méthyltransférases (mutations activatrices) [51].

## **5-1-2 LES MÉCANISMES DE CARCINOGENÈSE DANS LES SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE :**

### **5-1-2-1 La polypose adénomateuse familiale (PAF) :**

Affection héréditaire de transmission autosomique dominante à forte pénétrance. Elle est liée à une mutation germinale (constitutionnelle) délétère du gène *APC* chez 90 % des familles. Les cancers de la PAF sont tous de phénotype LOH+. La position des mutations sur le gène conditionne la gravité de certaines manifestations de la maladie. Ainsi, les mutations survenant entre les codons 169 et 1393 conduisent à la PAF « classique » ; lésions rétinienne (CHRPE : hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien) ne sont retrouvées que si la mutation survient entre les codons 463 et 1387. Les mutations survenant entre les codons 1250 et 1464 sont associées à une forme profuse, où la densité d'adénomes sur la muqueuse colique est 2 à 5 supérieure à celle observée pour les mutations survenant dans les autres régions du gène. L'apparition de ces adénomes coliques dont l'évolution est rapidement défavorable, est précoce (avant l'âge de 10 ans) et elle s'accompagne du développement simultané des adénomes duodénaux. Les mutations siégeant au-delà du codon 1444 sont par ailleurs

systématiquement associées au développement précoce de tumeurs desmoïdes [52]. Les mutations les plus proches du codon initiateur sont au contraire associées à un phénotype atténué appelé AAPC qui se traduit cliniquement par une polypose colique isolée avec un âge d'apparition des polypes plus tardif (autour de 30 ans), un nombre réduit de polypes (de quelques éléments à une centaine), et exceptionnellement de polypes rectaux. Ces polypes ont cependant un risque élevé de transformation maligne. Il n'y a pas de symptomatologie extra-colique associée à l'exception d'une polypose fundique glandulokystique bénigne.

Récemment, des auteurs ont mis en évidence l'existence d'une mutation germinale biallélique du gène MYH chez des patients ayant un phénotype PAF classique sans mutation germinale du gène APC. Il s'agit donc d'une forme ayant un phénotype de la PAF mais d'origine génétique différente. Dans ce cas, la transmission se faisait sous le mode autosomique récessif. Le gène MYH est un gène de réparation de l'ADN appartenant au système de réparation BER (Base Excision Repair) particulièrement impliqué dans le processus de réparation des lésions oxydatives de l'ADN. Les mutations germinales biallélique du gène MYH prédisposent à un profil phénotypique et évolutif semblable à celui des patients atteints d'une PAF atténuée.

### **5-1-2-2 Le syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) :**

Affection génétique de transmission autosomique dominante résultant de mutations germinales touchant des gènes codant des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de

24

l'ADN (MMR). Les 2 principaux gènes impliqués sont les gènes hMSH2 et hMLH1, respectivement 31 % et 33 %. Plus rarement, les gènes PMS2 (4 %), PMS1 (2 %) et le gène hMSH6. Les études de ségrégation de l'ADN ont montré la transmission autosomique dominante du syndrome HNPCC et les études de liaisons génétique réalisées au sein de grandes familles définies par les critères d'Amsterdam, ont d'emblée révélé l'hétérogénéité génétique de ce syndrome en identifiant 2 loci morbides : le 2p15-16 (plus tard redéfini en 2p22-21) et 3p21. Les gènes correspondant à ces loci sont respectivement hMSH2 et hMLH1. Des mutations constitutionnelles ont été ultérieurement identifiées dans les gènes hMSH6 (2p16) dans des familles atteintes du syndrome du HNPCC.

Une mutation délétère germinale d'un des gènes MMR majoritaires (hMSH2, hMLH1, hMSH6) est à l'origine d'environ 70 % des cas de syndrome HNPCC [53]. La cause des autres cas du syndrome HNPCC n'est en revanche pas ou peu connue. De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier de nouveaux gènes parmi 2 groupes de gènes candidats :

- des partenaires des gènes hMLH1 ou hMSH2 participant au processus de la réparation des mésappariements de l'ADN (PMS2, MLH3, PMS1, exo1, MBD4/MED1) ;
- les gènes qui jouent un rôle important dans la tumorigénèse des cancers colorectaux et pour lesquels des mutations somatiques avaient été décrites (TGFβRII).

Dans le syndrome HNPCC, l'altération des gènes MMR a pour conséquence une mauvaise correction des erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire.

L'inactivation du système de réparation dans le syndrome HNPCC obéit au modèle des 2 événements successifs de Knudson et Comings [54] : altération constitutionnelle, puis une altération somatique. Les sujets porteurs de la mutation germinale d'un gène MMR possèdent à la fois un allèle muté inactif et un allèle sauvage fonctionnel. Avec un seul allèle fonctionnel, la cellule peut réparer les erreurs de réplication. Si l'allèle sauvage est à son tour inactivé et il s'agit alors d'une mutation somatique (phénomène relativement fréquent dans les tissus à renouvellement rapide comme l'épithélium digestif), la correction des erreurs de la réplication de l'ADN n'est plus possible. Cette altération somatique du second allèle d'un gène du système MMR peut résulter d'une délétion, d'une mutation ponctuelle ou de modifications épigénétiques telle l'hyperméthylation des régions promotrices de ces gènes qui verrouillera la transcription.

L'inactivation du système MMR contribue à la transformation maligne de la cellule en empêchant la correction des erreurs de la réplication de l'ADN. Ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur ou phénotype RER+. Les erreurs de réplication de l'ADN sont transmises aux cellules filles. Chaque division

cellulaire apporte son nouveau lot d'erreurs de réplication. Ainsi, de génération en génération, le génome comporte un nombre accru de mutations. Les gènes comportant des séquences répétées codantes, naturellement plus difficiles à répliquer fidèlement, facilement détectables au niveau des microsatellites, sont le plus souvent le siège de ces mutations dans le syndrome HNPCC. Si ces mutations sont sans conséquences lorsqu'elles altèrent des gènes non exprimés, elles peuvent favoriser la survenue d'un cancer en particulier lorsqu'elles intéressent les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire. Les cancers se développant dans le cadre du syndrome HNPCC sont toujours de phénotype MSH+.

### **5-1-3 LES DIFFÉRENTES VOIES DE TRANSFORMATION MALIGNES :**

#### **5-1-3-1 La voie de signalisation WNT ou voie APC/ $\beta$ -caténine :**

Dans la cellule normale, en l'absence de l'activation de la voie de signalisation WNT, la protéine APC exerce une régulation négative sur la  $\beta$ -caténine à l'aide des 2 partenaires, l'axine et la kinase GSK3 $\beta$  (Glucogen Synthétase Kinase 3 $\beta$ ). La phosphorylation de la  $\beta$ -caténine par la GSK3 $\beta$  permet sa dégradation par le protéasome et empêche ainsi son accumulation dans le cytoplasme des cellules. L'activation des récepteurs Frizzled par la fixation du ligand WNT conduit à la phosphorylation de la protéine Dishevelled qui par son association à l'axine, empêche la GSK3 $\beta$  de phosphoryler la  $\beta$ -caténine et par conséquent sa dégradation par le protéasome.

Dans la cellule tumorale, indépendamment de toute activation du récepteur Frizzled par le ligand WNT, c'est l'inactivation ou l'activation des gènes codant des protéines impliquées dans le complexe

25

phosphorylant de la  $\beta$ -caténine qui bloque la dégradation de la  $\beta$ -caténine. Il s'agit le plus souvent d'une mutation inactivatrice du gène APC retrouvée dans 60% à 80 % des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Cette mutation conduisant comme il a été détaillé plus haut à la synthèse d'une protéine tronquée non fonctionnelle par la survenue d'un codon stop. Plus rarement ce sont des mutations inactivatrices du gène codant l'axine, ou des mutations activatrices du gène codant la  $\beta$ -caténine au niveau des sites de phosphorylation. La  $\beta$ -caténine ainsi non dégradée, s'accumule dans le cytoplasme des cellules activées. Ensuite, elle sera transloquée dans le noyau où elle s'associe aux facteurs de transcription TCF/LEF ce qui déclenche la transcription des gènes cibles. Un des gènes cibles de la transcription induite par le complexe  $\beta$ -caténine-TCF/LEF est l'oncogène e-MYC surexprimé dans les cancers colorectaux où il induit une prolifération des cellules épithéliales coliques. Au cours de la prolifération maligne, le complexe  $\beta$ -caténine-TCF/LEF devient actif de manière constitutive conduisant à la prolifération de cellules épithéliales coliques migrant vers la surface des cryptes intestinales participant ainsi à la formation des cryptes aberrantes, premières lésions préneoplasiques visibles sur le plan histologique.

Dans cette voie de signalisation, la  $\beta$ -caténine joue également un rôle dans l'adhésion intercellulaire par sa liaison à la E-cadhérine. Cette protéine appartient à la famille des glycoprotéines transmembranaires nécessaires à l'adhésion entre les cellules. La  $\beta$ -caténine semble indispensable à l'adhésion intercellulaire médiée par la E-cadhérine. Il a été suggéré que le contrôle négatif du gène APC sur le cycle cellulaire se fait en déplaçant la  $\beta$ -caténine de son site de liaison à la E-cadhérine et favorise la migration des cellules épithéliales coliques vers le sommet des villosités et leur desquamation dans la lumière intestinale. La survenue d'une mutation inactivatrice du gène APC favorise ainsi la croissance tumorale par augmentation de l'adhésion des cellules néoplasiques.

La voie de signalisation WNT est activée dans les 2 phénotypes de cancers colorectaux LOH+ et MSI+. Dans les cancers LOH+, il s'agit principalement d'une inactivation biallélique du gène APC, et dans les cancers MSI+, il s'agit de mutations activatrices du gène de la  $\beta$ -caténine ou de mutation inactivatrice du gène axine 2. La fréquence d'activation de cette voie de signalisation dans les 2 types de cancers est proche de 80 % [55]. Elle apparaît ainsi essentielle dans la carcinogenèse des cancers colorectaux.

#### **5-1-3-2 La voie de signalisation du TGF $\beta$ :**

Le TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire. C'est un inducteur de la signalisation anti-tumorale. Il exerce son rôle d'inhibition sur la croissance cellulaire

par le biais de l'activation de son récepteur membranaire hétérodimérique qui comprend 2 sous-unités I et II et est doué d'une activité sérine/thréonine kinase. Schématiquement, les ligands TGF $\beta$  maturés (sous forme de dimères) et activés, se lient au récepteur membranaire de type II du TGF $\beta$ . Cette fixation induit l'activité kinase du récepteur qui s'autophosphoryle. Ainsi activé, le récepteur de type II du TGF $\beta$  peut recruter un dimère du récepteur de type I du TGF $\beta$ . Ce dernier sera phosphorylé par l'activité kinase du récepteur de type II du TGF $\beta$ . Cette dernière phosphorylation est nécessaire pour démasquer l'activité kinase du récepteur de type I du TGF $\beta$  qui lui permet à son tour de phosphoryler des protéines cytosoliques SMAD. La phosphorylation de la protéine SMAD2 par le récepteur de type I du TGF $\beta$  activé permet de changer la conformation des protéines SMAD2 et leur permet de se fixer aux protéines SMAD4. Ce complexe protéique (hétérodimère) est transloqué dans le noyau. Dans le noyau, ces complexes protéiques se fixent sur les séquences promotrices des gènes qui contrôlent négativement le cycle cellulaire comme le gène MST2, soit de façon directe, soit en association avec d'autres facteurs de régulation de la transcription comme les protéines FAST1 et FAST2.

Cette voie de signalisation est mise à défaut dans les 2 phénotypes de cancers colorectaux. Dans ceux de phénotype MSI+, le gène du récepteur de type II du TGF $\beta$  est invalidé de façon biallélique dans 60 à 80 % des cas [55]. Ce gène possède dans sa séquence codante, une séquence répétée microsatellite de 10 adénines siège d'erreurs de réplication non réparées par le système de réparation des mésappariement de l'ADN. Ces mutations conduisent à un décalage du cadre de lecture et à la synthèse d'un récepteur

26

tronqué non fonctionnel. Un autre gène de cette voie de signalisation, le gène du récepteur IGF (Insuline growth factor) est lui aussi inactivé de la même manière sur une séquence répétée de 8 guanines. Ce récepteur se trouve en amont du récepteur de type II du TGF $\beta$  sur la voie de signalisation du TGF $\beta$  et permet son activation. Cette voie de signalisation est plus rarement inactivée dans les cancers colorectaux de phénotype LOH+ où les gènes SMAD2 et SMAD4 ont des mutations inactivatrices (pertes alléliques) dans la région codante dans 20 à 30 % des cas [55].

### **5-1-3-3 La voie de signalisation RAS :**

La famille des gènes RAS comprend 3 gènes bien caractérisés HRAS, NRAS, KRAS situés sur des chromosomes différents et codent 4 protéines RAS ayant un poids moléculaire de 21000 daltons d'où leur nom de p21. Il s'agit des protéines H-RAS, N-RAS, K-RAS4A et K-RAS4B. Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale.

Les protéines RAS appartiennent à la classe des molécules qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire, elles servent de lien entre les récepteurs membranaires et les protéines kinases intracytoplasmiques effectrices. Ces molécules sont activées par des signaux extracellulaires (facteur de croissance, hormones, cytokines). L'activité biologique des protéines RAS est contrôlée par les cycles GTP/GDP. En effet, les protéines RAS oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP (Guanosine-Tri-Phosphate) et un état inactif où elles sont liées au GDP (Guanosine-Di-Phosphate). L'activation des protéines RAS normales ou mutées survient lors du remplacement du GDP par le GTP catalysé par une protéine appartenant à la famille des protéines appelée GEF (Guanine nucléotide exchange factors). L'inactivation des protéines RAS est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP catalysée par la protéine RAS elle-même et par les protéines GAP (GTPase Activating Factor).

Les protéines de la famille RAS entraînent une cascade d'activations de protéines-kinases de type sérine/thréonine qui conduisent finalement à l'expression de certains gènes, on citera notamment, la voie des MAP-Kinases (Mitogen-Activated-Protein-Kinase) activée par la protéine RAS-GTP et dont la cascade de phosphorylation aboutit à l'activation de facteurs de transcription comme c-JUN, c-MYC ou c-FOS impliqués dans la régulation de gènes contrôlant la prolifération cellulaire. Ainsi, il a été démontré que la voie des MAP-Kinases activée par la protéine RAS-GTP entraîne une augmentation de la cycline D1 et une activation du complexe cycline E/CDK2, enzyme spécifique de la transition G1/S du cycle cellulaire, ce qui permet de passer de la phase G1 à la phase S induisant par conséquent une

prolifération cellulaire. On citera également la voie de la PI3K (Phosphatidylinositol-3-OH kinase) dont l'activation par la protéine RAS-GTP joue un rôle anti-apoptotique et augmente la motilité cellulaire. Enfin, les protéines KRAS-GTP et HRAS-GTP induisent une augmentation de l'angiogénèse en favorisant l'expression du facteur angiogénique VEGF.

Les mutations du gène KRAS sont parmi les altérations les plus précoces au cours de la carcinogénèse colorectale, survenant habituellement dès le stade d'adénome. Ces mutations sont dites dominantes, c'est-à-dire, que l'altération d'un seul allèle suffit à l'activation de ce proto-oncogène en oncogène, à son tour, responsable de l'activation dérégulée des diverses voies de transduction des signaux intracellulaires. La majorité des mutations du gène KRAS sont des mutations non sens affectant dans 80 % des cas le codon 12, moins fréquemment le codon 13 et encore plus rarement le codon 61 ou autres codons [56]. Lorsqu'une mutation intervient dans les gènes RAS, les protéines GAP ne peuvent plus hydrolyser la forme GTP en GDP ce qui donne une forme RAS-GTP activée de manière constitutive. Une mutation du gène KRAS est observée dans environ 40 % des cancers colorectaux, elle survient essentiellement dans le phénotype LOH+. Récemment, une protéine appartenant à la cascade RAS a été montrée activée par mutation ponctuelle, il s'agit d'une sérine-thréonine-kinase codée par le gène BRAF2. La mutation ponctuelle du gène BRAF2 a été décrite dans environ 20 % des cancers colorectaux [55], préférentiellement dans les cancers colorectaux de phénotype MSH+ sporadiques (31 % vs 7% pour le phénotype LOH+).

27

#### **5-1-3-4 La voie de signalisation de la protéine TP53 :**

Le gène suppresseur de tumeur TP53 code une protéine composée de 393 acides aminés. La protéine TP53 est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire en cas d'anomalies de la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire et également dans le processus d'apoptose. Ainsi, le rôle de la protéine TP53 est double :

- d'une part, elle bloque le cycle cellulaire, essentiellement en phase G1/S. La protéine TP53 une fois activée par des anomalies de la réplication de l'ADN (cassure double brins) est transloquée dans le noyau où elle subit une étape d'acétylation puis, une tétramérisation qui stimule ses activités transactivatrices. Elle induit la transcription du gène CIP/WAF1, un inhibiteur de la prolifération cellulaire qui code une protéine de 21 KDa, possédant la capacité d'inhiber la transition phase G1/S du cycle cellulaire en bloquant l'activité kinase du complexe cycline/CDK2, ce qui entraîne l'arrêt de la prolifération cellulaire lors de lésions de l'ADN afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire ;

- d'autre part, elle induit la transcription du gène pro-apoptotique BAX (Bcl-2 Associated X protein) si les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées.

En somme, la protéine TP53 jouerait le rôle du gardien du génome en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre la réparation des lésions de l'ADN et en induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées. L'altération du gène TP53 serait au centre de la transformation maligne d'une cellule en autorisant la survenue et l'accumulation d'altérations génétiques multiples, parfois de grande taille à type de délétion ou d'amplification traduisant l'instabilité chromosomique qui caractérise les cellules malignes touchées par l'altération du gène TP53. L'invalidation du gène codant la protéine TP53 est la conséquence d'une délétion du bras court du chromosome 17 qui contient ce gène. Cette délétion s'accompagne d'une mutation ponctuelle du gène P53 sur l'autre allèle. Le spectre des mutations du gène TP53 montre la fréquence relativement importante de mutations portant sur les îlots CpG conduisant à la désamination d'une cytosine en thymine évoquant un mécanisme endogène dans la survenue de ces mutations.

L'invalidation du gène TP53 est retrouvée dans environ 60 % à 80 % [55] des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Les mutations du gène TP53 sont significativement moins fréquentes dans les cancers colorectaux de phénotype MSI+. En revanche les mutations du gène BAX qui est la cible d'altérations sur sa séquence répétée codante de 8 guanines avec décalage du cadre de lecture du gène par insertion ou

délétion d'une guanine sur cette séquence, se voit dans 30 à 50 % des cancers colorectaux de phénotype MSI+ [55].

## **5-2 LE RÔLE DE L'ALIMENTATION DANS LA CANCÉROGÈNE COLORECTALE :**

L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer. Des estimations récentes établies par le « World Cancer Research Fund » font état d'environ 30 % des cancers humains liés à l'alimentation [57]. Le cancer colorectal est l'un des cancers dont le développement est le plus clairement lié à l'alimentation. Plusieurs essais visant à étudier la relation entre le taux mortalité par cancer colorectal et les valeurs des consommations alimentaires moyennes par habitant, effectués dans plusieurs pays du monde, ont montré l'existence d'une corrélation positive assez forte avec les lipides (lipides totaux, lipides saturés), les apports en sucres raffinés, en viandes (rouges) ; et une corrélation négative avec les légumes et fruits. Ainsi, un régime alimentaire de type occidental (la plupart des pays industrialisés), caractérisé par une nourriture hautement calorique, riche en graisses et protéines animales, en glucides raffinés, pauvre en aliments complets naturellement riches en fibres alimentaires, souvent combinée à un mode de vie sédentaire et donc à un déséquilibre énergétique, expose à un risque plus élevé de cancer colorectal, également du cancer du sein de la prostate et d'autres cancers.

La corrélation entre le régime alimentaire de type occidental et le cancer colorectal plutôt que d'autres facteurs liés au développement industriel, est confortée par l'exception au schéma général que représentait le Japon avant que ce pays n'adopte le régime alimentaire de type occidental. En effet,

28

dans ce pays, la fréquence du cancer colorectal était parmi les plus faibles du monde malgré son haut niveau socioéconomique. L'alimentation japonaise traditionnelle se caractérise entre autres par de très faibles apports en viandes en et lipides saturés et des apports élevés en poissons et en céréales.

### **5-2-1 Le rôle des fruits et légumes :**

Au cours des vingt dernières années, diverses études épidémiologiques (surtout études cas-témoins, études de cohortes) ont mis en évidence une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer. Plus de cent études épidémiologiques ont rapporté des résultats relatifs à l'effet des légumes et fruits sur l'incidence des cancers. Si la grande majorité des études rétrospectives concluent à un effet protecteur des légumes et fruits sur le risque de cancer colorectal, les résultats des études prospectives plus récentes sont moins cohérents. En effet, des résultats négatifs ont été obtenus dans l'analyse conjointe de deux grandes études américaines : celle des infirmières NHS et celle des professionnels de la santé HPES [58]. Par contre, l'étude européenne prospective multicentrique internationale EPIC [59] «European Prospective Investigation into and Nutrition » a obtenu des résultats positifs. Cette étude de grande envergure a porté sur environ 520 000 hommes et femmes âgés de 25 à 70 ans recrutés dans 24 centres répartis dans 10 pays européens différents (1992 -1998) sous la coordination du centre international de recherche sur le cancer de la communauté européenne et dirigé par Elio Riboli. Les participants à cette vaste enquête qui étudie la relation entre l'alimentation et le cancer, ont complété un questionnaire alimentaire. Les résultats préliminaires livrés sur la relation fruits et légumes et risque de cancer colorectal plaident en faveur de la protection vis-à-vis du cancer colorectal par les fruits et légumes et spécialement les légumes-feuilles. L'étude EPIC suggère qu'une consommation journalière de 400 g ou plus de fruits et légumes peut diminuer l'incidence des cancers du système digestif de près de 25%. Dans certaines études, les chercheurs ont porté leur attention sur des types particuliers de légumes dans l'hypothèse qu'ils pourraient être spécifiquement responsables de cet effet de protection. Rien ne permet à l'état actuel des connaissances d'identifier une catégorie de légumes dont la consommation serait plus étroitement liée que celle des autres légumes à la réduction du risque de cancer colorectal.

L'effet protecteur des fruits et légumes pourrait s'expliquer d'une part par le faible apport énergétique de ces aliments, d'autre part, leur forte teneur en fibres alimentaires. Les teneurs en fibres de la matière sèche des fruits et légumes sont de 10 % à 30 %, malgré leur très forte teneur en eau (85 à 95 %) [59].

Ces aliments peuvent procurer une fraction significative des apports quotidiens en fibres alimentaires. A coté des fibres alimentaires, les légumes et fruits contiennent des composant alimentaires tels les vitamines les oligoéléments et les microconstituants dont les activités biologiques individuelles ou synergiques démontrées sur les modèles expérimentaux cellulaires ou animaux, auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer.

### **5-2-2 Le rôle des fibres alimentaires :**

#### **5-2-2-1 Définition et origine des fibres alimentaires (FA):**

C'est à l'observation de Burkitt (1971) que nous devons l'hypothèse du rôle protecteur d'une alimentation à base de fibres alimentaires (FA) dans la survenue du cancer colorectal. Il avait remarqué, chez les africains, une prévalence de maladies digestives comme la constipation, la diverticulose, le cancer colorectal, très basse par rapport à celle que l'on retrouve dans les pays industrialisés où ces maladies étaient de plus en plus fréquentes. Burkitt a mis en relation la rareté de ces maladies digestives avec le volume important de matières fécales provoqué par la consommation régulière de produits végétaux riches en fibres.

Sous le terme de fibres alimentaires est rassemblée une grande variété de substances provenant essentiellement de la paroi cellulaire des végétaux supérieurs qui ne sont ni digérés par les enzymes digestives ni absorbés dans le tractus digestif supérieur de l'homme. On distingue parmi les composants des FA : les polysides de structures (cellulose, hémicellulose et pectines) ; les polysides non

29

structuraux (gommes, mucilages etc.) ; des constituants pariétaux non polysidiques (lignine, tanins, glycoprotéines, cutines, etc.). Les FA proviennent à 50 % des aliments céréaliers, à 32 % des légumes, 16 % des fruits et 3 % des légumes secs.

#### **5-2-2-2 Les données des études épidémiologiques :**

La méta-analyse de Howe et al. [60] qui regroupe 13 études cas-témoins issues de pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe, d'Asie et d'Australie incluant 5287 cas de cancer colorectal et 10470 témoins, a apporté des arguments en faveur du rôle protecteur d'une alimentation riche en FA avec un risque relatif proche de 0,5 pour les sujets consommant plus de 27 gr de fibres par jour. Il en est de même d'un grand nombre d'autres d'études observationnelles cas-témoins. En revanche, Cet effet potentiellement protecteur des FA n'est cependant pas retrouvé dans la grande majorité des études de cohortes à l'exception de l'étude EPIC [59] qui a analysé 1939011 individus du début à la fin, dont 1065 porteurs de cancer colorectal. Elle montre que la consommation d'aliments contenant des FA a été liée inversement à l'incidence de cancer colorectal. Le risque relatif ajusté est de 0,75 (C : 0,59 – 0,95) pour le quintile d'apport le plus haut contre le quintile d'apport le plus bas, avec l'effet protecteur le plus fort pour le côlon gauche et le moins fort pour le rectum. Aucune source alimentaire de FA n'était plus significativement protectrice que les autres. Les résultats de cette étude montrent que pour les individus issus de populations où la consommation moyenne de FA est basse, le fait de doubler l'apport total de FA provenant de l'alimentation peut réduire le risque de cancer colorectal de 40 %. D'un autre côté, les études interventionnelles avec des suppléments en FA ou des régimes alimentaires riches en FA n'ont pas montré d'effet préventif sur la récurrence des adénomes colorectaux.

Ces résultats discordants peuvent s'expliquer en partie par l'imprécision des tables alimentaires. Car, lorsque l'on parle de FA, le degré d'imprécision est le même que lorsque l'on parle de vitamines sans préciser lesquelles. On pourrait également suggérer que les autres constituants des légumes, fruits et céréales rendent compte des effets protecteurs observés.

#### **5-2-2-3 Les mécanismes d'action des fibres alimentaires :**

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet protecteur des FA dans les cancers colorectaux :

**a-** l'augmentation du volume fécal :

C'est le premier mécanisme protecteur supposé met en jeu. Il fait intervenir principalement la capacité des FA à résister à la fermentation par la microflore bactérienne abritée par le côlon. La fraction des FA qui n'est pas dégradée dans le côlon augmente d'une part la matière sèche des matières fécales et d'autre part, la teneur en eau de ces fèces. En effet, les fibres non dégradées sont capables de piéger de l'eau dans leurs structures et de l'entraîner avec dans les selles. L'exemple des FA non fermentescibles, ayant une grande capacité de rétention d'eau est l'ispaghule, elles accroissent le volume des matières fécales dans l'ensemble du côlon. L'autre mécanisme permettant d'augmenter le volume fécal est le fait que les FA fournissent aux bactéries de la flore colique un substrat énergétique favorisant la prolifération de celles-ci et augmenter ainsi la masse bactérienne excrétée dans les selles. C'est le cas des FA fermentescibles telle que les gommes et les pectines qui sont généralement peu aptes à augmenter par elles mêmes le volume fécal puisqu'elles sont fortement dégradées dans le côlon proximal, mais elles favorisent la croissance bactérienne et par conséquent elles augmentent le volume fécal. L'augmentation du volume fécal pourrait être protectrice à l'égard du cancer colorectal par 2 mécanismes : l'accélération du transit, et la dilution des composés potentiellement cancérigènes. Ces 2 mécanismes concourent à un moindre contact de ces substances mutagènes avec l'épithélium colique. On doit souligner également que la lignine et les FA insolubles comme la cellulose peuvent absorber des cancérigènes hydrosolubles et des promoteurs comme les acides biliaires et diminuent leur interaction avec la muqueuse colique et favorisant ainsi leur excrétion.

#### **b- Action des fibres alimentaires sur les acides biliaires (AB) :**

C'est le deuxième mécanisme qui pourrait expliquer l'effet protecteur des FA contre le cancer colorectal. Il serait lié aux modifications métaboliques et/ou physico-chimiques des acides biliaires (AB)

30

sous l'influence des FA. Les AB intestinaux sont considérés comme les principaux agents de la promotion des cancers colorectaux. Les AB sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol et sécrétés dans la bile. Les AB primaires (cholate, chémodésoxycholate) conjugués et hydrophiles, sont déconjugués par la flore bactérienne intestinale et transformés partiellement par les 7- $\alpha$ -désoxylases bactériennes en AB secondaires (désoxycholate, lithocholate) plus hydrophobes et plus toxiques pour la muqueuse colique. Les régimes riches en graisses provoquent une sécrétion accrue des AB qui aident à émulsionner et à digérer les lipides. L'augmentation du risque de cancer colorectal serait liée à la présence d'AB secondaires libres, particulièrement de l'acide lithocholique. Les AB ne seraient pas cancérigènes par eux-mêmes, mais auraient un rôle promoteurs sur la cancérogenèse colique.

Les FA entraînent une dilution des AB par la rétention d'eau qu'elles provoquent et par leur liaison et leur absorption. Par ailleurs, la fermentation des FA par la flore colique conduit à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) qui abaissent le PH dans la lumière intestinale. L'abaissement du PH intestinal rend les AB insolubles et empêche la formation d'AB secondaires en inhibant l'activité des enzymes bactériennes (les 7- $\alpha$ -déhydroxylases). De plus, l'acidification du contenu intestinal augmente la disponibilité du calcium pour former des savons insolubles avec les acides gras et les AB.

#### **c- La fermentation des FA producteurs d'acides gras à courte chaîne :**

Le troisième mécanisme qui serait impliqué dans l'effet protecteur des FA contre le cancer colorectal est lié à la production des acides gras à courte chaîne (AGCC) au niveau du côlon, en particulier, l'acide butyrique qui est le substrat énergétique préférentiel des cellules épithéliales coliques et qui a présenté in vitro des propriétés anti-néoplasiques.

La fermentation des FA par les bactéries anaérobies de la flore colique aboutit à la production d'AGCC. L'acétate, le propionate, le butyrate sont les principaux AGCC produits au cours de la fermentation des FA. Les AGCC est particulièrement le butyrate sont utilisés par les colonocytes comme substrat énergétique, métabolisés en gaz carbonique et corps cétoniques. En plus de leur rôle de substrat énergétique, les AGCC et plus particulièrement le butyrate, sont susceptibles de participer au contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales coliques comme le montre les expérimentations in vitro sur les lignées cellulaires cancéreuses. De nombreuses études montrent un effet inhibiteur du butyrate de sodium sur la prolifération des cellules en culture. A des concentrations physiologiques de l'ordre de la millimol/l, le butyrate de sodium bloque de manière réversible la



prolifération des cellules tumorales coliques humaines et animales. Le butyrate de sodium stimule un ensemble de processus moléculaires tel que l'acétylation des histones en bloquant l'activité de l'enzyme déacétylase, et la méthylation de l'ADN.

En résumé, l'hypothèse proposée par Burkitt d'un rôle protecteur des FA sur le cancer colorectal est toujours d'actualité, mais demande à être modulée. En effet, les études épidémiologiques et expérimentales nous ont montré que ce groupe est loin d'être homogène et qu'il serait peut être judicieux de la même façon que pour les lipides qui ne sont plus considérés comme une entité monolithique, d'établir une distinction entre les fibres potentiellement protectrices et celle qui ne le seraient pas.

### **5-2-3 Le rôle des graisses :**

#### **5-2-3-1 Les données des études épidémiologique :**

Il existe une forte corrélation géographique entre la consommation de graisses et l'incidence du cancer colorectal. Ainsi, l'incidence du cancer colorectal est la plus élevée dans les régions à forte consommation de graisses animales autre que le poisson (Europe du Nord, Amérique du Nord). Elle est la plus basse dans les régions qui consomment les graisses d'origine marine (Les îles Inuits, jadis le Japon). La majorité des études épidémiologiques cas-témoins initialement menées observaient un risque élevé de cancer colorectal associé à la consommation totale de graisses la plus élevée. Ces résultats sont contredits par la plus part des études plus récentes cas-témoins et cohortes. Ceci, pourrait s'expliquer du moins partiellement par l'introduction dans l'analyse statistique d'un ajustement sur l'apport énergétique total et, par l'amélioration de la qualité des méthodes d'enquêtes alimentaires

31

dans les études nutritionnelles récentes. La méta-analyse de Howe et al. [61] ayant calculé les Odds-ratios pour la consommation des lipides totaux, acides gras saturés (AGS) et acides gras mono-insaturés (AGMI) après ajustement sur l'énergie, montre que l'apport énergétique est positivement associé au risque de cancer colorectal (OR=1,49 chez les hommes, OR=1,94 chez les femmes,  $p=0,0006$ ), alors que les lipides totaux, AGS, AGMI ne le sont pas (OR compris entre 0,90 et 1,23).

En résumé, il apparaît selon ces études que ni les lipides totaux, ni les AGS, ni les AGMI ne sont associés au risque de cancer colorectal autrement que par l'augmentation du risque que produit leur contribution à l'apport énergétique.

En ce qui concerne, les acides gras polyinsaturés (AGPI), l'association de leur apport alimentaire avec le cancer colorectal a été recherchée dans les mêmes études cas-témoins que celles portant sur les AGS et AGMI. Ces études ne trouvent pas d'association.

En somme, la grande majorité des études observationnelles cas-témoins et cohortes fondées sur un questionnaire alimentaire, réalisées au cours des trois dernières décennies ne mettent pas en évidence d'association du risque de cancer colorectal avec la consommation d'acides gras alimentaires après ajustement sur la consommation d'énergie. Ces résultats devraient être vérifiés par des études prospectives, notamment fondées sur des tables alimentaires de composition précise et sur des biomarqueurs.

#### **5-2-3-2 Les mécanismes d'action des lipides :**

La majorité des données concernant l'action des acides gras sur la carcinogenèse colorectale proviennent des expérimentations animales. Elles ont été acquises à partir d'études d'intervention nutritionnelle réalisées dans des systèmes expérimentaux de tumeurs spontanées, de tumeurs viro-induites et chimio-induites ou des tumeurs transplantées chez des rongeurs. Selon ces études, Les acides gras alimentaires ne se comportent pas comme des cancérogènes génotoxiques, ils auraient un effet promoteur tumoral et certains d'autres eux ont même une action anti-mutagène comme les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3, 2n-6.

L'effet promoteur des acides gras alimentaires sur la carcinogenèse colorectale n'est pas identique pour tous les types AG. L'effet promoteur semble dépendre du type d'AG saturé ou non, et de la place de la double liaison pour les polyinsaturés. Ainsi, dans toutes les études expérimentales sur l'animal, les AGPI

de la série n-6 sont généralement trouvés promoteurs, alors que les AGS ne semblent pas l'être dans les protocoles expérimentaux respectant les conditions isocaloriques. Enfin, certaines huiles ne sont jamais promotrices en cancérogenèse colique expérimentale comme l'huile d'olive riche en AGMI, et les huiles de poisson riche en AGPI à la longue chaîne de la série n-3 et les huiles riches en AG- $\alpha$ -linoléique.

Quant aux mécanismes par lesquels les acides gras alimentaires seraient impliqués dans la cancérogenèse colique, on évoque principalement l'augmentation de l'excrétion des acides biliaires (AB) dans la lumière intestinale sous l'influence de régimes riches en graisses. Les AB secondaires sont cytotoxiques, et du fait de cette cytotoxicité, ils induisent une prolifération compensatrice des cellules épithéliales de la muqueuse colique via le système de la protéine kinase C. Or, la prolifération épithéliale est un aspect important de la promotion de la tumeur. Elle conduirait à l'expansion clonale des cellules initiées. Cette hypothèse, même, si elle demeure la plus largement acceptée aujourd'hui, n'est cependant pas démontrée formellement et n'explique pas clairement pourquoi certains AG semblent promoteurs, tandis que d'autres, au contraire, semblent protecteurs, alors qu'ils ont le même effet sur les sécrétions biliaires.

D'autres mécanismes impliquant les graisses dans la carcinogenèse colorectale sont évoqués :

- La production par la microflore intestinale de substances mutagènes comme les fécapentaènes et les cétostéroïdes à partir de précurseurs lipidiques. Cependant, l'implication réelle de ces produits mutagènes dans l'apparition des cancers colorectaux n'est pas élucidée ;
- les lipides et les AB sont susceptibles de faciliter la pénétration des toxiques dans les cellules épithéliales ;

## 32

- la conservation des graisses et leur rancissement oxydatif génère des composés radicalaires génotoxiques (hydroperoxydes d'acide linoléique et arachidonique) ou co-cancérogènes (cholestérol oxydé) ;
- La cuisson des aliments à forte teneur de graisse (viandes) à des températures élevées (au dessus de 150 à 180°C) peut générer des substances cancérogènes comme l'acroléine et les hydrocarbures polycycliques qui se déposent en surface des aliments grillés à la flamme nue. En outre, la présence de lipides pendant la cuisson des protéines favorise la production des amines hétérocycliques, substances cancérogènes ;
- enfin, les graisses sont la source alimentaire la plus concentrée en énergie. L'excès d'énergie serait promoteur d'un nombre de cancers, parmi lesquels, le cancer colorectal en favorisant la prolifération des cellules tumorales via des nutriments ou des hormones systémiques.

### **5-2-4 Le rôle des viandes et charcuteries :**

#### **5-2-4-1 Les données épidémiologiques :**

Les études épidémiologiques descriptives internationales sur la relation entre la consommation de viandes et le risque de cancer, montrent une forte corrélation entre l'incidence et la mortalité du cancer colorectal et la consommation de viandes. Ces mêmes études montrent que l'incidence et la mortalité par cancer colorectal sont plus importantes dans les pays industrialisés. Dans ces pays, la viande et les graisses saturées sont les constituants majeurs de l'alimentation. Les consommateurs de ces pays reçoivent en moyenne, 2 fois plus de protéines animales et lipides qu'il n'est besoin.

La majorité des études prospectives de cohortes publiées récemment, soutiennent l'existence d'une forte corrélation entre la consommation de viandes et le risque de cancer colorectal, on citera en particuliers l'étude EPIC [62] qui a étudié le rôle de la consommation de viandes, charcuteries, poissons dans l'étiologie du cancer colorectal. 1329 cas de cancer colorectal ont été enregistrés lors de cette étude. Pour l'analyse des résultats, les viandes ont été regroupées en plusieurs catégories : la première catégorie comprend la viande de bœuf, veau, porc et agneau qu'elle soit fraîche, hachée et/ou surgelée. La seconde catégorie comprend principalement du porc et du bœuf ayant été conservés par salage (avec ou sans nitrites), par fumage, marinage, séchage ou chauffage (jambon, bacon, saucisses, boudin noir, pâté de foie, saucisson sec, etc.). La troisième catégorie correspond à La volaille qui inclue

principalement le poulet et la dinde qu'ils soient frais, hachés et/ou surgelés. La catégorie poissons correspond aux poissons frais, gras ou en boîte, salés ou fumés.

Selon cette étude, le risque de cancer colorectal est plus élevé d'un 1/3 chez les sujets qui consomment régulièrement plus de 160 gr/ jour de viande de boucherie par rapport à ceux qui en consomment moins de 20 gr/ jour (RR : 1,35 ; IC 95% : 0,96 – 1,88). La consommation de volaille est sans effet. Enfin, il y a une réduction du risque de cancer colorectal chez les sujets qui consomment en moyenne plus de 80 gr de poisson par jour par rapport à ceux qui consomment moins de 10 gr quotidiennement (RR : 0,69 ; IC 95 % : 0,54 -0,88). Ces 2 relations n'étaient pas expliquées par le fait qu'en général, les gros consommateurs de viande et charcuterie mangent moins de poissons. De même, les gros consommateurs de viande et charcuterie sont généralement plus faibles consommateurs de fibres alimentaires. Mais là encore, les investigateurs ont vérifié que la relation entre viande, charcuterie et cancer colorectal existait indépendamment de l'apport des fibres.

Selon, toujours, l'étude EPIC, le risque de cancer colorectal pourrait être réduit en augmentant la consommation de poisson chez ceux qui en mangent le moins, et en réduisant celle de la viande rouge, abats, et charcuterie chez les gros consommateurs.

#### 5-2-4-2 Les mécanismes d'action des viandes et charcuteries :

Les mécanismes à l'origine du lien entre risque de cancer colorectal et consommation de viande et de charcuteries ne sont pas complètement élucidés. Des études sur des volontaires sains suggèrent le rôle promoteurs de plusieurs constituants des viandes :

#### 33

**a-** Le fer : La viande rouge est l'aliment qui apporte le plus de fer à l'organisme sous une forme très assimilable, le fer héminique, qui est absorbé à 20 à 30 % dans la lumière intestinale chez un sujet non carencé. Ce minéral est peut être promoteur de cancer colique comme le laisse supposé la majorité des études épidémiologiques consacrées à cet élément nutritif. En effet, les enquêtes réalisées Weinberg et al. [63] en 1994, par Mc Glynn et al. [64] en 1995, par Nelson et al. [65] en 1994, montrent que les réserves en fer de l'organisme (ferritinémie) sont corrélées au risque de cancer et d'adénome colique. Le risque relatif est multiplié par 3 à 4 dans le quintile qui a le plus de fer sérique.

Le fer libre (ni chélaté, ni fixé sur une protéine spécialisée) catalyse très efficacement la génération de radicaux libres, notamment le radical hydroxyle (OH), très instable et très réactif, à partir des peroxydes grâce à la réaction de Fenton :  $H + Fe^{++} + H_2O_2$  conduit à la formation de  $OH + Fe^{+++} + H_2O$ .

Les radicaux libres peuvent être à l'origine ou impliqués dans le développement de la cancérogenèse en altérant les structures cellulaires essentielles comme l'ADN. Le fer libre ayant participé à la réaction de Fenton qui se trouve donc à l'état de fer ferrique ( $Fe^{+++}$ ), est réduit par la vitamine C en fer ferreux ( $Fe^{++}$ ) permettant à nouveau, son intervention dans la réaction de Fenton créatrice de radicaux libres. Ainsi, la vitamine C participe au processus potentiellement toxiques du fer libre.

**b-** Les protéines : Les protéines peuvent, lorsqu'elles sont incomplètement digérées dans l'intestin grêle, augmenter le taux d'azote qui arrive dans la lumière du côlon. Au niveau du côlon, les molécules azotées, principalement les acides aminés y sont métabolisés en ammoniacque par la flore colique. L'ammoniacque peut être soit réabsorbée et convertie en urée dans le foie, soit utilisée dans la synthèse protéique bactérienne, soit retenue dans le contenu colique. Une concentration élevée en ammoniacque est toxique pour les cellules de la muqueuse colique, causant des altérations dans la synthèse de l'ADN, une interruption des métabolismes intermédiaires et augmentation du renouvellement des cellules coliques. Tous ces dommages cellulaires prédisposent à la croissance néoplasique.

En outre, les protéines peuvent être transformées en métabolites potentiellement toxiques tels que les amines, les phénols et les indoles. Enfin, les protéines influenceraient, également et indépendamment des lipides, la sécrétion des acides biliaires et leur transformation en acides biliaires secondaires dont on connaît l'effet promoteur sur les cancers coliques.

**c-**Nitrosamines : Les nitrosamines sont des cancérigènes chimiques puissants. Les régimes riches en protéines, particulièrement la viande rouge, augmentent la synthèse des nitrosamines endogènes. Cette

formation endogène de composés N-nitrosés s'effectue lorsque le contenu colique est riche en amines et amides provenant essentiellement de la décarboxylation bactérienne des acides aminés. L'origine exogène des agents nitrosants est à rechercher dans la présence ou l'addition intentionnelle (charcuteries) des nitrates et nitrites dans les aliments et le chauffage et le séchage par des gaz de combustion renfermant de l'azote moléculaire oxydable.

Plus de 300 composés N-nitroso ont montré une action cancérigène sur une ou plusieurs espèces animales. Les nitrosamines sont cancérigènes par leur pouvoir alkylant. Ils sont stables dans les conditions physiologiques, ils requièrent une activation métabolique préalable pour exercer leur effet toxique. Cette activation métabolique s'effectue au niveau du foie. Tant chez l'animal que l'homme, l'hydroxylation du carbone adjacent au groupe N-nitroso, catalysée enzymatiquement par le cytochrome P450 donne naissance à une  $\alpha$ -hydroxynitrosamine qui à son tour, perd spontanément un aldéhyde par clivage de la liaison C-N et conduit à un alkyldiazohydroxyde générateur d'un ion diazonium, agent alkylant de l'ADN. Les adduits de type o-6-alkylguanine et o-4-alkylguanine qui résultent de l'alkylation de l'ADN, conduisent à des mutations ponctuelles qui sont à l'origine d'activation d'oncogènes.

**d-** Les amines hétérocycliques (AH) : Les amines hétérocycliques, composés cycliques à fonction amine libre, se forment lors du chauffage à haute température, dans la partie périphérique des viandes (surface brunie ou carbonisée) lors de la cuisson au grill, en friture, en barbecue. Ces composés néoformés possèdent un très fort pouvoir mutagène. Les précurseurs de ces molécules sont les acides aminés tels que phénylalanine, thréonine et alanine, de la créatine ou la créatinine, des sucres ainsi que les produits de la réaction de Maillard (les pyrasines, les pyridines et les aldéhydes). Le type d'appareil

34

de cuisson, la température et le temps de cuisson, la composition en graisse et en créatinine de l'aliment déterminent le taux et le type d'AH.

Plusieurs AH se sont révélés cancérigènes dans les études animales de longue durée chez les rongeurs et les primates. De nombreuses études cas-témoins et des études prospectives de cohortes chez l'homme complètent les études de cancérisation chez les rongeurs et suggèrent une relation entre la consommation de bœuf, poulet et agneau anormalement chauffés et l'apparition chez l'homme du cancer colorectal mais également, cancer du sein et de la prostate.

Le processus de cancérogenèse induit par les AH commence avec la formation des AH lors de la cuisson à haute température d'aliment (viande). Après absorption, les AH nécessitent une activation métabolique au niveau du foie pour exercer leur effet génotoxique. L'amine des AH subit une Oxydation catalysée enzymatiquement par le cytochrome P450 (CYP1A2), suivie d'une acétylation, d'une sulfatation ou d'une réaction avec la proline. Cette chaîne de réaction conduit à la formation de métabolites activés de type N-acétoxy, N-sulfonyloxy et N-prolyloxy qui génèrent des ions arylnitronium. Ces ions forment des adduits avec les bases de l'ADN par réaction avec la guanine en position N7. Ces adduits sont à l'origine de mutations ponctuelles qui induisent une activation des oncogènes qui eux déclenchent le processus de cancérogenèse. Par ailleurs, des métabolites actifs N-conjugués des AH, peu stables, excrétés par la voie biliaire peuvent restituer le métabolite N-hydroxyle au niveau du côlon. Le composé qui en résulte peut être acétylé au niveau des colonocytes et régénérer le métabolite activé N-acétoxy qui génère les ions arylnitronium qui forment des adduits avec l'ADN des colonocytes qui sont à l'origine des mutations ponctuelles.

Enfin, il convient de souligner que le polymorphisme de la N-acétyl transférase pourrait intervenir pour moduler cet effet mutagène. Ainsi, les phénotypes humains acétylateurs rapides sont plus sensibles au risque du cancer du côlon en raison de niveaux élevés de l'enzyme N-acétyl transférase susceptibles de régénérer les métabolites activés (N-acétyl) à partir de N-hydroxylés excrétés dans la bile. Ainsi, le statut acétylateur rapide augmenterait de 2 à 6 fois le risque de cancer colorectal [66].

**e-** Les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) : Il s'agit d'un groupe de composés organiques qui contiennent 2 ou plusieurs noyaux carbonés aromatiques. Ils sont formés essentiellement lors de processus de pyrolyse, notamment lors de la combustion incomplète de matériaux organiques. Les viandes et produits à base de viandes peuvent être particulièrement concernés par la formation de ces

composés mutagènes. C'est le cas des produits fumés (charcuterie), mais aussi, les produits rissolés, grillés, frits à haute température.

On dénombre au sein de ce groupe, environ 250 substances, dont 16 considérés comme dommageables pour la santé par L'Agence Américaine de protection de l'Environnement (US-EPA). Parmi les 16 HPA retenus dans la nomenclature US-EPA, l'agence internationale pour la recherche sur le cancer a catégorisé 6 substances qui expriment en essai chez l'animal un effet cancérigène. Il s'agit du benzo[a]anthracène, le benzo[a]pyrene, le dibenzo[a,h]anthracène (substances cancérigènes probables) et le benzo[a]fluorathene, le benzo[k]fluoranthene ainsi que l'indeno[1,2,3-cd]pyrène (cancérigènes possibles).

Les HPA sont des molécules relativement inertes qui sont facilement absorbées et métabolisées par oxydation dépendante du cytochrome 450 (CYPA1). Seuls, certains stéréoisomères des métabolites intermédiaires très réactifs, sont susceptibles de donner des adduits avec les bases de l'ADN (N6- de l'adénine, N2 de la guanine et N4 de la cytosine) expliquant les propriétés mutagène et cancérigènes d'un nombre restreints de ces substances.

### **5-2-5 Le rôle des microconstituants :**

C'est un ensemble de composés nutritifs et non nutritifs présents particulièrement dans les légumes et les fruits. Les composés nutritifs appelés également micronutriments, sont représentés par des vitamines et des oligoéléments. Les composés non nutritifs comme leur nom l'indique sont dépourvus de valeur nutritionnelle mais, comme les micronutriments, ils pourraient avoir un effet protecteur vis à vis du cancer. Les microconstituants végétaux manifestent de multiples propriétés, exprimées dans de

35

nombreux systèmes expérimentaux (in vivo et in vitro), qui contribuent à comprendre leurs propriétés anti-cancérigènes. Toutefois, les effets des microconstituants sont variables selon la nature du microconstituant, les modalités de son administration, le tissu cible, la phase de cancérogenèse concernée et la nature du cancérigène.

L'ensemble des mécanismes pouvant expliquer le rôle protecteur des microconstituants végétaux vis-à-vis du cancer du côlon ainsi que les autres cancers, on peut les résumer dans les points suivants [59]:

- activité anti-oxydante en inhibant l'activité des radicaux libres. Il est admis que les radicaux libres par des phénomènes d'oxydation via l'oxygène radicalaire, jouent un rôle important dans l'induction de la cancérogenèse, c'est-à-dire dans les premières phases (initiation et promotion). Les radicaux libres peuvent agir directement sur l'ADN induisant une mutation sur des gènes cibles, oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Ils peuvent également activer la protéine Kinase C, ou encore participer comme messenger secondaire à la transmission des signaux cellulaires aboutissant à la synthèse des facteurs de croissance.

- modulation des enzymes de détoxification (phase I et II) et de l'activation des cancérigènes ;
- modulation des facteurs régulant le cycle cellulaire : facteurs de croissance, récepteurs, protéines kinases, facteurs de transcription.... ;
- impact sur le cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation et le devenir cellulaire ;
- restauration des communications intercellulaires ;
- modifications du métabolisme cellulaire : polyamines, prostaglandines ;
- stimulation des fonctions immunitaires ;
- activité anti-inflammatoire ;
- régulation de l'angiogenèse ;
- effets antiviraux.

#### **5-2-5-1 Les micronutriments :**

La recherche sur la relation entre les micronutriments et cancer chez l'homme s'est concentrée principalement sur certaines vitamines comme les caroténoïdes, la vitamine A, la vitamine C, E, certaines vitamines du groupe B comme l'acide folique, sur les oligoéléments comme le sélénium, manganèse le zinc, etc.

### 5-2-5-1-1 Les folates :

#### 5-2-5-1-1-1 Les données épidémiologiques :

Les folates dont l'acide folique fait partie, sont un groupe de molécules associant un noyau ptéridine et des glutamates reliés par un acide para-aminobenzoïque. Les aliments riches en folates sont les végétaux verts (épinard, salades), les agrumes, le foie, les céréales, les légumes secs. La flore intestinale participe aussi à la synthèse des folates. Les folates sont nécessaires à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques intégrés aux acides nucléiques (ADN et ARN) ainsi qu'à la formation de méthionine qui sert aux trans-méthylations cellulaires. Les folates participent donc à la synthèse et la méthylation de l'ADN in vivo et par conséquent à la protection et la réparation de l'ADN et la régulation de son expression.

Les études épidémiologiques portant sur l'effet protecteur des folates contre le cancer colorectal sont dans leurs ensembles positives. 8 études cas-témoins et 3 études de cohorte ont évalué la relation entre le risque de cancer colorectal et les folates. Toutes ces études ont observées qu'un niveau élevé d'apports en folates était associé à une diminution du risque de cancer colorectal [67]. En général, le risque était réduit de 35 % chez les sujets ayant la consommation de folates la plus élevée, dans les études cas-témoins. Mais ces associations n'étaient pas toujours significatives. Dans une étude prospective menée aux Etats-Unis, publiée en 2001 par Arab et al. [68], parmi 14407 personnes suivies pendant 20 ans, l'étude a mis évidence l'association d'apport alimentaire suffisant en folates avec une réduction significative du risque de cancer colique d'une manière dose dépendante ( $p=0,03$ ).

## 36

#### 5-2-5-1-1-2 Les mécanismes d'action des folates :

Les mécanismes impliqués dans la relation entre la carence en folates et le risque de cancer colorectal incriminent la déficience cellulaire en folates. La déficience cellulaire en folates est responsable d'un ralentissement des mitoses compte tenu du rôle majeur joué par les folates dans la synthèse de l'ADN et l'ARN. Les cellules carencées en folates restent plus longtemps en phase S, ce qui augmente leur sensibilité à la formation d'adduits à l'ADN. Les mutations qui en résultent pourraient déclencher le processus de cancérogenèse. Par ailleurs, du fait que les folates sont des pourvoyeurs des groupements méthyl, protègent l'ADN, l'uracil est une base qui entre uniquement dans la synthèse de l'ARN, le déficit en radicaux méthylés favorise l'accumulation et l'incorporation anormale de bases oxydées et surtout des bases uracils dans l'ADN par les ADN polymérase durant la synthèse de l'ADN. L'accumulation d'uracil secondaire à la carence cellulaire en folates augmente la probabilité que l'uracil s'incorpore dans 2 brins opposés de l'ADN qui se retrouvent proches dans l'espace. Les mécanismes de réparation en faisant intervenir l'enzyme ADN- uracil-glycosylase qui, en excisant les bases uraciles anormalement présents dans l'ADN pourraient entraîner une cassure des 2 brins difficilement réparable, d'où l'instabilité de l'ADN potentiellement cancérogène [69, 70].

Outre le rôle des apports alimentaires en folates, le polymorphisme de l'enzyme Méthylène Tétra-Hydrofolate Réductase (MTHFR) interfère également avec les phénomènes de cancérogenèse colorectale. La MTHFR est une enzyme clé du métabolisme des folates, intervenant dans la synthèse et la méthylation de l'ADN. Le polymorphisme de la MTHFR est dû aux mutations qui affectent cette enzyme. La mutation la plus anciennement connue et plus répandue, est la mutation C677T, identifiée par Frosst en 1995 [71], transmise sur le mode autosomique récessif. Le génotype TT (mutation C677T à l'état homozygote) est caractérisé par une réduction de l'activité enzymatique de la MTHFR de 70 %. Le génotype TC (mutation C677T à l'état hétérozygote) est caractérisé par une réduction de l'activité enzymatique de la MTHFR de 35% [71]. 4 études épidémiologiques majeures ont retrouvé une diminution du risque de cancer colorectal en cas de génotype TT, il s'agit : de l'étude de Ma et al. [72]; l'étude de Chen et al. [73] ; l'étude Slattery et al. [74], et enfin l'étude de Park et al. [75]. Toutes ces études ont montré une relation inverse entre le génotype TT et le risque de développer un cancer colorectal. Cependant, seule l'étude de Ma et al. a trouvé une relation significative sur le plan statistique avec un risque de développer un cancer colorectal diminué de moitié chez les personnes de génotype TT par rapport aux personnes présentant la mutation à l'état hétérozygote génotype TC ou chez les

personnes où cette mutation est absente (génotype CC). La méta-analyse de Houlston et al. [76] a confirmé la relation significative entre le génotype TT du gène MTHFR et la réduction du risque de développer un cancer colorectal en se basant sur les 4 études citées précédemment (IC 95 % : 0,62 – 0,92).

Cette diminution du risque de cancer colorectal corrélée au génotype TT du gène MTHFR pourrait s'expliquer par une synthèse accrue d'ADN stable. Car l'hypométhylation globale de l'ADN, conséquence de la réduction de l'activité de l'enzyme MTHFR ne modifierait pas le niveau de méthylation spécifique du gène suppresseur de tumeur P53. Cependant, Le mutant TT est associé à un risque moins élevé de cancer colorectal seulement, en l'absence d'un déficit en radicaux méthyl. C'est-à-dire un régime alimentaire riche en donneurs de groupement méthyl (folates et méthionine). Chez les personnes carencées en folates (taux plasmatique < 3 ng/ml), le risque de cancer colorectal était augmenté pour tous les génotypes (CC, CT, TT), mais plus particulièrement en cas de génotype TT [72].

Le polymorphisme de la MTHFR semble intervenir à un stade tardif de la cancérogenèse colorectale, après la formation des adénomes, pour le passage au stade de cancer. Effet, les études épidémiologiques consacrées à la relation entre les adénomes et le polymorphisme de l'enzyme MTHFR n'ont pas trouvé de corrélation directe, statistiquement significative entre le génotype TT et le risque de développer un adénome colorectal.

#### **5-2-5-1-2 La vitamine D :**

##### **5-2-5-1-2-1 Origine et rôle de la vitamine D :**

La vitamine D3 d'origine exogène est principalement présente dans les produits animaux tels que les

37

poissons gras (les huiles de foie de poisson en sont une source particulièrement riche), le beurre, œufs, la viande et les produits laitiers. La vitamine D2 qui est d'origine alimentaire végétale est soumise aux mêmes transformations métaboliques que la vitamine D3. La vitamine D3 est une prohormone. La molécule finale 1, 25 dihydroxyl cholécalférol (1, 25 (OH)<sub>2</sub> D3) appelé également calcitriol est une molécule active au niveau des cellules cibles. Elle est obtenue par 2 hydroxylations successives de la prohormone en C25 et en C1, réactions effectuées respectivement au niveau du foie et le rein.

##### **5-2-5-1-2-2 Les données épidémiologiques :**

Certaines études expérimentales chez l'animal ont suscité un espoir que la vitamine D et le calcium pourraient avoir un effet protecteur contre le cancer du côlon et ont stimulé un intérêt pour la consommation des produits laitiers frais et fermentés. Cependant les données des études épidémiologiques demeurent contradictoires. Les résultats de 25 études cas témoins et 8 études prospectives étaient revues en détail par Kapmann dont l'étude a été publiée en 1994 [77]. Dans l'ensemble, ces études montrant une absence de relation entre la consommation du lait, yaourt et fromage et le risque du cancer du côlon, bien qu'à peu près un tiers des études cas-témoins trouve une légère réduction mais non significative statistiquement du risque associé avec la consommation de l'un ou l'autre des produits laitiers considérés.

Selon l'étude européenne EPIC, des niveaux sanguins élevés de vitamine D sont associées à une réduction de 40% du risque de cancer colorectal [78]. Au cours du suivi de la cohorte, 1248 cas de cancer colorectal ont été diagnostiqués et comparés à un nombre équivalent de sujets en bonne santé concernant le niveau de la vitamine D dans le sang. Les résultats de cette étude comparative à montré que les personnes avec un taux sanguin de vitamine D compris entre 50 et 75 nmol/l avaient un risque 40% moins élevé de développer un cancer colorectal que les personnes ayant un taux plus bas. Cependant, au-delà de 75 nmol/l, il n'y avait pas de réduction supplémentaire du risque de cancer colorectal.

Une étude américaine menée par Kimmie Ng et al. de l'institut Dana-Farber pour la recherche sur le cancer de Boston [79] suggèrent que la vitamine D pourrait améliorer la survie des patients déjà atteints d'un cancer côlon en ralentissant la croissance des cellules cancéreuses tout en ralentissant la croissance des vaisseaux sanguins dans les tumeurs.

Malgré ces résultats que d'autres études viennent corroborer, les experts continuent à remettre en question le rôle de la vitamine D dans la prévention ou le traitement du cancer colorectal.

#### 5-2-5-1-2-3 Les mécanismes d'action de la vitamine D :

Entre autres mécanismes invoqués pour le rôle protecteur possible de la vitamine D contre le cancer colorectal, l'activation du récepteur de la vitamine D ralentit le cycle cellulaire ce qui stimule la différenciation et la maturation des cellules et inhibe les facteurs de croissance oncogènes, ce qui inhiberait par conséquent, la prolifération des cellules épithéliales colorectales et les métastases des tumeurs colorectales. La vitamine D exercerait en outre, sur les tissus cancéreux une action pro-apoptotique. Le polymorphisme génétique des récepteurs de la vitamine D en modifiant le nombre de ces récepteurs, pourrait modifier la susceptibilité au cancer colorectal. D'autres avançaient que la vitamine D stimulerait la résorption intestinale des sels biliaires toxiques et mutagènes pour les cellules épithéliales coliques.

#### **5-2-5-1-3 Le calcium :**

##### 5-2-5-1-3-1 Origine et rôle du calcium :

Les produits laitiers sont la principale source alimentaire du calcium. Autres sources du calcium : les sardines, les légumes verts à feuilles (brocoli, épinards), les graines et les fruits secs (noisettes, amandes, grains de tournesol).

##### 5-2-5-1-3-2 Les données épidémiologiques :

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques suggèrent un effet protecteur du calcium contre le cancer colorectal. Une méta-analyse publiée en 2004 et al.[80], portant sur 10 études d'observation de longue durée menées dans 5 pays d'Europe et des pays d'Amérique du Nord incluant 534536 hommes et femmes observés pendant une période allant de 6 à 16 ans. Parmi les participants, 4992 cas de cancer colorectal ont été détectés au cours du suivi. Cette étude montre que, chez les sujets qui absorbent plus de 1300 mg de calcium quotidiennement, le risque de cancer colorectal s'abaisse de 26 % par rapport à ceux dont l'apport journalier de calcium est inférieur à 500 mg.

Les études contrôlées contre placebo qui ont en général une plus grande valeur que les études épidémiologiques d'observation n'ont pas apportés des réponses entièrement concordantes quant à l'effet protecteur du calcium contre le cancer colorectal. En effet, une étude basée sur le suivi randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo, menée par Jean Wactawski-Wende et al. sur 36282 femmes ménopausées [80], publiée en 2006, n'a pas trouvé d'effet de la supplémentation journalière de calcium et vitamine D3 (1 gr de calcium+ 400 UI DE vitamine D3) sur l'incidence du cancer colorectal. Les auteurs font toutefois remarquer que le cancer colorectal se caractérise par une longue phase de latence et qu'une durée d'intervention de 7 ans est éventuellement très courte pour l'obtention d'un effet clinique.

##### 5-2-5-1-3-3.

Les mécanismes d'action du calcium :

Dans le cancer du côlon, on suppose qu'en plus de son action intracellulaire (régulation normale de la division cellulaire, de la croissance, des fonctions cellulaires), l'effet protecteur du calcium consiste à réduire la cytotoxicité du liquide fécal. Il diminuerait la solubilité des acides biliaires hydrosolubles promoteurs de cancer dans l'intestin. IL peut former, avec les sels biliaires et les acides gras, des savons insolubles, ce qui diminuerait leur effet détergent et agressif pour la muqueuse intestinale.

Les données actuelles laissent supposer que s'ils sont consommés en quantités importantes, le lait et les produits laitiers peuvent avoir un effet protecteur contre le cancer colorectal. Toutefois, les mécanismes à la base de cet effet protecteur sont encore mal compris.

##### 5-2-5-1-3-4 Les autres micronutriments :



D'autres micronutriments auraient un effet protecteur contre le cancer colorectal, notamment par le biais de leur action anti-oxydante. Il s'agit de la vitamine C, la vitamine A, la vitamine E, le sélénium, le zinc, le manganèse. Cependant les études épidémiologiques, notamment les études d'observations et les études d'interventions, comme pour les autres micronutriments, sont discordantes.

#### **5-2-5-2 Les microconstituants non nutritifs :**

A côté des microconstituants nutritifs, les végétaux renferment aussi une grande variété de composés dépourvus de valeur nutritionnelle, présents en quantité variable dans les légumes et les fruits et dont beaucoup de travaux expérimentaux ont établi, depuis plus de 30 ans qu'ils pouvaient avoir un effet protecteur vis-à-vis de la cancérogenèse. Ils sont représentés par les polyphénols, les glucosinolates, les composés soufrés des allium, les monoterpènes.

#### **5-2-6 Le rôle des apports caloriques de l'obésité et la sédentarité :**

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre apport calorique élevé et risque de cancer colorectal chez les deux sexes. C'est le cas de la méta-analyse de Howe [61]. L'obésité et la sédentarité augmentent également chez les hommes comme chez les femmes, le risque de cancer colorectal indépendamment de l'apport calorique, avec un risque 3 fois plus élevé chez les sédentaires par rapport à ceux ayant une activité physique importante [81, 82, 83].

Sédentarité et excès caloriques interviennent sur l'étape la plus tardive de la cancérogenèse et ont peu

39

d'influence sur le risque d'adénome. L'hypothèse émise est que tous ces facteurs interviendraient par un mécanisme commun : hyperinsulinisme et/ou la résistance à l'insuline. L'insuline est en effet un facteur de croissance des cellules de la muqueuse colique, et a un effet mutagène sur les cellules de carcinome colique in vitro. Il a été montré qu'à des niveaux physiopathologiques, tels qu'observés en cas d'hyperinsulinisme, l'insuline était capable de se lier aux récepteurs IGF-1 (Insulin and insulin-like growth factor-1) des cellules coliques et les activer.

### **5-3 RÔLE DES HABITUDES TOXIQUES DANS LA CANCÉROGENÈSE COLORECTALE :**

#### **5-3-1 L'ALCOOLISME :**

##### **4-3-1-1 Les données épidémiologiques :**

Depuis plusieurs décennies, les études épidémiologiques ont montré clairement que la consommation de boissons alcoolisées augmente, chez l'homme et chez la femme, le risque de cancers. Parmi les nombreux cancers incriminant l'alcool, figure le cancer colorectal. En effet, des enquêtes épidémiologiques récentes montrent une association positive entre le cancer colorectal et la consommation d'alcool. C'est le cas de l'étude française cas-témoins menée par Steinmetz. J et al. [84]. Cette enquête avait comme objectif d'étudier la relation entre les cancers et adénomes colorectaux et certains facteurs de risque liés au mode de vie de la population étudiée, notamment, les habitudes toxiques (consommation d'alcool et de tabac). Les participants à l'étude, suivis aux centres d'examen de santé (CES) de l'assurance maladie française sur une période de 5 ans (1998 – 2003). Un total de 8748 consultants âgés de 50 à 74 ans est inclus dans l'étude, pour lesquels, une recherche de sang dans les selles (Hemoccult®) était positive. Tous les participants ont eu une coloscopie. Le groupe témoins (5456 sujets : 2620 hommes et 2836 femmes), était constitué de sujets ayant une coloscopie sans anomalies, soit les faux positifs au test de dépistage (Hemoccult®). Le groupe cas était constitué de 3292 patients dont 674 ayant un cancer colorectal et 2618 patients ayant un adénome colorectal (1857 hommes et 761 femmes). Les participants ont été répartis en 3 groupes selon le résultat de la coloscopie :

- le premier groupe est celui des témoins ;
- le deuxième groupe est celui des sujets ayant un cancer colorectal ;
- le troisième groupe est celui des sujets ayant un adénome quelle que soit sa taille.

Les résultats de cette étude montrent que la proportion des buveurs réguliers était plus élevée chez les cas dans les 2 sexes que chez les témoins. Chez les hommes il y avait une relation avec la quantité d'alcool consommée en gr/j, en effet, la proportion des gros buveurs (>50 gr/j) était plus élevée chez les cas que chez les témoins. Le risque d'adénomes était multiplié par 2 pour les adénomes > 10 mm chez les 2 sexes. Le risque de cancer colorectal chez les hommes buveurs quotidiens était plus élevé de 50 % par rapport aux témoins. Chez les hommes, la consommation de plus de 20 gr d'alcool par jour augmentait significativement le risque de cancer et d'adénome. Dans le cas de cancer colorectal, OR était de 1,71 (IC 95 % :1,11 - 2,62) pour une consommation de 20 à 50 gr/j, et de 2,86 (IC 95% : 1,75 – 4,65) pour une consommation > 50 gr/j. Aucune association n'a été observée dans la proportion féminine. Au total, selon cette étude qui a porté sur une population à risque moyen de cancer colorectal, montre que la consommation quotidienne d'alcool augmente la probabilité d'adénomes chez les 2 sexes et de cancer chez les hommes.

#### 4-3-1-2 Les mécanismes d'action de l'alcool :

L'alcool semble intervenir sur une étape précoce de promotion du cancer, la croissance de l'adénome, mais non sur la phase de cancérisation elle-même comme le montre l'étude réalisée en Côte d'Or qui a mis en évidence une liaison spécifique de l'alcool avec le risque d'adénome de taille supérieure à 1cm [85]. Plusieurs mécanismes sont incriminés pour expliquer le rôle favorisant possible de l'alcool dans la survenue du cancer colorectal. Ces mécanismes impliqueraient l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool, produit à partir de l'oxydation de l'alcool par la flore microbienne intestinale. Ce dernier a un effet cytotoxique prouvé responsable d'un effet mutagène. Deux facteurs joueraient un rôle important dans la concentration de l'acétaldéhyde dans la lumière colique : Le polymorphisme de l'enzyme alcool déshydrogénase et la flore bactérienne intestinale.

40

### **5-3-2 Le tabagisme chronique:**

#### 4-3-2-1 Les données épidémiologiques :

Le tabagisme est la principale cause connue de décès liée aux cancers dans le monde. Le lien entre l'usage de tabac et de nombreux cancers (poumon, bouche, pharynx, larynx, vessie, œsophage, pancréas, rein) n'est plus à établir. En revanche, la relation entre le tabac et cancer colorectal reste plus controversée. Des études épidémiologiques, notamment les plus récentes, avaient pourtant met en

évidence une augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les fumeurs. Dans une double étude de cohorte américaine menée par Giovannucci et al. Au près de 47935 hommes et 118334 femmes, la consommation de tabac était significativement associée avec le risque d'adénome dans les deux sexes et avec le risque de cancer colorectal chez l'homme [86, 87].

#### 4-3-2-2 Les mécanismes d'action du tabac :

Le tabagisme est un facteur de risque relativement récemment identifié. Son implication dans cancérogenèse colorectale n'est encore bien élucidée, son effet serait limité à la phase de genèse de l'adénome, avec une relation dose-effet, les sujets ayant fumé plus 20 paquets/année ayant un risque multiplié par 4 par rapport aux non-fumeurs [85].

## **6- DIAGNOSTIC DES CANCERS COLORECTAUX :**

### **6-1 ETUDE CLINIQUE :**

#### **6-1-1 -ETUDE CLINIQUE DES CANCERS COLIQUES :**

##### **6-1-1-1 Les circonstances de découverte :**

Les cancers coliques restent longtemps latents, ils ne deviennent symptomatiques qu'à un stade souvent avancé. Cependant il peut être découvert à un stade infraclinique par une coloscopie ou un lavement baryté faits pour un autre motif ou entrant dans le cadre du dépistage. Les signes d'appel sont dominés par les douleurs abdominales, par les hémorragies intestinales, les troubles du transit.

**a-** Les douleurs abdominales : mode de révélation et signe très fréquent lors des cancers coliques. Les douleurs abdominales sont de siège variable selon les localisations de la tumeur colique (fosse iliaque

droite, gauche, péri ombilicale etc.). Elles sont de tous type (crampes, coliques, sensation de gêne etc.). Elles peuvent être fixes ou avec irradiations. Elles peuvent être trompeuses d'allure vésiculaire, gastrique, urinaire etc. Plus évocatrices, sont les douleurs à type de colique, évoluant par crises de deux à trois jours, allant en s'aggravant progressivement. Ces crises douloureuses s'accompagnent d'un gargouillement et d'une distension abdominale. Puis la douleur cédant brusquement en une débâcle diarrhéique et gazeuse. Ces crises coliques traduisent la mise en tension intermittente du cadre colique en amont d'une lésion sténosante. Ces crises, sont plus fréquemment associées à une lésion colique gauche sténosante. Cette localisation peut être aussi à l'origine de douleurs situées dans la fosse iliaque droite (douleur de l'ectasie cæcale) traduisant la mise en tension du cæcum par un obstacle bas situé.

**b-** Les hémorragies intestinales : c'est un autre mode de révélation fréquent des cancers coliques. Les hémorragies intestinales sont souvent peu abondantes mais répétées, spontanées, parfois favorisées par un traitement anticoagulant, accompagnant les selles ou survenant en dehors de celles-ci. Le méléna révèle une lésion en amont de l'angle colique droit. La réctorragie n'est pas localisatrice, elle est très souvent attribuée à des hémorroïdes. Toute hémorragie digestive basse même en présence de pathologie proctologique, impose une exploration coloscopique. La fréquence de l'hémorragie intestinale extériorisée est beaucoup plus grande à gauche qu'à droite.

**c-** Les troubles du transit intestinal : sont également un signe d'appel fréquent. Ils peuvent se traduire par une diarrhée inhabituelle rebelle, ou par une constipation inhabituelle d'apparition récente, ou bien une alternance de diarrhée constipation. Ces modifications du transit sont plus marquées à gauche. Les

#### 41

cancers du côlon droit s'expriment plus volontiers par une diarrhée chronique rebelle au traitement symptomatique. Le diagnostic est particulièrement difficile chez les porteurs d'une colopathie fonctionnelle car les troubles du transit sont souvent négligés, et attribués à tort au côlon irritable.

**d-** Autres signes révélateurs :

- Une anémie sidéropénique qui traduit un saignement occulte. Circonstance de découverte fréquente dans les cancers du côlon droit.

- Une altération de l'état général sous forme d'un amaigrissement, d'une asthénie, d'une anorexie, d'une fièvre au long cours, révèlent parfois un cancer colique. Ils sont présents dans le tableau clinique des cancers coliques dans 20 % à 50 % des cas. Ces signes associés aux troubles fonctionnels digestifs sus décrits confirment le caractère organique de ces troubles.

- Plus rarement, le cancer est révélé par une masse abdominale accessible à la palpation découverte par le patient lui-même ou par le médecin lors d'un examen systématique, par un foie métastatique qui se traduit souvent par une hépatomégalie, hépatalgies, ictère, par une carcinose péritonéale devant l'apparition d'une ascite, par des métastases pulmonaires qui se traduisent souvent par une dyspnée et douleurs thoraciques.

- Le cancer colique est parfois découvert à l'occasion d'une complication. Il s'agit le plus souvent d'une occlusion colique aiguë. 10% à 20% [10] des cancers coliques notamment dans leur siège sigmoïdien, sont révélés par une occlusion intestinale aiguë. Plus rarement une perforation colique en péritoine libre ou un abcès périnéoplasique ou une fistule interne ou exceptionnellement une fistule externe entéro-colique.

- Une hernie de la paroi abdominale symptomatique peut conduire à la découverte d'une tumeur colique en l'absence de symptômes plus spécifiques.

#### **6-1-1-2- L'examen clinique :**

L'examen clinique est souvent négatif. Il met rarement en évidence à la palpation une masse tumorale abdominale dure, bosselée, irrégulière, mal limitée, plus au moins fixée, en général peu sensible. Il s'agit d'une éventualité plus fréquente en cas d'un cancer du côlon droit.

L'examen clinique doit rechercher un foie métastatique qui se traduit à la palpation par un foie dur, bosselé, irrégulier, ou par une simple hépatomégalie. L'examen clinique doit comporter les touchers pelviens. La plupart du temps, les touchers pelviens sont négatifs. Cependant, le toucher rectal peut percevoir le pôle inférieur d'une tumeur sigmoïdienne prolabée dans le Douglas, ou des nodules de carcinose péritonéale. Le doigtier revient parfois souillé de sang.

L'examen général doit rechercher des signes d'extension, notamment la palpation des aires ganglionnaires périphériques à la recherche en particulier d'une adénopathie sus claviculaire gauche (ganglion de Troisier)

## **6-1-2 ETUDE CLINIQUE DU CANCER DU RECTUM :**

### **6-1-2-1 Les circonstances de découverte :**

Les signes révélateurs du cancer du rectum sont variés, trop souvent banalisés et négligés par les patients ou les médecins, retardant le diagnostic. Il s'agit :

**a-** Le plus souvent des rectorragies accompagnant souvent les selles, mais peuvent survenir en dehors de celles-ci. Souvent peu abondantes mais récidivantes, attribuées à tort à une poussée d'une maladie hémorroïdaire. C'est le signe d'alarme majeur imposant un toucher rectal.

**b-** Un syndrome rectal décrit par Bensaud, qui représente le mode de révélation typique du cancer du rectum, et qui associe des faux besoins, des écoulements anormaux faits de glaire ou de sécrétions mucopurulentes, des manifestations douloureuses à type de ténésmes et épreintes.

**c-** De nombreux autres modes de révélation mais moins évocateurs, sont possible. Il peut s'agir de :

- troubles du transit à type de constipation inhabituelle, opiniâtre, d'apparition récente ou à type de diarrhée rebelle, ne répondant pas aux traitements usuels, à type d'alternance de diarrhée constipation ;

42

- douleurs pelviennes ou périnéales persistantes, souvent de mauvais pronostic, car témoignant en général d'un envahissement péri rectal ;

- altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre au long cours, anémie) témoignant d'un cancer déjà évolué ;

- anémie ferriprive secondaire à un saignement occulte de longue durée ;

- Enfin le cancer du rectum peut être révélé par des métastases, surtout hépatiques, parfois pulmonaires ou ganglionnaires (ganglions de Troisier). Le cancer du rectum est parfois découvert à l'occasion d'une complication, notamment un tableau d'occlusion intestinale aiguë.

### **6-1-2-2 L'examen clinique :**

**Le toucher rectal :** c'est le temps capital de l'examen clinique dans le diagnostic du cancer du rectum, malheureusement trop souvent négligé. La tumeur est accessible au doigt dans environ 80 % des cas (les tumeurs situées entre 0 et 8 cm à 9 cm de la ligne pectinée). Le toucher rectal obéit à des règles strictes, le patient en décubitus dorsal sur un plan dur, les cuisses fléchies sur le bassin. L'ampoule rectale étant vide, on fait pousser le patient. On peut ainsi explorer parfaitement le bas et le moyen rectum. Seules les tumeurs recto-sigmoïdiennes sont inaccessibles au toucher rectal. Le toucher rectal apprécie le type de tumeur :

- Tumeur ulcéro-végétante : la plus fréquente. Le doigt bute contre une saillie dure en bourrelet, ourlée comme un lobe d'oreille. Franchissant ce bourrelet, le doigt plonge ensuite dans un cratère ulcéré à fond irrégulier.

- Tumeur bourgeonnante «en chou-fleur» : le doigt perçoit une masse irrégulière, friable, sessile à base indurée.

-Tumeur infiltrante : plus rare. Le doigt perçoit une plaque d'infiltration étendue.

Le toucher rectal permet d'apprécier la taille de la tumeur, son siège exacte par rapport aux parois rectales et par rapport à la marge anale (distance à l'anus), et surtout par rapport au bord supérieur du sphincter en faisant contracter celui-ci. Le toucher rectal apprécie le caractère infiltrant, mobile ou fixé de la tumeur par rapport aux parois pelviennes, et aux structures pelviennes antérieures. Enfin, le

toucher rectal permet d'explorer le cul de sac de Douglas découvrant parfois un nodule témoin d'une carcinose péritonéale. La lésion tumorale est fréquemment fragile et le doigtier revient souillé de sang. Un schéma peut utilement compléter cet examen.

Le toucher rectal peut être difficile chez les patients pusillanimes, ou lorsque la tumeur envahie le sphincter responsable de douleurs incompatibles avec un examen prolongé. On peut être amené dans ce cas à faire le toucher rectal sous anesthésie générale.

Le toucher rectal est complété chez la femme par un toucher vaginal, appréciant l'envahissement de la cloison rectovaginale.

Comme pour le cancer du côlon, l'examen clinique doit rechercher des signes d'extension de la tumeur. Il doit notamment comporter, la palpation du foie, des aires ganglionnaires périphériques.

## **6-2 LES EXAMENS PARACLINIQUES A VISÉE DIAGNOSTIQUE:**

### **6-2-1 LES EXAMENS PARACLINIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS COLIQUES :**

#### **6-2-1-2 LES EXPLORATIONS ENDOSCOPIQUES :**

##### **6 2-1-2-1 La coloscopie standard :**

C'est l'examen diagnostique de référence du cancer colique. Sa sensibilité est estimée à 96,7 % et une spécificité de 98 % [86]. Elle visualise directement la muqueuse colique et permet des prélèvements biopsiques. Elle permet également la résection de lésions pré néoplasiques ou néoplasiques. Entre des mains expérimentées, la coloscopie explore la totalité du cadre colique dans 80 % 95 % des cas [88]. La réalisation d'une coloscopie doit être précédée par une préparation soignée pour obtenir un côlon vide et propre. Un côlon parfaitement propre permet un examen précis, et autorise la réalisation des gestes diagnostiques et thérapeutiques. Les conséquences d'une mauvaise préparation à la coloscopie sont notamment la méconnaissance des lésions. Cela concerne surtout les lésions de moins de 1cm. Les

43

Volumineuses lésions sont rarement masquées. La préparation à la coloscopie fait appel aux solutions d'irrigation lavage à base de polyéthylène glycol comme le polyéthylène glycol 4000 (FORTRANS\*). La prescription d'un régime sans résidus a perdu de son intérêt avec le développement des préparations par le polyéthylène glycol. Le patient peut poursuivre un régime normal jusqu'à la veille de l'examen. Cependant certains endos copistes continuent de prescrire un régime sans résidus trois jours avant la coloscopie en pensant améliorer la qualité de la préparation. Ce régime exclu les légumes verts crus, les fruits, les viandes rouges, et les laitages.

Dans les pays européens (Grande Bretagne, Italie, France etc.) et les Etats-Unis d'Amérique, pour des raisons de confort, la coloscopie est le plus souvent pratiquée sous anesthésie générale ou sous sédation. En France selon l'étude des deux jours d'endoscopie réalisée en 2001, 91,8 % des coloscopies se pratiquent sous anesthésie générale faite par un anesthésiste. 2,3 % sous sédation faite par le gastroentérologue, et 5,8 sans sédation (à vif). Dans certains pays nordiques (scandinaves) et l'Allemagne et le Japon, la population souhaite éviter les risques d'anesthésie, la coloscopie est le plus souvent réalisée sans anesthésie générale ni sédation. Même s'il n'est pas encore prouvé que la réalisation de la coloscopie sous anesthésie générale améliore la qualité du geste endoscopique, elle améliore la tolérance pour l'examen et augmente l'acceptation et la satisfaction des patients pour un examen souvent douloureux et constamment vécu comme très désagréable même quand il est pratiqué par un endos copiste expérimenté.

L'aspect endoscopique le plus caractéristique le plus souvent rencontré est celui d'une formation plus ou moins bourgeonnante et ulcérée. Des prélèvements biopsiques multiples doivent être faits pour une étude qui seule donne le diagnostic de certitude du cancer. Cette exploration est parfois impossible ou incomplète en raison de l'existence d'une sténose tumorale serrée ou chez des patients en mauvais état cardio-respiratoire. La coloscopie dure environ 20 minutes. Les complications sont très rares lors d'une coloscopie diagnostique. Une complication majeure survient dans 0,15 % à 0,36 %, [10] elle est mortelle chez 0,03 % [10] des sujets explorés. Les principales complications sont :

- la perforation : complique 0,2 % [89] des coloscopies survenant le plus souvent sur un côlon pathologique. La perforation est le plus souvent d'origine mécanique en rapport avec une hyperpression

exercée au niveau de la paroi colique avec le bout de l'endoscope poussée avec force. Le site de perforation le plus fréquent est la jonction recto-sigmoïdienne, et la jonction entre le sigmoïde et le côlon gauche. La perforation est parfois d'origine pneumatique par insufflation excessive responsable de perforation surtout iléo-caecale.

- L'autre complication majeure de la coloscopie diagnostique est l'hémorragie, elle concerne 1 % à 1,5 % des patients. Elle est asymptomatique ou se révèle par des douleurs abdominales et hypotension artérielle, une chute du taux d'hématocrite. Les causes les plus fréquentes de l'hémorragie sont les lacérations sére-musculaires de la paroi colique, les lacérations du mésentère et du foie, les ruptures de rate. Comme pour la perforation, ces lésions sont dues le plus souvent à l'inexpérience de l'opérateur qui exerce sur la paroi colique une contrainte trop intense lors de l'avance ou du retrait de l'appareil.

- L'infection est une complication rare lors de la coloscopie, elle se voit chez environ 2 % des patients. La coloscopie comme les autres actes endoscopiques peut être responsable d'une infection pour le sujet exploré par deux mécanismes : infection par les germes endogènes à partir de la flore bactérienne colique. Au cours de la coloscopie il existe très fréquemment un passage systémique des germes de la flore bactérienne colique. A partir de cette bactériémie, une véritable infection peut survenir. La complication infectieuse la plus grave est l'endocardite infectieuse. Ce risque, en pratique ne concerne que les sujets prédisposés porteurs de valves cardiaques artificielles ou présentent des valvuloplasties cardiaques qui doivent être prévenues par une antibiothérapie prophylactique ; infection par des germes exogènes transmis par l'endoscope contaminé. Celle-ci doit être une préoccupation majeure. Sa prévention repose sur la décontamination des endoscopes.

Il n'existe pas de contre indication absolue à la coloscopie ni à l'endoscopie en général à partir du moment que le rapport risques/bénéfices est en faveur de la réalisation de cet examen. Les principales contre indications relatives de la coloscopie sont :

44

- Embolie pulmonaire récente (moins de 3 mois).
- Infarctus du myocarde récent (moins de 3 mois), en raison du risque élevé de troubles du rythme.
- Insuffisance respiratoire sévère, et insuffisance cardiaque sévère.
- complications graves des colites inflammatoires chroniques comme le mégacôlon toxique.
- Suspicion de perforation intestinale ou de fistule intestinale.
- Occlusion intestinale aiguë.
- Episode de diverticulose colique récent (moins de 3 semaines).
- Présence d'une colite rabique, en raison du risque accru de perforation.
- Anévrysme de l'aorte abdominale, volumineux et/ou symptomatique.
- Ascite ou dialyse péritonéale, en raison du risque de translocation bactérienne et donc de péritonite.
- période postopératoire précoce.

### **6-2-1-2-2 La rectosigmoïdoscopie :**

Le rectosigmoïdoscope à tube souple appelée également coloscopie courte ou coloscopie gauche. Elle ne nécessite pas de sédation. Elle est pratiquée après une préparation par lavements. Deux lavements sont généralement suffisants avant l'examen endoscopique, l'un la veille au soir et l'autre le jour de l'examen, administrés par le patient lui-même, ou par une infirmière. C'est une solution hypertonique comme le Normacol®lavement qui provoque l'évacuation du recto-sigmoïde en 5 à 10 minutes. L'examen peut être réalisé 10 à 15 minutes après l'évacuation. Le patient peut poursuivre une alimentation normale jusqu'au matin de l'examen. Cet examen doit être indolore. La progression est interrompue par la douleur ou la présence de selles. La rectosigmoïdoscopie permet d'explorer les 60 derniers cm du cadre colorectal permettant de détecter 60% à 70% des lésions néoplasiques. Elle est mal tolérée dans environ 28 % des cas. Elle rate certains polypes en raison du mode de préparation. Cet examen n'explore le côlon jusqu'à l'angle colique gauche que dans 66 %. Elle présente le même risque de complications que la coloscopie totale. Enfin la découverte d'une lésion nécessite la réalisation d'une coloscopie totale secondairement. La rectosigmoïdoscopie s'avère donc peu utile comme moyen de diagnostic et de dépistage.

### 6-2-1-2-3 Les nouvelles techniques d'endoscopie digestives :

#### a -chromo-endoscopie :

La chromo-endoscopie a permis d'améliorer nettement les performances de la coloscopie en permettant notamment une détection aisée des adénomes plans qui sont difficiles à détecter par la coloscopie conventionnelle même par des endoscopistes expérimentés. De plus cette technique est peu coûteuse et ne prolonge l'examen que de quelques minutes. La technique de chromo-endoscopie a pour but d'améliorer la précision diagnostique et thérapeutique de l'endoscopie. Elle est fondée sur l'utilisation de colorants. Ceux-ci varient en fonction de l'organe exploré et le type de lésion recherchée. La chromo-endoscopie a révolutionné la détection des lésions planes au niveau de la muqueuse colique en rendant facile leur mise en évidence, et lorsqu'elle est utilisée de façon ciblée, elle permet de démasquer ce type de lésion en dessinant exactement leurs contours. Grâce à ces colorants, des détails invisibles à la coloscopie conventionnelle deviennent visibles à la chromo-endoscopie. La chromo-endoscopie fait appel à deux types de colorants :

- Les colorants de contraste (indigo carmin et acide acétique) ne réagissent pas avec les cellules de la muqueuse digestive mais accentuent le relief de la muqueuse afin d'optimiser le diagnostic endoscopique des lésions.

- Les colorants vitaux ou réactifs (bleu de méthylène, lugol, toluidine, violet crésyl) réagissent spécifiquement avec certaines cellules de la muqueuse permettent de préjuger de leur nature.

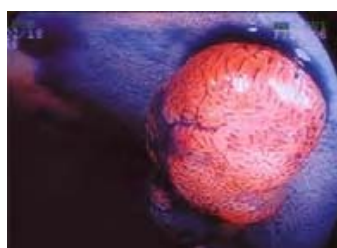
L'exploration de la muqueuse colique utilise essentiellement deux types de colorants, l'indigo carmin et le bleu de méthylène.

- L'indigo carmin : la chromo-endoscopie utilisant l'indigo carmin est la méthode la plus couramment utilisée pour l'exploration de la muqueuse colique. L'indigo carmin colorant de surface non absorbé par

45

la muqueuse digestive, permet de mieux détailler les anomalies de relief en accentuant les irrégularités de surface. Il permet une majoration des nuances de discrètes variations du relief de la muqueuse colique autorisant une étude quasi microscopique. Il permet également de marquer les limites de la lésion et de guider les biopsies à la recherche d'un cancer superficiel ou d'une lésion dysplasique. Il permet d'analyser la structure d'un polype selon la classification pit pattern faisant la distinction entre polype adénomateux et polype non néoplasique (hyperplasique). Enfin l'indigo carmin ne rend pas seulement les adénomes plans plus visibles, mais également la dépression centrale des polypes plans ombiliqués qui comportent un risque plus élevé de dysplasie de haut grade. La chromo-endoscopie à l'indigo carmin est pratiquée après une coloscopie conventionnelle. Lorsque on aperçoit une lésion qu'on souhaite observer plus en profondeur, exemple un polype, on applique directement sur la lésion muqueuse durant l'examen endoscopique à l'aide d'un cathéter-spray une solution aqueuse d'indigo carmin à 2% ou 4 %. Le colorant n'est pas absorbé, il rapidement éliminé en quelques minutes. L'indigo carmin ne présente pas de contre indication.

- Le bleu de méthylène : absorbé par la muqueuse colique, il permet de reconnaître un épithélium intestinal anormal. La chromo-endoscopie au bleu de méthylène comme la chromo-endoscopie à l'indigo carmin est pratiquée après une coloscopie standard. Avant d'appliquer le bleu de méthylène en perendoscopique, on commence tout d'abord à pulvériser une solution d'acétyl cystéine à 10 % sur la zone à étudier afin d'enlever le mucus. Après deux minutes on pulvérise la solution de bleu de méthylène. On attend deux minutes puis on rince à grande eau (trois seringues à 50 ml). Puis on biopsie les zones restées bleu, surtout les zones hétérogènes. La chromo-endoscopie au bleu de méthylène est indiquée dans la surveillance des rectocolites hémorragiques anciennes. Le bleu de méthylène comme l'indigo carmin, ne présente pas de contre indications.







#### 6-2-1-2-4-Les nouvelles perspectives du diagnostic endoscopique du cancer du côlon :

Au-delà des possibilités de la chromo-endoscopie combinée à la vidéo-endoscopie haute résolution ou à optique grossissante qui permet de donner uniquement une imagerie des structures de surface. Le rêve de l'endoscopiste et le but de la coloscopie idéale est l'histologie virtuelle, ce qui veut dire l'histologie "en ligne" in vivo. L'endoscopiste peut ainsi décider de la zone d'intérêt qu'il a choisie, réaliser l'exérèse d'une lésion ciblée sans recourir à la biopsie préalable. Pour se faire, de nouvelles techniques optiques tentent à faire progresser le diagnostic précoce du cancer colorectal, La spectroscopie Raman, La spectroscopie par dispersion de lumière, La tomographie par cohérence optique, l'endoscopie à fluorescence confocale et l'endoscopie en immunofluorescence constituent un lot de nouvelles techniques offrant différents avantages et désavantages. Deux techniques vont émerger à très court terme qui sont :

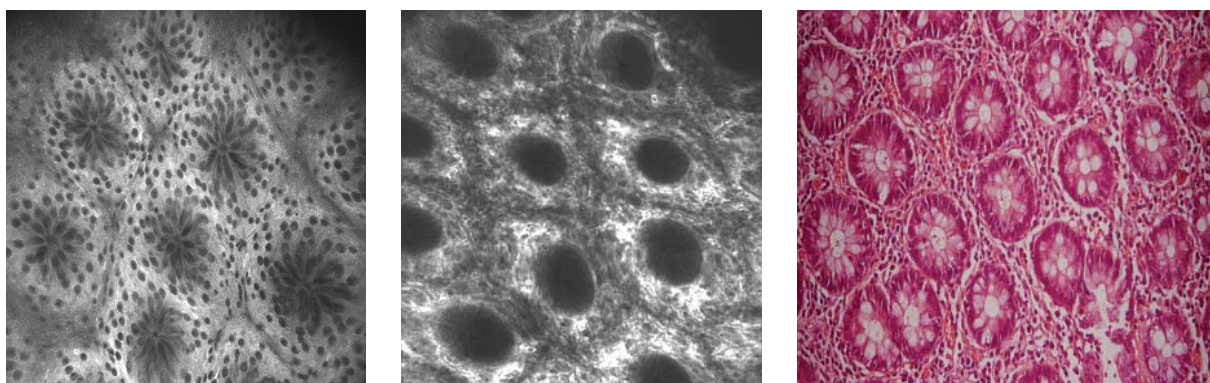
a- L'endoscopie à fluorescence confocale : appelée également endoscopie laser confocale qui constitue la principale étape de progrès en histologie virtuelle. Elle permet de générer des images de la muqueuse colique grossies jusqu'à 1500 fois. De cette façon il est possible d'observer des structures cellulaires. L'autre progrès possible de cette technique serait l'endoscopie confocale laser immuno-assistée, au cours de laquelle des anticorps anti-tumoraux spécifiques pourraient être couplés aux colorants fluorescents permettant de marquer les zones néoplasiques. Ce concept pourrait être développé afin de renforcer le contraste visuel endoscopique entre tissu tumoral et tissu normal et démasquer des images malignes synchrones.

b- La tomographie par cohérence optique: technique prometteuse d'imagerie à haute résolution. Elle permet une analyse des zones sous la surface tissulaire, sur une profondeur n'excédant pas les 2 mm.

47

Elle produit des images d'excellente qualité.

Ces nouvelles techniques qui permettent théoriquement une analyse tissulaire à l'échelon cellulaire voire moléculaire comme la spectroscopie Raman (biopsie optique), posent actuellement deux problèmes. Le premier problème est celui de la focalisation. En effet l'analyse des tissus n'est possible que point par point, le temps nécessaire à l'analyse d'une muqueuse à risque (colite ulcéreuse) sera trop long. Le deuxième problème est la mobilité des tissus qui rend la focalisation très difficile.



**A** **B** **C**  
**Architecture des cryptes régulières de la muqueuse rectale : A : points noirs : mucine des cellules à mucus, B et C : réseau capillaire et structure cellulaire. (endoscopie à fluorescence confocale)**

#### 6-2-1-3 LES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :

##### 6-2-1-3-1 Le lavement baryté en double contraste:

Il correspond à une opacification rétrograde du côlon par de la baryte. Cet examen nécessite une technique rigoureuse. La préparation est sous la responsabilité du radiologue et doit permettre

d'obtenir une vacuité colique complète. Cette préparation associe un régime sans résidus, la prise de purgatifs et les lavements évacuateurs.

La place du lavement baryté dans le diagnostic des cancers coliques s'est beaucoup restreinte depuis l'avènement de la coloscopie, et concerne actuellement les situations dans lesquelles la coloscopie a été incomplète ou apparaît difficilement réalisable voire dangereuse (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, volumineux anévrisme de l'aorte abdominale etc.). Elle doit être préférée en cas de suspicion de perforation ou de fistule, de sténose, ou en période postopératoire. L'opacification doit être alors réalisée avec un produit de contraste hydrosoluble. Le Lavement baryté, même dans le peu d'indications qui lui reste dans le diagnostic du cancer du côlon, est de plus en plus abandonné au profit du coloscanner.

#### **6-2-1-3-2-La coloscopie virtuelle :**

Appelée également coloscanner, est une nouvelle technique d'imagerie séduisante car peu invasive et pourrait être plus facile à accepter par les patients que la coloscopie. Elle pourrait donc répondre à l'avenir aux besoins de la détection des lésions précancéreuses colorectales. Cette nouvelle méthode d'imagerie du côlon qui représente l'un des développements les plus intéressants de la radiologie digestive, est basée sur la reconstruction en bidimensionnel et tridimensionnel d'images du côlon obtenues après réalisation d'un scanner hélicoïdal à sections fines. Rarement après une imagerie par résonance magnétique. La reconstruction des images en bi et tridimensionnel est obtenue grâce à un traitement informatisé des images à l'aide d'un logiciel conçu pour la coloscopie virtuelle. Comme toute étude morphologique du cadre colique, la vacuité de la lumière est nécessaire. Celle-ci est obtenue par une préparation identique à celle de la coloscopie et le lavement baryté.

Les limites actuelles de la coloscopie virtuelle sont inhérentes à une préparation colique insuffisante et à un défaut d'insufflation et de distension colique. Le temps médecin nécessaire pour effectuer la

48

colonographie complète sur la console de travail est un facteur limitant important, car la durée de travail varie pour un examen entre 30 minutes et 60 minutes. La tolérance clinique est bonne, supérieure à la coloscopie. La dose d'irradiation est à peu près identique à celle d'un lavement baryté en double contraste.

En matière de diagnostic, le véritable problème posé par la coloscopie virtuelle c'est le manque de sensibilité dans la détection des lésions planes et déprimées. En effet la coloscopie virtuelle méconnaît largement les lésions planes et déprimées. Ces lésions qui représentent environ 40 % des polypes colorectaux, ont un fort potentiel de malignité. On doit souligner aussi, le manque de sensibilité de la colonographie par tomодensitométrie dans la détection des polypes de petite taille (< à 5 mm), même si la grande majorité des polypes de cette dimension sont hyperplasiques ou sans dysplasie, et par conséquent ils représentent un risque faible d'évolution vers le cancer (moins de 3%). Même si l'on considère que la coloscopie standard omet aussi un pourcentage non négligeable de lésions, ces performances demeurent nettement supérieures à celle de la coloscopie virtuelle. Ainsi, La coloscopie virtuelle qui a désormais supplanté le lavement baryté en double contraste, n'a pas encore détrôné la coloscopie standard qui reste l'examen de référence pour le diagnostic des lésions néoplasiques colorectales (adénomes et cancers). De plus, cet examen autorise la réalisation de gestes diagnostique (biopsies), et thérapeutiques (polypectomie, coagulation au plasma laser etc.), contrairement à la coloscopie virtuelle qui est une technique d'imagerie.

En somme la coloscopie virtuelle pourrait être utilisée dans un but diagnostique, en cas de contre-indication, ou échec de la coloscopie chez les patients dont la coloscopie était incomplète, ou en préopératoire chez les patients présentant des lésions sténosantes du côlon, ne permettant pas d'explorer le côlon d'amont en endoscopie. La coloscopie virtuelle permet aussi de détecter des lésions extra-coliques. La coloscopie virtuelle est une technique en cours de développement. L'évolution rapide des technologies permet d'envisager que la coloscopie virtuelle puisse à court ou moyen terme permettre d'obtenir des performances diagnostiques proche de la coloscopie standard.

#### **6-2-1-4 Les marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9) n'ont pas de place dans le diagnostic du cancer colique du fait d'une sensibilité médiocre (surtout pour les stades localisés I et II TNM) et une spécificité, trop faibles.

### **6-2-2 LES EXAMENS PARACLINIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DU RECTUM**

#### **6-2-2-1 LES EXPLORATIONS ENDOSCOPIQUES :**

##### **6-2-2-1-1 La rectoscopie :**

Cet examen se fait à l'aide d'un tube rigide qui mesure 25cm de long et 16mm de diamètre. La rectoscopie s'effectue après un simple lavement rectal quelques heures avant l'examen, avec une solution hypertonique comme le Normacol® lavement qui permet l'évacuation du rectosigmoïde en 5 à 10 minutes. L'examen se déroule en quatre temps:

- Inspection de la marge anale.
- Toucher rectal qui permet le relâchement du sphincter anal facilitant l'introduction de l'instrument dont l'extrémité doit être lubrifiée.
- Anuscopie permettant d'explorer la muqueuse anale.
- La rectoscopie permettant d'explorer la cavité rectale, plus rarement le début du sigmoïde dont la pénétration est douloureuse.

La rectoscopie est réalisée en position genu-pectorale. Lorsque l'état du patient ne le permet pas, il se met en position de décubitus latéral gauche. Cet examen désagréable, mais de courte durée (10 minutes) et d'une grande simplicité, il permet de voir la tumeur, faire sa description, sa localisation, sa taille en hauteur et en largeur, il apprécie l'extension circonférentielle de la lésion et mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale. Cependant, cet examen juge imparfaitement, contrairement au toucher rectal, le siège de la tumeur par rapport à la marge anale. En effet, il déroule

49

et refoule l'ampoule rectale, et la tumeur est toujours jugée par l'endoscopie plus haute qu'elle ne l'est en réalité. La rectoscopie est seule à permettre le diagnostic des tumeurs du haut rectum inaccessible au toucher rectal. Elle permet des biopsies de volume important précisant le type histologique de la tumeur. Les biopsies doivent être répétées en cas de négativité.

Les perforations du rectum normal par rectoscopie, sont extrêmement rares (un cas pour 50000 rectoscopies). Cependant, l'introduction de l'instrument ou l'insufflation d'air, peuvent représenter un danger dans certaines circonstances (colites inflammatoires, tumeurs rectales, diverticulite, rectite radique). L'incidence de la septicémie après manipulations anorectales, est controversée, signalées dans 0 à 25% des rectoscopies. L'antibiothérapie prophylactique devrait être envisagée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.

##### **6-2-2-1-3 Rectosigmoïdoscopie :**

La rectosigmoïdoscopie à tube souple appelée également coloscopie courte, peut être utilisée dans le diagnostic des cancers du rectum.

### **6-3 LE BILAN D'EXTENSION :**

#### **6-3-1 BILAN D'EXTENSION DU CANCER DU CÔLON :**

##### **6-3-1-1 Les marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux ou marqueurs biologiques sont des molécules le plus souvent glycoprotéiques produites par les cellules tumorales, représentent des témoins de la maladie cancéreuse. Les marqueurs usuels dans les cancers colorectaux sont l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le carbohydrate antigène 19-9 (CA 19-9). D'autres marqueurs (CA 50; CA 172-4; CA 195; CA 242; tissu polypeptide antigène (TPA); villine; leucocyte alkaline phosphatase (LAP); prolactine plasmatique) ont été décrits. Ces nouveaux marqueurs ne semblent pas offrir pour l'instant un avantage en terme de sensibilité ou de spécificité vis à vis de l'ACE ou du CA 19-9.

L'ACE est le paramètre biologique le plus sensible pour détecter des métastases hépatiques. En test unique, sa sensibilité est estimée entre 56 % et 93 %, sa valeur prédictive positive varie entre 30% et 60

%, et sa valeur prédictive négative varie entre 71 % et 100% [93]. Pour la FNCLCC une échographie hépatique normale associée à une concentration sérique pathologique de l'ACE, est une indication à des investigations complémentaires. Quant au CA 19-9, sa sensibilité était toujours inférieure à celle du ACE à tous les stades de la maladie, (17 % à 37 % selon les études). Cette sensibilité est corrélée avec l'extension de la maladie. La sensibilité est plus grande chez les patients en phase métastatique. La combinaison des deux marqueurs apporte un gain de sensibilité négligeable sans augmenter la spécificité diagnostique.

La place accordée au dosage de l'ACE dans le bilan extension du cancer colorectal diffère selon les experts et les recommandations. Pour les experts de l'ASCO (American Society of Clinical oncology) le dosage de l'ACE est recommandé s'il peut aider à établir le stade d'extension ou à prendre une décision opératoire. Pour les experts français de l'ANAES (Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) le dosage de l'ACE ne modifie pas l'attitude thérapeutique, son dosage n'est donc pas recommandé.

Pour ce qui est du CA19-9, tous les experts s'accordent à dire que le dosage du CA19-9 n'est pas recommandé dans le bilan extension des cancers colorectaux.

### **6-3-1-2 LE BILAN RADIOLOGIQUE :**

#### **6-3-1-2-1 L'échographie abdominale :**

L'échographie abdominale transpariétale est systématique dans le bilan d'extension du cancer colique. C'est un examen simple, non invasif, facilement accessible. Ces performances sont dépendantes de l'opérateur. Sa sensibilité pour la détection des métastases atteint 94 % pour les lésions de plus de 2 cm de diamètre, et diminue ensuite avec la taille des lésions [94]. Elle est améliorée par l'utilisation des produits de contraste ultrasonores de seconde génération administrés en bolus, qui permettent une imagerie à toutes les phases du rehaussement lésionnel (phase artérielle, portale, parenchymateuse).

50

Cet examen peut déceler des métastases péritonéales, ovariennes, ganglionnaires rétropéritonéales, etc. L'échographie abdominale est surtout utile pour la détection des métastases hépatiques, sa sensibilité dépend de la taille des lésions hépatiques et varie de 60 à 80% mais peut atteindre 95% pour les lésions supérieures à 2cm [95]. Elle peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques des lésions tumorales hépatiques (caractère isoéchogène, taille < 10mm, situation périphérique sous capsulaire ou dans le dôme). Sa spécificité avoisine 95%. Ce bilan échographique permet déjà de savoir si le patient est opérable ou non.

L'échographie per-opératoire qui consiste à utiliser une sonde de haute fréquence posée directement sur le foie, présente une excellente sensibilité pour la détection des petites lésions métastatiques hépatiques (< 10mm) qui peuvent être biopsiées au cours de l'intervention. Cet examen est plus sensible pour la détection des métastases hépatiques que l'échographie transpariétale, le scanner, la palpation per-opératoire du foie.

#### **6-3-1-2-2 La tomодensitométrie abdominale :**

La tomодensitométrie abdominale est indiquée dans le cadre du bilan d'extension du cancer colique, dans les situations suivantes :

**a-** Si les images échographiques sont difficilement interprétables.

**b-** Si une chirurgie hépatique ou une destruction locale par radiofréquence des métastases hépatiques, est envisagée. En effet, le scanner abdominal permet parfois de découvrir des lésions métastatiques hépatiques méconnues par l'échographie. En outre, il donne un type d'images différentes de celles de l'échographie, d'interprétation plus aisée pour le chirurgien. Enfin, la tomодensitométrie permet certainement mieux que l'échographie d'apprécier le volume du foie qui restera après hépatectomie prévue.

**c-** Si une chimiothérapie des métastases hépatiques est envisagée, un scanner abdominal (ou une résonance magnétique nucléaire) doit être pratiquée avant le traitement, car, souvent la chimiothérapie modifie considérablement l'aspect non seulement des métastases hépatiques mais aussi du

parenchyme hépatique sain qui peut devenir hétérogène avec alternance de plages plus au moins échogènes pouvant traduire des plages de stéatose. Ces modifications peuvent effacer les images nodulaires vues à l'échographie avant la chimiothérapie alors que les métastases n'ont pas réellement disparues. Devant un tel aspect, l'échographie ininterprétable. Dans ce cas le scanner abdominal (ou l'imagerie par résonance magnétique) est indispensable, et les résultats de cet examen pratiqué après la fin de la chimiothérapie ne seront interprétés qu'en fonction des aspects scannographiques initiaux obtenus avant la chimiothérapie.

La sensibilité de la tomodensitométrie abdominale dans la détection des métastases hépatiques est estimée à 73% [10]. La mise en évidence des métastases hépatiques est importante, car elle peut conduire à modifier la stratégie thérapeutique en contre-indiquant le traitement chirurgical ou à l'inverse en faisant compléter l'exérèse de la tumeur colique par une hépatectomie partielle. La recherche de métastases hépatiques au scanner abdominal nécessite un examen au préalable sans injection, car certaines lésions peuvent devenir isodenses et donc non détectables après injection de produit de contraste.

Le scanner abdominal sous-estime souvent l'extension des métastases extra-hépatiques, intra-abdominales avec un taux de faux négatifs dépassant les 25% [96]. Cependant, les progrès réalisés dans la conception des nouvelles machines (mode hélicoïdal, multi-barettes) ont permis une amélioration nette de la sensibilité de cet examen, notamment par la caractérisation des métastases surrenaliennes, ovariennes, péritonéales.

L'envahissement ganglionnaire est jugé sur l'augmentation du volume des ganglions des chaînes satellites qui n'en donne qu'un reflet infidèle quelle que soit la taille seuil choisie entre 08 mm et 20 mm. Tous les auteurs relèvent un nombre important de faux positifs (ganglions inflammatoires) et de faux négatifs (ganglions de petite taille mais envahis, ou ganglions situés au contact de la masse tumorale et non dissécables de celle-ci). Ainsi, la sensibilité du scanner abdominal pour détecter les

51

ganglions métastatiques est faible, elle varie entre 26 % [10]. Quant à la spécificité, elle est également insuffisante car elle ne repose que sur le critère de la taille (les ganglions de plus de 10 mm étant habituellement considérés comme des ganglions métastatique).

### **6-3-1-2-3 L'imagerie par résonance magnétique abdominale:**

L'imagerie par résonance magnétique présente une valeur diagnostique globale équivalente au scanner et présente les mêmes limites. Elle n'est pas un examen de première intention, c'est l'échographie abdominopelvienne et la tomodensitométrie abdominopelvienne qui sont proposées en premier dans le cadre du bilan d'extension du cancer colique. En ce qui concerne la recherche des métastases hépatiques qui est l'indication de prédilection de cet examen dans le cancer colique, la polémique persiste encore sur le choix de l'examen le plus sensible dans le diagnostic des métastases hépatiques, résonance magnétique nucléaire ou scanner hélicoïdal. D'autant plus que le choix de la méthode d'imagerie est crucial et doit avoir la meilleure valeur diagnostique si une résection chirurgicale hépatique ou une destruction locale par radiofréquence est envisagée. L'imagerie par résonance magnétique grâce à l'utilisation de séquences en pondération T2 et T1 et à l'utilisation de séquences dynamiques après injection de produit de contraste, est devenue pour beaucoup d'auteurs l'examen de référence dans la détection des métastases hépatiques supplantant le porto-scanner de plus faible spécificité. Cela bien sûr, uniquement dans la perspective d'un traitement à but curatif (résection chirurgicale et/ou destruction par radiofréquence).

Les performances de cet examen dans la détection des métastases hépatiques sont améliorées par l'utilisation des agents de contraste réticulo-endothéliaux comme l'oxyde de fer paramagnétique. Ce dernier, capté spécifiquement par les cellules de kuppfer, augmente le contraste entre lésions tumorales dépourvues de cellules de kuppfer et le parenchyme hépatique sain ; par des produits de contraste à élimination hépato-biliaire utilisant des agents de contraste comme le Gd-EOB-DTPA et Mn-DPDP qui sont captés par les hépatocytes et excrétés dans la bile, mais ils ne se concentrent pas dans les

métastases hépatiques qui sont dépourvues d'hépatocytes. Cette biodistribution spécifique améliore le contraste tumeur-foie.

#### **6-3-1-2-4 La tomographie par émission de positons :**

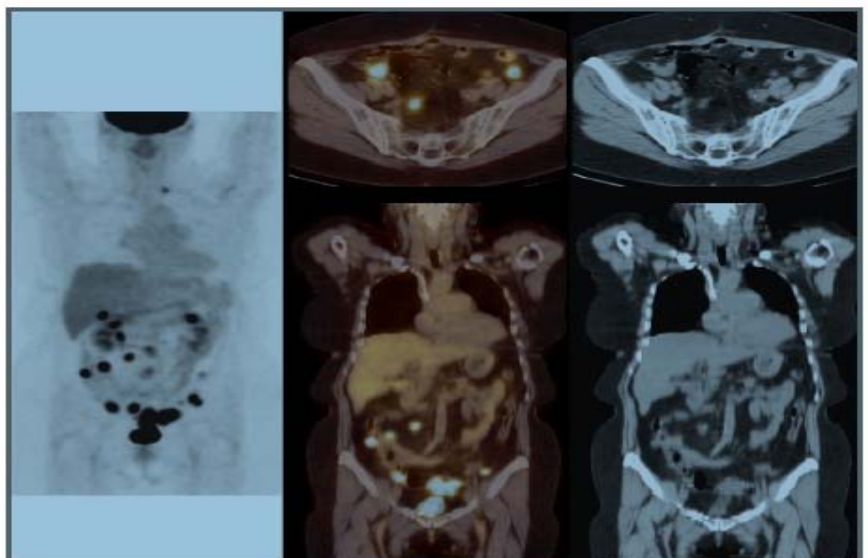
Appelée PET-scan par les anglo-saxons. C'est une technique d'imagerie fonctionnelle récente, dite également métabolique par opposition aux autres techniques d'imagerie médicale conventionnelle, dites anatomiques (radiographie du thorax, scanner, imagerie par résonance magnétique). C'est une modalité nouvelle de médecine nucléaire apportant par rapport aux autres techniques d'imagerie médicale un gain significatif en sensibilité et en spécificité pour la détection des sites tumoraux.

La PET-scan utilise des radiotraceurs émetteurs de positons (électrons positifs) pour marquer des molécules capables d'imiter parfaitement les molécules endogènes. En cancérologie, le traceur le plus courant est le 18-fluoro-2-désoxyglucose (18FDG). Il permet la détection des sites tumoraux grâce à leur caractère « hypermétabolique ». La plupart des cellules tumorales malignes ont un fonctionnement exagéré de la glycolyse résultant d'une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et d'une augmentation de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse. La demande énergétique accrue répond aux besoins d'une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules cancéreuses. Le 18FDG analogue du glucose, transporté activement, et ce de façon préférentielle à l'intérieur de la cellule tumorale maligne après liaison aux protéines de transport membranaire, où il va subir une phosphorylation en F18DG-6-phosphate grâce à l'enzyme hexokinase, première enzyme de la glycolyse. Le F18DG-6-phosphate n'étant plus métabolisable et ne pouvant être phosphorylé, s'accumule à l'intérieur de la cellule où il reste bloqué et peut être aisément repéré grâce au rayonnement émet par fluor18 qui le marque. La détection au niveau du corps entier se fait à l'aide d'une caméra à scintillation. L'examen a lieu dans un service de médecine nucléaire. On injecte au patient 2 à 6 MBq/kg de F18DG par voie intraveineuse directe par la tubulure d'une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le patient est à jeun depuis au moins six heures, allongé, au

52

repos musculaire. Le patient restera allongé 45 minutes à une heure après l'injection, puis la perfusion intraveineuse est retirée et le patient est invité à vider sa vessie. Ensuite, l'examen scintigraphique est réalisé. L'examen réalisé sur la caméra TEDC comporte une image du corps entier obtenue par balayage, puis deux acquisitions tomographiques, abdominopelvienne et thoracique. Ces images tomographiques sont reconstruites en utilisant un algorithme itératif, puis visualisé en coupes dans les trois plans et en représentation tridimensionnelle. La seule contre-indication de cet examen est la grossesse comme pour tous les examens comportant des radiations ionisantes. Les autres précautions concernant l'examen Pet-Scan visent à réunir les meilleures conditions d'examen permettant d'éviter à la fois les résultats qui sont faussement négatifs et faussement positifs. Une étude récente a démontré pour la première fois de manière prospective l'intérêt du Pet-Scan dans le bilan préopératoire des métastases hépatiques.

s'agit de l'essai hollandais randomisé présenté par B. Wiering et al. au congrès de l'ASCO en 2008 l'année (abstract 4004) qui a prouvé que le Pet-Scan fait partie intégrante du bilan avant chirurgie des métastases hépatiques. Dans cette étude multicentrique, 150 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ont été randomisés pour bénéficier dans le cadre du bilan préopératoire pour métastases hépatiques soit d'un scanner, soit d'un scanner + Pet-Scan. Le critère de jugement principal était le nombre de laparotomies inutiles



### **(nodules de carcinose péritonéale et ganglion de troisier (cancer colique) détectés par Pet-scan après une TDM négative.**

résections non carcinologiques ou ne procurent pas une survie sans progression minimale de six mois). Les résultats de cette étude montre que le nombre de laparotomies inutiles était de 34/75 (45 %) dans le bras scanner, il était de 21/75 (28 %) dans le bras scanner + Pet-Scan, soit une diminution du risque relatif de laparotomies inutiles de 38 % (IC 95 0,04=0,6). Le Pet-Scan évite donc une chirurgie inutile à un malade sur 6. Ainsi, selon cette étude, l'indication du Pet-Scan se justifie pleinement dans cette situation.

La réalisation systématique de la tomographie à émission de positons après injection de fluoro-déoxyglucose apparaît séduisante lors du bilan d'extension initial des cancers colorectaux pour la détection des métastases, car c'est une imagerie corps entier, performante capable d'identifier dans 30 % des cas une extension intra-abdominale extrahépatique méconnue par les autres techniques d'imagerie [97]. Cependant, son coût est élevé (pouvant atteindre 1000 euro en France), et son influence sur la stratégie thérapeutique reste à évaluer dans le cadre d'autres d'études prospectives.

A L'heure actuelle, le Pet-Scan pourrait être justifiée dans le bilan d'extension du cancer colorectal en cas d'élévation de l'ACE en préopératoire alors que le bilan d'extension radiologique classique est négatif, car cette situation s'accompagne d'un risque élevé de métastases.

#### **6-3-1-2-5 La radiographie du thorax :**

La radiographie du thorax est demandée dans le cadre du bilan d'extension du cancer du côlon, à la recherche de métastases pulmonaires qui se voient chez 10% à 20% des patients qui présentent un cancer colorectal. Les métastases pulmonaires se présentent à la radiographie standard habituellement sous forme de nodules le plus souvent arrondis, bien limités, de taille variable, de siège périphérique sous pleural. Un tableau de miliaire carcinomateuse peut se voir avec des micronodules disséminés. Les

53

nodules peuvent être volumineux réalisant un tableau de lâcher de ballons. A l'inverse, le nodule peut être unique. Vu le caractère le plus souvent périphérique des lésions, le tableau clinique est généralement muet.

#### **6-3-1-2-6 La tomодensitométrie thoracique :**

La tomодensitométrie thoracique est demandée dans le bilan d'extension du cancer colorectal devant des images suspectes de métastases pulmonaires sur la radiographie simple du thorax. Cet examen devient indispensable si la résection des lésions secondaires pulmonaire est envisagée. En effet, le scanner thoracique est la méthode d'imagerie la plus sensible pour rechercher des lésions secondaires pulmonaires. Sa sensibilité est nettement supérieure à celle de la radiographie standard, ceci s'explique par une plus grande résolution de la tomодensitométrie thoracique (visibilité des nodules jusqu'à 3mm de diamètre). La tomодensitométrie thoracique est examen reproductible et comparatif intéressant dans le suivi sous traitement, ou après chirurgie des métastases pulmonaires.

#### **6-3-1-2-7 Autres explorations radiologiques :**

##### **6-3-1-2-7-1 La scintigraphie osseuse :**

Cet examen est demandé devant une suspicion de métastases osseuses. Les métastases osseuses concernent environ 4% des patients atteints de cancer du côlon [10], elles sont évoquées devant des douleurs osseuses, de fractures ou des tassements vertébraux pathologiques. La scintigraphie osseuse complète les radiographies standards. Le recours au scanner et ou à l'imagerie par résonance magnétique et parfois nécessaire selon les localisations métastatiques osseuses.

##### **6-3-1-2-7-2 La tomодensitométrie et la résonance magnétique cérébrales :**

Les métastases cérébrales synchrones sont extrêmement rares. Leur recherche est motivée par la présence de signes neurologiques centraux focalisés, elle repose sur le scanner cérébral avec injection de produit de contraste et de plus en plus souvent sur l'imagerie par résonance magnétique cérébrale.

### **6-3-1-4-3 BILAN D'EXTENSION ENDOSCOPIQUE (la coloscopie) :**

La totalité du côlon doit être examinée avant tout traitement. Un second cancer colique primitif existe en effet chez 2% à 8% (cancer colique synchrone), et chez environ le tiers des patients sont découverts des adénomes, précurseurs potentiels de cancers colorectaux primitifs métachrones.

L'existence d'un cancer colique synchrone doit être reconnue avant le traitement chirurgical, car la palpation peropératoire systématique du côlon est insuffisante pour le dépister. De plus, alors que l'exérèse des polypes est réalisée par voie endoscopique, celle d'un cancer synchrone éloigné du cancer colique, peut nécessiter un sacrifice colique très supérieur à celui primitivement projeté. C'est pour cette raison, une coloscopie totale doit être systématiquement pratiquée dans le bilan d'extension du cancer du colorectal. Celle-ci, est parfois impossible en cas de tumeur sténosante. C'est dans ce cas que l'on demande un lavement baryté en double contraste, mais sa rentabilité est médiocre, ou de préférence un coloscanner. Il faut réaliser une coloscopie en postopératoire, trois à six mois après la résection colorectale en cas d'échec ou de contre-indication de la coloscopie en préopératoire.

### **6-3-2 BILAN D'EXTENSION DU CANCER DU RECTUM :**

#### **6-3-2-1 LES MARQUEURS TUMORAUX :**

Les données relatives aux marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9) sont communes au cancer du côlon et au cancer du rectum.

#### **6-3-2-2- BILAN RADIOLOGIQUE :**

##### **6-3-2-2-1- Échographie endorectale :**

Le bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum a été transformé depuis l'avènement de l'écho-endoscopie rectale. Elle est devenue l'examen majeur dans le bilan pré-thérapeutique du cancer du rectum. Cette exploration permet d'apprécier l'extension de la tumeur à travers la paroi rectale en

54

particuliers au niveau de la musculature, il permet aussi de détecter des adénopathies métastatiques péri-tumorales.

Écho-endoscopie rectale est une technique d'imagerie ultrasonore qui consiste à positionner une sonde d'échographie miniaturisée près des structures anorectales à explorer introduite par l'anus après lubrification. C'est un examen désagréable mais non douloureux, simple, rapide (15 à 20 mn), peu invasif et peu coûteux, reproductible, dénué d'effets indésirables, ne nécessitant pas de prémédication sauf peut être en présence de lésions abcédées, fistulisées ou ulcérées, s'accompagnant de douleur. Cet examen est réalisé en ambulatoire y compris en cas de ponction échoguidée. Le patient doit réaliser un à deux lavements évacuateurs rectaux une à deux heures avant l'examen. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Le patient se met en position décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche. L'examen débute par une inspection de la région anopérinéale, et un toucher rectal qui permet au médecin d'explorer le rectum, mais aussi de lubrifier le canal anal pour que l'introduction de la sonde soit la moins inconfortable possible. L'endoscope est introduit le plus loin possible dans le rectum, jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne ou plus loin. L'examen est réalisé pendant le retrait de la sonde. Une antibiothérapie prophylactique doit être strictement réalisée en cas de ponction échoguidée. Écho-endoscopie endorectale peut être complétée par une échographie endovaginale chez la femme. Comme toute échographie, c'est un examen opérateur dépendant. En effet, la qualité d'évaluation diagnostique augmente avec l'expérience de l'opérateur. Quant au matériel utilisé pour effectuer l'écho-endoscopie endorectale on distingue :

**a-** les sondes rigides aveugles, matériel spécifiquement élaboré pour l'exploration de la sphère anorectale. Il existe deux variétés :

- des sondes électroniques en général linéaires fournissant des images longitudinales ;
- des sondes mécaniques rotatives fournissant des coupes sur 360° perpendiculaires à l'axe du transducteur.



Les sondes rigides aveugles sont dépourvues de vision optique et de canal opérateur. L'extrémité de la sonde aveugle est recouverte par un ballonnet rempli de quelques ml d'eau fournissant une interface acoustique entre le transducteur et la paroi anorectale. Les fréquences utilisées en pratique varient entre 5 et 12 MHz.

**b-**L'écho-endoscope est un endoscope flexible au bout duquel est fixé une sonde émettrice d'ondes sonores. D'utilisation plus facile que les sondes rigides en cas de sténose rectale, et permet une étude plus complète jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne ;

**c-** les mini-sondes de haute fréquence 15, 20 et 30 MHz. Sont les seules à permettre une étude extrêmement fine des différentes couches de la paroi rectale. Ces sondes sont d'un diamètre de 2 à 3 mm, sont introduites par un canal opérateur et utilisées sous contrôle endoscopique. Le transducteur miniaturisé utilise une technique mécanique rotative radiale. La haute fréquence des mini-sondes, augmente la résolution mais réduit le champ de pénétration, ce qui représente un inconvénient car elle entraîne une perte de la sensibilité pour la détection des adénopathies dans l'atmosphère périrectale.

L'écho-endoscopie permet de déterminer la profondeur de l'invasion tumorale dans la paroi rectale. Le cancer du rectum apparaît comme une formation hypoéchogène dont le point de départ est situé au niveau des couches superficielles de la paroi rectale, faisant habituellement protrusion dans la lumière rectale. L'extension de la tumeur dans la paroi est jugée sur la persistance ou la rupture et destruction des couches hyperéchogènes, c'est-à-dire, essentiellement la troisième couche, qui est alors la couche hyperéchogène centrale, qui correspond à la sous muqueuse et à son interface avec la musculuse, mais également la cinquième couche périphérique qui correspond à l'interface entre la musculuse et la graisse. Hildebrandt [98] a établi une classification échographique de l'extension pariétale des tumeurs rectales.

L'évaluation échographique de l'extension pariétale est globalement très bonne avec une précision diagnostique qui varie de 67 à 93%, souvent supérieure à 80% [99].

L'échoendoscopie peut détecter des adénopathies dans le mésorectum, mais également au niveau des

vaisseaux hypogastriques. Les critères échographiques de malignité des adénopathies reposent sur leur forme arrondie, leurs limites nettes, leur échostructure habituellement hypoéchogène homogène ou finement hétérogène, isoéchogène à la tumeur. Cependant, le critère essentiel pour le diagnostic est la taille. En effet, une image hypoéchogène, ronde, mesurant plus de 5mm de diamètre, dans le tissu péri-rectal, indique un ganglion métastatique avec une probabilité de l'ordre de 80 %. La probabilité encore plus élevée lorsque cette image mesure plus de 10mm de diamètre. La prédiction de la nature des adénopathies plus petites, est difficile. Toutefois, ces critères ne sont pas formels et la précision diagnostique de l'écho-endoscopie rectale dans le bilan d'extension ganglionnaire du cancer du rectum varie entre 64 % à 83 % selon les séries [100, 101]. Les erreurs diagnostiques sont une surestimation de la nature métastatique d'adénopathies inflammatoires (faux positif). Inversement, l'écho-endoscopie rectale peut méconnaître des adénopathies métastatiques de petite taille (diamètre inférieur à 2 à 3 mm) ou de siège trop éloigné par rapport au transducteur (faux négatif).

Stade échographique	Aspect échographique
<b>uT1</b>	Tumeur limitée à la muqueuse et la sous-muqueuse, cernée en périphérie par la couche hyperéchogène médiane.
<b>uT2</b>	Tumeur dépassant la couche hyperéchogène médiane et envahissant la musculuse propre, respectant la couche hyperéchogène périphérique.
<b>uT3</b>	Tumeur dépassant la couche hyperéchogène périphérique et envahissant la graisse périrectale.
<b>uT4</b>	Tumeur envahissant les organes de voisinage avec perte du liseré de sécurité entre la tumeur et l'organe étudié.

Dans les tumeurs limitées à la sous muqueuse (uT1), la profondeur de l'envahissement est corrélée au risque de métastases ganglionnaires. Ce risque est proche de 0 pour les lésions envahissant superficiellement la sous muqueuse (moins du tiers de l'épaisseur de la sous muqueuse). Le risque est élevé pouvant atteindre 22 % en cas d'envahissement massif de la sous muqueuse. Ainsi, avant d'envisager l'exérèse locale d'une lésion envahissant la sous muqueuse, il est important de déterminer précisément si l'invasion de la sous muqueuse est superficielle ou massive. Les mini-sondes répondent à cet objectif. Les mini-sondes d'une fréquence de 30 MHz montrent que la paroi digestive est une structure échographique à neuf couches contre cinq couches seulement pour les sondes rigides d'une fréquence de 7,5 MHz. Grâce à l'usage des mini-sondes, une classification écho-endoscopique a été proposée ordonnant les lésions envahissant la sous muqueuse en trois sous-couches selon la profondeur de l'envahissement de la sous muqueuse. Ainsi l'envahissement superficiel (ne dépassant pas le tiers de l'épaisseur de la sous muqueuse) est classé sm1, et l'envahissement massif de la sous muqueuse (au-delà du tiers de l'épaisseur de la sous muqueuse) est classé Sm2 ou Sm3. Cette distinction entre les tumeurs Sm1 et les tumeurs Sm2 et Sm3 superposable à la classification histologique, se fait avec une précision diagnostique de l'ordre de 85 % [102]. L'étude des ganglions par les mini-sondes est rarement envisagée.

Quand il s'agit de tumeurs rectales localement avancées, fixées aux organes de voisinage (10 % à 20 % des cancers rectaux) nécessitant de réaliser une exérèse monobloc de la tumeur et des structures avoisinantes envahies, l'écho-endoscopie rectale a un intérêt limité dans cette indication, car la tumeur est volumineuse et s'étend en dehors du champ de vue ultrasonore.

L'écho-endoscopie n'est pas un examen parfait, mais il apporte des informations importantes conditionnant certains choix thérapeutiques. En l'état actuel des connaissances, la plupart des auteurs s'accordent sur les indications suivantes de l'écho-endoscopie dans le cadre du bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum :

**a-** L'écho-endoscopie est indiquée dès lors qu'un traitement local (par voie transanale) est envisageable.

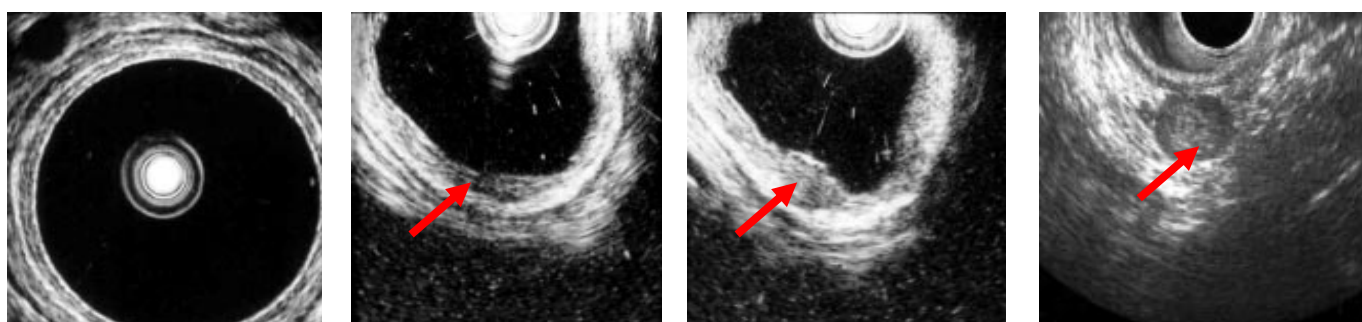
56

Le critère écho-endoscopique exigé pour l'indication d'un traitement local, est une tumeur classée uT1N0. La mise en évidence endosonographique d'une tumeur uT2 (exposant à un risque de récurrence important), a fortiori, la mise en évidence d'adénopathies péri-rectales suspectes à l'écho-endoscopie incite à opter pour un traitement chirurgical par voie haute.

**b-** L'écho-endoscopie est indiquée lorsqu'une résection chirurgicale par voie haute est envisagée. Elle permet de préciser si une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie préopératoire est nécessaire ou non. Cette stratégie thérapeutique permet de réduire de façon significative le risque de récurrence locale. Une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie première s'adresse aux patients présentant des tumeurs rectales localement avancées des deux tiers distaux du rectum classées uT3, uT4 et/ ou N+.

**c-** L'écho-endoscopie est indiquée en cas de tumeur du bas rectum pour laquelle un traitement local est contre-indiqué, elle permet d'affiner le bilan d'extension local à la recherche d'un éventuel envahissement de l'appareil sphinctérien anal qui inciterait à proposer une amputation abdomino-périnéale.

**d-** L'écho-endoscopie est indiquée devant un aspect de voussure sous muqueuse. Elle permet de différencier une compression extrinsèque (lésion prostatique, osseuse, tumeur vaginale, abcès ou nodule de carcinose du cul de sac de Douglas, etc.) et processus tumoral intrapariétal sous muqueux avec orientation quant au diagnostic de nature (lipome, léiomyome, léiomyosarcome etc.).



A- Écho-endoscopie  
rectale normale

B- Adénocarcinome  
rectal uT1 (Sm1)

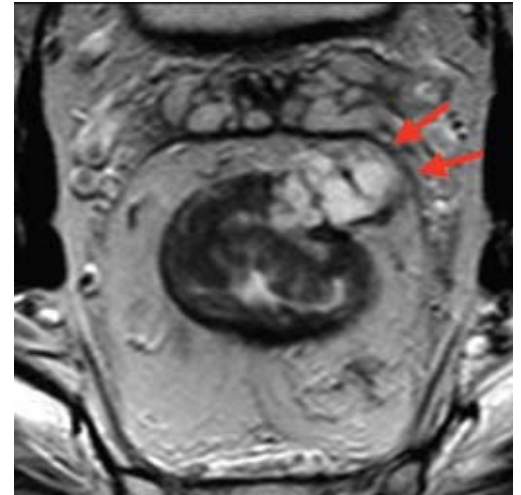
C- Adénocarcinome  
rectal uT1 (Sm2 ou 3)

D- Ganglion  
métastatique

### 6-3-2-2-2 Résonance magnétique nucléaire (IRM) pelvienne :

Cet examen s'est imposé comme une technique d'imagerie complémentaire de l'écho-endoscopie dans l'évaluation de l'extension locorégionale du cancer du rectum permettant, notamment, une évaluation fiable de la marge de la résection circonférentielle.

On a recours actuellement à la résonance magnétique avec antennes en réseau phasé (phased array). C'est un ensemble de plusieurs antennes de surface de petit diamètre disposés côté à côté. Chaque antenne possède son propre canal de réception du signal et produit l'image de la région anatomique en regard de laquelle elle se trouve. Les différentes images sont ensuite combinées par des algorithmes informatiques pour former l'image terminale. Ces progrès techniques ont permis d'améliorer nettement la résolution spatiale autorisant de faire un examen complet du tissu périrectal, du fascia recti et des ganglions lymphatiques régionaux. L'écho-endoscopie permet une bonne visualisation des différentes couches de la paroi rectale et reste la méthode de référence pour l'évaluation de



**Adénocarcinome rectal stade T3 à l'IRM**

son envahissement. Cependant, elle ne permet pas la visualisation du fascia du mésorectum et la détermination de la distance de la tumeur à ce fascia qui est actuellement considérée comme le facteur

57

pronostique le plus important du risque de récurrence locale, indépendamment du stade uT. Le fascia recti est une fine structure linéaire qui enveloppe le mésorectum. Il constitue le plan d'excision lors de la résection du mésorectum total reconnue comme la chirurgie radicale de référence (résection en bloc du rectum, du mésorectum, et son contenu en ganglions lymphatiques). La résonance magnétique nucléaire est actuellement, la méthode d'imagerie la plus performante pour évaluer la marge de résection circonférentielle qui correspond précisément à la plus courte distance entre la tumeur ou un ganglion suspect et le fascia du mésorectum. Une courte distance < 1mm prédit une marge de résection circonférentielle envahie par le processus tumoral. Un fascia recti présumé envahi prédit l'envahissement réel de la future marge de résection chirurgicale, celui-ci étant associé à un risque élevé de récurrence locale, d'où l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant (radiothérapie ou chimio-radiothérapie) précédant la résection mésorectale totale, voire une chirurgie plus étendue. La concordance entre la marge histologique et celle prédite par la résonance magnétique nucléaire est supérieure 90%, elle était de 92% dans l'étude de Brown [103] et de 95% dans l'étude de Bisset [104].

La principale difficulté est l'interprétation d'une réaction inflammatoire fibreuse dans le mésorectum qui accompagne la tumeur, dont il n'est pas possible de déterminer la nature tumorale ou non tumorale même en l'absence d'irradiation.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique important pour la survie globale. Le drainage lymphatique du rectum se faisant vers le haut, il est très important de rechercher des atteintes ganglionnaires métastatiques au dessus du niveau de la tumeur et cela même si la tumeur reste confinée à la paroi rectale car même dans ce cas, des adénopathies sont présentes dans 10% des cas environ. L'évaluation de l'atteinte ganglionnaire repose sur des critères morphologiques de taille et de forme. Comme pour les autres méthodes d'imagerie, les critères morphologiques présentent des limites et rendent difficile la distinction entre adénopathies inflammatoires et métastatiques et la détection des atteintes ganglionnaires micro-métastatiques. Brown et al [105] rapportent que le moins mauvais

critère de taille est la valeur de 5mm qui donne une sensibilité de 81% et une spécificité de 68%. Une valeur seuil de 10mm donne une spécificité de 100% mais une sensibilité de seulement 35%.

L'imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour évaluer l'envahissement par contiguïté des organes pelviens dans les cancers du rectum localement avancés et fixés aux organes de voisinage (T4) qui nécessitent la réalisation d'une exérèse monobloc de la tumeur et des structures avoisinantes envahies. Il s'agit notamment la filière génitale chez la femme (utérus et vagin), et urinaire chez l'homme (vessie). L'IRM pelvienne possède une plus grande fiabilité que le scanner dans cette situation.

La résonance magnétique nucléaire permet de situer le pôle supérieur et inférieur de la lésion tumorale par rapport aux vertèbres sacrées ce qui est très importante en cas de tumeur non perçue au toucher rectal ou infranchissable. Elle manque de précision pour évaluer la distance par rapport au sphincter anal, mais permet d'apprécier l'envahissement sphinctérien avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Elle permet également l'exploration des tumeurs sténosantes, non accessibles à l'écho-endoscopie.

#### **6-3-2-2-3 La tomographie à émission de positons-tomodensitométrie :**

La place de cet examen dans la stadification locorégionale du cancer du rectum est à surveiller dans l'avenir, sa contribution au diagnostic d'extension locorégionale reste à confirmer. Mais cette nouvelle technologie semble susciter beaucoup d'espoir.

#### **6-3-2-2-4 Autres examens radiologiques :**

A l'instar du cancer colique, le bilan d'extension à distance, abdominale hépatique et extra-hépatique fait appel à l'échographie abdominale complétée au besoin par un scanner abdominal. La résonance magnétique nucléaire abdominale est demandée en deuxième intention en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion hépatique au scanner abdominal. La recherche de métastases pulmonaires fait appel à la radiographie du thorax. Un scanner thoracique complète le cliché radiologique standard en cas de doute sur une localisation secondaire pulmonaire.

58

#### **6-3-2-3 Le bilan d'extension endoscopique :**

##### **6-3-2-3-1 La coloscopie :**

Les données concernant l'indication de la coloscopie dans le bilan d'extension du cancer du côlon, sont aussi valables pour le cancer du rectum.

##### **6-3-2-3-2 La cystoscopie :**

Cet examen n'a d'intérêt que s'il existe des signes d'appel urinaires faisant craindre un envahissement vésical (hématurie, fécalurie).

### **7- TRAITEMENT :**

#### **7-1 TRAITEMENT DU CANCER DU CÔLON :**

Le cancer du côlon relève avant tout d'une exérèse chirurgicale radicale, seule capable d'assurer la guérison définitive de la maladie. Les modalités du traitement chirurgical et les traitements adjuvants sont fonction de l'extension tumorale et de l'existence éventuelle d'une complication révélatrice.

##### **7- 1-1 TRAITEMENT DU CANCER COLIQUE NON MÉTASTATIQUE :**

###### **7-1-1-1 TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

###### **7-1-1-1-1 Les principes carcinologiques de la chirurgie du cancer colique :**

###### **a- La préparation colique :**

La préparation colique est fondamentale, car elle conditionne la qualité des résultats du traitement chirurgical. Elle diminue le risque des complications septiques pariétales, péritonéales et générales inhérentes à cette chirurgie. Le but de la préparation mécanique du côlon est d'obtenir un côlon plat, propre et aseptique, elle permet en outre une dissection plus aisée du côlon. Cette préparation fait appel à des laxatifs osmotiques type polyéthylène glycol (PEG). On leur préfère actuellement les

produits dérivés du séné (X-Prep\*) ou à base du phosphate de sodium (Fleet®, phospho-Soda®) qui sont aussi efficaces et semblent mieux tolérés. Leur utilisation est privilégiée dans les recommandations des sociétés de chirurgie digestive. Cependant, ce type de préparation per-os est impossible à réaliser lorsque la tumeur est sténosante. L'adjonction d'un lavement à la bétadine (polyvidone iodée diluée à 5%) la veille et le matin de l'intervention, fait également partie des recommandations.

**b- L'antibioprophylaxie :**

Effectuée par une injection intraveineuse d'un antibiotique à large spectre administré au moins une demi-heure avant l'incision, assurant la plus grande concentration dans les tissus au moment du geste opératoire. L'antibioprophylaxie permet de diminuer le risque de complications infectieuses pariétales immédiates, abdominales, ainsi que la mortalité après chirurgie colique. On utilise habituellement la céfotaxime, métronidazole. La prescription d'une antibioprophylaxie en postopératoire est inutile.

**c- La voie d'abord :**

La laparotomie est la voie d'abord standardisée. L'incision la plus souvent utilisée est une médiane passant par l'ombilic qui permet une meilleure exploration de la cavité abdominale et une extension à la demande. Cependant, une incision transversale droite peut être préférée pour la résection des cancers du côlon droit. L'exploration de la cavité abdominale doit être soignée et complète. Le chirurgien doit vérifier les rapports de la tumeur primitive avec les organes de voisinage. L'inspection et la palpation du foie et du pelvis, doivent être attentives. Inspection du péritoine (cul de sac de Douglas, gouttières pariétocoliques, coupes diaphragmatiques). Tout nodule suspect est prélevé et éventuellement examiné extemporanément par le pathologiste. Enfin la recherche d'adénopathies rétropéritonéales.

**d- L'exclusion vasculaire première de la tumeur (no touch isolation technic) :**

La ligature première des pédicules lymphovasculaires à leur origine a pour but d'éviter l'essaimage des cellules néoplasiques par voie veineuse ou lymphatique lors des manœuvres opératoires.

**e- L'exclusion endoluminale de la tumeur entre deux ligatures coliques afin de prévenir les récurrences anastomotiques après colectomie qui s'observent dans 5% à 15% [98]**

**f- Étendue de l'exérèse intestinale et marge de résection :**

59

Le problème de la marge de résection de part et d'autre de la tumeur colique est beaucoup moins important que pour le cancer du rectum. Dans la mesure où une résection colique n'entraîne pas de séquelle fonctionnelle importante. C'est la vascularisation par l'arcade bordante du côlon conservé qui dicte l'étendue de l'exérèse colique après ligature à l'origine des pédicules vasculaires principaux. Étant donné que l'extension intramurale des adénocarcinomes par les voies lymphatiques sous-muqueuse ne dépasse pas 4cm, la colectomie doit emporter la tumeur avec des marges de résection d'au moins 5cm de part et d'autre de la tumeur, le mésocôlon et les ganglions correspondant au territoire des vaisseaux ligaturés à leur origine, la portion adjacente du grand épiploon qui peut être le siège d'une extension tumorale.

**g- Le curage ganglionnaire :**

Le curage ganglionnaire doit emporter les ganglions épicoliques, paracoliques, intermédiaires sur le trajet des artères, ainsi que les ganglions à l'origine des troncs artériels ligaturés. Les sacrifices vasculaires doivent cependant rester compatibles avec une bonne vascularisation des segments intestinaux en amont et en aval. Sans faire de curage ganglionnaire extensif lomboaortique sus-jacent rétropéritonéal, il faut faire un curage ganglionnaire complet qui à la fois a un intérêt thérapeutique et pronostique. Un curage ganglionnaire doit permettre au pathologiste d'examiner au moins 12 ganglions selon les recommandations de l'UICC.

**h- L'étude 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. La technique de détection du ganglion-sentinelle est simple : 1ml de bleu patenté est injecté circonférentiellement en sous-séreuse autour de la tumeur par le chirurgien. En 1 à 5 minutes, un à trois ganglions se colorent qui seront prélevés plus tard, à part par le pathologiste. Chaque ganglion-sentinelle est ensuite coupé en 10 tranches colorées à l'hématoxyline éosine, ce qui peut permettre de détecter des métastases inférieures

à 2mm dites micrométastases qui risquent de passer inaperçues lors de l'examen standard des ganglions.

**i- Rétablissement de la continuité digestive :**

Quel que soit le type de résection colique effectuée, l'anastomose doit obéir à un certain nombre de règles si l'on veut éviter les fistules. Ces règles sont les suivantes :

- il faut suturer des tranches coliques bien vascularisées, congruentes ;
- il faut faire une anastomose sans traction. Cela ne pose pas de problèmes en cas d'hémi-colectomie droite. En cas de colectomie transverse, il faut décrocher les deux angles coliques et en cas de colectomie gauche, il faut mobiliser la totalité du côlon gauche ;
- enfin, cette anastomose doit être placée dans un environnement favorable : hémostase parfaite, il faut éviter les espaces morts et combler les cavités résiduelles. C'est dans ce cas que l'épiplooplastie trouve peut être sans intérêt.

La confection d'une anastomose demande beaucoup de minutie, le chirurgien doit prendre tout son temps et refaire une anastomose douteuse. Le rétablissement de la continuité digestive est réalisé par une anastomose manuelle. L'anastomose mécanique plus onéreuse, peut être justifiée en cas d'obésité ou de bassin étroit chez l'homme. Les anastomoses mécaniques exposent autant au risque de fistules que les anastomoses manuelles, et doivent obéir aux mêmes règles que les anastomoses manuelles.

**j- L'ovriectomie bilatérale prophylactique :** Elle n'est pas recommandée car elle n'améliore pas la survie.

### **7-1-1-2 Les différents types de colectomie :**

**a- L'hémi-colectomie droite :**

Elle résèque le cæcum, le côlon ascendant, l'angle colique droit. Elle emporte les 15 à 20 derniers centimètres du grêle. Elle s'étend plus au moins loin sur le côlon transverse selon la localisation de la tumeur. On lie les artères coliques droites à leur origine au ras de l'artère mésentérique supérieure. Les pédicules veineux sont liés à leur jonction avec l'axe veineux mésentérique supérieur. La lymphadénectomie régionale ainsi réalisée, permet d'emporter tous les ganglions du mésocôlon droit

60

Jusqu'au bord inférieur du pancréas. Le rétablissement de la continuité est assuré par une anastomose iléo-transverse termino-latérale ou termino-terminale, manuelle ou mécanique.

**b- La colectomie transverse segmentaire :**

Elle comporte la ligature de l'artère colique moyenne à son origine au ras de l'artère mésentérique supérieure. Elle nécessite une mobilisation des deux angles coliques droit et gauche pour permettre une anastomose termino-terminale transverso-transverse sans traction.

**c- L'hémi-colectomie gauche vraie :**

Elle emporte le tiers gauche du côlon transverse, le côlon descendant jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne après ligature du pédicule artériel mésentérique inférieur à son origine sur l'aorte, et ligature du pédicule veineux mésentérique inférieur à son extrémité distale au bord inférieur du pancréas. La lymphadénectomie régionale ainsi réalisée permet d'emporter les ganglions du mésocôlon gauche. Le rétablissement de la continuité se fait par anastomose transverso-rectale, termino-terminale.

**d- La colectomie segmentaire gauche haute :**

Sur le plan lymphatique, elle est à la jonction des deux circulations mésentérique supérieure et inférieure. La résection emporte le tiers gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche et le côlon iliaque gauche. Il faut alors préserver le tronc de la mésentérique inférieure. Les ligatures portent sur le paquet vasculaire colique supérieur gauche. Elle se termine par une anastomose transverso-sigmoïdienne, termino-terminale.

**e- La colectomie segmentaire gauche basse :**

Elle résèque le sigmoïde. L'artère mésentérique inférieure peut être liée soit à son origine, soit au dessous de l'origine de l'artère colique supérieure gauche. Elle se termine par une anastomose colorectale haute termino-terminale ou latéro-terminale. Elle nécessite le plus souvent un abaissement de l'angle colique gauche pour permettre une anastomose sans traction.

### **7-1-1-1-3 la coelioscopie dans la chirurgie du cancer du côlon :**

Quelques années auparavant, on attribuait à la coelioscopie un risque préoccupant de dissémination pariétale et péritonéale des cellules cancéreuses. (Greffes tumorales au niveau des orifices de trocar après colectomie par laparoscopie). Actuellement, on a obtenu la réponse à une question longtemps débattue : peut-on opérer les cancers coliques avec la même efficacité que la chirurgie classique ?

Plusieurs études randomisées publiées récemment ayant inclus suffisamment de patients et ayant pour certaines un recul suffisant, permettent de situer la place de la coelioscopie dans le traitement des cancers du côlon :

- l'étude chinoise monocentrique de Leung et al. [106] a inclus 403 patients ayant un cancer du sigmoïde et du haut rectum. Il n'a pas été observé de différence significative sur la survie entre les 203 patients traités par coelioscopie et les 200 patients opérés par laparotomie (76% versus 73%) ni sur le taux de récurrences (22% versus 18%) ;

- l'étude américaine multicentrique [107] (COST : Clinical Outcomes Of Surgical Study Group) a inclus 872 patients dans 48 centres. Il y avait 54% de cancers du côlon droit et 46% de cancer du côlon gauche. Le recul médian est de 4,4 ans. Il n'y a aucune différence sur la survie globale à 3 ans entre coelioscopie (435 patients) et laparotomie (428 patients): 86% vs 85% ni sur la survenue des récurrences (16 %vs 18%) ;

- une étude européenne (COLOR : Colon, Cancer, Laparoscopic, Or, Open, Resection) a inclus 1248 patients et s'est terminée en mars 2003 [108] ;

- une étude anglaise (CLASSIC : Conventional Versus Laparoscopic Assisted surgery In Colo-rectal cancer) [109] a inclus 794 patients dans 27 centres. Il y avait deux interventions par coelioscopie (526 patients) pour une intervention par laparotomie (268 patients). Les résultats à court terme de cet essai montre que la chirurgie laparoscopique dans le traitement du cancer du côlon est aussi efficace à court terme que la chirurgie ouverte, et susceptibles de produire des résultats à long terme similaire.

- l'essai espagnol de Lacy et al. [110] qui, avec un suivi moyen de près de 4 ans après l'intervention, trouve que la survie globale était identique ( $p = 0,12$ ) dans les 2 groupes de patients (groupe laparoscopie et laparotomie).

61

L'ensemble de ces études sont unanimes pour dire que la colectomie assistée par laparoscopie concernant la qualité oncologique à court terme (nombre de ganglions analysés sur la pièce opératoire, les marges longitudinales distale et proximale) est équivalente à la chirurgie par laparotomie. A long terme, les résultats carcinologiques (survie globale et récurrences) sont au moins équivalents à la chirurgie conventionnelle. En outre, la chirurgie par coelioscopie permet de réduire de façon significative la morbidité postopératoire (traumatisme chirurgical), la durée d'hospitalisation et de la convalescence. Grâce aux résultats de ces 5 études, l'exérèse des cancers du côlon et du haut rectum par voie laparoscopique est validée depuis l'année 2005.

La chirurgie laparoscopique est devenue une voie d'abord fiable pour la prise en charge du cancer du côlon. Elle est en voie de devenir la voie d'abord de référence. Cependant, c'est une technique chirurgicale difficile et la qualité du geste est fortement dépendante de l'opérateur. Ainsi, avant que les chirurgiens se lancent dans les colectomies par voie laparoscopiques, ils doivent parfaire leur apprentissage de cette technique en réalisant des colectomies pour pathologie bénigne, 30 à 40 colectomies semblent raisonnables [111].

### **7-1-1-1-4 Les indications du traitement chirurgical dans le cancer du côlon :**

#### **7-1-1-1-4-1 Les cancers du côlon non compliqués :**

**a-** Les cancers du côlon droit relèvent d'une hémicolectomie droite. La section au niveau du côlon transverse est effectuée plus au moins vers la gauche selon le siège du cancer (bas fond cæcal, angle colique droit).

**b-** les cancers du tiers droit du côlon transverse sont traités par hémicolectomie droite étendue à gauche.

**c-** Pour les rares cancers du tiers moyen du côlon transverse (cancer du côlon transverse strictement médian) persiste une certaine controverse. Au plan carcinologique, il n'a pas été démontré qu'une

exérèse large améliorerait le pronostic par rapport à une colectomie segmentaire transverse puisque le curage ganglionnaire est toujours incomplet, limité au bord inférieur du pancréas. La technique habituellement pratiquée est une hémicolectomie segmentaire transverse. Certains auteurs traitent les cancers des deux tiers droits du côlon transverse par hémicolectomie droite.

**d-** Les cancers du tiers gauche du côlon transverse sont traités par colectomie segmentaire gauche haute étendue à droite.

**e-** Les cancers du côlon de l'angle colique gauche sont traités par colectomie segmentaire gauche haute.

**f-** Les cancers du côlon gauche sont traités par colectomie segmentaire gauche haute ou hémicolectomie gauche vraie.

**g-** Les cancers du côlon sigmoïde sont traités par colectomie segmentaire basse ou hémicolectomie gauche vraie.

**h-** Lorsqu'il existe des localisations adénomateuses synchrones non extirpables par voie endoscopique, la résection doit être étendue à ces lésions.

**j-** Dans le cadre spécifique de la polypose adénomateuse familiale, une coloprotectomie totale doit être effectuée si le traitement de la néoplasie est par ailleurs curatif. Une anastomose iléo-anale fait le plus souvent suite à la résection.

#### **7-1-1-1-4-2 les cancers du côlon compliqués en situation d'urgence :**

**a-** les cancers coliques en occlusion :

L'occlusion complique 10% à 15% [112] des cancers coliques. Elle concerne le plus souvent le côlon gauche (2/3 des cas). Le pronostic est souvent jugé grave, la mortalité opératoire est plus importante (15 % à 20%) contre 0,9% à 6% pour la chirurgie électorale [113]. Cette mortalité élevée est liée à l'altération de l'état général, à la majoration du risque septique car le côlon n'est pas préparé. En outre, la distension colique entraîne une ischémie de la paroi colique source de fistule anastomotique.

Les cancers occlusifs du côlon droit et du côlon transverse sont habituellement traités par hémicolectomie droite étendue au transverse, et élargie à gauche en cas de lésion sténosante du côlon

62

transverse. Le rétablissement de la continuité digestive se fait d'emblée 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 la méthode en un seul temps aux méthodes en plusieurs temps. Il est difficile de dégager une attitude standard. En fait, le choix dépend de l'état général du patient lié à la complication et/ou à une comorbidité, de l'importance de la distension colique, notamment l'état du côlon droit, de l'évaluation du pronostic carcinologique (souvent incomplète compte tenu de l'urgence), de l'expérience du chirurgien et de l'équipement du centre :

- Traitement en deux temps :

- La colostomie primitive électorale sans résection :

On réalise dans un premier temps une colostomie sur baguettes, latérale pré-angulaire gauche ou iliaque gauche de proche amont pour traiter l'occlusion. Suivie 10 jours à 15 jours plus tard après rééquilibration hydro-électrolytique et préparation colique, par une colectomie réglée permettant l'exérèse de la tumeur et le rétablissement de la continuité digestive et la suppression de la colostomie. La mortalité cumulée des deux temps opératoire varie de 2,7% à 10% [114]. L'inconvénient de cette technique est la multiplication des temps opératoires.

- Résection après colostomie de proche amont (l'intervention de Hartmann) :

Elle consiste en une colectomie segmentaire, l'extrémité colique d'amont est mise en colostomie terminale dans la fosse iliaque gauche, habituellement par un trajet direct, soit en intra-péritonéal si on envisage un rétablissement ultérieur de la continuité digestive, soit sous péritonéale si elle est définitive, tandis que le moignon rectal distal, fermé et repéré par un fil non résorbable, est abandonné dans la cavité pelvienne. Le rétablissement de la continuité digestive a lieu 3 à 6 mois après la colectomie. Le rétablissement de la continuité digestive après l'intervention de Hartmann peut être laborieux en raison de la nécessité d'une viscérolyse souvent étendue, et la mobilisation de l'angle colique gauche. Cette intervention est réservée habituellement aux rares cas d'association d'une occlusion et d'une



perforation. Elle présente l'inconvénient de nécessiter un deuxième temps opératoire long et laborieux. D'autre part, 30% à 60% des patients ne bénéficient pas d'un deuxième temps opératoire (colostomie terminale définitive) pour des raisons diverses [115].

- Traitement en un temps : (La colectomie subtotala d'emblée) :

Elle permet l'exérèse de la tumeur et le côlon d'amont distendu non préparé avec rétablissement de la continuité iléo-rectale haute ou iléo-sigmoïdienne, latéro-terminale, selon le siège de la tumeur. L'avantage de cette technique chirurgicale est de traiter en seul temps la tumeur et les lésions ischémiques, voire nécrotiques du côlon d'amont, réséquer une éventuelle deuxième localisation tumorale synchrone dans le même temps opératoire, elle permet d'éviter la colostomie et la multiplication des temps opératoires et par conséquent le raccourcissement de la durée d'hospitalisation. L'inconvénient de cette technique est l'importance du sacrifice colique et ses conséquences fonctionnelles avec augmentation du nombre de selles par jour et le 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% [116]. Cette technique chirurgicale s'adresse à des patients sélectionnés : sujets en bon état général, absence de distension importante de l'intestin grêle, présence de lésions coliques ischémiques pré-perforatrices.

- Traitement en trois temps :

Cette chirurgie qui était la règle plusieurs années auparavant, n'est plus quasiment pratiquée de nos jours. Car, entraîne un cumul de morbidités lié aux trois interventions et une durée d'hospitalisation longue.

En somme, l'intervention en deux temps est la méthode de référence. Les interventions en seul temps requérant une bonne expérience de chirurgie colorectale de la part de l'opérateur.

- Le traitement endoscopique :

Utilisés initialement dans le traitement palliatif des cancers sténosants de l'œsophage et des voies biliaires, les prothèses métalliques auto-expansibles peuvent être posées dans plus de 90% des cancers

du côlon gauche sténosants 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 rétablissement de la continuité en situation élective, après un bilan d'extension de la maladie en évitant les colectomies étendues et les stomies. Les principales complications sont la perforation colique, la migration de la prothèse, et l'obstruction de la prothèse. En outre, l'urgence de la prise en charge et la nécessité d'un plateau technique sophistiqué, limitent ce type de traitement.

#### **b- Les cancers coliques en perforation :**

Les perforations des cancers coliques sont plus rares que les occlusions (5% des cas). Les perforations surviennent le plus souvent au niveau des lésions tumorales qu'en amont par distension colique (perforation diastatique). La perforation a lieu dans la moitié des cas en péritoine libre (péritonite) et dans l'autre moitié en péritoine cloisonné (perforation bouchée). Les formes avec péritonite seront traitées par résection de la tumeur, toilette péritonéale, et double stomie. En cas de perforation diastatique colique droite, la localisation de la tumeur primitive et le degré d'ischémie colique, peuvent en faire discuter une colectomie totale ou subtotala avec double stomie. En l'absence d'ischémie colique, il est possible de pratiquer une exérèse limitée au segment tumoral sans rétablissement de la continuité avec extériorisation de la perforation diastatique en stomie droite.

Les formes avec péritonite cloisonnée sont traitées par exérèse large de la tumeur et de l'organe où s'est produite la perforation. Les conditions septiques locales et la localisation de la tumeur conditionnent le rétablissement immédiat ou secondaire de la continuité colique.

#### **7-1-1-1-4-3 Les cancers coliques localement avancés opérables :**

Les cancers coliques envahissant les organes et les structures voisins représentent environ 5 à 10% des cas. Ils correspondent aux tumeurs classées pT4 dans la classification TNM de l'UICC. Leur pronostic n'est pas forcément péjoratif, en effet, bon nombre de ces tumeurs ont une évolution purement locale sans envahissement ganglionnaire et l'exérèse monobloc de la tumeur et du ou des organes envahis permet d'obtenir la guérison dans 50% des cas [117].

L'envahissement locorégional n'est pas toujours tumoral, les adhérences peuvent être purement inflammatoires. En per-opératoire, il est le plus souvent impossible de différencier ces deux types d'adhérences et la recherche d'une certitude histologique par un examen extemporané n'est pas toujours fiable et surtout comporte un risque d'essaimage tumoral intrapéritonéal en cas d'adhérence néoplasique. En effet, elle oblige le chirurgien à séparer les plans d'accolement entre les viscères adhérents. La rupture tumorale ou la dissection intratumorale aggrave le pronostic.

Ainsi, 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 au préalable des adhérences. D'après les données de la littérature, la survie à 5 ans varie de 49 à 85% en cas d'exérèse monobloc et elle de 0 à 25% en cas de fragmentations tumorales [113]. En outre, les tumeurs T4 réséquées en monobloc ont un pronostic proche d'une lésion pT3 à statut ganglionnaire égal.

Les organes de voisinage le plus souvent envahis sont mobiles et l'exérèse ne pose pas de problème technique particulier, c'est le cas des organes génitaux (utérus, ovaires) de la femme, du dôme vésical, de l'intestin grêle ou de la paroi abdominale. Toutes ses exérèses élargies en bloc, étendues à des organes voisins nobles ne sont licites que si elles permettent une résection complète (résection R0).

#### **7- 1-1-2 LES TRAITEMENTS ADJUVANTS (La chimiothérapie adjuvante) :**

Le cancer du côlon est un cancer de localisation sus-péritonéale présentant un risque de rechute locale faible pour lequel il n'y a pas d'indication pour la radiothérapie. Cependant la mortalité des cancers du côlon est essentiellement liée au risque métastatique. La diminution d'un tel risque passe par l'utilisation des traitements systémiques (chimiothérapie) chez les patients traités par une chirurgie

64

d'exérèse considérée comme carcinologiquement correcte, qui permettent d'éradiquer la maladie micrométastatiques constitués par des foyers tumoraux microscopiques disséminés à distance de la tumeur primitive, non décelables par un bilan d'extension pré et peropératoire.

Considérés pendant longtemps comme des affections peu ou pas chimiosensibles, les cancers du côlon ont connu depuis une vingtaine d'années une amélioration sensible de leur pronostic grâce à la chimiothérapie adjuvante. Le rôle de la chimiothérapie adjuvante dans l'amélioration du pronostic des cancers coliques traités au préalable par résection carcinologique, a été démontré pour la première fois dans une étude publiée en 1990 par Moertel et al [118].

##### **7-1-1-2-1- Les principales drogues**

###### **a- 5-fluorouracile (5-FU) injectable :**

Le 5-FU appartient à la classe des anti-métabolites, analogue des bases pyrémidiques. Le 5-FU se transforme en deux métabolites. L'un s'incorpore dans l'ARN en se substituant à la base uracile, ce qui altère sa fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires. L'autre bloque la méthylation de l'uracile en thymine en inhibant l'enzyme la thymédilate-synthétase (enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN) inhibant par conséquent la synthèse de l'ADN. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité anti-tumorale du 5-FU.

L'action sur thymédilate-synthétase n'est possible qu'en présence de folates réduits. Certaines tumeurs étant carencées en folates réduits. Ainsi, l'association de l'acide folinique augmente l'activité de 5-FU en stabilisant sa liaison à cette enzyme.

5-FU est commercialisé sous forme d'ampoules injectables par voie intraveineuse, dosées à 250 mg, 500 mg, 1 gr, 5 gr. Il peut être prescrit en perfusion courte (bolus) ou en perfusion continue, ou l'association des deux. En association avec l'acide folinique, le 5-FU est administré immédiatement après l'injection intraveineuse de l'acide folinique.

Il existe une toxicité hématologique avec une baisse en règle modérée des leucocytes et des plaquettes 5 à 7 jours après la dernière administration, la récupération est complète en 15 jours. Lors de l'administration en perfusion continue, des épisodes de mucite et de diarrhée sont fréquents, ainsi que des atteintes cutanées des mains et pieds à type de syndrome dysesthésique palmo-plantaire (syndrome main-pied). Des manifestations neurologiques ont été rapportées, à type de syndrome cérébelleux ou de somnolence, des complications cardiaques à type d'ischémie myocardique, sont possible, plus fréquents semble-il lors des perfusions continues.

Le 5-FU est contre-indiqué en cas de grossesse, allaitement, hypoplasie médullaire, infection potentiellement sévère, vaccin anti-amaril.

**b- 5-fluorouracile par voie orale :**

L'utilisation récente des précurseurs oraux du 5-FU a modifié et enrichi les options thérapeutiques de la prise en charge du cancer colorectal. Deux précurseurs sont actuellement disponibles et utilisés en cancérologie digestive. Il s'agit de la Capécitabine et du Tégafur + uracile (UFT). On insistera sur la Capécitabine, car c'est le produit disponible en Algérie. La capécitabine est la première fluoropyrimidine administrée par voie orale. Elle se présente sous forme de comprimés de 150 et 500 mg. La molécule de capécitabine est absorbée intacte et rapidement à travers la muqueuse intestinale, elle est ensuite transformée en 5-FU (forme active) suite à trois réactions enzymatiques. L'étape finale qui aboutit à la formation de 5-FU se fait préférentiellement au niveau tumoral car elle est médiée par la thymidine phosphorylase qui est surexprimée dans les cellules tumorales.

Les principaux effets indésirables de la capécitabine sont d'ordre digestif (diarrhée, nausées stomatite, vomissements, douleurs abdominales). Cependant, la capécitabine expose à une incidence accrue de syndrome d'érythème palmo-plantaire (syndrome main-pied).

**c- Oxaliplatine :**

Nouvel analogue de la cisplatine, de la famille des diaminocyclohexanes (DACH) platines. Se présente sous forme de flacons dosés à 50 mg et 100 mg (5 mg/ml) destinés à des perfusions intraveineuses

strictes. L'oxaliplatine interagit principalement avec l'ADN induisant des lésions primaires (adduits) qui bloquent la réplication de l'ADN et sa transcription en ARN. En association avec d'autres cytotoxiques comme le 5-FU, il produit un effet cytotoxique additif et synergique in vitro et in vivo.

La principale toxicité limitante de l'oxaliplatine est une neuropathie périphérique sensorielle. Les formes sévères régressent dans la grande majorité des cas dans les 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement. L'oxaliplatine est peu myélotoxique en monothérapie, mais les neutropénies et les thrombopénies sont plus fréquentes en cas d'association avec le 5-FU. L'oxaliplatine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux dérivés du platine, grossesse et allaitement.

**d- Irinotécan (CPT-11) :**

Analogue alcaloïde de la camptothécine. Se présente sous forme de flacons dosés à 40 mg/2 ml et 100 mg/5 ml, destinés aux perfusions intraveineuses. Le mécanisme d'action de l'Irinotécan commun à tous les dérivés de la camptothécine, est l'inhibition de l'ADN-topo-Isomérase I, enzyme clé de la réplication de l'ADN. En stabilisant des complexes clivables ADN-topo-isomérase I, l'Irinotécan entraîne des cassures monobrans de l'ADN, converties en cassures double-brins lors du passage d'une fourche de réplication durant la synthèse de l'ADN entraînant la mort cellulaire par apoptose.

Les deux principales toxicités dose-limitantes sont la neutropénie et la diarrhée tardive. L'irinotécan est contre-indiqué en cas de maladies inflammatoire chroniques de l'intestin, grossesse et allaitement.

**7-1-1-2-2 Les principaux protocoles de chimiothérapie en adjuvant :**

**a- FUFOL faible :**

J1 à j5	Acide folique (AF)	20 mg/m <sup>2</sup> /j	Bolus IV en 10 mn.
---------	--------------------	-------------------------	--------------------

J1 à j5	Puis : 5-fluoro-uracile (5 FU)	425 mg/m2/j	Perfusion IV en 30 mn dans 250 ml de SGI à 5 %.
---------	-----------------------------------	-------------	--

Schéma mensuel adjuvant de chimiothérapie associant du 5-fluoro-uracile (5-FU) et de l'acide folinique (AF) à faible dose type FUFOL de la Mayo-Clinic. Début du cycle tous les 28 jours. La durée du traitement est de six mois. Chez les patients fragiles ou âgés de plus de 75 ans on peut diminuer la posologie du 5-FU à 375 mg/m2/j.

**b- LV5-FU2 (de De Gramont) :**

J1 et j2	Acide folinique (AF)	200 mg/m2/j	Perfusion IV de 250 ml de SGI à 5 % à faire passer en deux heures.
J1 et j2	Puis : 5-fluoro-uracile (5-FU)	400 mg/m2/j	Bolus IV de 100 ml de SGI à 5 % à faire en 10 mn.
J1 et J2	Puis : 5 Fluorouracile (5FU)	600 mg/m2/j	Perfusion IV continue de SGI à 5% à la seringue électrique (5m/heure), en 22 heures

Schéma bimensuel de chimiothérapie adjuvante associant du fluoro-uracile (5-FU) et de l'acide folinique (AF), type LV5-FU2 de De Gramont. Début de cycle tous les 15 jours. La durée du traitement 6 mois.

**c- FOLFOX4 : Oxaliplatine + LV5-FU2.**

L'Oxaliplatine est prescrite à la dose de 85 mg/m2 à faire passer en 2 heures dans 250 cc de sérum glucosé isotonique (SGI) à 5% en Y de l'acide folique au j1 du protocole LV5FU2 toutes les deux semaines (12 cycles) (6 mois).

L'efficacité du schéma FOLOX4 dans le traitement du cancer colorectal métastatique a conduit naturellement à tester l'efficacité de ce régime thérapeutique en adjuvant dans le traitement du cancer

66

colique stade II et III. C'était l'objectif de l'essai MOSAÏC [119]. Il s'agissait d'une étude internationale comparant l'efficacité d'une administration bimensuelle du schéma infusional LV5-FU2 et du protocole FOLFOX4 (LV5-FU2 + oxaliplatine). Les deux traitements étaient administrés pendant une période de 6 mois, soit 12 cycles, après résection complète de la tumeur primitive.

Les 2246 patients inclus porteurs d'une tumeur colique stade II ou stade III ont été stratifiés selon le centre, la classification TNM, le nombre de ganglions envahis et la présence d'une complication tumorale initiale (occlusion, perforation).

L'objectif principal de l'étude était des mettre en évidence une amélioration significative de la survie sans maladie (SSM) à 3 ans, et les objectifs secondaires étaient la tolérance et la survie globale (SG). Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion entre le groupe FOLFOX4 et le groupe LV5-FU2 pour, le sexe et le stade de la maladie (40 % stade II et 60% stade III dans les 2 groupes). La seule différence entre les deux bras est l'adjonction de l'Oxaliplatine.

Après une médiane de suivi de 37,9 mois, la SSM a été tous stades confondus, de 78,2 % dans le bras traité par protocole FOLFOX4, et 72,9 % dans le bras traité par le protocole LV5-FU2 (p=0,002). Cela équivaut à une réduction de 23 % (p<0,01) du risque de rechute dans le groupe ayant reçu de l'oxaliplatine.

Le bénéfice de ce nouveau traitement a été observé dans chacun des sous-groupes de patients. Ainsi, chez les patients ayant un cancer colique de stade III (1347 patients), les SSM à 3 ans ont été de 72,2 et 65,3 % respectivement dans le groupe traité par schéma FOLFOX4 et le groupe traité par protocole LV5-FU2 (hazard ratio=0,76 ; IC 95 % =0,62 -0,92). Chez les patients ayant un cancer stade II (899 patients), les SSM à 3 ans ont été de 87,0 et 84,3 % respectivement pour le groupe traité par le schéma FOLFOX4 et le groupe traité par le protocole LV5-FU2 (hazard ratio=0,80 ; IC 95 % =0,56 -1,15).

Cependant, on peut reprocher au protocole FOLFOX4 sa neurotoxicité observée chez (12,4 %) recevant le FOLFOX4. Mais cette neuropathie était réversible dans la plupart des cas, 6 mois après la fin du traitement.

En 2004, alors que la durée de la période de suivi pour tous les patients était d'au moins 3 ans, une nouvelle analyse a été effectuée avec un recul médian de 4 ans (48,6 mois). Les résultats de cette analyse ont confirmé la supériorité du protocole FOLFOX4 sur le schéma standard avec une réduction très significative du risque de rechute de 24 % ( $p=0,0008$ ) pour l'ensemble de la population étudiée. La réduction du risque relatif était de 25% pour les cancers coliques stade III, et de 20% pour les cancers coliques stade II.

Les bons résultats observés dans l'étude MOSAÏC ont conduit les autorités de santé européennes et la FDA « Food And Drug Administration » à délivrer en 2004 une autorisation de mise sur le marché à l'Oxaliplatine dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du côlon stade III. En effet, pour la première fois, un nouveau schéma thérapeutique s'est révélé d'une efficacité significativement supérieure à l'association 5-FU-AF, considéré jusque-là comme le standard du traitement adjuvant du cancer colique stade III.

#### **d- IFL (irinotécan + FUFOL) et FOLFIRI (irinotécan + LV5-FU2):**

Contrairement à l'association LV5-FU2 + Oxaliplatine (FOLFOX4), Les combinaisons associant l'Irinotécan et le 5-FU + AF selon le protocole FUFOL ou LV5-FU2 n'ont pas prouvé leur efficacité en situation adjuvante dans le traitement du cancer colique comme le montrait l'étude américaine CALGB C89803 de phase III multicentrique randomisée, présentée par Saltz et al au congrès de l'ASCO en 2004. Cet essai a évalué le protocole IFL par rapport au régime FUFOL. Les inclusions ont été interrompues prématurément en raison de l'absence de différence en termes de survie sans récurrence et de survie globale. En outre, on note un surcroît net de toxicité dans le bras IFL (2,8 % de décès toxique dans le bras vs 1 % dans le bras contrôle,  $p=0,008$ ). Ces résultats écartent définitivement le protocole IFL de toute utilisation en situation adjuvante et confirment les résultats enregistrés par ce schéma dans le traitement des cancers coliques métastatiques où il s'est montré inférieur et plus toxique que le protocole FOLFOX4 en première ligne thérapeutique.

67

Deux autres études, l'une française ACCORD 002-FFCD 9802 [120] et l'autre européenne L'étude PETACC 3 [121] ont comparé chez des patients atteints d'un cancer colique stade III le protocole LV5-FU2 au protocole FOLFIRI (LV5-FU2 + irinotécan). Ces deux études concluent que Le protocole FOLFIRI n'améliorait pas la survie sans rechute.

#### **e- Les fluoropyrimidines orales :**

- La capécitabine :

Administrée à la dose de 2500 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises (1250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur trois semaines (le médicament est pris pendant 14 jours avec reprise à j21) pendant 24 semaines (8 cycles).

La capécitabine a montré une efficacité équivalente et une toxicité moindre en situation métastatique dans les cancers colorectaux en comparaison avec les schémas comportant du 5-FU+AF en perfusion intraveineuse. Elle apparaît donc comme alternative séduisante en traitement adjuvant des cancers coliques. Cet intérêt est confirmé par la publication des résultats de l'essai X-ACT en juin 2005 [122]. Cet essai phase III randomisé, international comportant 1987 malades opérés d'un cancer du côlon stade III et âgés de moins de 75 ans, a étudié l'efficacité et la tolérance en traitement adjuvant de la capécitabine selon le schéma décrit ci-dessus (1004 patients) par rapport au protocole FUFOL faible de la Mayo-Clinic (983 patients). L'objectif principal pré-défini de l'étude était de démontrer au moins une équivalence en survie sans maladie (SSM) pour la capécitabine. Avec un suivi médian de 3,8 ans, cet objectif est atteint, l'analyse montrant que la capécitabine est équivalente au FUFOL faible avec ( $p > 0,001$ ) excluant une infériorité. Elle était également équivalente, sinon meilleure en termes de survie sans récurrence à 3 ans (65,5 % vs 61,9% pour le FUFOL), et en termes de survie globale à 3 ans (81,3 % vs 77,6 % pour le FUFOL). La capécitabine provoquait significativement moins de toxicités aiguës tous grades confondus ( $p < 0,001$ ). En revanche, l'effet indésirable le plus fréquent pour les patients traités par capécitabine est

le syndrome main-pied (60 % vs 9%) tous grades confondus. Malgré l'absence de comparaison directe entre capécitabine et le protocole infusional LV5-FU2, il apparaît possible d'extrapoler les résultats de cette étude et de considérer que ces deux schémas ont une efficacité équivalente en traitement adjuvant du cancer colique stade III. Le bénéfice en termes d'effets indésirables observés par rapport au schéma FUFOL faible est par contre probablement moindre puisque les pourcentages de toxicité de grade 3 à 4 hématologiques et muqueux observés dans le groupe capécitabine dans cette étude sont globalement superposables à ceux observés sous LV5-FU2. L'incidence élevée du syndrome pied-main reste cependant à prendre en compte lors du traitement.

Les auteurs concluent que la capécitabine est au moins équivalente au FUFOL faible avec une toxicité moindre et constitue donc une option valide en traitement adjuvant.

#### **f- Les protocoles en cours d'évaluation :**

La place des thérapeutiques ciblées (bévacuzimab et cetuximab) en situations adjuvante dans le traitement des cancers coliques stade II et III est étudiée dans deux essais internationaux, et repose sur l'efficacité démontrée de ces médicaments à la phase métastatique de la maladie :

\*- l'essai AVANT study, étude randomisée internationale inclue 3450 patients à partir de 33 centres dans 33 pays. Activé en décembre 2004 qui compare trois bras de traitement pour des cancers coliques stade II à haut risque et des cancers coliques stade III. Le schéma FOLFOX4 administré pendant une durée 24 semaines (6 mois) est choisi comme bras de référence. Il est comparé à l'association FOLFOX 4-bévacuzimab pendant 24 semaines (6 mois), suivie du bévacuzimab en monothérapie pendant 24 semaines. Il est également comparé à l'association XELOX (capécitabine - oxaliplatine)-bévacuzimab pendant 24 semaines, suivie du bévacuzimab en monothérapie pendant 24 semaines.

L'objectif principal de l'étude est la survie sans maladie (SSM) à 3 ans pour les stades III uniquement. L'objectif secondaire est de déterminer le profil d'innocuité du bévacuzimab lors de son utilisation en association avec un FOLFOX ou XELOX en adjuvant.

\*- l'essai du NSABP C-08 inclus 2700 patients atteints d'un cancer colique stade II à risque ou un cancer colique stade III, compare deux bras de traitement. Le bras FOLFOX 6 administré pendant 24 semaines (6 mois) qui sert de bras de référence, et le bras associant FOLFOX 6-bévacuzimab administré pendant

68

24 semaines, suivi d'un traitement d'entretien par bévacuzimab en monothérapie pendant 24 semaines. L'objectif principal de l'étude est la survie sans maladie (SSM) pour les stades II à risque et les stades III.

\*- L'essai paneuropéen PETACC 8 de phase III inclue 2000 patients présentant un cancer colique stade III. Cette étude lancée en décembre 2005 et dont la clôture prévue le 15/12/2008, compare deux bras de traitement, le bras FOLFOX4 pendant 24 semaines, au bras FOLFOX4 + cetuximab pendant 24 semaines. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association cetuximab + FOLFOX4 par rapport une polychimiothérapie type FOLFOX4.

\*- l'essai américain E5202 à l'intérêt d'évaluer, outre l'utilisation du bévacuzimab en adjuvant, une stratégie thérapeutique basée sur l'évaluation du pronostic déterminé à partir du statut microsatellite et de l'LOH. Les patients à « faible risque » de rechute (MSI, LOH -) ne reçoivent pas de traitement adjuvant (bras d'observation). Ceux à « haut risque » de rechute (MSS et LOH+) sont randomisés pour recevoir du FOLFOX +/- bévacuzimab.

#### **7-1-1-2-3 Les indications de la chimiothérapie adjuvante (selon thésorus 2007) :**

**a- Cancer du côlon stade I : T1 –T2 N0 M0 (sous-séreuse intacte).**

A ce stade, le traitement fait appel à la chirurgie seule, la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée.

**b- Cancer du côlon stade II : T3 – T4 N0 M0 (sous-séreuse atteinte (T3) ou dépassé (T4)).**

Alors que la nécessité d'un traitement adjuvant des cancers du côlon stade III fait l'objet d'un large consensus international, il n'en est pas de même pour les cancers coliques stade II, en raison notamment des conclusions contradictoires de différentes études méta-analyses favorables ou non à la chimiothérapie adjuvante. En effet, certaines études ne sont pas favorables à une chimiothérapie

adjuvante dans les cancers coliques stade II, c'est le cas de la méta-analyse Impact B2 [130] et la méta-analyse de la Mayo Clinic [131] qui n'ont pas retrouvé de bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie adjuvante en termes de survie sans maladie et de survie globale. D'autres, études, sont au contraire, favorables, c'est le cas de l'étude Quasar 2 [132] qui retrouve un bénéfice statistiquement significatif de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du côlon stade II en termes de survie globale avec un gain en valeur absolue de 2,9%.

En somme, les essais portant sur une population globale de patients présentant un cancer colique stade II et III, ayant montré un avantage pour la chimiothérapie adjuvante, ont vu ce résultat se confirmer sur le plan statistique pour le sous-groupe de stades III, alors que la différence n'était pas significative pour le sous-groupe des stades II (2 à 4 % de gain de survie à 5 ans par rapport à la chirurgie seule). Cet état de fait est explicable en partie par le meilleur pronostic spontané des stades II engendrant un manque de puissance des analyses en sous-groupe. Ainsi, l'impact d'une chimiothérapie adjuvante dans les cancers de stade II est faible. Les principales études réalisées, dont l'étude MOSAÏC, manquent en général de puissance pour mettre en évidence une différence statistiquement significative dans cette population hétérogène, recouvrant des situations de pronostic et de bénéfice potentiel de chimiothérapie très différentes. En fait, aucune étude à ce jour ne s'est donnée les moyens de montrer une différence significative dans la population des stades II. Il a été calculé qu'une étude prospective de traitement adjuvant concernant les stades II avec bras de contrôle, nécessiterait pour détecter un bénéfice significatif de survie à 5 ans, au moins 5000 patients.

Malgré, le plus souvent une forte tendance en faveur de la chimiothérapie, les patients ayant un cancer du côlon stade II doivent faire l'objet d'une discussion au cas par cas avec une évaluation du ratio bénéfice/risque de cette chimiothérapie adjuvante. La prise en compte des facteurs de risque doit intervenir dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque et aider à la décision thérapeutique au niveau individuel. Les praticiens doivent séparer les stades II selon le risque de récurrence :

- risque de récurrence faible ou modéré (tumeur bien ou moyennement différenciée, T3, absence d'embolies veineuses, absence d'envahissement lymphatique ou péri-nerveux, analyse de 10 ganglions ou plus, absence de complications révélatrices à type de perforations ou d'occlusion). Dans ce cas, la chimiothérapie adjuvante n'est pas nécessaire. Cependant, cette attitude peut être toutefois modulée

69

chez les patients jeunes présentant un cancer colique stade II et demandeurs de faire le maximum face à une maladie dont la rechute ne pourra le plus souvent pas faire l'objet d'un traitement curatif ;

- risque de récurrence élevé (tumeur pas ou peu différenciée, T4, présence d'embolies veineuses, envahissement péri-nerveux ou lymphatiques, nombre de ganglions examinés insuffisant (< 10), complication révélatrice à type de perforation ou occlusion), la chimiothérapie adjuvante peut être proposée aux patients en bon état général, n'ayant pas de comorbidité. Cependant, en l'absence de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable. La balance bénéfice/risque de la chimiothérapie adjuvante doit être expliquée au patient dans son cas. Le gain potentiel d'une chimiothérapie adjuvante doit être pondéré en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et au coût du traitement. Les protocoles de chimiothérapie proposés doivent avoir peu de toxicité : LV5-FU2, fluoropyrimidines orales, voire le protocole FOLFOX. En cas d'utilisation de ce dernier protocole, l'oxaliplatine devra être interrompue dès l'apparition d'une neurotoxicité grade 2 persistante.

Des facteurs biologiques tels le statut microsatellite instable et la délétion de certains chromosomes (LOH18q), sont actuellement considérés comme des facteurs pronostiques péjoratifs validés par des études rétrospectives. Leur validation par des études prospectives modifiera probablement nos indications thérapeutiques pour les cancers coliques stades II. D'autres facteurs biologiques tels, le profil génétique de la tumeur (signature génétique), présence d'un infiltrat fait de lymphocytes mémoires, devraient permettre à l'avenir un affinement majeur de l'appréciation du pronostic de ces lésions et des indications de la chimiothérapie adjuvante.

**c- Stade III : tous T N1 ou N2 M0 (envahissement ganglionnaire) :**

Les cancers coliques stades III relèvent d'une chimiothérapie adjuvante. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers coliques avec extension ganglionnaire (stade III), a été clairement démontrée dans le début de l'année 1990 dans l'étude Moertel et al. [118]. L'étude internationale Mosaïc détaillée ci-dessus, a montré pour la première fois la supériorité du schéma FOLFOX4 sur le schéma LV5-FU2 qui était le standard du traitement adjuvant des cancers coliques stade III depuis 1996. Cette nouvelle association comprenant l'oxaliplatine est devenue le nouveau standard thérapeutique en matière de traitement adjuvant des cancers coliques stade III à partir de janvier 2005. Elle doit être entamée avant le 42<sup>ème</sup> jour postopératoire. L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie grade 2 persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles), et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (neuropathie grade 3) ou d'une réaction allergique. Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidat à cette chimiothérapie, on fera appel au protocole LV5-FU2 ou FUFOL, ou une fluoropyrimidine orale telle la capécitabine. Le protocole FOLFIRI peut également être proposé en cas de contre-indication à l'oxaliplatine (réaction d'hypersensibilité).

### **7- 1-2 TRAITEMENT DU CANCER COLIQUE MÉTASTATIQUE :**

Près de la moitié des malades atteints d'un cancer colorectal développent des métastases. Les métastases sont présentes dès le diagnostic dans 20 % des cas (métastases synchrones) [126]. Chez les malades sans métastases d'emblée, le risque d'apparition de celle-ci (métastases métachrones) dépend du stade de la tumeur colorectale. 90 % des récurrences apparaissent dans les trois premières années [126]. Le site anatomique préférentiel est le foie, atteint presque dans 80 % des cas [114], soit comme seul site métastatique, soit associé à d'autres sites.

L'existence de métastases est un facteur de très mauvais pronostic. En effet, l'histoire naturelle des métastases montre que les survivants à 5 ans sont exceptionnels, et que la moyenne de survie spontanée est de 6 à 7,5 mois environ [133]. La survie est d'autant plus courte que l'envahissement métastatique est important : de plus de 16 mois pour une métastase hépatique isolée [126], à 3 mois pour des métastases hépatiques diffuses [126].

Le pronostic est donc sévère et le meilleur traitement est évidemment la prévention, c'est-à-dire un

70

diagnostic précoce du cancer colique, la qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante etc. Néanmoins, des progrès thérapeutiques récents ont permis d'allonger significativement la survie, et ont amélioré la qualité de vie de ces patients. De plus en plus des survies longues et de véritables guérisons peuvent être obtenues grâce à la chirurgie, mais également aux nouvelles drogues de chimiothérapie et à la thérapie ciblée.

#### **7-1-2-1 TRAITEMENT CHIRURIGCAL :**

##### **7-1-2-1-1 Les cancers coliques avec métastases synchrones :**

Le cancer colorectal et le seul cancer qui peut, à un stade métastatique, être guéri par une exérèse chirurgicale, un quart à un tiers des patients (25 à 30%) qui font l'objet de l'exérèse d'une métastase hépatique ou pulmonaire sont en vie cinq ans plus tard [126], et en général guéri au prix d'une mortalité opératoire faible (2 à 3%). Cette possibilité n'est qu'exceptionnelle avec d'autres cancers.

##### **7-1-2-1-1-1 Cancers du côlon avec métastases hépatiques synchrones :**

La prise en charge des cancers coliques avec métastases hépatiques synchrones dépend du caractère résécable ou non des métastases hépatiques. La résécabilité des métastases hépatiques comme celle des autres localisations secondaires doit toujours être discuté sur des critères techniques et carcinologiques. Cette discussion reposant sur le rapport risque/ bénéfique du traitement chirurgical. Elle doit se faire en sein d'une unité de concertation multidisciplinaire de cancérologie digestive en présence d'un radiologue et d'un chirurgien spécialisés en pathologie hépatobiliaire afin d'éviter toute perte de chance de guérison pour le malade et de proposer la meilleure stratégie thérapeutique.



En pratique, la chirurgie des métastases hépatiques synchrones est recommandée lorsque les critères de résecabilité sont réunis :

- terrain compatible avec l'anesthésie générale et la résection des métastases hépatiques ;
- si une résection complète (R0) des métastases hépatiques est réalisable. En effet, dans le cas contraire, c'est-à-dire une résection R1 ou R2 n'a aucun intérêt carcinologique et ses résultats sont comparables à l'absence de résection ;
- absence de localisations métastatiques extra-hépatiques, intra-abdominales ou extra-abdominales non résécables en totalité. L'existence de métastases pulmonaires résécables, de carcinose péritonéale localisée résécable, voire une atteinte surrénalienne résécable, ne constitue pas à priori une contre-indication à la chirurgie hépatique. Par contre, la mise en évidence d'adénopathies du hile hépatique, du rétropéritoine ou du médiastin, manifestation tumorales, reste une contre-indication à la chirurgie hépatique ;
- possibilité de laisser en place suffisamment de parenchyme hépatique sain pour assurer une fonction hépatocellulaire satisfaisante permettant d'éviter avec certitude une insuffisance hépatocellulaire postopératoire potentiellement mortelle (parenchyme hépatique sain résiduel 40 à 25 %).

a- Lorsque les métastases hépatiques synchrones sont résécables :

- L'intervention débute par l'exploration complète, visuelle et manuelle du foie avec évaluation très précise des lésions hépatique, complétée par une échographie per-opératoire qui permet la détection d'éventuelles lésions méconnues par les examens préopératoires, pouvant remettre en cause la résecabilité de l'ensemble des métastases.
- On distingue deux types de résections hépatiques :
  - la résecabilité de classe I : les résections anatomiques réglées emportant un ou plusieurs segments ( $\leq 4$  segments) ou les résections atypiques qui enlèvent une portion du parenchyme non limité par une scissure (tumoréctomie) ou « wedge resection ». Laissant sur place un parenchyme hépatique sain résiduel avec sa vascularisation et son propre drainage biliaire  $> 40\%$ .
  - La résecabilité de classe II : possible par une hépatectomie complexe ou très large ( $> 4$  segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (hépatectomie droite élargie, hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, reconstruction vasculaire). Ces hépatectomies doivent être effectuées dans

71

des centres experts.

- L'étendue de l'exérèse dépend de la taille, du nombre, de la localisation des métastases, mais aussi des rapports des métastases avec les pédicules vasculaires et biliaires principaux, et de la quantité du parenchyme hépatique sain restant. Les résections hépatiques majeures sont celles qui emportent plus de 4 segments contigus en totalité. Des complications postopératoires sont notées dans environ 25 % des cas. Il s'agit de complications hémorragiques, infectieuses, biliaires ou l'insuffisance hépatique.
- La résection combinée des deux sites tumoraux (tumeur colique et métastases hépatiques) n'est pas recommandée dans les situations suivantes :
  - dans un contexte d'urgence (cancer colique en occlusion ou perforé) en raison du risque septique majeur et de l'absence habituelle de bilan carcinologique complet ;
  - en cas de tumeur primitive localement avancée (tumeur fixée) ;
  - découverte en per-opératoire d'autres métastases ;
  - résecabilité des métastases hépatiques se faisant au prix d'une hépatectomie complexe ou majeure, car la voie d'abord n'est souvent pas adaptée à la réalisation des deux résections. En outre, le risque infectieux est plus important et les modifications hémodynamiques liées à l'hépatectomie majeure peuvent retentir sur la viabilité des sutures digestives.

Ainsi, l'attitude la plus courante est de réséquer les métastases de petite taille si elles peuvent être retirées avec une marge d'au moins 1cm par une exérèse hépatique mineure et sans modifier la voie d'abord. Dans les autres cas, la résection des métastases hépatiques est différée deux à trois mois plus tard. Une chimiothérapie systémique d'intervalle peut être discutée en réunion multidisciplinaire. Elle a

l'avantage d'évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie et peut ainsi servir d'indicateur à la reprise de celle-ci en postopératoire.

- L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante après une résection curative des métastases hépatiques : La majorité des patients opérés de métastases hépatiques dans un but curatif récidivent, la survie à 5 ans des principales séries étant de 25 à 40 % dont près de la moitié avec récurrence en cours [126]. Les récurrences surviennent dans 3 cas sur 4, dans les 2 premières années postopératoires, et le site reste hépatique pour environ la moitié d'entre elles [126]. Elles peuvent parfois conduire à des résections itératives. Ainsi, la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante se pose, afin de diminuer le risque de récurrence lié à la présence de micro-métastases non détectable et laissées en place au moment de la résection des métastases hépatiques. Le rationnel de cette indication repose essentiellement sur l'extrapolation de l'efficacité démontrée de la chimiothérapie adjuvante des tumeurs coliques non métastatiques à haut risque de récurrence (stade III). Par conséquent, après résection R0, il est recommandé en premier lieu de privilégier l'inclusion du malade dans un essai thérapeutique testant les nouvelles modalités de chimiothérapie. En dehors d'un essai thérapeutique, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante reste une option qui doit être discutée dans un cadre multidisciplinaire. Les protocoles de chimiothérapie actuellement recommandés sont le protocole FOLFOX4 et le FOLFIRI.

**b-** Lorsque les métastases hépatiques synchrones ne sont pas résécables :

- Si la tumeur primitive est symptomatique (subocclusion, anémie hémorragique, douleur etc.), la résection de la tumeur colique est recommandée. Une prothèse endoscopique peut être indiquée en cas de sténose symptomatique en aval de l'angle colique gauche avec une tumeur dont le pôle inférieur est à plus de 6 cm de la marge anale.

- Si la tumeur primitive est asymptomatique, compte tenu des données contradictoires de la littérature, la stratégie thérapeutique est à discuter au cas par cas en réunion du comité pluridisciplinaire d'oncologie (RCPO) avec :

- soit un traitement premier de la tumeur primitive (colectomie),
- soit une chimiothérapie première, puis, après 2 mois, discussion en RCPO. L'attitude thérapeutique sera fonction de l'efficacité de la chimiothérapie, de l'état général et du site des métastases :
  - Dans le cas où la chimiothérapie néo-adjuvante a permis d'obtenir un contrôle local (tumeur primitive) mais il y a eu une progression métastatique, on optera soit pour une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup>

72

ligne, soit pour des soins palliatifs.

- Dans le cas où la chimiothérapie néo-adjuvante a permis d'obtenir à la fois le contrôle local et la régression des métastases ou leur stabilité, on optera, soit pour la poursuite de la chimiothérapie avec une nouvelle évaluation en RCPO après 2 mois de traitement, soit on optera pour une résection si possible de l'ensemble de la maladie néoplasique (tumeur primitive et métastases).

- Dans le cas où la tumeur primitive a progressé sous chimiothérapie néo-adjuvante (tumeur symptomatique), on optera, soit pour une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne qui peut être associée selon les cas à des soins locaux symptomatiques, soit on optera pour des soins locaux symptomatiques seuls.

- Dans les centres spécialisés, en cas de métastases hépatiques exclusives synchrones d'un cancer colique, la mise en place d'un cathéter pour chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) au cours de la colectomie peut être indiquée.

### **7-1-2-1-1-2 les cancers coliques et métastases extra-hépatiques synchrones :**

Pour les métastases pulmonaires, le traitement chirurgical obéit aux mêmes principes que celui des métastases hépatiques (traitement chirurgical seulement si l'exérèse complète est possible). Il peut s'agir d'une métastasectomie de type wedge ou lobectomie, après thoracotomie ou sternotomie. Si l'exérèse macroscopique est complète une survie à 5 ans de l'ordre de 30 % est observée [127]. Lorsque les métastases pulmonaires (résécables) sont associées à des métastases hépatiques (également résécables), il est conseillé de débiter par la résection des métastases hépatiques, puis d'effectuer la résection des métastases pulmonaires. La résection complète est exceptionnellement possible au niveau

des adénopathies, des métastases du péritoine, des surrénales, du cerveau, des ovaires. Une radiothérapie postopératoire est recommandée après résection de métastases cérébrales.

#### **7-1-2-1-2 Cancer colique avec métastases métachrones :**

Les rechutes après exérèse à visée curative d'un cancer colique se font dans environ 80% des cas sous forme de métastases métachrones : isolées (70%) et associées à une extension locorégionale (10%) [128]. La stratégie thérapeutique vis-à-vis des métastases métachrones est comparable à celle des métastases synchrones.

Ainsi, en cas de cancer colique avec métastases métachrones résécables, l'exérèse chirurgicale complète (R0) demeure aujourd'hui le seul traitement susceptible d'obtenir une guérison. En effet, la résection complète (R0) des métastases hépatiques métachrones permet d'obtenir une survie à 5 ans variant de 20 % à 45 % selon les séries [129], alors qu'elle est nulle en cas de traitement symptomatique, elle est inférieure à 5 % avec une chimiothérapie, même en utilisant les protocoles actuels les plus performants. A l'instar des métastases synchrones ayant subi une résection à visée curative, une chimiothérapie adjuvante est recommandée.

Le traitement des métastases hépatiques métachrones non résécables, repose sur une chimiothérapie néo-adjuvante avec un triple objectif :

- rendre résécable secondairement les lésions hépatiques ;
- accroître la survie globale ;
- améliorer la qualité de vie.

Les premières études rétrospectives qui ont validé ce concept montraient des taux de résection post-chimiothérapie de 14 % à 20 % et des survies à 5 ans de l'ordre de 40 % à 50 % [130, 131].

#### **7-1-2-2 LES ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

##### **7-1-2-2-1 Traitement des métastases hépatiques non résécables :**

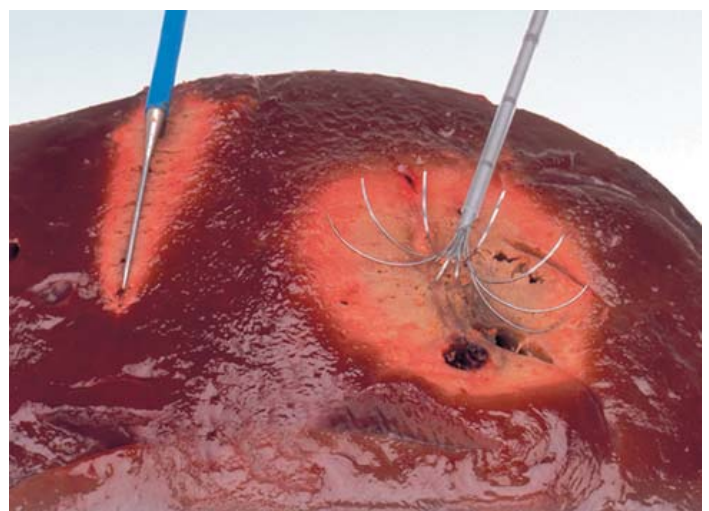
La résection hépatique lorsqu'elle est possible, constitue le traitement standard des métastases hépatiques isolées d'origine colorectale. Cependant, seuls 10 % à 20 % des patients ayant des métastases isolées sont admissibles à une résection R0. Dans cette optique, d'autres modalités thérapeutiques ont été développées pour augmenter le nombre de candidats admissibles à un traitement à visée curative. Il s'agit notamment, de techniques de destruction locale des métastases

73

hépatiques. Ces techniques se définissent comme étant l'application directe de traitements chimiques ou thermiques à une tumeur focalisée dont le but de l'éradiquer complètement ou du moins substantiellement. Les techniques de destruction locale par injection de différentes substances chimiques cytotoxiques n'ont pas démontré une efficacité suffisante. Seuls, les techniques de destruction thermique semblent procurer de grands espoirs pour détruire des métastases hépatiques non résécables soit isolément, soit en association avec d'autres approches thérapeutiques notamment la chirurgie. Ces techniques impliquent des sources d'énergie produisant de la chaleur comme la radiofréquence, laser hyperthermique, thermocoagulation par micro-ondes ; ou en utilisant le froid comme la cryothérapie.

##### **a- La radiofréquence :**

La thermodestruction par radiofréquence utilise comme source d'énergie un courant alternatif dont la fréquence se situe entre 300 KHZ et 500 KHZ délivré par un générateur de radiofréquence connecté à une aiguille électrode placée au centre de la lésion tumorale. Les ondes de radiofréquences émises par le générateur entraînent une agitation ionique responsable d'une chaleur de friction de particules (>



55°C et < 100°C) provoquant une nécrose de coagulation hyperthermique. L'étendue de la nécrose est fonction du diamètre et de la longueur de l'aiguille-électrode, de la température locale obtenue et de la durée de la séance.

Les progrès techniques actuels ont permis de mettre au point des aiguilles expansibles contenant à leur intérieur plusieurs électrodes qui sont déployées à l'intérieur du parenchyme tumoral (en parapluie), des aiguilles trifurquées refroidies à leur extrémité active, des électrodes perfusées au sérum physiologique, des systèmes d'électrodes bipolaires, radiofréquence à énergie pulsée. Ces progrès sont destinés à augmenter la taille de la nécrose de coagulation hyperthermique afin de détruire de façon complète des lésions tumorales de taille de plus

#### **Traitement des métastases hépatiques d'origine**

en plus importante. L'obtention d'une marge de

#### **colique par radiofréquence.**

sécurité de 0,5cm à 1cm est souhaitable autour de la lésion. La plupart des auteurs s'accordent à dire que la thermodestruction par radiofréquence permet de traiter jusqu'à 4 lésions métastatiques hépatiques dont le diamètre maximal est inférieur à 5 cm. Cette procédure nécessite une durée d'hospitalisation de 24 heures.

Le petit calibre des électrodes permet un traitement par voie percutanée ou par voie percoelioscopique. Le traitement par radiofréquence peut se faire également lors d'une laparotomie isolément ou le plus souvent en complément d'une résection hépatique afin de détruire de petites métastases non résécables. La voie percutanée apparaît moins morbide que les autres voies d'abord. Cependant, on lui reproche le fait de ne pas permettre de vérifier directement la cavité abdominale à la recherche d'autres lésions métastatiques. Quelle que soit la voie d'abord choisie, elle doit être guidée par l'imagerie permettant un positionnement précis de l'électrode dans la tumeur. Il s'agit le plus souvent de l'échographie, parfois la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique. Comme pour la ponction biopsie hépatique, un bilan d'hémostase est demandé au préalable (taux de prothrombine > 50 % ; TCA < 1,5 mn ; taux des plaquettes > 50000 éléments). Une anesthésie générale ou une sédation profonde devraient être préférées à la sédation légère ou à l'anesthésie locale lors de la procédure de radiofréquence afin d'assurer le confort du patient et optimiser la qualité technique du geste. L'efficacité de la thermodestruction par radiofréquence est évaluée à la TDM ou à l'IRM au moins deux mois après le traitement. Car, réalisés plus tôt, les phénomènes inflammatoires péri-tumoraux rendent

74

l'interprétation difficile, voire impossible. Les critères d'efficacité (destruction tumorale complète) sont l'existence d'une lésion hypodense sur toutes les séquences vasculaires, de taille supérieure à la lésion traitée, sans prise de contraste périphérique à la TDM, ni aspect nodulaire en périphérie. Un rehaussement tissulaire local après injection de produit de contraste à la TDM témoigne de la reprise de l'activité tumorale. Les contrôles par imagerie (TDM ou IRM) seront ensuite réalisés tous les 3 mois jusqu'à un an après le traitement. Puis, tous les 6 mois jusqu'à la fin de la deuxième année après le traitement.

Les complications inhérentes à la technique, sont représentées essentiellement par les abcès hépatiques, les hémorragies, les thromboses portales, le traumatisme des voies biliaires, la perforation digestive touchant essentiellement le côlon. Les complications de la radiofréquence quoique réelles, demeurent malgré tout relativement rares. La technique, effectuée dans un centre spécialisé offre moins de morbidité que la résection hépatique.

Les principales contre-indications de la radiofréquence sont les troubles de l'hémostase et l'ascite de grande abondance. Pour certains auteurs l'anastomose biliodigestive constitue une contre-indication en raison du risque infectieux majeur.

Le nombre et la taille de lésions hépatiques traitées par radiofréquence semblent être les principaux facteurs pronostiques de la survie et de la récurrence locale. Siperstein al [132] ont rapporté une survie médiane de 27 mois pour les patients atteints de 3 lésions ou moins contre 17 mois pour ceux présentant plus de 3 lésions ( $p = 0,0018$ ). L'efficacité paraissait également corrélée à la taille tumorale. Pour une taille de moins de 2cm on observait 97 % d'efficacité, de 3,1 à 5cm on observait 57 % d'efficacité, plus de 5cm on observait 45 % d'efficacité [133].

L'ensemble des études qui ont comparé la résection hépatique à la radiofréquence en termes de survie globale, de survie sans maladie, de survie sans récurrence ou de survie sans récurrence locale, a montré que la survie des patients est plus élevée lorsqu'ils sont traités avec la résection hépatique plutôt qu'avec la radiofréquence, c'est le cas de l'étude menée par Pawlik et al [134] publiée dans le British Journal of Surgery en 2006. Cette étude incluant 159 patients atteints de 4 métastases hépatiques d'origine colorectale, et plus. 3 groupes de patients ont été évalués :

- 46 patients traités par résection hépatique seule ;
- 12 patients traités par radiofréquence seule (par laparotomie) ;
- 101 patients traités par une approche combinée (radiofréquence + résection hépatique).

Le suivi médian a été de 32,4 mois. L'utilisation de la radiofréquence comme traitement des métastases hépatiques a été associée au risque le plus élevé de présenter une récurrence intra-hépatique : 90,9 % contre 54,3 % pour la résection hépatique seule et 70,2 % pour l'approche combinée ( $p < 0,05$ ). La survie sans maladie à 5 ans a été de 10,2 % pour le groupe traité par radiofréquence, de 41,4 % pour les patients traités par résection hépatique seule, et de 14,3 % pour l'approche combinée.

Compte tenu des résultats de survie obtenus avec cette technique, la résection hépatique doit demeurer l'option de choix lorsque cela est possible pour le traitement des métastases hépatiques résécables.

#### **b- La cryothérapie :**

Le principe de la cryothérapie est de provoquer une destruction tissulaire par l'utilisation de très basses températures. Le vecteur le plus souvent utilisé est l'azote liquide conduit au centre de la tumeur en circuit fermé à basse pression par l'intermédiaire d'une crysonde. Une congélation rapide suivie d'un réchauffement lent est la combinaison la plus létale. La plupart des auteurs recommandent de réaliser de cycles successifs associant congélation et réchauffement. En raison du diamètre important des cryosondes, la cryothérapie s'effectue le plus souvent par laparotomie. Les complications à type de thrombopénie, de choc cryogénique, de fracture hémorragique du parenchyme hépatique congelé, sont rares, et la mortalité opératoire inférieure à 2%.

Deux études non randomisées ont comparé l'ablation par cryothérapie à l'ablation par radiofréquence

75

des métastases hépatiques, ont trouvé que l'ablation par radiofréquence est plus efficace sur le plan oncologique et est grevée d'une moindre morbidité. En revanche, la cryothérapie est mieux adaptée pour la destruction des métastases hépatiques dont le diamètre est supérieur à 5 cm [135, 136].

#### **c- Le laser hyperthermique :**

Il détruit les tissus par conversion de l'énergie en chaleur. Le Laser Nd-YAG avec une longueur d'onde de 1046  $\mu\text{m}$  est le plus utilisé dans l'ablation des métastases hépatiques. L'application d'une fibre nue sur la tumeur produit une zone de destruction de 1,5 à 2cm au maximum. Plusieurs fibres sont insérées en même temps (habituellement jusqu'à 4 fibres) à travers une aiguille de 18 G.

#### **7-1-2-2-2 La chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) :**

La carcinose péritonéale secondaire au cancer colorectal est une des situations dramatiques rapidement létale. En effet la survie médiane des patients non traités est de 5 à 9 mois. La carcinose péritonéale a été longtemps considérée comme la phase terminale de la maladie cancérologique, seuls des traitements symptomatiques ou palliatifs étaient proposés aux patients porteurs d'une carcinose péritonéale. La carcinose péritonéale est un mode de dissémination des cancers colorectaux distinct des processus métastatiques habituels (dissémination des cellules tumorales par voie vasculaire ou lymphatique), mais du fait de son très mauvais pronostic, elle est incluse dans les stades IV (M) de la classification TNM. Pour environ un tiers des patients, ce mode d'extension purement local (rupture de la tumeur primitive dans le péritoine), est isolé. Malgré les progrès des exérèses chirurgicales, un geste d'exérèse aussi soigneux soit-il, ne peut apporter une rémission prolongée que lorsque la carcinose

péritonéale est limitée, par exemple autour d'un cancer du cæcum, ou confinée au pelvis. Dans les autres cas, en dépit d'une exérèse complète des lésions macroscopiques, la chirurgie de la carcinose péritonéale reste au mieux de type R1, avec une maladie résiduelle microscopique constante qui conduit inéluctablement à une récurrence. C'est pour trouver un traitement de la maladie résiduelle microscopique que les chimiothérapies intra-péritonéales ont été proposées, en particulier par un chirurgien américain Paul Sugarbaker [137]. Au début des années 90 est apparu pour la première fois un traitement à visée curative de la carcinose péritonéale, il s'agit de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) qui consiste en une cytoréduction chirurgicale et une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire. Le principe de ce traitement est de traiter la partie visible (supramillémitrique) de la carcinose péritonéale par résection chirurgicale, et la partie résiduelle invisible (inframillémitrique) par chimio-hyperthermie intra péritonéale.

**a- La cytoréduction chirurgicale :**

La résection complète de toutes les lésions de carcinose macroscopiquement visibles est l'étape initiale primordiale et indispensable sans laquelle la CHIP n'a plus de logique. Il a été montré que la pénétration des agents cytotoxiques ne dépasse pas 2,5mm en profondeur au sein des tissus. Dès lors, le traitement par chimiothérapie intra-péritonéale ne sera efficace que si toutes les lésions de carcinose macroscopiquement visibles ont été réséquées au préalable. La résection des implants tumoraux visibles se fait par électrocoagulation. L'intervention est conduite via une large incision médiane xypho-pubienne. Un écarteur autostatique particulier est utilisé permettant d'exposer les différents quadrants de la cavité péritonéale et d'y suspendre la paroi abdominale pour réaliser la CHIP. Une exploration soignée quadrant par quadrant de l'ensemble de la cavité péritonéale est réalisée, permettant d'inventorier et classer la carcinose péritonéale selon l'index de carcinose péritonéale défini par Paul H. Sugarbaker, et de juger de la résecabilité optimale de celle-ci. L'acte chirurgical comporte une omentectomie (résection de l'épiploon) de principe en raison de la fréquence importante de l'atteinte microscopique de l'épiploon. En fin d'intervention de résection, et à condition que la cytoréduction ait été optimale et que le patient soit cliniquement stable, une CHIP est entreprise.

**b- La chimiothérapie intrapéritonéale :**

L'existence d'un gradient de dose péritonéo-plasmatisque lors de la perfusion intra-péritonéale de

76

chimiothérapie de l'ordre de 20/1 à 1400/1 selon le type de chimiothérapie, permet de soumettre des tissus tumoraux à des concentrations de drogues beaucoup plus importantes que par voie systémique ouvrant la possibilité théorique d'une meilleure efficacité pharmacologique sans augmentation du risque de complications systémiques. La CHIP utilisant la technique à ventre ouvert avec peau en traction vers le haut (technique coliséum de Paul H. Sugarbaker), comporte un circuit fermé stérile pour la circulation de la chimiothérapie. Deux pompes sont utilisées pour contrôler le débit de la chimiothérapie pendant toute la durée de la procédure. Le contrôle de la température est assuré par 4 sondes disposées dans le pelvis : hypochondre gauche, sous la coupole diaphragmatique droite et sur le drain d'entrée de la chimiothérapie. A l'issue de la CHIP, le bain de chimiothérapie est aspiré hors de la cavité péritonéale. Ce n'est qu'à ce moment que les éventuelles anastomoses digestives sont réalisées afin de permettre le contact des tranches de sections viscérales avec les cytotoxiques. Cette technique à ventre ouvert est le seul procédé qui permet de traiter la totalité des surfaces et d'avoir une homogénéité thermique grâce à un brassage manuel du perfusé pendant la procédure. La CHIP doit débuter immédiatement à la fin de l'acte opératoire. Le choix de l'agent cytotoxique est basé sur sa pharmacocinétique intrapéritonéale. Idéalement il doit être hydrosoluble, présentant un poids moléculaire élevé, être rapidement éliminé de la circulation systémique et avoir une efficacité améliorée par l'hyperthermie. La mitomycine C est une molécule qui répond à ces critères et est utilisée par la plupart des équipes dans cette indication. Les études pharmacocinétiques montrent que la dose offrant le meilleur gradient péritonéo-plasmatisque est de 35 mg/m<sup>2</sup>. La perfusion intra-péritonéale de mitomycine C se déroule en 90 mn. Depuis lors, vu l'excellente efficacité démontrée de l'oxaliplatine dans le traitement des cancers colorectaux avancés, l'usage de cette drogue a été testé par certaines

équipes par voie intra-péritonéale. Elias et al [138] ont montré que l'oxaliplatine pouvant remplacer avantageusement la mitomycine C, et ils ont préconisé que la dose optimale d'oxaliplatine est de 460 mg/m<sup>2</sup> dans 2 litres de sérum glucosé à 5% pendant 30 minutes. De façon progressive, de nombreuses équipes européennes modifient leurs standards et incluent l'oxaliplatine dans leur protocole de CHIP.

#### c- L'hyperthermie :

La chaleur en soi a un effet cytotoxique à partir de 42,5°C par atteinte de la réparation de l'ADN, par dénaturation des protéines, par inhibition de l'angiogenèse et induction de l'apoptose. Cet effet cytotoxique est d'autant plus important que le PH intra-cellulaire est bas, que les cellules sont hypoxiques et carencées en substrats nutritifs. Ses propriétés sont celles des cellules tumorales, et de ce fait, elles sont plus sensibles à l'hyperthermie que les cellules normales. Par ailleurs, il a été montré que l'hyperthermie potentialise l'effet cytotoxique de certaines drogues comme la mitomycine C et l'oxaliplatine soit en augmentant leur pénétration dans le tissu tumoral, soit en augmentant leur cytotoxicité. La température idéale du perfusé est de 43°C. Au-delà, le risque de fistule du grêle devient important. Le maintien d'une température élevée pendant toute la procédure et dans tous les quadrants de la cavité péritonéale est fondamental. En effet, il a été montré qu'une baisse de la température d'un degré est associée à une diminution de moitié de l'efficacité de l'hyperthermie.

La cytoréduction chirurgicale combinée à la CHIP est responsable d'un taux de mortalité qui varie de 4 à 6 % selon les séries, et un taux de morbidité voisine de 60 % selon les études [138]. Les principales causes de décès sont représentées par le sepsis et les complications digestives. Les autres inconvénients de cette approche thérapeutique sont la durée d'hospitalisation qui est en moyenne de trois semaines dont une semaine en réanimation, et le coût élevé estimé en France entre 30000 et 40000 euro.

Malgré ses inconvénients, la cytoréduction chirurgicale combinée à la CHIP permet d'obtenir des guérisons chez des patients condamnés avec les traitements systémiques conventionnels. En effet, parmi les témoins historiques, rares sont les survivants à 5 ans, alors que l'utilisation de cette approche thérapeutique a permis à de nombreux patients de survivre au-delà de cette période. Toutefois, cette thérapie nouvelle est une intervention complexe grevée d'une mortalité et d'une morbidité élevées, d'où la nécessité d'affiner les facteurs pronostiques qui permettront de mieux sélectionner les patients candidats à la CHIP. Les critères actuellement retenus permettant d'identifier les meilleurs candidats à la

77

CHIP sont les suivants :

- patients ayant un âge physiologique ≤ 65 ans ;
- patients en bon état général ;
- patients ne présentant pas de localisations métastatiques extra-péritonéales ;
- patients ne présentant pas de signes d'occlusion intestinale, d'ascite persistante ou se majorant sous chimiothérapie ;
- patients présentant une carcinose péritonéale limitée à une partie des zones de l'abdomen et non à sa totalité (moins de 8 zones sur 13).

Ces critères justifient des bilans les plus informatifs possibles avant chirurgie dans le but de ne pas être confronté à une situation de non résécabilité macroscopique en peropératoire. Lors de la première journée nationale française de traitement de carcinose péritonéale par chimiothérapie intra-péritonéale en 2007, qui a regroupée plus de 100 spécialistes, tous étaient unanimes pour dire que la cytoréduction combinée à la CHIP n'est plus une technique expérimentale de recherche mais une thérapie innovante qui doit pouvoir être discutée pour toutes les carcinoses péritonéales isolées d'origine colorectale. Toutefois la cytoréduction jumelée à la CHIP ne s'envisage qu'au sein de centres maîtrisant les aspects techniques, médicaux et organisationnels de la procédure.

### **7-1-2-3 LA CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE :**

#### **7-1-2-3-1 Intérêts et conditions de réalisation d'une chimiothérapie palliative :**

Lorsque le traitement chirurgical n'est pas retenu, ce qui est le cas pour la grande majorité des patients porteurs de cancer colorectal métastatique (environ 80 % des patients), un traitement par

chimiothérapie systémique est le plus souvent indiqué. Cette chimiothérapie est qualifiée de « palliative » car, sauf exception et contrairement à la chirurgie, elle ne permet pas de prétendre à une guérison même avec les chimiothérapies les plus modernes. Cependant, la chimiothérapie palliative apporte un bénéfice en termes de durée de survie et de qualité de vie pour ces patients. Ainsi la chimiothérapie palliative :

- permet d'améliorer la durée de survie. En effet, la durée de survie comparée à un traitement purement symptomatique, est prolongée de façon statistiquement significative sous chimiothérapie palliative. La durée de survie globale sous chimiothérapie classique (5-FU + AF) est de 11 mois contre 5 mois pour un traitement symptomatique. Avec l'avènement de l'oxaliplatine et l'irinotécan à partir de l'année 1997, prescrits dans le cadre des bithérapies (FOLFIRI et FOLFOX) en situation palliative, une médiane de survie globale de 20 mois et plus est atteinte. Depuis les traitements émergents, à savoir la thérapie ciblée (cetuximab et bévacuzimab), la survie globale médiane est maintenant supérieure à 2 ans. Enfin, dans certaines localisations tumorales comme les métastases hépatiques, la chimiothérapie néo-adjuvante grâce à ces nouvelles drogues, permet la résection secondaire des métastases qui ne l'étaient au moment du diagnostic ;
- permet de retarder l'apparition des symptômes liés aux métastases ;
- permet d'améliorer la qualité de vie. Cet objectif est fondamental quand il s'agit d'un traitement à visée palliative.

La chimiothérapie systémique à visée palliative a parfaitement sa place dans l'arsenal thérapeutique d'un patient métastatique. Cependant, il est clair qu'il ne faut pas traiter tous les patients à n'importe quel prix. C'est pour cette raison, les sociétés savantes ont établi depuis plusieurs années des critères pour la sélection des patients admissibles à une chimiothérapie palliative :

- elle est indiquée chez un patient, chez qui la preuve histopathologique formelle du cancer colorectal a été obtenue sur la tumeur primitive ou une métastase ;
- elle est indiquée en cas métastases non résécables ;
- elle doit être instituée avant l'apparition éventuelle de symptômes ;
- elle est indiquée chez un patient dont l'état général est correct, index de performance de l'OMS  $\leq 2$  c'est-à-dire, patient alité moins de 50 % de la période diurne ;
- en cas d'absence de défaillance viscérale grave ;

78

- elle indiquée chez un patient ayant reçu une information adaptée, en particulier sur les bénéfices attendus, sur les modalités thérapeutiques, sur les contraintes et sur les effets indésirables potentiels de la chimiothérapie.

## **7-1-2-3-2 Les principaux protocoles de chimiothérapie palliative :**

### **7-1-2-3-2-1 Les monochimiothérapies :**

a- monothérapies à base de 5-FU : Ils représentent l'essentiel des monothérapies :

- Le 5-fluorouracile par voie intraveineuse :

Depuis la fin des années 1950, le 5-FU est devenu la pierre angulaire du traitement du cancer colorectal. Un taux de réponse tumorale de 10 % à 15 % et une survie totale d'environ 10 mois ont été obtenus avec l'utilisation du 5-FU seul en bolus intraveineux [139]. Cette médication constituait à l'origine, une amélioration des soins de soutien qui apportait une survie supplémentaire d'environ 6 mois. A la fin des années 1980 et jusqu'à la fin des années 1990, le 5-FU modulé par l'acide folinique est devenu le traitement privilégié du cancer colorectal métastatique.

Deux modes d'administration de la combinaison du 5-FU et AF ont été utilisés soit en bolus intraveineux, soit en perfusion intraveineuse continue. Le régime de la Mayo-Clinic (FUFOL) donné en bolus intraveineux, et le régime de De Gramont (5LV-FU2) donné en perfusion intraveineuse continue étaient les combinaisons les plus largement employées.

- Le 5-fluorouracile par voie orale :
- La capécitabine :



La Capécitabine a été comparée à la combinaison de 5-FU et AF dans deux études à répartition aléatoire de phase III en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique publiées en 2001. Il s'agit de l'étude américaine multicentrique de Hoff et al, et l'étude européenne multicentrique de Van Cutsem et coll. Les objectifs de ces deux études visaient à comparer l'efficacité et l'innocuité de la Capécitabine et le protocole FUFOL en première ligne métastatique.

- UFT- acide folinique :

Deux études randomisées de phase III ont comparé l'association UFT-AF administré par voie orale au protocole FUFOL de la Mayo-Clinic en première ligne du traitement du cancer colorectal métastatique : l'étude de Douillard et al, et l'essai européen randomisé, multicentrique de phase III de Carmichael et al. Tous deux publiées en 2002.

Les résultats de l'ensemble de ces études multicentriques de grande envergure montrent que les fluoropyrimidines orales ont une efficacité au moins équivalente à celle du schéma FUFOL faible de la Mayo-Clinic, et une meilleure tolérance sauf pour le syndrome main-pieds qui était beaucoup plus fréquent dans le groupe capécitabine que dans le groupe FUFOL. Cependant, il faut rappeler que ce dernier protocole utilisé comme comparateur, est notoirement suboptimal en termes d'efficacité et de tolérance. En effet, les fluoropyrimidines orales n'ont pas été comparés à l'association 5-FU/AF administrée en intraveineux continue type LV5-FU2 qui était considéré comme le traitement optimal de première ligne des cancers colorectaux métastatique. Par ailleurs, la recommandation actuelle des sociétés savantes, est de privilégier les combinaisons de drogues cytotoxiques en raison d'une meilleure efficacité. Ainsi, la place des monothérapies devient plus restreinte. Néanmoins, les fluoropyrimidines orales peuvent être proposées à des profils de patients particuliers :

-patients ayant une maladie disséminée, à l'évidence non résécable qui ne pourront dans tous les cas bénéficier que d'une chimiothérapie à visée uniquement palliative ;

-patients fatigués ou âgés refusant une chimiothérapie intraveineuse lourde ;

-Enfin, les fluoropyrimidines orales occupent une place non négligeable en deuxième et troisième, et en quatrième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, dans différentes situations (traitement d'entretien en relais à une chimiothérapie combinée efficace, après échec des chimiothérapies précédentes, etc.)

79

**b- Raltitrexed (Tomudex) :**

Le raltitrexed n'a pas démontré son intérêt et sa supériorité par rapport au 5-FU. D'après l'essai de Maughan et al (2002), et l'étude de Ducreux et al (ASCO 2006), il apparaît que le raltitrexed est moins efficace que le 5-FU/AF infusional, et il a une toxicité plus importante. Il ne peut donc pas se substituer au 5-FU. Par contre, il peut constituer une solution de remplacement des fluoropyrimidines chez les patients ayant présenté une toxicité majeure sous ces médicaments, ou présentent une contre-indication à ces médicaments, ou présentent un déficit en enzyme dihydropyrimidines déshydrogénases (DPD) (le déficit en DPD empêche l'inactivation du 5-FU et augmente considérablement les toxicités).

**7-1-2-3-2-2 Les bichimiothérapies :**

Apparues depuis l'année 1997, elles correspondent à l'adjonction d'un nouveau cytotoxique agissant en synergie avec l'association 5-FU/AF. Il s'agit soit de l'oxaliplatine, soit l'irinotécan. Les schémas les plus courants d'association avec le 5-FU/AF (sous forme LV5-FU2) sont respectivement le FOLFOX et le FOLFIRI. Ces schémas d'association ont démontré une efficacité en deuxième puis en première ligne du traitement des cancers colorectaux métastatiques, supérieure aux monochimiothérapies à base de 5-FU/AF au cours de plusieurs études randomisées multicentriques concordantes. Parallèlement, on observait une majoration des effets secondaires, mais sans détérioration de la qualité de vie. Ces études, ont par ailleurs confirmé la possibilité de rendre résécables des métastases jugées initialement non résécables grâce à la qualité de réponse tumorale obtenue.

**a- L'association irinotécan et 5-FU/AF :**

L'apparition de l'irinotécan a marqué une percée majeure dans la thérapie des cancers colorectaux métastatiques. Il a démontré son efficacité en monothérapie dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques résistant au 5-FU en première ligne thérapeutique. L'association avec différents schémas de 5-FU/AF, étant la suite logique de son développement. La combinaison de l'irinotécan au 5-FU/AF a été testée dans 2 grands essais multicentriques de phase III. Ces deux études avaient l'avantage d'avoir des critères d'inclusion, d'évaluation de la réponse et de la toxicité comparables. En outre, elles étaient complémentaires en ce sens qu'ils ont évalué l'association de l'irinotécan avec les deux régimes classiques d'administration du 5-FU/AF : le 5-FU/AF en bolus intraveineux largement employé en Amérique du Nord, et le 5-FU/AF infusioannel développé en Europe :

\*-L'essai Douillard et al. [140], étude multicentrique randomisée de phase III publiée l'année 2000. Cette étude a comparé en première ligne, une chimiothérapie associant Irinotécan et 5-FU/AF (bras A) et une chimiothérapie par 5-FU/AF seul (bras B). Le régime 5-FU/AF pouvait être le schéma infusioannel français de De Gramont (LV5-FU2) ou allemand (AIO). Dans cet essai, 338 patients ont été évalués sur les 385 recrutés. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation du taux de réponse objective, et les objectifs secondaires ont concerné principalement le délai jusqu'à progression, la survie globale, la qualité de vie. Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- le taux de réponse objective était de 49 % pour le bras expérimental vs 31 % pour le bras témoin ;
- la survie sans progression médiane était de 6,7 mois pour le bras expérimental vs 4,4 mois pour le bras contrôle, ( $p < 0,001$ ) ;
- la survie globale médiane était de 17,4 mois pour le bras expérimental vs 14,1 mois pour le bras contrôle ( $p < 0,031$ ).

Le délai médian entre la randomisation et la détérioration de l'état général a été de 11,2 mois après traitement par la combinaison irinotécan et 5-FU/AF contre 9,9 mois après traitement infusioannel seul ( $p=0,046$ ). Le pourcentage des patients ayant reçu une chimiothérapie de seconde ligne était de 39 % dans le bras avec Irinotécan, et 58 % pour le bras sans irinotécan.

Pour l'ensemble des critères de jugement de l'étude, l'association irinotécan et 5-FU/AF infusioannel était significativement supérieure au protocole 5-FU/AF infusioannel.

En ce qui concerne, le profil de tolérance (toxicité grade 3-4), la fréquence de diarrhées était de 44% dans le bras avec irinotécan versus 25 % pour le bras sans irinotécan ( $p=0,055$ ) ; celle des vomissements

80

était de 11,1 % pour le bras irinotécan vs 4,7 % pour le bras sans Irinotécan ; la fréquence des mucites était de 0 % pour le bras avec irinotécan vs 2,3 % ( $p=0,26$ ), la fréquence des neutropénies était de 28,8 % pour le bras avec Irinotécan vs 2,4 % pour le bras sans irinotécan.

\*-L'essai de Saltz et al. [141], étude américaine multicentrique randomisée de phase III publiée l'année 2000 qui a comparé en première ligne 3 bras : chimiothérapie par IFL (bras A), à Irinotécan seul à raison de 125 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines (bras B), à une chimiothérapie par 5-FU/AF selon le schéma de la Mayo-Clinic (FUFOL faible) (bras C), chez 660 patients évalués. Cette étude a montré également la supériorité du protocole associant Irinotecan et le 5FU/AF sur le 5FU/AF seul pour l'ensemble des critères de jugement : survie sans progression qui était le critère majeur, le taux de réponse objectif, la survie globale médiane.

Ainsi, bien qu'aucune étude n'ait mis en parallèle les deux protocoles, il semble que le protocole Douillard engendre un profil de toxicités plus acceptable que le régime Saltz. Le protocole Saltz a d'ailleurs suscité beaucoup de discussion en raison de la forte présence de toxicités de grade 3 et 4 et de décès lié au traitement. Un autre essai américain randomisé en métastatique portant sur le régime Saltz, a été suspendu en raison de cette toxicité, c'est l'étude NCCTG N9741 réalisée par Goldberg et coll. Les causes de décès précoces ont été analysées par un groupe d'experts indépendants qui a conclu que le risque de décès était 3 fois plus élevé en cas de chimiothérapie par IFL. Ces décès étaient en rapport avec une toxicité digestive (diarrhées, vomissements, crampes abdominales, anorexie, souvent dans un contexte de neutropénie) et/ou en rapport avec un accident thromboembolique inattendu (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral) chez des patients ne présentant pas d'antécédents cardiovasculaires.

Il a été suggéré que le mode d'administration par bolus du 5-FU/AF dans le protocole IFL était responsable de l'augmentation du risque de décès et que celle-ci n'était pas observée lorsque l'Irinotécan était associé au 5-FU/AF en perfusion continue.

Sur la base de ces données, le régime Douillard est devenu le protocole standard contenant l'Irinotécan. Une version simplifiée est maintenant employée, c'est le protocole FOLFIRI qui permet l'administration de l'Irinotécan, de l'acide folinique et du 5-FU en bolus en une seule journée (au lieu de 2) ce qui permet d'alléger le traitement et de réduire le nombre de journées d'hospitalisation et par conséquent le coût du traitement.

#### **b- L'association oxaliplatine et 5-FU/AF :**

Tout comme l'Irinotécan, l'oxaliplatine a transformé la prise en charge des patients ayant un cancer colorectal métastatique. La synergie d'activité entre l'oxaliplatine et le 5-FU observée in vitro s'est vérifiée en clinique au travers de nombreuses études de phase II, puis de phase III. Il s'agit, notamment de l'étude de De Gramont et coll. Essai randomisé de phase III publié l'année 2000 [142]. Cette étude ayant comparé en première ligne thérapeutique, chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique, une chimiothérapie par le protocole FOLFOX-4, au 5-FU/AF en perfusion intraveineuse continue selon le schéma de De Gramont (LV5-FU2) seul. 420 patients ont été inclus dans cette étude randomisés entre un bras de traitement par chimiothérapie à base de FOLFOX-4 (207 patients), et un bras de traitement par LV5-FU2 (206 patients). Les 2 groupes de patients étaient équilibrés concernant les principaux facteurs pronostiques. Le principal critère de jugement était la survie sans progression. Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

-le taux de réponse objective était de 50,7 % dans le bras FOLFOX-4 contre 22,3 dans le bras LV5-FU2, (p=0,0001) ;

-la survie globale médiane était de 16,2 mois dans le bras FOLFOX-4 contre 14,7 mois dans le bras LV5-FU2, (p=0,12), (différence statistiquement non significative) ;

-la survie médiane sans progression était de 9 mois dans le bras FOLFOX-4 contre 6,2 mois dans le bras LV5-FU2 (p=0,0003).

Le taux de réponse objective et la survie sans progression ont été significativement améliorés chez les patients recevant le protocole FOLFOX-4 par rapport aux patients recevant le régime LV5-FU2. La survie

81

globale n'a cependant pas été statistiquement différente. Ce qui peut s'expliquer par le Cross-Over des patients recevant l'oxaliplatine après progression sous LV5-FU2. En effet, dans le bras LV5-FU2, 27,6 % des patients ont reçu une deuxième ligne comprenant l'oxaliplatine, et 20 % des patients ont reçu une seconde ligne comprenant l'Irinotécan. Dans le bras FOLFOX-4, 29,5 % des patients ont eu en deuxième ligne l'Irinotécan.

Quant au profil de toxicités, les principales toxicités de grade 3-4 observées plus fréquemment avec le schéma FOLFOX-4 qu'avec LV5-FU2 sont les neutropénies (41,7 % vs 4,3%), les nausées (5,7 % vs 2 %), les vomissements (5,8 % vs 2 %), les diarrhées (11,9 % vs 5,3 %), les mucites (5,8 % vs 1,5 %), la neuropathie périphérique (18,2 % vs 0 %).

Ainsi, la bithérapie associant oxaliplatine et 5FU-AF selon le protocole FOLFOX-4 s'est montrée plus efficace que la monothérapie combinant 5FU à l'acide folique selon le protocole LV5-FU2 dans le traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne thérapeutique. En outre, l'essai nord-américain N9741 de Goldberg et coll. [143], publié en 2004, qui est une vaste étude multicentrique randomisée de phase III, a démontré la meilleure efficacité du FOLFOX-4 statistiquement significative par rapport au protocole IFL en termes de taux de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale. A la suite des résultats de cette étude de Goldberg et al, le schéma IFL qui était considéré comme le traitement standard aux Etats-Unis en remplacement du schéma FUFOL de la Mayo-clinic dans le traitement du cancer colorectal métastatique, a été complètement abandonné par de nombreux centres. L'oxaliplatine a obtenu l'approbation en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique par la FDA (Food and Drug Administration). Tel que nous l'avons vu avec le

régime de Douillard, en pratique, le régime FOLFOX-4 a été remplacé par le régime FOLFOX-6 afin de faciliter l'administration du traitement en une journée plutôt que 2.

#### c- L'administration séquentielle FOLFIRI - FOLFOX-6 :

Compte tenu de l'efficacité de l'irinotécan et de l'oxaliplatine en combinaison avec le 5FU/AF en première ligne du traitement de cancer de colorectal métastatique, l'essai mené par le groupe GERCOR a cherché à identifier la séquence optimale en fixant d'avance les deux lignes thérapeutiques. Cette étude a été réalisée par Tournigand et coll. [144]. Elle a évalué la séquence d'administration des régimes FOLFIRI et FOLFOX-6. Son objectif principal était la survie sans progression après la deuxième ligne de traitement. Les auteurs ont utilisé un devis de type « chassé-croisé », c'est-à-dire, que le FOLFIRI a été donné en premier suivi du FOLFOX-6 lorsqu'il y a eu progression ou arrêt de traitement en raison d'une toxicité inacceptable, et vice versa. 220 patients ont été inclus dans cette étude randomisés entre de bras de traitement :

-le bras A : FOLFIRI puis FOLFOX-6 ;

-le bras B : FOLFOX-6 puis FOLFIRI.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

-la survie sans progression après la deuxième ligne thérapeutique était de 14,2 mois dans le bras A, et de 10,9 mois dans le bras B (bras A vs bras B, différence statistiquement non significative,  $p=0,64$ ) ;

-la survie globale médiane était de 21,5 mois dans le bras A, et de 20,6 mois dans le bras B (bras A vs bras B, différence statistiquement non significative,  $p=0,99$ ).

Il s'agit de la première étude rapportant une survie globale médiane de plus de 20 mois chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique. Elle est supérieure à la plupart des études qui ont évalué l'irinotécan ou l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-FU/AF en première ligne thérapeutique. Le fait qu'une forte proportion de patients dans l'étude (plus de 60 %) aient reçu les 3 agents de choix (5-FU/AF-irinotécan-oxaliplatine) à un moment donné de leur maladie pourrait être une explication de ce bon résultats.

A travers les résultats de cette étude, l'efficacité des protocoles FOLFOX et FOLFIRI semble équivalente. Pour l'ensemble des auteurs, Il n'y a pas de recommandation quant au choix d'une séquence par rapport à l'autre. Ce qui diffère, c'est le profil de toxicité dont il faudra tenir compte lors du choix du protocole thérapeutique.

82

#### d-Le concept de pause thérapeutique :

La pause thérapeutique en oncologie et en particulier dans le cadre du traitement du cancer colorectal, correspond à un arrêt temporaire ou définitif de la chimiothérapie cytotoxique chez des patients répondeurs. Son intérêt s'impose dans la mesure où les progrès thérapeutiques actuels permettent un allongement important de la durée de vie des patients et où il est souvent difficile d'envisager la poursuite permanente et systématique des traitements. En somme, l'intérêt de recourir aux pauses thérapeutiques dans le cadre des chimiothérapies cytotoxiques pour cancer colorectal métastatiques est suggéré par plusieurs hypothèses :

- amélioration de la qualité de vie sans altération de la durée de survie ;

- réduction de la toxicité cumulée des molécules utilisées ;

-réduction du risque de sélection de clones cellulaires résistants qui semble jouer un rôle prépondérant dans la survenue de la résistance secondaire qui se traduit par un échappement thérapeutique.

-enfin, l'impact médico-économique d'une telle stratégie. En effet, les essais thérapeutiques qui ont utilisé la stratégie de pauses thérapeutiques ont réduits le nombre de cures délivrées de 3 à 5 cures (le coût d'une cure de FOLFOX ou de FOLFIRI en France est estimé à 400 Euro). Outre, l'économie directe sur le coût des traitements, il faut prendre en compte la réduction du nombre de journées d'hospitalisation (le coût d'une journée d'hospitalisation en France est estimé à 450 Euro).

Peu d'études sont disponibles, mais les résultats des études réalisées jusqu' à présent convergent vers une faisabilité avec l'amélioration de la qualité de vie des patients et la même survie que les patients traités jusqu'à progression tumorale. C'est le cas de l'étude OPTMOX1, de phase III, multicentrique

randomisée réalisée par Tournigand et coll [145]. sous l'égide du groupe GERCOR qui a montré que le FOLFOX-7 délivré de manière séquentielle était capable de donner des résultats carcinologiques similaires au schéma traditionnel FOLFOX-4 délivré jusqu'à progression tumorale. Il en est de même de l'étude OPTIMOX 2 réalisée par la même équipe.

Le concept de pause thérapeutique reste une option valide pour le cancer colorectal métastatique. Cependant, plusieurs points méritent d'être éclaircis. Il existe peu de données concernant la durée et la dose-intensité du traitement d'induction, la durée de la pause thérapeutique (prédéterminé ou jusqu'à progression), le profil des patients susceptibles d'en bénéficier le plus de cette stratégie thérapeutique. Il est nécessaire pour cela de réaliser des essais prospectifs randomisés intégrant les principaux facteurs pronostiques cliniques et biologiques. Enfin l'impact économique de telles stratégies ne devra pas être négligé compte tenu du coût des traitements et du nombre de patients sans cesse croissants.

#### **7-1-2-3-2-3 La tri-chimiothérapie (chimiothérapie intensifiée) :**

Le principal intérêt d'utiliser une association des trois médicaments les plus efficaces est d'augmenter le taux de réponse et par conséquent le taux de résection de métastases, notamment les métastases hépatiques. Ces schémas pourraient donc avoir un intérêt à titre néo-adjuvant avant une exérèse complète des métastases. C'est effectivement ce qui a été observé dans plusieurs essais de phase II rapportant des taux de réponse de 70 % et une tolérance satisfaisante [146]. Le taux de résection secondaire pourrait atteindre 80% dans certaines séries [147]. C'est également le cas d'une étude italienne de phase III, multicentrique présentée par Falcone et coll. [148]. Cette étude a inclus 244 patients présentant un cancer colorectal métastatique. Ces patients ont été randomisés entre 2 bras pour recevoir en première ligne soit une chimiothérapie à base de FOLFIRI, soit une chimiothérapie à base de FOLFOXIRI (combinaison d'irinotécan, d'oxaliplatine et de 5-FU/AF). Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux bras. Les principaux résultats de cet essai sont les suivants :

- le taux de réponse objective était de 60 % dans le bras expérimental versus 34 % dans le bras témoin (FOLFIRI), ( $p < 0,0001$ ) ;
- la survie sans progression médiane était de 9,8 mois dans le bras expérimental versus 6,9 mois dans le bras comparateur, ( $p=0,0006$ ) ;
- la survie globale médiane était de 22,6 mois dans le bras expérimental versus 16,7 mois dans le bras contrôle, ( $p=0,032$ ).

83

Ainsi, la triple association a montré une meilleure efficacité avec une différence statistiquement significative sur les principaux critères de jugement de l'étude. Mais la supériorité du protocole FOLFOXIRI se traduit essentiellement par le taux de résection des métastases hépatiques complètes (R0) (36 % vs 12 %).

En revanche, la triple association était plus toxique que ce soit sur le plan hématologique (neutropénie grade 4, 47 % vs 28 %), (neutropénie fébrile 5 % vs 3 %) ou sur le plan digestif. La neuropathie périphérique de grade 2-3 a été observée dans 20 % dans le bras FOLFOXIRI (20 % vs 0 %). Deux décès ont été enregistrés dans chaque bras dans les 60 premiers jours. Cependant, aucun décès toxique n'a été rapporté.

La meilleure efficacité de la triple association de chimiothérapie par rapport à la bi-chimiothérapie est maintenant prouvée, reste à définir la place de ce type d'association triple dans la stratégie thérapeutique du cancer colorectal métastatique. Grâce à la triple chimiothérapie le taux de résection des métastases est certes élevé, mais l'usage de la triple chimiothérapie ne laisse que peu de possibilités de chimiothérapie de deuxième ligne chez les patients non résécables. En outre, il se pose un autre problème, c'est celui de l'intégration du bévacizumab indiqué en première ligne dans une combinaison qui comporte déjà 3 médicaments.

#### **7-1-2-3-4 Les thérapies ciblées :**

Les limites des traitements cytotoxiques des cancers s'expliquent notamment par la forte instabilité génétique de la majorité des tumeurs solides qui favorise l'évolution clonale et l'acquisition par les

cellules tumorales la résistance aux drogues et un potentiel métastatique accru. Elles s'expliquent également par un apport sanguin déficient et d'une hypertension interstitielle au sein de la tumeur, s'opposant à l'imprégnation des tumeurs à une concentration efficace par les agents cytotoxiques administrés par voie systémique. Cette hypertension interstitielle qui est la conséquence d'une vascularisation tumorale désordonnée, fragile, lâche et irrégulière, compromet également les fonctions cytotoxiques des cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

Devant ces limites de la chimiothérapie, depuis de nombreuses années, la recherche en oncologie s'est penchée sur l'étude de thérapeutiques capables de cibler la cellule tumorale. Les progrès fulgurants accomplis dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des molécules impliquées dans les mécanismes de cancérogenèse. Le ciblage de ces molécules impliquées dans la prolifération des cellules tumorales, dans l'apoptose, dans la néo-angiogenèse, dans la diffusion métastatique, a permis le Développement de traitements usuellement dénommés thérapeutiques ciblés qui renferment une grande

variété de médicaments inhibant telle ou telle molécule, ou tel ou tel signal d'activation. Certains de ces médicaments, ont d'ores et déjà une efficacité significative dans les cancers colorectaux métastatiques. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF: epidermal growth factor), et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF: vascular endothelial growth factor) et ses récepteurs, représentent les cibles thérapeutiques les plus prometteuses actuellement pour le cancer colorectal.

**a- Les agents inhibiteurs de l'EGFR (epidermal growth factor receptor) :**

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) joue un rôle majeur dans le processus de cancérogenèse colorectale, il est responsable de l'activation des voies de transduction d'aval impliquées dans la prolifération, la régulation du cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, du processus d'invasion tumorale, ainsi que dans la régulation de l'angiogenèse. L'EGFR est surexprimé par les cellules tumorales coliques et rectales avec augmentation du nombre des récepteurs à la surface des cellules tumorales coliques et rectales. Les stratégies de ciblage EGFR ont été très variées avec en particulier l'utilisation d'anticorps monoclonaux visant le domaine extra-cellulaire de l'EGFR, d'inhibiteur enzymatique de la partie intra-cellulaire de l'EGFR à activité tyrosine kinase. Seuls ces deux outils thérapeutiques ont connu un développement clinique significatif :

84

**\*- Les anticorps monoclonaux anti EGFR :**

L'approche thérapeutique dominante dans les stratégies ciblant l'EGFR dans le traitement des cancers colorectaux repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Plusieurs molécules sont actuellement à l'étude dont l'une a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché c'est le cetuximab (Erbixim®). Quant au mécanisme d'action des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR, ceux-ci se fixent à la partie extra-cellulaire de l'EGFR (sur le site de reconnaissance du ligand) et empêchent ainsi la signalisation cellulaire et les modifications de la prolifération qui en découlent :

**- Le cetuximab :**

Anticorps chimérique de type IgG1, sélectif pour l'EGFR et ses hétérodimères. Se lie à l'EGFR avec une haute affinité empêchant la liaison des ligands avec l'EGFR. Il stimule l'internalisation du récepteur et bloque sa dimérisation et sa phosphorylation. L'action du cetuximab se traduit par une inhibition de la croissance de lignées cellulaires issues de cancers colorectaux, à la fois in vitro et sur modèle de xénogreffes. Une synergie d'action avec la chimiothérapie a également été mise en évidence sur ces modèles.

Le cetuximab se présente sous forme de flacons de 50 ml contenant de 2 mg de produit actif par ml. Solution destinée aux perfusions intraveineuses. Pour la prescription du cetuximab, la règle actuelle établie par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est celle d'une délivrance à un patient dont la tumeur montre une positivité de marquage de l'EGFR par immunohistochimie.

Les études cliniques ont permis de définir le profil de toxicité du cetuximab. Il est en général bien toléré. Les effets indésirables sont dominés par :

-un rash acnéiforme qui survient chez plus de 80 % des patients. Il s'agit d'une réaction cutanée spécifique caractéristique des anti-EGFR due au blocage des récepteurs de l'EGFR (HER1) allant de la simple réaction érythémateuse parfois prurigineuse aux lésions nodulaires profondes parfois surinfectées. Ces lésions cutanées se voient généralement au visage et le tronc, elles peuvent s'estomper spontanément en cours de traitement.

-Réactions allergiques lors de l'injection. Incident très rare, mais potentiellement grave (risque de choc anaphylactique), survient surtout à la première injection, doit faire l'objet d'une prévention par les antihistaminiques et/ou les corticoïdes.

-Le cetuximab est dépourvu de toxicité hématologique.

Le cetuximab est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévère (grade 3 ou 4) à ce produit. En cas de grossesse, il est fortement recommandé de n'administrer le cetuximab que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus (le cetuximab pourrait compromettre le développement du fœtus).

L'allaitement est déconseillé durant le traitement par le cetuximab, et jusqu'à deux mois après la dernière administration.

- Le panitumumab :

Anticorps monoclonal totalement humain. Il vient de recevoir une approbation par la FDA en monothérapie chez des patients atteints de cancer colorectal après échec de l'oxaliplatine et l'irinotécan (troisième ligne de traitement).

\*- Les inhibiteurs de la tyrosine Kinase :

Les études sont actuellement moins avancées concernant cette approche thérapeutique. Parmi les nombreuses molécules en cours d'évaluation, trois ont dépassé le stade des essais en phase I même si les données restent encore très préliminaires. Deux inhibiteurs réversibles : tinib et erlotinib et un inhibiteur irréversible EKB569.

**b-** Les agents anti- angiogéniques :

L'un des facteurs clefs de l'angiogénèse tumorale est le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF : vascular endothelial growth factor). Le VEGF est une glycoprotéine dimérique dont il existe plusieurs types : VEGF A, B, C, D, E et le PlGF (placenta growth factor). Le VEGF A est le facteur impliqué

presque exclusivement dans l'angiogénèse tumorale. Il est produit en grande quantité par la quasi-totalité des cellules tumorales. Il diffuse passivement des cellules tumorales dans l'espace extracellulaire en suivant le gradient de concentration et s'attache à la cible, l'endothélium péri tumoral. En se liant à la cellule endothéliale, il délivre un signal de prolifération et allongement des vaisseaux par migration des cellules endothéliales et maintien en vie les néo-vaisseaux en les protégeant des mécanismes cellulaires d'apoptose. Une des caractéristiques principales des VEGF est leur capacité à induire la perméabilité vasculaire. L'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne un dépôt de fibrine dans la matrice extracellulaire qui sert d'échelle pour la migration des cellules endothéliales.

Le VEGF se lie à la surface de la cellule endothéliale via un récepteur spécifique de la famille des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase. Il existe plusieurs types de VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Ils sont essentiellement deux types, le VEGFR 1 (Flt1) et le VEGFR 2 (KDR/FLK1). Ce dernier (type 2) étant le principal responsable de la transmission intracellulaire du signal. La liaison au récepteur du VEGF déclenche une série de messages qui commencent par la phosphorylation du site tyrosine kinase du récepteur. Le message est transmis en cascade jusqu'au génome et modifie son fonctionnement dans le sens d'une néo-vascularisation. L'expression intratumorale accrue du VEGF est rapportée dans de nombreux cancers, en particulier ceux du tractus gastro-intestinal, entre autres les cancers colorectaux.

L'ensemble de ces données confère à l'utilisation d'un agent anti-VEGF dans le traitement du cancer un fondement rationnel très solide. Le ciblage du VEGF a pour but de prévenir la formation de néo-

vaisseaux et ainsi d'inhiber la croissance tumorale. Une avancée thérapeutique réelle apportée par les anti-angiogéniques dans le traitement du cancer colorectal est incontestablement celle du bevacizumab.

- Le bevacizumab (Avastin®) :

Anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé directement contre le VEGF A. Il se lie au VEGF A inhibant ainsi sa liaison aux récepteurs VEGFR 1 et 2 situés à la surface des cellules endothéliales et réduit par conséquent la néo-vascularisation de la tumeur. En plus de son activité anti-angiogénique, il pourrait permettre d'accroître la pénétration des agents cytotoxiques au sein de la tumeur en normalisant la vascularisation tumorale par réduction de la densité microvasculaire, et en réduisant la pression interstitielle et le nombre de cellules endothéliales circulantes viables.

Le bevacizumab est le seul anti-angiogénique commercialisé qui a reçu l'approbation du Food And Drug (FDA), puis de l'agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement du cancer colorectal en première ligne métastatique. Le bevacizumab se présente sous forme de flacon de 4 et 16 ml dosé respectivement à 100 et 400 mg destiné à être dilués dans des perfusions intra veineuses.

L'effet indésirable le plus fréquent du bevacizumab est hypertension artérielle, vraisemblablement dose-dépendante. Elle est efficacement contrôlée par les traitements antihypertenseurs usuels.

Une protéinurie pathologique le plus souvent asymptomatique (grade 1) se voit surtout chez des patients aux antécédents d'hypertension artérielle. La protéinurie pathologique grade 4 (syndrome néphrotique) nécessite l'arrêt définitif du traitement.

Le bevacizumab est susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complication de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être suspendu jusqu'à la cicatrisation totale.

Le syndrome de Leuco-encéphalopathie postérieure réversible, trouble neurologique rare qui peut se manifester par des céphalées, troubles de la vision, cécité corticale etc. Le diagnostic est fait par l'imagerie cérébrale (scanner cérébral). Impose l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables graves heureusement rares (2 à 5 %) : perforations digestives ; fistules (fistule trachéo-oesophagienne) ; accidents thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde) ; thromboses veineuses ; les hémorragies (une hémorragie de grade 3 ou 4 impose l'arrêt définitif du traitement) ; insuffisance cardiaque congestive.

bevacizumab est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients

86

- la grossesse, le bevacizumab est susceptible d'inhiber l'angiogénèse fœtale.

- l'allaitement : Les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement, et ne doivent pas allaiter six mois après l'arrêt du traitement.

### **7-1-2-3-5 L'association chimiothérapie palliative et thérapie ciblée :**

a- L'association des anti-angiogénique et chimiothérapie :

• L'association bévacuzimab et irinotécan + 5-FU/AF :

\*- Étude Princeps : Étude américaine de phase III, multicentrique, randomisée présentée par Hurwitz et al [149]. Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité du bévacuzimab associé à une chimiothérapie type IFL qui était le standard dans le traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique aux Etats-Unis. 815 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, ont été inclus dans cette étude et répartis aléatoirement pour recevoir en première ligne thérapeutique soit un traitement à base de chimiothérapie de type IFL combinée au bévacuzimab administré à raison de 5 mg/kg en IV toutes les 2 semaines (403 patients), soit un traitement à base de chimiothérapie de type IFL associée à un placebo (413 patients).

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale alors que les objectifs secondaires de l'étude étaient l'évaluation de la survie sans progression, le taux de réponse objective, la durée de la réponse, l'innocuité ainsi que la qualité de vie des patients. Les patients étaient traités jusqu'au moment



où la maladie se mettait à progresser ou jusqu'à l'apparition de toxicité inacceptable ou pendant 96 semaines.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- la survie globale médiane, critère principal de l'étude était de 15,6 mois dans le bras témoins versus 20,3 mois dans le bras expérimental (ILF + bévacuzimab), ( $p < 0,001$ ) ce qui correspond à une réduction du risque de décès de 34 %;
- la survie sans progression médiane était de 6,2 mois dans le bras témoin versus 10,6 dans le bras expérimental, ( $p < 0,001$ ) ;
- le taux de réponse objective était de 34,8 % dans le bras témoin versus 44,8 % dans le bras expérimental, ( $p = 0,004$ ) ;
- la durée de réponse était de 7,1 mois dans le bras témoin versus 10,4 mois dans le bras expérimental, ( $p = 0,00014$ ).

Dans cette étude, l'adjonction du bévacuzimab au protocole IFL a permis d'améliorer de façon significative la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse objective. Le bénéfice en survie globale qui était de 4,7 mois est le plus grand observé à ce jour pour le traitement du cancer colorectal métastatique dans le cadre d'une étude randomisée.

La tolérance était correcte. La principale toxicité du bévacuzimab était une hypertension artérielle grade 3-4 observée chez 22,4 % des patients traités par la combinaison IFL + bévacuzimab contre 8,3 % dans le bras contrôle ( $p < 0,001$ ). Cette dernière était contrôlée par le traitement médical et elle n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. L'ajout du bévacuzimab n'a pas augmenté de façon significative la toxicité liée à l'IFL.

En se fondant sur les résultats de cette étude, le Food and Drug Administration (FDA) en 2004, puis l'agence européenne des médicaments (EMA) en janvier 2005 ont approuvé le bévacuzimab qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement en première ligne du cancer colorectal en première ligne en association avec le 5-FU/AF ou 5-FU/AF + irinotécan. L'IFL, s'est révélé plus toxique que les associations irinotécan et le 5-FU /AF en perfusion continue, en pratique courante, le FOLFIRI a remplacé progressivement l'IFL.

- L'association bévacuzimab et oxaliplatine + 5-FU/AF :

L'adjonction du bévacuzimab à l'association oxaliplatine et 5FU/AF (FOLFOX4) a permis également d'améliorer de façon significative les différents critères de jugement analysés dans l'étude Princeps (survie globale, survie sans progression, le taux de réponse objective) comme le montre l'essai ECOG

87

E3200. Cette étude de phase III, randomisée réalisée par Giantonio et al. [150], présentée au congrès annuel de l'ASCO en 2005, portait sur une population de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire ou récidivant, déjà traité en première ligne par une fluoropyrimidine et l'irinotécan seuls ou en combinaison.

**b- Association chimiothérapie et agents anti-EGFR :**

❖ Les anticorps monoclonaux anti-EGFR (Cetuximab) :

- L'association cetuximab-irinotécan :

\*- L'étude BOND I (Bower Oncology with cetuximab antibody trial) :

Essai multicentrique randomisé de phase II publié par Cunningham et al. [151]. Étude ayant comparé une monothérapie à base de cetuximab à une combinaison de cetuximab-irinotécan. 329 patients présentant un cancer colorectal métastatique, réfractaire à l'irinotécan, ont été inclus dans cette étude. Les patients devaient avoir une tumeur exprimant le récepteur EGF à l'immunohistochimie pour être admissibles à l'essai. Les patients étaient considérés comme étant réfractaires à l'irinotécan lorsqu'ils avaient été traités pendant au moins 6 semaines avant leur inclusion dans l'étude à l'aide d'un régime reconnu à base d'irinotécan et qu'une progression de la maladie avait été dûment constatée pendant la période de traitement ou pendant les 3 mois suivant la fin du traitement. Le cetuximab était administré à raison d'une dose de départ de 400 mg/m<sup>2</sup> en 120 mn suivie d'une dose hebdomadaire de 250

mg/m<sup>2</sup> en 60 mn. Dans le groupe qui recevait également de l'irinotécan, ce dernier était administré selon le plus récent régime posologique reçu avant l'inclusion dans l'étude. Les patients devaient être traités jusqu'à progression ou que des effets toxiques inacceptables apparaissent.

L'objectif principal de l'étude visait le taux de réponse objective, alors que les objectifs secondaires comportaient la survie sans progression, la survie globale, la durée de la réponse aux traitements, l'incidence des effets indésirables.

La randomisation des 329 patients inclus dans l'étude était de 2/1 en faveur du groupe recevant la combinaison cetuximab-irinotécan (218 patients). Le groupe recevant le cetuximab seul (111 patients).

- le taux de réponse objective était de 22,9 % dans le bras traité par la combinaison versus 10,8 % dans le bras cetuximab seul, ( $p=0,0074$ ). L'étude BOND I a réussi son objectif principal en montrant une amélioration du taux de réponse objective par l'ajout du cetuximab à l'irinotécan ;

- la survie sans progression médiane était de 4,1 mois dans le bras recevant la combinaison versus 1,5 mois dans le bras cetuximab seul, ( $p<0,001$ ) (survie sans progression était augmentée de façon significative) ;

- la survie globale médiane était de 8,6 mois dans le bras recevant la combinaison versus 6,9 mois dans le bras recevant le cetuximab seul, ( $p=0,48$ ). Les résultats portant sur la survie globale illustraient un avantage en faveur du groupe traité par la combinaison. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative. Ceci pourrait s'expliquer du moins en partie par le fait que la moitié des patients (56 patients) recevant la monothérapie (cetuximab seul) ont également reçu de l'irinotécan pour cause de progression de la maladie, comme le permettait d'ailleurs le protocole de l'étude ;

- le taux de contrôle de la maladie (réponses complètes + réponses partielles + stabilité tumorale) était de 55,5 % dans le bras traité par la combinaison contre 32,4 % dans le bras monothérapie ( $p< 0,001$ ).

Les résultats d'efficacité de cette étude corroborent des résultats *in vitro*, démontrant la synergie d'action de l'irinotécan et du cetuximab et la capacité du cetuximab à « resensibiliser » à l'irinotécan des cellules cancéreuses coliques humaines résistantes à cet agent toxique.

Les patients recevant la combinaison ont été plus nombreux à présenter des toxicités par rapport au groupe recevant une monothérapie. Les principales toxicités sont les suivantes : la diarrhée, l'asthénie, la neuropathie, les nausées et les vomissements, tous de grade 3-4, éruption cutanée.

Cette étude a permis au cetuximab d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis puis en Europe en 2004, en association avec l'irinotécan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur EGF, après échec d'une chimiothérapie à base

d'irinotécan.

L'association cetuximab-FOLFIRI :

\*- L'étude Crystal :

Essai européen (international) de phase III randomisé présenté par E van Cutsem et al. [152]. Cette étude a réuni 1217 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique, recrutés entre août 2004 et octobre 2005, répartis aléatoirement pour recevoir en première ligne thérapeutique soit la combinaison cetuximab et FOLFIRI (608 patients), soit le protocole FOLFIRI seul (609 patients). Après les premiers résultats présentés lors du congrès de l'ASCO en 2007 et qui ont montré que l'adjonction du cetuximab au protocole FOLFIRI améliore de façon significative la survie sans progression, le taux de réponses objectives et le taux de résection complète de métastases, des résultats complémentaires de cette étude ont été présentés par la même équipe en session plénière lors du congrès de l'ASCO en 2008. Ce travail nouveau travail avait comme objectif de rechercher au sein de la vaste population de l'étude Crystal, le bénéfice du cetuximab chez des patients K-ras sauvage. 577 patients furent testés pour le statut K-ras, 348 patients avaient le statut K-ras sauvage (64,4 %) pour 192 patient qui avaient le statut K-ras muté (35,6 %). Les populations mutée et sauvage étaient par ailleurs bien équilibrées pour les différentes caractéristiques des patients et des tumeurs.

Population K-ras sauvage (348 patients)

	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	P
Taux de réponse objective (%)	59%	43%	0,0025
Survie sans progression (mois)	9,9 mois	8,7 mois	0,017

Population K-ras muté (192 patients)

	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	P
Taux de réponse objective	36%	40%	0,46
Survie sans progression (mois)	7,6 mois	8,1 mois	

Le traitement pour l'ensemble de l'étude Crystal était globalement bien toléré dans le bras FOLFIRI que dans le bras FOLFIRI + Cetuximab. La corrélation entre l'existence d'une toxicité cutanée et la survie sans progression est également retrouvée dans cette étude. Les médianes de survie sans progression étaient : 5,4 ; 9,4 ; 11,3 mois selon que la réaction cutanée soit respectivement de grade : 0/1, 2 ou 3 . L'étude Crystal a démontré d'une part le grand intérêt de l'adjonction du cetuximab au FOLFIRI en première ligne du cancer colorectal métastatique dans la population K-ras sauvage en termes de réponse objective et de survie sans progression, faisant de cette combinaison un standard dans cette situation. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) est d'ailleurs attendue validant cette pratique dans cette situation. D'autre part, elle met la biologie moléculaire au service du clinicien pour la première fois, permettant une personnalisation du traitement selon le statut K-ras. L'évaluation du statut K-ras va donc bientôt devoir être disponible en routine pour s'adapter à ces données décisives et satisfaire à cette nouvelle AMM.

❖ Les inhibiteurs de la tyrosine kinase anti-EGFR :

Les études sont actuellement moins avancées concernant cette approche thérapeutique. Les études cliniques précoces en monothérapie n'ont pas permis de mettre en évidence de véritable activité anti-tumorale sur les tumeurs colorectales. Des travaux sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de ces molécules en association avec la chimiothérapie. Parmi les nombreuses molécules en cours d'évaluation, on citera deux inhibiteurs réversibles de la tyrosine kinase, il s'agit du géfitinib et erlotinib.

c- L'association des thérapies ciblées :

89

Compte tenu de la multiplicité des voies dérégulées au sein de la cellule tumorale, il paraît logique de vouloir inhiber plusieurs voies en même temps. C'est certainement un axe de recherche très intéressant et prometteur vu les résultats obtenus séparément par chaque molécule et l'absence de toxicités croisées entre inhibiteurs d'EGFR et du VEGF.

Des essais en ce sens, ont été réalisés. On citera l'étude BOND II, essai américain de phase II randomisé, multicentrique dont les résultats préliminaires ont été présentés par Saltz LB et al [153]. au congrès annuel de l'ASCO en 2005. Cette étude a comparé la combinaison cetuximab-bevacuzimab à l'association cetuximab-bevacuzimab-irinotécan chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan (100%) et à l'oxaliplatine (88 %). Cette étude montre que les résultats de la trithérapie (cetuximab-bevacuzimab-irinotécan) sont encourageants dans une population lourdement pré-traitée. En outre, l'association cetuximab-bevacuzimab à l'irinotécan a augmenté la survie sans progression et presque doublé le taux de réponse chez des patients réfractaires à l'irinotécan ce qui confirme le fait que le cetuximab resensibilise la tumeur à l'irinotécan. Enfin, il est intéressant de noter que l'association de thérapies ciblées sans chimiothérapie conventionnelle a permis d'obtenir des résultats favorables comparés au bevacuzimab ou au cetuximab administrés en monothérapie. Toutefois, il ne s'agit là que de résultats préliminaires obtenus chez un faible effectif (88 patients).

### **6-1-2-3-6 Les indications de la chimiothérapie palliative et de la thérapie ciblée :**

❖ La chimiothérapie en première ligne :

- les monochimiothérapies :

Les monochimiothérapies à base de fluoropyrimidines sont réservées à des cas particuliers : patients âgés, présence d'une comorbidité, envahissement hépatique non menaçant, évolutivité lente de la maladie cancéreuse. Les monochimiothérapies sont déconseillées en cas de métastases hépatiques potentiellement résécables chez un patient opérable.

Le schéma de référence en cas monochimiothérapie et le protocole LV5-FU2 validé par des essais de phase III. Les alternatives à ce protocole sont :

- le régime LV5-FU2 simplifié, LV5-FU2 à faible dose. Ces schémas sont moins contraignant que LV5-FU2 mais non validés par des essais randomisés de phase III ;
- la capécitabine : est indiquée chez des patients refusant les perfusions et/ ou les hospitalisations ;
- la raltitrexed : est indiquée en cas de contre-indication aux fluoropyrimidines.

- Les bithérapies :

\*- Les protocoles de chimiothérapie à base d'irinotécan :

Les schémas de référence sont le IRIFU2 et le FOLFIRI validés par des essais randomisés de phase III. Ce dernier est moins contraignant. Les alternatives à ces protocoles de référence :

- XELIRI : moins contraignant mais non validé par un essai randomisé de phase III ;
- IRINOX : ce schéma peut être proposé en cas de contre-indication aux fluoropyrimidines.

\*- Les protocoles de chimiothérapies à base d'oxaliplatine :

Le schéma de référence est le FOLFOX-4. Les alternatives au protocole FOLFOX-4 sont :

- les protocoles FOLFOX-4 simplifié et le FOLFOX-6. Ces deux schémas sont moins contraignants que le régime FOLFOX-4. Cependant, il n'existe pas pour le moment d'études disponibles les comparant au FOLFOX-4 ;
- XELOX : ce schéma est moins contraignant et serait aussi efficace que le FOLFOX-4 ;
- OPTIMOX 1 et OPTIMOX 2 : exposent les patients à une moindre neurotoxicité ;
- TOMOX et IRINOX peuvent être envisagé en cas de contre-indication aux fluoropyrimidines.

\*- Les protocoles associant bévacuzimab à un agent cytotoxique :

Le schéma de référence est le LV5-FU2-bévacuzimab. Ce schéma est indiqué chez un patient présentant une contre-indication à l'irinotécan et donc, ne pouvant pas bénéficier du protocole bévacuzimab-FOLFIRI.

90

- Les trithérapies :

Le protocole de référence est l'association FOLFIRI-bévacuzimab. Ce schéma a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis et en Europe l'année 2005. Il est devenu le schéma standard en première ligne métastatique. Les alternatives à ce schéma sont :

- bévacuzimab (7,5 mg/kg)-FOLFOX-4 simplifié ou bévacuzimab (7,5 mg/kg)-XELOX. Ces deux schémas représentent une alternative hors AMM en cas de contre-indication à l'irinotécan ;
- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX. Ces schémas sont indiqués au cas où les métastases pourraient devenir résécables en cas de réponse majeure.

❖ La chimiothérapie et la thérapie ciblée de deuxième ligne :

En cas de progression tumorale sous chimiothérapie de première ligne (celle-ci est définie selon l'OMS par une augmentation supérieure à 25 % de la taille d'une des lésions ou de la somme des produits des diamètres des cibles mesurables ou l'apparition d'une nouvelle lésion quelle que soit la réponse sur les autres cibles), l'arrêt de la chimiothérapie ou la mise en place d'un nouveau protocole est à discuter en fonction de l'état général et du souhait du patient. Un traitement symptomatique (sans chimiothérapie) devient nécessaire chez un patient présentant une dégradation de l'état général (indice de performance selon l'OMS > 2), un ictère ou une occlusion intestinale (l'occlusion intestinale et l'ictère ne sont pas des contre-indications définitives s'ils peuvent être traités par dérivation chirurgicale ou prothèse

endoscopique). Les différentes options thérapeutiques seront discutées en fonction des souhaits du patient, des toxicités et des contre-indications tout en tenant compte de la thérapie de première ligne :

- Si le patient a progressé sous monochimiothérapie (LV5-FU2, capécitabine, UFT, raltitrexed), en deuxième ligne on proposera une bithérapie :
  - soit une chimiothérapie à base d'irinotécan (régime IRIFU2 ou FOLFIRI) ;
  - soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine régime FOLFOX-4 ou FOLFOX-6).
- Si le patient a progressé sous bichimiothérapie à base d'oxaliplatine ± bévacuzimab on optera pour une bithérapie à base d'irinotécan (IRIFU2 ou FOLFIRI) à laquelle on peut associer le bévacuzimab (5mg/kg) s'il n'a pas été prescrit en 1<sup>ère</sup> ligne.
- Si le patient a progressé sous bichimiothérapie à base d'irinotécan (IRIFU2 ou FOLFIRI) ± bévacuzimab, on optera, soit pour l'association cetuximab-irinotécan si le patient présente le statut EGFR positif au marquage en immunohistochimie des cellules tumorales (ce schéma a reçu l'AMM aux Etats-Unis et en Europe en 2005 en deuxième ligne chez les patients ayant le statut EGFR positif), soit l'association bévacuzimab +FOLFOX-4 si le bévacuzimab n'a pas été prescrit en 1<sup>ère</sup> ligne en tenant compte des contre-indications de ce dernier, soit le protocole FOLFOX-4 ou FOLFOX-6. En cas de contre-indication aux fluoropyrimidines on optera pour le protocole TOMOX.
- Si le patient a progressé sous chimiothérapie à base d'irinotécan et d'oxaliplatine on optera pour le cetuximab seul selon le schéma standard si le patient présente le statut EGFR positif. On peut le proposer également chez un patient ayant le statut EGFR négatif s'il présente un bon état général et informé des risques.
- Si le patient a progressé sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine, cetuximab, on optera pour des soins palliatifs ou on proposera au patient d'adhérer un essai thérapeutique.

Chez les patients présentant des métastases hépatiques exclusives on proposera une chimiothérapie intrahépatique par oxaliplatine via un cathéter posé par voie chirurgicale lors de la résection de la tumeur primitive (métastases hépatiques synchrones) ou par voie percutanée radiologique interventionnelle (métastases hépatiques métachrones), associée à une chimiothérapie systémique intraveineuse à base de LV5-FU2. Cependant ce type de traitement ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé.

#### ❖ Chimiothérapie et thérapie ciblée de troisième ligne :

Si le patient a progressé en 2<sup>ème</sup> ligne sous cetuximab-irinotécan, on optera pour le protocole FOLFOX ± bévacuzimab et inversement, on optera pour le protocole cetuximab + irinotécan chez un patient ayant

91

le statut EGFR positif s'il a progressé en 2<sup>ème</sup> ligne sous le protocole FOLFOX ± bévacuzimab, sans qu'un ordre préférentiel d'administration de ces 2 protocoles n'ait pour l'instant été défini entre le 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique.

#### ❖ Chimiothérapie et thérapie ciblée de quatrième ligne :

Aucun schéma thérapeutique n'est validé. A ce stade, la plupart des patients auront reçu un anti-EGFR (cetuximab) et anti-VGEF (bévacuzimab) dans les pays développés où ces médicaments sont disponibles et accessibles, entravant ainsi la participation de ces patients aux nombreux essais actuels testant des molécules innovantes ciblant pour beaucoup ces 2 voies d'oncogénèse. Si le patient présente un état général conservé, on peut proposer :

- un schéma associant une fluoropyrimidine-mitomycine C (LV5-FU2-mitomycine C, 5FU continu – mitomycine C, capécitabine-mitomycine C) ;
- La reprise d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en cas de régression de la neurotoxicité qui avait justifié sans arrêt, exemple oxaliplatine-mitomycine C, TOMOX ;
- chimiothérapie intra-artérielle hépatique en cas de métastases hépatiques exclusives dans un centre expérimenté
- Sinon une prise en charge palliative pure doit être instaurée

## **7-2 TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM :**

### **7-2-1 Le traitement chirurgical :**

#### **7-2-1-1 Les principes carcinologiques de la chirurgie du cancer du rectum :**

##### **a- L'exérèse totale du mésorectum :**

C'est dans le mésorectum que se fait l'essentiel de l'envahissement du cancer du rectum. La dissection rectale conventionnelle faite à l'aveugle et de façon manuelle « blunt dissection » entraînait des déchirures du fascia recti, elle aboutissait à se rapprocher progressivement du rectum et de la tumeur au fur et à mesure que l'on descendait dans le pelvis produisant une dissection en cône tout en laissant en place le méso potentiellement pathologique que ce soit en distalité ou latéralement. Grâce aux travaux d'un chirurgien R.G. Heald et al. [154], Cette technique a été progressivement remplacé par une dissection dite anatomique et extra-fasciale appelée exérèse totale du mésorectum (ETM). Ce terme signifie en fait une exérèse complète à la fois en circonférence et en distalité du mésorectum. Lors de la dissection, le chirurgien emprunt un plan avasculaire entre le fascia recti et le fascia pariétal pelvien afin d'assurer une exérèse oncologique optimale mais également la préservation de l'hémostase et de l'innervation pelvienne. L'absence de solution de continuité (effraction) au niveau de l'enveloppe (fascia recti) est un garant de la qualité d'exérèse pour un cancer du rectum.

Quant il s'agit d'une tumeur du moyen rectum traitée par résection totale du mésorectum, le rétablissement de la continuité digestive se fait par anastomose colo-rectale très basse (laissant un moignon rectal très court) ou par anastomose colo-anales, de la même manière que pour les tumeurs du bas rectum avec conservation du sphincter anal. En effet, il n'est pas logique de conserver un tube musculaire (moignon rectal) dévascularisé par l'exérèse totale du mésorectum ce qui expose au risque important de fistule anastomotique postopératoire. L'inconvénient relatif à la résection du rectum dans sa totalité est pallié par la confection d'un réservoir colique qui améliore les résultats fonctionnels des anastomoses basses.

Cette nouvelle technique associant exérèse totale du mésorectum et une anastomose basse est devenue le gold standard dans la chirurgie du cancer du moyen et bas rectum mobile (les tumeurs fixées posent d'autres problèmes thérapeutiques).

##### **b- Les marges de résection :**

###### **- La marge de résection distale :**

Définir l'étendue de la proctomie vers le bas, revient à discuter la distance de section du rectum sous la tumeur. Il était classique de dire qu'une amputation abdominopérinéale était nécessaire chaque fois

92

que le pôle inférieur de la tumeur était perceptible au toucher rectal. Ce sont des chirurgiens anglais qui ont fait évoluer progressivement cette notion de marge de sécurité distale c'est-à-dire, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le niveau de section chirurgicale. D'abord 5cm de marge de paroi distale étaient considérés comme nécessaire pour le moyen et le haut rectum jusqu'en 1980, par la suite, la section du rectum sain macroscopiquement 2cm sous le pôle inférieur de la tumeur apparaît suffisante selon Williams NS. et al. [155] qui a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de taux de récurrence locale et survie entre une marge digestive distale inférieure ou supérieure à 5 cm. L'extension tumorale microscopique pariétale distale du rectum selon cette étude, mesurée sur une pièce fixée dans le formol ne dépassait le bord inférieur de la tumeur de 2cm ou plus que dans 2,5% des cas. Cette meilleure connaissance du mode de dissémination locale du cancer rectal a permis le développement de techniques « conservatrice » de la fonction sphinctérienne, et notamment des anastomoses colo-anales. Il faut rappeler également que depuis plus d'une quinzaine d'années, du fait de l'apport de pinces mécaniques pouvant aider dans certaines conditions anatomiquement difficiles (pelvis étroit), les anastomoses colorectales basses et colo-anales se sont développées alors que parallèlement, le taux d'amputation abdominopérinéale diminuait.

En 1995, Shirouzu et al. [156] réduisaient à nouveau cette marge distale à 1cm à partir d'une étude anatomoclinique portant sur 610 cancers du rectum. Cette série montrait que l'envahissement de la

paroi rectale sous tumorale était de 1% et toujours inférieur à 1cm pour les tumeurs de stade I et II (T1, T2 et T3N0), alors qu'il était de 10 % pour les stades III (présence de ganglions) avec un envahissement distal de 2cm dans 3 % des cas.

En résumé, Pour les cancers du haut rectum dont le pôle inférieur est situé à plus de 10 cm de la marge anale, non accessible au toucher rectal, donc situés à plus de 5 cm de la jonction anorectale, il reste recommandé de sectionner le rectum et surtout le mésorectum 5cm sous le bord inférieur de la tumeur afin d'éviter tout risque inutile de recoupe envahie alors que les séquelles ne sont pas significativement diminuées si on laisse un grand moignon rectal. Pour les tumeurs dont le pôle inférieur est à moins 5cm de la jonction anorectale, c'est-à-dire, entre 5 et 10cm de la marge anale, la majorité des chirurgiens sont unanimes pour dire qu'une marge rectale de 2cm au dessous du bord inférieur de la tumeur est suffisante à condition de faire une exérèse totale du mésorectum. Pour les lésions rectales très bas situées, où peut se discuter un sacrifice sphinctérien, une marge de sécurité digestive de 1cm semble suffisante pour des patients sélectionnés. La distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la jonction anorectale doit être mesurée par le chirurgien en salle d'opération sur la pièce opératoire fraîche ouverte non fixée.

- La marge circonférentielle :

Au cours de cette dernière décennie, il a été montré que la marge de résection circonférentielle était un concept oncologique plus important que la problématique de la marge distale dans la chirurgie du cancer du rectum. En effet, il a été clairement démontré que cette marge est un facteur indépendant de récurrence locale et de survie.

L'envahissement de la marge circonférentielle doit être recherché sur la pièce de résection rectale. Pour affirmer qu'une exérèse est complète latéralement, le pathologiste doit mesurer la clearance latérale. Cette clearance se définit comme la mesure en mm de la distance existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la section chirurgicale du mésorectum. Si cette distance est  $\leq 1$ mm, on considère que la résection est de type R1 (reliquat tumoral microscopique). La majorité des études définissent une marge circonférentielle comme saine (R0) si elle est strictement supérieure à 2 mm.

La marge latérale participe avec la marge digestive distale à la définition de la clearance tumorale qui définit une exérèse comme curative (R0) ou palliative (R1).

c- Le curage ganglionnaire :

Pour le cancer du rectum, la ligature vasculaire de l'artère mésentérique inférieure peut être réalisée à son origine sur l'aorte afin de permettre une lymphadénectomie extensive, ou plus distalement, c'est-à-

dire en aval de la naissance de l'artère colique supérieure gauche. La majorité des chirurgiens considèrent que la ligature de l'artère mésentérique inférieure après la naissance de l'artère colique supérieure gauche est suffisante dans les exérèses à visée curative. Mais, le choix du niveau de la ligature des vaisseaux à leur origine ne repose pas uniquement sur des considérations oncologiques. En effet, la ligature au niveau du bord inférieur du pancréas de la veine mésentérique inférieure et à son origine de l'artère mésentérique inférieure peut permettre une mobilisation complète du côlon gauche facilitant la descente de celui-ci à l'anus et la réalisation d'une anastomose colo-anale sans tension.

d- La préservation nerveuse :

La préservation de l'innervation pelvienne et donc de la fonction sexuelle et urinaire a pour longtemps été considérée incompatible avec les objectifs carcinologiques du traitement chirurgical à visée curative du cancer du rectum. En effet, la conférence de consensus française de 1994 sur le traitement du cancer du rectum stipulait que la préservation des nerfs pelviens était incompatible avec une exérèse carcinologique du cancer du rectum. Après chirurgie rectale, des taux d'impuissance sexuelle (5 à 65 %), des troubles de l'éjaculation (15 à 65 %), dyspareunie (40 %) et des troubles urinaires (20 %), étaient fréquemment rapportés [157]. Plusieurs études ont montré qu'une chirurgie méticuleuse avec repérage et préservation des plexus nerveux sympathiques pré-aortiques et parasymphatiques sacrés était

compatible avec une exérèse extra-fasciale du mésorectum et permettait l'obtention d'excellents résultats en termes de récurrence locale (< 10 %) et de séquelles génito-urinaires (< 20 %) [158, 159]. Ainsi, une dissection extrafasciale du mésorectum avec préservation de l'innervation pelvienne peut être envisagée lorsque la tumeur ne dépasse pas le mésorectum ce qui est le cas dans 80 à 90 % des cancers du rectum. Cela est associé à la préservation de la fonction urinaire et une récupération de la fonction sexuelle entre 3 mois et 12 mois après la chirurgie chez la majorité de patients. Lorsque la dissection doit être extra-anatomique, c'est-à-dire élargie, en raison de tumeurs volumineuses ou fixées, les résultats fonctionnels sont dépendants du niveau de préservation de l'innervation pelvienne et aussi probablement de la radiothérapie préopératoire.

#### e- La conservation de l'appareil sphinctérien anal :

La décision ou non de conserver le sphincter anal dépend de la possibilité d'obtenir une marge digestive distale suffisante. Ainsi, la décision entre une chirurgie conservatrice sphinctérienne et une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive est liée principalement à la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le sphincter anal. Les raisons sont le risque potentiel d'envahissement tumoral microscopique de la paroi rectale au dessous la tumeur et la nécessité de garder la totalité du sphincter anal pour préserver une bonne fonction. Comme il a été mentionné ci-dessus, la section du tube digestif doit emporter au moins 2cm du rectum sain macroscopiquement sous le pôle inférieur de la tumeur. L'amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive reste le traitement chirurgical standard des cancers du très bas rectum (tumeurs situées à moins de 5cm de la marge anale ou à moins de 2cm du bord supérieur du sphincter anal). Pour les tumeurs situées plus haut, une conservation sphinctérienne doit rester la règle.

Le début des années 2000 a poussé les limites de la conservation sphinctériennes encore plus loin du fait de nouvelles techniques chirurgicales et les nouveaux concepts thérapeutiques. En effet, certaines équipes chirurgicales ont développé des techniques chirurgicales pour des cancers du rectum très bas situés (tumeurs rectales juxta-canalaires et intra-canalaires) dans le but d'éviter l'amputation abdominopérinéale. Ces nouvelles techniques ont permis de raccourcir la marge distale à 1cm. Elles consistent à retirer avec le rectum une partie du sphincter anal interne. C'est ce qu'on appelle la résection intersphinctérienne (RIS). Ces techniques constituent une alternative à la chirurgie conventionnelle, mais nécessitent une sélection très rigoureuse des patients pouvant en bénéficier, il s'agit de lésions végétantes, bien différenciées, occupant moins de 50 % de la circonférence du rectum, cancer précoce du stade I et II : T1, T2 et T3N0. Il n'y a pas de consensus pour stades III (T3 et T4/N1) bien qu'après radio-chimiothérapie néo-adjuvante, une marge distale étroite soit acceptable chez de

94

bons répondeurs. Les patients ayant une tumeur fixée T4 avec envahissement clinique et/ou échographique du sphincter anal externe constituent une contre-indication à la conservation sphinctérienne. Les limites de la conservation sphinctérienne avec la technique RIS étant en rapport avec l'infiltration du sphincter anal externe et non pas avec le niveau de la tumeur par rapport à la marge anale. Les restrictions pour la chirurgie conservatrice apparaissent désormais fonctionnelles plutôt qu'oncologiques. La technique RIS permet d'obtenir de bons résultats oncologiques pour des tumeurs juxta ou intra-anales avec un taux de récurrence qui varie entre les différentes séries de 2 et 13 % et la survie de 60 et 80 % selon le recul et la sélection des patients [160]. L'évolution de la spécialisation et le développement des techniques chirurgicales orientent vers un taux de 10 % de l'amputation abdominopérinéale dans le traitement chirurgical du cancer du rectum.

#### f- Le réservoir colique :

Après résection partielle ou totale du rectum, l'anastomose initialement proposée a été colo-sus-anale ou colo-anale directe. Cette anastomose unit le côlon abaissé directement à un très court moignon rectal ou à l'anus et à la muqueuse du canal anal. 30 à 60% des patients ayant bénéficié de cette technique chirurgicale présentent des troubles fonctionnels appelés « syndrome de résection antérieure » [157]. Ce syndrome associe à des degrés divers une augmentation de la fréquence des



selles, de selles impérieuses (impossibilité de retenir les selles plus de 10 mn), d'émission de selles fractionnées imposant plusieurs retours aux toilettes sur une courte durée, parfois des épisodes d'incontinence anale aux gaz et parfois aux selles liquides. 3 principaux mécanismes sont considérés comme étant à l'origine de ces troubles fonctionnels : la perte du réservoir rectal ; un traumatisme au niveau du sphincter anal et des troubles de la sensibilité. Ces séquelles sont d'autant plus importantes que l'anastomose est bas située. Ainsi, selon que l'anastomose est située à 6 ou 3cm de la marge anale, le risque d'impériosité et d'incontinence anale passe de 40% à 70% en postopératoire [161]. Il était donc logique, pour améliorer les résultats fonctionnels de cette anastomose (colorectale basse ou colo-anale), de proposer l'interposition avant l'anastomose d'un réservoir colique. Ce réservoir colique ou néo-rectum a été proposé en 1986 par deux chirurgiens français, F. Lazorthes et R. Parc qui ont publiés des résultats fonctionnels meilleurs que ceux de la technique classique. Ce réservoir colique en J, haut de 5 à 6 cm est réalisé en suturant latéralement le côlon distal retourné sur lui-même. Outre le bénéfice fonctionnel démontré par 7 essais randomisés dont les résultats ont été publiés par Williams. N et al. [162], la réalisation d'un réservoir colique diminuait dans une étude contrôlée, le risque de fistule anastomotique (15 % vs 2 % avec réservoir colique) [163].

En résumé, l'association d'un réservoir colique est recommandée lorsque l'anastomose colorectale se situe à moins de 6cm de la marge anale, c'est-à-dire lorsque le moignon rectal restant mesure moins de 3cm. Il permet de diminuer de moitié le nombre de selles et peut améliorer la continence et l'impériosité.

#### **g- La stomie de protection :**

La confection d'une stomie de protection a pour but de dériver transitoirement les selles afin d'éviter leur passage au niveau de la zone de suture et dans le pelvis jusqu'à la cicatrisation de l'anastomose colo-anale ou colo-rectale. Il s'agit d'une colostomie ou plus souvent d'une iléostomie latérale sur baguette. Plus l'anastomose est basse, plus le risque de fistule est important, le taux de ce risque peut aller jusqu'à 20 % pour les anastomoses situées en dessous de 6cm de la marge anale [164]. La stomie de protection permet plutôt de diminuer le risque des conséquences septiques des fistules anastomotiques (abcès pelviens, désunion anastomotiques) que le risque de fistules anastomotiques lui-même quand il s'agit d'anastomoses basses. En l'absence de stomie de protection, une fistule pourrait entraîner une péritonite localisée ou généralisée nécessitant une reprise par voie abdominale non programmée. La stomie de protection est fermée, par incision élective (incision autour de l'anus artificiel), 6 à 8 semaines après l'intervention et après vérification de l'étanchéité de l'anastomose par lavement aux hydrosolubles.

95

**h- L'ovriectomie bilatérale prophylactique :** Elle n'est pas recommandée car elle n'améliore pas la survie.

### **7-2-1-2 les techniques chirurgicales :**

On oppose des interventions mutilantes qui se terminent par une colostomie définitive, et les interventions conservatrices qui comme leur nom l'indique conservent l'appareil sphinctérien anal et une continence normale.

#### **7-2-1-2-1 Les interventions mutilantes :**

##### **a- L'amputation abdominopérinéale (AAP) :**

Aujourd'hui, le recours à l'AAP est nécessaire dans moins de 20 % des cas. Le patient doit être informé de l'AAP de façon claire et adaptée et l'avoir acceptée. Il doit être préparé à une colostomie définitive dont le site aura été localisé en préopératoire. L'AAP consiste en l'exérèse de la totalité de l'ampoule rectale, l'anus et son appareil sphinctérien, les muscles releveurs de l'anus ainsi que l'atmosphère cellulo-graisseuse péirectale (mésorectum). Elle nécessite 2 voies d'abord, abdominale et périnéale.

- La voie d'abord abdominale : permet la dissection du rectum de son origine jusqu'au plancher pelvien. La ligature des vaisseaux mésentériques inférieurs permet le curage ganglionnaire supérieur. L'exérèse monobloc du rectum et les territoires lymphatiques se termine par une colostomie iliaque gauche, sous péritonéale.

- La voie d'abord périnéale : l'incision péri-anales permet d'effectuer la dissection du rectum périnéal emportant l'atmosphère cellulo-lymphatique. Lorsque la fermeture du périnée est décidée, le comblement de la cavité pelvienne obtenu par la mobilisation et l'abaissement du grand épiploon pédiculé, doit être fait chaque fois qu'il techniquement possible (épiplooplastie). L'épiplooplastie présente plusieurs avantages, elle assure un meilleur confort postopératoire, une diminution des complications septiques périnéales et diminution du risque des désunions périnéales secondaires.

Chez la femme, l'AAP élargie associe soit hystérectomie totale, soit une colpectomie postérieure en cas d'envahissement de ces organes. Elle est toujours effectuée de nécessité. Chez l'homme, en cas d'envahissement antérieur, l'AAP peut être élargie chez un patient averti aux vésicules séminales avec ligature des canaux déférents ou plus bas à la face postérieure de la prostate, son extension à la vessie nécessitant de manière exceptionnelle une pelvectomie totale avec double stomie, digestive et urinaire.

#### **b- L'intervention de Hartmann :**

Cette technique détaillée dans le cancer du côlon, présente par rapport à l'AAP, l'avantage de conserver le plancher pelvien, évitant les suppurations et les escarres chez les sujets âgés débilisés. Elle est plus rapide à réaliser qu'une résection avec anastomose et elle met à l'abri des fistules anastomotiques.

#### **c- Les reconstructions ano-rectales après amputation :**

Le port d'une colostomie abdominale, malgré l'amélioration constante des systèmes d'appareillage de ces colostomies, est vécu par la majorité des patients comme un handicap sévère du fait de la perte du contrôle de la continence fécale et de la modification de l'image corporelle. En outre, dans certaines religions, la colostomie abdominale conduit à éloigner les patients de leurs lieux de prière avec le risque d'une désocialisation majeure. Pour pallier à tous ces inconvénients, les chirurgiens ont proposé d'autres alternatives :

##### **- La colostomie périnéale simple :**

Elle consiste à abaisser le côlon à l'ancien orifice anal (reposition périnéale de la stomie). Les patients étaient prévenus du caractère incontinent et non appareillable de leur anus, ainsi que des servitudes alimentaires et sanitaires auxquelles ils allaient devoir se soumettre. En effet, le patient devait par la suite s'astreindre à un régime visant à réduire le volume des selles et à les constiper. Il devait également effectuer un lavement d'un litre (irrigations rétrogrades) tous les jours pendant les premières semaines, puis tous les 2 jours.

##### **- La colostomie périnéale pseudocontinente :**

Afin d'améliorer les résultats fonctionnels des colostomies périnéales, la réalisation d'un néosphincter à

96

partir d'un auto-transplant musculaire lisse a été proposée. Un lambeau de muscle lisse dépouillé de sa muqueuse, d'environ 7cm de longueur et 3cm de largeur est prélevé sur le côlon réséqué, puis enroulé autour du côlon périnéal. Ce cylindre musculaire constitue un néosphincter dans la mesure où ce lambeau musculaire est intégré à la paroi du côlon périnéal par une revascularisation locale et assure un serrage permanent de celui-ci. Outre, les contraintes alimentaires, les patients doivent effectuer une irrigation colique rétrograde quotidienne qui consiste à introduire par la colostomie une quantité de liquide d'au moins 1/2 litre qui lave le côlon lorsqu'elle s'élimine. Environ 2/3 des opérés ont une continence aux selles et une incontinence aux gaz, alors qu'un 1/3 d'entre eux garde des fuites mineures imposant le port d'une garniture. Finalement la colostomie pseudocontinente semble apporter peu d'avantage par rapport à la colostomie périnéale simple dans la mesure où la contrainte des irrigations persiste.

##### **- La reconstruction sphinctérienne par graciloplastie électrostimulée :**

La graciloplastie électrostimulée (graciloplastie dynamique) consiste à créer un néosphincter en transposant un muscle strié en préservant son pédicule neurovasculaire. Le muscle gracile ou droit interne pris à la face interne de la cuisse est anatomiquement le plus adapté à cette fonction. Le muscle est enroulé autour du côlon périnéal. La nouveauté dans cette technique vient essentiellement de la possibilité de transformer un muscle strié fatigable en un muscle non fatigable capable de se contracter

de façon continue. Cette transformation musculaire se fait grâce à une stimulation électrique continue à basse fréquence. En pratique, un neurostimulateur est mis sous la peau en région iliaque et une électrode est implantée dans la partie proximale du muscle gracile. Après 1 à 2 mois de stimulation électrique, le sphincter devient fonctionnel, c'est-à-dire capable d'assurer une fermeture continue du côlon périnéal. Pour déféquer, le patient désactive son stimulateur à l'aide d'une télécommande.

Les résultats fonctionnels de la reconstruction sphinctérienne par graciloplastie électrostimulée sont bons sur le plan physiologique, car la pression du néosphincter électrostimulée est équivalente de la pression de repos du sphincter anal normal, c'est-à-dire 90 à 100cm H<sub>2</sub>O [165, 166]. Toutefois, la morbidité de ce type de reconstruction est élevée, estimée à 40 à 90 % [165, 166]. L'infection périnéale et les complications liées au néosphincter demeurent les principales causes d'échec.

Ces techniques ne peuvent être envisagées que chez des patients jeunes et motivés, capables de procéder à des irrigations périnéales, porteurs d'une tumeur rectale de bon pronostic, conscient des avantages et des limites de ces procédés et qui souhaitent à tout prix éviter une colostomie abdominale. L'alternative la plus séduisante est probablement la réalisation d'un néosphincter physiologique par la transposition d'un muscle strié réinnervé par le nerf anal qui permettrait au néosphincter d'être commandé par le patient de façon autonome et adaptée.

7 -2-1-2-2 Les interventions avec conservation du sphincter anal :

La résection du rectum par voie abdominale (résection antérieure) comporte les mêmes temps opératoires que ceux effectués lors du temps abdominal de l'AAP. Le rectum est sectionné plus au moins bas selon le siège de la tumeur rectale et la continuité digestive est rétablie par anastomose colorectale manuelle ou mécanique, ou colo-anale manuelle.

L'anastomose peut être termino-latéral ou latéro-latérale. L'anastomose mécanique transtissulaire a l'avantage d'éviter tout temps septique et une incongruence anastomotique.

On distingue schématiquement selon le siège de la tumeur rectale trois techniques différentes de proctectomie avec conservation de l'appareil sphinctérien anal :

**a-** la proctectomie partielle avec exérèse partielle du mésorectum suivie d'une anastomose colorectale manuelle ou mécanique selon l'expérience et de l'opérateur.

**b-** la proctectomie partielle avec exérèse totale du mésorectum, suivie sur le moignon rectal mesurant plus de 2 cm d'une anastomose mécanique colorectale basse (colo-sus-anale). 5 à 6 cm de longueur en plus du côlon distal sont nécessaires pour la confection d'un réservoir colique. Il faut donc mobiliser le côlon gauche et le côlon sigmoïde afin de permettre au côlon distal d'atteindre sans tension la partie très basse du pelvis ;

97

**c-** la proctectomie totale avec exérèse totale du mésorectum suivie d'une anastomose colo-anale. L'anastomose colo-anale est mécanique ou manuelle après mucoséctomie. Le choix de la technique dépend du niveau de la tumeur et de l'anatomie du pelvis. L'anastomose colo-anale mécanique est recommandée si l'agrafage du rectum est techniquement faisable. L'anastomose est réalisée avec une agrafeuse circulaire. L'anastomose colo-anale manuelle (intervention de Parks) associée à la voie abdominale, une voie d'abord périnéale. La résection du rectum est effectuée par voie abdominale et endo-anale. L'anus est écarté, la muqueuse du canal anal est incisée au dessus de ligne pectinée, le côlon mobilisé et abaissé est sorti par le canal anal et une anastomose colo-anale directe est réalisée. Quand un réservoir en J est associé, une anastomose latéro-terminale est effectuée.

**d-** La technique de résection intersphinctérienne (RIS) constitue une alternative à l'AAP pour les tumeurs non fixées du bas rectum. On distingue :

- la RIS partielle débute à la ligne pectinée enlevant la moitié supérieure du sphincter anal interne. Pratiquée quand la tumeur est située à moins de 1cm du sphincter interne (tumeurs situées entre 3 et 4 cm de la marge anale) ;

- la RIS totale débute en dessous de la ligne pectinée enlevant la totalité du sphincter anal interne. Pratiquée quand la tumeur est accolée ou fixée au sphincter interne (endocanalaire) (tumeurs situées à moins 3 cm de la marge anale).

L'approche transanale est la voie optimale pour les RIS partielles et totales, car la dissection est plus anatomique et visuelle et permet une évaluation plus précise du bord inférieur de la tumeur.

### **7-2-1-3 Les indications du traitement chirurgical :**

Les indications dépendent d'un certain nombre de facteurs, à savoir, l'état général du patient, son morphotype et son degré d'obésité, de l'état fonctionnel du sphincter anal, du volume de la tumeur, de l'extension locorégionale, de l'expérience du chirurgien, mais surtout du siège de la tumeur par rapport au sphincter anal.

#### **a- Les tumeurs du haut rectum :**

Pour les tumeurs du haut rectum, situées entre 10 et 15cm de la marge anale, assimilés à des cancers du côlon sigmoïde, la résection totale du mésorectum n'est pas nécessaire. La section distale du mésorectum est faite 5cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Il est possible de conserver un moignon rectal d'au moins 3cm, longueur suffisante pour assurer un résultat fonctionnel satisfaisant. Le rétablissement de la continuité digestive est une anastomose colorectale basse directe sans réservoir colique. Pour la plupart des auteurs, une stomie de protection n'est pas nécessaire dans cette situation.

#### **b- Les tumeurs du moyen rectum :**

Situées entre 5 et 10cm de la marge anale, la résection totale du mésorectum est nécessaire. Cette dernière a pour conséquence vasculaire, l'obligation d'une section très basse du rectum au niveau du plan des releveurs de l'anus (au niveau du plancher pelvien). En effet, même si la localisation de la tumeur permettait la conservation d'un moignon rectal plus long, celui-ci sera dévascularisé. Le rétablissement de la continuité digestive se fait soit par une anastomose colorectale basse (colo-sus-anale) mécanique, soit par une anastomose colo-anale manuelle. À ce niveau, la confection d'un réservoir colique est recommandée. Une stomie de protection est réalisée systématiquement.

#### **c- Les tumeurs du bas rectum :**

Tumeurs dont le pôle inférieur est situé à moins de 2cm du bord supérieur du sphincter anal, soit entre 0 et 5 cm de la marge anale. Pour les tumeurs situées entre 1 et 2cm du bord supérieur du sphincter anal, il existe un consensus pour dire que l'immense majorité des tumeurs peut être traitée par une exérèse conservatrice à condition de respecter les règles carcinologiques définies précédemment. L'anastomose réalisée est une anastomose colo-anale manuelle avec confection d'un réservoir colique. Une stomie de protection est réalisée de principe. Lorsque la tumeur est située à une distance  $\leq 1$ cm du bord supérieur du sphincter anal, le traitement chirurgical n'est le plus souvent pas compatible avec une conservation de l'appareil sphinctérien anal. Dans ce cas, une amputation abdominopérinéale sera

98

réalisée. Actuellement, la résection intersphinctérienne (RIS) constitue une alternative à l'AAP pour ces tumeurs rectales non fixées très bas situées. En effet, la RIS est indiquée lorsque la tumeur est située à moins de 1cm du bord supérieur du sphincter anal. Ainsi, la conservation sphinctérienne est dans ce cas autorisée grâce au sacrifice du sphincter anal interne qui permet d'obtenir une marge distale saine.

### **7-2-1-4 Traitement par coelioscopie du cancer du rectum :**

La place de la coelioscopie dans la chirurgie du cancer du côlon et du haut rectum s'est imposée progressivement grâce à sa validation par 5 essais randomisés publiés ses dernières années, déjà détaillés plus haut, qui ne montrent aucune différence entre les groupes traités par laparoscopie et les groupes traités par chirurgie ouverte en termes de récurrence locale et en termes de survie sans récurrence à 5 ans. Elle reste un sujet de controverse pour le cancer du bas et moyen rectum où à ce jour, un seul essai randomisé comprenant des cancers du rectum, a été publié. Il s'agit de l'étude anglaise CLASICC trial [109], essai contrôlé évaluant les résultats de la laparoscopie dans le traitement du cancer colorectal en les comparant aux résultats de la chirurgie à ciel ouvert. Les résultats préliminaires portant sur la qualité carcinologique de la résection chez le sous-groupe porteurs d'un cancer du rectum ne montrent pas de différence significative concernant l'envahissement de la marge circonférentielle et pas de différence concernant l'envahissement de la marge distale et le curage ganglionnaire entre la

chirurgie laparoscopique et la chirurgie laparotomique. Pour ce qui est de la survie et le taux de récurrence locale, compte-tenu du faible recul et des données analysables dans la littérature, trop peu nombreuses, trop peu précises et hétérogènes, il est encore prématuré de conclure. Il est nécessaire d'attendre d'autres études randomisées spécifiquement consacrées à ce cancer avant de confirmer valablement la place équivalente de la coeliochirurgie dans le traitement chirurgical du cancer du rectum. C'est le cas de l'étude internationale COLOR II, essai randomisé multicentrique ouvert depuis 2003.

## **7-2-2 LES TRAITEMENTS LOCAUX :**

Les traitements locaux occupent une place marginale dans l'arsenal thérapeutique du cancer du rectum. Ils constituent une alternative à la chirurgie radicale qui est de nos jours encore associée à une mortalité d'au moins 03 % et une morbidité d'au moins 30 % [167]. En réséquant ou en détruisant la tumeur, ils constituent un traitement peu lourd, conservant la fonction sphinctérienne, mais ils font l'impasse sur une éventuelle atteinte ganglionnaire exposant à un contrôle local imparfait. Ainsi, toute la difficulté réside dans la sélection des cancers pouvant bénéficier d'une exérèse locale. La diffusion de l'écho-endoscopie, qui permet de préciser l'extension en profondeur et de repérer d'éventuelles adénopathies juxtatumorales, ainsi que la possibilité de traitements combinés incluant la radiothérapie, ont donné un regain d'intérêt à ces techniques, en particuliers, à l'excision chirurgicale dont les résultats sont maintenant bien connus et dont les indications sont maintenant bien codifiées. Si certains de ces traitements locaux ne sont utilisables qu'à titre palliatif, d'autres comme l'excision chirurgicale et la radiothérapie de contact, ont une ambition curative. En effet chez des patients très sélectionnés, l'exérèse ou la destruction d'une petite tumeur sans envahissement ganglionnaire peut s'avérer carcinologiquement satisfaisante avec moins de 5 % de récurrence locale [168]

### **7-2-2-1 Les traitements locaux à visée curative :**

6-2-2-1-1- Les indications des traitements locaux à visée curative :

Un traitement local ne devrait s'envisager dans un but réellement curatif que pour des tumeurs à faible risque de récurrence, c'est-à-dire, une tumeur classée uT1 à l'écho-endoscopie, de préférence des tumeurs uT1m et uTsm1 après exploration par minisonde, bien différenciée, mobile, de moins de 3cm de diamètre, située à moins de 8cm de la marge anale, chez un patient très clairement informé du risque oncologique de récurrence local, voire métastatique, prêt à se soumettre à une surveillance étroite et le cas échéant, à accepter une exérèse radicale de rattrapage (AAP secondaire). Également, dans le cadre des indications des traitements locaux, ceux-ci seront de préférence proposés chez des patients très âgés ou en mauvais état général (haut risque chirurgical) ou refusant obstinément la chirurgie radicale.

99

7-2-2-1-2 Les techniques des traitements locaux à visée curative :

**a- L'exérèse locale (l'excision chirurgicale) :**

C'est la technique la plus souvent indiquée. Elle doit respecter des règles très strictes concernant la technique, les indications, le protocole d'examen anatomopathologique et le suivi du patient. Pour avoir une ambition curative, l'excision d'un cancer invasif doit emporter toute l'épaisseur de la paroi rectale « excision pleine épaisseur » avec marge de sécurité péritumorale de 1cm. Puisqu'elle emporte toute l'épaisseur de la paroi, l'excision s'adresse essentiellement à des tumeurs dont la taille ne dépasse pas 03cm. Tumeurs situées sur la face postérieure et les faces latérales du rectum sous péritonéal. L'excision des tumeurs de la face antérieure qui expose à un risque perforation de la cloison recto-vaginale chez la femme et, dans les localisations basses à des blessures urétrales chez l'homme, doit être évitée.

Si l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse confirme que la tumeur est un adénocarcinome bien différencié pT1, enlevée avec une marge de sécurité de 1cm indemne d'envahissement tumoral, l'exérèse locale peut être considérée comme carcinologiquement suffisante. Dans tous les autres cas, c'est-à-dire, présence de critères histologiques tumoraux de mauvais pronostic classant la tumeur à haut risque de récurrence locorégionale, à savoir, envahissement du 1/3 profond de la sous-muqueuse (sm3), une différenciation histologique de haut grade, présence d'embolies vasculaires et lymphatiques, un engainement périnerveux et l'envahissement des marges de résections, il sera proposé au patient un

proctomie complémentaire, si besoin sous forme d'une AAP dont les résultats en termes de survie sont supérieurs à ceux de la chirurgie de rattrapage pour récurrence. Si l'état général du patient est incompatible (comorbidité) avec une proctomie complémentaire, une irradiation externe complémentaire doit être réalisée. Lorsque le risque est essentiellement local (marge incertaine), une radiothérapie endocavitaire (radiothérapie de contact) peut être proposée.

Les excrèses locales sont pratiquement toujours conduites actuellement par voie endo-anale. Les résultats opératoires de l'excrèse locale en termes de morbidité et de mortalité sont largement inférieurs à ceux de la chirurgie radicale. La mortalité opératoire est le plus souvent nulle et la morbidité varie en moyenne de 3 % à 7 % [169] se limitant habituellement à quelques hémorragies par chute d'escarres vers le 5<sup>ème</sup> jour postopératoire.

#### **b- La radiothérapie endocavitaire (radiothérapie de contact):**

Cette technique a surtout été développée en France (Lyon) par le professeur Papillon. Cette technique réalisée en ambulatoire sur un malade en genu pectoral, consiste à délivrer une dose de 45 Gy à 50 Gy en trois séances à 8 jours d'intervalle à l'aide d'un localisateur de 30mm de diamètre relié à une source d'énergie, placé directement au contact de la tumeur à travers un rectoscope adapté. Elle peut être complétée par une curiethérapie par l'implantation de fil d'iridium ou par radiothérapie externe. Les indications sont les mêmes que celles des excrèses locales, avec cependant quelques nuances liées à des impératifs techniques. La radiothérapie de contact est difficilement réalisable pour les tumeurs postérieures très basses qui seraient au contraire facilement accessibles à l'excrèse locale. En revanche, elle est très bien adaptée aux localisations antérieures à lésions exophytiques dont l'excrèse locale pleine épaisseur est dangereuse.

#### **7- 2-2-1-3 La surveillance après les traitements locaux à visée curative :**

Elle a une importance capitale pour espérer identifier tôt une récurrence locale et proposer une résection rectale de rattrapage. Les patients doivent être revus pour un toucher rectal attentif tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes. L'échoendoscopie est recommandée tous les 6 mois au moins pendant les 2 premières années. Au moindre doute, un examen sous anesthésie générale avec biopsies profondes s'impose.

#### **7-2-2-2 Les traitements locaux à visée palliative :**

Les traitements locaux à visée palliative s'adressent à des patients trop âgés pour une résection rectale, ou présentant un mauvais état général les exposant à un risque chirurgical élevé, ou à espérance de vie

100

réduite, ou des patients refusant une AAP et la colostomie définitive. Lorsque les méthodes d'excrèse locale ne sont pas techniquement réalisables dans un contexte palliatif (tumeur volumineuse, tumeur de siège inaccessible), d'autres techniques purement palliatives peuvent être utilisées. Il s'agit des techniques de destruction tumorale :

**a- L'électrocoagulation transanale :** la destruction de la tumeur se fait par voie transanale par un bistouri électrique en courant de coagulation. Cette technique ancienne, source de morbidité non négligeable, est très peu utilisée.

**b- La photocoagulation transanale au laser :** La destruction de la tumeur par voie transanale se fait par un faisceau laser. Cette technique a supplanté l'électrocoagulation dans le traitement palliatif des tumeurs sténosantes.

#### **7-2-3 LA RDIOTHÉRAPIE :**

La radiothérapie dans le cancer du rectum s'intègre dans une stratégie multidisciplinaire autour de la chirurgie qui reste la principale arme thérapeutique. Sa place et ses modalités ont beaucoup évolué depuis plus d'un quart de siècle du fait des progrès de la chirurgie et du développement des techniques d'irradiation, moins toxiques et plus efficaces. La radiothérapie a pour objectif d'améliorer le contrôle local en diminuant le risque de récurrence locorégionale, d'augmenter dans certains cas sélectionnés le

taux de conservation sphinctérienne, d'améliorer la survie sans augmenter la morbidité immédiate et à long terme.

### **7-2-3-1 Mode d'action de la radiothérapie :**

La radiothérapie a pour but la stérilisation (destruction) des cellules cancéreuses tout en épargnant le mieux possible les organes ou les tissus sains avoisinants. Pour se faire, la radiothérapie utilise des rayonnements ionisants. En pratique, elle utilise essentiellement des photons et des électrons dont les capacités de pénétration dans les tissus sont différentes. Toutes ces particules ont en commun la capacité d'entraîner une ionisation en arrachant des électrons aux atomes et aux molécules qu'elles traversent. La radiobiologie distingue deux types d'effets des rayonnements ionisants :

- les effets physiques extrêmement rapides correspondants aux altérations atomiques et moléculaires liées au passage des rayonnements ionisants (phase physique) ;
- les effets physico-chimiques. Au cours de la phase physicochimique qui fait suite à la phase physique, entrent en jeu des réactions chimiques liées essentiellement à la coupure des molécules d'eau. Ces cassures entraînent la formation de radicaux libres, entités chimiques hautement réactives qui vont interagir avec les autres molécules de la matière. Ainsi, les molécules des cellules vivantes peuvent être lésées soit par une action directe des particules ionisantes (effets physiques), soit par action indirecte due aux réactions induites par les radicaux libres (effets physico-chimiques). On admet que la majorité des lésions radio-induites sont liées à ce second mécanisme. La cible principale des rayonnements ionisants est l'ADN des chromosomes des cellules. Les lésions susceptibles d'être créées par les particules ionisantes au sein de la double hélice de l'ADN sont très variées : lésions des bases et sucres ; pontages ; rupture de l'un des montants de l'échelle de l'ADN (cassure simple brin) ; rupture des deux montants (cassure double brin).

En radiothérapie, la dose des rayonnements ionisants est exprimée en Gray (Gy) qui est l'unité de dose de radiations ionisantes absorbée. Une dose de 1Gy correspond à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kg. En pratique médicale, les doses délivrées vont de quelques Gy à quelques dizaines de Gy. On considère qu'une dose de 1 Gy délivrée à une cellule induit : 1000 à 2000 lésions de bases ; environ 200 pontages ; 500 à 1000 lésions simples brins ; environ 40 lésions doubles brins [170]. Il faut savoir que la cellule possède de grandes capacités de réparation des lésions radio-induites de l'ADN. Cependant, les lésions les plus complexes sont plus difficiles à réparer. On admet schématiquement que la cassure double brin non réparée est la lésion responsable de la mort cellulaire après irradiation. Cette lésion ne va pas, la plupart du temps, être responsable d'une mort rapide de la cellule. En effet, l'ADN lésé permet le plus souvent la survie de la cellule, ceci tant qu'elle n'entre pas en mitose. Au moment où

101

la cellule doit dupliquer son ADN, la lésion radio-induite va bloquer ce processus et la cellule va alors mourir (mort mitotique). Cette notion de mort différée explique pourquoi certains tissus à prolifération rapide expriment rapidement les lésions radio-induites, alors que d'autres tissus dont la prolifération est plus lente n'expriment ces lésions qu'après plusieurs mois, voire quelques années. Dans les années 90, un autre mécanisme de mort cellulaire après irradiation a été décrit, c'est l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En effet, l'irradiation est susceptible d'activer des mécanismes d'autodestruction de l'ADN qui se segmente en fragments de taille identique, ceci mène à une mort rapide de la cellule.

### **7-2-3-2 Les types de radiothérapie :**

a- La radiothérapie préopératoire : fait appel à 2 schémas :

- un schéma court selon le modèle suédois délivrant 25 Gy en 5 fractions (soit une séance quotidienne de 5 Gy pendant 5 jours), suivi dans les 7 jours qui suivent d'une résection rectale avec exérèse totale du mésorectum. Ce protocole permet de diminuer de façon significative le risque de récurrence locale pour les cancers du moyen et bas rectum.

- un schéma conventionnel avec un fractionnement classique délivrant une dose totale de 45 Gy étalée sur 5 semaines, soit 25 séances de 1,8 Gy par séance, cinq jours par semaine, suivi d'un traitement chirurgical 4 à 6 semaines plus tard. Ce schéma de radiothérapie est le plus souvent associé à une

chimiothérapie concomitante. Il est habituellement réservé aux tumeurs localement évoluées, fixées ou bas situées où l'on cherche à obtenir une fente tumorale avant la chirurgie. Ce schéma est mieux toléré que le schéma hypofractionné.

b- La radiothérapie postopératoire :

Pratiquée aux Etats-Unis d'Amérique depuis la conférence de consensus de l'institut national de la santé (NIH) de ce pays en 1990 qui recommandait une radio-chimiothérapie postopératoire (radiothérapie + 5-FU en perfusion intraveineuse continue). Ce protocole avait démontré une diminution du taux de rechute locale et une survie significativement améliorée. Cependant, la radiothérapie postopératoire semble moins efficace que la radiothérapie préopératoire et surtout plus toxique que la radiothérapie préopératoire dans plusieurs études.

c- La radiothérapie per-opératoire :

Elle a l'avantage de délivrer au cours de l'intervention une dose de radiothérapie sur une zone localisée, repérée par le chirurgien, et permet de refouler les organes critiques, en particulier les anses grêles et d'éviter ainsi les complications. Mais il s'agit d'une technique sophistiquée et coûteuse, nécessitant la présence d'un appareil de radiothérapie en salle d'opération, ou compliquée nécessitant le transfert du patient anesthésié et laparotomisé en salle de radiothérapie. Elle délivre de 15 à 20 Gy en boost, et doit être complétée par une radiothérapie postopératoire. Elle s'adresse essentiellement aux volumineuses tumeurs fixées exposées à un risque élevé de récurrence locorégionale. Elle s'adresse également aux récurrences locorégionales pré-sacrées et latéropelviennes. La place et les indications de cette technique restent à préciser.

Quel que soit le protocole d'irradiation, La radiothérapie doit être pratiquée avec les normes de qualité suivantes : utilisation de photons de très haute énergie (> 6 Mv) ; avec 3 à 4 faisceaux ; en décubitus ventral ou dorsal ; le volume irradié comprend le volume tumoral macroscopique, la zone d'extension tumorale macroscopique, le mésorectum avec une marge de 5mm et ne dépasse pas l'interligne L5-S1 en haut et 3cm sous le pôle inférieur de la tumeur en bas. La préparation est réalisée si possible par simulation virtuelle par un scanner simulateur.

**7-2-3-3 La toxicité de la radiothérapie :** on distingue :

- les effets secondaires aigus :

Survenant pendant et juste au décours de la radiothérapie. Ils sont à type d'iléite et perforation, de diarrhées et ténèsmes, de radiodermite prédominant au niveau de la marge anale et le pli inter-fessier

102

que l'on traite par application d'éosine aqueuse.

- les complications tardives :

Plus graves, surviennent plus fréquemment après radiothérapie postopératoire qu'après radiothérapie préopératoire, car la radiothérapie postopératoire inclus le côlon pré-anastomotique dans le volume irradié. Il s'agit, surtout du lâchage anastomotique ou à l'inverse les sténoses anastomotiques, l'incontinence anale, la rectite radique. Le taux de ces complications doit être maintenant inférieur à 5 % avec les techniques modernes d'irradiation conformationnelle.

**7-2-4 LA CHIMIOTHÉRAPIE :**

**7-2-4-1 Intérêt de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du rectum :**

La chimiothérapie associée à la radiothérapie est utilisée comme radiosensibilisant. Il a été démontré que l'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie augmente le taux de réponse tumorale par rapport à la radiothérapie seule en permettant une réponse partielle dans 40 à 50 % des cas et une réponse complète dans 10 à 15 % des cas selon l'étude de Garcia-Aguilard J [171]. Elle permet de rendre résecable des tumeurs localement évoluées, initialement inextirpables, et augmente le taux de conservation sphinctérienne pour les tumeurs du bas rectum. Elle diminue le taux de récurrence locale par rapport à la radiothérapie seule. Mais, la radiochimiothérapie préopératoire ne semble pas avoir



d'impact sur la survie. En outre, elle majore les effets indésirables de la radiothérapie sans parler de la toxicité propre à la chimiothérapie dominée par la diarrhée et la toxicité hématologique. L'efficacité de l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie a été démontrée par deux essais randomisés de phase III de grande ampleur qui ont permis d'asseoir de façon indiscutable la place de la chimiothérapie associée à la radiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge précoce du cancer du rectum :

\*- L'essai multicentrique français FFCD 9203 publié par Gérard JP et al [172]. Il s'agissait de randomiser des adénocarcinomes du tiers inférieur et moyen du rectum (accessibles au toucher rectal), classés T3-4 M0 résecables, entre une radiothérapie néo-adjuvante seule et une radiothérapie néo-adjuvante associée à une chimiothérapie concomitante. 773 patients ont été inclus dans l'étude entre avril 1993 et novembre 2003, 685 patients étaient évaluable répartis entre 2 bras :

- un bras ayant reçu une radiothérapie seule, délivrait à la dose de 45 Gy en 25 fractions et 5 semaines (341 patients) ;

- un bras ayant reçu la radiothérapie selon le même protocole associée à la chimiothérapie concomitante composée de 2 cures de FUFOL en 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> semaine de la radiothérapie (344 patients).

La chirurgie était réalisée 3 à 10 semaines après la fin du traitement néo-adjuvant. En postopératoire, une chimiothérapie adjuvante par 4 cycles de FUFOL était recommandée dans les 2 bras. Les caractéristiques cliniques des patients étaient bien équilibrées entre les 2 groupes. L'objectif principal de cette étude était l'évaluation d'un bénéfice potentiel de survie par l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie préopératoire.

Les résultats de cette étude montrent en termes d'efficacité que le bras avec chimiothérapie concomitante a obtenu un taux de réponse complète supérieur de façon significative au bras radiothérapie néo-adjuvante seule (11,7 vs 3,7 %). Le taux de rechute locale à 5 ans était diminué de 50% environ dans le bras avec chimiothérapie (8,1 % vs 16,5 %,  $p = 0,05$ ). Cependant, sans gain de préservation sphinctérienne 51 % dans les 2 bras et au prix d'une majoration de la toxicité préopératoire. En effet, la toxicité préopératoire grade 3-4 était de 2 % dans le bras radiothérapie seule contre 14 % dans le bras avec chimiothérapie, ( $p=0,001$ ). En outre, aucun bénéfice de survie sans progression ou de survie globale (66,6 % dans le bras avec chimiothérapie concomitante contre 67,8 %) ne fut observé dans le groupe avec chimiothérapie.

\*- Les résultats d'une deuxième étude qui est un essai européen publié par Bosset JF et al. [173], ont montré l'absence de bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale, mais son intérêt sur la survie sans récurrence. En effet, selon cette étude, l'ajout d'une chimiothérapie préopératoire, postopératoire ou

103

pré et postopératoire à la radiothérapie diminue le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule. Contrairement à l'essai FFCD, un gain de préservation sphinctérienne fut observé dans le bras chimiothérapie concomitante (55,3 % vs 52,8 %) lors de cet essai.

Au total, ces deux essais démontrent que si la chimiothérapie néo-adjuvante associée à la radiothérapie n'augmente pas la survie à 5 ans des cancers du rectum, elle diminue de 50 % le taux de rechute locale après chirurgie et pourrait augmenter le taux de préservation sphinctérienne. A partir de l'année 2005, elle devient un véritable standard thérapeutique pour les tumeurs T3-4 des tiers inférieur et moyen.

#### **7-2-4-2 Les protocoles de chimiothérapie :**

Le protocole de chimiothérapie concomitante préopératoire recommandé actuellement est le schéma FUFOL ou les fluoropyrimidines orales telle que la capécitabine. Les protocoles thérapeutiques actuellement en développement cherchent à évaluer les nouvelles associations de chimiothérapie concomitante afin d'obtenir un effet synergique plus important de la radiochimiothérapie. Les résultats de ces essais utilisant les bithérapies à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et les associations aux thérapies ciblées dans la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie sont encourageants permettant d'obtenir des réponses complètes qui dépassent les 20 % avec une toxicité acceptable.

Cependant, la bichimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan et les associations avec les thérapies ciblées ne doivent être utilisées que dans le cadre des essais thérapeutiques pour le moment.

## **7-2-5 LES INDICATIONS DE THÉRAPEUTIQUES DANS LE CANCER DU RECTUM :**

### **7-2-5-1 Les indications thérapeutiques dans le cancer du rectum non métastatique (selon thésaurus 2007) :**

La stratégie thérapeutique devant un cancer du rectum non métastatique est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive (CPO). Elle dépend du classement de la tumeur par écho-endoscopie pour les tumeurs T1/T2 ou par IRM pelvienne pour les tumeurs T3/T4 :

**a-** Quand il s'agit d'une tumeur classée T1, N0, M0 selon la classification TNM (stade I), le traitement de référence est la résection du rectum avec conservation sphinctérienne selon les modalités chirurgicales sus-décrites. L'AAP demeure une indication exceptionnelle quand la tumeur du bas rectum est fixée ou ayant envahi les muscles striés du plancher pelvien ou volumineuse.

Après traitement chirurgical, trois cas de figures peuvent se présenter selon les résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire :

-La tumeur est classée R0 (pas de résidu tumoral), N0 (pas d'infiltration des ganglions régionaux), il n'y a pas d'indication thérapeutique, le patient est soumis à une surveillance régulière ;

-La tumeur est classée R0, mais l'étude anatomopathologique révèle un envahissement ganglionnaire régional (N+ ou Nx), une radio-chimiothérapie postopératoire est indiquée.

-La tumeur est classée R1 (marge circonférentielle  $\leq$  1mm) ou R2, une radio-chimiothérapie postopératoire est indiquée.

L'exérèse locale chirurgicale transanale, ainsi que les autres techniques de traitement local sont réservées à des tumeurs de petite taille ayant fait l'objet d'une sélection rigoureuse dont les critères ont été déjà détaillés dans le chapitre traitements locaux. Si l'étude anatomopathologique de la pièce prélevée révèle une résection incomplète de la tumeur (R1), c'est-à-dire, marge péritumorale  $<$  1cm et/ou une extension pariétale de la tumeur en profondeur supérieure à celle qui était prévue par l'écho-endoscopie avant le traitement (pT1sm2 à Pt4), la résection du rectum est nécessaire selon les modalités chirurgicales décrites précédemment.

**b-** Quand il s'agit d'une tumeur classée T2, N0, M0 (stade I), le traitement de référence dans ce cas demeure la résection du rectum avec conservation sphinctérienne selon les modalités techniques déjà décrites. L'indication de l'AAP reste également exceptionnelle et elle est motivée par les mêmes contraintes carcinologiques et techniques.

Si après chirurgie, l'étude histopathologique de la pièce opératoire conclue à une tumeur pT  $>$  2, un

104

traitement adjuvant est inutile si la tumeur est classée pT3, N0, soit le stade II. Par contre, un traitement postopératoire s'impose en cas de mise en évidence d'un ou plusieurs ganglions régionaux envahis, soit le stade III. Il en est de même quand la tumeur est classée pT4, N0, soit le stade II. Le traitement adjuvant recommandé est une radiothérapie associée à une chimiothérapie à base de 5-FU en perfusion intraveineuse continue.

**c-** Quand la tumeur classée T3, N0 (stade II) ou T1 à T3 présumés N (+) (stade III) :

- pour les cancers du haut rectum l'attitude thérapeutique recommandée est une résection du rectum et du mésorectum 5cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Un traitement néo-adjuvant est inutile.

- Pour les cancers du moyen rectum, un traitement chirurgical avec résection du rectum et exérèse totale du mésorectum sont indiquées selon les modalités décrites ci-dessus. La cure chirurgicale sera précédée par une radiothérapie conventionnelle (étalement classique) associée à une chimiothérapie concomitante à base de 5-FU. Le protocole recommandé est le régime FUFOL ou une fluoropyrimidine orale telle la capécitabine.

Quand l'envahissement du mésorectum est limité à l'IRM (marge circonférentielle  $>$  1 mm), la toxicité de l'association radiothérapie-chimiothérapie et le risque moindre d'une résection R1, peuvent justifier

le recours à une radiothérapie néoadjuvante seule, voire une chirurgie seule si la résection totale du mésorectum est programmée (chirurgie optimale) et si la tumeur est localisée à la face postérieure, classée T3, N0.

- pour les tumeurs du bas rectum, un traitement chirurgical avec résection rectale et une exérèse totale du mésorectum selon les modalités techniques déjà décrites est indiqué. Le recours à l'AAP est imposé par des contraintes carcinologiques ou techniques mentionnées ci-dessus. La résection intersphinctérienne est réservée aux centres expérimentés, pour des tumeurs très bas situées, non fixées. Une radio-chimiothérapie néoadjuvante est également indiquée selon les mêmes modalités que pour les tumeurs du moyen rectum.

L'attitude thérapeutique en postopératoire dépend des résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire et du traitement prescrit en préopératoire :

- Si le patient a reçu une radio-chimiothérapie ou une radiothérapie néo-adjuvante et l'examen cyto-pathologique conclue à l'absence d'envahissement ganglionnaire régional (ypT1-3, N0), soit, un stade I ou II), un traitement adjuvant n'est pas recommandé. En cas d'un envahissement ganglionnaire régional, soit un stade III, l'indication ou l'abstention d'une chimiothérapie adjuvante sera discuter au sein du CPO en fonction des facteurs de mauvais pronostic (tumeur ypT4 ; N2 ; présence d'embles lymphatiques, engainement périnerveux, pas d'excision totale du mésorectum).

Dans le cas où l'exérèse de la tumeur était incomplète, R1 ou R2, une chimiothérapie adjuvante est indiquée. La chimiothérapie adjuvante recommandée associe 5-FU à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan (bichimiothérapie) pendant 6 mois. Il faut savoir que la radiothérapie adjuvante n'a pas d'indication chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie préopératoire.

- Si le patient n'a pas reçu de traitement néo-adjuvant (radiochimiothérapie ou bien radiothérapie), et l'examen anatomopathologique conclue à l'absence d'envahissement ganglionnaire régional (pT1-3, N0, soit stade I ou II), un traitement adjuvant n'est pas utile. En cas d'envahissement ganglionnaire (N1-N2, soit un stade III) ou une tumeur classée pT4, une radio-chimiothérapie adjuvante est recommandée. Il en est de même lorsque la résection de la tumeur était incomplète, R1 ou R2.

En cas de contre-indication à l'association radiothérapie-chimiothérapie postopératoire, une simple chimiothérapie, voire, l'abstention thérapeutique peuvent être décidées au sein du CPO. En outre, dans le cas où la chirurgie était optimale (résection totale du mésorectum avec marge circonférentielle > 1mm), une chimiothérapie adjuvante seule peut être retenue.

**d-** Quand il s'agit d'une tumeur classée T4 ou T3 dont la marge de résection R0 est incertaine (marge circonférentielle ≤ 1mm à l'IRM pelvienne), une radio-chimiothérapie néo-adjuvante associant une radiothérapie selon le schéma conventionnel (45 Gy en 5 semaines) à une chimiothérapie concomitante à base de 5-FU en perfusion IV continue est recommandée puis, tentative d'une exérèse monobloc de la

105

tumeur et des organes et/ou structures de voisinage envahis. Chez le sujet jeune, en cas d'extension régionale et en l'absence d'adénopathies à distance, une exérèse mutilante élargie aux organes génito-urinaires ou sacrum sera discutée au cas par cas si une résection R0 est possible. Dans le cas où l'exérèse R0 s'avère impossible, la radiothérapie sera poursuivie jusqu'à 60 Gy dans le but de faire régresser le stade tumorale. Au besoin, elle sera associée à un traitement symptomatique comme la mise en place d'une endo-prothèse expansible si le pôle inférieur de la tumeur est situé à plus de 6cm de la marge anale, à défaut, et en cas de sténose tumorale symptomatique, on pratique une colostomie d'amont. Une coagulation endoscopique au plasma Argon ou au laser est indiquée en cas d'hémorragie. En postopératoire, si l'exérèse chirurgical était incomplète (R1 ou R2), en l'absence d'un traitement néoadjuvant, une radiochimiothérapie est recommandée. Si le patient a reçu un traitement préopératoire, une chimiothérapie adjuvante associant 5-FU infusé à l'oxaliplatine ou l'irinotécan (bichimiothérapie) pendant 6 mois est recommandée. La résection incomplète laissant un reliquat tumoral macroscopique (R2) peut faire appel à une radiothérapie peropératoire quand cette technique de radiothérapie est disponible.

Pour les patients inopérables pour des raisons médicales (patients âgés présentant des tares viscérales majeures contre-indiquant l'anesthésie générale), on peut proposer une radiothérapie ou radiochimiothérapie exclusive.

#### **7-2-5-2 Les indications thérapeutiques du cancer du rectum métastatique :**

Le cancer du rectum métastatique a un pronostic défavorable. En effet, quelle que soit la localisation des métastases et la caractéristiques de la tumeur primitive, la moyenne de survie spontanée est de 6 à 7,5 mois environ [126]. La stratégie thérapeutique vis-à-vis d'un cancer du rectum métastatique est semblable à celle du cancer du côlon métastatique, la seule différence porte sur la conduite à tenir thérapeutique devant la tumeur primitive (néoplasme rectal). Il y a très peu de données dans la littérature sur cette situation non exceptionnelle, ce qui explique qu'il n'y a pas d'attitude thérapeutique univoque. En effet, à ce jour aucune étude prospective n'a permis de définir la meilleure stratégie thérapeutique en fonction de l'extension tumorale et l'état général du patient. De ce fait, la conduite thérapeutique se discute au cas par cas au sein du CPO. En somme, les indications thérapeutiques dépendent de l'âge du patient ; de son état général ; des symptômes prédominants, ceux de la tumeur primitive (syndrome rectal) ou ceux des métastases (métastases hépatiques symptomatiques) ; du siège de la tumeur par rapport à la marge anale et de la résecabilité ou non des métastases synchrones.

#### **8- SURVEILLANCE DES CANCERS COLORECTAUX APRÈS TRAITEMENT :**

Cette surveillance ne se justifie que chez les patients pour lesquels un deuxième traitement est envisageable (réintervention, reprise d'une chimiothérapie). Cette surveillance est donc inutile chez les sujets très âgés ou présentant une tare viscérale majeure contre-indiquant une anesthésie générale (insuffisance cardiaque grave non ou mal compensée, insuffisance respiratoire chronique, etc.).

On estime actuellement que près de 75 % des patients peuvent avoir une résection chirurgicale à visée curative [161]. Parmi ces patients, malgré les progrès des traitements adjuvants, près de 30 % des stades II et 55 % des stades III présenteront une récurrence locorégionale ou à distance ou un cancer métachrone, dans les 5 ans suivant la prise en charge initiale [174]. Ce risque élevé de rechute pose la question de la surveillance post-thérapeutique afin d'améliorer la survie par la détection et le traitement plus précoces des rechutes locorégionales et/ou métastatiques, ainsi que les adénomes et les cancers métachrones, avant l'apparition de symptômes et à un stade permettant une nouvelle résection à visée curative. Cette surveillance doit être adaptée au risque individuel de récurrence. Ainsi, les patients à risque élevé de récurrence justifient une surveillance plus intensive, il s'agit notamment des cancers stade III, des cancers stade II avec présence de facteurs de risque de récurrence tumorale.

106

#### **8-1 LES MODALITÉS DE SURVEILLANCE :**

Cette surveillance fait appel à :

- a-** l'examen clinique : temps essentiel. L'interrogatoire recherche des symptômes récents évocateurs. L'examen clinique sera orienté vers la palpation abdominale à la recherche d'une hépatomégalie, à la recherche de nodule ombilical, vers la palpation des aires ganglionnaires. Il se termine par les touchers pelviens. Cette surveillance clinique permet dans 30 à 50 % des cas de suspecter une reprise évolutive ;
- b-** aux examens biologiques : le dosage des marqueurs tumoraux est dominé par le dosage de l'ACE, le meilleur marqueur et le seul utile. Une élévation importante de même qu'une élévation modérée mais progressivement croissante, sont en faveur d'une récurrence tumorale. Ils doivent faire pratiquer un bilan complet. Si l'élévation de l'ACE est un marqueur fiable de récurrence (ACE à toujours raison), il n'est pas certain que son dosage répété et fréquent améliore la survie. Il a en plus l'inconvénient d'inquiéter les patients qui attendent avec anxiété le résultat de ce marqueur. La sensibilité de l'ACE pour la détection des récurrences est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récurrences locorégionales ;

c- aux examens radiologiques : l'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage des métastases hépatiques. C'est l'examen recommandé pour la surveillance du foie et de la cavité abdominopelvienne en l'absence de signes évocateurs de récurrence. La radiographie du thorax est un examen peu sensible mais peu coûteux pour la recherche de métastases pulmonaires. Le scanner thoracique présente une sensibilité, d'environ 70%, plus importante que la radiographie pulmonaire. Cependant, il n'existe aucune preuve publiée de l'intérêt de l'avance diagnostique qu'il fournit. Le scanner thoracique est justifié en cas de doute à la radiographie du thorax ou de symptômes. Les autres examens d'imagerie ne doivent pas être systématiques car leur utilité n'est pas établie et leur coût est élevé, il s'agit du scanner et l'IRM abdominopelvienne qui sont plutôt utilisées dans le bilan préopératoire des métastases ou en 3<sup>ème</sup> intention dans les cas de diagnostic difficile. Le TEP-scan est utile dans le bilan préopératoire de métastases et pour tenter de différencier devant une masse pelvienne, une fibrose d'une récurrence postopératoire.

d- la coloscopie : c'est l'examen le plus sensible est le plus spécifique pour la détection des récurrences locales et des lésions métachrones.

Quant au rythme de surveillance à adopter selon les recommandations de la conférence de consensus de Paris de 1998, est le suivant :

- examen clinique trimestriel pendant 2 ans puis, semestriel pendant 3 ans ;
- le dosage de l'ACE est optionnel, il est pratiqué de façon trimestrielle.
- échographie abdominale tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle pendant 2 ans ;
- radiographie du thorax annuelle pendant 5 ans ;
- la coloscopie doit être réalisée dans les six mois postopératoires si l'examen était incomplet en préopératoire ou de mauvaise qualité. Dans le cas contraire, une coloscopie sera programmée à 3 ans postopératoire, puis tous les 5 ans si elle est normale. En cas de HNPCC, chez un patient qui n'a pas bénéficié d'une coloprotectomie totale, la coloscopie doit être annuelle. Après découverte conjointe de 3 adénomes ou plus, ou d'un adénome à risque (taille de plus de 1cm, contingent villositaire, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ), une coloscopie est à programmer un an après résection complète puis à 3 ans avant d'adopter un rythme quinquennal. La surveillance endoscopique après 75 ans n'est à poursuivre que si l'état clinique et l'espérance de vie le justifient ;

## **9- LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS COLORECTAUX :**

La détermination des facteurs de risques joue un rôle important en oncologie. Car, elle permet aux cliniciens de prédire le risque de rechute tumorale et estimer la survie chez les patients, permettant ainsi d'optimiser le choix de la stratégie thérapeutique et d'adapter le protocole de surveillance. On distingue :

### **9-1 Les facteurs pronostiques socio-économiques :**

Il est bien établi que le niveau socio-économique est un facteur pronostique important de nombreux cancers, dont le cancer colorectal. De très nombreuses études ont en effet démontré l'influence du statut

107

statut socio-économique sur la survie des patients cancéreux, les groupes socio-économiques défavorisés ont un moins bon pronostic, notamment ceux atteints d'un cancer colorectal, d'un cancer bronchique, d'un cancer du sein, de la prostate, du col de l'utérus, etc.

L'analyse des tendances évolutives de la mortalité par cancer colorectal chez les hommes de 26 à 64 ans aux États-Unis d'Amérique entre 1950 et 1998 montre que le taux de mortalité a régulièrement diminué pour les malades de niveaux socio-économiques les plus favorisés, passant de 22 cas pour 100000 habitants en 1950 à 13 cas pour 100000 habitants en 1998. La tendance est inversée pour les groupes de malades les plus défavorisés passant d'environ 10 cas pour 100000 habitants en 1950 à 16 cas pour 100000 en 1998. [175].

Comment expliquer l'influence des inégalités socio-économiques sur le pronostic ?

a- L'inégalité d'accès aux soins. Ainsi, le revenu, le niveau d'étude et la couverture sociale influencent l'accès à une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptés. En effet, les malades des groupes socio-économiques défavorisés présentent plus fréquemment une tumeur à un stade évolué au moment

du diagnostic que ceux des groupes favorisés. La proportion des cancers colorectaux diagnostiqués d'emblée au stade métastatique était supérieure chez les malades les plus défavorisés (24% des cas chez les hommes et 22% chez les femmes) par rapport aux malades les plus aisés (19% chez les hommes et 18,5% chez les femmes) [176]. Les admissions en urgence pour cancer colorectal compliqué sont plus fréquentes chez les malades défavorisés (56% vs 35%, odd ratio : 2,29) [177].

**b-** Une différence d'exposition aux facteurs de risque pourrait expliquer une plus forte incidence chez les malades défavorisés. Des études épidémiologiques ont montré une consommation plus élevée de graisses animales, des viandes rouges et une moindre consommation de légumes et fruits frais parmi les malades des groupes de malades des groupes socio-économiques défavorisés [178]. Cette différence de régime alimentaire s'expliquerait par une moindre disponibilité des aliments frais et de qualité, ainsi que par un manque d'informations diététiques pour les malades défavorisés [179]. Le manque d'activité physique et un mode de vie sédentaire, sont également plus fréquents parmi les malades défavorisés.

## **9-2 Les facteurs pronostiques cliniques :**

### **9-2-1 L'âge :**

L'âge demeure un facteur pronostique indépendant dans la plupart des études ayant analysées selon le modèle multivarié, la mortalité spécifique des cancers colorectaux. De nombreuses études attribuent au cancer colorectal du sujet âgé un plus mauvais pronostic que celui du sujet jeune. Dans la série de Huguier et al. [180], le taux de survie à 5 ans pour les malades âgés de moins de 75 ans était de 58%, et de 32% pour les malades âgés de plus de 75 ans avec une différence significative. En outre, les résultats de l'étude Eurocare montre que le pronostic des sujets âgés est moins bon que celui des sujets jeunes. Le mauvais pronostic du cancer colorectal chez le sujet âgé n'est pas lié à l'âge lui-même mais à 3 principaux facteurs :

**a-** Le cancer colorectal chez le sujet âgé est généralement diagnostiqué à stade plus avancé que chez le sujet jeune. Ceci se traduit par la nécessité de réaliser plus fréquemment une chirurgie en urgence [181]. Or, La chirurgie en urgence est un des principaux facteurs de morbidité et mortalité péri-opératoire. Dans une vaste étude rétrospective française, la mortalité d'une chirurgie élective n'était pas plus élevée chez les malades de plus de 80 ans que chez les malades plus jeunes, mais la mortalité était plus importante en cas de résection colorectal en urgence chez le sujet âgés [182].

**b-** Les malades âgés restent globalement sous traités, et sont loin de bénéficier d'une prise en charge optimale. Ils sont exclus du seul fait de leur âge de la plupart des essais thérapeutiques randomisés consacrés au cancer colorectal. Moins de 1% des malades de plus de 75 ans atteints d'un cancer colorectal reçoivent une chimiothérapie contre 11% des malades âgés de moins de 65 ans [183]. En outre, les études de registre montrent que les malades de moins de 75 ans ont 3,18 fois plus de chances d'être

108

opérés que les malades de plus de 75 ans [184].

**c-** A ces 2 facteurs, s'ajoute également la fréquence de comorbidité chez le sujet âgé.

D'un autre côté, pour certains auteurs, le cancer colorectal du sujet jeune (moins de 40 ans) serait de plus mauvais pronostic. Ceci, serait du à une plus grande fréquence des formes histologiquement agressives telles que les formes colloïdes muqueuses et les formes indifférenciées [185]. Pour d'autres études, la survie des sujets jeunes est comparable à stade égal à celle de l'ensemble des patients. Actuellement, on ne peut conclure qu'un âge inférieur à 40 ans soit de mauvais pronostic.

### **9-2-2 Le sexe :**

Le sexe féminin serait un facteur de mauvais pronostic selon certaines études [186] et de meilleur pronostic pour d'autres par rapport au sexe masculin [187].

### **9-2-3 Le cancer colorectal révélé par une complication :**

Selon de nombreuses études, le pronostic des cancers colorectaux opérés au stade de complications est plus péjoratif que celui des patients opérés en situation élective. Ainsi selon Griffin. MR et al. [188], la survie à 5 ans est estimée à 31% en cas d'occlusion intestinale aiguë contre 59% pour le groupe témoins. Elle est de 44% en cas de perforation aiguë.

On explique le mauvais pronostic de l'occlusion intestinale aiguë révélatrice par la fréquence élevée des métastases viscérales et péritonéales synchrones, étant donné le stade le plus souvent avancé du cancer colorectal au moment de l'occlusion. Certains auteurs suggèrent que l'occlusion intestinale aiguë favoriserait l'extension tumorale lymphatique et veineuse [189, 190].

En ce qui concerne les cancers colorectaux révélés par perforation aiguë, les auteurs opposent les perforations localisées et cloisonnées de meilleur pronostic dont la survie à 5 ans est estimée à 40%, aux perforations en péritoine libre dont la survie à 5 ans est estimée à moins de 10% [191]. La perforation aiguë inaugurale favoriserait la dissémination des cellules tumorales.

#### 9-2-4 Le chirurgien :

Plusieurs études ont montré que le chirurgien était un facteur pronostique majeur pour la mortalité, la morbidité, les taux de récurrence locorégionale, les taux de survie à 5 ans, la qualité de vie (taux de conservation sphinctérienne). La qualité de l'exérèse chirurgicale initiale est un facteur pronostique essentiel pour tous les cancers et particulièrement le cancer du rectum. Il y a une perte de chance pour les patients qui n'ont pas été opérés correctement en respectant les règles carcinologiques. L'intervention initiale conditionne toute l'évolution ultérieure. Les meilleurs résultats sont obtenus, certes par les chirurgiens qui ont eu le plus d'activité chirurgicale, mais surtout par les chirurgiens qui se sont spécialisés dans la chirurgie colorectale comme le montre l'étude écossaise de Mac Ardle et al. [192]. Cette étude a analysé l'évolution de 3200 patients opérés d'un cancer colorectal de 1991 à 1994 en fonction du volume d'activité du chirurgien et son degré de spécialisation en chirurgie colorectale. Le volume d'activité était stratifié en trois groupes :

- forte activité chirurgicale : supérieure à 60 interventions chirurgicales ;
- moyenne activité chirurgicale : entre 30 et 60 interventions chirurgicales ;
- faible activité chirurgicale : inférieure à 30 interventions chirurgicales.

Les chirurgiens étaient considérés spécialistes ou non spécialistes après une évaluation effectuée par les chirurgiens consultants. Le taux de survie à 5ans pour ces différents groupes après résection R0 variait de 53% à 85%, il n'était pas corrélé à l'activité des chirurgiens mais à leur caractère spécialiste ou non spécialiste (73% vs 64%, p=0,001). Ainsi, cette étude a montré que la spécialisation est un facteur pronostique supérieur au volume d'activité chirurgicale.

### 9-3 Les facteurs pronostiques histopathologiques :

La survie après résection chirurgicale à visée curative dépend de nombreux facteurs pronostiques dont

109

les facteurs majeurs sont :

- l'extension intrapariétale de la tumeur ;
- l'envahissement ganglionnaire régional ;
- le caractère complet ou non de l'exérèse de la tumeur.

#### 9-3-1 Le degré d'infiltration pariétale :

Le degré d'envahissement intrapariétal de la tumeur conditionne en partie l'extension lymphatique et veineuse. Lorsqu'il n'y a pas d'extension à la sous muqueuse, il n'y aura jamais d'envahissement ganglionnaire. Pour la très grande majorité des tumeurs qui sont infiltrantes, la musculature forme une barrière sur le plan d'extension, on ne retrouve un envahissement ganglionnaire régional que dans 15% des cas lorsqu'elle n'est pas dépassée contre 45% lorsqu'elle est dépassée [193]. Les tumeurs ayant dépassées la paroi colorectale et qui ne s'accompagnent pas d'un envahissement ganglionnaire, ont un risque plus élevé d'extension locorégionale que les tumeurs limitées à la paroi avec un envahissement

ganglionnaire. En l'absence d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5 ans est de 80% pour les T1 contre 50% pour les tumeurs T4 [21].

#### 9-3-2 L'envahissement ganglionnaire :

C'est un facteur pronostique très défavorable, d'autant plus que le nombre de ganglions envahis est important. Selon le registre des cancers digestifs de la Côte d'Or en France, 31% des malades porteurs d'un cancer du côlon étaient en vie à 5 ans lorsque le nombre de ganglions envahis est inférieur à 2, et 17% si plus de 2 ganglions sont envahis [194]. C'est la raison pour laquelle, le nombre de ganglions envahis a été pris en compte dans la révision de la classification TNM de 1997 qui définit la catégorie pN1 comme l'atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux, et la catégorie pN2 l'atteinte d'au moins 4 ganglions lymphatiques régionaux. Il est donc impératif pour le pathologiste de répondre avec le plus haut degré de certitude s'il y a présence ou absence d'un envahissement ganglionnaire et de préciser le nombre de ganglions lymphatiques envahis.

#### 9-3-3 Le caractère complet ou non de la résection chirurgicale :

L'évaluation anatomopathologique de la maladie résiduelle après résection chirurgicale permet d'établir le caractère palliatif ou curatif du traitement chirurgical. Les limites de résection considérées sont les limites longitudinales (proximale et distale) et la limite circonférentielle qui concerne le cancer du rectum. Ainsi, la qualité de la résection chirurgicale qui dépend avant tout de l'expérience et la compétence du chirurgien, est un facteur pronostic majeur. Une résection R1 ou R2 est de mauvais pronostic.

D'autres facteurs pronostiques histopathologiques ont été décrits, mais les données de la littérature ne sont pas unanimes quant à leur caractère indépendant. Ces facteurs ne sont pas toujours retenus dans les recommandations pour suffire à eux seuls à porter une indication de traitement adjuvant :

##### a- Le type histologique d'adénocarcinome :

De nombreuses études ont montré que le carcinome colloïde muqueux et le carcinome à bague à chaton ont un mauvais pronostic, mais ils ne sont pas considérés comme des facteurs pronostiques indépendants du stade évolutif de la tumeur.

##### b- Le degré de différenciation de l'adénocarcinome :

Le degré de différenciation de l'adénocarcinome influe sur la fréquence des métastases ganglionnaires et viscérales, l'invasion vasculaire et l'engainement périnerveux. De nombreuses études ont montré qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant du stade évolutif de la tumeur. Cependant, la différenciation en trois grades (bien, moyennement et peu différencié) présente certaines limites [21] :

- elle est subjective et peu reproductible, variable d'un pathologiste à autre ;
- 70% des tumeurs présentent des contingents de différenciation variable selon les endroits ;
- la corrélation entre les résultats des biopsies et de l'étude de la pièce opératoire est de l'ordre de 75%.

110

##### c- L'envahissement vasculaire :

L'invasion des veinules péri-tumorales par les cellules cancéreuses est considérée comme un facteur de mauvais pronostic prédictif de survenue de métastases hépatiques. Dans la série de Chapuis et al. [195], la survie à 5 ans passe de 15% en cas d'envahissement veineux péri-tumoral à 40% en l'absence de celui-ci. Cependant, l'envahissement veineux histologique péri-tumoral est lié au stade évolutif de la tumeur et son degré de différenciation. Il n'est pas considéré comme un facteur pronostic indépendant. En revanche, la présence d'embles tumoraux dans les lymphatiques péri-tumoraux est considérée par beaucoup d'auteurs comme facteur de mauvais pronostic indépendant dans le cancer du côlon et du rectum.

##### d- L'engainement périnerveux :

Beaucoup d'auteurs le considèrent comme un facteur de mauvais pronostic indépendant corrélé à un risque accru de récurrence et de survenue de métastases hématogènes. La survie à 5 ans est estimée à 28% en cas d'engainement périnerveux et 62% en l'absence de celui-ci [21].



#### 9-4 Les facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques :

##### 9-4-1 L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

Un taux sérique élevé (> 5ng/ml) en préopératoire, en l'absence de métastases, signe un pronostic défavorable dans plusieurs études publiées avec des taux de survies à 5 ans de 55% contre 85% si l'ACE est normal dans les stades II, et 37% contre 64% si l'ACE est normal pour les stades III [196]. Bien que son taux sérique soit corrélé aux stades histopronostiques, l'ACE est un facteur pronostique indépendant en études multivariées [197].

##### 9-4-2 Les facteurs pronostiques cytogénétiques :

###### 9-4-2-1 L'aneuploïdie :

L'analyse par cytométrie à flux du contenu nucléaire en ADN a été effectuée par un grand nombre d'auteurs afin de rechercher une valeur pronostique péjorative à un contenu anormal en ADN des cellules tumorales par rapport au contenu des cellules normales. Cet examen permet de distinguer les populations cellulaires diploïdes qui ont un contenu normal en ADN (index d'ADN = 1), des populations cellulaires aneuploïdes qui ont un contenu anormal en ADN, soit hyperploïdie (index d'ADN > 1), soit hypoploïdie (index d'ADN < 1). L'analyse des résultats des très nombreux travaux consacrés à la ploïdie sont souvent discordants. Environ, 50% à 60% des cancers colorectaux sont aneuploïdes [198-199]. En règle générale, une tumeur aneuploïde a un plus mauvais pronostic qu'une tumeur diploïde [200]. Cependant, la plupart des grandes séries montrent qu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostique péjoratif indépendant. La ploïdie est liée au grade (aneuploïdie est plus souvent associée aux tumeurs peu différenciées), au stade de la tumeur et à la localisation de la tumeur (les cancers colorectaux diploïdes sont plus volontiers proximaux et paraissent associés à une meilleure survie globale et sans récurrence).

La discordance des résultats s'explique par l'hétérogénéité des tumeurs, l'absence de standardisation de la technique de cytométrie à flux et les difficultés d'interprétation des résultats. A l'heure actuelle, l'analyse de la ploïdie a intérêt limité dans la détermination du pronostic des cancers colorectaux en dehors des cancers colorectaux de stade II pour lesquels l'aneuploïdie est corrélée à un risque de récurrence et de métastases. Lanza et al. [201] ont souligné la valeur pronostique indépendante de la ploïdie pour la survie globale et sans récurrence pour les tumeurs stades II. Un sous-groupe à risque serait ainsi défini et des implications thérapeutiques pourraient avoir lieu.

###### 9-4-2-2 La mutation somatique de la protéine P53 :

Le gène P53 localisé en 17p13 est un anti-oncogène qui joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire, dans la réparation des lésions de l'ADN, est dans l'apoptose. Le gène P53 est muté dans 50% à 70% des cancers colorectaux. Cependant, la valeur pronostique péjorative des mutations du gène P53 est controversée, certains auteurs lui reconnaissent une valeur pronostique péjorative indépendante [202,203]. Alors que d'autres en font un critère évolutif péjoratif dépendant du

111

stade [204,205]. Certains montrent même un pronostic meilleur en cas de mutation du gène P53 [206, 207]. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces discordances :

- beaucoup d'études ont été réalisées sur des effectifs relativement faibles, et pèchent ainsi par manque de puissance statistique ;
- les techniques utilisées dans l'étude du statut du gène P53 diffèrent d'une étude à une autre. Certaines études emploient l'immunohistochimie et d'autres utilisent le séquençage de l'ADN. Chacune de ces deux techniques a ses limites ;
- Les populations de malades incluses dans ces études n'ont pas reçu les mêmes traitements (chirurgie seule ou chirurgie associée à une chimiothérapie et/ou radiothérapie).

###### 9-4-2-3 L'instabilité des locus microsatellites :

Le phénotype MSI (+) des tumeurs colorectales est considéré un facteur pronostique indépendant, notamment du stade. Ainsi, le phénotype MSI (+) est associé à une meilleure survie globale ou sans

récidive par rapport aux tumeurs colorectales avec phénotype MSI (-). Le bénéfice de survie associé au statut MSI (+) serait dépendant de la présence ou non de mutations de certains gènes cibles du système MMR. Il s'agit notamment de présence de la mutation du gène TGEBR2, observée chez les 2/3 des patients ayant le statut MSI(+) qui serait corrélée à une meilleure survie. La réduction du risque de décès ou de récidive associée au statut MSI(+) peut être estimée entre 30% et 70% selon les études [208-209, 210, 211-212]. La survie sans récidive à 3 ans atteignant 90% dans certaines études [213,214]. L'effet favorable du statut MSI (+) est particulièrement net en cas de cancer colorectal stade III. Il est moins marqué en cas de cancer colorectal stade II. On explique essentiellement l'effet favorable du statut MSI(+) par le fait que l'instabilité génétique des cellules tumorales les rendrait plus sensibles à l'apoptose par accumulation de mutations de gènes requis pour la croissance cellulaire [215].

#### 9-4-2-3 Le gène K-Ras (Kirsten Ras) :

La valeur pronostique des mutations de l'oncogène K-Ras est controversée. Plusieurs études [216, 217-218, 219-220] ont montré que la présence des mutations du gène K-Ras étaient associées à une survie moindre ou un risque plus élevé de récidive tumorale. Par contre, d'autres études n'ont pas observé d'effet péjoratif des mutations du gène K-Ras sur la survie ou la récidive [221-222, 223-224], notamment dans le cancer colorectal de stade II. Une étude a même suggéré une survie plus longue en cas de mutation touchant à la fois les codons 12 et 13 [225].

Ces discordances peuvent être mises sur le compte de la faiblesse des effectifs des études et d'un effet péjoratif plus au moins marqué de tel ou tel type de mutations. En outre, de nombreux essais thérapeutiques randomisés publiés ces dernières années montrent que la présence ou l'absence des mutations du gène K-Ras permettent de prédire la sensibilité ou non à la chimiothérapie. Ainsi, les patients porteurs d'un gène K-Ras non muté (sauvage) répondent beaucoup mieux à la chimiothérapie que les patients porteurs du gène K-Ras muté. C'est le cas de l'étude Cristal [152], et l'étude Cariote.

#### 9-4-2-4 Thymidilate synthase (TS) :

L'inhibition prononcée et prolongée de la synthèse de l'ADN par inhibition de la synthèse de la thymidilate synthase représente le principal mécanisme d'action du 5-FU. La valeur pronostique péjorative de la surexpression de la thymidilate synthase par les cellules tumorales colorectales a été mise en évidence par Jonhston et al [226] sur une série de 294 cas de cancer du rectum de stade II ayant bénéficié d'une chirurgie seule. Ainsi, une surexpression de cette enzyme était associée à un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans de 40% pour les patients ayant des taux élevés de l'enzyme contre 60% pour les patients ayant un taux bas de l'enzyme.

La thymidilate synthétase serait par ailleurs un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie. Jonhston et al. [226] ont montré pour un sous groupe de malades avec un cancer rectal stade III, une meilleure réponse à la chimiothérapie pour les taux élevés de Thymidilate synthétase.

D'autres études avec des approches méthodologiques différentes ont également rapporté une valeur

112

pronostique péjorative pour des taux élevés de ST, mais une non réponse aux traitements [227, 228].

D'autres altérations moléculaires auraient également une valeur pronostique péjorative indépendante sur la survie globale, ou sans rechute des cancers colorectaux, il s'agit de :

- L'inactivation du gène suppresseur de tumeur P16, qui se fait essentiellement par hyperméthylation.
- Les pertes alléliques : la perte du bras 18p, la perte du bras 18Q, la perte du bras 17p.

### 10- PRÉVENTION ET DÉPISTAGE :

La prévention du cancer colorectal est un problème d'actualité. Il s'agit d'une maladie redoutée, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter du fait, d'une part du vieillissement des populations, d'autre part le rôle favorisant de facteurs liés à l'environnement, notamment l'alimentation. Bien que des progrès diagnostiques et thérapeutiques importants aient été réalisés, on ne guérit actuellement qu'un cancer colorectal sur deux. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention.

### **10-1 La prévention primaire :**

Elle consiste à agir sur les causes du cancer pour prévenir son apparition. C'est la stratégie à privilégier chaque fois que les causes du cancer sont connues. Malheureusement, comme pour beaucoup de cancers, les connaissances sur les causes du cancer colorectal sont encore insuffisantes, on connaît seulement les grandes lignes d'un comportement alimentaire permettant de diminuer le risque et dont l'intérêt dépasse cette pathologie. On peut recommander de ne pas fumer, de ne pas boire de l'alcool, de manger beaucoup de légumes et fruits, d'éviter les excès alimentaires et d'avoir une activité physique dans le cadre de son travail et ses loisirs. On ne dispose pas encore de données pertinentes permettant de préciser l'effet de ces mesures. Il est probable que ces mesures diminuent d'au moins un tiers le risque de cancer colorectal. Il reste à identifier dans notre patrimoine génétique ce qui fait que les individus sont plus au moins sensibles à tel facteur favorisant ou tel facteur protecteur.

### **10-2 La prévention secondaire et le dépistage:**

La prévention secondaire consiste à détecter précocement le cancer à un stade curable et les états précancéreux. A cours terme, et tant que l'état actuel des connaissances ne permettra pas de définir une politique de prévention primaire, la prévention secondaire et le dépistage sont les seuls moyens de réduire la mortalité et la morbidité liées au cancer colorectal.

Le dépistage du cancer colorectal peut s'adresser à trois catégories de sujets :

#### **10-2-1 Le dépistage dans les groupes à risque moyen (dépistage de masse) :**

10-2-1-1 Définition et objectif d'un dépistage de masse pour le cancer colorectal :

Le cancer colorectal est l'un des cancers, avec ceux du sein et du col de l'utérus, pour lequel il est recommandé la mise en place d'un programme de dépistage de masse dans les pays occidentaux. L'objectif du dépistage de masse d'un cancer est de diminuer au niveau de la population le taux de mortalité par ce cancer en identifiant dans une population apparemment indemne, les sujets atteints d'un cancer à stade curable ou d'une lésion précancéreuse. Dans les pays occidentaux, où ce dépistage a été effectué, il a été prouvé, qu'il est possible de diminuer de 15 à 20% la mortalité par cancer colorectal, en faisant un test de recherche de saignement occulte dans les selles. Pour qu'un dépistage de masse soit utile en termes de santé publique, le cancer dépisté doit remplir un certain nombre de conditions : tumeur fréquente, grave, curable à stade précoce et pour laquelle un test de dépistage est disponible. Le cancer colorectal remplit toutes ces conditions du moins dans les pays riches où l'incidence de ce cancer est particulièrement élevée.

Le dépistage de masse concerne tous les sujets à risque moyen de cancer colorectal, qui sont en occident, les sujets de plus de 50 ans (entre 50 et 75 ans), asymptomatiques, non demandeurs d'exams complémentaires, sans antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal. En effet, la très grande majorité des cancers colorectaux survient chez les sujets de plus de 50 ans ne présentant pas de facteur de risque identifié. En occident, le risque moyen de voir se développer un cancer colorectal avant 74 ans

113

est élevé (environ 3,5%) [229].

Le dépistage de masse organisé, pour qu'il soit efficace en termes de santé publique, il doit concerner 50% à 60% de la population ciblée [229]. Il a pour objectif de détecter les 50 sujets atteints de cancer encore asymptomatique parmi les 10000 dépistés.

10-2-1-2 Les méthodes de dépistage de masse dans le cancer colorectal :

Les méthodes de dépistage de masse doivent faire appel un test de dépistage simple, efficace, anodin, peu onéreux, très spécifique et ayant une acceptabilité élevée. Le dépistage de masse par endoscopie digestive basse (coloscopie et rectosigmoïdoscopie) est séduisant, car il conjugue une excellente sensibilité et spécificité. Cependant, les complications potentielles graves (perforation et hémorragies), même rares (1 cas/1000), sont à prendre en considération dans une population asymptomatique. En outre, l'acceptabilité de l'endoscopie digestive basse est faible, et le coût d'une telle action serait très

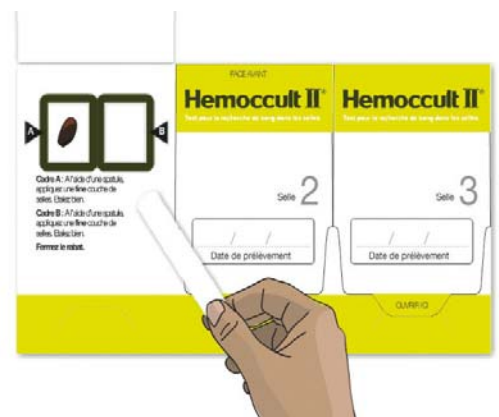
élevé. Ainsi, ni la coloscopie en première intention, ni la rectosigmoïdoscopie souple qui n'explore que partiellement le côlon, ne peuvent satisfaire aux critères d'innocuité, d'acceptabilité et de coût.

La coloscopie virtuelle, méthode d'imagerie par tomographie compturisée qui requiert une préparation comparable à celle de la coloscopie standard, outre son inconfort, elle implique une irradiation et ne permet pas de procéder à des biopsies ou des polypectomies. Enfin, son niveau de performances est fortement dépendant de l'examineur. Sa place dans le dépistage de masse du cancer colorectal reste à définir, notamment en terme de rapport coût /bénéfice, vu qu'un nombre important de patients devront ensuite avoir une coloscopie standard pour effectuer la résection des lésions identifiées.

La recherche du sang occulte dans les selles est actuellement la méthode de référence pour le dépistage de masse du cancer colorectal. Le principe de ce test est de mettre en évidence, la présence dans les selles de sang ou de ses dérivés. Deux principaux types de test existent : les tests au gaïac qui révèlent l'activité peroxydase de l'hémoglobine dans les selles, et les tests immunologiques qui utilisent des anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre l'hémoglobine humaine. Ces derniers ont une sensibilité souvent meilleure que les tests au gaïac mais ils présentent l'inconvénient d'être moins spécifiques et plus onéreux. Les tests au gaïac ne sont pas, contrairement aux tests immunologiques spécifiques de l'hémoglobine humaine.

### 10-2-1-3 Le test Hemocult® II :

Le test Hemocult II® est actuellement le test recommandé dans le cadre du dépistage de masse organisé, car c'est le test qui était le mieux évalué et qui remplit les critères requis pour un test de dépistage de masse (simple, peu coûteux, indolore, reproductible, fiable et validé). Il est constitué d'un papier réactif imprégné de gaïac situé dans une petite plaquette en carton. Le sujet prélève et applique lui-même sur le disque de papier un petit fragment de selle fraîchement émise au moyen d'une spatule fournie avec la plaquette. Pour améliorer la qualité du test, il est recommandé de faire 2 prélèvements par selle sur 3 selles consécutives. La lecture se fait après adjonction de solution alcoolique d'eau oxygénée sur le papier réactif. Le test est considéré positif si une coloration bleue apparaît en moins d'une minute. En cas de test positif une coloscopie doit être réalisée. Dans le cadre du dépistage de masse organisé, la lecture des tests doit impérativement être centralisée afin d'augmenter la qualité des résultats et de minimiser les erreurs d'interprétation. Lorsque le test Hemocult® II est réalisé sans régime alimentaire et lu sans réhydratation, le taux de positivité dans la population de plus de 50 ans est en moyenne de 2% [230]. Sa sensibilité se situe entre 50% et 60% pour détecter un cancer [231-232] et de 19% à 20% pour détecter des adénomes de 1cm à 2 cm, et entre 33 et 75% pour les adénomes de plus 2cm [233-234]. Lorsque la lecture est faite sans réhydratation, sa spécificité est de 98% à 99% et sa valeur prédictive positive est voisine de 10% pour le cancer



114

et de 30% pour les adénomes [235].

### 10-2-1-4 Les études d'évaluation de l'efficacité du dépistage de masse par recherche du sang occulte dans les selles :

L'évaluation de l'efficacité du dépistage par recherche du sang occulte dans les selles a été faite sur des populations de volontaires (études cas témoins) comme première approche, puis, plus récemment au sein de population générales. Parmi les études randomisées faites sur de volontaires on citera l'étude américaine « Minnesota Colon Cancer Control Study » qui a débuté en 1975 [236]. Il s'agit d'une étude contrôlée, réalisée dans le Minnesota, elle a inclus 46551 volontaires âgés entre 50 ans et 80 ans randomisés au début de l'étude en 3 groupes : groupe Hemocult® II annuel, groupe Hemocult II® tous les 2 ans et groupe témoin. Après 13 ans de suivi, cette étude a obtenu une réduction significative de 33% de la mortalité par cancer colorectal chez les sujets dépistés annuellement par rapport aux témoins. Cette

réduction n'était que de 6% (non significative), en cas de dépistage biennal. Après 18 ans de suivi, la réduction de la mortalité était significative après dépistage annuel ou biennal avec une réduction de la mortalité de 33% dans le groupe dépisté annuellement et 21% dans le groupe dépisté tous les 2 ans par rapport au groupe témoins. En outre, cette étude a constaté après 18 ans de suivi, une réduction de l'incidence des cancers colorectaux de 20% et 17% dans les groupes ayant bénéficié respectivement du dépistage annuel et biennal grâce à une détection et résection précoce des adénomes.

Des études européennes contrôlées faites cette fois-ci sur des populations et non pas sur des volontaires. Il s'agit de : l'étude suédoise entamée en 1981 [237] ; l'étude danoise débutée en 1986, réalisée dans la région de Funen [238,239]; l'étude anglaise débutée en 1982, réalisée dans la région de Nottingham [240-241] ; l'étude française entamée en 1988 dans le département de la Bourgogne [242].

Une méta-analyse incluant les trois premières études citées a été publiée [243,244]. L'analyse poolée montre une réduction de 16% du risque de décès par cancer colorectal en cas de dépistage par rapport à la population non dépistée. Cependant, contrairement à l'étude américaine, il n'a pas été observé de réduction de l'incidence de cancers colorectaux.

### **10-2-2 Le dépistage dans les groupes à risque élevé :**

Les sujets à risque élevé sont les individus aux antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal sporadique, ainsi que ceux aux antécédents de colite inflammatoire.

**a-** Un antécédent familial de cancer colorectal avant l'âge de 60 ans chez un apparenté du premier degré augmente le risque de cancer colorectal d'un facteur de 2 à 3 [229]. Ce risque augmente d'un facteur de 8 [257] si les deux parents au premier degré sont atteints. Ainsi, chez 15% à 20% des patients atteints d'un cancer colorectal, on retrouve de tels antécédents [245]. L'attitude actuelle est de proposer une première coloscopie vers l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du cas index au moment du diagnostic. Si la coloscopie est normale, elle sera renouvelée tous les 5 ans.

**b-** Un antécédent personnel de cancer colorectal ou d'un adénome à haut risque de dégénérescence (adénome > 1 cm et/ou composante villositaire) augmente le risque d'un facteur de 3 à 4 [229]. Les sujets ayant présenté un ou plusieurs polypes adénomateux de moins de 10 mm de diamètre ont un risque comparable à l'ensemble de la population. L'attitude actuelle est de proposer après résection des polypes une coloscopie à 3 ans, et si elle est normale, elle sera répétée tous les 5 ans.

**c-** Un antécédent personnel de colite inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn colique) dans sa forme étendue (pancolite) et ancienne, expose à un risque moyen de développer un cancer colorectal de 6% à 10% à l'âge de 74 ans [229]. Ce risque justifie une surveillance endoscopique avec biopsies multiples et étagées tous les 2 ans à partir de 15 ans d'évolution de la maladie.

115

### **10-2-3 Le dépistage dans les groupes à risque très élevé :**

Il concerne les formes familiales à transmission autosomique dominante. Il s'agit de :

- Le syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC).
- Le syndrome de Polyposis Familiale adénomateuse (PAF).

Tous les malades chez qui le diagnostic de l'une de ces 2 maladies est suspectée, doivent bénéficier d'une consultation génétique dans le but de confirmer ou d'infirmer le diagnostic sur le recueil et la validation des antécédents personnels et familiaux, de poser ou non l'indication d'une analyse moléculaire, et d'identifier les apparentés à risque nécessitant une surveillance médicale.

**a-** En cas de HNPCC, lorsque la mutation causale d'un gène MMR a été mise en évidence dans la famille à partir d'un sujet atteint, sa recherche peut être proposée aux apparentés à risque, et particulièrement aux

frères, aux sœurs, aux enfants dont le risque théorique est de 50%. Cette analyse génétique permet de codifier la surveillance en la proposant uniquement aux sujets porteurs de la mutation génétique et en dispensant les sujets non porteurs de la mutation génétique. Lorsque la mutation n'a pas été identifiée, il convient de proposer cette surveillance à tous les apparentés dont le risque théorique est élevé. Les analyses génétiques réalisées chez les apparentés asymptomatiques s'effectuent dans un cadre réglementaire. Le syndrome HNPCC touchant dans l'immense majorité des cas l'adulte, ces analyses « présymptomatiques » sont réservées contrairement au syndrome de la PAF aux sujets majeurs. Elles sont réalisées dans des structures de génétiques agréées.

Chez les apparentés à risque, le consortium international sur le syndrome de HNPCC recommande de réaliser à partir de l'âge de 20 à 25 ans, une coloscopie complète tous les 2 ans. A l'issue de chaque coloscopie, il est recommandé de compléter l'examen en utilisant une coloration vitale à l'indigo carmin, qui améliore la détection des petits adénomes et les adénomes plans. Chez la femme à risque, il est également recommandé de réaliser un dépistage annuel du cancer de l'utérus à partir de l'âge de 30 ans par échographie transvaginale ou par hystérocopie souple avec frottis aspiratif. Le consensus n'est pas clair concernant la surveillance des autres organes. La mise en place d'autres dépistages posera au sein des familles la question du rapport bénéfice médical/ lourdeur du suivi, compte tenu du risque beaucoup plus faible de la survenue d'autres tumeurs. On peut proposer une gastroscopie en même temps que la coloscopie, et une échographie pelvienne annuelle.

**b-** En cas de syndrome de la PAF, l'identification la mutation constitutionnelle délétère du gène APC chez le sujet atteint de cancer colorectal permet de réaliser un dépistage familial et seul les sujet porteurs de la mutation délétère devront être surveillés. Si la mutation n'est pas mise en évidence chez le probant, c'est qui est le cas chez 5 % des familles présentant une PAF classique, la surveillance sera proposée à l'ensemble des apparentés dont le risque théorique d'avoir hérité du terrain génétique de la PAF est de 50% pour chacun des apparenté au premier degré. La surveillance se fait par endoscopie digestive basse (rectosigmoïdoscopie) annuelle depuis l'âge de 10 à 12 ans jusqu'à l'âge de 40-45 ans ou l'expressivité du cancer est voisine de 1. La surveillance endoscopique duodénale est réalisée à partir de l'âge de 20 ans à un rythme pouvant varier de tous les 6 mois à tous les 3 ans en fonction du risque de transformation carcinomateuse des lésions duodénales. La chirurgie prophylactique colique est habituellement réalisée vers l'âge de 20 ans mais parfois avant si nécessaire. Cette chirurgie sera préférentiellement une coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale qui seule peut éviter l'évolution maligne.

# PARTIE PRATIQUE

## MATERIEL ET METHODES



## **1- Introduction :**

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés. Néanmoins, cette incidence est en constante croissance comme le prouve l'évolution de l'incidence de ce cancer dans la wilaya de Sétif qui a quadruplée en deux décennies. Ainsi, selon le registre des cancers de cette wilaya du pays, l'incidence standardisée du cancer colorectal est passée de 2,7 cas/100000 habitants en 1986 à 10 cas/100000 habitants en 2008 pour les deux sexes confondus. Il est devenu le premier cancer digestif, surclassant le cancer de l'estomac, et compte parmi les cancers les plus fréquents chez les deux sexes. Beaucoup d'études dont le monde sont dédiées à ce cancer. En Algérie, de plus en plus de travaux sont consacrés au cancer colorectal destinés à améliorer les pratiques médicales aussi bien sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique. C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail dont l'objectif essentiel **est l'étude des aspects épidémiologiques, nutritionnels, cliniques, cytopathologiques et thérapeutiques des cancers du côlon, et du rectum, ainsi que leur prise en charge, dans la région des Aurès.**

## **2- LES OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

- 1- déterminer les paramètres épidémiologiques, cliniques et cytopathologiques des cancers colorectaux.
- 2- Étudier les facteurs de risques alimentaires.
- 3- Étudier la survie des patients en fonction des facteurs pronostiques.
- 4- Établir le pronostic des cancers colorectaux dans notre région à travers l'analyse de la morbidité et la mortalité chez les patients inclus dans notre étude.
- 5- Étudier la qualité de prise en charge diagnostique et thérapeutique et le suivi des patients pendant et après le traitement.
- 6- Proposer des recommandations.

## **3- LA MÉTHODOLOGIE :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale qui a porté sur 144 patients porteurs d'un cancer colorectal résidents dans la wilaya de Batna. Cette étude qui a duré cinq ans, est entamée le premier janvier de l'année 2001 et a pris fin le 31 décembre de l'année 2005, avec suivi de quatre ans après la fin de l'étude.

### **3-1 Les critères d'inclusion :**

- les patients atteints d'un cancer primitif du côlon et/ou du rectum.
- Les patients présentant un cancer colique localisé au cæcum, à l'appendice, au côlon ascendant, au côlon transverse, au côlon descendant, au côlon sigmoïde, à la jonction rectosigmoïdienne.
- Les patients présentant un cancer colorectal type adénocarcinome, lymphome malin non hodgkinien, tumeur carcinoïde, leimyosarcome, mélanome malin.
- Les patients qui résident dans la wilaya de Batna au moment de l'étude depuis au moins six mois.

### **3-2 Les critères d'exclusion :**

- Les patients qui présentent un cancer secondaire du côlon et/ou du rectum.
- Les patients qui présentent un cancer du canal anal ;
- Les patients qui résident en dehors de la wilaya de Batna au moment du recrutement.

- Les patients dont la cause de décès est une autre pathologie que le cancer colorectal sont exclus de l'analyse de la survie ;
- les patients qui décèdent prématurément avant ou pendant le traitement, sont exclus de l'analyse comparative de la survie en fonction de l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante et en fonction de la survenue ou non d'une rechute tumorale.
- Les patients qui décèdent d'une pathologie autre que le cancer colorectal, sont exclus de l'étude des modes d'évolution du cancer colorectal.
- Les patients qui décèdent prématurément avant ou pendant le traitement sont exclus de l'étude des rechutes tumorales.
- Les patients qui reçoivent un traitement palliatif (pas de rémission), sont exclus de l'étude des rechutes tumorales.
- Les patients qui ne présentent pas un adénocarcinome classé stade III traités par une chirurgie carcinologique, sont exclus de l'étude de la relation entre l'adjonction ou non de la chimiothérapie adjuvante et le pronostic.
- Les patients qui décèdent prématurément avant pendant le traitement, sont exclus de l'étude des complications post-traitement, secondaires à l'évolution de la tumeur primitive.
- Les patients qui présentent un type de cancer autre que l'adénocarcinome ne sont pas inclus dans l'étude de la relation entre chimiothérapie adjuvante et le pronostic.
- Les patients dont le diagnostic histologique est fait en postopératoire ne sont pas inclus dans l'étude du délai entre diagnostic et traitement chirurgical.

### **3-3 Le recrutement des patients :**

Le recrutement des cas se fait à partir des établissements de santé publics et privés de la wilaya de Batna, mais également dans des établissements sanitaires publics et privés situés dans les différentes wilayas de l'est et du centre du pays.

### **3-4 La source de l'information :**

Les données sont recueillies auprès du patient ou son entourage familial par le biais de l'observation médicale, et des dossiers médicaux des patients.

### **3-5 Les paramètres à étudier :**

#### **3-5-1 Les paramètres épidémiologiques :**

- âge ; le sexe ; le lieu de résidence ;
- les antécédents personnels de cancer colorectal ou d'autres cancers ;
- les antécédents personnels de polype ou de polypose réséqués ou non, de colite inflammatoire type rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ;
- antécédents familiaux de cancer colorectal, d'une forme héréditaire de cancer colorectal.

#### **3-5-2 Les paramètres cliniques :**

- les symptômes et syndromes cliniques, digestifs et généraux, qui révèlent ou surviennent au cours de l'évolution des cancers colorectaux ;
- la répartition des ces signes cliniques en fonction du sexe et de la topographie de la tumeur.

#### **3-5-3 Les paramètres anatomopathologiques :**

- les caractères histologiques de la tumeur maligne colique et rectale.
- la topographie des tumeurs primitives coliques et rectales et sa répartition en fonction du sexe.
- l'étude des ganglions régionaux ;
- l'étude de l'envahissement tumoral des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales à l'examen de la pièce opératoire ;

- la qualité de la résection tumorale ;

118

- la classification anatomopathologique des cancers côlon et du rectum selon la classification pTNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2002 ;

- l'étude de polype(s) et de polypose colorectale ;

- l'étude de colites inflammatoires type rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn.

3-5-4 Les paramètres en rapport avec l'étude de la survie :

- La courbe de survie globale du cancer colorectal, du cancer du côlon et du rectum réalisée selon la méthode de Kaplan Meier.

- L'analyse de la survie en fonction des principaux facteurs pronostiques faite par une analyse univariée après étude de la survie selon la méthode de Kaplan Meier, puis, la comparaison des survies selon le test de Log-rank ( $p < 0,05$ ). Elle est complétée par une étude multivariée par régression selon le modèle de Cox consacrée aux variables dont le taux de signification est inférieur à 5% ( $p < 0,05$ ) en étude univariée.

- les facteurs pronostiques étudiées : l'âge ; le sexe ; le type de cancer (cancer du côlon ou du rectum) ; la topographie du cancer du rectum ; la topographie du cancer du côlon ; le stade TNM de l'adénocarcinome ; le degré de différenciation de l'adénocarcinome ; le contexte chirurgical ; l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante aux adénocarcinomes coliques stade III ; la rechute tumorale.

3-5-5 Les paramètres évolutifs et pronostiques :

- La stadification anatomoclinique selon la classification TNM de l'UICC 2002 des tumeurs colorectales dans leur ensemble, des tumeurs coliques et rectales séparément. Dans notre étude, quand le statut ganglionnaire des tumeurs colorectales non métastatiques n'est pas évaluable Nx (nombre de ganglions examinés inférieur à 12 et le nombre de ganglions envahis 0), la tumeur sera considérée comme un cancer stade III selon la classification TNM de l'UICC de 2002.

Lors de la stadification, on se basera sur l'examen histopathologique de la pièce opératoire, sur les données des examens radiologiques du bilan d'extension et sur l'exploration peropératoire à travers le compte-rendu du protocole opératoire.

- Les modes d'évolution du cancer colorectal. C'est-à-dire : les rémissions, les décès, et les cancers colorectaux évolutifs, recensés à la fin de la phase d'observation de l'étude.

- Les rechutes tumorales dans le cancer du côlon et dans le cancer du rectum, et dans le cancer colorectal dans son ensemble.

- Les différentes formes de rechutes tumorales (récidive locale, extension locorégionale, métastases).

- Les métastases présentes au moment du diagnostic ou qui apparaissent pendant le traitement ou après le traitement dans le cancer du côlon et dans le cancer du rectum.

- Les complications secondaires à la croissance de la tumeur primitive survenues au cours de l'évolution post-traitement dans le cancer du côlon et du rectum.

- La relation entre le contexte chirurgical et le pronostic (décès, rémission et rechutes tumorales) dans le cancer colorectal, dans le cancer du côlon et dans le cancer du rectum.

- La relation entre les indications de la chimiothérapie et le pronostic dans le cancer du côlon.

- La relation entre l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante et le pronostic chez les patients qui présentent un adénocarcinome colique stade III traités par une chirurgie carcinologique.

- la relation entre la radiothérapie et le pronostic dans le cancer du rectum.

3-5-6 Les paramètres en rapport avec la qualité de prise en charge :

- Les examens paracliniques qui permettent de poser ou de retenir le diagnostic de cancer colorectal.

- les examens paracliniques effectués dans le bilan d'extension du cancer du côlon et cancer du rectum.

- Le délai entre l'apparition du ou des premiers symptômes et le diagnostic.

- Le traitement chirurgical :

- Les indications du traitement chirurgical.
- Le contexte du traitement chirurgical (chirurgie en urgence et chirurgie programmée).
- Les techniques chirurgicales employées.
- Les établissements de santé de prise en charge chirurgicale, et leur statut (public ou privé, centre de cancérologie, CHU ou secteur sanitaire).
- Le délai entre diagnostic et traitement chirurgical.
- La chimiothérapie :
  - Les indications de la chimiothérapie.
  - Les protocoles de chimiothérapie curative.
  - Les protocoles de chimiothérapie palliative.
  - Les établissements de santé de prise en charge du traitement par chimiothérapie.
  - Le délai entre chirurgie curative et chimiothérapie adjuvante dans le cancer du côlon.
- La radiothérapie (cancer du rectum) :
  - Les indications de la radiothérapie.
  - Les protocoles de la radiothérapie.
  - Les centres de cancérologie de prise en charge du traitement par radiothérapie.
  - Les délais de la radiothérapie par rapport au diagnostic et au traitement chirurgical.
- La surveillance post-traitement :
  - Les proportions des patients qui bénéficient de surveillance après traitement.
  - Le rythme et la fréquence des contrôles, la durée de la surveillance, les examens paracliniques demandés lors des contrôles.

### 3-5-7 Les paramètres de l'enquête alimentaire :

- L'inclusion des patients dans l'enquête alimentaire est faite sans aucun critère de sélection. L'enquête s'adresse à tous les patients aptes à répondre aux questions, après avoir obtenu leur accord préalable. Au besoin, on sollicite l'aide d'un proche parent partageant le même toit que le patient.
- L'enquête est réalisée chez les patients admis dans différents établissements publics ou privés, avant ou après l'entame du traitement et même au domicile des patients.
- L'enquête alimentaire est effectuée grâce à un questionnaire préalablement établi. Elle concerne les habitudes alimentaires des patients avant la survenue du cancer. Elle porte sur la consommation de différentes variétés d'aliments considérés comme des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer colorectal ou des facteurs favorisant le cancer colorectal :
- L'enquête porte également sur certaines habitudes toxiques comme la consommation du tabac et de l'alcool qui sont également incriminés le développement des cancers colorectaux.
- L'évaluation de la consommation d'un tel ou tel aliment, chez un patient donné est faite sur le nombre de fois où ce produit a été consommé par semaine :
  - la consommation d'aliment donné est fréquente, lorsque le patient mangeait l'aliment tous les jours de la semaine, ou plusieurs jours dans la semaine ;
  - la consommation d'un aliment donné est moyenne, lorsque le patient consommé cet aliment une à deux fois par semaine ;
  - la consommation d'un aliment donné est rare, lorsque le patient mangeait cet aliment une à deux fois par mois ;
  - la consommation d'un aliment donné est très rare, lorsque le patient mangeait cet aliment moins d'une fois par mois ;
  - la consommation d'un aliment donné est nulle, lorsque le patient ne mangeait pas du tout cet aliment.
- Pour ce qui est des habitudes toxiques (tabac et alcool), on précise en cas de consommation de tabac :
  - le type de tabac (tabac à fumer et/ou tabac à chiquer) ;

- le nombre de paquets de cigarettes et/ou de boîtes ou sachets de chiques, consommés par semaine ;  
- le nombre d'années de consommation.

120

Quant à la consommation d'alcool, on précise le rythme de consommation et le nombre d'années de consommation.

### **3-6 Les étapes de l'étude :**

- Première étape :

Rétro-informations sur le cancer du côlon et du rectum dans la wilaya de Batna entre l'année 1996 et 2000, c'est-à-dire, durant les cinq années qui précèdent le début de notre étude.

- Deuxième étape :

Étude épidémiologique, clinique et anatomopathologique des cancers du côlon et du rectum chez les patients inclus dans notre étude sur la base des données de l'observation médicale que nous faisons, et l'étude des dossiers médicaux des patients.

- Troisième étape :

Enquête alimentaire rétrospective descriptive auprès d'un échantillon de patients inclus dans notre étude afin de connaître leurs habitudes alimentaires avant la survenue du cancer.

- Quatrième étape :

Étude et comparaison des protocoles thérapeutiques appliqués aux patients inclus par rapport aux recommandations des sociétés savantes en vigueur au moment de l'étude.

- Cinquième étape :

Étude de l'évolution à court, moyen et long terme (rémission, décès, rechute) chez nos patients.

- Sixième étape :

Étude de la survie des patients inclus.

- Septième étape :

Étude de la prise en charge.

- Huitième étape :

Étude comparative

### **4- LES TECHNIQUES STATISTIQUES :**

-Techniques de statistique descriptive (présentation tabulaire, présentation graphique et réduction des données).

-Test de l'écart réduit pour la comparaison de proportions et de moyennes.

-Test du chi-carré pour la comparaison de proportions.

-Test du chi-carré de Mantel-Haenszel pour le contrôle de différents facteurs de confusion.

- Mesures d'associations épidémiologiques (risque individuel, risque relatif, risque attribuable et fraction étiologique du risque).

- Mesures d'association épidémiologiques pour séries appariées, à savoir l'odds-ratio de --Mc Nemar et son intervalle de confiance à 95 %.

- L'analyse statistique a été faite sur le logiciel Epi Info 2007 et sur le logiciel SPSS15 pour l'analyse statistique de la survie.

## RÉSULTATS

# 1- ÉTUDE DES PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CLINIQUES ET CYTOPATHOLOGIQUES :

## 1- DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

### 1-1 RÉPARTITION PAR ÂGE ET PAR SEXE :

#### 1-1-1 Cancers colorectaux :

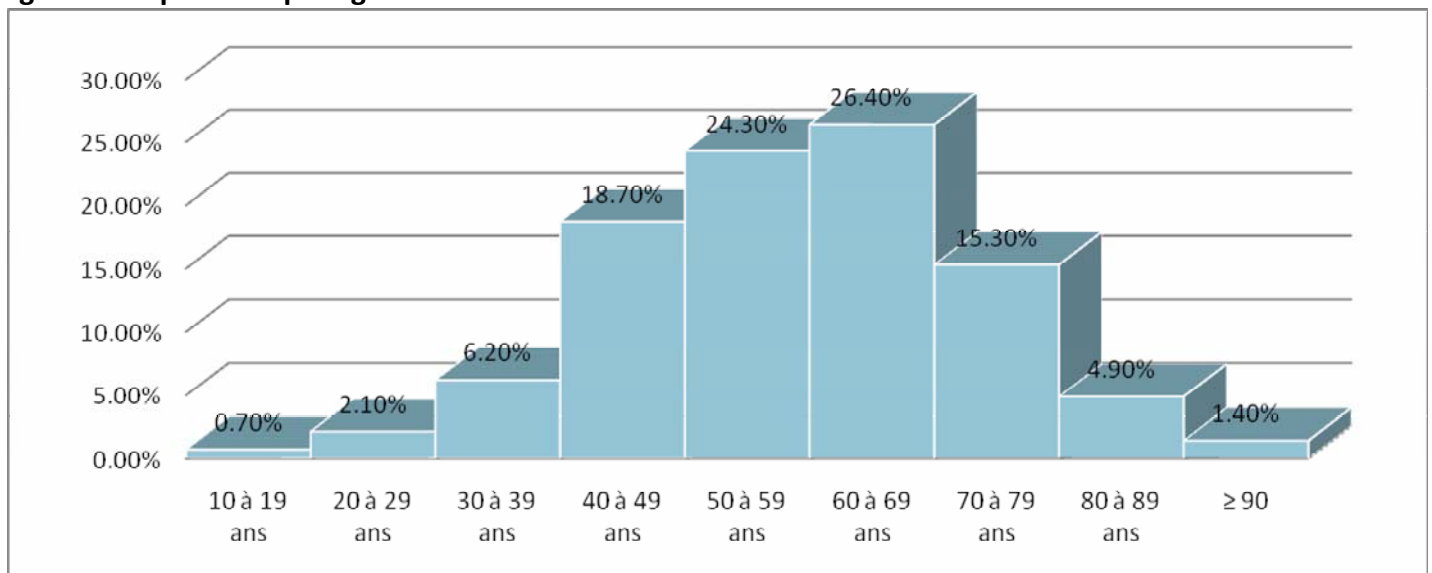
**Tableau 1 : Répartition par âge et par sexe des cancers colorectaux.**

Les tranches d'âges	Féminin		Masculin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
10 à 19 ans	0	00,0%	1	1,3%	1	0,7%
20 à 29 ans	2	2,9%	1	1,3%	3	2,1%
30 à 39 ans	6	8,6%	3	4,1%	9	6,2%
40 à 49 ans	15	21,4%	12	16,2%	27	18,7%
50 à 59 ans	17	24,3%	18	24,3%	35	24,3%
<b>60 à 69 ans</b>	<b>19</b>	<b>27,1%</b>	<b>19</b>	<b>25,7%</b>	<b>38</b>	<b>26,4%</b>
70 à 79 ans	6	8,6%	16	21,6%	22	15,3%
80 à 89 ans	4	5,7%	3	4,1%	7	4,9%
≥ 90 ans	1	1,4%	1	1,3%	2	1,4%
Total	70	100%	74	100%	144	100%

\*- Dans notre série :

- le pic de fréquence des cancers colorectaux se situe entre 60 ans 69 ans ;
- la moyenne d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus est **57,52 ± 14,42** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic pour le sexe masculin est **58,82 ± 14,36** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic pour le sexe féminin est **56,14 ± 14,46** ;
- les extrêmes d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus sont : 16 ans pour le plus jeune patient et 100 pour le patient le plus âgé ;
- les extrêmes d'âge pour le sexe masculin : 16 ans le plus jeune patient et 92 ans le patient le plus âgé ;
- les extrêmes d'âge pour le sexe féminin : 26 ans la plus jeune patiente et 100 ans la plus âgée.

**Figure 1 : Répartition par âge des cancers colorectaux.**



## 1-1-2 Cancers du côlon :

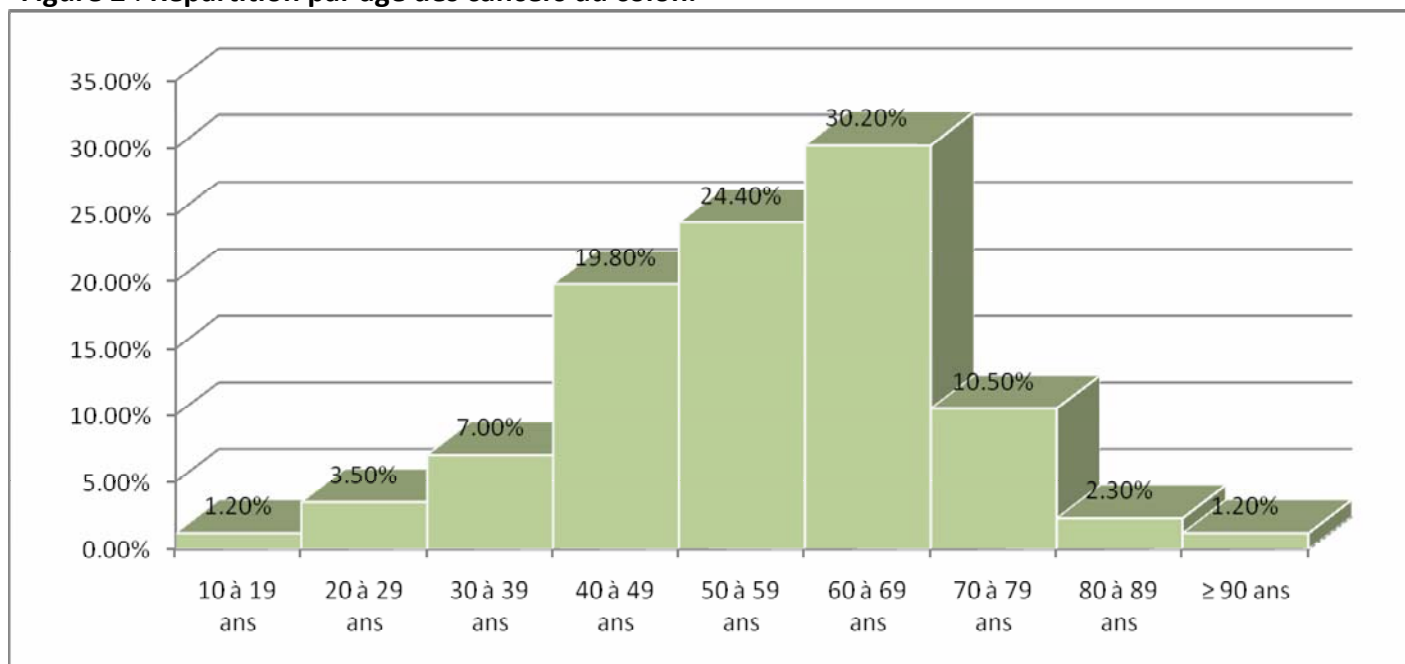
Tableau 2 : Répartition par âge et par sexe des cancers côlon.

Les tranches d'âges	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
10 à 19 ans	1	2,3%	0	00,0%	1	1,2%
20 à 29 ans	1	2,3%	2	4,8%	3	3,5%
30 à 39 ans	3	6,8%	3	7,1%	6	7,0%
40 à 49 ans	8	18,2%	9	21,4%	17	19,8%
50 à 59 ans	9	20,5%	12	28,6%	21	24,4%
60 à 69 ans	<b>13</b>	<b>29,5%</b>	<b>13</b>	<b>31,0%</b>	<b>26</b>	<b>30,2%</b>
70 à 79 ans	8	18,2%	1	2,4%	9	10,5%
80 à 89 ans	1	2,3%	1	2,4%	2	2,3%
≥ 90 ans	0	00,0%	1	2,4%	1	1,2%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série :

- le pic de fréquence du cancer du côlon, pour les deux sexes, se situe entre l'âge de 60 et 69 ans ;
- la moyenne d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus est **55,38 ans ± 14,55 ans** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic chez les hommes est **56,25 ans ± 15,04** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic chez les femmes est **54,47 ans ± 14,14** ;
- les extrêmes d'âge dans notre série : 16 ans le plus jeune patient et 100 ans le patient le plus âgé ;
- les extrêmes d'âge pour le sexe masculin sont : 16 ans pour le plus jeune patient et 85 ans pour le plus âgé. Le patient le plus jeune présentait LMNH colique ;
- les extrêmes d'âge pour le sexe féminin : 26 ans la patiente la plus jeune et 100 ans la plus âgée.

Figure 2 : Répartition par âge des cancers du côlon.





### 1-1-3 Cancers du rectum :

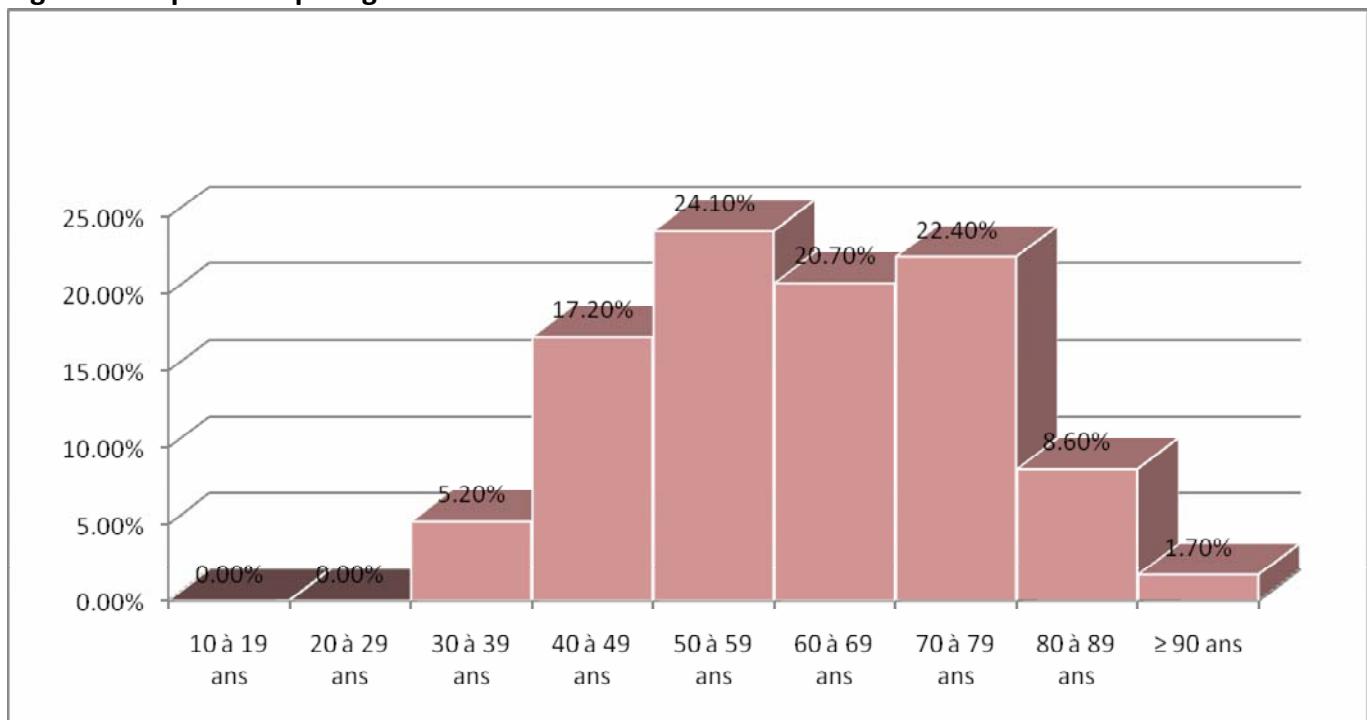
**Tableau 3 : Répartition par âge et par sexe des cancers.**

Les tranches d'âges	féminin		masculin		Total	
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage
10 à 19 ans	0	0,0%	0	0,0%	0	00,0%
20 à 29 ans	0	0,0%	0	0,0%	0	00,0%
30 à 39 ans	3	10,7%	0	0,0%	3	5,2%
40 à 49 ans	6	21,4%	4	13,3%	10	17,2%
<b>50 à 59 ans</b>	<b>5</b>	<b>17,9%</b>	<b>9</b>	<b>30,3%</b>	<b>14</b>	<b>24,1%</b>
60 à 69 ans	6	21,4%	6	20,0%	12	20,7%
70 à 79 ans	5	17,9%	8	26,7%	13	22,4%
80 à 89 ans	3	10,7%	2	6,7%	5	8,6%
≥ 90 ans	0	00,0%	1	1,7%	1	1,7%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

\*-Dans notre série :

- le pic de fréquence du cancer rectum se situe entre 50 ans et 59 ans ;
- la moyenne d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus est **60,74 ans ± 13,96 ans** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic chez les patients de sexe masculin est **62,93 ans ± 13,02 ans** ;
- la moyenne d'âge au diagnostic chez les patients de sexe féminin est **58,39 ans ± 14,78 ans** ;
- les extrêmes d'âge les deux sexes : 34 ans le patient le plus jeune et de 92 ans le patient le plus âgé ;
- les extrêmes d'âge : les hommes sont : 42 ans pour le plus jeune patient et de 92 ans pour le plus âgé ;
- les extrêmes d'âge : les femmes sont : 34 ans pour la plus jeune patiente et de 81 pour la plus âgée ;

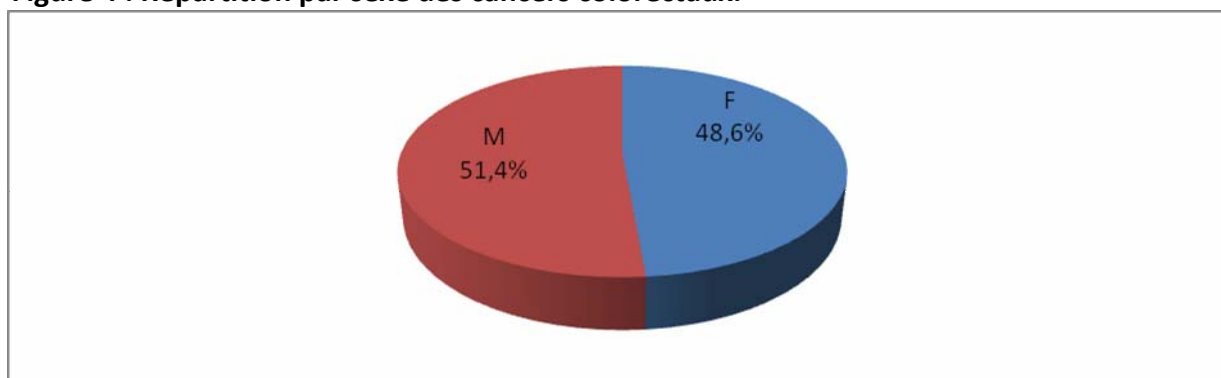
**Figure 3 : Répartition par âge des cancers du rectum.**



**1-2 LA RÉPARTITION PAR SEXE :****1-2 -1 Cancers colorectaux :****Tableau 4 : Répartition par sexe des cancers colorectaux.**

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Féminin	70	48,6%
Masculin	74	51,4%
Total	144	100%

\*- Sex-ratio hommes/femmes = **1,06**

**Figure 4 : Répartition par sexe des cancers colorectaux.****1-2-2 Cancers du côlon :****Tableau 5 : Répartition par sexe des cancers côlon.**

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Féminin	42	48,8%
Masculin	44	51,2%
Total	86	100%

Étude prospective du cancer colorectal 2001-2005 dans la wilaya de Batna.

\*- Le sex-ratio hommes/femmes = **1,04**.

**1-2-3 Cancers du rectum :****Tableau 6 : Répartition par sexe des cancers rectum.**

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Féminin	28	51,7%
Masculin	30	48,3%
Total	58	100%

\*- Sex-ratio hommes/femmes = **1,07**

## I-3 LA RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE LIEU DE RÉSIDENCE :

Tableau 7 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Lieu de résidence	Cancer du côlon		Cancer du rectum		Cancer colorectal	
Aïn Djasser	1	1,2%	1	1,7%	2	1,4%
Aïn Touta	3	5,2%	3	3,5%	6	4,2%
Aïn Yagout	1	1,2%	0	00,0%	1	0,70%
Arris	3	3,5%	4	6,9%	7	4,9%
Barika	8	9,3%	2	3,4%	10	6,9%
<b>Batna</b>	<b>44</b>	<b>51,2%</b>	<b>26</b>	<b>44,8%</b>	<b>70</b>	<b>48,6%</b>
Bouzina	1	1,2%	2	3,4%	3	2,1%
Chomora	1	1,2	0	00,0%	1	0,70%
El Mâader	2	2,3	2	3,4%	4	2,8%
Ichemoul	0	00,0%	2	3,4%	2	1,4%
Merouana	10	11,6%	2	3,4%	12	8,3%
N'gaous	1	1,2%	0	00,0%	1	0,70%
Ras Lâayoune	2	2,3%	6	7,0%	6	4,2%
Seriana	1	1,2%	0	00,0%	1	0,70%
Seguena	0	00,0%	1	1,7%	1	0,70%
Tazoult	6	7,0%	3	5,2%	9	6,2%
Timgad	1	1,2%	2	3,4%	3	2,1%
Teniet El Abed	1	1,2%	2	3,4%	3	2,1%
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>	<b>144</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série, près de la moitié des patients présentant un cancer colorectal, inclus dans l'étude, résident au chef-lieu de la wilaya

**1-4 RÉPARTITION DES PATIENTS PAR ANNÉE D'ÉTUDE :****Tableau 8 : Répartition des patients par année d'étude.**

Année du diagnostic	Cancer du côlon		Cancer du rectum		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
<b>Année 2001</b>	15	17,4%	8	13,8%	23	16%
<b>Année 2002</b>	22	25,6%	6	10,3%	28	19,4%
<b>Année 2003</b>	13	15,1%	11	19%	24	16,7%
<b>Année 2004</b>	16	18,6%	13	20,7%	29	20,1%
<b>Année 2005</b>	20	23,3%	20	34,5%	40	27,8%
<b>Total</b>	86	100%	58	100%	144	100%

\*- L'année 2002 est l'année où on a recruté le plus de patients atteints de cancer du côlon, et l'année 2005 est l'année où on a recruté le plus de patients atteints d'un cancer du rectum.

**1-5 LES ANTÉCÉDENTS :****1-4-1 Cancer du côlon :**

1-4-1-1 Les antécédents personnels :

- Antécédents personnels de cancer colorectal : 1 cas.
- Antécédents personnels de cancers autres que le cancer colorectal : 2 cas.

1-4-1-2 Antécédents familiaux :

- Antécédents familiaux de cancers colorectaux : 10 cas.

**1-5-2 Cancer du rectum :**

1-5-1-1 Les antécédents personnels :

Antécédents personnels de cancer colorectal : 0 cas.

Antécédents personnels de cancers autres que le cancer colorectal : 0 cas.

1-5-1-2 Les antécédents familiaux :

- Antécédents familiaux de cancer colorectal : 3 cas.

## 2- DONNÉES CLINIQUES :

### 2-1 SYMPTÔMES ET SYNDROMES :

#### 2-1-1 Les proportions des différents symptômes et syndromes :

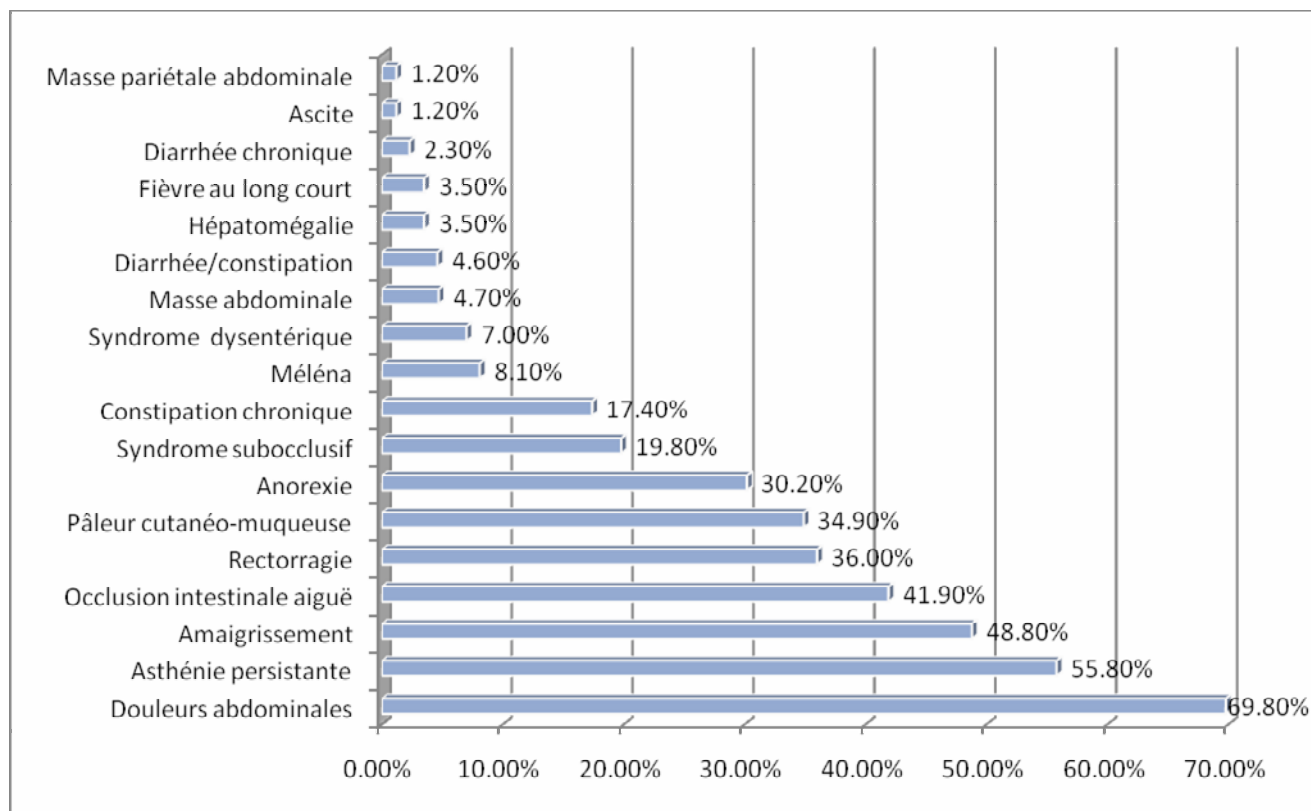
##### 2-1-1-1 Cancer du côlon :

Tableau 9 : Les proportions des différents symptômes et syndromes.

Syndromes et symptômes	Nombre de cas (86 patients)	Pourcentage
Douleurs abdominales	60	69,8%
Asthénie persistante	48	55,8%
Amaigrissement	42	48,8%
Occlusion intestinale aiguë	<b>36</b>	<b>41,9%</b>
Rectorragie	31	36,%
Pâleur cutanéomuqueuse	30	34,9%
Anorexie	26	30,2%
Syndrome subocclusif	17	19,8%
Constipation chronique	15	17,4%
Méléna	7	8,1%
Syndrome dysentérique	6	7,0%
Masse abdominale	4	4,7%
Diarrhée/constipation	4	4,6%
Hépatomégalie	3	3,5%
Fièvre au long court	3	3,5%
Diarrhée chronique	2	2,3%
Ascite	1	1,2%
Masse pariétale abdominale	1	1,2%

\*- Le cancer du côlon est marqué chez l'ensemble des patients par une fréquence particulièrement élevée des formes compliquées, d'une occlusion intestinale aiguë.

Figure 5 : Les proportions des différents symptômes et syndrome. Cancer du côlon



128

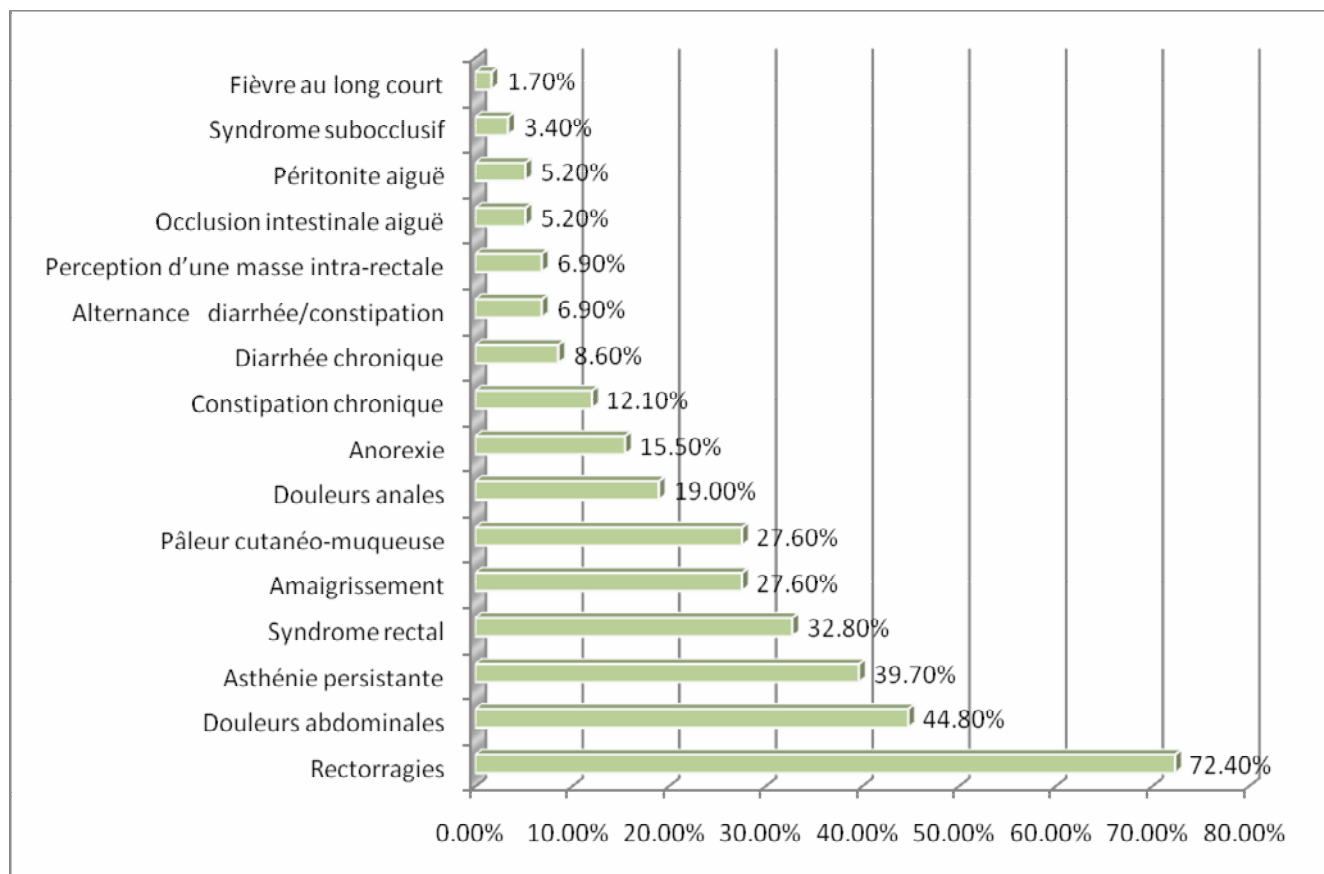
### 2-1-1-2 Cancer du rectum :

**Tableau 10 : Les proportions des différents symptômes et syndromes.**

Symptômes et syndromes	Nombre de cas (59 patients)	Pourcentage
<b>Rectorragies</b>	<b>42</b>	<b>72,4%</b>
<b>Douleurs abdominales</b>	26	44,8%
<b>Asthénie persistante</b>	23	39,7%
<b>Syndrome rectal</b>	19	32,8%
<b>Amaigrissement</b>	16	27,6%
<b>Pâleur cutanéomuqueuse</b>	16	27,6%
<b>Douleurs anales</b>	11	19,0%
<b>Anorexie</b>	9	15,5%
<b>Constipation chronique</b>	7	12,1%
<b>Diarrhée chronique</b>	5	8,6%
<b>Alternance diarrhée/constipation</b>	4	6,9%
<b>Perception d'une masse intra-rectale</b>	4	6,9%
<b>Occlusion intestinale aiguë</b>	3	5,2%
<b>Péritonite aiguë</b>	3	5,2%
<b>Syndrome subocclusif</b>	2	3,4%
<b>Fièvre au long court</b>	1	1,7%

\*- Dans notre série, Le tableau clinique du cancer du rectum est dominé par les rectorragies.

**Figure 6 : Les proportions des différents syndromes et symptômes. Cancer du rectum.**



## 2-1-2 Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de La tumeur :

### 2-1-2-1 Cancer du côlon :

Tableau 11 : Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de La tumeur.

Symptômes et syndromes	Côlon droit (25 tumeurs)		Côlon transverse (6 tumeurs)		Côlon gauche (62 tumeurs)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Douleurs abdominales</b>	18	72%	6	100%	42	67,7%
<b>Asthénie</b>	18	72%	4	66,7%	32	51,6%
<b>Amaigrissement</b>	16	64%	2	33,3%	30	48,4%
<b>Anorexie</b>	11	44%	4	66,7%	20	32,2%
<b>Anémie</b>	<b>14</b>	<b>56%</b>	2	33,3%	17	27,4%
<b>Hémorragies digestives basses</b>	6	24%	1	16,7%	<b>28</b>	<b>45,2%</b>
<b>Occlusion intestinale aiguë</b>	9	36%	2	33,3%	<b>30</b>	<b>48,4%</b>
<b>Syndrome subocclusif</b>	3	12%	1	16,7%	<b>13</b>	<b>21%</b>
<b>Constipation chronique</b>	1	4%	1	16,7%	<b>14</b>	<b>22,6%</b>
<b>Diarrhée chronique</b>	2	8%	0	00,0%	0	00,0%
<b>Alternance diarrhée- constipation</b>	3	12%	1	16,7%	1	1,6%
<b>Masse(s) abdominale(s)</b>	3	12%	1	16,7%	0	00,0%
<b>Hépatomégalie</b>	2	8%	0	00,0%	0	00,0%

\*- Dans notre série, l'anémie est un signe clinique beaucoup plus fréquemment observé dans les localisations droites du cancer du côlon (la différence est significative avec le côlon gauche). Tandis que les localisations gauches sont marquées par une fréquence élevée des cancers coliques compliqués d'occlusion intestinale aiguë.

## 2-1-2-2 Cancers du rectum :

**Tableau 12 : Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de La tumeur.**

Symptômes et syndromes	Bas rectum (26 tumeurs)		Moyen rectum (20 tumeurs)		Haut rectum (12 tumeurs)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Rectorragies	21	80,8%	13	65,0%	8	66,7%
Douleurs abdominales	12	46,2%	9	45,0%	5	41,7%
Asthénie	11	42,3%	8	40,0%	4	33,3%
Syndrome rectal	6	23,1%	9	45,0%	4	33,3%
Amaigrissement	6	23,1%	5	25,0%	5	41,7%
Anémie	8	30,8%	4	20,0%	4	33,3%
Douleurs anales	8	30,8%	3	15,0%	0	00,0%
Anorexie	4	15,4%	4	20,0%	1	8,3%
Constipation chronique	4	15,4%	1	5,0%	2	16,7%
Diarrhée chronique	2	7,7%	2	10,0%	1	8,3%
Alternance diarrhée/constipation	2	7,7%	1	5,0%	1	8,3%
Occlusion intestinale aiguë	1	3,8%	0	00,0%	2	16,7%
Péritonite aiguë	1	3,8%	2	10,0%	0	00,0%

\*- Dans notre série, les rectorragies, signe clinique majeur du cancer du rectum, sont plus fréquemment observées quand la tumeur est localisée au bas rectum, mais la différence est non significative.

## 2-1-3 Répartition des symptômes et syndromes selon le sexe :

### 2-1-3-1 Cancers du côlon :

**Tableau 13 : Répartition des symptômes et syndromes selon le sexe.**

Symptômes et syndromes	Féminin (42 cas)		Masculin (44 cas)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Douleurs abdominale	31	73,8%	29	65,9%
Asthénie persistante	19	45,2%	29	65,9%
Amaigrissement	16	38,1%	26	59,1%
Occlusion intestinale aiguë	21	50,0%	15	34,1%
Hémorragie digestive basse	13	30,9%	20	45,4%
Anémie	11	26,2%	19	43,2%
Anorexie	12	28,6%	14	31,8%
Syndrome subocclusif	9	21,4%	8	18,2%
Constipation chronique	5	11,9%	10	22,7%
Masse abdominale	4	9,5%	1	2,3%
Alternance diarrhée-constipation	2	4,8%	2	4,5%
Hépatomégalie	2	4,8%	1	2,3%
Fièvre au long court	3	7,1%	0	00,0%
Diarrhée chronique	0	00,0%	2	4,5%
Ascite	1	2,4%	0	00,0%

\*- Dans notre série, le cancer du côlon est globalement plus symptomatique chez l'homme que chez la femme.



### 2-1-3-2 Cancer du rectum :

Tableau 14 : Répartition des symptômes et syndromes selon le sexe.

Symptômes et syndrômes	Féminin (28 cas)		Masculin (30 cas)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Rectorragies	20	71,4%	22	73,3%
Douleurs abdominales	11	39,3%	15	50,0%
Asthénie	11	39,3%	12	40,0%
Syndrome rectal	11	39,3%	8	26,7%
Amaigrissement	7	25,0%	9	30,0%
Anémie	7	25,0%	9	30,0%
Douleurs anales	8	28,6%	3	10,0%
Anorexie	6	21,4%	3	10,0%
Constipation chronique	5	17,9%	2	6,7%
Diarrhée chronique	0	00,0%	5	16,7%
Alternance diarrhée/constipation	1	3,6%	3	10,0%
Occlusion intestinale aiguë	1	3,6%	2	6,7%
Péritonite aiguë	1	3,6%	2	6,7%
Syndrome subocclusif	0	00,0%	2	6,7%
Fièvre au long cours	1	3,6%	0	00,0%

\*- Les rectorragies, le maître symptôme dans le cancer du rectum, se voit avec à peu près avec la même fréquence chez les deux sexes dans notre série.

131

## 3- ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

### 3-1 ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR :

#### 3-1-1 Cancer du côlon :

##### 3-1-1-1 Type histologique de la tumeur :

Tableau 15 : Les types histologiques de la tumeur.

Type histologique de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage
Adénocarcinome	81	94,2%
LMNH	2	2,3%
Tumeur carcinoïde	3	3,5%
Total	86	100%

\*- Dans notre série, l'adénocarcinome est le type histologique dominant.

##### 3-1-1-2 Type histologique de l'adénocarcinome :

Tableau 16 : Les types histologiques d'adénocarcinomes.

Type histologique de l'adénocarcinome	Nombre de cas	Pourcentage
Colloïde	2	2,5%
Lieberkühnien	64	79,0%
Non précisé	15	18,5%
Total	81	100%

\*- L'étude cytopathologique montre que le type lieberkühnien est la variété histologique le plus souvent rencontrée.

### 3-1-1-3 Degré de différenciation de l'adénocarcinome :

Tableau 17 : Degré de différenciation des adénocarcinomes.

Degré de différenciation de l'adénocarcinome	Nombre de cas	Pourcentage
Bien différencié	50	61%
Moyennement différencié	10	12,2%
Non précisé	15	18,3%
Peu ou pas différencié	7	7,4%
Total	82	100%

\*- L'étude cytopathologique montre que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus fréquent.

### 3-1-2- Cancer du rectum :

#### 3-1-2-1 Type histologique de la tumeur :

Tableau 18 : Types histologiques de la tumeur.

Type histologique de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage
Adénocarcinome	57	98,3%
Léiomyosarcome	1	1,7%
Total	58	100%

\*- Dans l'immense majorité des cas, le type histologique retrouvé chez nos patients porteurs d'un cancer du rectum est l'adénocarcinome.

132

#### 3- 1-2-2 Type histologique d'adénocarcinome :

Tableau 19 : Types histologiques d'adénocarcinome.

Variété histologique d'adénocarcinome	Nombre de cas	Pourcentage
Colloïde muqueux	3	5,3%
Lieberkühnien	28	49,1%
Non précisé	26	45,6%
Total	57	100%

\*- Dans un nombre important de cas de cancer rectal, le type histologique de l'adénocarcinome n'a pas été précisé.

#### 3-1-2-3 Le degré de différenciation de l'adénocarcinome :

Tableau 20 : Degré de différenciation des adénocarcinomes.

Degré de différenciation de l'adénocarcinome	Nombre de cas	Pourcentage
Adénocarcinome bien différencié	36	63,1%
Adénocarcinome moyennement différencié	8	14%
Adénocarcinome peu ou pas différencié	2	3,5%
Non précisé	11	19,3%
Total	57	100%

\*- L'adénocarcinome bien différencié est le type histologique le plus souvent rencontré.

### 3-2 ÉTUDE DE LA TOPOGRAPHIE DE LA TUMEUR :

#### 3-2-1 Cancers du côlon :

**Tableau 21 : Le siège de la tumeur.**

Siège de la tumeur	Nombre de tumeurs	Pourcentage
angle colique droit	5	5,4%
angle colique gauche	9	9,7%
caecum	10	10,7%
côlon ascendant	7	7,6%
côlon descendant	4	4,3%
<b>Côlon sigmoïde</b>	<b>34</b>	<b>36,6%</b>
Côlon transverse	6	6,4%
Jonction rectosigmoïdienne	15	16,1%
appendice	3	3,2%
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série, le côlon sigmoïde est le site tumoral le plus fréquent.

### 3-2-2 Cancers du rectum :

**Tableau 22 : Le siège de la tumeur.**

Siège de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Bas rectum</b>	<b>26</b>	<b>44,8 %</b>
Moyen rectum	20	34,5%
Haut rectum	12	20,7%
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série, le cancer du rectum se localise le plus souvent au bas rectum.

### 3-3 ÉTUDE DES GANGLIONS :

#### 3-3-1 Cancers du côlon :

##### 3-3-1-1 Nombre de ganglions régionaux examinés :

**Tableau 23 : Le nombre de ganglions régionaux examinés.**

Nombre de ganglions examinés	Nombre de cas	Pourcentage
<b>0</b>	<b>34</b>	<b>44,7%</b>
1	6	7,4%
2	7	8,6%

	3	6	7,4%
	4	7	8,6%
	5	5	6,2%
	6	2	2,5%
	7	1	1,2%
	8	2	2,5%
	10	1	1,2%
	12	1	1,2%
	13	1	1,2%
	17	2	2,5%
	23	1	1,2%
<b>Total</b>	<b>111</b>	<b>76</b>	<b>100%</b>

\*- Dans près de la moitié des cas (48,2%), aucun ganglion n'a été examiné sur les pièces opératoires de nos patients opérés pour cancer du côlon.

134

### 3-3-1-2 Le nombre de ganglions régionaux envahis :

**Tableau 24 : Le nombre de ganglions régionaux envahis.**

Nombre de ganglions envahis	Nombre de cas	Pourcentage
0	59	77,6%
1	7	8,6%
2	3	3,7%
3	2	2,5%
4	1	1,2%
5	2	2,5%
6	1	1,2%
10	1	1,2%
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>

\*- Le nombre total de ganglions envahis, détectés sur les pièces opératoires est en totale discordance avec la gravité du pronostic du cancer du côlon dans notre étude.

### 3-3-2 Cancers du rectum :

#### 3-3-2-1 Nombre de ganglions régionaux examinés :

**Tableau 25 : Nombre de ganglions régionaux examinés.**

Nombre de ganglions examinés	Nombre de cas	Pourcentage
<b>0</b>	<b>24</b>	<b>66,7%</b>

	1	3	7,7%
	2	4	10,3%
	3	1	2,6%
	4	1	2,6%
	8	1	2,6%
	12	1	2,6%
	13	1	2,6%
<b>Total</b>	43	36	100,0%

\*- Dans plus des 2/3 des cas, l'examen histopathologique de la pièce opératoire ne détecte aucun ganglion.

### 3-3-2-2 Nombre de ganglions régionaux envahis :

**Tableau 26 : Nombre de ganglions régionaux envahis.**

Nombre de ganglions envahis	Nombre de cas	Pourcentage
0	34	94,4%
1	1	2,6%
2	1	2,6%
<b>Total</b>	36	100%

\*- Le nombre total de ganglions infiltrés retrouvés sur les pièces opératoires, n'exprime le statut ganglionnaire réel de nos patients.

## 3-4 L'INFILTRATION DES STRUCTURES VASCULO-NERVEUSES PÉRI-TUMORALES :

### 3-4-1 Cancers du côlon :

#### 3-4-1-1 Les embolies endo-vasculaires :

**Tableau 27 : Les embolies endovasculaires.**

Embolies endovasculaire	Nombre de cas	pourcentage
Présence d'embolies endovasculaires	7	9,2%
Absence d'embolies endovasculaires	1	1,3%
<b>Non précisé</b>	<b>68</b>	<b>89,5%</b>
<b>Total</b>	76	100%

#### 3-4-1-2 L'engainement péri-nerveux :

**Tableau 28 : Engainement périnerveux.**

Engainement péri-nerveux	Nombre de cas	Pourcentage
Présence d'engainement péri-nerveux	4	5,3%
Absence d'engainement péri-nerveux	1	1,3%
<b>Non précisé</b>	<b>71</b>	<b>93,4%</b>
<b>Total</b>	76	100%

\*- L'envahissement ou non des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales a rarement fait l'objet d'une analyse de la part des anatomopathologistes dans notre étude.

### 3-4-2 Cancers du rectum :

#### 3-4-2-1 Emboles endovasculaires :

Tableau 29 : Emboles endovasculaires.

Emboles endovasculaires	Nombre de cas	Pourcentage
Présence d'emboles endovasculaires	1	2,8%
Absence d'emboles endovasculaires	1	2,8%
Non précisé	34	94,4%
Total	36	100%

#### 3-4-2-2 Engainement périnerveux :

Tableau 30 : Engainement périnerveux.

Engainement périnerveux	Nombre de cas	Pourcentage
Présence d'engainement périnerveux	2	5,6%
Non précisé	34	94,4%
Total	36	100%

\*- Comme, pour le cancer du côlon, peu d'intérêt a été accordé à l'examen des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales.

136

### 3-5 QUALITÉ DE LA RÉSECTION TUMORALE :

#### 3-5-1 Les tranches de section :

##### 3-5-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 31 : Les tranches de section.

Tranche section	Tranche de section distale		Tranche de section proximale	
Envahie	6	7,9%	2	2,6%
Saine	70	92,1%	74	97,4%
Total	76	100%	76	100%

\*- Dans notre étude, les tranches de section, à la résection étaient saines dans 92,1% des cas dans le cancer le côlon.

##### 3-5-1-2 Cancers du rectum :

Tableau 32 : Les tranches de section.

Tranche de section	Tranche de section proximale		Tranche de section distale	
Saine	33	94,3%	32	91,4%
Envahie	2	5,7%	3	8,6%
Total	35	100%	35	100%

\*- Dans notre étude, les tranches de section, à la résection étaient saines dans 91,4% des cas, dans le du cancer du rectum.

#### 3-5-2 LA MARGE DIGESTIVE DISTALE (cancer du rectum) :

La mesure de la marge de résection distale sur la pièce opératoire a été précisée dans 45,7% des cas.

### 3-5-3 LA MARGE DIGESTIVE CIRCONFÉRENTIELLE (cancer du rectum) :

La mesure de la marge de résection circonférentielle ne figure sur aucun compte-rendu de cytopathologie des pièces opératoires des patients ayant subi la résection du néoplasme primitif.

### 3-6 CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE (pTNM) DE L'UICC 2002 :

#### 3-6-1 Cancers du côlon :

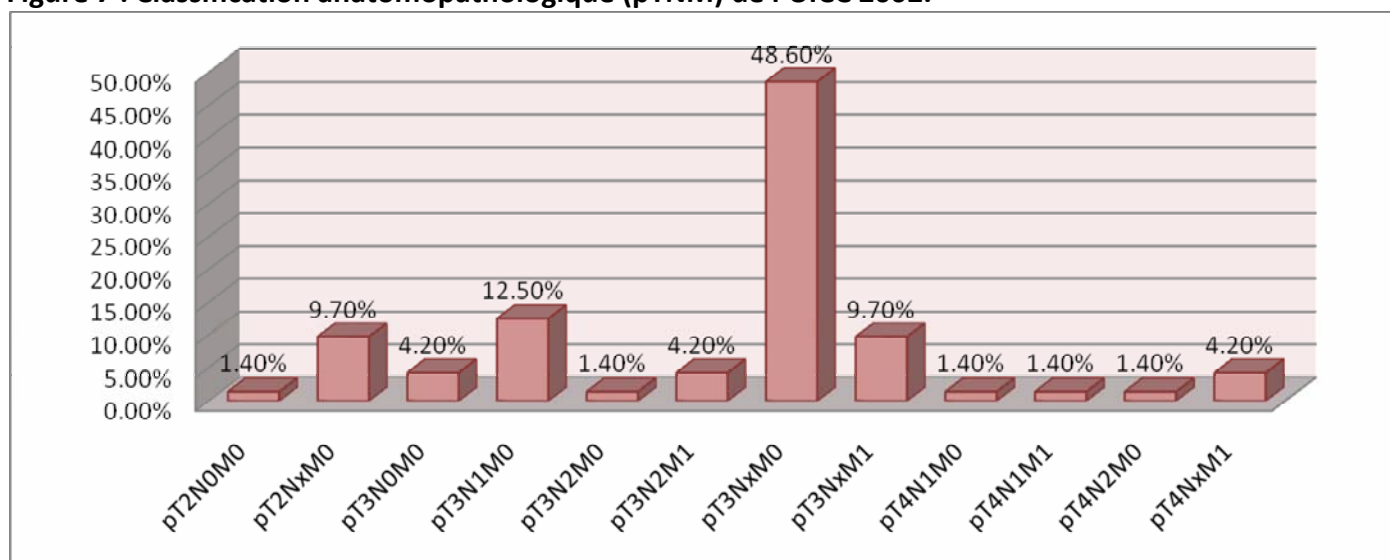
Tableau 33 : Classification anatomopathologique (pTNM) de l'UICC 2002.

Classes PTNM (UICC 2002)	Nombre de cas	Pourcentage
pT2N0M0	1	1,4%
pT2NxM0	7	9,7%
pT3N0M0	3	4,2%
pT3N1M0	9	12,5%
pT3N2M0	1	1,4%
pT3N2M1	3	4,2%
pT3NxM0	<b>35</b>	<b>48,6%</b>
pT3NxM1	7	9,7%
pT4N1M0	1	1,4%
pT4N1M1	1	1,4%
pT4N2M0	1	1,4%
pT4NxM1	3	4,2%
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série de cancer du côlon, **89%** des adénocarcinomes ont au moins une extension trans pariétale, et **72,2%** ont un statut ganglionnaire non évaluable.

137

Figure 7 : Classification anatomopathologique (pTNM) de l'UICC 2002.



#### 3-6-2 Cancers du rectum :

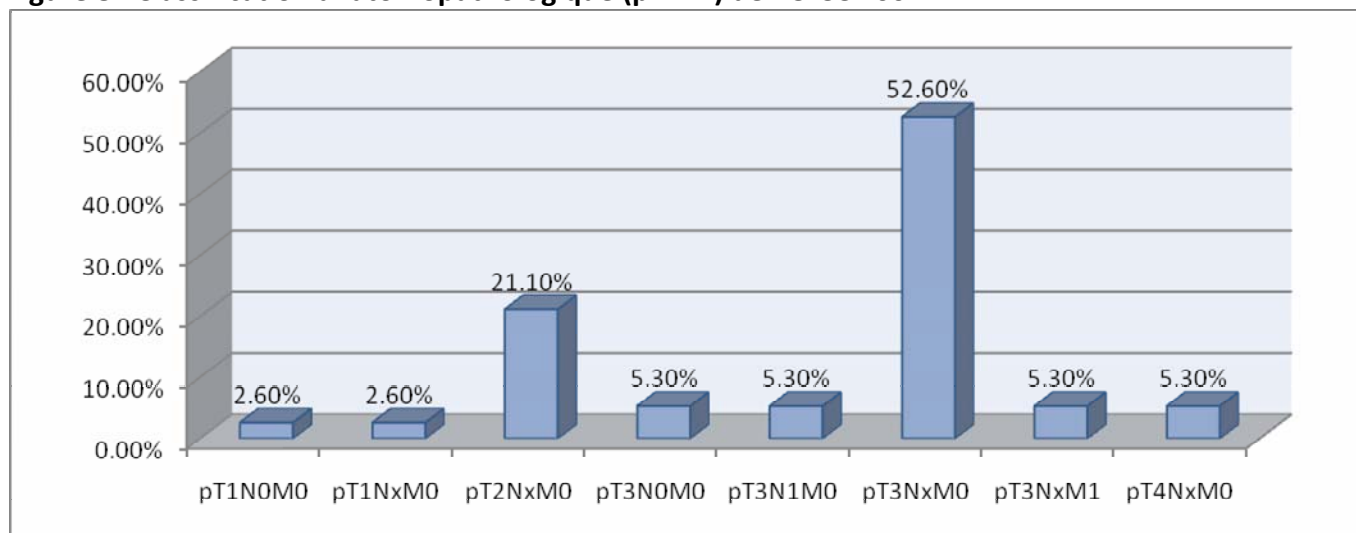
Tableau 34 : Classification anatomopathologique (pTNM) de l'UICC 2002.

Classe pTNM (UICC 2002)	Nombre de cas	Pourcentage
pT1N0M0	1	2,6%

pT1NxM0	1	2,6%
pT2NxM0	8	21,1%
pT3N0M0	2	5,3%
pT3N1M0	2	5,3%
pT3NxM0	<b>20</b>	<b>52,6%</b>
pT3NxM1	2	5,3%
pT4NxM0	2	5,3%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série du cancer du rectum, **73,8%** parmi les adénocarcinomes classés ont au moins une extension panpariétale, et **86,9%** ont un statut ganglionnaire non évaluable.

**Figure 8 : Classification anatomopathologique (pTNM) de l'UICC 2002.**



138

### 3-7 LES POLYPPES ASSOCIÉS :

#### 3-7-1 La proportion des polypes :

##### 3-7-1-1 Cancers du côlon :

**Tableau 35 : La proportion des polypes.**

La proportion des polypes	Nombre de cas	pourcentage
Présence de polypes	8	9,3%
Absence de polypes	13	15,1%
Non précisé	<b>65</b>	<b>75,6%</b>
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série de cancer du côlon, des polypes synchrones sont détectés, dans seulement 9,3% des cas.

##### 3-7-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 36 : La proportion des polypes.**

Détection des polypes	Nombre de cas	Pourcentage
Présence de polypes	7	12,1%
Absence de polypes	8	13,8%
Non précisé	<b>43</b>	<b>74,1%</b>
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>



\*- A l'instar du cancer du côlon, il n'était pas possible de vérifier la présence ou l'absence de polypes synchrones chez la grande majorité des patients.

## II LES FACTEURS DE RISQUES ALIMENTAIRES

### 4 LES RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE ALIMENTAIRE :

#### 4-1 La consommation de légumes :

**Tableau 37 : La répartition de la consommation des légumes.**

Consommation fréquente		Consommation Moyenne		Consommation rare		Consommation très rare		Pas de consommation	
24/78	30,8%	37/78	47,4%	17/78	21,8%	0/78	00,0%	0/78	00,0%

\*- La grande majorité de nos patients ne consommaient pas fréquemment les légumes frais.

#### 4-2 La consommation des fruits frais :

**Tableau 38 : La répartition de la consommation des fruits.**

Consommation fréquente		Consommation Moyenne		Consommation rare		Consommation Très rare		Pas de consommation	
22/78	28,2%	50/78	64,1%	6/78	7,7%	00	00,0%	00	00,0%

\*- Seule, une minorité de patients consommaient quotidiennement ou presque quotidiennement des fruits.

139

#### 4-3 La consommation des viandes :

##### 2-3-1 La consommation des viandes rouges :

**Tableau 39 : La répartition de la consommation des viandes rouges.**

Consommation fréquente		Consommation Moyenne		Consommation rare		Consommation Très rare		Pas consommation	
20/78	25,6%	27/78	34,6%	26/78	33,3%	5/78	6,4%	00	00,0%

\*- Le quart des patients mangeaient de la viande rouge tous les jours ou plusieurs jours dans la semaine.

##### 4-3-2 La consommation de la volaille :

**Tableau 40 : La répartition de la consommation des viandes blanches.**

Consommation fréquente		Consommation Moyenne		Consommation rare		Consommation très rare		Pas consommation	
8/78	10,3%	35/78	44,9%	31/78	39,7%	3/78	3,8%	1/78	1,3%

\*- La grande majorité des patients se répartissent entre une consommation rare et une consommation moyenne de la volaille.

#### 4-3-3 La consommation du poisson et des fruits de mer :

**Tableau 41 : La répartition de la consommation du poisson et des fruits de mer.**

Consommation fréquente		Consommation moyenne		Consommation rare		Consommation très rare		Pas de consommation	
00/78	00,0%	10/78	12,8%	42/78	53,8%	18/78	23,1%	8/68	11,8%

\*- La consommation du poisson est trop faible chez nos patients.

#### 4-4 Consommation du lait et des produits laitiers :

**Tableau 42 : La répartition de la consommation du lait et des produits laitiers.**

Consommation fréquente (lait)		Consommation moyenne (lait)		Consommation rare (lait)		Consommation très rare (lait)		Pas de (lait) Consommation	
62/78	79,5%	4/78	5,1%	8/78	10,3%	1/78	1,3%	3/78	3,8%

\*- La consommation du lait est fréquente. En revanche, la consommation des produits laitiers est rare.

#### 4-5 La consommation des graisses :

##### 2-5-1 La consommation des graisses végétales :

**Tableau 43 : La répartition de la consommation des graisses végétales.**

Consommation fréquente		Consommation moyenne		Consommation rare		Consommation très		Pas de consommation	
77/78	98,7%	0/78	00,0%	0/78	00,0%	0/78	00,0%	1/78	1,3%

\*- La consommation des huiles végétales est fréquente comme huile de cuisson ou d'assaisonnement.

140

##### 4-5-2 La consommation des graisses animales :

**Tableau 44 : La répartition de la consommation des graisses animales.**

Consommation fréquente		Consommation moyenne		Consommation rare		Consommation très rare		Pas de consommation	
7/78	9,0%	23/78	29,5%	30/78	38,5%	5/78	6,4%	12	15,4%

\*- Les graisses séchées et salées est le mode de consommation le plus répandu des graisses animales.

#### 4-6 Les habitudes toxiques :

##### 4-6-1 le tabagisme chronique :

**Tableau 45 : La répartition de la consommation du tabac.**

Consommation du tabac		Tabac à fumer		Tabac à chiquer		Sexe masculin		Sexe féminin	
30/78	38,5%	28/30	93,3%	18/30	60,0%	30/30	100%	00	00,0%

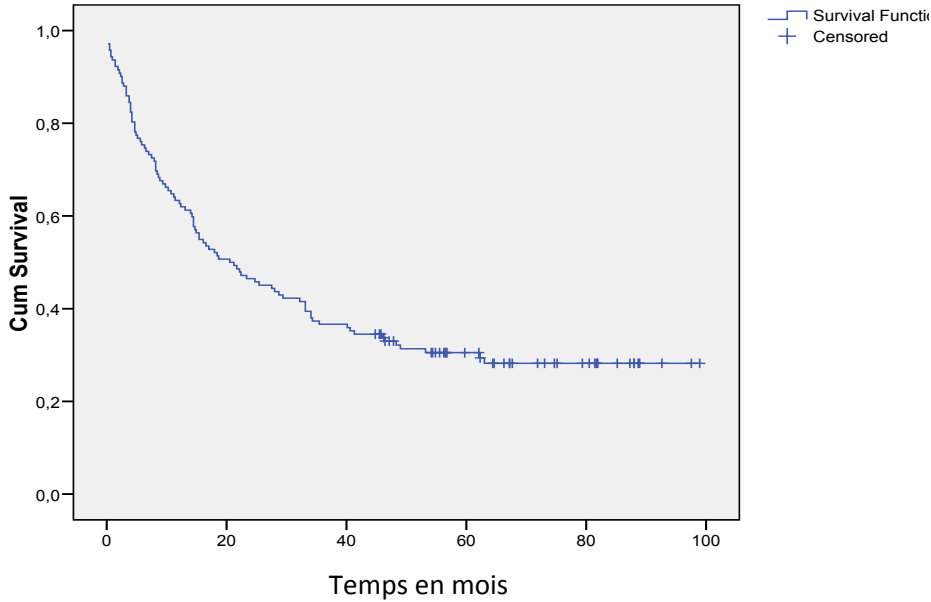
\*- Le tabagisme chronique est retrouvé chez les 3/4 des patients de sexe masculin. Par contre, la consommation d'alcool est très rare.

### III ÉTUDE DE LA SURVIE ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES

#### 5-1 LES COURBES DE SURVIE :

##### 5-1-1 la courbe de survie des cancers colorectaux :

Fig 9 : Survie globale. Cancer colorectal.

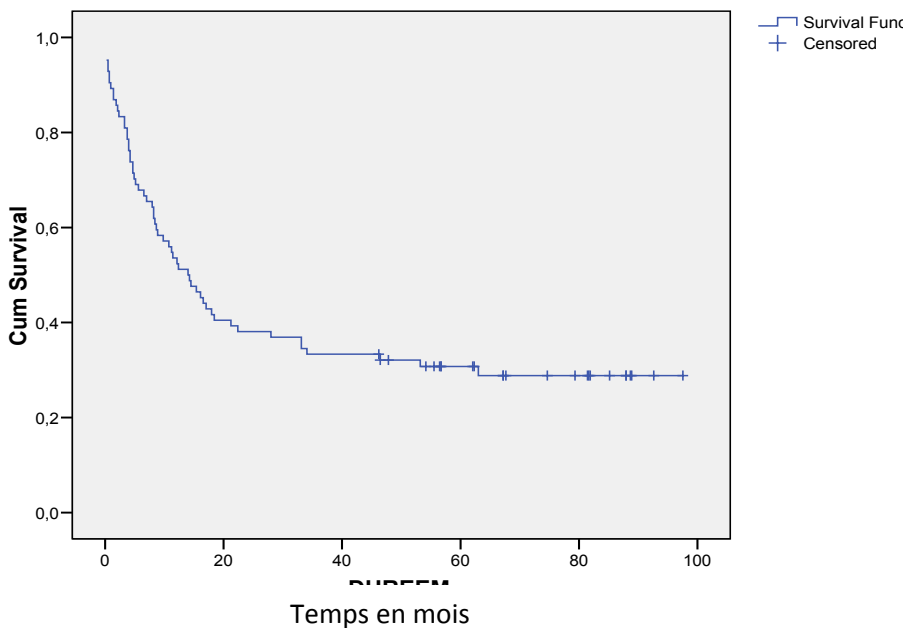


\*- La survie globale des cancers colorectaux dans notre série est faible.

141

##### 5-1-2 la courbe de survie des cancers du côlon :

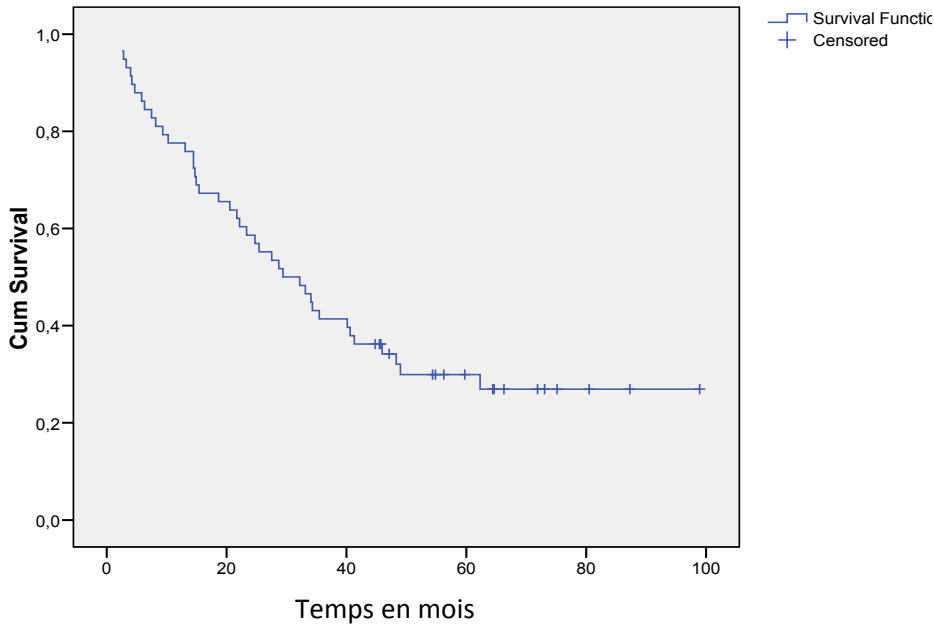
Fig 10: Survie globale. Cancer du côlon.



\*- La survie globale des cancers du côlon dans notre série est faible.

### 5-1-3 La courbe de survie des cancers du rectum :

Fig 11 : Survie globale. Cancer du rectum.

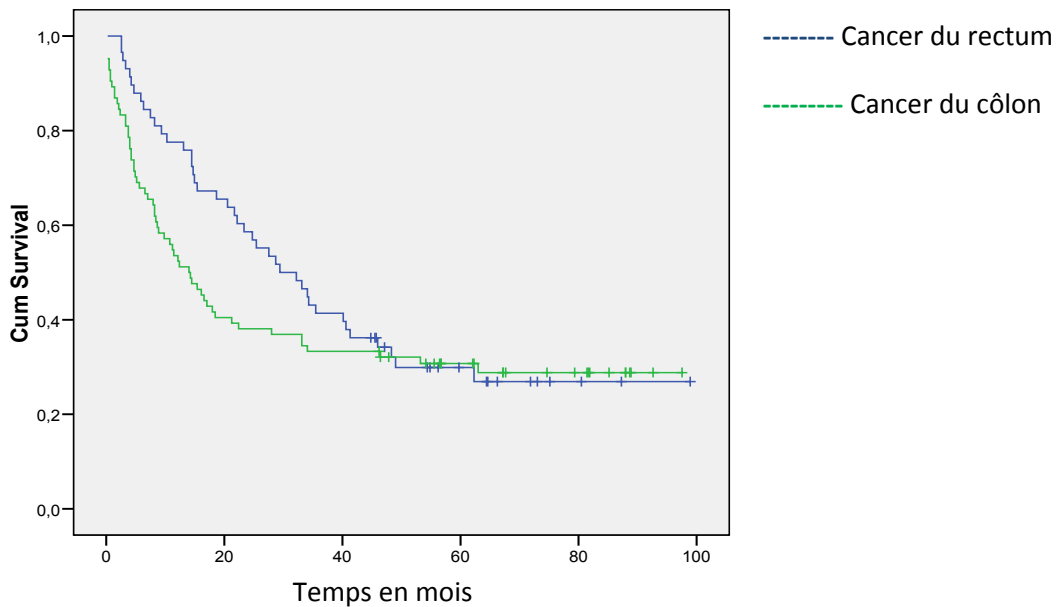


\*- La survie globale des cancers du rectum dans notre série est faible.

## 5-2 ÉTUDE COMPARATIVE DE LA SURVIE PAR RAPPORT AUX FACTEURS DE RISQUES :

### 5-2-1 Étude comparative de la survie par rapport au type de cancer :

Fig 12 : Survie des cancers colorectaux en fonction du type de cancer.

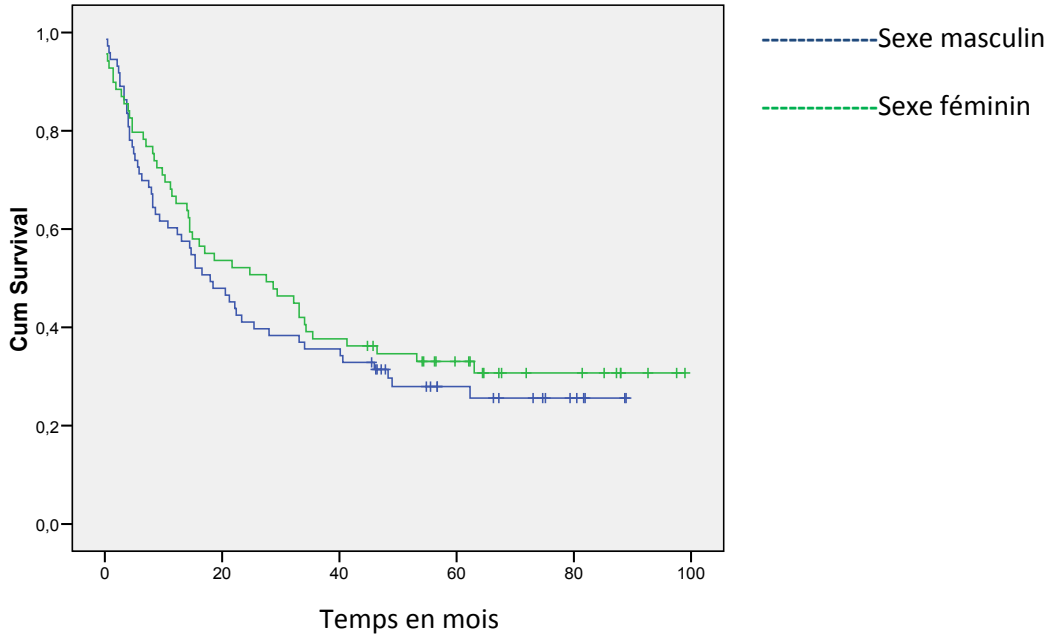


\*- Dans notre série, il n'y a pas de différence de survie entre cancer du côlon et cancer du rectum.

### 5-2-2 Étude comparative de la survie par rapport au sexe :

#### 5-2-2-1 Cancers colorectaux :

**Fig 13 : Survie des cancers colorectaux en fonction du sexe.**

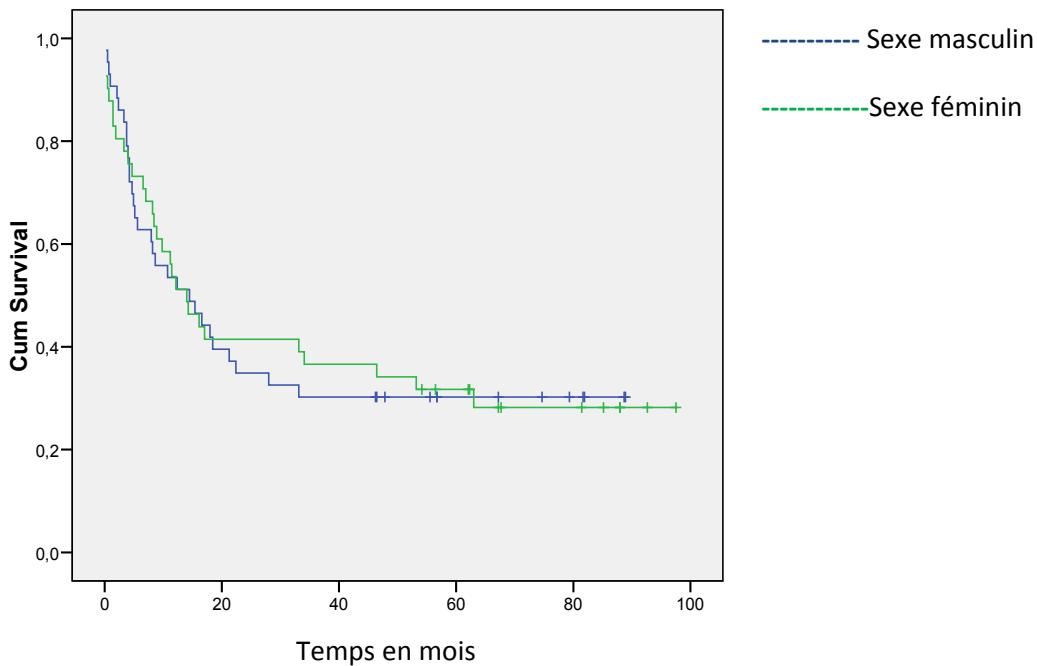


\*- Dans notre série de cancers colorectaux, la survie est légèrement meilleure chez les patients de sexe féminin, mais la différence n'est pas significative.

143

#### 5-2-2-2 Cancers du côlon :

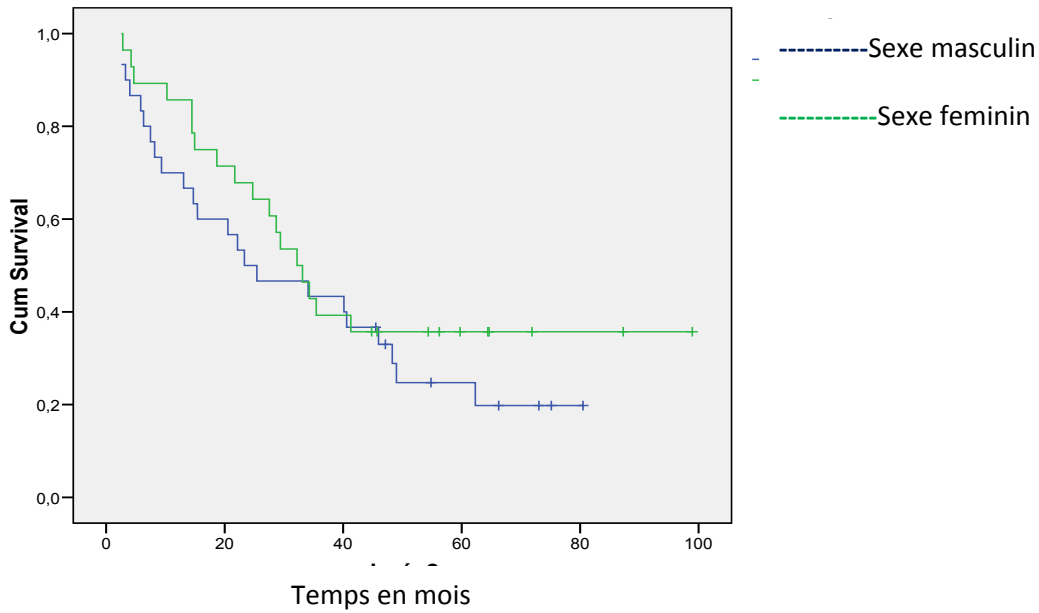
**Fig 14 : Survie des cancers du côlon en fonction du sexe.**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie est presque la même chez les deux sexes.

#### 4-2-2-3 cancer du rectum :

**Fig 15 : Survie des cancers rectaux en fonction du sexe.**



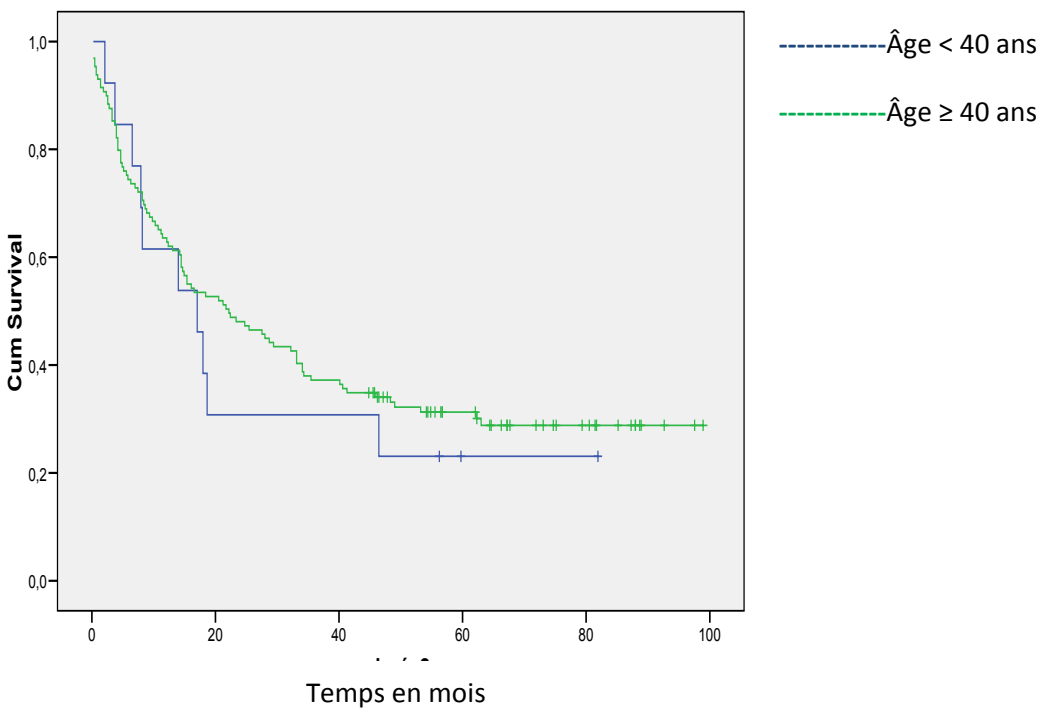
\*- Dans notre série de cancers du rectum, la survie est meilleure chez les patients de sexe féminin sans que la différence ne soit significative.

144

#### 5-2-3 Étude comparative de la survie par rapport à l'âge :

##### 5-2-3-1 Cancer colorectal :

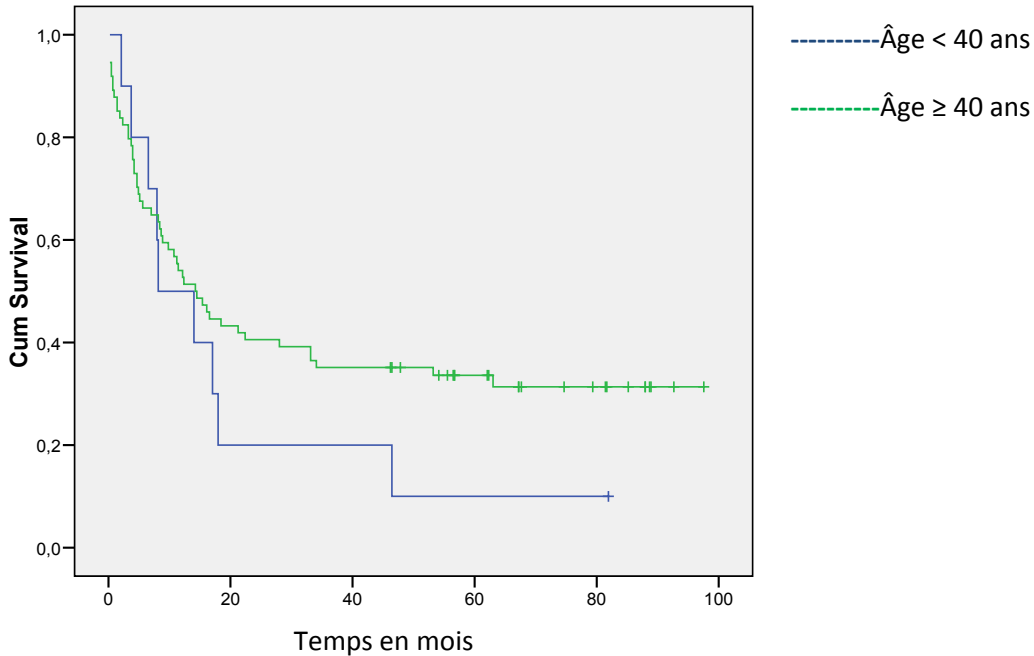
**Fig 16 : Survie des cancers colorectaux en fonction de l'âge**



\*- Dans notre série, la survie est plus faible chez les patients les plus jeunes par rapport au reste des patients. Néanmoins, la différence n'est pas significative.

#### 4-2-3-2 Cancer du côlon :

**Fig 17 : Survie des cancers du côlon en fonction de l'âge.**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie est plus faible chez les patients les plus jeunes par rapport aux restes des patients, mais la différence n'est significative.

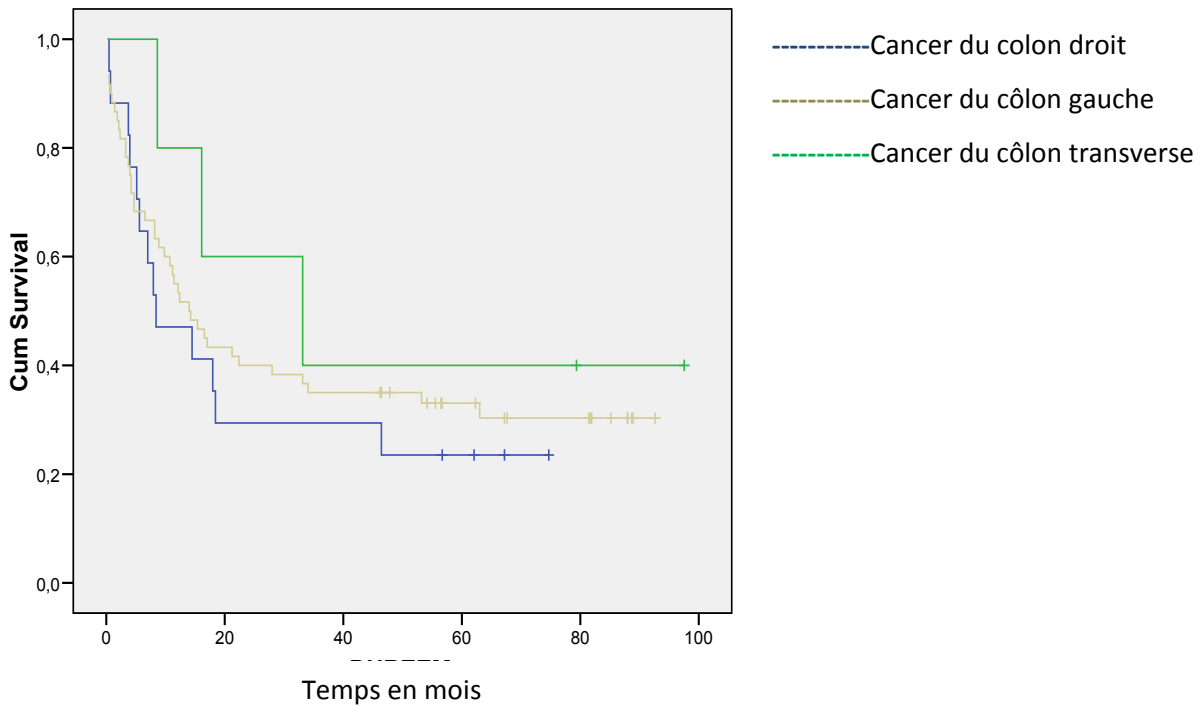
145

#### 5-2-4 Étude comparative de la survie par rapport à la topographie de la tumeur :

##### 5-2-4-1 Cancer du côlon :

**Fig 18 : Survie des cancers du côlon en fonction du siège de la tumeur.**

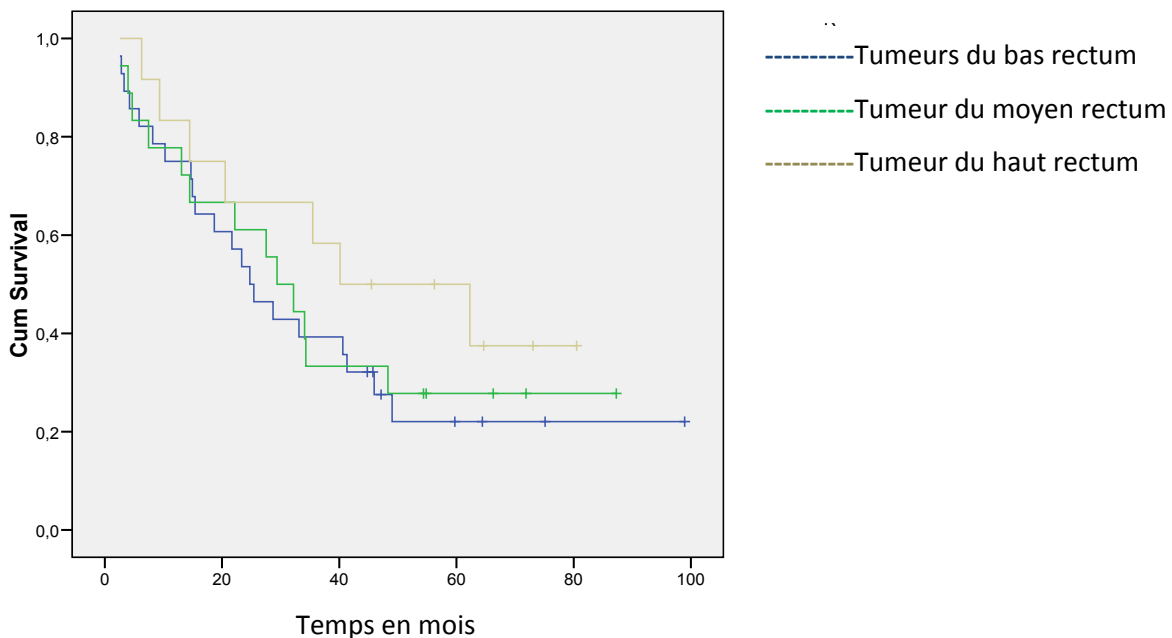
### Survival Functions



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie est meilleure dans les cancers coliques gauches par rapport aux cancers coliques droits. Cependant, la différence n'est pas significative.

#### 5-2-4-2 Cancer du rectum :

**Fig 19 : Survie des cancers du rectum en fonction du siège de la tumeur.**



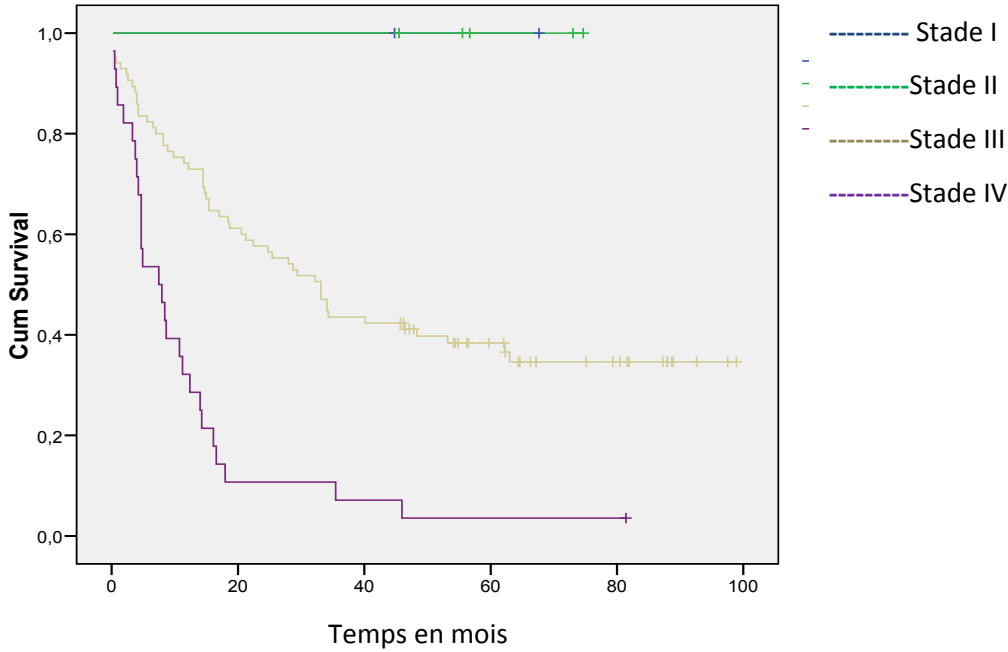
\*- Dans notre série de , la localisation du cancer au bas rectum est associée à la survie la plus faible, mais la différence de survie entre les 3 localisations n'est pas significative.

#### 5-2-5 Étude comparative de la survie par rapport aux stades (TNM) de l'adénocarcinome :

##### 5-2-5-1 Cancers colorectaux :



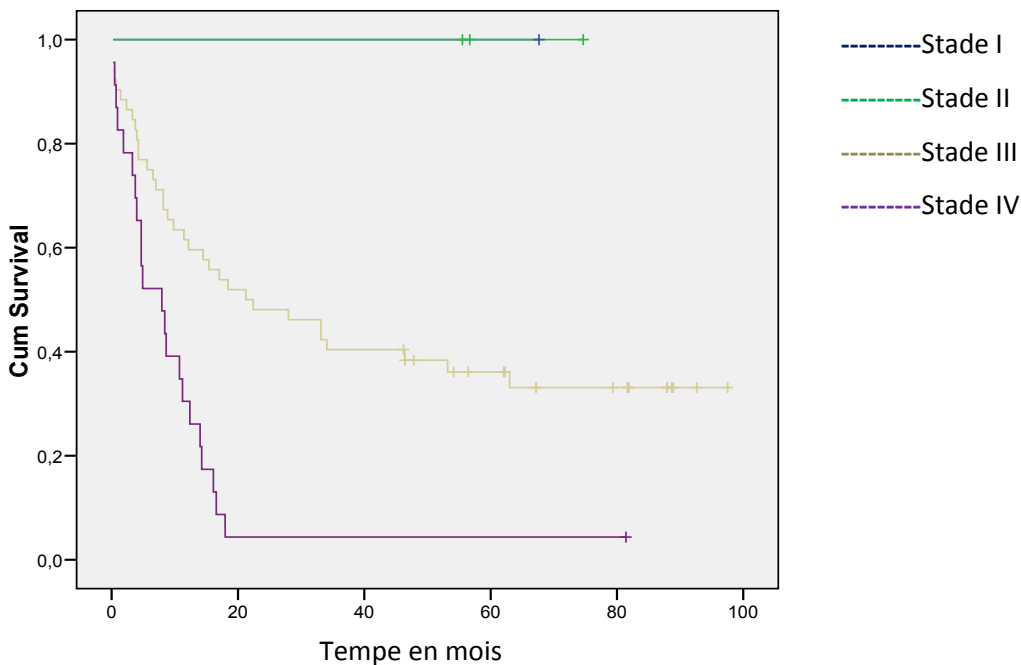
**Fig 20 : Survie des cancers colorectaux en fonction du stade TNM.**



\*- dans notre série de cancers colorectaux, la survie est nettement meilleure dans les adénocarcinomes stade I et II par rapport au stade III et IV avec une différence très significative.

**5-2-5-2 Cancers du côlon :**

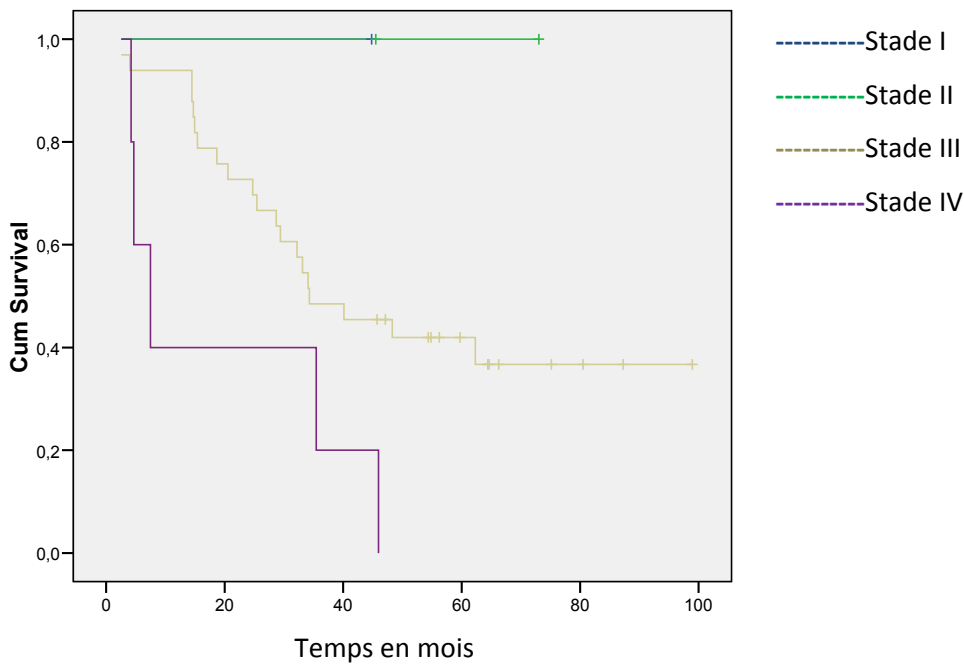
**Fig 21 : Survie des cancers du côlon en fonction du stade TNM.**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie des adénocarcinomes stade I et II est de loin meilleure que celle des adénocarcinomes stade III et IV avec une différence très significative.

**5-2-5-3 Cancer du rectum :**

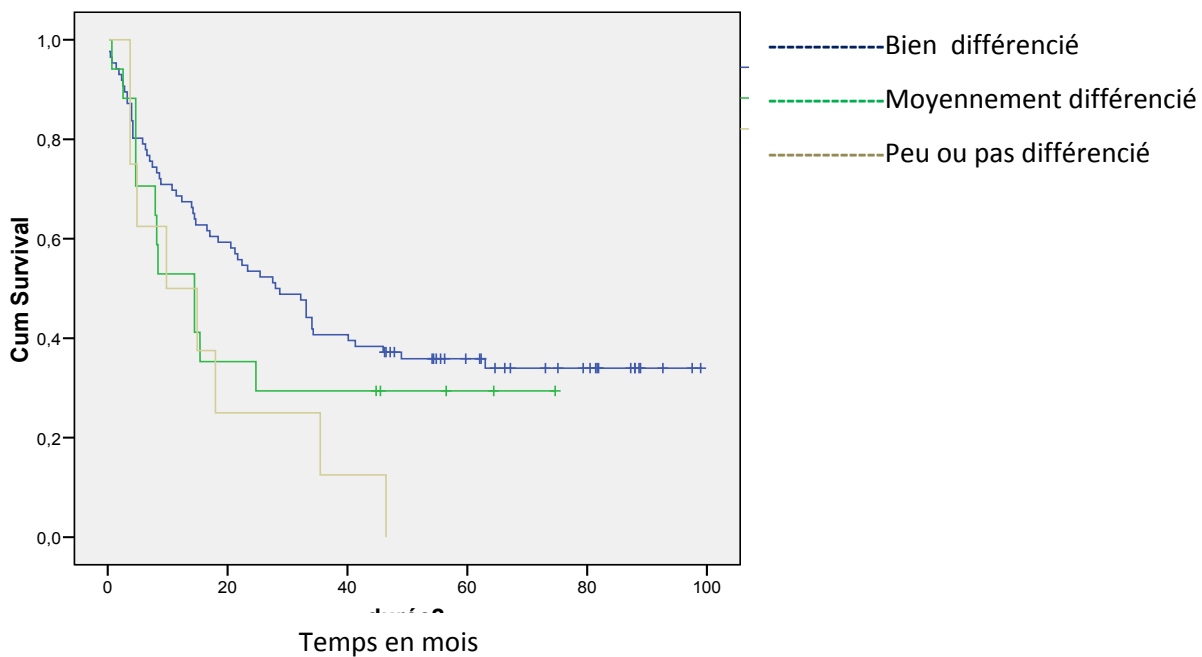
**Fig 22 : Survie des cancers du rectum en fonction des stades TNM.**



\*- Dans notre série de cancers du rectum, la survie globale des patients présentant un adénocarcinome stade IV est nulle à 5 ans.

**5-2-6 Étude comparative de la survie par rapport au degré de différenciation de l'adénocarcinome :**  
**5-2-6-1 Cancers colorectaux :**

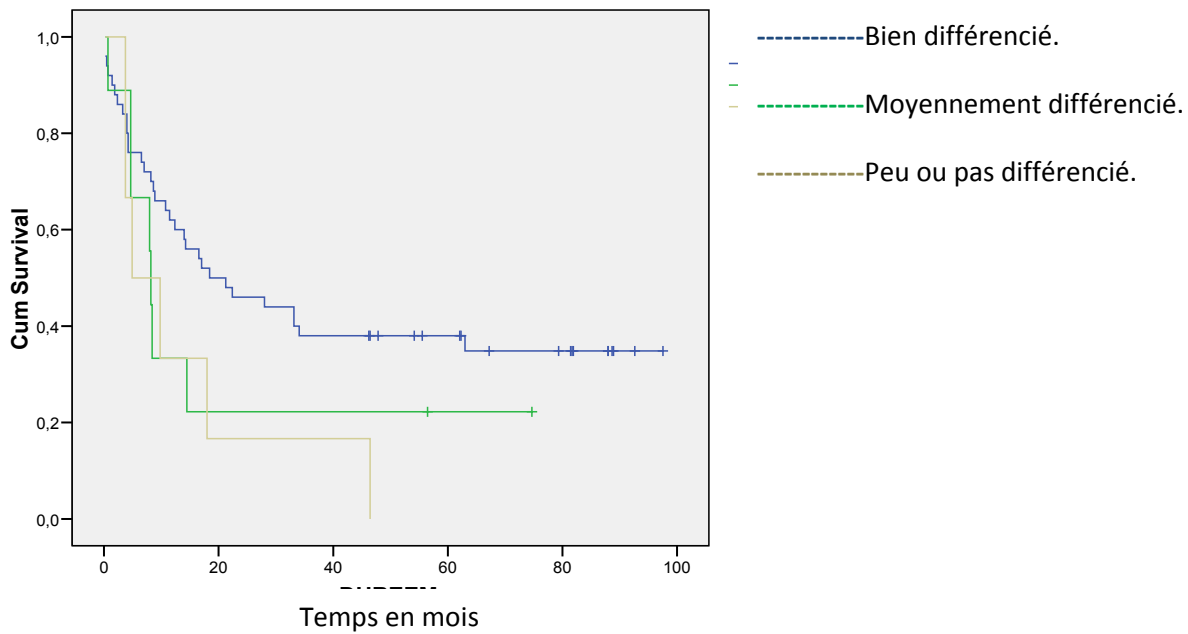
**Fig 23 : Survie des cancers colorectaux en fonction du degré de**



\*- Dans notre série de cancers colorectaux, la survie est meilleure pour les adénocarcinomes bien différenciés, mais ce bénéfice de survie n'est pas statistiquement significatif.

**4-2-6-2 Cancers du côlon :**

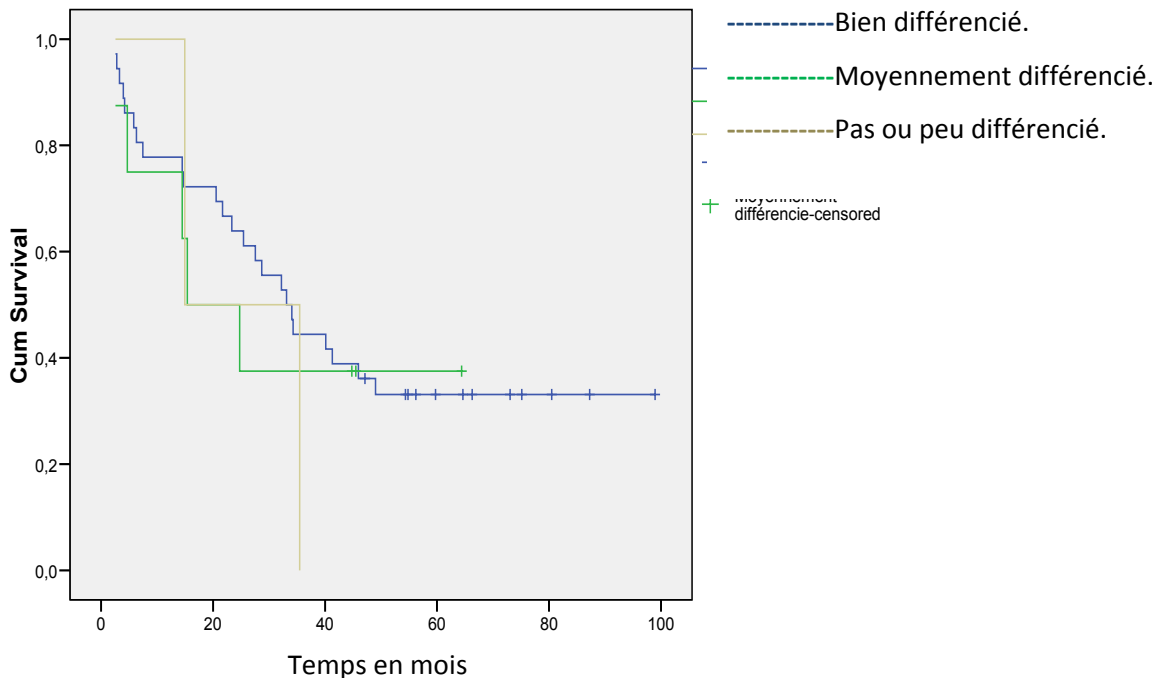
**Fig 24 : Survie des cancers du côlon en fonction du degré de différenciation.**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie est la plus élevée dans les adénocarcinomes bien différenciés. Cependant, la différence n'est pas significative.

**4-2-6-3 Cancers du rectum :**

**Fig 25 : Survie des cancers du rectum en fonction du degré de différenciation**

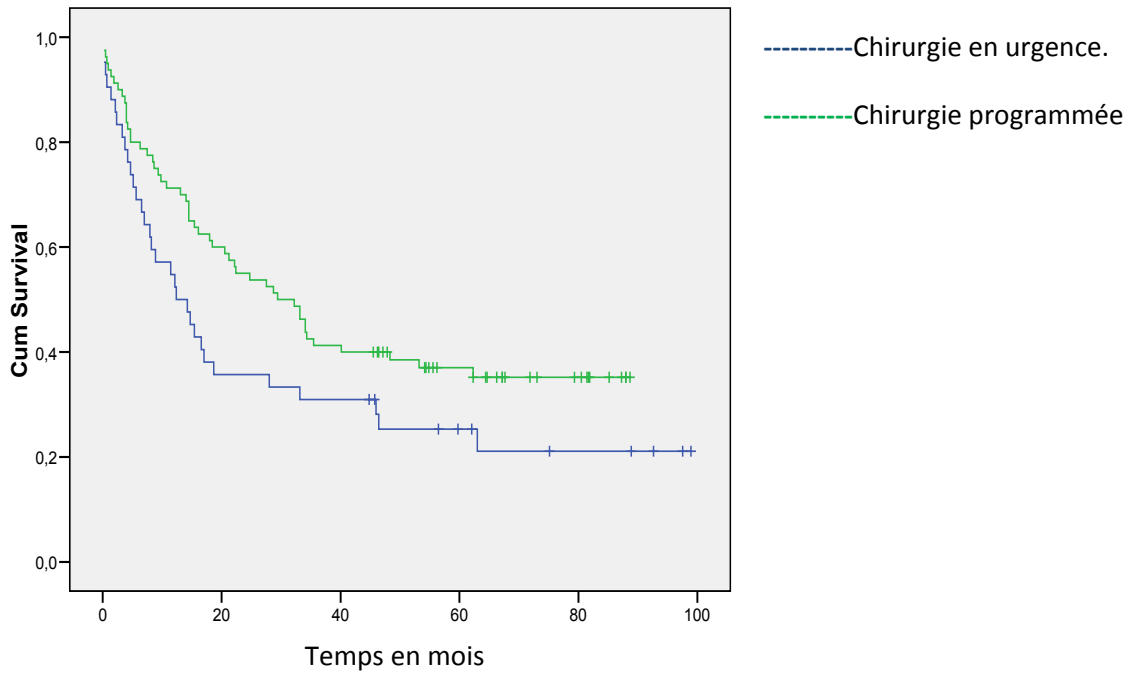


\*- Dans notre série de cancers du rectum, la survie est un peu plus élevée dans les adénocarcinomes moyennement différenciés mais non significative.

**5-2-7 Étude comparative de la survie par rapport au contexte chirurgical :**

### 5-2-7-1 Cancers colorectaux :

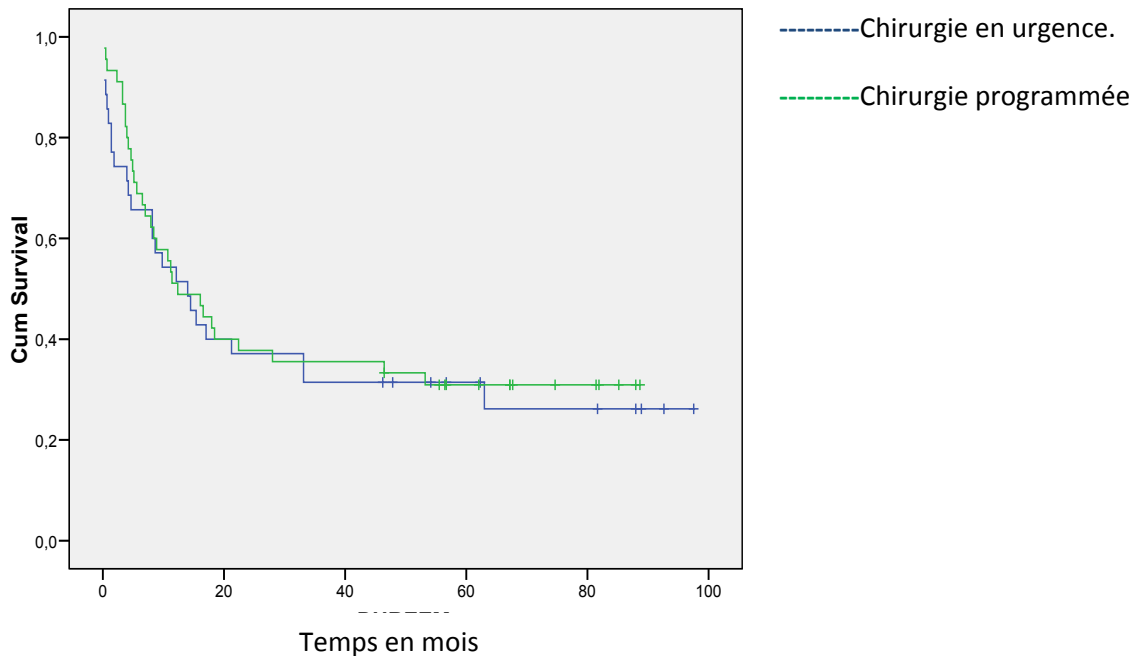
**Fig 26 : Survie des cancers colorectaux en fonction du contexte**



\*- Dans notre série, la survie des patients opérés en urgence pour un cancer colorectal compliqué est plus faible que celle des patients opérés en situation électorale, mais la différence n'est pas significative.

### 5-2-7-2 Cancer du côlon :

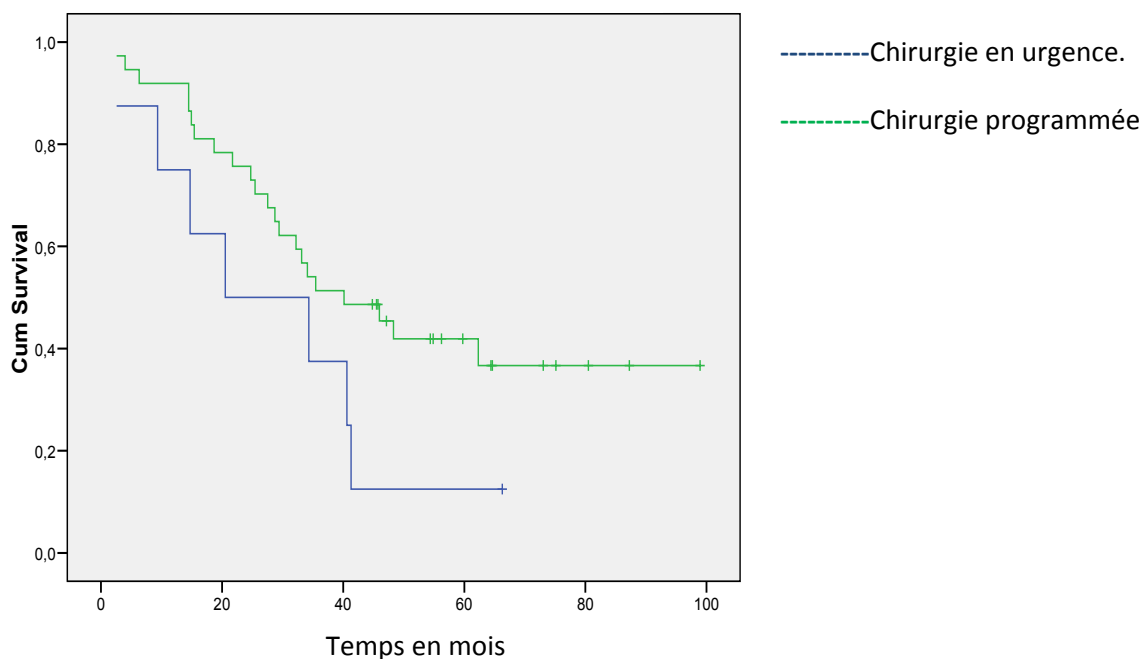
**Fig 27 : Survie des cancers du côlon en fonction du contexte chirurgical.**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, La survie est légèrement meilleure chez les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie programmée mais sans signification sur le plan statistique.

### 5-2-7-3 Cancer du rectum :

**Fig 28 : Survie des cancers du côlon en fonction du contexte chirurgical.**

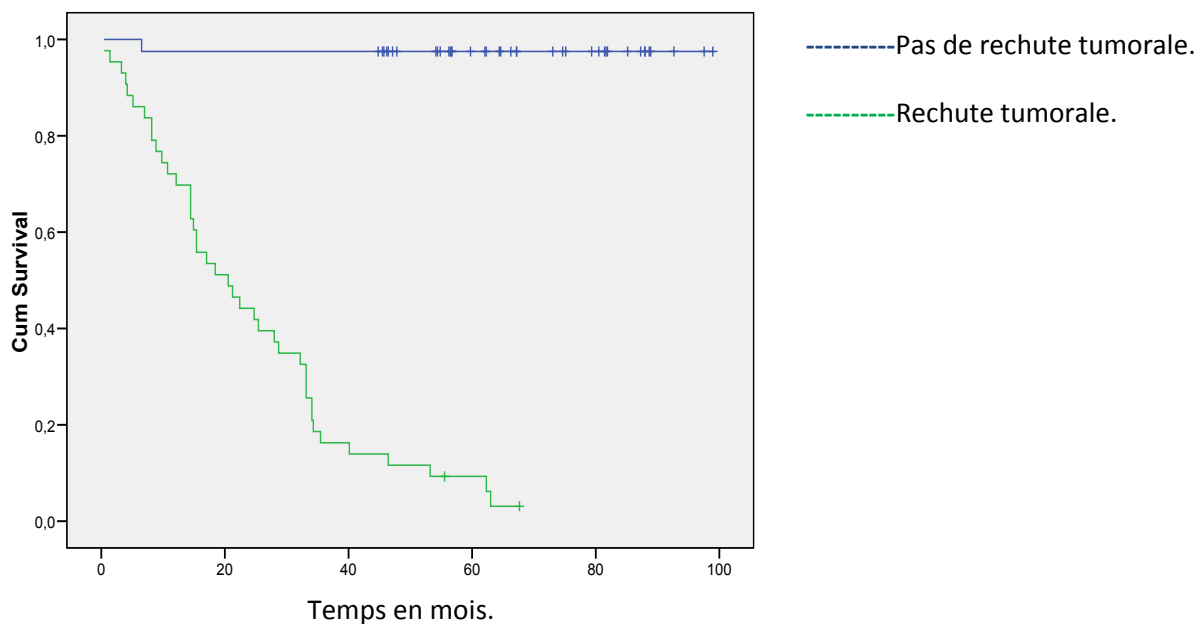


\*- Dans notre série de cancers du rectum, le gain en survie des patients opérés en situation électorale est plus important que celui des patients porteurs d'un cancer du côlon. Cependant, la différence demeure non significative par rapport à la chirurgie en urgence.

**5-2-8 Étude comparative de la survie par rapport aux rechutes tumorales :**

**5-2-8-1 Cancers colorectaux :**

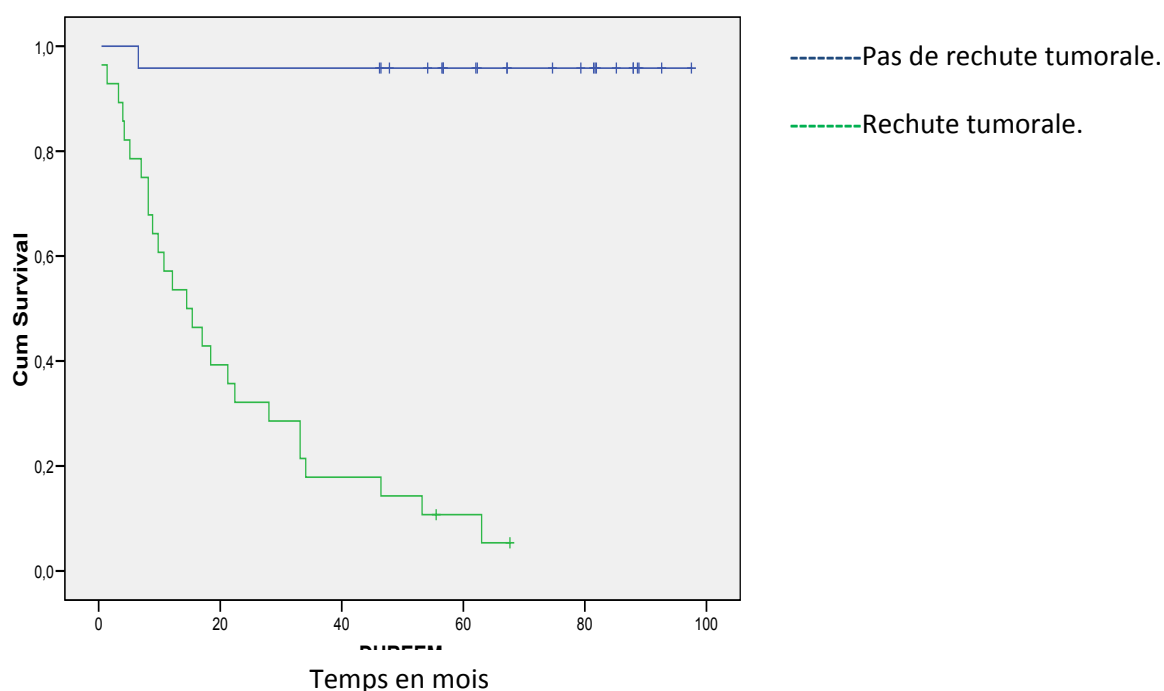
**Fig 29 : Survie des cancers colorectaux en fonction de la**



\*- Dans notre série de cancers colorectaux, la survie des patients après rechute tumorale est réduite de façon considérable.

**5-2-8-2 Cancers du côlon :**

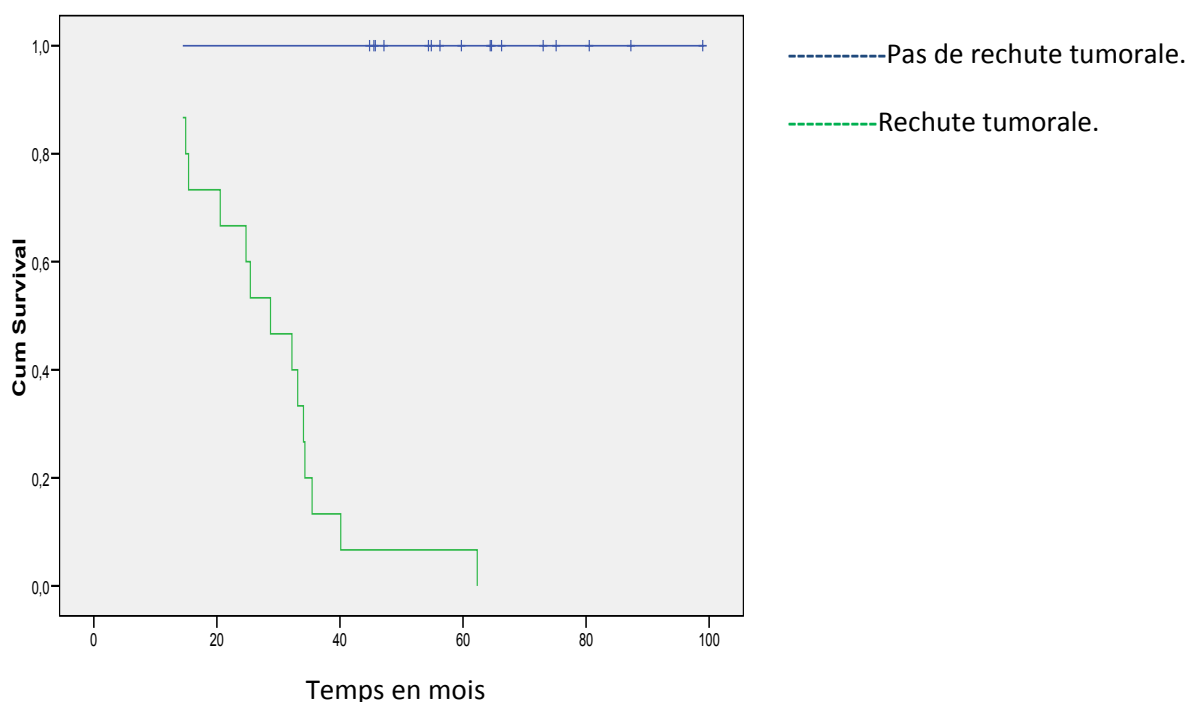
**Fig 30 : Survie des cancers du côlon en fonction de la rechute tumorale**



\*- Dans notre série de cancers du côlon, la survie est nettement plus élevée en l'absence de rechute tumorale avec une différence très significative.

### 5-2-8-3 Cancer du rectum :

**Fig 31: Survie des cancers du rectum en fonction de la rechute**

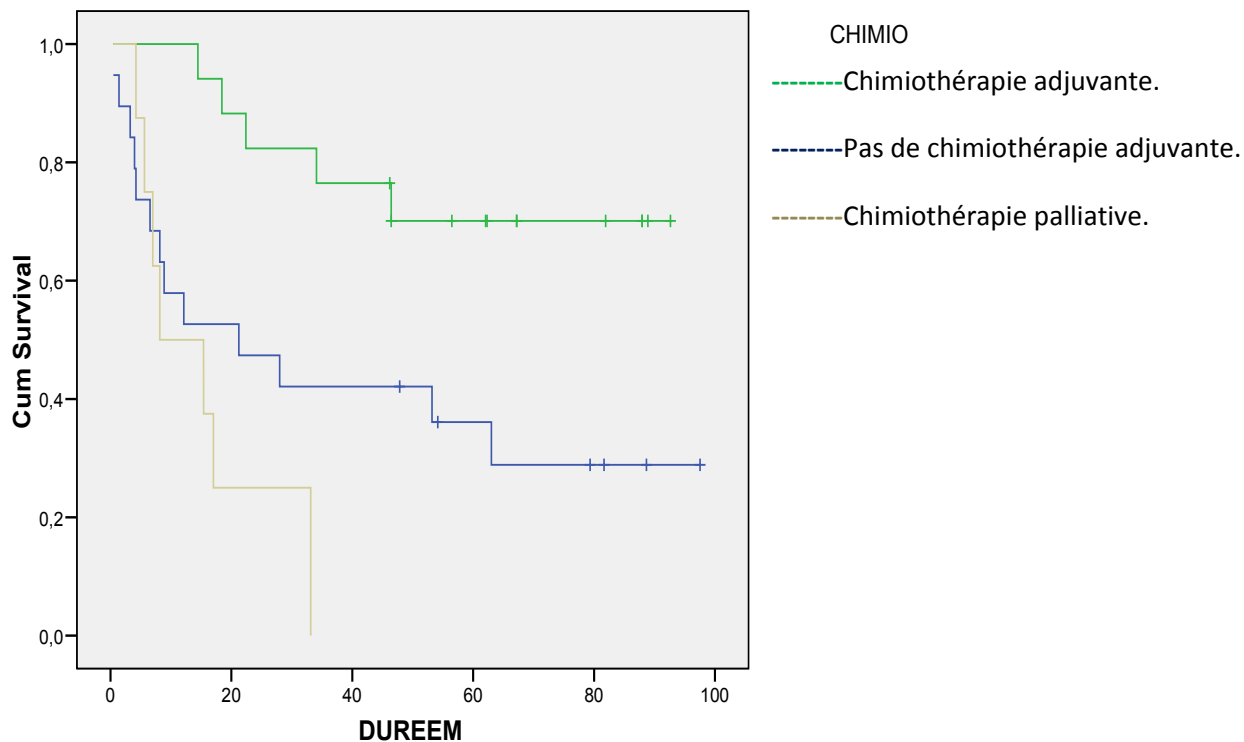


\*- Dans notre série de cancers du rectum, comme pour le cancer du côlon, la survie est nettement diminuée après la survenue d'une rechute tumorale.

### 4-2-9 Étude comparative de la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante :

(adénocarcinomes coliques stade III)

Fig 32 : Survie des cancers du côlon stade III en fonction de l'adjonction ou non de la chimiothérapie adjuvante.



\*- La prescription d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un adénocarcinome stade III (TNM) permet d'obtenir un gain significatif en termes de survie.

## 6- ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

### 6-1 CLASSIFICATION ANATOMOCLINIQUE TNM DE L'UICC 2002 :

#### 6-1-1 Classification TNM anatomoclinique des adénocarcinomes en six stades :

##### 6-1-1-1 Cancers du côlon :

**Tableau 46 : Stades anatomocliniques selon la classification TNM de l'UICC 2002.**

Stades	Féminin		Masculin		Total	
Stade I	1	2,5%	0	00,0%	1	1,2%
Stade IIA	0	00,0%	3	7,3%	3	3,7%
Stade IIB	0	00,0%	00,0%	00,0%	0	00,0%
Stade IIIA	4	10,0%	3	7,3%	7	8,6%
Stade IIIB	<b>24</b>	<b>60,0%</b>	<b>21</b>	<b>51,2%</b>	<b>45</b>	<b>55,6%</b>
Stade III C	1	2,5%	1	2,5%	2	2,5%
Stade IV	10	25,0%	13	31,7%	23	28,4%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>	<b>81</b>	<b>100%</b>

\*- La majorité des adénocarcinomes coliques, dans notre série sont classés stade IIIB.

##### 6-1-1-2 Cancer du rectum :

**Tableau 47 : Stades anatomocliniques selon la classification TNM de l'UICC 2002.**

Stades	féminin		masculin		Total	
Stade I	1	4,5%	0	00,0%	1	2,4%
Stade IIA	0	00,0%	2	10,5%	2	4,9%
Stade IIB	0	00,0%	0	00,0%	0	00,0%
Stade IIIA	5	22,7%	4	21,1%	9	22,0%
Stade IIIB	<b>13</b>	<b>59,1%</b>	<b>11</b>	<b>57,9%</b>	<b>24</b>	<b>58,5%</b>
Stade IIIC	0	00,0%	0	00,0%	0	00,0%
Stade IV	3	13,6%	2	10,5%	5	12,2%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0%</b>	<b>19</b>	<b>100,0%</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>

\*- La majorité des adénocarcinomes rectaux dans notre série sont classés stade IIIB.

##### 6-1-2 Classification anatomoclinique (TNM) des adénocarcinomes en quatre stades :



### 6-1-2-1 Cancer du côlon :

**Tableau 48 : Classification TNM en quatre stades.**

Stades	Féminin		Masculin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Stade I	1	2,5%	0	00,0%	1	1,2%
Stade II	0	00,0%	3	7,3%	3	3,7%
Stade III	<b>29</b>	<b>72,5%</b>	<b>25</b>	<b>61,0%</b>	<b>54</b>	<b>66,7%</b>
Stade IV	10	25,0%	13	31,7%	23	28,4%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>	<b>81</b>	<b>100%</b>

\*- Les 2/3 des patients sont classés stade III selon la classification TNM de l'UICC de 2002.

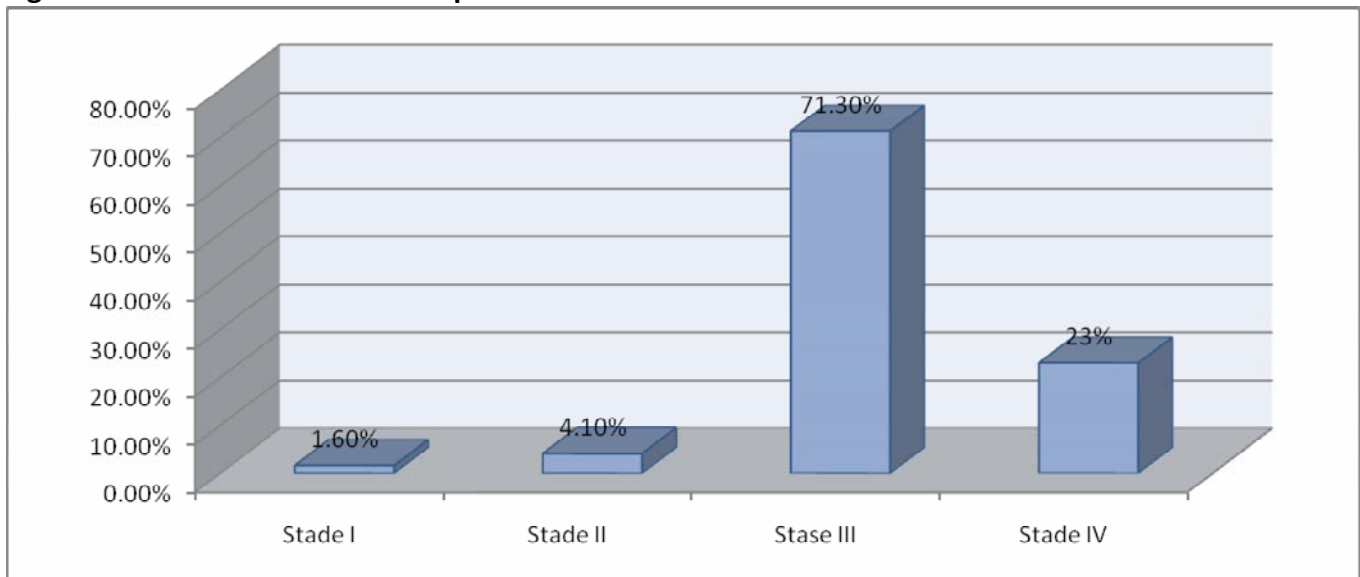
### .6-1-2-2 Cancer du rectum :

**Tableau 49 : Classification TNM en quatre stades.**

Stades	féminin		masculin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Stade I	1	4,5%	0	00,0%	1	2,4%
Stade II	0	00,0%	2	10,5%	2	4,9%
Stade III	<b>18</b>	<b>81,8%</b>	<b>15</b>	<b>79,0%</b>	<b>33</b>	<b>80,5%</b>
Stade IV	3	13,6%	2	10,5%	5	12,2%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0%</b>	<b>19</b>	<b>100,0%</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>

\*- La grande majorité des patients présentant un adénocarcinome rectal classé dans notre étude, appartient au stade III.

**Figure 33 : Classification TNM en quatre stades des cancers colorectaux.**



## 6-2 ÉTUDE DE LA MORBIDITÉ :

### 6-2-1 LES RECHUTES TUMORALES :

#### 6-2-1-1 La proportion des rechutes tumorales :

##### 6-2-1-1-1 Cancers colorectaux :

Tableau 50 : Proportion des rechutes tumorales.

Rechute tumorale	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de reprise évolutive tumorale	41	47,7%
Reprise évolutive tumorale	<b>45</b>	<b>52,3%</b>
<b>Total</b>	86	100%

\*- Dans notre série, une reprise évolutive du processus tumoral après traitement curatif est notée chez plus de la moitié des patients atteints de cancer colorectal.

##### 6-2-1-1-2- Cancer du côlon :

Tableau 51 : Proportion des rechutes tumorales.

Rechute tumorale post-traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de reprise évolutive tumorale	25	46,3%
Reprise évolutive tumorale	<b>29</b>	<b>53,7%</b>
<b>Total</b>	54	100%

\*- La majorité des patients qui avaient un cancer du côlon dans notre série, ont présenté une rechute tumorale après traitement curatif.

##### 6-2-1-1-3 Cancer du rectum :

Tableau 52 : Proportion des rechutes tumorales.

Rechute tumorale	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de reprise évolutive tumorale	16	50,0%
Reprise évolutive tumorale	<b>16</b>	<b>50,0%</b>
<b>Total</b>	32	100%

\*- La moitié des patients atteints d'un cancer du rectum ont accusé une reprise du processus tumorale en post-traitement.

##### 6-2-1-2 Les types de rechutes tumorales :

###### 6-2-1-2-1 Cancers du côlon :

Tableau 53 : Les types de rechutes tumorales.

Les types de rechutes tumorales	Nombre de cas	Pourcentage
Récidive locorégionale	4	13,8%
Récidive locorégionale + métastase(s)	3	10,3%
<b>métastase(s) isolée(s)</b>	<b>11</b>	<b>37,9%</b>
Récidive locale + métastases	4	13,8%
Non précisé	7	24,1%
<b>Total</b>	29	100%

\*- La survenue de métastases isolées est le mode de rechute tumorale le plus fréquent dans le cancer du côlon.

### 6-2-1-2-2 Cancers du rectum :

Tableau 54 : Les types de rechutes tumorales.

Les types de rechutes tumorales	Nombre de cas	Pourcentage
Métastase(s) isolée(s)	7	43,7%
Récidive locale + métastases	2	12,5%
Récidive locorégionale + métastases	4	25,0%
Non précisé	3	18,8%
<b>Total</b>	16	100%

\*- la majorité des patients atteints d'un cancer du rectum qui ont présenté une reprise évolutive de leur cancer après traitement, ont développé des métastases isolées.

### 6-2-2 L'ÉVOLUTION SANS RÉMISSION :

#### 6-2-2-1 La proportion de l'évolution sans rémission :

##### Cancers colorectaux :

Tableau 55 : Évolution sans rémission.

Évolution sans rémission	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission post-traitement	96	66,7%
Évolution sans rémission	48	33,3%
<b>Total</b>	144	100%

\*- Un tiers des patients atteints d'un cancer colorectal dans notre série, n'ont pas présenté de rémission durant toute l'évolution de leur cancer.

### 6-2-3 LES MÉTASTASES :

#### 6-2-3-1 La proportion des métastases :

##### 6-2-3-1-1 Cancers colorectaux :

Tableau 56 : La proportion des métastases.

Métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Absence de métastases	62	43,1%
Présence de métastases	64	44,4%
Non précisé	18	12,5%
<b>Total</b>	144	100%

\*- Dans notre série de cancer colorectal, une proportion assez importante de patients avait présenté à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie des métastases.

#### 6-2-3-1-2 Cancers du côlon :

Tableau 57 : La proportion des métastases.

Métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Absence de métastases	37	43,0%
Présence de métastases	42	48,8%
Non précisé	7	8,1%
<b>Total</b>	86	100%

\*- Près de la moitié des patients atteints d'un cancer du côlon dans notre série, ont développé des métastases au cours de l'évolution de leur maladie.

### 6-2-3-1-3 Cancers du rectum :

Tableau 58 : La proportion des métastases.

métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Présence de métastases	22	37,9%
Absence de métastases	25	43,1%
Non précisé	11	19,0%
Total	58	100%

\*- Les patients porteurs d'un cancer du rectum dans notre série, étaient moins exposés aux métastases que les patients atteints d'un cancer du côlon (différence non significative).

### 6-2-3-2 Le siège des métastases :

#### 6-2-3-2-1 Cancers du côlon :

Tableau 59 : Le siège des métastases.

Métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatique(s)	30	41,6%
Péritonéale(s)	19	26,4%
Ganglionnaire(s)	11	15,3%
Pulmonaire(s)	4	5,5%
Grélique(s)	2	2,8%
Splénique(s)	1	1,4%
Ovarienne(s)	1	1,4%
Osseuse(s)	1	1,4%
Pleurale(s)	1	1,4%
Mammaire(s)	1	1,4%
Cavaire(s)	1	1,4%
Total	72	100%

\*- Le foie est de loin le site métastatique le plus fréquent dans notre série de cancer du côlon.

#### 6-2-3-2-2 Cancers du rectum :

Tableau 60 : Le siège des métastases.

métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatiques	14	37,8%
Pulmonaires	7	18,9%
Ganglionnaires	6	16,2%
Péritonéales	3	8,1%
Paroi abdominale	2	5,4%
Gastriques	1	2,7%
Surréaliennes	1	2,7%
Ovariennes	1	2,7%
Duodénales	1	2,7%
Osseuses	1	2,7%
Total	37	100%

\*- A l'instar du cancer côlon, le foie est le siège de prédilection des métastases dans le cancer du rectum.

## 6-2-4 LES COMPLICATIONS POST-TRAITEMENT LIÉES AU CANCER :

### 6-2-4-1 La proportion des complications :

#### 6-2-4-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 61 : La proportion des complications.

Complication post-traitement liées au cancer	Nombre de cas	Pourcentage
Absence de complications	72	91,1%
Présence de complications	7	8,9%
Total	79	100%

\*- Les complications liées à l'évolution du néoplasme primitif sont peu fréquentes dans notre série de cancer du côlon.

#### 6-2-4-1-2 Cancers du rectum :

Tableau 62 : La proportion des complications.

Complications post-traitement liées au cancer	Nombre de cas	Pourcentage
Absence de complications	47	85,5%
Présence de complications	8	14,5%
Total	55	100%

\*- Les complications secondaires à la progression locorégionale de la tumeur primitive sont plus fréquentes dans le cancer du rectum que dans le cancer du côlon (différence non significative).

#### 6-2-4-2 Les types de complications :

Tableau 63 : Les types de complications.

Les types de complications	Cancer du côlon	Cancer du rectum
Occlusion intestinale aiguë	4	5
Insuffisance rénale aiguë par fibrose rétro-péritonéale	1	3
Hémorragie digestive basse massive	2	0
Fistule recto-vaginale	0	2

\*- L'occlusion intestinale aiguë est le type de complication le fréquemment rencontré dans les deux types de cancers.

## 6- 3 L'ÉTUDE DES MODES ÉVOLUTION :

### 6-3-1 Répartition des types d'évolutions :

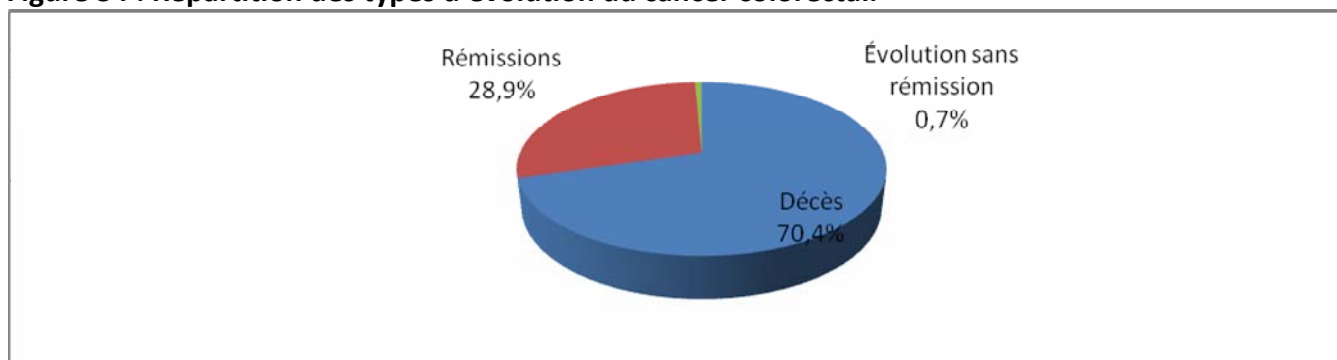
#### 6-3-1-1 Cancer colorectal :

Tableau 64 : Répartition des types d'évolution.

Évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Décès	100	70,4%
Rémissions	41	28,9%
Évolution sans rémission	1	0,7%
Total	142	100%

\*- Dans notre étude, le cancer colorectal est marqué par une lourde mortalité.

**Figure 34 : Répartition des types d'évolution du cancer colorectal.**



### 6-3-1-2 Cancer du côlon :

**Tableau 65 : Répartition des types d'évolution.**

Évolution au dernier contrôle	Nombre de patients	Pourcentage
décès	59	70,2%
Rémission	25	29,8%
Total	84	100%

\*- Dans notre série, la mortalité par cancer du côlon est très élevée.

### 6-3-1-3 Cancer du rectum :

**Tableau 66 : Répartition des types d'évolution.**

Évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Décès	41	70,7%
Rémission	16	27,6%
Évolution sans rémission	1	1,7%
Total	58	100%

\*- Dans notre série, comme pour le cancer du côlon, la mortalité par cancer du rectum est très élevée.

### 6-3-2 Répartition des types d'évolutions par sexe :

#### 6-3-2-1 Cancer colorectal :

**Tableau 67 : Répartition des types d'évolution par sexe.**

Les types d'évolution	féminin		masculin		Total	
Décès	47	68,2%	53	72,6%	100	70,4%
Rémission	21	30,4%	20	27,4%	41	28,9%
Évolution sans rémission	1	1,4%	0	00,0%	1	1,4%
Total	69	100%	73	100%	142	100%

\*- Dans étude, le cancer colorectal a entraîné un peu plus de décès chez les hommes par rapport aux femmes. (différence non significative).

#### 6-3-2-2 Cancer du côlon :

**Tableau 68 : Répartition des types d'évolution par sexe.**

Sexe	Décès		Rémission		Total	
Féminin	29	70,7%	12	29,6%	41	100%
Masculin	30	69,8%	13	30,2%	43	100%
Total	59	70,2%	25	29,8%	84	100%

\*- On note une mortalité légèrement plus élevée chez le sexe féminin par rapport au sexe masculin.

### 6-3-2-3 Cancer du rectum :

**Tableau 69 : Répartition des types d'évolution par sexe.**

Pronostic	féminin		masculin		Total	
Décès	18	64,3%	23	76,7%	41	70,7%
rémission	9	32,1%	7	23,3%	16	27,6%
Évolution sans rémission	1	3,6%	0	00,0%	1	1,7%
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>	<b>30</b>	<b>51,7%</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre étude, la mortalité par cancer du rectum est plus élevée chez les patients de sexe masculin (différence non significative).

### 6-3-3 Répartition des types d'évolutions par stade d'adénocarcinome :

#### 6-3-3-1 Cancer colorectal :

**Tableau 70 : Répartition des types d'évolution par stade d'adénocarcinome.**

Stades	Décès		Rémission	
Stade I	0	00,0%	2	100%
Stade II	0	00,0%	5	100%
Stade III	54	63,5%	31	36,5%
Stade IV	27	96,4%	1	3,6%

\*- La mortalité par cancer colorectal dans les stades tardifs (III et IV) est très importante.

#### 6-3-3-2 Cancer du côlon :

**Tableau 71 : Répartition des types d'évolution par stade d'adénocarcinome.**

Stades	Décès		Rémission	
Stade I	0	00,0%	1	100%
Stade II	0	00,0%	3	100%
Stade III	34	65,38%	18	33,3%
Stade IV	22	95,7%	1	4,3%

\*- Dans notre série, environ, les 2/3 des patients porteurs d'un cancer du côlon classés stade III et la presque totalité des patients de stade IV sont décédés.

#### 6-3-3-3 Cancer du rectum :

**Tableau 72 : Répartition des types d'évolution par stade d'adénocarcinome.**

Les stades	Décès		Rémission	
Stade I	0	00,0%	1	100%
Stade II	0	00,0%	2	100%
Stade III	20	60,6%	13	39,4%
Stade IV	5	100%	0	00,0%

\*- La majorité des patients atteints d'un cancer du rectum stade III (60,6%) et tous les patients du stade IV sont décédés.

## 6-3-4 Répartition des types d'évolutions par classe anatomopathologique (pTNM) :

## 6-3-4-1 Cancer du côlon :

Tableau 73 : Répartition des types d'évolution par classe cytopathologique.

Classe anatomopathologique (pTNM)	Décès		Rémission		Total
PT2N0M0 (stade I)	0	00,0%	1	100%	1
PT2NxM0 (stade III A)	3	42,9%	4	57,1%	7
PT3N0M0 (stade II A)	0	00,0%	3	100%	3
PT3N1M0 (stade III B)	6	75,0%	2	25,0%	8
PT3NxM0 (stade IIIB)	<b>23</b>	<b>67,6%</b>	<b>11</b>	<b>32,4%</b>	<b>34</b>
PT3N2M0 (stade III C)	0	00,0%	1	100%	1
PT3NxM1 (stade IV)	6	85,7%	1	14,3%	7
PT3N2M1 (stade IV)	3	100%	0	00,0%	3
PT4N1M0 (stade III B)	1	100%	0	00,0%	1
PT4N2M0 (stade III C)	1	100%	0	00,0%	1
PT4N1M1 (stade IV)	1	100%	0	00,0%	1
PT4NxM1 (stade IV)	3	100%	0	00,0%	3
<b>Total</b>	<b>47</b>		<b>23</b>		<b>70</b>

\*- La majorité, des patients (**63,4%**) qui présentaient un cancer du côlon non métastatique mais qui avaient un statut ganglionnaire non évaluable (Nx), sont décédés.

## 6-3-4-2 Cancer du rectum :

Tableau 74 : Répartition des types d'évolution selon les classes anatomopathologiques.

Stades pTNM	Décès		Rémissions		Total
pT1N0M0 (stade I)	0	00,0%	1	6,3%	1
PT1NxM0 (stade IIIA)	1	4,5%	0	00,0%	1
pT2NxM0 (stade IIIA)	4	18,2%	4	25,0%	8
pT3N0M0 (stade IIA)	0	00,0%	2	12,5%	2
pT3NxM0 (stade IIIB)	11	55,0%	9	56,3%	20
PT3N1M0 (stade IIIB)	2	9,1%	0	00,0%	2
PT3Nx M1 (stade IV)	2	9,1%	0	00,0%	2
pT4NxM0 (stade IIIB)	2	9,1%	0	00,0%	2
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>38</b>

\*- la majorité des patients (58,1%) qui avaient un cancer du rectum non métastatique mais qui avaient un statut ganglionnaire non évaluable (Nx), sont décédés.

## 6-4 RELATION ENTRE LE TRAITEMENT ET LE PRONOSTIC :

## 6-4-1 RELATION ENTRE LE CONTEXTE CHIRURGICAL ET LE PRONOSTIC :

## 6-4-1-1 Répartition des décès et rémissions selon le contexte chirurgical :

## 6-4-1-1-1 Cancers colorectaux :

Tableau 75 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical.

Contexte chirurgical	Décès		Rémission		Total	
Chirurgie en urgence	34	77,3%	10	22,7%	44	100%
Chirurgie programmée	51	62,2%	31	37,8%	82	100%
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>67,5%</b>	<b>41</b>	<b>32,5%</b>	<b>126</b>	<b>100%</b>

\*- La mortalité par cancer colorectal dans notre série est plus élevée chez les patients opérés dans le cadre de l'urgence (différence non significative).



## 6-4-1-1-2 Cancers du côlon :

Tableau 76 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical.

Contexte chirurgical	Décès		Rémission		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie en urgence	27	75%	9	25,0%	36	100%
Chirurgie programmée	29	64,4%	16	35,6%	45	100%
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>69,1%</b>	<b>25</b>	<b>30,9%</b>	<b>81</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série de cancers coliques il y avait plus de décès chez les patients opérés en urgence (différence non significative).

## 6-4-1-1-3 Cancers du rectum :

Tableau 77 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical.

Contexte chirurgical	Décès		Rémission		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie en urgence	7	87,5%	1	12,5%	8	100%
Chirurgie programmée	22	59,5%	15	40,5%	37	100%
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>64,4%</b>	<b>16</b>	<b>35,6</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

\*- la chirurgie en urgence était rare dans le cancer du rectum, mais son pronostic était sévère (différence non significative).

## 6-4-1-2 Répartition des décès et rémissions selon contexte chirurgical et par sexe :

## 6-4-1-2-1- Cancers colorectaux :

Tableau 78 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical et par sexe.

Contexte chirurgical	Féminin		Masculin		Total	
	Décès	Rémission	Décès	Rémission	Décès	Rémission
Chirurgie en urgence	19 (82,6%)	4 (17,4%)	15 (71,4%)	6 (28,6%)	34 (77,3%)	10 (22,7%)
Chirurgie élective	23 (57,5%)	17 (42,5%)	28 (66,7%)	14 (33,3%)	51 (62,2%)	31 (37,8%)
<b>Total</b>	<b>42 (66,7%)</b>	<b>21 (33,3%)</b>	<b>43 (68,3%)</b>	<b>20 (31,7%)</b>	<b>85 (67,5%)</b>	<b>41 (32,5%)</b>

\*- Chez la femme, la mortalité liée à la chirurgie en urgence est plus élevée que la mortalité liée à la chirurgie programmée. **La différence est significative** ( $p \approx 0,04$  ; RR = 1,44).

## 6-4-1-2-2 Cancers du côlon :

Tableau 79 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical et par sexe.

Contexte chirurgical	Féminin		Masculin		Total	
	Décès	Rémission	Décès	Rémission	Décès	Rémission
Chirurgie en urgence	17 (81,0%)	4 (19,0%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	27 (75,0%)	9 (25,0%)
Chirurgie élective	11 (57,9%)	8 (42,1%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)	29 (64,4%)	16 (35,6%)
<b>Total</b>	<b>28 (70,0%)</b>	<b>12 (30,0%)</b>	<b>28 (68,3%)</b>	<b>13 (31,7%)</b>	<b>56 (69,1%)</b>	<b>25 (30,9%)</b>

\*- Chez les patients de sexe féminin, les décès liés à la chirurgie en urgence sont plus élevés que ceux en rapport avec la chirurgie élective, mais la différence cette fois-ci est non significative.

### 6-4-1-2-3 Cancers du rectum :

**Tableau 80 : Répartition des décès et rémission selon le contexte chirurgical et par sexe.**

Contexte chirurgical	Féminin		Masculin		Total	
	Décès	Rémission	Décès	Rémission	Décès	Rémission
Chirurgie en urgence	2 (100%)	0 (00,0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)
Chirurgie élective	12 (57,1%)	9 (42,9%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	22 (59,5%)	15 (40,5%)
<b>Total</b>	14 (60,9%)	9 (39,1%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)	29 (64,4%)	16 (35,6%)

\*- Il y avait plus de rémissions chez les femmes et les opérées en situation élective par rapport à celles et ceux opérés en urgence, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives.

### 6-4-1-3 Relation entre contexte chirurgical et rechutes tumorales :

#### 6-4-1-3-1 Cancers colorectaux :

**Tableau 81 : Proportion des rechutes tumorales selon le contexte chirurgical.**

Contexte chirurgical	Rechute tumorale		Pas de rechute tumorale		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie en urgence	19	65,5%	10	34,5%	29	100%
Chirurgie programmée	29	50,9%	28	49,1%	57	100%
<b>Total</b>	48	55,8%	38	44,2%	86	100%

\*- Les rechutes tumorales sont plus fréquentes en cas de chirurgie en urgence mais la différence n'est pas statistiquement significative.

#### 6-4-1-3-2 Cancers du côlon :

**Tableau 82 : Proportion des rechutes tumorales selon le contexte chirurgical.**

Contexte chirurgical	Rechute tumorale		Pas de rechute tumorale		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie en urgence	17	65,4%	9	34,6%	26	100%
Chirurgie programmée	12	42,9%	16	57,1%	28	100%
<b>total</b>	29	53,7%	25	46,3%	54	100%

\*- Les rechutes survenaient plus souvent chez les patients présentant un cancer colique compliqué, opérés en urgence par rapport aux patients opérés en situation élective (différence non significative).

### 6-4-2 RELATION ENTRE LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LE PRONOSTIC (CANCER DU CÔLON):

#### 6-4-2-1 Relation entre les indications de la chimiothérapie et décès et rémissions :

**Tableau 83 : Relation entre les indications de la chimiothérapie et décès et rémissions.**

Les types de chimiothérapie	Décès		Rémission		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chimiothérapie curative	4	22,2%	14	77,8%	18	100%
Chimiothérapie curative puis palliative	3	75,0%	1	25,0%	4	100%
Chimiothérapie palliative	16	94,1%	1	5,9%	17	100%
Pas de chimiothérapie	29	76,3%	9	23,7%	38	100%
<b>Total</b>	52	67,5%	25	32,5%	77	100%

\*- Dans notre série, le taux des rémissions est nettement plus élevé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante par rapport aux patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et par rapport aux patients ayant reçu une chimiothérapie palliative. **La différence est très significative.**

#### 6-4-2-2 Relation entre indications de chimiothérapie et décès et rémission par sexe :

**Tableau 84 : Relation entre les indications de la chimiothérapie et décès et rémissions selon le sexe.**

Sexe	Décès		Rémission		Total		
	F	M	F	M	F+ M	F + M	
Chimiothérapie curative	0 (00,0%)	4 (33,3%)	7 (100%)	7 (66,7%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	18 (100%)
Chimiothérapie curative puis palliative	2 (66,7%)	1 (100%)	1 (33,3%)	0 (00,0%)	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
Chimiothérapie palliative	5 (83,3%)	11 (100%)	1 (16,7%)	0 (00,0%)	16 (94,2%)	1 (5,8%)	17 (100%)
Pas de chimiothérapie	20 (86,9%)	9 (60,0%)	3 (13,0%)	6 (40,0%)	29 (79,0%)	9 (20,9%)	38 (100%)
<b>Total</b>	29 (49,2%)	30 (50,8%)	12 (48,0%)	13 (52,0%)	59 (70,2%)	25 (29,8%)	77 (100%)

\*- Dans notre étude, on constate que globalement les patients de sexe féminin répondaient mieux à la chimiothérapie que les patients de sexe masculin (différence non significative).

#### 6-4-2-3 Relation entre chimiothérapie adjuvante et décès et rémission (adénocarcinomes stade III) :

**Tableau 85 : Relation chimiothérapie adjuvante – décès et rémission (adénocarcinomes stade III).**

Chimiothérapie adjuvante	Décès		Rémission		Total	
Chimiothérapie adjuvante	5	29,4%	12	70,6%	17	41,7%
Pas de chimiothérapie adjuvante	18	75,0%	6	25,0%	24	58,3 %
<b>Total</b>	27	60,0%	18	40,0%	41	100%

\*- Dans notre série, l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome stade III a permis d'améliorer le pronostic. **La différence est statistiquement significative.**

#### 6-4-2-4 Relation entre chimiothérapie adjuvante et rechute tumorale (adénocarcinome stade III) :

**Tableau 86 : Relation chimiothérapie adjuvante - rechutes tumorales (adénocarcinomes stade III).**

Chimiothérapie adjuvante	Rechute tumorale		Pas de rechute tumorale		Totale	
Présence de chimiothérapie adjuvante	5	29,4%	12	70,6%	17	100%
Absence de chimiothérapie adjuvante	20	71,4%	8	28,6%	28	100%
<b>Total</b>	25	55,6%	20	44,4%	45	100%

\*- Dans notre série, les patients atteints des adénocarcinomes coliques stade III (TNM), traités par chirurgie seule, étaient plus exposés aux rechutes tumorales que les patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante. **La différence est significative.**

### 6-4-3 RELATION ENTRE LA RADIOTHÉRAPIE ET LE PRONOSTIC (CANCER DU RECTUM) :

#### 6-4-3-1 Relation entre les indications de la radiothérapie et décès et rémissions :

**Tableau 87 : Relation entre les indications de la radiothérapie et décès et rémissions.**

Radiothérapie	Décès		Rémission		Total	
	Nombre	Taux (%)	Nombre	Taux (%)	Nombre	Taux (%)
Radiothérapie curative	28	70,0%	11	27,5%	1	2,5%
Radiothérapie palliative	4	100%	0	00,0%	0	00,0%
Pas de radiothérapie	9	64,3%	5	35,7%	0	00,0%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>70,7%</b>	<b>16</b>	<b>27,6%</b>	<b>1</b>	<b>1,7%</b>

\*- Paradoxalement, le taux de rémissions le plus élevé dans notre série de cancer du rectum, est enregistré chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie (différence non significative).

#### 6-4-3-2 Relation entre les protocoles de radiothérapie et décès et rémissions :

**Tableau 88 : Relation entre les indications des protocoles de radiothérapie et décès et rémissions.**

Les protocoles de radiothérapie	Décès		Rémission		Total
	Nombre	Taux (%)	Nombre	Taux (%)	
Radiothérapie postopératoire	10	66,7%	5	33,3%	15
Radio-chimiothérapie postopératoire	2	100%	0	00,0%	2
Radiothérapie préopératoire	6	54,4%	5	45,5%	11
Radio-chimiothérapie préopératoire	6	85,7%	1	14,3%	7
Chimiothérapie postopératoire	3	100%	0	00,0%	3
Chirurgie seule	2	28,6%	5	71,4%	7
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>64,4%</b>	<b>16</b>	<b>35,6%</b>	<b>45</b>

\*- Dans notre série, la radiothérapie prescrite en préopératoire avait le même pronostic que la radiothérapie prescrite en postopératoire.

#### 6-4-3-3 Relation entre les protocoles de radiothérapie et rechute tumorale :

**Tableau 89 : Relation entre les protocoles de radiothérapie et rechute tumorale.**

Les protocoles de radiothérapie	Rechute tumorale		Pas de rechute tumorale		Total
	Nombre	Taux (%)	Nombre	Taux (%)	
Radiothérapie préopératoire	4	44,4%	5	56,6%	9
radio-chimiothérapie préopératoire	3	75,0%	1	25,0%	4
Radiothérapie postopératoire	4	44,4%	5	56,6%	9
radio-chimiothérapie postopératoire	2	100%	0	00,0%	2
Chimiothérapie postopératoire	2	100%	0	00,0%	2
Chirurgie seule	1	16,7%	5	83,3%	6
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>50%</b>	<b>16</b>	<b>50%</b>	<b>32</b>

\*- Les patients traités par la chirurgie seule étaient les moins exposés aux rechutes tumorales mais les différences ne sont significatives avec ceux qui ont reçu une radiothérapie

## V ÉTUDE DE LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE

### 7 LE BILAN DIAGNOSTIC :

#### 7-1 L'EXPLORATION AYANT PERMIS DE POSER OU RETENIR LE DIAGNOSTIC DE CANCER :

##### 7-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 90 : Les explorations paracliniques diagnostiques.

L'exploration	Nombre de cas	Pourcentage	Preuve histologique
Coloscopie	38 patients	44,2%	Avec biopsies
Rectosigmoïdoscopie	5 patients	5,8%	Avec biopsies
Lavement baryte	1 patient	1,2%	Biopsies per-opératoires
Scanner abdominopelvien	13 patients	15,1%	Biopsies per-opératoires
Echographie abdominopelvienne	2 patients	2,3%	Biopsies per-opératoires
Découverte per-opératoire	27 patients	31,4%	Biopsies per-opératoires
<b>Total</b>	86 patients	100%	

\*- dans notre série, la coloscopie, examen clé dans le diagnostic du cancer du côlon n'a pas été pratiquée chez près de la moitié des patients.

##### 7-1-2 Cancers du rectum :

Tableau 91 : Les explorations paracliniques diagnostiques.

L'exploration	Nombre de cas	Pourcentage	Preuve histologique
Rectoscopie	3	5,2%	Avec biopsies
Rectosigmoïdoscopie	36	62,0%	Avec biopsies
Coloscopie	12	20,7%	Avec biopsies
Découverte peropératoire	7	12,1%	Biopsies peropératoire
<b>Total</b>	58	100%	

\*- Dans notre série, La rectosigmoïdoscopie est l'exploration endoscopique digestive basse qui a permis le plus souvent de poser le diagnostic de cancer du rectum.

### 7- 2 LE DÉLAI MOYEN ENTRE LE PREMIER SIGNE CLINIQUE ET LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :

#### 7-2-1 Cancers du côlon :

Le délai moyen entre le ou les premiers symptômes et le diagnostic histologique pour le cancer du côlon est de **7,9 mois**, avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à 43 mois (≈ 3 ans et 1/2).

#### 7-2-2 Cancers du rectum :

Le délai moyen entre le ou les premiers symptômes et le diagnostic histologique pour le cancer du rectum est de **9 mois**, avec des extrêmes allant de 3 semaines à 36 mois (≈ 3 ans).

### 7-3 BILAN D'EXTENSION :

#### 7-3-1 Bilan d'extension radiologique :

##### 7-3-1-1 Cancers du côlon:

**Tableau 92 : Bilan d'extension radiologique.**

L'exploration radiologique	Nombre de cas	Pourcentage
Radiographie du thorax	86	100%
Échographie abdominopelvienne seule	19	22,1%
TDM abdominopelvienne seule	22	23,6%
Échographie + TDM abdominopelviennes	25	29,1%
Lavement baryté	24	27,9%

\*- La majorité des patients présentant un cancer du côlon dans notre série, ont bénéficié d'une tomodensitométrie abdominopelvienne dans le cadre du bilan d'extension.

##### 7-3-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 93 : Bilan d'extension radiologique.**

L'exploration radiologique	Nombre de cas	Pourcentage
Radiographie du thorax	58	100%
Échographie abdominopelvienne seule	9	15,5%
TDM abdominopelvienne seule	23	39,6%
Échographie + TDM abdominopelviennes	23	39,6%
Écho-endoscopie endorectale	7	12,1%
Lavement baryté	21	36,2%

\*- L'écho-endoscopie rectale, examen fondamental dans le bilan préthérapeutique du cancer du rectum, était très peu demandé dans le bilan d'extension de nos malades.

#### 7-3-2 Bilan d'extension endoscopique

##### 7-2-3-1 Cancers du côlon :

**Tableau 94 : Bilan d'extension endoscopique. Wilaya de Batna.**

Coloscopie faite		Coloscopie pré-opératoire		Coloscopie Post-opératoire		Coloscopie totale		Coloscopie non totale	
Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
44 cas	51,2%	43 cas	97,7%	1 cas	2,3%	9 cas	20,5%	35 cas	79,5%

\*- La coloscopie pratiquée comme bilan d'extension, était rarement concluante (totale) chez les patients qui ont bénéficié de cet examen.

##### 7-3-2-2 Cancers du rectum :

**Tableau 95 : Bilan d'extension endoscopique.**

Coloscopie faite		Coloscopie Pré-opératoire		Coloscopie Post-opératoire		Coloscopie totale		Coloscopie Non totale	
Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
19 cas	32,7%	16 cas	84,2%	3 cas	15,8%	7 cas	36,8%	12 cas	63,2%

\* - Dans notre série de cancer du rectum, les 2/3 des patients n'ont pas pratiqué de coloscopie dans le cadre du bilan d'extension.

### 7-3-3 Bilan d'extension biologique :

#### 7-3-3-1 Cancers du côlon

Tableau 96 : Bilan d'extension biologique.

Marqueurs tumoraux	Nombre de cas	Pourcentage	Résultats
ACE	4 patients	4,7%	Taux sérique élevé chez les 4 patients
CA19.9	1 patient	1,2%	Taus sérique normal

\*- les marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9), examens facultatifs dans le bilan d'extension du cancer colorectal, ont été peu demandés dans notre série de cancers du côlon.

#### 7-3-3-2 Cancers du rectum :

Tableau 97 : Bilan d'extension biologique.

Marqueurs tumoraux	Nombre de cas	Pourcentage	Résultats
ACE	13	22,4%	Taux sérique élevé : 7 cas Taux sérique normal : 6 cas
CA19.9	8	13,8%	Taux sérique élevé : 1 cas Taux sérique normal : 7 cas

\*- Les marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9) ont fait partie du bilan d'extension chez une minorité de patients présentant un cancer du rectum.

## 8- LE TRAITEMENT :

### 8-1 TRAITEMENT CHIRURGICAL :

#### 8-1-1 LES INDICATIONS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL :

##### 8-1-1-1 Répartition des indications du traitement chirurgical par sexe :

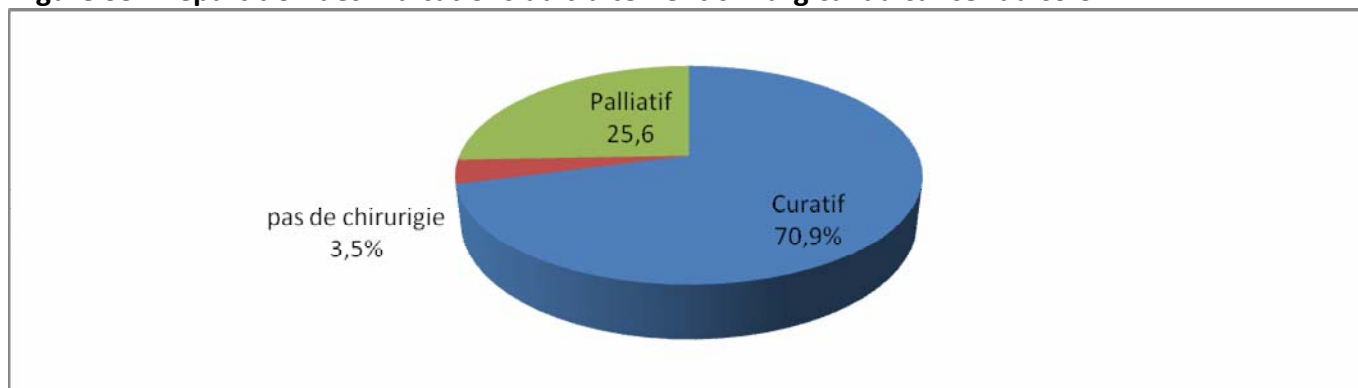
##### 8-1-1-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 98 : Répartition des indications du traitement chirurgical par sexe.

Type de chirurgie	féminin		masculin		Total	
Chirurgie curative	32	76,2%	29	65,9%	61	70,9%
Chirurgie palliative	9	21,4%	13	29,5%	22	25,6%
Pas de chirurgie	1	2,4%	2	4,5%	3	3,5%
Total	42	100%	44	100%	86	100%

\*- Dans notre série, les patients de sexe féminin étaient plus aptes à la chirurgie curative et avaient moins d'indication à la chirurgie palliative que les patients de sexe masculin (Différence non significative)

Figure 35 : Répartition des indications du traitement chirurgical du cancer du côlon.



### 8-1-1-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 99 : Répartition des indications du traitement chirurgical par sexe.**

Type de chirurgie	féminin		masculin		Total	
Chirurgie curative	18	64,3%	16	53,3%	34	58,6%
Chirurgie palliative	5	17,9%	6	20,0%	11	19,0%
Pas de chirurgie	5	17,9%	8	26,7%	<b>13</b>	<b>22,4%</b>
<b>Total</b>	28	100%	30	100%	58	100%

\*- Une proportion assez importante de patients atteints de cancer du rectum dans notre série, n'a pas été opérée.

### 8-1-1-2 Répartition des indications du traitement chirurgical par stade d'adénocarcinome :

#### 8-1-1-2-1 Cancers du côlon :

**Tableau 100 : Répartition des indications du traitement chirurgical par stade d'adénocarcinome.**

Type de chirurgie	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
Chirurgie curative	1	100%	3	100%	<b>52</b>	<b>96,3%</b>	2	8,7%
Chirurgie palliative	0	00,0%	0	00,0%	2	3,7%	18	78,3%
Pas de chirurgie	0	00,0%	0	00,0%	0	00,0%	3	13,0%
<b>Total</b>	1		3		54		23	

\*- La majorité des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie curative appartiennent au stade III de la classification TNM de l'UICC de 2002.

#### 8-1-1-2-2 Cancers du rectum :

**Tableau 101 : Répartition des indications du traitement chirurgical par stade d'adénocarcinome.**

Stades (TNM)	Chirurgie curative		Chirurgie palliative		Pas de chirurgie		Total
Stade I	1	100%	0	00,0%	0	00,0%	1
Stade II	2	100%	0	00,0%	0	00,0%	2
Stade III	29	87,7%	4	12,2%	0	00,0%	33
Stade IV	1	20,0%	1	20,0%	3	60,0%	5
<b>Total</b>	33		5		3		41

\*- La grande majorité des patients opérés soit par chirurgie carcinologique, soit par chirurgie palliative, appartiennent au stade III de la classification TNM de l'UICC de 2002.

### 8-1-2 LE CONTEXTE CHIRURGICAL :

#### 8-1-2-1 La répartition du contexte chirurgical par sexe :

##### 8-1-2-1-1- Cancers du côlon :

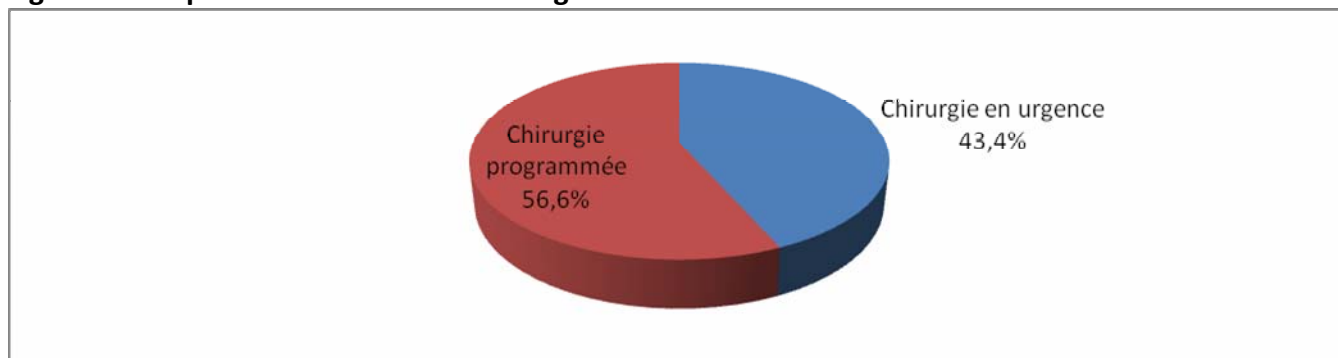
**Tableau 102 : Répartition du contexte chirurgical par sexe.**

Contexte chirurgical	féminin		masculin		Total	
Chirurgie en urgence	21	51,2%	15	35,7%	<b>36</b>	<b>43,4%</b>
Chirurgie programmée	20	48,8%	27	64,3%	47	56,6%
<b>Total</b>	41	100%	42	100%	83	100%

\*- Une proportion importante de patients, ont été opérés dans le cadre de l'urgence pour un cancer du côlon compliqué dans tous les cas d'occlusion intestinale aiguë.



**Figure 36 : Répartition du contexte chirurgical du cancer du côlon.**



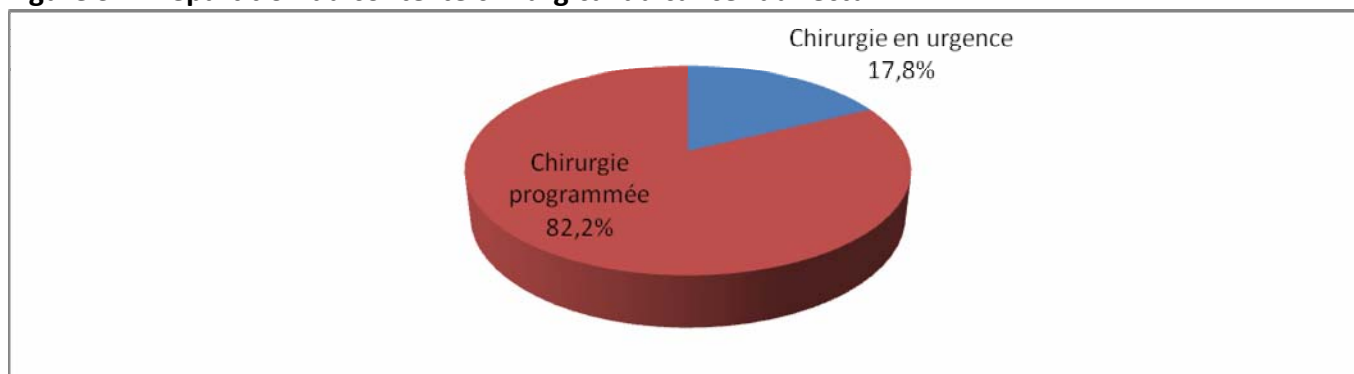
**8-1-2-1-2 Cancers du rectum :**

**Tableau 103 : Répartition du contexte chirurgical selon sexe.**

Contexte chirurgical	Nombre de cas	Pourcentage
Chirurgie en urgence	8	17,8%
Chirurgie programmée	37	82,2%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre étude, les patients opérés en urgence d'un cancer du rectum compliqué sont peu nombreux.

**Figure 37 : Répartition du contexte chirurgical du cancer du rectum.**



**8-1-2-2 La répartition du contexte chirurgical par stade d'adénocarcinome :**

**8-1-2-2-1 Cancers du côlon :**

**Tableau 104 : Répartition du contexte chirurgical en fonction du stade d'adénocarcinome.**

Contexte chirurgical	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie en urgence	0	00,0%	0	00,0%	29	85,3%	5	14,7%
Chirurgie programmée	1	2,3%	3	6,8%	25	56,8%	15	34,1%
<b>Total</b>	<b>1</b>		<b>3</b>		<b>54</b>		<b>20</b>	

\*- Un peu plus de la moitié (53,7%) des patients appartenant au stade III (TNM) ont été opérés en urgence pour un cancer du côlon compliqué d'occlusion intestinale aiguë.

### 8-1-2-2-2 Cancers du rectum :

**Tableau 105 : Répartition du contexte chirurgical en fonction du stade d'adénocarcinome.**

Contexte chirurgical	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
Chirurgie en urgence	0	00,0%	0	00,0%	4	100%	0	00,0%
Chirurgie programmée	1	2,9%	2	5,9%	29	85,3%	2	5,9%
<b>Total</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>33</b>		<b>2</b>	

\*-La grande majorité des patients présentant un adénocarcinome rectal classe opérés en situation élective ou en urgence appartiennent au stade.

### 8-1- 3 LES TECHNIQUES CHIRURGICALES :

#### 8-1-3-1 Cancers du côlon :

#### Les techniques chirurgicales.

**Tableau 106 : Les techniques chirurgicales. Cancer du côlon.**

Technique chirurgicale	Nombre de cas	Pourcentage
Colectomie segmentaire gauche basse.	17	20,5%
Colectomie segmentaire gauche haute.	4	4,8%
Colectomie segmentaire transverse.	3	3,6%
Hémicolectomie gauche vraie.	2	2,4%
Hémicolectomie droite.	16	19,3%
Colectomie totale + anastomose iléorectale.	1	1,2%
Intervention de Hartmann avec RCD.	7	8,4%
Intervention de Hartmann sans RCD.	23	27,7%
Stomie de décharge sans résection tumorale et sans RCD.	2	2,4%
Stomie de protection sans résection tumorale et sans RCD.	1	1,2%
Tumorectomie de propreté.	2	2,4%
Dérivation interne sans résection tumorale.	4	4,8%
Laparotomie + biopsies	1	1,2%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100%</b>

\*- la technique chirurgicale, le plus souvent employée chez les patients traités pour un cancer du côlon est l'intervention de Hartmann (36,1%).

### 8-1-3-2- Cancers du rectum :

**Tableau 107 : Les techniques chirurgicales.**

Les techniques chirurgicales	Nombre de cas	%
Intervention de Parks.	4	8,9%
Proctomie partielle + anastomose colorectale basse mécanique.	2	4,4%
Proctomie partielle + anastomose colorectale haute manuelle.	5	11,1%
Exérèse locale de la tumeur.	1	2,2%
Amputation abdomino-périnéale.	<b>17</b>	<b>37,8%</b>
Intervention de Hartmann suivie de RCD.	3	6,7%
Intervention de Hartmann non suivie de RCD.	2	4,4%
Stomie de décharge avec résection tumorale suivie de RCD.	1	2,2%
Stomie de décharge sans résection tumorale.	4	8,9%
Stomie prophylactique avec tumoréctomie de propreté.	1	2,2%
Stomie prophylactique sans résection tumorale.	4	8,9%
Laparotomie avec biopsies.	1	2,2%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

\*- le recours à l'amputation abdominopérinéale dans le traitement des cancers du bas et moyen rectum est fréquent notre étude.

### 8-1-4 LES ÉTABLISSEMENTS DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE :

#### 8-1-4-1 Le type d'établissement de prise en charge chirurgicale :

##### 8-1-4-1-1 Cancers du côlon :

**Tableau 108 : Le type d'établissement de prise en charge chirurgicale.**

Type d'établissement de prise en charge chirurgicale	Nombre de cas	Pourcentage
Centre de cancérologie	5	6,0%
CHU	<b>50</b>	<b>60,2%</b>
Clinique chirurgicale privée	25	30,1%
secteur sanitaire	3	3,6%
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100%</b>

\*- La majorité des patients ont été opérés dans des structures de santé publique.

##### 8-1-4-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 109 : Le type d'établissements public de prise en charge chirurgicale.**

Établissement de prise en charge chirurgicale.	Nombre de cas	Pourcentage
CHU	<b>29</b>	<b>64,5%</b>
Centre de cancérologie	1	2,2%
Secteur sanitaire	2	4,4%
Clinique chirurgicale privée	13	28,9%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

\*- Un seul patient a été opéré dans un centre de cancérologie.

#### 8-1-4-2 Établissements publics de prise en charge chirurgicale :

##### 8-1-4-2-1 Cancers du côlon :

Tableau 110 : Les établissements publics de prise en charge chirurgicale.

Établissement public de prise en charge chirurgicale	Nombre de cas	Pourcentage
CHU Annaba	1	1,7%
CHU Batna	43	74,1%
CHU Constantine	1	1,7%
Centre de cancérologie Pierre et Marie Curie	5	8,6%
CHU Birtraria	1	1,7%
CHU Bologhine	1	1,7%
CHU El Harrache	1	1,7%
Hôpital régional de l'armée Didouche Mourad	2	3,4%
Secteur sanitaire d'Arris	1	1,7%
Secteur sanitaire de Barika	2	3,4%
Total	58	100%

\*- La grande majorité des patients qui ont été opérés dans un établissement public, ont été pris en charge par le CHU de Batna.

##### 8-1-4-2-2 Cancers du rectum :

Tableau 111 : Les établissements publics de prise en charge chirurgicale.

Établissement publics de prise en charge chirurgicale	Nombre de cas	Pourcentage
CHU Batna	19	59,4%
CHU Constantine	1	3,1%
CHU Mustapha Pacha	1	3,1%
Centre de cancérologie Pierre et Marie Curie	1	3,1%
Hôpital central de l'armée Aïn Nâadja	1	3,1%
CHU Birtraria	1	3,1%
Hôpital régional de l'armée Didouche Mourad	2	6,3%
Secteur sanitaire d'Arris	2	6,3%
CHU de Kouba	4	12,5%
Total	32	100%

\*- plus de la moitié des patients atteints de cancer du rectum ont été opérés au CHU de Batna.

#### 8-1-5 LES DÉLAIS MOYENS ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

##### 8-1-5-1 Le délai moyen entre le diagnostic du cancer du côlon le traitement chirurgical :

- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour l'ensemble des établissements de santé publics et privés, est de **4,3 semaines**, avec des extrêmes allant d'une semaine à 28 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour les patients opérés dans des établissements publics, est de **5,3 semaines** avec des extrêmes allant d'une semaine à 28 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour les patients opérés dans des cliniques chirurgicales privées, est **2,3 semaines** avec des extrêmes allant d'une semaine à 14 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical pour les patients opérés au CHU de Batna, est **4,6 semaines** avec des extrêmes allant de d'une semaine à 12 semaines.

### 8-1-5-2 Le délai moyen entre le diagnostic du cancer du rectum et le traitement chirurgical :

Le délai moyen entre le diagnostic est la chirurgie première est de **6 semaines** avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à 22 semaines. Seuls, 6 patients parmi les 21 patients traités par chirurgie première, ont été opérés dans un délai  $\leq$  à 2 semaines.

## 8-2 CHIMIOTHERAPIE :

### 8-2-1 LES INDICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE :

#### 8-2-1-1 La répartition des indications de la chimiothérapie :

##### 8-2-1-1-1 Cancers du côlon :

**Tableau 112 : La répartition des indications de la chimiothérapie.**

Les types de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie curative	20	23,3%
Chimiothérapie curative puis palliative	4	4,7%
Chimiothérapie palliative	17	19,8%
Pas de chimiothérapie	<b>45</b>	<b>52,3%</b>
<b>Total</b>	86	100%

\*- Dans notre série du cancer du côlon, plus de la moitié des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie à visée curative et/ou palliative.

##### 8-2-1-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 113 : La répartition des indications de la chimiothérapie.**

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie curative	13	22,4%
Chimiothérapie curative puis palliative	2	3,4%
Chimiothérapie palliative	6	10,3%
Pas de chimiothérapie	<b>37</b>	<b>63,8%</b>
<b>Total</b>	58	100%

\*- Le recours à la chimiothérapie curative et/ou palliative dans le traitement du cancer du rectum était peu fréquent dans notre série (**36,2%**).

#### 8-2-1-2 La répartition des indications de chimiothérapie par stade d'adénocarcinome :

##### 8-2-1-2-1 Cancers du côlon :

**Tableau 114 : La répartition des indications de la chimiothérapie par stade d'adénocarcinome.**

Type de chimiothérapie	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chimiothérapie curative	0	00%	2	66,7%	17	31,5%	1	4,3%
Chimiothérapie curative puis palliative	0	00%	0	00%	2	3,7%	0	00%
Chimiothérapie palliative	1	100%	0	00%	8	14,8%	8	34,8%
Pas de chimiothérapie	0	00%	1	33,6%	27	50%	14	60,9%
<b>Total</b>	1	100%	3	100%	54	100%	23	100%

\*- La moitié des patients atteints d'un adénocarcinome, classés stade III selon la classification TNM, n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

## 8-2-2 CHIMIOTHÉRAPIE CURATIVE :

### 8-2-2-1 Les protocoles de chimiothérapie curative :

#### 8-2-2-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 115 : Les protocoles de chimiothérapie adjuvante.

Protocole de chimiothérapie curative	Nombre de cas	Pourcentage
5-FU perfusion intraveineuse continue	1	4,2%
CHOP	1	4,2%
FUFOL	9	37,5%
LV5-FU2	<b>13</b>	<b>54,2%</b>
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série, la moitié des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, ont été traité par le protocole LV5FU2.

#### 8-2-2-1-2 Cancers du rectum :

Tableau 116 : Les protocoles de chimiothérapie curative.

Les protocoles de chimiothérapie curative	Nombre de cas	Pourcentage
FUFOL de la Mayo-clinic.	9	56,3%
5 FU en perfusion intraveineuse continue.	4	25%
La Capécitabine	2	12,5%
FOLFIRI	1	6,6%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>

\*- Le protocole FUFOL en 2 cures est le schéma le plus prescrit comme chimiothérapie curative dans notre étude.

#### 8-2-2-2 Les types de chimiothérapies curatives (cancers du rectum) :

Tableau 117 : Les types de chimiothérapie curative.

Les types de chimiothérapie curative	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie adjuvante seule.	5	26,7%
Chimiothérapie post-opératoire concomitante à la radiothérapie.	2	13,3%
Chimiothérapie pré-opératoire concomitante à la radiothérapie.	9	60,0%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>

\*- La chimiothérapie curative a été prescrite le plus souvent en néo-adjuvant en concomitance avec la radiothérapie.

## 8-2-3 LA CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE :

### 8-2-3-1 les types de chimiothérapie palliative :

#### 8-2-3-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 118 : Les types de chimiothérapie palliative.

Type de chimiothérapie palliative	Nombre de cas	Pourcentage
Post-opératoire	<b>20</b>	<b>95,2%</b>
Pré et post-opératoire	1	4,8%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

\*- La chimiothérapie palliative a été prescrite chez la presque totalité des patients en postopératoire.

### 8-2-3-1-2 Cancers du rectum :

**Tableau 119 : Les types de chimiothérapie palliative.**

Les types de chimiothérapie palliative	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie seule	1	12,5%
Chimiothérapie postopératoire	6	75,0%
Chimiothérapie pré et postopératoire	1	12,5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

\*- La chimiothérapie palliative a été principalement prescrite en postopératoire.

### 8-2-3-2 Les protocoles de chimiothérapie palliative :

#### 8-2-3-2-1 Cancer du côlon :

##### 8-2-3-2-1-1 les protocoles de chimiothérapie de première ligne :

**Tableau 120 : Les protocoles de chimiothérapie de première ligne.**

Les protocoles de 1ère ligne	Nombre de cas	Pourcentage
5FU + Mitomycine (CIPPI)	1	4,8%
Capécitabine	2	9,5%
CDDP + VP16 + 5FU	1	4,8%
CDDP +VP16	1	4,8%
ESHAP	1	4,8%
FOLFIRI	2	9,5%
FOLFOX 4	2	9,5%
FOLFOX 7	1	4,8%
FUFOL	1	4,8%
LV5-FU2	<b>7</b>	<b>33,3%</b>
XELIRI	1	4,8%
XELOX puis capécitabine en postopératoire.	1	4,8%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

\*- Le protocole LV5-FU2 est le schéma de chimiothérapie palliative le plus prescrit en première ligne dans notre série de cancer du côlon.

##### 8-2-3-2-1-2 Les protocoles de chimiothérapie de deuxième ligne :

**Tableau 121 : Les protocoles de chimiothérapie de deuxième ligne.**

protocoles de 2ème ligne	Nombre de cas	Pourcentage
Capécitabine	1	16,7%
FOLFIRI	1	16,7%
FOLFOX 7	2	33,3%
R-GEMOX	1	16,7%
XELIRI	1	16,7%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

\*- Après échec de la chimiothérapie de première ligne, rares, sont les patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

### 7-2-3-2-1-3 Les protocoles de chimiothérapie de troisième ligne :

\*- Une chimiothérapie de troisième ligne a été prescrite dans un seul cas. Il s'agit de la capécitabine.

### 7-2-3-2-2 Cancer du rectum :

#### 7-2-3-2-2-1 Les protocoles de la chimiothérapie de première ligne :

**Tableau 122 : Les protocoles de chimiothérapie de première ligne.**

Les protocoles de chimiothérapie de la première ligne	Nombre de cas
CAPOX	1
FOLFIRI	2
FOLFOX4	3
LV5-FU2	2
<b>Total</b>	<b>8</b>

\*- Les patients atteints d'un cancer du rectum métastatique traités par chimiothérapie palliative, ont reçu le plus souvent une bithérapie.

#### 8-2-3-2-2-2 Les protocoles de chimiothérapie de deuxième ligne :

**Tableau 123 : Les protocoles de chimiothérapie de deuxième ligne.**

Les protocoles de chimiothérapie de deuxième ligne	Nombre de cas
Le protocole Capécitabine	1
Le protocole FOLFIRI	1
Le protocole FOLFOX4	1
Le protocole LV5-FU2	1
Le protocole XELOX	2
<b>Total</b>	<b>6</b>

\*- Les bithérapies étaient également plus fréquemment prescrites en deuxième ligne chez les patients porteurs d'un cancer du rectum métastatique.

#### 8-2-3-2-2-3 les protocoles de chimiothérapie de troisième ligne :

Un seul patient a reçu une chimiothérapie palliative en 3<sup>ème</sup> ligne associant FOLFOX + Bévaccuzimab.

### 8-2-4 ÉTABLISSEMENTS DE PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE :

#### 8-2-4-1 Cancers du côlon :

**Tableau 124 : Établissements de prise en charge du traitement par chimiothérapie.**

Établissement de prise en charge	Nombre de cas	Pourcentage
CHU Constantine	32	78%
Centre de cancérologie CPMC	6	14,6%
HCA Aïn Nâadja	1	2,4%
CHU Bologhine	1	2,4%
Centre hospitalier Français	1	2,4%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>

\*- La grande majorité des patients atteints de cancer du côlon, ont reçu leur traitement par chimiothérapie au service d'oncologie du CHU de Constantine.



#### 8-2-4-2 Cancers du rectum :

Tableau 125 : Établissements de prise en charge du traitement par chimiothérapie.

Établissement de prise en charge	Nombre de cas	Pourcentage
Centre de cancérologie, CHU de Constantine	12	57,1%
Centre de cancérologie, CPMC Alger	5	23,8%
Centre de cancérologie, HCA Aïn Nâadja	2	9,5%
Centre de cancérologie, CHU de Constantine, puis l'unité d'oncologie, CHU de Batna	2	9,5%
Total	21	100%

\*- Dans notre série, plus de la moitié des patients atteints d'un cancer du rectum étaient traités par chimiothérapie au centre de cancérologie du CHU de Constantine.

#### 8-3 LA RADIOTHÉRAPIE (cancers du rectum) :

##### 8-3-1 LES INDICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE :

###### 8-3-1-1 La répartition des indications de la radiothérapie :

Tableau 126 : La répartition des indications de la radiothérapie.

Type de radiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Radiothérapie curative	40	69,0%
Radiothérapie palliative	4	6,9%
Pas de radiothérapie	14	24,1%
Total	58	100%

\*- Dans notre série de cancer du rectum, la majorité des patients ont reçu une radiothérapie curative.

##### 8-3-2 LES PROTOCOLES DE LA RADIOTHÉRAPIE :

###### 8-3-2-1 La répartition des protocoles de la radiothérapie :

Tableau 127 : La répartition des protocoles de radiothérapie.

Les schémas thérapeutiques de radiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Radiothérapie préopératoire	20	45,5%
Radiothérapie + chimiothérapie préopératoire	9	20,5%
Radiothérapie postopératoire	10	22,7%
Radiothérapie + chimiothérapie postopératoire	2	4,5%
Radiothérapie exclusive	3	6,8%
Total	44	100%

\*- La radiothérapie préopératoire est le schéma thérapeutique le plus souvent adopté chez les patients atteints d'un cancer du rectum dans notre série.

##### 8-3-3 LE MODE DE RRACTIONNEMENT :

Le mode de fractionnement utilisé chez la plupart des patients dans notre série est le mode conventionnel avec un nombre de fractions allant de 23 à 33 fractions qui s'étale sur 4 à 7 semaines.

### 8-3-4 LES ÉTABLISSEMENTS DE PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE :

Tableau 128 : Les centres de radiothérapie.

Le centre de radiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
CHU Constantine	39	88,6%
Centre Pierre et Marie Curie	3	6,8%
Hôpital central de l'armée Aïn Nâadja	2	4,5%
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>

\*- La grande majorité des patients, dans notre série ont suivi leur traitement par radiothérapie au service de radiothérapie du CHU de Constantine.

### 8-3-5 LES DÉLAIS :

- Le délai entre le diagnostic et la radiothérapie préopératoire seule ou associée à une chimiothérapie Concomitante est de **12,7 semaines**  $\approx$  3,2 mois avec des extrêmes allant de 4 semaines à 75 semaines.
- Le délai entre la fin de la radiothérapie préopératoire seule ou associée à une chimiothérapie Concomitante et le traitement chirurgical est de **25,2 semaines**  $\approx$  6,3 mois avec des extrêmes allant de 3 semaines à 149 semaines.
- Le délai entre la chirurgie première et la radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie Concomitante postopératoire est de **12,4 semaines**  $\approx$  3 mois avec des extrêmes allant de 6 semaines à 31 semaines.

## 9- LA SURVEILLANCE POST-TRAITEMENT :

### 9-1 La proportion des patients ayant bénéficié d'une surveillance post-traitement :

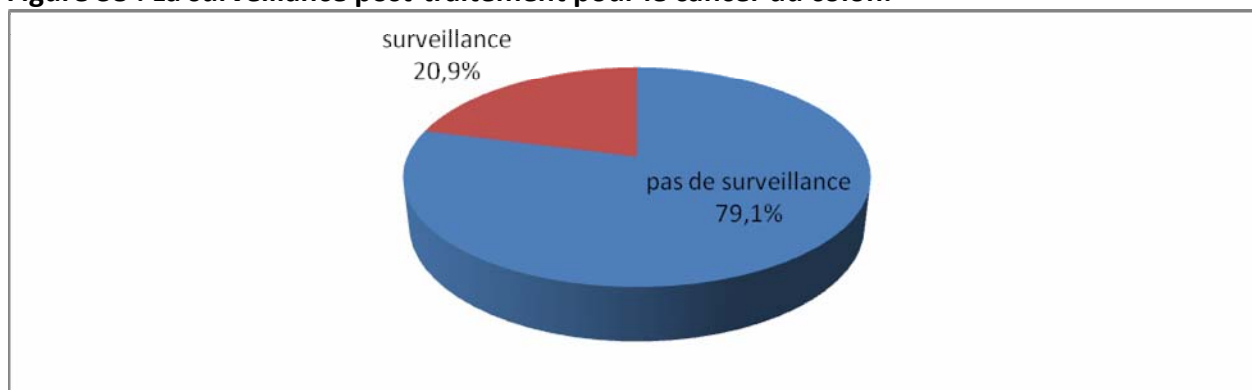
#### 9-1-1 Cancers du côlon :

Tableau 129 : La surveillance post-traitement.

Surveillance post- traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de surveillance post-traitement	68	79,1%
Surveillance post-traitement	<b>18</b>	<b>20,9%</b>
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>

\*- Dans notre série, La plupart des patients porteurs d'un cancer du côlon n'ont pas bénéficié de suivi à la fin de leur traitement.

Figure 38 : La surveillance post-traitement pour le cancer du côlon.



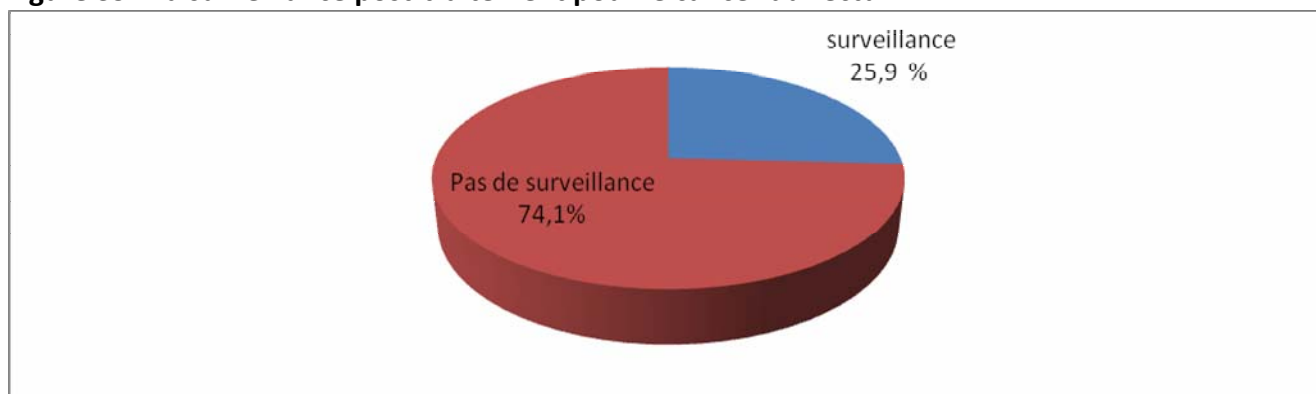
## 8-2 Cancers du rectum :

Tableau 130 : La surveillance post-traitement.

Surveillance post-traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Présence d'une surveillance post-traitement	15	25,9%
Absence d'une surveillance post-traitement	43	74,1%
Total	58	100%

\*- Dans notre série, un quart seulement des patients porteurs d'un cancer du rectum ont eu droit à un suivi en période post-traitement.

Figure 39 : La surveillance post-traitement pour le cancer du rectum.



## DISCUSSION

## I- LES PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CLINIQUES ET CYTOPATHOLOGIQUES.

### 1- LES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

#### 1-1- La proportion des cancers du côlon et du rectum :

Dans notre série, le cancer du côlon constitue la majorité des cancers colorectaux. Ils représentent 59,7% des cas. Le cancer du rectum, moins fréquent représente 40,3%. Dans la littérature, les cancers du côlon représentent globalement 2/3 et le cancer du rectum un 1/3.

#### 1-2- Âge au diagnostic et sexe :

##### 1-2-1 L'âge au diagnostic :

Dans notre série, on constate que le cancer colorectal apparaît à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature. En effet, l'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 57,5 ans dans notre série contre un âge moyen qui se situe entre 65 et 75 ans dans la littérature occidentale [246]. Une étude rétrospective réalisée par K. Bouzid et al. sur une série de 1186 patients porteurs d'un cancer colorectal admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre l'année 1994 et 2002, a trouvé un âge moyen voisin de celui de notre série (55 ans).

Le cancer du côlon comme les cancers colorectaux dans leur ensemble, se manifeste à un âge plus jeune que celui rapporté dans la littérature. L'âge moyen au diagnostic est de 55,3 ans indépendamment du sexe contre 68,5 ans dans les pays occidentaux [247]. Ainsi, selon le réseau français des registres de cancers colorectaux (Francim), une étude multicentrique descriptive réalisée dans le département Loire-Atlantique en 2000 [248], portant sur un échantillon de 181 patients atteints d'un cancer du côlon, a trouvé un âge moyen de 70,2 ans au moment du diagnostic.

Il en est de même du cancer du rectum qui apparaît à un âge plus jeune par rapport à l'âge décrit dans la littérature. L'âge moyen des deux sexes confondus lors du diagnostic dans notre série, est de 60,7 ans. Dans la littérature, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans [249]. Dans une étude rétrospective tunisienne menée par S.Tebra Mrad et al. [250] portant 165 cas de cancer du rectum colligés et traités au service de radiothérapie du CHU Sousse entre 1995 et 2004, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 56 ans.

##### 1-2-2 La proportion des sujets jeunes au diagnostic :

Dans notre série, les patients âgés de moins de 40 ans représentent 9% (13 cas/144) de l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal. Dans les pays occidentaux comme les Etats-Unis, la France et l'Ecosse, le cancer colorectal du sujet jeune représente 1% à 4% [251,252]. Le cancer colorectal du sujet jeune serait beaucoup plus fréquent dans les pays du Moyen-Orient : 18% en Turquie [253], 38% en Egypte [254]. En Egypte, on attribue principalement, cette fréquence particulièrement élevée du cancer colorectal chez le sujet jeune à la distribution naturelle de la pyramide des âges, avec seulement 5,7% de la population de plus de 60 ans. Il est possible que cette explication soit valable dans notre étude, d'autant plus que les patients âgés de plus de 70 ans représentent 19,4% dans notre série, alors que dans la littérature occidentale, ils représentent 40% [255]. Car, la population algérienne est plus jeune que la population en occident.

L'analyse séparée du cancer du côlon montre que les patients dont le cancer est diagnostiqué avant l'âge de 40 ans représentent 11,6 % de l'ensemble des patients atteints de ce cancer dans notre série contre 3% dans la littérature.

Quant au cancer du rectum, les patients âgés de moins de 40 ans au moment du diagnostic, représentent 5,2% de l'ensemble des patients atteints de ce cancer dans notre série contre 2,5% [249] dans la littérature. Les patients âgés de plus de 70 ans au moment du diagnostic représentent 31% de l'ensemble des patients porteurs de ce cancer dans notre série contre 63% dans la littérature occidentale [249].

### 1-2-3 L'âge au diagnostic selon le sexe :

Contrairement aux données de la littérature occidentale, le cancer colorectal dans notre série s'exprime à un âge plus tardif chez le sexe masculin. Ainsi, l'âge moyen au diagnostic chez la femme dans notre étude est de 56,1 ans contre 58,8 ans chez l'homme. Dans la littérature occidentale, l'âge moyen lors du diagnostic est de 69,5 chez l'homme contre 72,8 chez la femme [10].

C'est le cas également du cancer du côlon analysé à part qui apparaît à un âge plus précoce chez la femme que chez l'homme. L'âge moyen au moment du diagnostic chez les patients de sexe féminin est de 54,5 ans, et de 56,3 chez les patients de sexe masculin. Dans la littérature, on constate le phénomène inverse, le cancer du côlon est diagnostiqué à un âge plus tardif chez la femme. C'est le cas dans l'étude faite en Loire-Atlantique en 2000, décrite plus haut où l'âge moyen chez la femme présentant un cancer du côlon au diagnostic était 72,3 ans et 68,5 ans chez l'homme [248].

A l'instar du cancer du côlon, le cancer du rectum se manifeste à un âge plus tardif chez l'homme dans notre série comme c'est le cas dans le cancer du côlon. En effet l'âge moyen lors de la découverte du cancer du rectum chez le sexe masculin est de 62,9 ans et celui du sexe féminin est de 58,3 ans.

### 1-2-4 La répartition du cancer colorectal selon le sexe :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer colorectal hommes dépasse légèrement le nombre de cas femmes. Le sex-ratio est proche de 1 (1,06). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Un résultat similaire est obtenu dans la série de Abid et al. [256] Sex-ratio : 1,1. Tandis que dans la littérature, occidentale la prédominance masculine est plus marquée : sex-ratio compris entre 1,5 et 2. On constate le même phénomène pour le cancer du côlon seul et le cancer du rectum seul. le sex-ratio hommes/femmes dans le cancer du côlon est légèrement supérieur à 1 (1,04). Dans la littérature occidentale, le sex-ratio pour le cancer du côlon est de 1,5 [10]. Dans le cancer du rectum, le sex-ratio hommes/femmes est de 1,07. Dans la littérature le sex-ratio pour le cancer du rectum est de 1,6 [249].

## 1-3 LES ANTECEDENTS :

### 1-3-1 Les antécédents personnels :

- Dans notre série, on a enregistré un seul cas où le patient présentant un cancer du côlon, avait un antécédent personnel de cancer colorectal. Il s'agit d'une patiente qui a présenté l'année 2001 un cancer du côlon droit traité par la chirurgie et une chimiothérapie adjuvante. Elle a récidivé l'année 2004 au niveau du côlon gauche.
- Deux patients ont des antécédents de cancer autre que le cancer colorectal :
  - une patiente a présenté une année avant le diagnostic du cancer du côlon, un adénocarcinome du rein opéré ;
  - l'autre patient a présenté un cancer de la prostate synchrone.
- Dans notre étude, les patients atteints d'un cancer du rectum, n'ont pas d'antécédents personnels de cancer colorectal ni de cancer d'autres organes.
- Un seul patient atteint d'un cancer du rectum présente des antécédents de colite inflammatoire type maladie de Crohn, opéré à deux reprises pour cause d'occlusion.

### 1-3-2 Les antécédents Familiaux :

Dans notre étude, les antécédents familiaux de cancer colorectaux chez nos patients sont retrouvés dans 9% des cas (13 cas/144). Ce taux est inférieur à celui rapporté dans la littérature qui estime la proportion des patients aux antécédents familiaux de cancer colorectal à 15%-20% [10].

- Les antécédents familiaux de cancer colorectal sont plus fréquents quand il s'agit d'un cancer du côlon 10 cas/86 (11,6%) contre 3 cas/58 (5,2%).
- Le lien de parenté avec le cas index est au premier degré dans 6 cas/13. Le lien est au deuxième degré également dans 6 cas/13.

## 2 L'ANALYSE DES DONNÉES CLINIQUES :

### 2-1 Les caractéristiques cliniques :

- Dans notre série, le diagnostic de cancer colorectal a été porté dans tous les cas (100%) devant des symptômes. Dans la littérature, la proportion des cancers colorectaux diagnostiqués à la phase asymptomatique dans les pays occidentaux est estimée à 27%. C'est-à-dire à un stade précoce où le pronostic est de loin meilleur. On explique l'absence de diagnostic à la phase asymptomatique dans notre série, par l'absence d'enquêtes endoscopiques (coloscopie) et/ou génétiques dans les familles des patients qui présentent un risque très élevé d'une forme familiale de cancer colorectal (patients atteints de polypose colorectale, les patients jeunes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal), et d'une façon plus globale, elle s'explique par l'absence d'une politique nationale de dépistage de masse des cancers accessibles dont le cancer colorectal fait partie.

- Dans notre série, le cancer du côlon se démarque sur le plan clinique par une fréquence particulièrement élevée des cancers du côlon opérés au stade de complication (occlusion intestinale aiguë). Ceux-ci représentent **42%** de l'ensemble des cancers coliques dans notre étude contre 10% à 15% dans la littérature [16]. Abid et al. [256] rapporte 11 cas d'occlusion intestinale aiguë révélatrice sur 101 cancers du côlon que compte cette série de cancers côlon, ce qui représente environ 11%. On attribue, essentiellement, l'importance des formes compliquées du cancer du côlon dans notre étude au retard important du diagnostic qui fait que beaucoup de patients aboutissent à cette complication.

Le cancer du rectum quant à lui, est dominé par les réctorragies qui représentent 72,4%. Dans la littérature, les 3/4 des patients atteints d'un cancer du rectum présentent des réctorragies. Dans la série de cancers du rectum de Abid et al. [256], les réctorragies sont également le signe majeur. Elles sont décrites chez 87% des patients. Dans la série tunisienne de S.Tebra Mrad et al. [250], les réctorragies sont le symptôme prédominant (82%).

### 2-2 Répartition des symptômes et syndromes selon la topographie de la tumeur :

#### 2-2-1 Cancer du côlon :

Les symptômes dans le cancer du côlon varient en fonction de la localisation anatomique de la tumeur. C'est pour cette raison, dans notre étude on va distinguer :

- les cancers du côlon droit :

Ils représentent un peu plus du 1/4 de l'ensemble des localisations du cancer du côlon (26,9%). Ils possèdent les caractéristiques cliniques suivantes :

- le tableau clinique est dominé par les douleurs abdominales (72,0%) ;

- l'altération de l'état général est associée aux troubles digestifs chez la majorité des patients (60,0%). Il s'agit principalement d'une asthénie (72,0%), moins souvent une perte de poids (64,0%), plus rarement une anorexie (44,0%) ;

- les hémorragies digestives basses extériorisées, sont des manifestations cliniques relativement rares dans le cancer du côlon droit par rapport au cancer du côlon gauche (6% vs 28%). Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative.

- l'anémie est en revanche beaucoup plus fréquente dans le cancer droit que dans le cancer du côlon gauche (56,0% vs 27,4%). Cette différence est significative ( $p \approx 0,01$ , RR = 2,04).

- les cancers du côlon compliqués, opérés au stade d'occlusion intestinale aiguë, sont moins fréquents dans le côlon droit par rapport au côlon gauche (28,0% vs 48,4%). Cette différence est non significative.

- Les cancers du côlon gauche :

Ils représentent les 2/3 de l'ensemble des topographies du cancer du côlon (66,7%). Ils possèdent une caractéristique clinique principale, c'est la fréquence élevée des cancers coliques compliqués d'une occlusion intestinale aiguë (**48,4%**). Le siège électif de cette complication est le côlon sigmoïde. 50% des patients qui ont présenté une occlusion intestinale aiguë dans notre série, ont un cancer du côlon sigmoïde. Les autres caractéristiques cliniques sont :

- les douleurs abdominales rapportées par les 2/3 des patients (67,7%). Elles sont légèrement moins fréquentes que dans les cancers du côlon droit ;
- les hémorragies digestives basses extériorisées s'observent chez la moitié des patients. On note une nette prédominance des réctorragies (41,9%). Les mélénas sont beaucoup moins fréquents (8,1%) ;
- l'altération de l'état général est moins observée que dans les cancers du côlon droit. Elle est décrite chez 44% des patients. La différence n'est pas significative sur le plan statistique. L'asthénie est la principale plainte (51,6%) suivie de l'amaigrissement (48,3%) et enfin, l'anorexie (32,3%) ;
- les troubles du transit intestinal sont assez rares (24,0%) dominés par la constipation chronique (22,5%). Cette dernière est beaucoup plus fréquente dans le cancer du côlon gauche que dans le cancer du côlon droit (22,6% vs 4%). La différence est significative ( $p \approx 0,04$ , RR = 0,18). On souligne l'absence de diarrhée chronique.

- Les cancers du côlon transverse :

Ils sont rares, ils représentent 6,4% de l'ensemble des localisations des cancers coliques. Ils ont des caractères cliniques qui se rapprochent de ceux du côlon droit :

- la douleur abdominale est le symptôme prédominant rapportées par tous les patients ;
- l'altération de l'état général accompagne fréquemment les troubles digestifs (55,5%), dominée par l'asthénie ;
- comme dans les cancers du côlon droit, les formes compliquées d'occlusion intestinale aiguë, les hémorragies digestives basses extériorisées, les troubles du transit, sont relativement rares.

## 2-2-2 Cancer du rectum :

L'étude comparative des signes cliniques entre les trois localisations du cancer du rectum montre que :

- les rectorragies sont plus fréquemment observées dans les tumeurs qui siègent au bas rectum, mais la différence n'est pas significative avec les localisations du moyen et du haut rectum ;
- le syndrome rectal est plus décrit dans le cancer du moyen rectum. Cependant, la différence n'est pas significative avec les localisations au moyen et haut rectum ;
- La douleur abdominale s'observe avec une fréquence à peu près égale entre le cancer du bas, du moyen et haut rectum.

## 2-3 La répartition des symptômes et syndromes selon le sexe :

### 2-3-1 Le cancer du côlon :

En comparant les différents symptômes et syndromes du cancer du côlon entre les deux sexes on se rend compte que :

- la douleur abdominale est plus fréquemment rapportée par les patients de sexe féminin (73,8% vs 65,9%). Cette différence n'est pas significative;
- l'altération de l'état général est plus souvent observée chez les patients de sexe masculin (52,2% contre 37,3%). Cette différence n'est pas significative. Pour les deux sexes, l'asthénie est le symptôme le plus fréquent, suivi de la perte de poids et enfin l'anorexie ;
- les hémorragies digestives basses extériorisées, les troubles du transit intestinal, l'anémie, sont plus fréquents chez les patients de sexe masculin, mais les différences ne sont pas significatives.
- l'occlusion intestinale aiguë est en revanche, plus fréquemment rencontrée chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin (50,0% contre 34,1%). Là, encore, la différence n'est pas significative.

### 2-3-2 Cancer du rectum :

La comparaison des signes cliniques entre les deux sexes permet de constater que :

- la douleur abdominale est un symptôme rapporté plus par les patients de sexe masculin (50,0% vs 39,3%). En revanche, la douleur anale est une plainte rapportée beaucoup plus par les patients de sexe



féminin (28,6% vs 10,0%). Ces différences ne sont pas statistiquement significatives ;

- les rectorragies sont légèrement plus fréquente chez les patients de sexe masculin (73,3% vs 71,4%). La différence n'est pas significative ;

- Les troubles du transit intestinal sont plus fréquemment décrits par les patients de sexe masculin (33,4% vs 21,5%). Ils sont marqués par la constipation chronique chez les femmes (17,9% vs 6,7%) (différence non significative), et par la diarrhée chronique chez les hommes (16,7% vs 00,0%). La différence est significative ( $p \approx 0,02$ ).

### 3 L'ANALYSE DES DONNÉES ANATOMOPATHOLOGIQUE :

#### 3-1 Étude histologique de la tumeur :

##### 3-1-1 Cancer du côlon :

##### 3-1-1-1 Les types histologiques de cancer du côlon :

Comme il fallait s'y attendre, les adénocarcinomes sont la variété histologique qui domine les cancers colorectaux dans notre série. Ils représentent 96,2% des cas. Ce chiffre est compatible avec les chiffres rapportés dans la littérature qui estiment souvent cette proportion 95 à 97% [257].

Dans la série du cancer du côlon, les adénocarcinomes représentent 94,2%. Quant autres types histologiques, ils constituent une proportion négligeable. Il s'agit des tumeurs carcinoïdes qui représentent 3,5% de l'ensemble des cancers coliques (6% dans la littérature [258]). L'autre type histologique, se sont les lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) qui représentent 2,3% de tous les cancers coliques dans notre série (2% dans la littérature [10])

##### 3-1-1-2 Les variétés histologiques d'adénocarcinomes coliques :

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkühnien est la forme histologique, de loin, la plus fréquente. Elle représente 79% de l'ensemble des adénocarcinomes. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature (80%) [259]. En revanche, la proportion des adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux) est bien inférieure (2,5%) à celle rapportée dans la littérature qui varie souvent entre 10% et 15% [247]. Dans une proportion assez importante de cas (**18,5%**), la forme histologique d'adénocarcinome n'est pas précisée. Les autres formes rares et particulières d'adénocarcinomes (les carcinomes anaplasiques, les carcinomes malpighien, adénocarcinome à cellules claires) ne sont pas retrouvées dans notre série.

##### 3-1-1-3 Le degré de différenciation des adénocarcinomes coliques :

Les adénocarcinomes bien différenciés, comme dans la littérature, sont majoritaire dans notre série, ils représentent 61,0% (70% à 75% dans littérature [247]). Il en est de même pour les adénocarcinomes moyennement et peu différenciés, dont les proportions sont voisines de celles de la littérature. Elles sont respectivement : 12,2% et 7,4% contre 10% et 5% dans la littérature [10]. Le degré de différenciation n'est pas précisé chez un bon nombre de patients (**18,3%**).

##### 3-1-2 Cancer du rectum :

##### 3-1-2-1 Les types histologiques de cancer du rectum :

Les adénocarcinomes représentent la presque totalité des types histologiques de cancer du rectum (98,3%). Un seul patient présente une variété histologique différente. Il s'agit d'un léiomyosarcome). Dans la littérature, ce type histologique est extrêmement rare dans les cancers primitifs du rectum (0,09%). Par ailleurs, d'autres types histologiques nettement plus répandus comme les tumeurs carcinoïdes, ne sont pas retrouvés dans notre étude.

##### 3-1-2-2 Les variétés histologiques d'adénocarcinomes rectaux :

Dans notre série de cancer du rectum, les adénocarcinomes lieberkühniens représentent, certes la forme histologique la plus fréquente (49,1%). Cependant, leur proportion est nettement inférieure à

celle rapportée dans la littérature qui estime le taux de cette forme histologique à 95 % [21]. On explique ce résultat, du moins en partie par le fait que, dans notre série, la nature histologique de l'adénocarcinome rectal n'est pas précisée chez près de la moitié des patients (**45,6%**).

3-1-2-3 Le degré de différenciation des adénocarcinomes rectaux :

Comme pour le cancer du côlon, la répartition des adénocarcinomes rectaux selon le degré de différenciation se rapproche plus au moins de celle souvent rapportée dans la littérature. Là encore, le degré de différenciation de l'adénocarcinome n'est pas précisé chez une proportion assez importante de patients (**19,3%**).

### 3-2 Étude de la topographie de la tumeur :

3-2-1 Cancer du côlon :

3-2-1-1 La répartition topographique du cancer du côlon :

La répartition par ordre de fréquence décroissant du siège de la tumeur sur les différents segments du côlon est comparable à celle de la littérature. Ainsi, le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le cæcum et le côlon droit, puis le cancer du côlon gauche et enfin, le cancer du côlon transverse.

Nous avons comparé la répartition topographique du cancer du côlon dans notre série à celle de l'étude faite dans le département de Loire-Atlantique, en France, l'année 2000 [248] sur le cancer du côlon. On a constaté que dans la série française, le cæcum est le site le plus fréquent du cancer du côlon, et que la localisation au côlon sigmoïde ne vient qu'en seconde position. En outre, il y a beaucoup plus de localisations droites dans la série française que dans notre série (49,4% vs 26%). Depuis les années 80, il y a eu un glissement progressif des cancers du côlon gauche et du rectum au profil du côlon droit en Europe et aux États-Unis d'Amérique. La localisation sur le côlon proximal tend à devenir plus fréquente que la localisation sur le côlon distal quant le niveau de développement socioéconomique d'un pays s'élève [260].

**Tableau 131 : Étude comparative du siège de la tumeur colique.**

Siège de la tumeur	Série Loire-Atlantique	Notre série
Jonction rectosigmoïdienne	18,2%	16,1%
Côlon sigmoïde	21,5%	36,6%
Côlon descendant	13,3%	4,3%
Angle colique gauche	3,9%	9,7%
Côlon transverse	4,4%	6,4%
Angle colique droit	6,6%	5,4%
Côlon ascendant	17,7%	7,6%
Caecum	24%	10,7%
Appendice	1,1%	2,3%

3-2-2 Cancer du rectum :

3-2-2-1 La répartition topographique du cancer du rectum :

Dans notre série, le cancer du bas rectum vient au premier rang (44,8%). Il précède le cancer du moyen rectum (34,5%). Le cancer du haut rectum étant le plus rare (20,7%). Selon la littérature, 75% des cancers du rectum siègent à moins de 10 cm de la marge anale.

### 3-3 Étude des ganglions :

3-3-1 La qualité de l'évaluation du statut ganglionnaire dans le cancer du côlon :

Une évaluation précise du statut ganglionnaire à l'étude cytopathologique de la pièce opératoire revêt une valeur pronostique considérable, elle permet une stadification histopronostique correcte du cancer

colorectal. De cette dernière, dépend le choix de la stratégie thérapeutique. En effet, l'évaluation du statut ganglionnaire après résection d'un cancer colique, est le critère majeur pour décider ou non

187

d'une chimiothérapie adjuvante.

Chez près de la moitié des patients opérés pour un cancer du côlon, ayant subi une résection du néoplasme primitif dans notre série (34 cas/73 : **46,6%**), aucun ganglion n'a été examiné à l'étude cytopathologique de la pièce opératoire. Selon les recommandations de l'UICC de 1997, l'évaluation correcte du statut ganglionnaire d'un cancer colorectal nécessite l'examen d'au moins 12 ganglions par pièce opératoire. D'après les travaux de Harmanek P et al., l'examen de 12 ganglions permet de stadifier correctement 92% des patients, et celui de 20 ganglions, 100% des patients [261].

Dans notre série, le nombre de ganglions examinés était  $\geq 12$  ganglions par pièce opératoire dans seulement 5 cas/73 (**6,4%**), il était  $\geq 8$  ganglions dans 8 cas/73 (11%). Dans la littérature, le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est  $< 8$  dans 20 à 30% [113]. Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce opératoire et par patient est de **1,4 ganglions**. Les extrêmes étant de 1 à 23 ganglions.

Le nombre de ganglions envahis : 31 ganglions /111 ganglions examinés (28%) est loin de refléter le statut ganglionnaire réel de nos patients comme en témoigne la sévérité du pronostic dans notre série de cancer du côlon. Il est bien démontré que plus on examine de ganglions plus on trouve des ganglions envahis.

3-3-2 La qualité de l'évaluation du statut ganglionnaire dans le cancer du rectum :

Les observations faites au sujet du statut ganglionnaire des patients porteurs d'un cancer du côlon dans notre étude sont valables pour le statut ganglionnaire des patients atteints de cancer du rectum, sauf que l'évaluation de ce statut est encore plus mauvaise. En effet, plus des **2/3** (25 cas/37 : **67,6%**) des pièces opératoires examinées en cytopathologie ne comportent pas d'examen de ganglions. Le nombre de ganglions examinés par pièce opératoire est  $\geq 12$  dans 2 cas (**5,2%**). Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce opératoire et par malade est de **1,1 ganglions**, les extrêmes de 1 à 13 ganglions. Le rapport du nombre de ganglions envahis au nombre de ganglions examinés est de 3/39 (7,7%).

3-3-3 Les causes de la sous-évaluation du statut ganglionnaire :

Le nombre de ganglions examinés sur une pièce opératoire dépend de plusieurs facteurs : de la qualité de l'exérèse chirurgicale (volume du méso réséqué), de l'entraînement de l'anatomopathologiste et de l'attention qu'il porte à l'examen de la pièce opératoire, de la technique utilisée (techniques de clarification des graisses). Enfin, il dépend également d'un éventuel traitement préopératoire par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante (cancer du rectum).

Dans notre étude, on constate qu'il existe une **sous-évaluation** du statut ganglionnaire sur la pièce opératoire chez la grande majorité des patients atteints d'un cancer colorectal ayant bénéficié d'une résection de la tumeur primitive. Chez plus la moitié d'entre eux, le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est **nul** (59/112 : 52,7%). plusieurs facteurs ont contribué à la sous-évaluation du statut ganglionnaire chez nos patients :

- la chirurgie en urgence :

En effet, la chirurgie dans un tableau clinique d'occlusion intestinale aiguë était le mode opératoire d'un grand nombre de patients présentant un cancer du côlon (43,4%). L'absence d'un bilan d'extension, l'altération de l'état général, la chirurgie sur côlon distendu non préparé, souvent le manque d'expérience de jeunes chirurgiens qui assuraient la garde, sont autant de facteurs qui ont influé sur la qualité du curage ganglionnaire. Dans notre série de cancer du côlon, chez les patients opérés en urgence ayant subi la résection de la tumeur primitive, le nombre de ganglions examinés par pièce opératoire est égal à 0 dans près de la moitié des cas (16 cas/34). Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce opératoire et par malade est de 1,75 ganglions. Le nombre de ganglions minimal recommandé par l'UICC n'a jamais été atteint, le maximum de ganglions examinés est de 8 ganglions.

- La chirurgie du cancer à un stade avancé :

La diffusion des métastases et/ou l'importance l'extension locorégionale avec résection incomplète du tissu tumoral, font que le chirurgien ne juge pas utile un curage ganglionnaire complet. Dans notre

188

série, chez les patients présentant un cancer du côlon métastatique, l'examen cytopathologique de la pièce opératoire n'a pas détecté et analysé le moindre ganglion dans 38,5% des cas (5 cas/13). Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce opératoire et par malade est de 3,9 ganglions. Le nombre minimal de ganglions examinés (12 ganglions) par pièce opératoire recommandé par l'UICC, est atteint dans un seul cas.

- La qualité de l'examen cytopathologique de la pièce opératoire :

Dans notre série, l'évaluation du statut ganglionnaire n'est pas meilleure chez les patients ayant subi une chirurgie carcinologique, opérés en situation élective. En effet, l'examen cytopathologique de la pièce opératoire chez ces patients n'a pas détecté le moindre ganglion dans 37,9% (11 cas/29). Le nombre de ganglions examinés par pièce opératoire et par patient est de 4,2 ganglions, avec des extrêmes allant de 1 ganglion à 23 ganglions. Le nombre de ganglions minimal recommandé par l'UICC n'est obtenu que dans 4 cas/29. La sous-évaluation du statut ganglionnaire dans ces cas est à mettre avant tout sur le compte des insuffisances de l'examen cytopathologique de la pièce opératoire :

- Le temps, souvent insuffisant consacré par le pathologiste à l'examen de la pièce opératoire qui ne permet pas une recherche soigneuse des ganglions sur la pièce opératoire afin d'obtenir le nombre minimal de ganglions recommandé par l'UICC.
- La non utilisation par nos pathologistes des techniques de dissolution et de clarification des graisses qui permettent d'isoler des ganglions de petite taille passant inaperçus à l'examen classique.
- L'absence de recherche de ganglion sentinelle.

- La qualité de la résection chirurgicale :

En effet, les pathologistes se plaignent souvent de la mauvaise qualité des pièces opératoires adressées au laboratoire de cytopathologie. Notamment, l'insuffisance de la taille du mésentère réséqué.

### 3-3-4 L'analyse du ganglion sentinelle :

L'analyse du ganglion sentinelle (GS) n'a jamais fait partie de l'examen cytopathologique de la pièce opératoire dans notre série. Cet examen qui exige une collaboration entre chirurgien et pathologiste, est utile pour déterminer de façon optimale le statut ganglionnaire. Dans une série multicentrique portant sur 500 malades, le taux de récurrence des patients N0 après analyse du GS était de 3% versus 18% en l'absence de cette analyse [262]. En outre, la détection et l'analyse du GS pourrait guider le curage ganglionnaire en cas de drainage lymphatique aberrant. En effet, la recherche du GS permet parfois de repérer un trajet lymphatique totalement inattendu et conduit le chirurgien à modifier le geste chirurgical. Au cours de 410 résections chirurgicales pour cancer colorectal. Un trajet aberrant modifiant le geste opératoire initialement prévu, a été identifié 31 fois (7,5%) [263].

### 3-4 L'envahissement des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales :

Dans notre série de cancers colorectaux, l'envahissement des structures vasculo-nerveuses péri-tumorales, a rarement fait l'objet de recherche de la part des pathologistes. Ainsi, la présence d'embolies vasculaires (embolies lymphatiques et veineuses) n'a été détectée que dans 8 cas sur les 112 pièces opératoires examinées (**7,1%**). Selon la littérature, les embolies endovasculaires sont retrouvés dans près 50% des pièces opératoires [21]. La présence d'engainement périnerveux est mentionnée dans 6 cas sur 112 pièces opératoires examinées (**5,2%**). Selon la littérature, l'engainement périnerveux est retrouvé dans 30% à 60% des pièces opératoires [264]. Quant à l'envahissement ou non des veines extramuraux, ce renseignement n'a jamais été mentionné dans le compte-rendu cytopathologique de la pièce opératoire. La fréquence de ce type de lésion dans la littérature est estimée à 30%.

Ces lésions sont vraisemblablement fréquentes chez nos patients d'autant plus que la grande majorité des tumeurs colorectales dans notre série ont été diagnostiquées à un stade avancé, et la fréquence de ces lésions est corrélée au degré d'extension de la tumeur. Pourtant, ces données histopathologiques

revêtent un intérêt capital pour le pronostic et peuvent influencer sur le choix de la stratégie thérapeutique. L'absence de ces renseignements histopathologiques dans le compte-rendu anatomopathologique, chez

189

la grande majorité de nos patients, est à mettre, avant tout sur compte de la mauvaise qualité de l'examen cytopathologique de la pièce opératoire.

### **3-5 La qualité de la résection intestinale :**

3-5-1: Cancer du côlon :

3-5-1-1 Les tranches de section :

Dans notre série, parmi les 83 patients opérés, 76 patients (91,6%) ont bénéficié d'exérèse du néoplasme primitif. Les 7 patients restants, ont bénéficié de dérivations internes, de stomies de décharge ou prophylactiques, ou de simple laparotomie, sans résection de la tumeur primitive.

Les tranches de section distale et proximale du segment intestinal comportant le néoplasme primitif, sont saines dans 93,4% des cas. Elles sont envahies de façon macroscopique dans 6,6% (R2) des cas, et de façon microscopique dans un seul cas (1,3%) (R1). L'infiltration néoplasique a concerné dans 6 cas/8 la tranche de section distale.

### **3-5-2 Cancer du rectum :**

3-5-2-1 Les tranches de section :

Dans notre série, l'ablation chirurgicale du néoplasme primitif rectal a été réalisée chez 36 patients/58 (62,1%). Les raisons qui ont fait qu'un nombre assez important de patients (38%) n'ont pas subi la résection chirurgicale de la tumeur primitive, sont les suivantes :

- 13 patients n'ont pas été opérés ;
- 9 patients traités par chirurgie palliative, type stomie de décharge ou prophylactique sans résection du cancer rectal ;

Les tranches de section proximale et distale du segment intestinal renfermant la tumeur primitive rectale étaient saines dans 91,4% des cas (32 patients/35 patients). Dans les 3 cas, les tranches de section étaient envahies microscopiquement (R1). Sachant qu'une patiente a subi une exérèse locale d'un petit cancer rectal.

3-5-2-2 La marge digestive distale :

L'évaluation de la marge distale sur la pièce opératoire a été précisée chez moins de la moitié des patients porteurs d'un cancer du rectum qui ont subi une résection chirurgicale du néoplasme primitif (**45,7%**). Il s'agit d'un cancer du haut rectum dans 8 cas, d'un cancer du moyen rectum dans 7 cas, d'un cas cancer du bas rectum dans 1 cas. La mesure de cette marge de sécurité distale est nécessaire, et doit figurer dans le compte-rendu cytopathologique de la pièce opératoire. Car, ce renseignement histopathologique à un rôle pronostique important dans le cancer du rectum. Il participe avec la marge de résection circonférentielle à la définition de la clairance tumorale qui définit le caractère complet ou non de la résection de la tumeur rectale, qui conditionne le choix de la stratégie thérapeutique après traitement chirurgical par le recours ou non à une radio-chimiothérapie complémentaire.

3-5-2-3 La marge digestive circonférentielle :

Dans notre étude, la mesure de la marge circonférentielle n'a jamais fait partie de l'étude histopathologique de la pièce opératoire des patients opérés pour cancer du rectum. Depuis plus d'une décennie, la marge de résection circonférentielle est devenue le concept oncologique le plus important dans l'évaluation de la qualité de résection chirurgicale du cancer du rectum. Il est clairement démontré que cette marge est un facteur pronostique indépendant de récurrence locale et de survie [265]. Donc, il est indispensable de mesurer la marge latérale et de la rapporter de manière spécifique dans le compte-rendu anatomopathologique pour affirmer si une exérèse est complète latéralement.

### 3-6 La classification histopronostique:

#### 3-6-1 Cancer du côlon :

##### 3-6-1-1 La classification pTNM :

Parmi les 81 patients atteints d'un adénocarcinome colique dans notre série, 72 patients (88,9%) sont classés selon la classification anatomopathologique pTNM de l'UICC 2002. Les 9 patients restants, ne sont pas classés en raison de l'absence d'étude histopathologique de la tumeur primitive. Cette dernière n'a pas été réséquée chez ces patients :

- 3 patients n'ont pas été opérés en raison du stade avancé du cancer ;
- 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical palliatif sans résection tumorale : 3 dérivations internes sans résection tumorale, et 2 stomies de décharge sans résection tumorale;
- 1 patient a bénéficié d'une simple laparotomie en raison de la découverte en peropératoire d'un cancer étendu, inextirpable.

##### 3-6-1-2 L'envahissement de la paroi intestinale colique :

Dans notre série, chez **89%** des patients, les adénocarcinomes coliques **présentent au moins un envahissement trans pariétal (pT3, pT4)** au moment du diagnostic. Ainsi, pour la grande majorité de nos patients, le diagnostic est fait à un stade avancé de l'évolution de la tumeur. Comme on le sait, le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi intestinale est l'un des principaux facteurs pronostiques des cancers colorectaux. Il influe fortement sur l'envahissement lymphatique et la survenue de métastases à distance. En effet, seuls 13% des cancers qui ne dépassent pas la musculature (T2) présentent des adénopathies, contre 50% lorsque la tumeur la dépasse (T3, T4) [266]. L'adhérence macroscopique de la tumeur à un organe de voisinage correspond dans 50% à 75% des cas à un envahissement tumoral histologique (T4) [267]. Cette découverte tardive du cancer rend compte de la gravité du pronostic dans notre étude.

##### 3-6-1-3 L'évaluation du statut ganglionnaire régional :

Dans notre série, **72,7%** des patients porteurs d'un adénocarcinome colique, classés selon la classification pTNM, **ont un statut ganglionnaire non évaluable (Nx)**. Car, le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est inférieur à 12 avec absence d'infiltration tumorale des éventuels ganglions examinés. L'absence d'une évaluation correcte du statut ganglionnaire chez la grande majorité des patients, a rendu difficile une stadification TNM correcte.

#### 3-6-2 Cancer du rectum :

- Dans notre série, 38 patients (66,7%) parmi les 57 inclus dans l'étude présentant un adénocarcinome, ont été classés selon la classification pTNM de l'UICC de 2002. Les 19 patients (**33,3%**) restant, ne sont pas classés pour les raisons suivantes :

- 12 patients n'ont pas été opérés ;
- 7 patients traités par chirurgie palliative sans résection du néoplasme primitif, ce qui ne permet pas de déterminer la classe pTNM du cancer rectal.

- La grande majorité des patients (**73,8%**) avaient au moment du diagnostic, **au moins une extension pan pariétale** de la tumeur (pT3, pT4). Là encore, le diagnostic de cancer est fait à stade avancé. Le retard diagnostique pour le cancer du rectum est plus important que pour le cancer du côlon, puisque un tiers des patients atteints de cancer du rectum n'a pas été opérés en raison, le plus souvent, du caractère étendu et inextirpable de la tumeur. Ceci, explique comme pour le cancer du côlon, la sévérité du pronostic.

- **86,9%** des patients dont l'adénocarcinome est classé selon la classification pTNM, **ont un statut ganglionnaire non évaluable (Nx)**.

### 3-7 L'étude des polypes synchrones :

#### 3-7-1 L'étude des polypes synchrones dans le cancer du côlon :

- Dans notre série de cancer du côlon, des polypes synchrones sont détectés, dans seulement 9,3% des cas (8 patients/86). Dans 5 cas, les polypes synchrones sont découverts à la coloscopie, et dans 3 cas, sont mis en évidence lors de l'examen cytopathologique de la pièce opératoire.
- L'absence de polypes synchrones est vérifiée chez 13 patients (15,1%) par une coloscopie totale pratiquée dans le cadre du bilan d'extension dans 8 cas, et entrant dans le cadre du bilan de surveillance post-traitement dans 4 cas. Dans le cas restant, l'absence de polypes synchrones est vérifiée sur la pièce de colectomie totale. En revanche, chez les 3/4 des patients (**75,6%**), la présence ou l'absence de polypes synchrones ne peut pas être vérifiée, car :
  - 41 patients n'ont pas bénéficié d'une coloscopie, ni dans le cadre du bilan diagnostique et d'extension, ni dans le cadre d'une surveillance post-traitement.
  - 24 patients ont pratiqué une coloscopie à visée diagnostique et comme bilan d'extension, mais qui n'était pas totale, ne permettant pas d'exclure la présence de polypes sur les segments coliques non explorés. En outre, ces patients n'ont pas fait de coloscopie de contrôle en post-traitement.
- Quant aux caractéristiques macroscopiques et microscopiques des polypes détectés. Il s'agit de polypes sessiles dans 3 cas, de polypose colique dans 2 cas, avec des polypes sessiles et pédiculés dans 1 cas, et avec seulement des polypes sessiles dans l'autre cas. L'aspect morphologique des polypes n'est pas précisé dans 3 cas. La taille des polypes varie entre 4 et 10 mm. L'étude histologique des polypes prélevés à l'endoscopie digestive basse ou sur la pièce opératoire n'a été réalisée que dans 3 cas sur les 8 cas recensés. Il s'agit d'un adénome villositaire dans un cas, d'adénomes tubulo-villositaires dans une polypose colique. Dans l'autre polypose colique, se sont d'adénomes, sans qu'il soit précisé leur nature tubuleuse, villositaire ou tubulo-villositaire. Enfin, le degré de dysplasie des adénomes analysés est précisé dans 2 cas. Elle était sévère dans cas et légère dans l'autre.

#### 3-7-2 L'étude des polypes synchrones dans le cancer du rectum :

- Dans notre série de cancer du rectum, des polypes synchrones sont mises en évidence chez 7 patients (12,1%). Dans 5 cas, les polypes synchrones sont détectés à la coloscopie de contrôle post-traitement, dans un cas à la rectosigmoïdoscopie à visée diagnostique, et dans le dernier cas, ils sont objectivés à l'examen cytopathologique de la pièce opératoire.
- Chez 8 patients (13,8%), l'absence de polypes synchrones est vérifiée par une coloscopie totale pratiquée comme bilan d'extension dans 4 cas, et comme exploration diagnostique et bilan d'extension dans 2 cas. Dans 2 cas, l'absence de polypes synchrones est vérifiée par une coloscopie complète post-traitement. Comme c'est le cas pour le cancer du côlon, chez la grande majorité des patients (74,1%), on n'a pas pu vérifier la présence ou l'absence de polypes synchrones, car :
  - 33 patients n'ont pas fait de coloscopie, ni à titre diagnostique, ni comme bilan d'extension, ni comme examen de contrôle post-traitement.
  - 10 patients ont fait une coloscopie qui était le plus souvent une exploration diagnostique et bilan d'extension. Cependant, cette coloscopie n'était pas complète et par conséquent non concluante.
- Sur le plan des caractéristiques macroscopiques et microscopiques, la taille des polypes varie entre de 2 et 25mm, les polypes étaient sessiles dans 5 cas, pédiculés dans 1 cas. L'aspect n'a pas été précisé dans 1 cas. L'examen histologique de ces polypes montre qu'il s'agit d'adénomes tubuleux dans 1 cas ; d'adénomes tubulo-villositaires dans 2 cas ; de polypes hyperplasiques dans 2 cas. La nature histologique des polypes n'a pas été précisée dans 2 cas. Le degré de dysplasie est précisé dans 2 cas. Elle était légère dans cas et sévère dans l'autre.

#### 3-7-3 Les limites de la détection et du traitement des adénomes dans notre série :

- Selon les données de la littérature, les polypes adénomateux synchrones sont présents dans 20 à 29% des cas [268]. Une transformation maligne intéresse 0,3% des adénomes de moins de 1cm de diamètre, 9% des adénomes dont le diamètre est de 1 à 2cm, est de 28% pour les adénomes dont le diamètre est

192

supérieur à 2cm [269]. Il est fort probable, vu le faible nombre de polypes détectés chez nos patients (**10%**), que nombreux sont nos patients qui avaient et qui ont des adénomes polypoïdes non détectés, laissés en place, exposant ceux qui sont toujours en rémission au risque de récurrence du cancer colorectal. La détection et l'exérèse endoscopique de ces tumeurs bénignes à potentiel malin important, requièrent des compétences en matière de coloscopie diagnostique et thérapeutique et un matériel d'endoscopie spécifique pour la résection (anse diathermique). Or, ces compétences faisaient défaut au moment de l'étude, et le matériel d'endoscopie n'était pas disponible.

- Si les adénomes polypoïdes étaient rarement dépistés, les adénomes non polypoïdes n'ont jamais été détectés chez nos patients. Il s'agit notamment des adénomes plans qui sont aussi fréquentes que les adénomes exophytiques mais leur potentiel malin est nettement plus élevé. Notamment, les adénomes plans dont le diamètre  $\geq 10$ , et les adénomes plans à centre déprimé dont le risque de transformation carcinomateuse estimé entre 23% et 43% selon les séries. L'association de ces lésions au cancer colorectal n'est pas rare, mais leur mise en évidence exige un endoscopiste confirmé et souvent le recours à un matériel d'endoscopie hautement performant, mais extrêmement coûteux, comme la chromo-endoscopie et les endoscopes à optique grossissante qui peuvent multiplier par un facteur 5 la fréquence de la détection des adénomes plans par rapport à la coloscopie standard. Ces conditions n'étaient pas réunies, pour pouvoir diagnostiquer et traiter ce type de lésion chez les patients de notre série.

### **3-8 La polypose adénomateuse colorectale :**

- Dans notre série, 5 patients (**3,5%**) ont présenté un cancer colique ou cancer rectal sur polypose adénomateuse colorectale. La dégénérescence maligne a concerné un polype rectal dans 3 cas et un polype colique dans 2 cas. L'âge moyen au moment du diagnostic de la transformation carcinomateuse est 48,4 ans. Un seul patient a un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal vérifié.

- Aucun patient dans notre série, n'a subi les tests génétiques préconisés chez les patients présentant une polypose colorectale adénomateuse. Ces tests permettent de préciser l'origine familiale (polypose adénomateuse familiale) ou non familiale (polypose multiple sporadique, polypose segmentaire adénomateuse). Le but de ces tests génétiques qui signent le diagnostic de la polypose adénomateuse familiale (PAF) par la mise en évidence d'une mutation du gène APC, est de réaliser un dépistage familial, pour autoriser un accès au diagnostic pré-symptomatique. Ce diagnostic génétique fait appel à des techniques de biologie moléculaire (séquençage complet du gène, PCR, etc.). Les laboratoires de biologie moléculaires à vocation médicale sont inexistantes en Algérie et la réalisation de ces tests dans des laboratoires à l'étranger revient excessivement chère.

Les formes familiales de cancer colorectal (HNPCC et PAF) comme les autres cancers familiaux, ne sont certainement pas rares dans notre pays, ils seraient même fréquents, étant donné, la fréquence des mariages consanguins. Cependant, leur dépistage et leur prise en charge adéquate n'est pas encore à l'ordre du jour.

### **3-9 Les colites inflammatoires :**

A l'étude cytopathologique de la pièce opératoire, un seul cas de colite inflammatoire a été diagnostiqué en même temps que la tumeur colique. Il s'agit d'une maladie de Crohn. Le patient n'avait pas d'antécédent clinique de maladie de Crohn.

## **II LES FACTEURS DE RISQUE ALIMENTAIRES**



L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer d'une façon général et de certains cancers en particuliers, entre autres, le cancer colorectal. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre de notre étude sur le cancer colorectal, nous avons procédé à une enquête

193

alimentaire rétrospective descriptive auprès d'un échantillon de patients porteurs d'un cancer colorectal inclus dans notre série. Afin de connaître leurs habitudes alimentaires mais également, certaines de leurs habitudes toxiques avant la survenue du cancer.

#### **4-1 La consommation de légumes crus :**

Les résultats de notre enquête alimentaire montre que la grande majorité des patients ne mangeaient pas fréquemment les légumes crus. En effet, moins du tiers des patients seulement mangeaient tous les jours ou plusieurs jours dans la semaine les légumes crus. Il s'agit habituellement de salades préparées essentiellement à partir de laitue, oignons, tomates et carottes.

On attribue le peu d'engouement de la majorité des patients aux légumes crus, aux habitudes alimentaires de la région portées plutôt sur la consommation des mets fait de produits céréaliers. A cela s'ajoute le prix élevé de certains légumes, notamment hors saison et le pouvoir d'achat modeste de la plupart des patients.

#### **4-2 La consommation de fruits frais :**

A l'instar des légumes crus, seule une minorité de patients mangeaient quotidiennement ou presque quotidiennement des fruits. Ils représentent un peu plus du quart de l'ensemble des patients interrogés. La consommation des fruits est plus importante en été. En raison de l'abondance des fruits, leur prix relativement abordable. Enfin, leur richesse en eau incite à leur consommation pendant cette saison chaude. La plupart des patients mangeaient des fruits de saison, surtout les agrumes en hiver et pastèque, melon et raisin en été.

Comme on le constate, la grande majorité des patients ont une consommation peu fréquente des fruits. La principale raison à ce phénomène, sont les prix élevés des fruits presque toute l'année dans notre pays, qui ne sont à la portée d'une large frange de la population.

Ainsi, La consommation des légumes et fruits est faible pour la grande majorité des patients. Or, les fruits et surtout les légumes, ont un effet protecteur sur le cancer colorectal, leur consommation journalière en quantité importante assure une réduction du risque de développer un cancer colorectal comme il a été mise en évidence depuis quelques décennies par de très nombreuses études épidémiologiques cas-témoins et quelques études prospectives dont la plus récente et la plus importante est l'étude prospective européenne multicentrique : « European Prospective Investigation into Cancer and nutrition » (EPIC) [270]. Nos patients sont loin de la consommation journalière de 400 gr de fruits et légumes recommandée par cette étude qui permet selon cette dernière de réduire l'incidence des cancers du système digestif de 25%.

#### **4-3 La consommation des viandes :**

##### **4-3-1 La consommation des viandes rouges :**

Les résultats de l'enquête alimentaire concernant la consommation de viandes rouge révèle que seul le quart des patients en mangeait tous les jours ou presque tous les jours. La consommation des viandes rouges portait essentiellement sur la viande ovine (89,0%), beaucoup plus rarement sur la viande caprine (32,1%) et la viande bovine (28,2%).

##### **4-3-2 La consommation de viande blanche :**

La consommation de la volaille n'est pas plus importante que la consommation de la viande rouge. La grande majorité des patients se répartissent entre une consommation moyenne et une consommation rare. Le poulet est de loin le produit le plus consommé, rarement la dinde.

#### 4-3-3 La consommation du poisson et des fruits de mer :

La consommation du poisson et des fruits de mer est trop faible comme on peut le voir à travers le tableau. La consommation du poisson se tourne principalement vers la le poisson bleu (les sardines) étant donné son prix relativement plus accessible que le poisson blanc. La consommation des crustacés

194

et les autres fruits de mer est exceptionnelle.

La consommation des viandes chez nos patients est peu fréquente et la consommation du poisson est particulièrement rare. Ainsi, l'effet protecteur potentiel de la faible consommation de viande rouge chez la grande majorité de nos patients imposée par leur faible pouvoir d'achat et la cherté excessive du produit dans notre pays, est contrebalancé par la très faible consommation de poisson. En effet, la consommation régulière et en quantité importante des viandes carnées est associée à une augmentation du risque de cancer colorectal. Ceci a été montré par de nombreuses études rétrospectives cas-témoins est plus récemment par l'étude EPIC [271]. D'ailleurs, la forte consommation des viandes rouges dans les pays industrialisés est le principal facteur alimentaire incriminé dans l'incidence élevée du cancer colorectal dans ces pays. Par contre, la consommation régulière du poisson entraîne au contraire une réduction du risque cancer colorectal.

#### 4-4 La consommation du lait et des produits laitiers :

La consommation du lait est fréquente. Elle est quotidienne chez la grande majorité des patients. Il s'agit principalement du lait pasteurisé pris au petit déjeuner. En revanche, la consommation des produits laitiers (fromages et yaourt) est beaucoup plus rare, elle concernait 37,2% (29/78) des patients. Seul, le tiers (11/29) de ces patients consommait ces produits laitiers plus d'une fois par semaine. Le reste en consommait de façon occasionnelle.

Le lait et les produits laitiers semblent jouer un rôle protecteur contre le cancer colorectal en raison de leur richesse en calcium, mais surtout en vitamine D.

#### 4-5 La consommation des graisses :

##### 4-5-1 La consommation des graisses végétales :

La consommation des graisses végétales est fréquente, elle se fait essentiellement sous forme de huiles végétales (tournesol, maïs, etc.) (97,3%), utilisées dans la cuisson des aliments et la friture, plus rarement dans l'assaisonnement (salades). Cette consommation des graisses végétales se fait moins fréquemment sous forme de margarine (79,5%), utilisée principalement dans la préparation de certains mets, rarement pour tartiner. Par contre, très rares, sont les patients qui consommaient régulièrement l'huile d'olive, en raison de son coût élevé sur le marché et sa disponibilité saisonnière.

##### 4-5-2 La consommation des graisses animales :

La consommation des graisses animales n'est pas régulière chez la plupart des patients. Les graisses animales sont consommées par la majorité des patients (61,5%) sous forme de graisse salée et séchée, d'origine ovine et caprine, utilisées dans la préparation de certains mets traditionnels de la région. La consommation des graisses séchées et salées est moyenne chez environ un tiers des patients (une à deux fois par semaine), elle rare chez les 2/3 des patients qui en consommaient (une à deux fois par mois). La consommation des graisses conservées par séchage et salage est particulièrement fréquente en période hivernale, en raison de la rigueur de l'hiver dans cette région, surtout dans les régions montagneuses.

Les patients qui consommaient la viande grasse sont moins nombreux (41%). Cette consommation est rare (1 à 2 fois par mois) chez l'immense majorité d'entre eux. La consommation du beurre d'origine animale est rare, concernant 15,4% des patients. Le beurre d'origine animale est utilisé essentiellement dans la préparation de certains plats.

Ainsi, les graisses séchées et salées est le mode de consommation le plus courant des graisses animales chez nos patients. Il bien connu que les graisses d'origine animales riches en acides gras saturés, jouent un rôle favorisant dans la survenue du cancer colorectal, essentiellement par le biais de l'apport

énergétique qu'elles fournissent, et son mode de conservation par salage est un facteur de risque supplémentaire. Ceci d'une part, D'autre part, on note la faible consommation de l'huile d'olive qui aurait, au contraire, un effet protecteur contre le cancer colorectal.

195

#### **4-6 Les habitudes toxiques :**

##### **4-6-1 Le tabagisme chronique :**

Le tabagisme chronique est retrouvé chez environ les 3/4 des patients de sexe masculin (73,2%). La consommation du tabac concernait exclusivement les hommes. Le tabac à fumer est le tabac consommé par l'immense majorité des patients. Environ, la moitié des patients (14 cas/30) consommait à la fois le tabac à fumer et le tabac à chiquer. La durée de consommation moyenne du tabac à fumer pour l'ensemble des patients (26/28) est de 27 ans. La durée moyenne de consommation du tabac à chiquer pour l'ensemble des patients (17/18) est de 23 ans. La consommation moyenne de cigarettes par jour est de 20 cigarettes.

##### **4-6-2 La consommation d'alcool :**

La consommation d'alcool est très rarement retrouvée chez nos patients (8 cas/78 : 10,3%). Elle est exclusivement masculine. Elle est occasionnelle et d'une durée moyenne de 6 ans.

Le tabac est considéré comme un facteur favorisant le cancer colorectal en augmentant le risque de survenue d'adénomes colorectaux, lesquels, sont à l'origine de la majorité des cancers colorectaux. En revanche, la consommation d'alcool, autre facteur de risque de développement du cancer colorectal est rare chez nos patients.

Enfin, on doit souligner le manque d'activité physique. La culture du sport est absente chez la presque totalité des patients. La sédentarité associée à des apports caloriques élevés semble jouer un rôle important dans la genèse du cancer colorectal.

En somme, il s'agit juste d'une enquête alimentaire qui pourrait quantitative qui pourrait ouvrir des portes de recherche pour des études qualitatives et multivariées.

### **III ÉTUDE DE LA SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES :**

#### **5 ÉTUDE DE LA SURVIE :**

L'identification des facteurs de risque qui conditionnent la survie à long terme des cancers colorectaux revêt une importance capitale. Car elle permet au clinicien de sélectionner les patients pour un traitement donné et leur adapter un protocole de surveillance.

##### **5-1 L'analyse de la survie globale :**

Dans notre étude, la durée globale de suivi des patients  $\approx$  9 ans.

- La survie moyenne globale pour les cancers colorectaux est de **39,8 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 33,26 à 46,35 mois. La survie médiane globale est de **20,53 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 11,88 à 29,19 mois. Les taux de survie globale tous stades confondus à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans sont respectivement : 63,4% ; 46,5% ; 36,6% ; 33% ; **30,5%**.

- Pour ce qui est du cancer du côlon, la survie moyenne globale est de **36,77 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95) allant de 28,06 à 45,47 mois, et la survie médiane globale est de **14 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 8,76 à 19,24 mois. Les taux de survie globale tous stades confondus à 1an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans sont respectivement : 53,6% ; 38,1% ; 33,3% ; 32,1% ; **30,8%**.

- Quant au cancer du rectum, la survie moyenne globale est de **43,44 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 33,88 à 52,99 mois. La survie médiane globale est de **29,4 mois** avec un intervalle de confiance (IC 95%) allant de 18,66 à 40,14 mois. Le taux de survie globale tous stades confondus à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans sont respectivement = 77,6% ; 58,6% ; 41,4% ; 34,2% ; **29,9%**.

Comme on peut le constater, la survie des patients présentant un cancer colorectal dans notre série est faible. Abid et al. [272] dans une étude rétrospective sur le cancer du rectum en Algérie (1994 -2003) rapporte l'expérience d'un service qui a suivi régulièrement 92 patients pendant 5 ans parmi 122 patients ayant subi une exérèse du cancer du rectum. La survie globale à 5 ans est de 21%, elle est de 36% après exérèse curative. Dans une étude tunisienne consacrée à la survie en fonction des facteurs

196

pronostiques qui influencent la survie dans les cancers colorectaux, qui a inclus 150 patients entre 1990 et 2002, N. Arfa et al. [273] ont trouvé que la survie globale à 5 ans des cancers colorectaux est de 26,3%. Dans les pays développés, la survie des patients présentant un cancer colorectal est beaucoup plus importante. Aux États-Unis, selon les données des registres SEER [274], la survie à 5 ans a progressé entre 1975 et 2002 passant de 50,2% à 65,4% chez l'homme et de 52,3% à 66,3% chez la femme. En France, le taux de survie relatif à 5 ans est 56% chez les hommes et 58% chez les femmes pour l'année 2005 [275]. On explique cette différence de survie entre les pays développés et les pays en voie de développement par un diagnostic plus précoce du cancer colorectal, et par les progrès de la chirurgie et par un meilleur accès aux protocoles de chimiothérapie les plus performants dans les pays développés.

## 5- 2 Analyse de la survie et facteurs pronostiques :

### 5-2-1 L'analyse univariée :

#### 4-2-1-1 L'analyse de la survie en fonction de l'âge :

**Tableau 132 : Survie des cancers colorectaux en fonction de l'âge.**

	Âge < 40 ans	Âge ≥ 40 ans
<b>Cancer colorectaux</b>	- Survie globale moyenne : 29,87 mois ; IC [13,330 – 46,404] - Survie globale médiane : 17,03 mois ; IC [5,525 – 28,542] - Survie globale à 5 ans = <b>23,1%</b> .	- Survie globale moyenne : 40,45 mois ; IC [33,550 – 47,356] - Survie globale médiane : 22,17 mois ; IC [11,379 – 32,955] - Survie globale à 5 ans <b>31,3%</b> .
<b>Cancers du côlon</b>	- Survie globale moyenne : 20, 60 mois ; IC [5,876 – 35,284] - Survie globale médiane : 8,17 mois ; IC [0,000 – 17,587] - Survie globale à 5 ans = <b>10,0%</b> .	- Survie globale moyenne : 38,74 mois ; IC [29,235 – 48,256] - Survie globale médiane : 14,23 mois ; IC [8,578 – 19,889] - Survie globale = <b>33,6 %</b> .

La comparaison de la survie en fonction de l'âge entre les patients présentant un cancer colorectal âgés de moins de 40 ans et les patients âgés de 40 ans et plus montre une survie plus faible chez les patients les plus jeunes. Mais la différence n'est pas statistiquement significative aussi bien pour les cancers colorectaux dans leur ensemble (Log Rank = 0,330 ; p = 0,565) que pour les cancers du côlon seuls (Log Rank=1,158 ; P=0,282).

L'étude tunisienne de N Arfa et al. [273] n'a pas retrouvé non plus de différence significative en termes de survie liée à l'âge. De nombreuses études ont rapporté un pronostic plus mauvais du cancer colorectal chez le sujet jeune [276,277]. Ils l'attribuent à la plus grande fréquence des formes histologiques agressives chez le sujet jeune (formes colloïdes muqueuses, formes indifférenciées). Dans d'autres études, la survie des sujets jeunes est comparable à stade égal à l'ensemble de la population [278, 279].

#### 5-2-1-2 L'analyse de la survie en fonction du sexe :

La comparaison de la survie en fonction du sexe des cancers colorectaux dans notre étude n'a pas montré de différence significative même si elle était meilleure chez le sexe féminin (Log Rank = 0,634 ; p = 0,426). L'analyse séparée de la survie du cancer du côlon montre également que la survie était

meilleure chez le sexe féminin mais la différence n'est pas significative (Log Rank = 0,009 ; p = 0,926). Il en est de même pour le cancer du rectum (Log Rank = 0,937 ; p = 0,333).

L'étude tunisienne de N. Arfa et al. [273] mentionnée ci-dessus, n'a pas retrouvé également de différence significative entre les 2 sexes. Selon certains auteurs la survie globale après résection d'un adénocarcinome rectocolique est meilleure chez la femme par rapport à l'homme [280, 281].

197

D'autres études trouvent que le sexe féminin est un facteur de mauvais pronostic.

**Tableau 133 : Survie des cancers colorectaux en fonction du sexe.**

	Sexe masculin	Sexe féminin
<b>Cancers colorectaux</b>	- Survie globale moyenne : 34,59 mois ; IC [26,566 – 42,623] - Survie globale médiane : 17,97 mois ; IC [10,804 – 25,130] - Survie globale à 5 ans = <b>28%</b> .	- Survie globale moyenne : 42,48 mois ; IC : [33,002 – 51,967] - Survie globale médiane : 27,53 mois ; IC : [9,897 – 45,169] - Survie globale à 5 ans = <b>33,1%</b> .
<b>Cancers du côlon</b>	- Survie globale moyenne : 33,52 mois ; IC : [22,416 – 44,621] - Survie globale médiane : 14,00 mois ; IC : [4,273 – 24,660] - Survie globale à 5 ans = <b>30,2%</b>	- Survie globale moyenne : 37,76 mois ; IC : [25,394 – 50,129] - Survie globale médiane : 14,00 mois ; IC : [7,852 – 20,148] - Survie globale à 5 ans = <b>31,7%</b>
<b>Cancers du rectum</b>	- Survie globale moyenne : 34,68 mois ; IC : [24,477- 44, 894] - Survie globale médiane : 23,33 mois ; IC : [5,173 – 41,494] - Survie globale à 5 ans = <b>24,8%</b>	- Survie globale moyenne : 49,37 mois ; IC [35, 264 – 63, 469] - Survie globale médiane : 32,20 mois ; IC : [24,940 – 39,460] Survie globale à 5 ans = <b>35,7%</b>

### 5-2-1-3 L'analyse de la survie selon le type de cancer :

Dans notre étude, La survie était plus faible dans le cancer du côlon par rapport au cancer du rectum mais la différence n'est pas significative (Log Rank = 1,331 ; p = 0,249).

**Tableau 134 : Survie en fonction du type de cancer.**

Cancer du côlon	Cancer du rectum
- Survie globale moyenne : 36,77 mois ; IC : [28,065 – 45,470] - Survie globale médiane : 14,00 mois ; IC : [8,761 – 19,239] - Survie globale à 5 ans = <b>30,8%</b> .	- Survie globale moyenne : 43,44 mois ; IC : [33,883 – 52,993] - Survie globale médiane : 29,40 mois ; IC : [18,661 – 40,139] - Survie globale à 5 ans = <b>29,9%</b>

### 5 -2-2-4 L'analyse de la survie selon la topographie du cancer du côlon et du rectum :

**Tableau 135 : Survie en fonction du siège de la tumeur. Cancers du rectum.**

	Survie globale moyenne	Survie globale médiane	Survie globale à 5 ans
<b>Bas rectum</b>	38,75 mois IC : [25,494 - 52,005]	24,73 mois IC : [15,658 – 33,808]	<b>22 %</b>
<b>Moyen rectum</b>	39,47 mois [24,729 – 54,216]	29,40 mois IC : [19,698 – 39,102]	<b>27,8%</b>

<b>Haut rectum</b>	48,49 mois [31,698- 65,291]	40,13 mois IC : [3,696 – 76,571]	<b>50%</b>
--------------------	--------------------------------	-------------------------------------	------------

**Tableau 136 : Survie en fonction du siège de la tumeur. Cancers du côlon.**

	<b>Survie globale moyenne</b>	<b>Survie globale médiane</b>	<b>Survie globale à 5 ans</b>
<b>Côlon gauche</b>	36,81 mois IC : [26,896 – 46,720]	14,00 mois IC : [7,505 – 20,495]	<b>30,3%</b>
<b>Côlon droit</b>	36,81 mois IC : [26,896 – 46,720]	8,40 mois IC : [0,000 -18,439]	<b>23,5%</b>

La comparaison de la survie en fonction du siège du cancer rectal, montre que le haut rectum avait la survie la plus élevée par rapport au cancer du bas et moyen rectum mais la différence n'est pas statistiquement significative entre les 3 localisations du cancer rectal (Log Rank = 1,497 ; p = 0,473). Pour ce qui est du cancer du côlon, la survie était plus faible dans le cancer du côlon droit que dans le cancer du côlon gauche. Là, encore, la différence n'est pas significative (Log Rank = 1,053 ; p = 0,591). Dans la série de Arfa. N et al. [273], la comparaison de la survie des cancers du côlon gauche et du côlon droit montre au contraire une survie plus faible pour les cancers du côlon gauche avec une différence significative à 2 ans.

#### **5-2-2-5 L'analyse de la survie selon le stade TNM de l'adénocarcinome colorectal :**

Le stade évolutif de la tumeur au moment du diagnostic demeure le principal facteur pronostique qui conditionne la survie. Dans notre série, Les adénocarcinomes stades I et II avaient la meilleure survie en n'enregistrant pas de décès jusqu'à la fin de la phase d'observation. Ainsi, la survie globale à 5 ans est de **100%** pour les adénocarcinomes stade I et II. Elle est de **38,4%** pour les adénocarcinomes stade III et de **3,6%** pour les adénocarcinomes stade IV. La comparaison de la survie entre les adénocarcinomes stades III et IV montre que les adénocarcinomes stade IV ont la plus faible survie et la différence est très significative (Log Rank = 37,963 ; DDL = 3 ; p < 0,001).

Les mêmes résultats sont obtenus lorsqu'on analyse séparément le cancer du côlon et du rectum :

La survie globale dans le cancer du côlon à 5 ans est de **100%** pour les adénocarcinomes stade I et II, elle est de **36,1%** pour le stade III et **4,3%** pour le stade IV. La comparaison de la survie entre les adénocarcinomes stade III et stade IV montre que celle-ci est beaucoup plus élevée dans les adénocarcinomes stade III avec une différence très significative (Log Rank = 20,49 ; DDL = 3 ; P > 0,0001).

En ce concerne le cancer du rectum, la survie à 5 ans est de **100%** pour les adénocarcinomes stade I et II, elle est de **42,0%** pour le stade III et **00,0%** pour le stade IV. La comparaison de la survie entre adénocarcinomes stade III et stade IV montre que la survie est augmentée de façon significative dans les adénocarcinomes stade III (Log Rank= 8,15 ; DLL=3 ; P= 0,043).

Ainsi, il devient évident que la mortalité élevée dans notre étude est due principalement au diagnostic des cancers colorectaux à des stades tardifs (stade III et stade IV) qui sont corrélés à une survie faible. Ces stades tardifs représentent l'immense majorité des cas dans notre série.

#### **5-2-2-6 L'analyse de la survie selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome :**

**Tableau 137 : Survie selon le degré de différenciation des adénocarcinomes. Cancers colorectaux.**

<b>Adénocarcinomes</b>	<b>Survie globale moyenne</b>	<b>Survie globale médiane</b>	<b>Survie globale à 5 ans</b>
Bien différenciés	45,1 mois IC : [36,450 – 53,717]	28,0 mois IC : [17,609 – 38,391]	<b>35,9%</b>

Moyen différenciés	28,5 mois IC : [14,068 – 42,893]	14,5 mois IC : [5,996 – 22, 937]	<b>29,4%</b>
Peu ou pas différenciés	17,12 mois IC : [6,124 – 28,117]	9,8 mois IC : [0,000 – 23,705]	<b>00,0%</b>

199

**Tableau 138 : Survie selon le degré de différenciation des adénocarcinomes. Cancers du côlon.**

Adénocarcinomes	Survie globale moyenne	Survie globale médiane	Survie globale à 5 ans
<b>Bien différencié</b>	43,02 mois IC : [31,422 – 54,628]	18,43 mois IC : [2,516 – 34,333]	<b>38,0%</b>
<b>Moyen différencié</b>	22,04 mois IC : [3,516 – 40,558]	08, 17 mois IC : [7,485 – 8,848]	<b>22,2%</b>
<b>Peu ou pas différencié</b>	14,43 mois IC : [1,145 – 27,711]	4,9 mois IC : [0,000 – 12,182]	<b>00,0%</b>

**Tableau 139 : Survie selon le degré de différenciation des adénocarcinomes. Cancers du rectum.**

Adénocarcinomes	Survie globale moyenne	Survie globale médiane	Survie globale à 5 ans
<b>Bien différencié</b>	47,4 mois IC : [34,879 – 59,896]	33,1 mois IC : [24,901 – 41,365]	<b>33,1%</b>
<b>Moyen différencié</b>	31,9 mois IC : [13,878 -49,880]	15,4 mois IC : [1,171 – 29,629]	<b>37,5%</b>
<b>Peu ou pas différencié</b>	25,2 mois IC : [5,077 – 45,323]	14,93 mois	<b>00,0%</b>

Dans notre série, les adénocarcinomes colorectaux bien différenciés avaient la meilleure survie, et les adénocarcinomes indifférenciés avaient la plus faible survie. Néanmoins, la différence de survie entre les trois degré de différenciation n'est pas significative (Log Rank = 4,693 ; DDL = 4 ; p = 0,096).

Ce constat est valable pour l'analyse séparée du cancer du côlon et du rectum qui ne montre pas une différence significative de la survie entre les différents degrés de différenciation des adénocarcinomes coliques (Log Rank = 4,276 ; DDL = 4 ; p = 0,118), et rectaux (Log Rank = 0,624 ; DDL = 4 ; p = 0,732).

De nombreuses études ont met en évidence l'impact du degré de différenciation tumorale sur la survie indépendamment du stade évolutif. En effet, dans la série de Wiggers [282], la survie passe de 41% pour les adénocarcinomes bien différenciés à 25% pour les adénocarcinomes indifférenciés

#### 5-2-2-7 L'analyse de la survie du cancer du côlon selon le contexte chirurgical :

**Tableau 140 : Survie en fonction du contexte chirurgical.**

	Chirurgie en urgence	Chirurgie programmée
<b>Cancers colorectaux</b>	- Survie globale moyenne : 32,48 mois ; IC : [20,942 – 44,012] - Survie globale médiane : 12,37 mois ; IC : [5,451 – 19,282] - Survie globale à 5 ans : <b>25,3%</b> .	- Survie globale moyenne : 42,77 mois ; IC : [34,821 – 50,715] - Survie globale médiane : 29,4 mois ; IC : [16,617 – 42,183] - Survie globale à 5 ans : <b>37,0%</b> .
<b>Cancers du côlon</b>	- Survie globale moyenne : 35,0 mois ; IC : [21,611 – 48,398] - Survie globale médiane : 14,0 mois ; IC : [6,157 – 21,843] - Survie globale à 5 ans : <b>31,4%</b>	- Survie globale moyenne : 35,3 mois ; IC : [24,438 – 46,165] - Survie globale médiane : 12,37 mois ; IC : [4,699 – 20,034] - Survie globale à 5 ans : <b>31,0%</b>

<b>Cancers du rectum</b>	- Survie globale moyenne : 28,7 mois ; IC : [15,139 – 42,261]	- Survie globale moyenne : 54,16 mois ; IC : [42,050 – 66,278]
	- Survie globale médiane ; 20,53 mois ; IC : [0,000 – 47,698]	- Survie globale médiane : 40,13 mois ; IC : [23,678 – 56,589]
	- Survie globale à 5 ans : <b>12,5 %</b>	- Survie globale à 5 ans : <b>41,9%</b>

200

Dans notre étude, La survie est plus faible chez les patients présentant un cancer colorectal compliqué, opérés en urgence par rapport aux patients opérés en situation élective. Cependant, cette différence de survie en faveur de la chirurgie à froid n'est pas statistiquement significative (Log Rank= 3,620 ; DDL = 3 ; p = 0,057). L'analyse du cancer du rectum à part montre également une survie plus faible en cas de chirurgie en urgence, mais le bénéfice de survie de la chirurgie en situation élective n'est pas significatif sur la plan statistique (Log Rank = 2,522 ; LDD = 3 ; p =0,112). L'analyse du cancer du côlon à part met en évidence une survie pratiquement comparable entre chirurgie en urgence et chirurgie programmée (Log Rank = 0,150 ; LDD =3 ; p = 0,699).

La série tunisienne de Sabra. N et al. [273], comme la notre, n'a pas montré de différence significative en termes de survie entre les patients ayant été opérés en urgence et ceux opérés à froid. Cependant, beaucoup d'auteurs considèrent la chirurgie en urgence comme un facteur de mauvais pronostic indépendant. La survie à 5 ans est 4 à 7 fois inférieure à celle des cancers colorectaux opérés à froid pour certaines études [283, 284].

#### 5-2-2-8 L'analyse de la survie selon l'adjonction ou non d'une chimiothérapie adjuvante :

La comparaison de la survie entre les patients présentant un adénocarcinome colique stade III traités par la chirurgie seule, et ceux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, révèle que les patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante avaient une meilleure survie. Ainsi, la survie moyenne globale des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante est de 73,15 mois avec un intervalle de confiance (CI 95%) allant de 85,560 mois à 87,740 mois, celle des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante après chirurgie carcinologique est de 41,1 mois avec un intervalle de confiance (CI 95%) allant de 22,885 mois à 59,270 mois. La survie globale moyenne à 5 ans est de **70,1%** chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante contre **36,1%** chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie adjuvante. Le bénéfice de survie obtenu grâce à la chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un adénocarcinome stade III est très significatif par rapport à l'absence de chimiothérapie adjuvante et par rapport à la chimiothérapie palliative prescrite après rechute tumorale chez les patients qui n'ont reçu de chimiothérapie adjuvante (Log Rank = 15,237 ; DDL = 4 ; **P < 0,0001**). L'impact positif de la chimiothérapie adjuvante sur la survie chez les patients présentant adénocarcinome stade III est démontré depuis fort longtemps grâce à l'étude de Moertel et al.

#### 5-3-2-9 L'analyse de la survie en fonction des rechutes tumorales :

**Tableau 141 : Survie en fonction des rechutes tumorales**

	<b>Pas de rechute tumorale</b>	<b>Rechute tumorale</b>
<b>Cancers colorectaux</b>	-Survie globale moyenne : 96,2 mois ; IC : [92,153 – 101, 094] - Survie globale à 5 ans : <b>97,5%</b>	- Survie globale moyenne : 24,53 mois ; IC : [18,973 – 29,655] - Survie globale médiane : 20,53 mois ; IC : [11,539 – 29,528] - Survie globale à 5 ans : <b>9,3 mois</b>
<b>Cancers du côlon</b>	- Survie globale moyenne : 93,74 mois ; IC : [86,466 – 101,017] - Survie globale à 5 ans : <b>95,8 %</b>	- Survie globale moyenne : 22,01 mois ; IC : [14,628 – 29,388] - Survie globale médiane : 14,47 mois ; IC : [6,299 – 22,634] - Survie globale à 5 ans : <b>10,7%</b>



<b>Cancers du rectum</b>	Survie globale à 5 ans : <b>100%</b>	Survie globale à 5 ans : <b>6,7%</b>
--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

L'étude comparative de la survie entre les patients porteurs d'un cancer colorectal qui ont présenté une rechute tumorale après un traitement chirurgical carcinologique et ceux qui n'ont présenté de rechute tumorale après un traitement chirurgical carcinologique, montre que la survie est beaucoup plus faible après rechute tumorale. La différence est très significative (Log Rank = 77,663 ; LDD = 3 ; P < 0,0001). Cette constatation est applicable au cancer du côlon analysé séparément (Log Rank = 41,250 ; LDD = 3 ; p < 0,0001), et au cancer du rectum analysé séparément (Log Rank = 35,334 ; LDD = 3 ; p < 0,0001)

L'espérance de vie courte de nos patients après rechute tumorale est à mettre avant tout sur le compte de la mauvaise prise en charge. Effet, peu de patients ont bénéficié d'un traitement après reprise évolutive du cancer.

### 5-2-2 l'analyse multivariée :

#### 4-3-2-1 Cancer du côlon :

L'analyse multivariée par régression de Cox fait ressortir deux facteurs pronostiques influençant la survie de façon directe dans le cancer du côlon, IL s'agit de :

- la prescription d'une chimiothérapie curative quel que soit le type de cancer colique (adénocarcinome, LMNH, tumeur carcinoïde), et quel que soit le stade TNM en cas d'adénocarcinome. Ainsi, le risque relatif de décès des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie curative est 4 fois plus élevé que celui des patients qui ont reçu une chimiothérapie à visée curative, ajusté sur les autres facteurs de risque, avec une différence très significative (p= 0,004) ;
- la rechute tumorale après traitement curatif. En effet, le risque relatif de décès des patients qui ont présenté une reprise évolutive après traitement curatif est 2,8 fois plus élevé que celui des patients qui n'ont pas présenté de rechute tumorale après traitement curatif, ajusté sur les autres facteurs de risque, avec une différence significative (p = 0,011 ; IC = 95% : 1,265 – 6,364).

#### 4-3-2-2 Cancer du rectum :

L'analyse multivariée par régression de Cox a permis de retenir un facteur pronostique influençant la survie, c'est la rechute tumorale après traitement curatif. Le risque relatif de décès des patients qui ont présenté une rechute tumorale après traitement curatif est 15 fois plus élevé que celui des patients qui n'ont pas présenté de rechute tumorale, ajusté sur les autres facteurs de risque, avec une différence très significative (p = 0,002 ; IC= 95% : 2,648 – 84,499).

#### 4-3-2-3 Cancer colorectal :

L'analyse multivariée par régression de Cox montre que le seul facteur pronostique qui influence la survie pour l'ensemble des cancers colorectaux est la rechute tumorale après traitement curatif.

## IV ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION ET DU PRONOSTIC

### 6 ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

#### 6-1 Classification anatomoclinique :

##### 6-1-1 La répartition des stades anatomocliniques selon la classification TNM :

Dans notre étude, le diagnostic de cancer colorectal est fait tardivement chez l'immense majorité des patients. Ainsi, environ **94%** des patients qui présentent un adénocarcinome colorectal classés selon la classification TNM de l'UICC de 2002, appartiennent au stade III et le stade IV au moment du diagnostic. **95,1%** des adénocarcinomes coliques sont classés stade III et stade IV au moment du diagnostic (66,7% des stades III et 28,4% des stades IV). **92,7%** des adénocarcinomes rectaux classés, appartiennent au stade III et stade VI au moment du diagnostic (80,5% des stades III et 12,2% des stades IV).

On a comparait la proportion des différents stades d'adénocarcinome dans notre série au diagnostic avec celle de l'étude tunisienne de Arfa N et al [273], et à la série du département de la Loire Atlantique en France [248]. On s'est rendu compte que le retard diagnostique chez nos patients est beaucoup plus important. Dans la série française les stades précoces (stade I et II) représentent presque la moitié des cas, alors que dans notre série, ils ne représentent qu'environ 5%.

202

**Tableau 142 : Étude comparative de la répartition des stades TNM.**

	Stade I (TNM)		Stade II (TNM)		Stade III (TNM)		Stade IV (TNM)	
<b>Notre série</b>	1	1,56%	5	3,91%	87	68,0%	28	21,9%
<b>La série tunisienne</b>	6	4%	61	40,7%	51	34%	32	21,3%
<b>La série Française</b>	26	14,36%	64	35,35%	52	28,72%	39	21,54%

Le pronostic du cancer colorectal est étroitement lié au stade de développement de la tumeur au moment du diagnostic comme le montre l'étude publiée en 2007 par le réseau FRANCIM des registres de cancers français qui a porté sur 1708 cas de cancer colorectal diagnostiqué en 1990 venant de 7 registres de cancers de départements français, qui a trouvé que la survie relative

à 5 ans était de 94% pour le stade I (TNM), 80% pour le stade II, 47% pour le stade III, et seulement 5% pour les stades IV. Il devient évident que la gravité du pronostic dans notre étude s'explique essentiellement par le stade avancé du cancer au diagnostic chez l'immense majorité de nos patients.

6-1-2 Les causes de l'absence de stadification dans le cancer du rectum :

16 patients porteurs d'un adénocarcinome rectal (28,1%) n'ont pas été classés selon la classification TNM de l'UICC de 2002 pour les raisons suivantes :

- 10 patients présentant un adénocarcinome rectal non métastatique au moment du diagnostic, n'ont pas été opérés et par conséquent ne pouvaient pas être classés du fait de l'absence de l'étude cytopathologique du néoplasme primitif ;
- 6 patients présentant un adénocarcinome rectal non métastatique au moment du diagnostic, ont été traités par chirurgie palliative sans résection du néoplasme primitif (stomie de décharge ou prophylactique sans résection de la tumeur primitive). Ces patients n'ont pas été classés pour la même raison que les 10 patients non opérés;

En outre, une classification radiologique n'est pas réalisable chez nos patients. Car, l'écho-endoscopie rectale a été très rarement pratiquée, et l'imagerie par résonance magnétique pelvienne n'a jamais été pratiquée.

## 6-2 ÉTUDE DE LA MORBIDITÉ :

### 6-2-1 Les rechutes tumorales :

6-2-1-1 La proportion des rechutes tumorales :

Plus de la moitié de nos patients (**52,3%**) qui ont présenté une rémission de leur cancer colorectal sous traitement, a présenté par la suite une reprise évolutive du processus tumoral. La proportion des rechutes tumorales était à peu plus importante dans le cancer du côlon (**53,7%**) que dans le cancer du rectum (**50,0%**).

6-2-1-2 La rechute tumorale et le stade d'adénocarcinome :

La rechute tumorale est le profil évolutif qui se voit principalement dans les adénocarcinomes de stade III de la classification TNM (92,6%). Les patients porteurs adénocarcinome stade IV, qui ont présenté une rémission sous traitement, sont très peu nombreux (2 cas/23).

6-2-1-3 La rechute tumorale et sexe :

La proportion des patients de sexe féminin atteints d'un cancer colorectal qui a présenté une rechute tumorale est légèrement plus élevée que celle du sexe masculin : 51,1% (23 cas/45) contre 48,8% (20 cas/41) pour le sexe masculin (différence non significative). Dans le cancer du côlon, le taux de rechute tumorale est plus important chez les femmes : 59,3% (16 cas/27) contre 48,1% (13 cas/27) pour les hommes. Tandis que, dans le cancer du rectum, le taux de rechute tumorale est le même pour les deux sexes : 50,0% (7 cas/14) pour les hommes et 50,0% (9 cas/18) pour les femmes.

203

#### 6-2-1-4 Le type de rechute tumorale :

La survenue de métastases était le mode de rechute tumorale le plus fréquent chez nos patients. Ce type de rechute tumorale était dominant aussi bien dans le cancer du côlon que dans le cancer du rectum. Ainsi, **62%** (18 cas/29) des patients atteints d'un cancer du côlon ont présenté des métastases après traitement curatif. Ces métastases étaient isolées dans la majorité des cas (11 cas/18). Il en est de même pour le cancer du rectum où la grande majorité des patients qui ont rechuté après traitement ont développé des métastases (13 cas/16). Les métastases étaient le plus souvent isolées (7 cas/13).

#### 6-2-1-5 Rechute tumorale et traitement :

Après rechute tumorale, 11 patients/29 (**37,9%**) atteints d'un cancer du côlon ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative. Pour ce qui est du cancer du rectum, un seul patient a reçu traitement à base de radiothérapie palliative après rechute tumorale. Ainsi, peu de patients ont été traités après rechute tumorale dans notre série.

#### 6-2-1-6 Rechute tumorale et pronostic :

Le pronostic des patients atteints de cancer colorectal, qui ont présenté une rechute tumorale, est extrêmement grave. En effet, l'immense majorité de ces patients : **95,6%** (43 cas/45) sont décédés après une durée moyenne de suivi de 3 ans et demi à partir du diagnostic. Tous les patients atteints de cancer du rectum, qui ont présenté une rechute tumorale sont décédés : **100%** (16 cas/16). Parmi les 29 patients atteints de cancer du côlon qui ont présenté une rechute tumorale, 27 patients sont décédés : **93,1%**. Deux patients ont obtenu une nouvelle rémission sous traitement.

### 6-2-2 Les métastases :

#### 5-2-2-1 La proportion des métastases :

Dans notre série, 64/144 patients atteints de cancer colorectal (**44,4%**) avaient des métastases au moment du diagnostic ou ont développé des métastases sous traitement ou en post-traitement. Ce résultat est compatible avec les données de la littérature qui rapporte que près de la moitié des patients développent des métastases [126]. La survenue des métastases était plus fréquente chez les patients qui présentent un cancer du côlon. Elle concerne près de la moitié des patients (**48,8%**). La survenue des métastases a émaillé plus rarement l'évolution du cancer du rectum (**37,9%**), mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Les métastases présentes au moment du diagnostic, objectivées par les examens radiologiques demandés dans le cadre du bilan d'extension, parfois découvertes lors de l'exploration per-opératoire, représentent **19,4%**. Ce résultat s'accorde également avec les données de la littérature qui estime le taux des métastases synchrones à 20% [126]. Elles étaient principalement diagnostiquées chez les patients porteurs d'un cancer du côlon (**26,7%**). Plus rarement, chez les patients atteints d'un cancer du rectum (**8,6%**). **La différence est significative** ( $p \approx 0,007$  ; RR = 3,1).

#### 6-2-2-2 Les métastases et le sexe :

Dans notre étude, les métastases survenues au cours de l'évolution du cancer colorectal ont touché avec la même fréquence, les deux sexes. Ainsi, le nombre de patients de sexe masculin qui ont présenté des métastases au cours de l'évolution de leur cancer est de 32 patients (**50%**), et le nombre de patients de sexe féminin est également de 32 patients (**50%**). Cette égalité stricte dans le nombre de patients

ayant développé des métastases est retrouvée dans le cancer du côlon (21 cas de sexe masculin et 21 cas de sexe féminin) et dans le cancer du rectum (11 cas de sexe masculin et 11 cas de sexe féminin).

#### 6-2-2-3 Le siège des métastases :

- Les métastases hépatiques :

- Le foie est de loin le siège de prédilection des métastases dans notre série de cancers colorectaux. Il représente **40,4%** de l'ensemble des sites métastatiques.

204

- Les métastases hépatiques étaient isolées chez 13 patients (9%) porteurs d'un cancer colorectal dont 11 patients porteurs d'un cancer du côlon.

- Les métastases hépatiques sont observées chez les 2/3 des patients atteints d'un cancer colorectal qui ont présenté des métastases au cours de l'évolution de leur cancer (**68,7%** : 44 cas/64).

cancer colorectal (18 cas de cancer du côlon et 3 cas de cancer du rectum), objectivées par le bilan d'extension radiologique et parfois lors de l'exploration per-opératoire.

- Les métastases péritonéales :

Les métastases péritonéales isolées ou associées à d'autres localisations métastatiques, sont observées chez 22 patients (**15,3%**) présentant un cancer colorectal, à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie, beaucoup plus fréquemment (19 cas/22) chez les patients présentant un cancer du côlon (**22,1%**) que chez les patients atteints d'un cancer du rectum (**5,2%**). **La différence est significative** ( $p \approx 0,006$  ;  $RR = 4,27$ ).

Les métastases péritonéales sont présentes au moment du diagnostic dans 13 cas/19 dans le cancer du côlon, et dans un seul cas dans le cancer du rectum. Le plus souvent découvertes lors de l'exploration per-opératoire. Les métastases péritonéales sont associées aux métastases hépatiques chez 7 patients présentant un cancer du côlon.

- Autres sites métastatiques :

- Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes dans le cancer du rectum (7 cas) que dans le cancer du côlon (4 cas) où elles occupent le second rang après les métastases hépatiques.

- des métastases cavaires et mammaires ont compliquées l'évolution d'un LMNH colique.

#### 6-2-2-4 La qualité de la prise en charge du cancer colorectal métastatique :

L'analyse de la prise en charge du cancer du côlon et du rectum métastatique dans notre série fait apparaître les carences suivantes :

##### a- La sous-évaluation de l'extension des lésions métastatiques :

On attribue la sous-évaluation des lésions métastatiques dans notre étude aux raisons suivantes :

- le recours exclusif à la tomodensitométrie abdominopelvienne comme moyen de diagnostic. En effet, le scanner était le seul examen radiologique utilisé chez nos patients pour faire le bilan des lésions métastatiques synchrones et métachrones. Certes, cet examen est performant dans la détection des métastases hépatiques. Néanmoins, sa sensibilité est médiocre dans la détection des métastases extra-hépatiques intra-abdominales avec un taux de faux négatif estimé à 25% [285] ;

- au moment de l'étude, la tomodensitométrie pratiquée, notamment dans le secteur privé, est réalisée, le plus souvent, avec des machines anciennes aux performances limitées (monobarette). La plupart de nos patients faisaient leur scanner dans les centres de radiologie privés ;

- le niveau de compétence insuffisant de certains radiologues en matière de scanner. Comme on le sait, les performances de cet examen dépendent en grande partie de l'opérateur ;

- l'inaccessibilité ou l'inexistence de certains examens radiologiques plus performants dans la détection des foyers métastatique, notamment chez les patients qui ont présenté des métastases métachrones. Il s'agit de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, considérée comme l'examen de choix dans la détection des métastases hépatiques. Cet examen n'a jamais été pratiqué chez nos patients. En raison de sa non disponibilité à l'époque de l'étude, très peu de CHU ou de centre d'imagerie privé étaient dotés de cet outil diagnostique, tous situés au centre du pays. Il y avait également le coût excessif de cet

examen. Enfin, l'IRM, au moment de l'étude ne faisait pas partie des habitudes de prescription de nos thérapeutes. L'autre examen est le Pet-Scan ou tomographie par émission de positons. Cette technique d'imagerie fonctionnelle est l'examen le plus performant dans la détection des foyers métastatiques à travers le corps entier. Cet examen est indiqué pour l'évaluation des lésions métastatiques avant la résection chirurgicale d'une ou plusieurs récidives tumorales authentifiées. Il est capable d'identifier dans 30% [58] des cas une extension intra-abdominale, extra-hépatiques méconnue par les autres techniques d'imagerie. Aucun de nos patients, du moins ceux, dont le cancer colique ou rectal a été diagnostiqué au cours des dernières années de l'étude, n'a bénéficié de cet examen. Pour la simple

205

raison que cet examen était inexistant dans notre pays à l'époque de l'étude.

Cette sous-évaluation des lésions métastatiques a souvent retenti sur le bon choix de la stratégie thérapeutique. Ainsi, dans de nombreux cas, des patients ont été opérés alors qu'ils devaient théoriquement bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Car, le scanner n'a pas objectivé des foyers métastatiques, notamment des métastases péritonéales et ganglionnaires.

**b-** L'absence de concertation dans le choix des stratégies thérapeutiques :

Le choix de la stratégie thérapeutique, chez la plupart des patients atteints du côlon ou du rectum métastatique dans notre série, a été décidé par le chirurgien seul.

**c-** La non disponibilité des drogues performantes comme il sera détaillé dans le traitement.

**d-** Le retard dans l'acquisition des techniques de la chirurgie des métastases hépatiques :

Seulement, 3 patients (**6,8%**) parmi les 44 patients atteints d'un cancer colorectal, qui ont présenté des métastases hépatiques synchrones ou métachrones, ont bénéficié d'une résection des métastases hépatiques. L'ablation des métastases était carcinologique dans 2 cas et palliative dans un cas. Dans La littérature entre 10% et 20% des patients peuvent bénéficier d'une chirurgie carcinologique des métastases [25]. La chirurgie des métastases hépatiques a été pratiquée dans des services de chirurgie oncologique, au centre du pays. Ailleurs, la résection des métastases hépatiques n'a jamais été pratiquée chez nos patients, même dans les cas où les métastases hépatiques étaient isolées, uniques ou peu nombreuses. La résection carcinologique est le meilleur traitement des métastases hépatiques isolées, elle permet d'obtenir des taux de survie à 5 ans de 25% à 40% [126].

Quant aux traitements locaux de destruction des métastases hépatiques non résécables, un seul cas a bénéficié une embolisation portale droite associée une métastasectomie gauche. Par contre, les techniques de destruction thermique des métastases hépatiques comme la radiofréquence et la cryothérapie n'ont jamais été utilisées chez nos patients. Ces techniques performantes utilisées seules ou en association d'autres approches thérapeutiques notamment la chirurgie, augmentent la résécabilité carcinologique des métastases hépatiques, améliorant ainsi le pronostic. Au moment de notre étude, seule la radiofréquence, était pratiquée dans le centre de cancérologie de Pierre et Marie Curie à Alger.

6-2-2-5 Les métastases et pronostic :

- Dans notre série, le pronostic du cancer colorectal métastatique est gravissime. En effet, parmi les 64 patients porteurs d'un cancer colorectal qui développé des métastases au cours de l'évolution de leur maladie, 61 patients sont décédés (**95,3%**).

- En ce qui concerne le cancer du côlon, parmi les 42 patients qui ont présenté au cours de l'évolution de leur cancer des métastases, 39 patients sont décédés (**92,9 %**).

- Tous les patients atteints d'un cancer du rectum (22 patients) qui ont développé au cours de l'évolution de leur cancer des métastases, sont décédés (**100%**).

- Parmi les 44 patients qui présentent un cancer colorectal, qui ont présenté à un moment ou autre de l'évolution de leur maladie des métastases hépatiques, 43 sont décédés (**97,7%**).

- Sur les 30 patients atteints d'un cancer du côlon, ayant présenté des métastases hépatiques au cours de l'évolution de leur maladie, on a enregistré 29 décès (**96,7%**). On déplore le décès de tous les patients (15 patients) atteints de cancer du rectum qui ont présenté des métastases hépatiques au cours de l'évolution de leur maladie (**100%**).

-Tous les patients (18 patients) atteints d'un cancer du côlon qui avaient des métastases hépatiques synchrones sont décédés. Leur durée de vie moyenne à partir du diagnostic est **8 mois** avec des extrêmes allant d'une semaine à environ 18 mois.

- La presque totalité des patients porteurs d'un cancer colorectal qui ont présenté à un moment ou un

206

autre de l'évolution de leur cancer des métastases péritonéales, sont décédés (21 décès/22 cas). La durée de vie moyenne à partir du diagnostic des patients qui ont présenté des métastases péritonéale synchrones, est de **6 mois** avec des extrêmes allant d'une semaine à 17 mois.

### **6-2-3 Les complications liées à l'évolution de la tumeur primitive :**

6-2-3-1 La proportion des complications liées à l'évolution de la tumeur primitive :

Les complications inhérentes à la croissance et progression locorégionale du néoplasme primitif après traitement, ont touché 14 patients parmi les 134 patients inclus dans cette analyse (**10,4%**). Ces complications qui demeurent assez rares, survenaient plus fréquemment dans le cancer du rectum (14,5%) que dans le cancer du côlon (7,6%). La différence n'est pas significative.

6-2-3-2 Les types de complications :

- Les complications secondaires à la progression locorégionale de la tumeur primitive survenues au cours de la période post-traitement chez les patients atteints d'un cancer du côlon, sont dominées par l'occlusion intestinale aiguë. Ces complications se répartissent de la façon suivante :

- occlusion intestinale aiguë observée dans 4 cas ;

- hémorragie digestive basse massive survenue dans 2 cas ;

- insuffisance rénale aiguë par fibrose rétropéritonéale d'origine carcinomateuse dans un cas, associée à une occlusion intestinale aiguë.

- Quant au cancer du rectum, les complications secondaires à l'évolution défavorable du néoplasme primitif, sont marquées comme dans le cancer du côlon, par l'occlusion intestinale aiguë :

- occlusion intestinale aiguë retrouvés dans 5 cas ;

- insuffisance rénale aiguë secondaire à une fibrose rétropéritonéale d'origine carcinomateuse, observée dans 3 cas ;

- fistule recto-vaginale, retrouvée dans 2 cas, associée dans un cas à une occlusion intestinale aiguë, et dans l'autre cas, à une insuffisance rénale aiguë par fibrose rétropéritonéale d'origine carcinomateuse.

6-2-3-3 Les complications et le traitement :

Parmi les 14 patients atteints d'un cancer colorectal qui ont présenté une complication secondaire à la progression locorégionale de la tumeur primitive, seul 6 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Ce traitement chirurgical était dans tous les cas palliatif, rendu le plus souvent nécessaire, par l'urgence de la prise en charge de la complication. Ainsi une stomie de décharge a été pratiquée dans 5 cas/6 pour occlusion intestinale aiguë. Le reste des patients a été traité de façon symptomatique. On doit souligner que ces complications sont apparues à la phase terminale de la maladie, où le processus tumoral était déjà très étendu, incompatible avec un traitement à visée curative.

6-2-3-4 Les complications et le pronostic :

L'évolution était fatale pour les 14 patients (**100%**) atteints d'un cancer colorectal, qui ont présenté sous traitement ou en post-traitement des complications secondaires à la progression du néoplasme primitif.

### **6-3 ÉTUDE DE LA MORTALITÉ :**

### 6-3-1 La mortalité et le type de cancer :

La mortalité par cancer colorectal dans notre étude est très élevée. Le taux de mortalité globale est de 70,4 % (100 décès/142 cas) à la fin de la phase d'observation, le 31 décembre 2009, après une durée moyenne de suivi de 3 ans et demi à partir de la date du diagnostic. Ce taux de mortalité est à peu près égal pour le cancer du côlon et le cancer du rectum : 70,2% pour le cancer du côlon et 70,7% pour le cancer du rectum.

207

### 6-3-2 L'espérance de vie des patients décédés :

Dans notre étude, la moitié des décès (50,0%) par cancer colorectal sont survenus moins d'une année après le diagnostic, et les 3/4 des décès (74,0%) moins de deux années après le diagnostic. Les décès sont plus précoces quand il s'agit du cancer du côlon. En effet, près de 63 % des décès par cancer du côlon sont survenus moins d'une année après le diagnostic et 86% moins deux années après le diagnostic. Alors que pour le cancer du rectum, la répartition des décès sur les années d'évolution est plus étalée dans le temps. Ainsi, 31,7% des décès par cancer du rectum ont été enregistrés moins d'une année après le diagnostic et un plus de la moitié (56,1%) moins de deux années après le diagnostic. Ainsi, comme on le constate, l'espérance de vie de nos patients décédés, notamment ceux porteurs d'un d'un cancer du côlon était courte après le diagnostic.

### 6-3-3 la mortalité et le sexe :

Le taux de mortalité par cancer colorectal est un peu plus élevé chez les hommes que chez les femmes : 72,6% pour les hommes contre 68,2% pour les femmes (différence non significative). La mortalité est plus élevée chez le sexe masculin en cas de cancer du rectum : 76,7% vs 64,3% (différence non significative). Tandis que, le taux de mortalité est discrètement plus élevé chez le sexe féminin en cas de cancer du côlon : 70,7% vs 69,8% (différence non significative).

### 6-3-4 La mortalité et l'âge :

En comparant le taux de mortalité par cancer colorectal chez les patients âgés de moins de 40 ans au taux de mortalité des patients âgés  $\geq$  40 ans dans notre série, on constate que ce taux est plus élevé, chez les patients jeune (âge <40 ans) 76,9% vs 69,7% pour les patients dont l'âge  $\geq$  40 ans, mais la différence est non significative. L'analyse du cancer du côlon seul, montre que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients les plus jeunes (< 40 ans) : 90% (9 décès/10 cas) contre 69,0% (49 décès/74 cas) pour les patients dont l'âge  $\geq$  40 ans. Cependant, la différence n'est pas également significative sur le plan statistique.

### 6-3-5 La mortalité et le stade du cancer :

Dans notre étude, les cancers colorectaux diagnostiqués à un stade tardif (stade III et IV de la classification TNM) sont grevés d'une lourde mortalité : 63,5% pour les stades III et 96,4% pour les stades IV). Ce constat est valable pour le cancer du côlon lorsqu'il est analysé à part (65,4% pour le stade III et 95,7% pour le stade IV), et pour le cancer du rectum lorsqu'il est analysé à part (60,6% pour le stade III et 100% pour le stade IV).

### 6-3-6 La mortalité et le statut ganglionnaire :

La majorité des patients, 61% (44/72) qui présentent un adénocarcinome colorectal non métastatique, mais qui avaient un statut ganglionnaire non évaluable (Nx), sont décédés. Ces décès représentent 63,4% de l'ensemble des adénocarcinomes coliques classés T2, T3, Nx, et 58,1% de l'ensemble des adénocarcinomes rectaux classés T1, T2, T3, T4, Nx. La mortalité élevée chez les patients qui présentent ce statut tumoral, prouve que ces adénocarcinomes, du moins la grande majorité d'entre eux, ne

peuvent pas appartenir à un stade II, encore moins à un stade I de la classification TNM. Ceci nous conforte dans notre choix de les classer comme des adénocarcinomes stade III.

#### 6-3-7 Les causes de la mortalité :

Les causes du décès dans notre série de cancer colorectal sont les suivantes :

- Chez 90 patients (**88,2%**), la mortalité est imputable au cancer colorectal lui-même qui a évolué de manière défavorable. Ainsi, parmi les 61 décès enregistrés dans le cancer du côlon, 52 décès sont directement liés à ce cancer (85,2%), et parmi les 41 décès enregistrés dans le cancer du rectum, 38 décès sont la conséquence directe du cancer du rectum (92,7%) ;  
208
- 2 patients sont décédés d'une pathologie autre que le cancer du côlon. L'un des deux patients est décédé dans un tableau d'accident vasculaire cérébral ischémique, l'autre est décédé des suites d'un cancer de la prostate synchrone étendu.
- 10 patients sont décédés de complications secondaires au traitement : 8 d'entre eux sont décédés dans un tableau de choc septique ayant compliqué une péritonite aiguë secondaire à un abcès et/ou fistule anastomotique ou lâchage anastomotique (5 cancer du côlon et 3 cancers du rectum). Cette complication est survenue au décours du traitement chirurgical chez des patients opérés pour la plupart (5 cas/8) en urgence pour un cancer du colorectal compliqué d'une occlusion intestinale aiguë. deux patients présentant un cancer du côlon, sont décédés de troubles digestifs graves à type vomissements incoercibles, diarrhées profuses, en rapport avec une toxicité de la chimiothérapie adjuvante.

### 6-4 LA RELATION ENTRE LE TRAITEMENT ET LE PRONOSTIC :

#### 6-4-1 La relation entre contexte chirurgical et pronostic :

##### 6-4-1-1 La relation entre contexte chirurgical et décès et rémission :

- La mortalité secondaire au cancer colorectal opéré au stade de complications (occlusion intestinale aiguë ou péritonite aiguë), est plus importante que celle liée au cancer colorectal opéré en situation élective. Ainsi, le taux de mortalité dans le premier cas est de 77,3% contre 59,7% dans le deuxième cas. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative. Ce constat est valable pour le cancer du côlon et du rectum chacun analysé à part. Là non plus, les différences ne sont significatives.

- En ce qui concerne les rémissions, celles-ci sont plus fréquemment obtenues chez les patients atteints d'un cancer colorectal opérés en situation élective (37,8% vs 22,7%). Le constat est pareil dans le cancer du côlon et du rectum analysés séparément. Mais, Les différences ne sont pas significatives.

Le risque de décès chez les patients présentant un cancer colorectal compliqué, opérés en urgence n'est pas augmenté de façon significative par rapport aux patients opérés en situation élective, même dans le cas où on limite la comparaison aux adénocarcinomes stades III. Sachant que 75% des patients appartenant au stade IV (TNM) opérés, l'ont été en situation élective. Les adénocarcinomes de stade IV ont un caractère pronostic plus péjoratif.

##### 6-4-1-2 La relation entre contexte chirurgical et décès et rémissions selon le sexe :

- La mortalité chez les patients opérés en urgence pour un cancer colorectal compliqué est plus élevée chez les patients de sexe féminin. Ainsi, le taux mortalité chez les femmes est de 82,6% contre 71,4% chez les hommes mais la différence n'est pas significative.

- Le taux de mortalité est nettement plus élevé chez les patients de sexe féminin présentant un cancer colorectal compliqué, opéré en urgence par rapport à celui des patients du même sexe opéré dans le cadre de la chirurgie programmée (**82,6% vs 57,5%**). **La différence est significative** ( $p \approx 0,04$  ;  $RR = 0,41$ ).

#### 6-4-2 La relation entre contexte chirurgical et rechutes tumorales :

- Dans notre série de cancer colorectal, les patients opérés en urgence pour occlusion intestinale aiguë ou péritonite aiguë, étaient plus fréquemment exposés aux rechutes tumorales que les patients qui présentaient un cancer du colorectal non compliqué, opérés en situation élective. En effet, le taux des



rechutes chez les patients opérés en urgence est de 65,5% contre 50,9% chez les patients opérés dans le cadre d'une chirurgie programmée, mais la différence n'est pas significative.

- Les patients opérés en urgence d'un cancer du côlon compliqué, ont développé après traitement plus de métastases que les patients opérés à « froid » (38,5% vs 28,6%). Ils ont présenté également plus de récurrence locales et d'extension locorégionales, mais les différences ne sont pas significatives.

Au terme de cette analyse, il ressort que la chirurgie en urgence des cancers colorectaux compliqués augmente de façon significative le risque décès par rapport à la chirurgie élective seulement chez les patients de sexe féminin dans notre série. Beaucoup d'études attribuent à la chirurgie en urgence du cancer colorectal compliqué un caractère péjoratif mais chez les deux sexes.

209

#### **6-4-2 Relation entre la chimiothérapie et le pronostic (cancer du côlon) :**

##### **6-4-2-1 Relation entre les indications de la chimiothérapie et les décès et rémissions :**

###### 6-4-2-1-1 L'impact de la chimiothérapie curative sur le pronostic :

- Dans la série de cancer du côlon, le plus grand nombre de rémissions durables a été obtenu chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante quel que soit le type de cancer colique primitif (adénocarcinome ou autre), et quel que soit le stade quand il s'agit d'un adénocarcinome. Ainsi, le taux de rémissions chez les patients dont la chirurgie carcinologique a été complétée par une chimiothérapie à visée curative est de **77,8%** contre **23,7%** chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie.

**La différence est très significative** ( $p \approx 0,0007$  ; RR = 0,42).

- En revanche, les performances de la chimiothérapie palliative n'étaient pas reluisantes avec l'obtention d'une seule rémission durable. On peut attribuer les raisons de l'échec de la chimiothérapie palliative chez la quasi-totalité des patients, du moins en partie, au recours à des protocoles de chimiothérapie sous optimaux par rapport aux recommandations des sociétés savantes au moment de l'étude. En effet, les 3/4 des patients (14/19) ont reçu une monothérapie à base de 5FU/AF au lieu d'une bithérapie (FOLFOX et FOLFIRI). En outre, on a constaté, après échec de la chimiothérapie de première ligne, l'abandon du traitement est fréquent. Ainsi, seul, le tiers des patients qui étaient en échec thérapeutique après une chimiothérapie de première ligne, ont bénéficié d'une chimiothérapie de deuxième ligne, et un seul patient a reçu une chimiothérapie de troisième ligne.

La prescription de chimiothérapie sous optimale et l'abandon précoce de la chimiothérapie palliative peuvent trouver une explication dans le choix restreint des protocoles de chimiothérapie auquel est confronté le médecin oncologue, en raison de la pénurie fréquente des drogues efficaces comme l'oxaliplatine et l'irinotécan.

###### 6-4-2-1-2 L'efficacité de la chimiothérapie selon le sexe :

En ce qui concerne, l'efficacité de la chimiothérapie en fonction du sexe, on constate que les patients de sexe féminin répondaient globalement mieux à la chimiothérapie, notamment curative que les patients de sexe masculin comme on peut le constater sur le tableau, mais la différence est non significative. En outre, l'absence de prescription d'une chimiothérapie chez les patients de sexe féminin était suivie de plus décès que chez les patients de sexe masculin. Ainsi, le taux de décès chez les patientes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie est de 86,9% contre 60,0% chez les hommes (différence non significative  $p = 0,056$ ).

###### 6-4-2-1-3 la chimiothérapie adjuvante et adénocarcinomes stade III :

Dans notre série, la prescription d'une chimiothérapie adjuvante a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un adénocarcinome colique stade III par rapport aux patients du même stade qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante. En effet, le taux de rémission chez les patients classés stade III traités par une chimiothérapie adjuvante est de **70,6%** contre **21,4%** chez les patients classés au même stade, mais qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante. **Cette différence est significative** ( $p \approx 0,004$  ; RR = 0,39).

#### **6-4-2-2 L'impact de la chimiothérapie adjuvante sur le risque de rechute tumorale :**

- Il ressort clairement de l'étude comparative entre patients atteints d'adénocarcinome colique stade III (TNM) traités par chimiothérapie adjuvante, et ceux qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, que les rechutes tumorales étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients qui n'ont pas bénéficié de chimiothérapie adjuvante : **71,4% vs 29,4%. La différence est significative** ( $p \approx 0,006$  ;  $RR = 0,41$ ).

- L'étude comparative entre les patients porteurs d'un adénocarcinome colique stade III (TNM) traités par la chimiothérapie adjuvante et ceux traités par chirurgie seule, fait apparaître que les patients ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante, ont développé plus de métastases au cours de l'évolution post-traitement (35,7% vs 23,5%), ils ont présenté plus de récurrences locales (17,9% vs 11,7%)

210

et d'extension locorégionale (14,3% vs 5,9%), mais les différences ne sont pas significatives.

Dans notre étude, le bénéfice qu'apporte la chimiothérapie adjuvante dans la réduction du risque de rechutes tumorales chez les patients présentant un adénocarcinome colique stade III (TNM), est bien évident. Toutefois, les données chiffrées montrent que la réduction du risque de survenue des différents types de rechutes tumorales (récidive locale, extension locorégionale, métastases) n'était pas significative chez le groupe des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante par rapport à ceux traités par la chirurgie seule. On peut expliquer ces résultats par le fait que le quart (**25%**) des patients traités par la chirurgie seule, ont présenté une rechute tumorale qui était la cause de leur décès, mais le type de la rechute tumorale n'est pas connu car, ces patients n'ont pas bénéficié d'explorations endoscopiques et/ou radiologiques qui permettent d'identifier la forme de rechute tumorale. Ces patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie adjuvante, ont présenté une récurrence locale et/ou une extension locorégionale et/ou des métastases mais qui ne sont comptabilisées, faisant baisser faussement le taux des différents types de rechutes, atténuant par conséquent l'impact réel de la chimiothérapie adjuvante sur la réduction des différents types de rechute tumorale dans notre série. Moertel et al dans l'étude publiée en 1990 [118], ont observé une réduction de 32% du risque de décès et de 40% le risque de rechute à 5 ans chez les patients qui recevaient une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU considérée actuellement comme une chimiothérapie sous optimale, par rapport aux patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante.

#### **6-4-3 Relation entre radiothérapie et pronostic (cancer du rectum) :**

- Paradoxalement, le pronostic des cancers rectaux dans notre étude est relativement meilleur chez les patients traités par une chirurgie carcinologique seule par rapport aux patients ayant reçu une radiothérapie curative, pré ou postopératoire, seule ou associée à une chimiothérapie concomitante chez des patients appartenant aux mêmes stades (stade II et III). Ainsi, le taux de rémission chez les patients traités par une chirurgie curative seule est de 35,7% contre 27,5% chez les patients traité par chirurgie carcinologique associée à une radiothérapie curative. Cependant, les différences ne sont pas statistiquement significatives.

- les rechutes tumorales étaient plus fréquentes chez les patients traités par une radiothérapie curative pré ou postopératoire, seule ou associée à une chimiothérapie concomitante. En effet, les patients traités par la seule chirurgie curative, ont développé moins de métastases après traitement que les patients traités par une radiothérapie adjuvante. Enfin, aucun cas de récurrence locale ou d'extension locorégionale n'a été noté chez les patients traités par une chirurgie curative seule, contrairement aux patients ayant bénéficié d'une radiothérapie à visée curative (les différences ne sont significatives).

De nombreux essais randomisés réalisés durant les années 1990, ont comparé la chirurgie seule à la chirurgie associée à la radiothérapie pré ou postopératoire dans le traitement du cancer du rectum. Toutes les études randomisées ayant utilisé une radiothérapie adjuvante préopératoire, ont montré une diminution significative des taux récurrence locorégionale. Le taux de récurrence locorégionale est en moyenne diminué de moitié (15% vs 30%). C'est le cas de l'étude Stockholm 1 (1990) (16% vs 7%) [286], l'étude Goldberg (1994) (21% vs 14%) [287], l'étude Stockholm 2 (1996) (24% vs 17%) [288], l'étude Swedish trial (1997) (27% vs 11%) [289]. Cette dernière étude a montré, contrairement aux autres

études un bénéfice sur la survie à 5 ans (58% vs 48%). Les résultats sont, en revanche controversés dans les études randomisées comparant la chirurgie seule à la chirurgie associée à une radiothérapie postopératoire.

Le but de la radiothérapie adjuvante en pré ou postopératoire, qui est d'améliorer le contrôle locale en diminuant les récidives locorégionales, d'améliorer la survie sans augmenter la morbidité à court et long terme, ne semble pas atteint chez la grande majorité de nos patients. On attribue ce manque d'efficacité de la radiothérapie adjuvante chez nos patients, pour une grande part, aux délais trop prolongés de la mise en route du traitement par radiothérapie par rapport aux délais requis par les sociétés savantes. En effet, très peu nombreux, sont nos patients qui ont entamé la radiothérapie dans délais raisonnables Ainsi :

211

- le délai moyen entre le diagnostic et l'entame de la radiothérapie première est supérieur à 3 mois ( $\approx 3,2$  mois). Ceci rend la radiothérapie moins efficace sur des tumeurs rectales qui se sont étendues entre

temps et ont infiltrées les structures de voisinage ;

- le délai moyen entre la radiothérapie première et la chirurgie est supérieur à 6 mois ( $\approx 6,3$  mois). Ceci, fait perdre aux patients les bénéfices de la radiothérapie, à savoir, la réduction de la taille de la tumeur pour la rendre résecable, et stérilisation l'environnement péri-tumorale pour prévenir les récidives locorégionales ;

- Le délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie postopératoire est supérieur à 3 mois (3,4 mois). Ceci favorise la reprise du processus tumoral à partir des micro-foyers métastatiques disséminés à distance de la tumeur primitive, non détectables par le bilan d'extension pré ou per-opératoire. Ces micro-foyers métastatiques sont sensées être éradiquer par la radiothérapie postopératoire seule ou associée à une chimiothérapie concomitante mise en œuvre dans les délais recommandés.

## V - LA QUALITÉ DE LA PRISE EN CHARGE

### 7- LES MOYENS DIAGNOSTIQUES :

#### 7-1 Les explorations ayant permis de poser ou de retenir le diagnostic :

##### 7-1-1 Le cancers du côlon :

7-1-1-1 La place de l'endoscopie digestive basse dans le diagnostic du cancer du côlon :

➤ Dans notre série, l'endoscopie digestive basse (coloscopie, rectosigmoïdoscopie) a permis de poser le diagnostic histologique (avec biopsies) de cancer du côlon chez 43 patients parmi les 86 patients inclus dans notre étude (50%). Chez l'autre moitié (43 patients), le diagnostic histologique de cancer du côlon n'a pas été fait grâce à l'endoscopie digestive basse, mais en postopératoire (pièce opératoire) :

- Dans 16 cas (18,6%), le diagnostic de cancer du côlon a été retenu, et la décision thérapeutique a été prise (chirurgie) sur la base des résultats d'examens radiologiques :

- la tomodensitométrie abdominopelvienne chez 13 patients;

- l'échographie abdominopelvienne chez 2 patients ;

- le lavement baryté chez 1 patient.

- dans 27 cas (31,4%), le diagnostic histologique de cancer du côlon est fait en postopératoire chez des patients opérés dans leur immense majorité des cas en urgence (26 patients/27) pour un cancer du côlon compliqué d'une occlusion intestinale aiguë.

➤ 33 cas parmi 83 patients (39,8%) ont été opérés dans le cadre de la chirurgie programmée ou la Chirurgie en urgence sans avoir bénéficié d'une exploration endoscopique digestive basse et 40 cas parmi 83 patients (48,2%) ont été opérés en situation élective ou en urgence sans preuve histologique (3 patients dans notre série de cancer du côlon n'ont pas été opérés).

Les raisons pour lesquelles, un nombre aussi important de patients n'a pas accédé à une endoscopie digestive basse à visée diagnostique sont les suivantes :

**a-** la mauvaise qualité de la prise en charge des patients à la phase diagnostique est la principale cause. Il semble qu'un grand nombre de médecins généralistes et dans certains cas des praticiens spécialistes, exerçant dans le secteur privé et dans les établissements de santé publique de la wilaya de Batna et parfois en dehors de celle-ci, connaissent mal les indications de l'endoscopie digestive basse, en l'occurrence la coloscopie, ou bien ils négligent ou ignorent la gravité potentielle de certains signes digestifs. En effet, à travers l'interrogatoire des patients ou de leur entourage familial, il ressort que des signes cliniques aussi alarmants que les rectorragies ou des troubles du transit intestinal rebelles, chez des patients le plus souvent âgés, qui présentaient souvent les signes cliniques d'une altération de l'état général, n'ont pas incité à l'indication d'une endoscopie digestive basse, malgré l'échec d'un ou plusieurs traitements prescrits lors de consultations antérieures.

212

**b-** l'insuffisance du matériel d'endoscopie digestive en quantité et en qualité dans le secteur public comme dans le secteur privé pendant la période de l'étude. A titre d'exemple, le CHU de Batna, la plus grande structure de santé dans la wilaya de Batna renferment deux unités d'endoscopie digestive dont l'activité au moment de l'étude se limitait à pratiquer la rectoscopie (rectoscope rigide) faute de disponibilité de matériel d'endoscopie digestive. Aucun patient de notre série hospitalisé ou non, n'avait pratiqué une coloscopie dans les unités d'endoscopie digestive du CHU de Batna. Dans le secteur privé, très peu de praticiens qui pratiquent l'endoscopie digestive, sont dotés de vidéo-endoscopie.

**c-** Dans certains cas, le cancer colique se révèle d'emblée par un tableau occlusion intestinale aiguë, sans antécédents de troubles digestifs. C'est le cas de 6 patients dans notre série. Ces patients ne pouvaient pas bénéficier d'une endoscopie digestive basse en raison du caractère urgent du traitement chirurgical. En outre, l'état général de ces patients ne s'y prêtait pas à une telle exploration.

**d-** La négligence des patients. Un certain nombre de patients dans notre série qui présentaient des rectorragies récidivantes et/ou un trouble du transit intestinal d'apparition récente et réfractaire et/ou des douleurs abdominales persistantes, n'ont pas consulté et par conséquent, ils ne pouvaient pas bénéficier d'endoscopie digestive basse. Ces patients ont sous-estimé ces troubles digestifs et croyaient à une pathologie bénigne (maladie hémorroïdaire, côlon irritable). Ils se sont contentés d'une automédication ou le recours aux herbes médicinales ou se sont astreints à des régimes draconiens.

#### 7 -1-1-2 La qualité de la coloscopie :

La coloscopie, examen clé dans le diagnostic du cancer du côlon, n'a été pratiquée que chez 44 patients, un peu plus de la moitié des patients (51,2%). Elle a permis de poser le diagnostic histologique (biopsies) chez 38 patients (44,2%). Elle était négative (elle n'a pas détecté la lésion tumorale) dans 6 cas. Sachant que dans notre série, les 2/3 des tumeurs coliques sont distales (ne dépassant pas l'angle colique gauche), donc plus facilement accessibles.

La coloscopie était complète, c'est-à-dire, menée jusqu'au bas fond caecal, seulement dans 9 cas (20,9%). Parmi les 9 coloscopies totales, 8 ont été réalisées par des praticiens exerçant dans le secteur privé ou des établissements publics en dehors de la wilaya de Batna (Alger et Constantine). Ces chiffres reflètent un manque de compétence en matière de coloscopie de la plupart des praticiens qui pratiquaient cette exploration endoscopique dans la wilaya Batna au moment de l'étude. En effet, entre des mains expertes, le bas fond caecal est atteint dans 9 cas/10. Selon les résultats de l'enquête 2006 deux jours d'endoscopie en France, le taux d'échec de la coloscopie (coloscopie non totale) en France pour les années 2001, 2003, 2004, 2005 sont respectivement, 9,6%, 6,4%, 4%, 5,4% [290].

Ce manque de compétence en coloscopie a contraint de nombreux patients dans notre étude, notamment, ceux qui présentaient des tumeurs coliques proximales à refaire cet examen jusqu'à 3 fois, parfois sans succès. En outre, devant l'échec de la coloscopie, beaucoup de chirurgiens ont opérés leur malades sur la base des données de la radiologie, en particuliers le scanner abdominopelvien.

Enfin, ce manque de maîtrise de la coloscopie a contribué au retard du diagnostic et par voie de conséquence au retard de la prise en charge thérapeutique. Il a conduit certains patients à être opérés dans un tableau d'occlusion intestinale aiguë.

### **7-1-2 Cancers du rectum :**

Dans notre série, 51/58 patients (87,9%) atteints d'un cancer du rectum, ont bénéficié d'une endoscopie digestive basse à visée diagnostique. Il s'agit principalement de la rectosigmoïdoscopie qui a permis de poser le diagnostic histologique chez 36 patients (62,0%), de la coloscopie, qui a permis de porter le diagnostic histologique chez 12 patients (20,7%). Enfin, le diagnostic histologique a été fait grâce à la rectoscopie chez 3 patients 5,2%.

213

Dans 7 cas, le diagnostic histologique du cancer du rectum a été posé en postopératoire. Dans 4 cas/7, les patients ont été opérés en urgence pour un cancer du rectum compliqué d'occlusion intestinale aiguë ou de péritonite aiguë.

Comme on peut le constater, contrairement au cancer du côlon, l'endoscopie digestive basse était le moyen qui a permis le diagnostic histologique de cancer du rectum chez la grande majorité des patients (87,9%) du fait que les lésions tumorales sont distales et par conséquent plus facile à atteindre. Ceci n'a pas permis pour autant un diagnostic plus précoce. Bien au contraire, le délai moyen entre le ou les

premiers symptômes et le diagnostic est plus prolongé dans le cancer du rectum que dans le cancer du côlon. On peut expliquer ce phénomène, essentiellement par le retard dans l'indication de l'endoscopie digestive basse.

### **7-2 Le délai moyen entre le ou les premiers symptômes et le diagnostic :**

Dans notre série de cancer du côlon, le délai moyen entre le premier symptôme et le diagnostic est de **7,9 mois** avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à 43 mois ( $\approx$  3 ans et demi). Le délai entre le premier symptôme et le diagnostic était  $\geq$  6 mois chez plus de la moitié des patients (52,1%). Dans la littérature, le délai moyen entre l'ancienneté des symptômes et le diagnostic, le plus souvent rapporté est de 6 mois.

Pour ce qui est du cancer du rectum, le délai moyen entre le premier symptôme et le diagnostic est de **9 mois** avec des extrêmes allant de 3 semaines à 36 mois ( $\approx$  3 ans). Le délai entre le premier symptôme et le diagnostic était  $\geq$  6 mois chez environ les 2/3 des patients (65,3%).

On attribue ce retard diagnostique, chez la grande majorité des patients :

**a-** Aux erreurs diagnostiques répétées comme il a été mentionné ci-dessus. C'est la principale cause. Au moins 38 patients porteurs d'un cancer du côlon et 33 patients présentant un cancer du rectum dans notre série, ont consulté pour un ou plusieurs signes cliniques alarmants : des rectorragies récidivantes, douleurs abdominales persistantes, des troubles du transit intestinal rebelles d'apparition récente (constipation opiniâtre, diarrhée chroniques), des syndromes subocclusifs répétés, des signes cliniques d'altération générale. Ces signes cliniques ont été rattachés à des pathologies bénignes. comme la maladie hémorroïdaire devant les rectorragies, le côlon irritable devant les douleurs abdominales et les troubles du transit intestinal, la gastrite aiguë devant les douleurs abdominales, la constipation chronique devant le syndrome de subocclusion, la dysenterie devant le syndrome rectal. Les patients furent traités pour des pathologies bénignes pendant plusieurs mois voire quelques années. L'endoscopie digestive basse est pratiquée avec beaucoup de retard. De nombreux patients ont évolué vers l'occlusion intestinale aiguë sans avoir bénéficié d'exploration endoscopique.

**b-** A La négligence des patients qui ont consulté tardivement, soit par pudeur, car ils ont honte de faire part au médecin de certains troubles digestifs, soit parce qu'ils sous-estimaient des troubles digestifs potentiellement graves comme les rectorragies qu'ils mettaient sur le compte d'un saignement

hémorroïdaire. 13 patients/15 qui ont consulté tardivement pour un cancer du rectum, dans notre série, présentaient des rectorragies récidivantes.

c- Enfin, les échecs répétés de la coloscopie chez de nombreux patients, ont engendré un retard diagnostique important.

## **8 Le bilan d'extension :**

### **8-1 Cancers du côlon :**

#### **8-1-1 Le bilan d'extension radiologique :**

##### **8-1-1-1 La place de l'échographie et la tomodensitométrie abdominopelvienne :**

Dans le cadre du bilan d'extension radiologique, 66/86 patients (74,8%) ont bénéficié d'un examen d'imagerie type échographie abdominopelvienne et/ou une tomodensitométrie abdominopelvienne. On constate, chez la plupart des patients qui ont pratiqué une échographie abdominopelvienne, celle-ci a été complétée par une tomodensitométrie abdominopelvienne.

214

Dans notre série, la tomodensitométrie abdominopelvienne était plus performante que l'échographie abdominopelvienne chez les patients qui ont pratiqué ces deux examens comme bilan d'extension seulement dans 3 cas (12%). En effet, la tomodensitométrie a permis d'objectiver dans 2 cas des métastases hépatiques et dans un cas des adénopathies mésentériques fortement suspectes de malignité alors que l'échographie concluait à un bilan d'extension négatif.

##### **8-1-1-2 La place de l'échographie per-opératoire :**

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une échographie per-opératoire, mentionnée dans le compte-rendu opératoire. Cette exploration est recommandée par les sociétés savantes dans le bilan d'extension du cancer colorectal pour la détection des métastases hépatiques de petite taille, en raison d'une meilleure sensibilité que l'échographie transpariétale, le scanner ou la palpation per-opératoire du foie. Elle permet d'identifier des lésions hépatiques méconnue en préopératoire dans près de 30% des cas et modifie le geste thérapeutique dans près 18% des cas [291]. L'échographie per-opératoire est inexistante dans nos services de chirurgie générale et dans les cliniques privées, en dehors de certains centres spécialisés dans la chirurgie carcinologique au centre du pays.

##### **8-1-1-3 La place du lavement baryté :**

Le lavement baryté a remplacé la coloscopie dans 24 cas (28%) comme bilan d'extension en préopératoire lorsque cette dernière n'était pas pratiquée (3 cas) ou non totale et par conséquent non concluante (21 cas). Le lavement baryté était concluant, c'est-à-dire qu'il a exploré la totalité du cadre colique dans 18 cas, et non concluant dans 6 cas.

Le lavement baryté est un examen dont les indications sont très restreintes en matière de diagnostic du cancer côlon, et elles sont encore plus limitées dans le bilan d'extension de ce cancer, en raison d'une sensibilité médiocre dans la détection des tumeurs synchrones et des polypes associés. Il est de plus en plus abandonné au profit du coloscanner dans le peu d'indications qui lui reste.

Cet examen a été prescrit à une proportion assez importante de patients porteurs de cancer du côlon dans notre série (28%) comme bilan d'extension en la place de la coloscopie. Pourtant, seuls, 3 patients parmi les 24 patients qui ont eu cet examen comme bilan d'extension, ont été opérés dans un tableau clinique d'occlusion intestinale aiguë, c'est-à-dire pour des tumeurs sténosantes (La tumeur sténosante est l'une des rares indications du lavement baryté dans le bilan d'extension du cancer colorectal). On impute en grande partie, ce recours excessif au lavement baryté au dépend de la coloscopie qui est l'examen le plus approprié, au manque de maîtrise de la coloscopie comme il a été souligné plus haut.

#### **8-1-2 Le bilan d'extension endoscopique :**

Dans notre série de cancer du côlon, La coloscopie a été pratiquée chez 43 patients (50,0%), à la fois, à titre diagnostique et comme bilan d'extension à la recherche de cancer colique et de polypes

synchrones (coloscopie préopératoire). Elle a été pratiquée dans un seul cas comme bilan d'extension en postopératoire. Chez la grande majorité des patients, la coloscopie n'était pas complète (**79,5%**), ne permettant pas par conséquent de conclure à la présence ou l'absence de cancer colique ou de polypes synchrones.

Parmi les 61 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie curative, 4 patients avaient une coloscopie totale en préopératoire et donc, leur bilan d'extension endoscopique était déjà fait en préopératoire, un seul patient a pratiqué une coloscopie dans les six mois qui ont suivi l'acte opératoire conformément aux recommandations des sociétés savantes en matière de bilan d'extension endoscopique du cancer colorectal en cas d'absence de coloscopie ou si celle-ci n'était pas complète en préopératoire. Les 56 patients restants (91,8%) qui devaient pratiquer cette exploration en postopératoire afin de compléter le bilan d'extension, n'ont en pas bénéficié. Parmi ces 56 patients, 38 patients (67,9%) n'ont pas fait de coloscopie en préopératoire, ni dans un but diagnostique, ni comme bilan d'extension endoscopique, et 18 patients (32,1%) ont fait une coloscopie en préopératoire, mais elle n'était pas totale et de ce fait non concluante. Sachant que dans la littérature la prévalence des adénocarcinomes coliques synchrones

215

est de 3% à 10%, et celle des adénomes avoisine 30% [292].

Les raisons qui ont fait que les patients qui ont bénéficié d'un bilan d'extension endoscopique étaient si peu nombreux, il y avait certes, le manque de compétence dans la pratique de la coloscopie durant la période de l'étude, qui était source d'un taux d'échec élevé de cette exploration. Il y avait également le coût élevé de cet examen qui se faisait pratiquement toujours en ambulatoire, chez des patients déjà saignés par les frais de l'intervention chirurgicale quand elle avait lieu dans une clinique privée, et par les dépenses inhérentes autres explorations radiologiques et biologiques souvent non disponibles dans les établissements publics (scanner, échographie, lavement baryté, marqueurs tumoraux, etc.). On doit souligner également l'absence de coordination entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, notamment le chirurgien et l'oncologue. Ainsi, la plupart de nos patients avaient une prise charge «dichotomisée», le chirurgien considérait souvent sa mission terminée après l'intervention chirurgicale, soit il déclarait le patient guéri et qu'il n'avait pas besoin d'une chimiothérapie adjuvante, soit il confiait le patient à l'oncologue pour une chimiothérapie complémentaire par le biais d'une lettre d'orientation. Il ne se sentait plus concerné par le suivi ultérieur des patients. Donc, il ne songeait pas à demander une coloscopie en postopératoire afin de compléter le bilan d'extension chez les patients qui n'ont pas pratiqué cet examen, ou ceux dont l'examen était incomplet en préopératoire. L'oncologue prêtait souvent peu d'attention à l'absence du bilan d'extension endoscopique dans le dossier médical du patient. En effet, la coloscopie est très rarement demandée dans le bilan pré-thérapeutique des patients retenus pour chimiothérapie complémentaire.

## **8-2 Cancer du rectum :**

### **8-2-1 Le bilan d'extension radiologique :**

#### **8-2-1-1 La place de l'échographie et de la tomodensitométrie abdominopelvienne :**

Dans notre série, 55 patients, c'est-à-dire, l'immense majorité des patients (94,8%) atteints de cancer du rectum, ont bénéficié dans le cadre du bilan d'extension radiologique, d'un examen d'imagerie type échographie abdominopelvienne et/ou tomodensitométrie abdominopelvienne. Les performances de l'échographie et la tomodensitométrie abdominopelvienne étaient équivalentes chez les patients qui ont pratiqué ces deux examens à la fois dans le cadre du bilan d'extension. L'échographie abdominopelvienne a même permis de vérifier la bénignité de lésions hépatiques (kystes biliaires) chez deux patients. Ces lésions étaient fortement suspectées (lésions métastatiques) à la tomodensitométrie.

#### **8-2-1-2 La place de l'écho-endoscopie rectale :**

L'écho-endoscopie rectale, examen majeur dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum et dans la détermination des choix thérapeutiques, n'a été prescrit qu'à une minorité de patients. En effet, seuls 7 patients (12%) ont fait cet examen dans notre série. Pourtant, cet examen était disponible dans la wilaya de Batna, au moment de l'étude. Il est pratiqué en ambulatoire, et son coût n'est pas

excessif. Son tarif est celui d'une échographie abdominopelvienne. Alors que les recommandations des sociétés savantes en matière de bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum sont connues des années avant le début de l'étude. On citera, la conférence de consensus de 1994 sur le cancer du rectum, organisait sous l'égide de l'ANDEM (Agence Nationale française de Développement de l'Evaluation Médicale) qui a bien précisé dans ses recommandations faites par un groupe d'experts français, que l'écho-endoscopie rectale est l'examen de choix dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum. Sa valeur diagnostique concernant aussi bien l'extension pariétale que ganglionnaire locorégionale est significativement supérieure à celle du scanner pelvien et même à celle de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pelvienne. L'écho-endoscopie rectale, grâce à sa précision diagnostique élevée ( $\geq 90\%$ ) pour rechercher une extension à la graisse péri-rectale du processus néoplasique (uT3), conditionne le choix thérapeutique dans le cancer du rectum, en particulier, la mise en œuvre de thérapeutiques néo-adjuvantes (radiothérapie ou radio- chimiothérapie préopératoire).

Dans notre étude, il semble que les thérapeutes accordaient peu d'intérêt à cette technique diagnostique dans le bilan d'extension du cancer du rectum, et semble ignorer son impact sur la justesse

216

du choix thérapeutique. En effet, le choix de la stratégie thérapeutique se faisait le plus souvent sur les données de l'examen clinique (toucher rectal) et les données du scanner abdominopelvien et parfois sur celles de l'échographie abdominopelvienne. Le scanner pelvien a peu d'intérêt dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum. Car si sa spécificité est élevée, sa sensibilité demeure insuffisante. En revanche, le scanner abdominal à côté de l'échographie abdominale, garde toute sa valeur dans le bilan d'extension à distance, notamment, à la recherche de métastases hépatiques.

8-2-1-3 La place de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pelvienne :

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) pelvienne n'a jamais fait partie du bilan d'extension du cancer du rectum dans notre série. Cette technique d'imagerie est devenue incontournable dans le bilan d'extension locorégional du cancer du rectum depuis plusieurs années, complétant l'ultrasonographie endorectale. Cet examen permet, notamment, de déterminer de façon fiable la marge de résection circonférentielle, considérée comme le facteur pronostique le plus important du risque de récurrence locale dans le cancer du rectum.

8-2-1-4 La place du lavement baryté :

Le lavement baryté a été pratiqué comme bilan d'extension à la place de la coloscopie dans environ 36% des cas : 14 patients (2/3) n'ont pas fait de coloscopie à titre de bilan d'extension. Le tiers restant (7 patients) ont pratiqué une coloscopie mais qui n'était pas totale et par conséquent non concluante. La substitution de la coloscopie dans le bilan d'extension du cancer du rectum par le lavement baryté, relève des mêmes raisons déjà détaillées dans le cancer du côlon.

**8-2-2 Le bilan d'extension endoscopique :**

Dans notre série de cancer du rectum, seul un tiers des patients (32,7%) a pratiqué une coloscopie dans le cadre du bilan d'extension. Dans 12 cas/19, la coloscopie était en même temps l'exploration qui a permis le diagnostic. La coloscopie était totale, et par conséquent concluante, dans 7 cas seulement.

39 patients (67,3%) n'ont pas fait de coloscopie comme bilan d'extension endoscopique, ni en préopératoire, ni en postopératoire

Parmi les 33 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie curative, 4 patients avaient une coloscopie complète en préopératoire et par conséquent leur bilan d'extension endoscopique est déjà fait en préopératoire. Les 29 patients restants (87,9%) qui devaient pratiquer une coloscopie dans les six mois qui suivaient la chirurgie comme il est recommandé par les sociétés savantes pour le bilan d'extension des cancers colorectaux, n'ont pas fait cet examen en postopératoire. Sur ces 29 patients, 21 n'ont pas pratiqué de coloscopie en préopératoire et 8 patients ont fait une coloscopie non totale en préopératoire.



Quant aux raisons qui ont fait que très peu de patients notre étude ont bénéficié d'un bilan d'extension endoscopique, elles sont les mêmes que celles déjà évoquées dans du cancer du côlon.

## 9 LE TRAITEMENT :

### 9-1 LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

#### 9-1-1 Les indications du traitement chirurgical :

##### 9-1-1-1 La répartition des indications du traitement chirurgical :

Dans notre étude, le nombre de patients opérés est 128 (88,9%). La chirurgie à visée curative a été pratiquée chez la grande majorité des patients présentant un cancer colorectal (65,3%). Une chirurgie palliative a été pratiquée chez moins du quart des patients (23,6%). Un nombre assez important de patients n'a pas bénéficié de chirurgie (11,1%). Il s'agit principalement de patients atteints de cancer du rectum.

217

Nous avons comparé la répartition des indications du traitement chirurgical dans notre étude à celles de l'étude rétrospective de L. Abid et al. [256] qui a porté sur 269 patients atteints d'un cancer colorectal, admis au service de chirurgie générale du CHU de Bologhine à Alger entre 1990 et 2001, les résultats sont les suivants :

**Tableau 143 : Étude comparative de la répartition des indications chirurgicales.**

Les indications de la chirurgie	Cancer du côlon		Cancer du rectum		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie curative	61	70,9%	33	56,9%	94	65,3%
Chirurgie palliative	22	25,6%	12	20,7%	34	23,6%
Pas de chirurgie	3	3,5%	13	22,4%	16	11,1%
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>	<b>144</b>	<b>100%</b>

Les indications de la chirurgie	Cancer du côlon		Cancer du rectum		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Chirurgie curative	64	63,3%	82	48,8%	146	54,2%
Chirurgie palliative	33	32,7%	53	31,6%	86	32%
Pas de chirurgie	4	4%	33	19,6%	37	13,8%
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>100%</b>	<b>168</b>	<b>100%</b>	<b>269</b>	<b>100%</b>

De prime abord, il semble que les patients dans notre série arrivaient au traitement chirurgical avec un cancer colorectal relativement moins évolué que les patients de la série de Abid. L et al. comme le laisse apparaître les proportions respectives de patients traités par chirurgie curative, chirurgie palliative et les patients non opérés dans les deux séries. Si les différences ne sont pas statistiquement significatives entre les deux séries concernant la chirurgie curative et la chirurgie palliative lorsqu'on compare le cancer du côlon et du rectum à part, la différence devient significative entre les deux séries pour la chirurgie curative lorsqu'on compare le cancer colorectal dans sa globalité ( $p \approx 0,03$  ;  $RR = 1,20$ ). Néanmoins, on doit tenir compte du fait que dans la série de Abid et al., la majorité des patients étaient porteurs d'un cancer du rectum (62,4% vs 37,6%), la différence est très significative ( $p < 0,00002$ ). Alors que dans notre série, la majorité des patients présentaient un cancer du côlon (59,7%). En effet, la chirurgie du cancer du rectum est plus difficile et plus délicate que la chirurgie du cancer du côlon. Pour un même stade anatomoclinique, le taux d'opérabilité et le taux de résécabilité tumorale à visée curative sont meilleurs dans le cancer du côlon en raison des particularités anatomocliniques et évolutives du cancer du rectum qui a tendance à envahir plus rapidement les structures et les organes

de voisinage, notamment le cancer du bas rectum où l'absence de séreuse facilite l'extension extra-pariétale de la tumeur.

Quoiqu'il en soit, à travers les résultats des deux études on se rend compte que les patients dans tout le pays sont le plus souvent pris en charge à un stade trop tardif de l'évolution du cancer, compromettant par conséquent les chances de succès des traitements.

#### **9-1-1-2 Les causes de la non opérabilité :**

Dans notre étude, trois patients atteints d'un cancer du côlon n'ont pas été opérés en raison d'un cancer diagnostiqué à un stade avancé (métastases diffuses), jugé au dessus de toutes ressources thérapeutiques. 13 patients atteints d'un cancer du rectum n'ont pas été opérés, en majorité de sexe masculin, pour les raisons suivantes :

- âge jugé avancé du patient, 1 cas (82 ans) ;
- cancer jugé inopérable, car la maladie est à stade avancé, 6 cas ;
- patients décédés avant le traitement chirurgical, 2 cas ;
- patients refusent la stomie définitive, 4 cas.

218

#### **9-1-1-3 Les indications du traitement chirurgical selon le stade de l'adénocarcinome :**

Étant donné, la faible proportion que représentent les stades précoces (stade I et II TNM) des adénocarcinomes colorectaux dans notre étude ( $\approx 5\%$ ), les indications de la chirurgie curative dans le cancer du côlon concernaient presque toujours des patients appartenant au stade III (96,3%). Par contre, la chirurgie palliative était réservée dans la plupart des cas à des patients de stade IV (78,3%). Il en est de même pour le cancer du rectum où les indications de la chirurgie carcinologique ont été posées principalement chez des patients de stade III (87,7%).

#### **9-1-2 Le contexte chirurgical :**

##### **9-1-2-1 Cancers du côlon :**

Dans notre série, la proportion des patients opérés en urgence au stade de cancer du côlon compliqué d'occlusion intestinale aiguë par rapport à l'ensemble des patients présentant un cancer du côlon, est de **41,9%** (36 cas/86). Elle est beaucoup plus importante que celle rapportée habituellement dans la littérature (10% à 15%) [112]. Dans l'étude de Abid. L et al. [256] le taux des cancers coliques opérés au stade d'occlusion intestinale aiguë est de 10,9% (11 cas/101), la différence est très significative ( $p < 0,0001$  ; RR = 3,84). La chirurgie en urgence représente **43,4%** de l'ensemble des interventions chirurgicales pratiquées pour cancer du côlon dans notre série (36 cas/83).

La majorité de nos patients opérés dans un tableau d'occlusion intestinale aiguë sont de sexe féminin (21 cas/36 cas), mais la différence selon le sexe n'est pas statistiquement significative.

On attribue cette forte proportion que représente la chirurgie en urgence au fait que beaucoup de patients dans notre série de cancer du côlon, ont évolué vers l'occlusion intestinale aiguë en l'absence de diagnostic.

##### **9-1-2-2 Cancers du rectum :**

A l'inverse du cancer du côlon, les patients opérés en urgence d'un cancer du rectum compliqué sont relativement peu nombreux (8 cas/58), ils représentent **13,8%** de l'ensemble des patients présentant un cancer du rectum et **17,8%** de l'ensemble des patients présentant un cancer du rectum opérés (8 cas/45). Il s'agit d'occlusion intestinale aiguë dans 5 cas et de péritonite aiguë dans 3 cas.

Ainsi, les tumeurs prises en charge au stade de complications dans notre série, sont beaucoup plus fréquentes dans le cancer côlon que dans le cancer du rectum avec une différence très significative ( $p < 0,0003$  ; RR = 3,03).

#### **9-1-3 Les techniques chirurgicales :**

### 9-1-3-1 Cancers du côlon :

#### 9-1-3-1-1 La place de la chirurgie de Hartmann :

Dans notre étude, la technique chirurgicale la plus souvent employée dans le traitement du cancer du côlon est la chirurgie de Hartmann. Celle-ci représente **36,1%** (30/83) de l'ensemble des techniques chirurgicales utilisées. Dans la série de Abid. L et al [256]. La chirurgie de Hartmann représente 3,1% de la chirurgie du cancer colique (2/64), la différence est très significative ( $p < 0,0001$  ; RR = 0,09).

Le rétablissement de la continuité digestive a été réalisé chez 7 patients (**23,3%**). Dans la littérature, le rétablissement secondaire de la continuité digestive est effectué dans 40 à 70% des cas après chirurgie de Hartmann [10].

La chirurgie de Hartmann a été utilisée dans 80% des cas (24 cas/30) chez des patients présentant un cancer du côlon opéré au stade d'occlusion intestinale aiguë. Elle était à visée curative dans 21 cas/24. Néanmoins cette chirurgie d'urgence a été utilisée également en situation électorive dans 20% (6 cas/30). Elle était à visée curative dans la moitié des cas.

On explique ce recours « excessif » à la chirurgie de Hartmann par le contexte de l'urgence dans lequel fut opéré un nombre important de nos patients comme il est mentionné plus haut, et par la localisation de la grande majorité des tumeurs occlusives dans le côlon gauche. Celles-ci représentent 83,3% des occlusions tumorales coliques dans notre série (30/36). Il s'agit principalement du côlon sigmoïde, 55,6%

219

(20/36). Comme on le sait, l'intervention de Hartmann est l'une des techniques chirurgicales indiquées dans le traitement des cancers coliques gauches en occlusion aiguë. A cela, s'ajoute le manque d'expérience de certains chirurgiens comme le montre le recours à cette technique en situation électorive. Les techniques chirurgicales conservatrices étaient moins fréquemment employées : la colectomie segmentaire gauche basse (20,5%) et l'hémiectomie droite (19,3%).

#### 9-1-3-1-2 La place de la colectomie laparoscopique :

Cette technique chirurgicale n'a jamais fait partie du traitement chirurgical de nos patients. Après plusieurs années de la fin de l'inclusion des patients et de la validation de cette technique, la colectomie par laparoscopie n'a pas encore intégré l'arsenal thérapeutique du cancer du côlon dans notre pays.

La colectomie laparoscopique est une technique innovante en matière de chirurgie du cancer du côlon. Ces avantages, à court terme par rapport à la chirurgie conventionnelle sont indéniables. En effet, cette technique permet de réduire de façon significative la durée d'hospitalisation, de convalescence et la morbidité postopératoire comparativement à la chirurgie par laparotomie. A long terme, l'efficacité oncologique (la survie globale et récidives) est au moins équivalente à celle de la colectomie par laparotomie.

#### 9-1-3-1-3 La place de la prothèse colique :

La mise en place d'une prothèse colique expansible est un geste de décompression colique en urgence, indiqué dans les cancers coliques compliqués d'occlusion intestinale aiguë, essentiellement, les cancers du côlon gauche. Ainsi, chez les patients en occlusion liée à une tumeur colique potentiellement curable, cette technique permet d'éviter une chirurgie en urgence, toujours grevée d'une mortalité et d'une morbidité importante. Elle permet une chirurgie à froid en un seul temps chez des patients sélectionnés, en meilleur état général, ayant bilan carcinologique complet et une coloscopie de bonne qualité, avec un côlon non dilaté ayant récupéré d'éventuels phénomènes ischémiques.

Beaucoup d'auteurs considèrent la pose d'une prothèse colique de première intention est une alternative valable, voire préférable à la chirurgie d'urgence en termes de complications médicales, de mortalité postopératoire, de durée d'hospitalisation, de qualité de vie en évitant les colectomies étendues et en évitant ou réduisant le nombre des stomies temporaires et définitives.

Malgré, le nombre élevé de cancers du côlon compliqués d'occlusion intestinale aiguë, cette technique n'a jamais été utilisée chez nos patients pour la simple raison qu'elle n'était pas disponible au CHU de Batna et même ailleurs en Algérie pendant la période de l'étude.

La disponibilité de cette technique dans nos CHU aurait certainement permis de diminuer de façon significative la mortalité et la morbidité postopératoire chez nos patients. Toutefois, cette technique exige des structures d'accueil et une organisation des urgences adaptées, avec des opérateurs endoscopiques expérimentés disponibles de jour et de nuit.

### 9-1-3-2 Cancers du rectum :

#### 9-1-3-2-1 La place de l'amputation abdominopérinéale :

Dans notre étude, le recours à l'amputation abdominopérinéale (AAP) était fréquent chez les patients opérés pour un cancer du rectum. Elle était la première technique chirurgicale utilisée. Elle représente **37,8%** (17 cas/45). L'AAP était indiquée dans 11 cas pour un cancer du bas rectum, et dans 6 cas pour un cancer du moyen rectum. L'AAP était indiquée dans un but curatif dans la plupart des cas (15 cas/17). Dans la série de Abid. L et al. [256], l'AAP représente 46,3% (38 cas/82) de l'ensemble des techniques chirurgicales employées. Elle représente 41,3% (43 cas/104) dans la série tunisienne de Tebra. M et al. [5]. Bien que la proportion que représente cette technique chirurgicale mutilante dans notre série soit inférieure à celle des deux autres séries maghrébines, plus anciennes, cela ne signifie nullement que la chirurgie conservatrice était dominante dans notre étude. Bien au contraire, cette dernière ne représente que **26,4%** contre 51,2% dans la série Abid. L et al. [256] et 55,7% dans la série tunisienne de Tebra. M et al. [250], 72,3% dans le département du Calvados, en France, chez des patients inclus de

220

1995 à 1999 [293]. En effet, en plus de l'AAP, d'autres techniques chirurgicales mutilantes, le plus souvent à visée palliative, étaient pratiquées chez nos patients. En somme, la chirurgie mutilante représente plus des 2/3 (**71,1%**) des indications chirurgicales dans notre série de cancer du rectum.

L'AAP est une technique chirurgicale mutilante grevée de mortalité et morbidité postopératoire importantes, avec une altération des fonctions sexuelles et vésicales observées chez plus de la moitié des patients. Selon le registre norvégien des cancers, le risque de décès est augmenté de 30% chez les patients traités par AAP par rapport à ceux traités par résection antérieure [294]. Enfin, le risque de récurrence locale est plus élevé après AAP qu'après résection antérieure [294]. Sa corollaire, la colostomie terminale définitive est source d'une détresse autant physique que psychologique pour le patient.

Dans les pays occidentaux grâce au développement des techniques d'anastomose basses colo-sus-anales et colo-anales et plus récemment, la mise au point de techniques de résection intersphinctérienne (RIS) pour les cancers du très bas rectum qui ont permis de pousser encore plus loin les limites de la conservation sphinctérienne, l'AAP représente actuellement moins de 20% des indications du traitement chirurgical du bas rectum.

#### 9-1-3-2-2 La place de l'excision totale du mésorectum :

Dans notre série, parmi les 28 patients atteints d'un cancer du bas ou moyen rectum opérés, seuls 5 patients (**17,9%**) ont bénéficié d'une résection tumorale avec conservation sphinctérienne. Une résection totale du mésorectum (RTM) a été pratiquée chez 4 patients sur les cinq patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur : 3 cancer du moyen rectum et un cancer du bas rectum. L'exérèse totale du mésorectum a été peu pratiquée chez nos patients. Cette technique chirurgicale s'est imposée comme le gold standard de la chirurgie du cancer du bas et moyen rectum depuis les années 90 grâce aux travaux du chirurgien anglais R.J Heald publiés la fin des années 80. En effet, cette technique chirurgicale a permis de réduire jusqu'à 4% le risque de récurrence locale, ce qui représente un progrès considérable par rapport aux taux de 15 à 40% observés après chirurgie conventionnelle [295]. Elle a également permis de réduire le risque de séquelles génito-urinaires à moins de 20% [296, 297].

La qualité de la résection totale du mésorectum n'a pas été précisée dans les comptes-rendus de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires. Ce renseignement est capital. Car, l'absence d'effraction au niveau de l'enveloppe du mésorectum (fascia recti) est le garant d'une résection carcinologique du cancer du rectum.

#### 9-1-3-2-3 La place des traitements locaux :

Dans notre série de cancer du rectum, un seul patient a bénéficié d'un traitement local par résection transanale d'un cancer du bas rectum. Le choix de cette option thérapeutique s'est fait par le chirurgien sans que les critères requis pour cette technique ne soient réunis. Certes, la tumeur rectale était de petite taille (2,5 cm), mobile, située à 4 cm de la marge anale. Cependant, sa localisation à la face antérieure du rectum exposait la patiente au risque de perforation de la cloison rectovaginale. En outre, l'étude histopathologique des prélèvements biopsiques effectués au niveau de la tumeur concluait à un adénocarcinome moyennement différencié. Alors que le critère histopathologique exigé est un adénocarcinome bien différencié. Enfin, l'évaluation de l'extension pariétale de la tumeur s'est faite sur les données du scanner pelvien et non sur les résultats de l'échographie endorectale comme il est recommandé.

A la lumière de ces résultats, il apparaît que nos chirurgiens accusent un retard important dans la maîtrise des techniques chirurgicales recommandées par les sociétés savantes depuis plusieurs années dans le traitement du cancer colorectal, notamment, la chirurgie du cancer du rectum. En effet, Les chirurgiens rompus aux techniques de chirurgie du cancer du rectum en Algérie sont très peu nombreux, le plus souvent concentrés dans des services de référence en chirurgie digestive ou d'oncologie digestive. Ceci pose le problème de la qualité de formation de nos chirurgiens.

221

#### 9-1-4 Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical :

9-1-4-1 Le délai moyen entre le diagnostic du cancer du côlon le traitement chirurgical :

- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour l'ensemble des établissements de santé publics et privés, est de **4,3 semaines**, avec des extrêmes allant d'une semaine à 28 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour les patients opérés dans des établissements publics, est de **5,3 semaines** avec des extrêmes allant d'une semaine à 28 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical, pour les patients opérés dans des cliniques chirurgicales privées, est **2,3 semaines** avec des extrêmes allant d'une semaine à 14 semaines.
- Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement chirurgical pour les patients opérés au CHU de Batna, est **4,6 semaines** avec des extrêmes allant de d'une semaine à 12 semaines.

9-1-4-2 Le délai entre le diagnostic du cancer du rectum et la chirurgie :

Le délai moyen entre le diagnostic est la chirurgie première est de **6 semaines** avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à 22 semaines. Seuls, 6 patients parmi les 21 patients traités par chirurgie première, ont été opérés dans un délai  $\leq$  à 2 semaines.

9-1-4-3 Les causes du retard du traitement chirurgical après le diagnostic :

Le cancer colorectal comme les autres cancers nécessite une prise charge thérapeutique urgente afin de ne pas compromettre les chances de guérison du patient. Un délai de 2 semaines entre le diagnostic et le traitement chirurgical nous semble raisonnable pour permettre la réalisation du bilan d'extension, la présentation du dossier médical du patient au comité de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive, à défaut au chirurgien ou à l'oncologue, et enfin, la programmation du patient pour l'intervention chirurgicale après consultation d'anesthésiologie. Au-delà de 2 semaines, on estime que la prise en charge chirurgicale est retardée.

Dans notre étude, la principale cause de retard du traitement chirurgical après le diagnostic, est la surcharge des programmes opératoires. Ce phénomène est propre aux services de chirurgie générale et de chirurgie oncologique des établissements de santé publique, il n'a pas été observé dans les cliniques chirurgicales privées. En effet, 22 patients parmi les 28 patients qui ont présenté un cancer du côlon non compliqué et traités dans des établissements publics, ont été opérés au minimum, 3 semaines après le diagnostic. En revanche, 12 patients parmi les 14 patients atteints d'un cancer du côlon non compliqué, admis dans des cliniques chirurgicale privées, ont été opérés moins de 2 semaines après le diagnostic et

10 d'entre eux, moins d'une semaine après le diagnostic. Les deux autres patients se sont présentés avec retard à la clinique chirurgicale après le diagnostic.

On explique la saturation permanente du programme opératoire dans les établissements publics par la forte demande en matière de prise en charge chirurgicale, par l'insuffisance des infrastructures et des moyens humains, ainsi que la sous-exploitation des blocs opératoires existant au niveau du service de chirurgie générale du CHU de Batna, et la faible activité opératoire dans les hôpitaux de la périphérie. On doit également, souligner un autre phénomène qui joue un rôle non négligeable, c'est que le plus souvent, dans les services de chirurgie générale, le cancer n'est pas perçu comme une urgence et par conséquent, les patients qui devaient être opérés d'un cancer ne bénéficient pas de la priorité lors de l'élaboration du programme opératoire.

### **9-1-5 Les établissements de prise en charge chirurgicale :**

9-1-5-1 La répartition de la prise en charge chirurgicale entre secteur public et privé :

Dans notre étude, la grande majorité des patients qui présentent un cancer colorectal, ont été opérés dans des établissements de santé publique, **70,3%** (90 cas/128) : 64,4% des patients présentent un cancer du côlon (58 cas/90), et 35,6% des patients présentent un cancer du rectum (32 cas/90). Le CHU de Batna est l'établissement public où avait lieu la prise en charge chirurgicale du plus grand nombre de patients : **58,9%** (62 cas/90) : 69,4% des patients présentent un cancer du côlon (43 cas/62) et 30,5%

222

des patients présentaient un cancer du rectum (19 cas/62). Un peu moins du tiers des patients **29,7%** (38 cas/128) ont été opérés dans des cliniques chirurgicales privées, 65,8% des patients présentaient un cancer du côlon (25 cas/38) et 34,2% des présentaient un cancer du rectum (13 cas/38).

9-1-5-2 L'apport des secteurs sanitaires périphériques dans la prise en charge chirurgicale :

On souligne la faible contribution des secteurs sanitaires de la wilaya de Batna dotés de bloc opératoire dans la prise en charge chirurgicale des patients **3,9%** (5 cas/128 cas), du moins, en ce qui concerne les cancers colorectaux compliqués d'occlusion intestinale aiguë ou de péritonite aiguë qui nécessitent un traitement chirurgical en urgence. Nombreux, sont nos patients qui résident en dehors du chef-lieu de la wilaya, qui ont présenté un cancer colorectal compliqué, qui ont été opérés avec beaucoup de retard après leur évacuation vers le CHU de Batna ou vers les cliniques chirurgicales privées. Ceci, était la cause de décès d'un certain nombre de patients opérés en urgence.

9-1-5-3 La contribution des centres de cancérologie dans la prise en charge chirurgicale :

Une minorité de patients dans notre étude, présentant un cancer colorectal, était opérés dans un centre de cancérologie (**4,7%**), 5 atteints d'un cancer du côlon et 1 atteint d'un cancer du rectum. La qualité de la prise en charge chirurgicale dans un centre de cancérologie est généralement meilleure que dans les services de chirurgie générale, compte tenu de l'expérience des chirurgiens oncologues dans le domaine de la chirurgie du cancer du côlon et surtout la chirurgie du rectum, acquise grâce au plus grand nombre d'interventions chirurgicales pratiquées, et la maîtrise des techniques chirurgicales les plus performantes. Certes, le chirurgien n'est pas un acteur isolé dans la réussite ou l'échec du traitement chirurgical, d'autres facteurs y contribuent : stade du cancer, la présence de comorbidités, chirurgie en situation élective ou en urgence, la qualité de la réanimation postopératoire, etc.). Cependant, l'expérience du chirurgien et sa compétence demeurent les éléments majeurs dans le succès ou l'échec de l'intervention chirurgicale. Une étude canadienne [298] a analysé de manière prospective l'activité de 5 hôpitaux de 1983 à 1990. Les auteurs ont analysé tous les cancers du rectum opérés de façon curative et ont évalué survies et récidives locales. Ils ont comparés 3 catégories de chirurgiens : ceux ayant une formation colorectale spécifique et une expérience d'au moins 20 cas sur la durée de l'étude, ceux ayant l'une des 2 caractéristiques, et ceux dépourvus des 2. Après pondération pour les autres variables, le taux de récurrence locale était 4,5 fois plus élevé dans le dernier groupe par rapport au

premier et les chances de survie à 5 ans étaient divisées par 2 dans le dernier groupe par rapport au premier.

## 9-2 LA CHIMIOTHÉRAPIE :

### 9-2-1 Les indications de la chimiothérapie :

#### 9-2-1-1 Cancers du côlon :

##### 9-2-1-1-1 Les causes de la non prescription de la chimiothérapie :

Dans notre série, plus de la moitié des patients porteurs d'un cancer du côlon (**52,3%** : 45 cas/86) n'ont pas été traités par chimiothérapie à visée curative et/ou palliative.

Les raisons pour lesquelles, autant de patients n'ont pas reçu de chimiothérapie sont les suivantes :

- a-** dans 14 cas, il s'agit d'un cancer du côlon métastatique évolué avec le plus souvent des métastases hépatiques et/ou péritonéales diffuses, jugées au dessus de toutes ressources thérapeutiques ;
- b-** dans 2 cas, les patients ont été récusés à cause de leur âge jugé avancé (78 ans et 80 ans) ;
- c-** dans 9 cas, les patients relevaient d'une chimiothérapie adjuvante, sont décédés prématurément après le traitement chirurgical. 5 d'entre eux décédés en postopératoire d'une complication iatrogène.
- d-** dans 24 cas, les patients ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique, n'ont pas été traités par chimiothérapie adjuvante, 4 d'entre eux, ont reçu une chimiothérapie palliative après apparition de métastases au cours de l'évolution post-chirurgie.

Hormis, une patiente qui présentait un cancer du côlon stade I (PT2N0M0) qui ne nécessite pas une chimiothérapie adjuvante, le reste des patients, qui sont au nombre de 23, relevaient d'un traitement

223

par chimiothérapie adjuvante. L'indication de cette dernière est formelle chez trois patients selon les recommandations des sociétés savantes : 2 patients présentaient un cancer stade III (pT3N1M0), et 1 patient présentait un cancer du stade IV qui a subi une résection carcinologique (R0). L'indication de la chimiothérapie adjuvante était fortement recommandée chez 20 patients présentant un cancer du côlon non métastatique, mais qui avaient au moins un facteur de risque de récurrence tumorale. Les facteurs de risque de récurrence tumorale retrouvés chez ces patients sont les suivants :

- dans 18 cas, le statut ganglionnaire était non évaluable (Nx) avec un nombre de ganglions examinés par pièce opératoire égal à 0 chez 10 patients et un maximum de 6 ganglions examinés par pièce opératoire chez 8 patients ;
- dans 12 cas, le cancer du côlon s'est révélé par une complication (OIA),
- dans 2 cas, l'adénocarcinome colique était peu différencié ;
- dans 2 cas, présence des embolies endo-vasculaires ;
- dans 1 cas, présence d'un engainement périnerveux.

Parmi ces 20 patients :

- 7 patients avaient au moins un facteur de risque de récurrence tumorale : c'est le statut ganglionnaire non évaluable.
- 12 patients avaient au moins 2 facteurs de risque : dans 9 cas, les 2 facteurs de risque étaient le statut ganglionnaire non évaluable et la complication révélatrice (occlusion intestinale aiguë) ; dans 2 cas, les 2 facteurs de risque étaient le statut ganglionnaire non évaluable et le caractère peu différencié de l'adénocarcinome ; enfin, 1 patient présentait un cancer du côlon classé stade II (pT3N0M0), mais il avait 2 facteurs de risque, à savoir, présence d'engainement périnerveux et des embolies endovasculaires ;
- 1 patient avait au moins 3 facteurs de risque : statut ganglionnaire non évaluable ; présence d'embolies endovasculaires et complication révélatrice (occlusion intestinale aiguë).

Chez les 23 patients suscités, le choix de l'indication thérapeutique a été fait par le chirurgien en solo dans 19 cas, et après consultation d'un oncologue dans 4 cas.

#### 9-2-1-1-2 L'indication de la chimiothérapie palliative dans les adénocarcinomes IV :

Seul, un tiers des patients (**34,7%**), (8 cas/23) présentant un adénocarcinome colique appartenant au stade IV de la classification TNM au moment du diagnostic (métastases synchrones), a pu accéder à une

chimiothérapie palliative. Ainsi, le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie palliative après le diagnostic est très faible. Pourtant, l'intérêt de la chimiothérapie palliative de première ligne est démontré en termes de survie et de qualité de vie.

#### 9-2-1-2 Cancers du rectum :

##### 9-2-1-2-1 La proportion des patients traités par chimiothérapie :

- Les indications de la chimiothérapie à visée curative et /ou palliative, en adjuvant ou en néo-adjuvant, seule ou associée à une radiothérapie, étaient peu fréquentes (**36,2%**).
- Une minorité de patients atteints de cancer du rectum, a bénéficié d'une chimiothérapie à visée curative (**27,6%**). Elle était le plus souvent néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie.

##### 9-2-1-2-2 Les indications de la chimiothérapie curative dans le cancer du rectum :

L'analyse des indications de la chimiothérapie curative dans notre série de cancer du rectum selon les données du bilan d'extension locorégional, et en se référant aux recommandations des sociétés savantes en la matière, valables au moment de l'étude, fait apparaître que :

- 7 patients traités par radiothérapie préopératoire seule, relevaient de l'indication d'un traitement par une chimiothérapie concomitante préopératoire. IL s'agit de grosses tumeurs fixées, et présence d'adénopathies périrectales à l'exploration radiologique. La non prescription d'une chimiothérapie concomitante chez La plupart de ces patients, est dû au manque des drogues de chimiothérapie au moment de l'entame de la radiothérapie.

224

- 7 patients présentant des tumeurs rectales pT3, traités par chirurgie seule ou par chirurgie suivie de radiothérapie, relevaient théoriquement d'un traitement par chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie en postopératoire. En raison d'un statut ganglionnaire non évaluable Nx (un maximum de 3 ganglions examinés par pièce opératoire).
- 3 patients traités par radiothérapie suivie de chirurgie (tumeur pT2 ou pT3), auraient dû recevoir une chimiothérapie adjuvante en postopératoire. En raison, d'un statut ganglionnaire non évaluable, Nx (aucun ganglion n'a été examiné sur la pièce opératoire).

#### 9-2-2 Les protocoles de la chimiothérapie curative :

##### 9-2-2-1 Cancers du côlon :

Les protocoles de chimiothérapie appliqués en adjuvant chez nos patients, étaient conformes aux recommandations des sociétés savantes. Il s'agit des protocoles de références au moment de l'étude. En effet, un peu plus de la moitié (54,2%) des patients ont reçu le protocole LV5-FU2 qui était le standard du traitement adjuvant pendant cette période. Le protocole FUFOL a été prescrit moins fréquemment (37,5% des cas). Le protocole FOLFOX n'a pas été prescrit chez nos patients. Car, il est devenu le nouveau standard thérapeutique du traitement adjuvant des cancers coliques à la fin de notre étude, c'est-à-dire au début de l'année 2005.

##### 9-2-2-2 Cancer du rectum :

Le protocole FUFOL en 2 cures est le protocole le plus prescrit comme chimiothérapie curative chez les patients de notre série. Moins souvent, le protocole 5FU en perfusion intraveineuse continue en 2 cures. Rarement, La Capécitabine et Le protocole FOLFIRI prescrits comme chimiothérapie adjuvante. Les protocoles de chimiothérapie appliqués chez nos patients correspondent aux protocoles de chimiothérapie recommandés par les sociétés savantes au moment de l'étude. Cependant, chez certains patients, la concomitance radiothérapie chimiothérapie en préopératoire ou postopératoire n'était pas respectée de façon rigoureuse. En effet, La radiothérapie est entamée quelques semaines à plusieurs semaines avant la chimiothérapie et parfois l'inverse. Ce phénomène se répercute de façon négative sur l'efficacité du traitement. On l'explique par le problème récurrent de ruptures de stocks en médicaments de chimiothérapie, et par la surcharge des programmes de radiothérapie dans les services et centres d'oncologie.



### 9-2-3 Les délais entre le traitement chirurgical et la chimiothérapie adjuvante (cancer du côlon) :

Le délai moyen entre la chirurgie et chimiothérapie adjuvante est de **12,1 semaines ≈ 3 mois** avec des extrêmes allant de 4 semaines à 54 semaines ≈ 13,5 mois. Seuls, deux patients parmi les 24 patients traités par chimiothérapie adjuvante ont entamé la chimiothérapie avant le 42<sup>ème</sup> jour postopératoire (≈ 6 semaines) comme il est recommandé par les sociétés savantes.

Ce retard dans la mise en route de la chimiothérapie adjuvante est dû aux causes suivantes :

- dans 18 cas, le manque de places d'hospitalisation dans les services d'oncologie médicale a obligé l'oncologue à différer l'entame de la chimiothérapie adjuvante;
- dans 7 cas, c'est l'orientation tardive du patient vers le service d'oncologie médicale par le chirurgien traitant. Ce retard est dû dans certains cas, au fait que le résultat de l'étude cytopathologique de la pièce opératoire n'est obtenu que plusieurs semaines après l'intervention chirurgicale (plus de 4 semaines). Dans 6 cas, au retard d'orientation du patient vers le service d'oncologie, s'ajoute un manque de place d'hospitalisation ;
- dans 3 cas, la cause était la non disponibilité des drogues de chimiothérapie. Dans 2 cas, le manque de médicaments est conjugué au manque de places d'hospitalisation.

225

### 9-2-4 Les protocoles de chimiothérapie palliative :

9-2-4-1 Cancers du côlon :

9-2-4-1-1 La chimiothérapie de première ligne :

Une chimiothérapie palliative de 1<sup>ère</sup> ligne à base d'une **monothérapie** a été prescrite chez La grande majorité des patients porteurs d'un cancer colique avec métastases synchrones ou métachrones jugées non résécables ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative. Il s'agit, le plus souvent du protocole LV5-FU2 qui représente 36,8% des indications. Les bithérapies ont été prescrites chez le tiers des patients (33,4%). Le protocole FOLFOX, et FOLFIRI considéraient au moment de l'étude comme les schémas thérapeutiques de référence dans cette situation, représentaient moins du quart des indications (**23,5%**).

Ainsi, beaucoup de nos patients ont été privés des traitements optimaux du temps de l'étude, qui auraient pu améliorer la durée de survie, la qualité de vie et peut être rendre résécables les métastases chez certains patients. L'oxaliplatine et l'irinotécan sont des médicaments qui n'étaient pas disponibles ou faisaient souvent l'objet de rupture dans les services d'oncologie médicale en raison de leur coût élevé, ce qui explique que le recours aux bithérapies était peu fréquent chez nos patients.

La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne était efficace dans un seul cas, où le protocole XELOX a permis la résection secondaire d'une métastase hépatique. Elle a été poursuivie en postopératoire par la Capécitabine seule au lieu du même protocole comme il est recommandé dans cette situation. Il s'agit, probablement d'un problème de disponibilité de l'oxaliplatine.

La technique de chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (CIPPI) a été utilisée chez un patient qui présente une carcinose péritonéale dans notre étude.

9-2-4-1-2 La chimiothérapie de deuxième ligne :

Après échec de la chimiothérapie de première ligne, seul, le 1/3 des patients (6/20) a pu bénéficier d'une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne. Une rémission complète a été obtenue dans un seul cas, après chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne, c'était le protocole R-GEMOX prescrit chez une patiente atteinte d'un LMNH en échec thérapeutique sous une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne (ESHAP).

9-2-4-1-3 La chimiothérapie de troisième ligne :

Un seul patient a reçu une chimiothérapie de troisième ligne après échec de la chimiothérapie de deuxième ligne chez 5 patients/6. Le schéma prescrit et la Capécitabine. Celle-ci, est également couronnée d'échec.

#### 9-2-4-1-3 Chimiothérapie de quatrième ligne :

Aucun patient n'a reçu une chimiothérapie palliative de quatrième ligne.

#### 9-2-4-2 Cancer du rectum :

Dans notre série :

- 8 patients atteints d'un cancer du rectum avec métastases synchrones ou métachrones ont reçu une chimiothérapie palliative de 1<sup>ère</sup> ligne. La majorité de ces patients ont reçu une bithérapie (6 cas/8).
- 6 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne après échec de la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne chez tous les patients. La bithérapie a été prescrite dans 4 cas/6.
- Un seul malade a reçu une chimiothérapie de troisième ligne après échec de la chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne chez les 6 patients. Le protocole prescrit était une trithérapie associant une bichimiothérapie à une thérapie ciblée (FOLFOX4+Bivacuzimab). **C'est le seul cas dans notre étude où une thérapie ciblée a été prescrite.** Elle était également sanctionnée par un échec.
- A l'instar du cancer du côlon métastatique, aucun patient n'a reçu de chimiothérapie de 4<sup>ème</sup> ligne.

#### 9-2-5 Les établissements d'oncologie médicale de prise en charge :

Les 3/4 des patients atteints de cancer colorectal dans notre étude (74,2%) traités par chimiothérapie, ont reçu leur traitement dans le service d'oncologie médicale du CHU de Constantine. Ainsi, 78,0% des patients porteurs d'un cancer du côlon et 66,6% des patients porteurs d'un cancer du rectum, traités par

226

chimiothérapie, ont été pris en charge au niveau de ce service. Cette structure qui draine toute la pathologie du cancer de l'est algérien, éprouve d'énormes difficultés à répondre aux besoins en matière des soins en chimiothérapie. En raison d'une capacité d'accueil très limitée et un nombre sans cesse croissant de patients qui affluent de toutes les wilayas de l'est du pays. Les conséquences d'un tel décalage entre une offre très insuffisante et une demande trop forte, se font sentir au niveau de la qualité de prise en charge des patients :

- conditions d'accueil souvent inhumaines des patients accentuant leur détresse psychologique ;
  - les délais de mise en route des protocoles de chimiothérapie souvent retardés ;
  - ruptures de stock fréquentes des médicaments de chimiothérapie ;
  - le recours à des protocoles de chimiothérapie souvent sous-optimaux, moins chers, mais moins efficaces. Car, les budgets alloués à l'acquisition des médicaments sont insuffisants, ne permettant pas de s'offrir des drogues performantes qui coutent chers, pour un nombre aussi important de patients.
- L'insuffisance de structures adéquates destinées à la prise en charge d'une pathologie aussi grave que le cancer (centres de cancérologie) dans notre pays est l'une des principales causes qui fait que la mortalité et la morbidité liées non seulement au cancer colorectal, mais au cancer d'une manière générale, demeurent élevées.

### 9-3 LA RADIOTHÉRAPIE (cancers du rectum) :

#### 9-3-1 Les indications de la radiothérapie :

##### 9-3-1-1 Les causes de la non prescription de la radiothérapie dans le cancer du rectum :

Dans notre série, la majorité des patients présentant un cancer du rectum (69,0%), ont été traités par une radiothérapie curative. Quelques patients ont reçu une radiothérapie palliative (6,9%) dans un but hémostatique et/ou antalgique. Cependant, un peu moins du quart des patients (24,1%) n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie dans le cadre du traitement du cancer du rectum. Les raisons sont les suivantes :

a- dans 9 cas, l'indication à la radiothérapie n'a pas été retenue :

- 3 patients présentaient un cancer du rectum classés stade IV selon la classification TNM, traités par une chimiothérapie palliative néo-adjuvante inefficace.
- 2 patients présentaient une tumeur du haut rectum, classée après chirurgie pT2N0 pour l'un, et pT2Nx pour l'autre.

- 4 patients présentaient des tumeurs de bas et moyen rectum classées après chirurgie pT2 ou pT3, Nx, M0. Contrairement aux 2 patients qui avaient un cancer du haut rectum, l'indication d'une radiothérapie en postopératoire est recommandée, chez ces patients. Car, parmi ces 4 patients, 2 patients avaient une tumeur du bas rectum et moyen rectum avec une infiltration de la graisse périrectale (pT3) et un statut ganglionnaire non évaluable(Nx), et 2 patients avaient une tumeur du moyen rectum (pT2), mais ils avaient un statut ganglionnaire non évaluable (Nx).

**b-** Dans 4 cas, le décès est survenu avant le traitement par la radiothérapie.

**c-** Dans 1 cas, le patient présente un cancer du moyen rectum classé pT3NxM0 après chirurgie en urgence, n'a pas bénéficié d'une radiothérapie postopératoire en raison d'une tare viscérale majeure (une insuffisance respiratoire chronique).

#### 9-3-1-2 Les indications de la radiothérapie postopératoire :

Dans notre série, 9 patients parmi les 40 patients qui ont bénéficié une radiothérapie curative (22,5%), opérés en situation élective, ont reçu la radiothérapie à visée curative en postopératoire. La plupart d'entre eux présentaient des tumeurs rectales classées pT3Nx après chirurgie. Or, il est prouvé depuis de nombreuses années, grâce à plusieurs essais randomisés, que la radiothérapie préopératoire est plus efficace que la radiothérapie postopératoire. Car, elle diminue de façon significative le taux de récurrence locorégionale. C'est le cas d'une étude suédoise, randomisée, multicentrique, publiée par Pahlman. L et al. [299]. Elle a porté sur 471 patients atteints d'un cancer du rectum, randomisés entre radiothérapie préopératoire (266 patients et radiothérapie postopératoire (235 patients). Cette étude a montré que le

227

taux de récurrence locorégionale était de 21% pour la radiothérapie postopératoire contre 12% pour la radiothérapie préopératoire, Cette différence est significative ( $p=0,02$ ). En outre, la radiothérapie préopératoire est moins toxique que la radiothérapie postopératoire, d'où une meilleure tolérance et une meilleure observance et moins de complications post-radiques.

#### 9-3-1-3 Les indications de la radiothérapie dans le cancer du haut rectum :

9 patients parmi les 12 patients présentant un cancer du haut rectum que compte notre série, ont été traités par la radiothérapie. Dans 8 cas/9, la radiothérapie était à visée curative. La radiothérapie s'adresse aux tumeurs du bas et moyen rectum (tumeurs en situation sous-péritonéales) à haut risque de récurrence locorégionale. Il est bien admis que l'attitude thérapeutique vis-à-vis du cancer du haut rectum est habituellement similaire à celle du cancer du côlon sigmoïde. En cas de doute sur la topographie de la tumeur, la rectographie avec un cliché de profil permet de préciser le siège de la tumeur et épargner au patient les complications potentielles d'une radiothérapie inutile en cas de tumeur du haut rectum. Le recours à la radiothérapie chez ces patients n'était pas sans conséquence, puisque deux patients au moins ont gardé des séquelles post-radiques à type d'impuissance sexuelle chez un patient relativement jeune au moment du traitement (55 ans), et rectite chronique chez une autre patiente.

### 9-3-2 Étude des délais de la radiothérapie :

#### 9-3-2-1 Le délai entre le diagnostic et la radiothérapie première :

Le délai moyen entre le diagnostic et la radiothérapie seule ou radiothérapie associée à la chimiothérapie concomitante préopératoire est **12,7 semaines**  $\approx$  **3,2 mois** avec des extrêmes allant de 4 semaines à 75 semaines. Seuls, 4 patients parmi les 31 patients traités par radiothérapie première, ont entamé la radiothérapie 4 semaines après le diagnostic.

- La principale cause du retard de l'entame de la radiothérapie après le diagnostic chez la grande majorité des patients, est la surcharge du programme de radiothérapie, responsable dans **87,1%** (27cas/31). Cette surcharge s'explique principalement par un manque de structures de santé destinées à prodiguer ce type de traitement. En effet, il existe un seul service de radiothérapie pour toutes les wilayas de l'est du pays. Il se situe au CHU de Constantine. Ce service aux capacités d'accueil limitées,

est doté de 2 appareils de radiothérapie, un accélérateur linéaire et un Cobalt 60, sensés répondre à la demande de soins en matière de radiothérapie pour tous les cancéreux de l'est du pays.

- Dans de rares cas (4 cas/31), La cause du retard du traitement par la radiothérapie après le diagnostic, est la négligence des patients qui ne se sont présentés au service de radiothérapie que plusieurs mois après le diagnostic (7 mois à plus de 18 mois) devant l'aggravation des symptômes. Il s'agit de patients âgés, non instruits, issus d'un milieu rural, non informés de la gravité de leur maladie et de l'urgence du traitement.

9-3-1-2 Les délais entre radiothérapie première et le traitement chirurgical :

Le délai moyen entre la fin de la radiothérapie préopératoire seule ou associée à une chimiothérapie concomitante et le traitement chirurgical est de **25,2 semaines ≈ 6,3 mois** avec des extrêmes allant de 3 semaines à 149 semaines ≈ 3 ans. Moins de la moitié des patients ((9/19) ont été opérés dans un délai de 8 semaines après la fin de la radiothérapie préopératoire (6 semaines à 8 semaines est le délai recommandé par les sociétés savantes). Les motifs qui ont conduit au retard de la chirurgie après la fin de la radiothérapie chez la majorité des patients sont les suivants :

- dans 6 cas, le programme opératoire était chargé ;
- dans 2 cas, la négligence des patients qui ne se sont pas présentés au service de chirurgie qu'après aggravation des symptômes ;
- dans 1 cas, le patient refusait la stomie définitive, il s'est résigné au traitement chirurgical après que l'incontinence rectale, séquelle de la radiothérapie, est devenue invalidante ;

228

- dans 1 cas, le traitement chirurgical n'était pas prévu en raison de l'extension locorégionale importante de la tumeur rectale et l'âge avancé du patient. La chirurgie s'est imposée devant la survenue d'une occlusion intestinale aiguë.

9-3-1-3 Les délais entre la chirurgie première et la radiothérapie :

Le délai moyen entre le traitement chirurgical et le début de la radiothérapie seule ou la radiothérapie associée à la chimiothérapie concomitante postopératoire est **12,4 semaines ≈ 3 mois** avec des extrêmes allant de 6 semaines à 31 semaines. 9 patients parmi les 12 patients ayant reçu une radiothérapie postopératoire, ont commencé la radiothérapie plus de 2 mois après le traitement chirurgical. La principale cause de ce retard est le programme de radiothérapie chargé (8 cas/9). Dans un cas, la raison est la négligence du patient.

#### **9-4 La place de la concertation pluridisciplinaire dans la prise de décision thérapeutique :**

A travers l'analyse des indications thérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer colorectal dans notre série, on retient deux remarques :

- la décision de confier le patient au service d'oncologie médicale pour un éventuel traitement par la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ou de s'abstenir de toute chimiothérapie ou de prescrire une radiothérapie en préopératoire ou en postopératoire ou se contenter d'un traitement chirurgical du cancer du rectum, est le plus souvent prise par le chirurgien seul. Or, de nos jours, il n'est plus pensable, compte tenu de la complexité des protocoles thérapeutiques des cancers et la gravité de la pathologie, que le chirurgien agisse de façon isolée. La prise en charge thérapeutique du cancer doit être pluridisciplinaire. La stratégie thérapeutique pour chaque patient est décidée au sein de l'unité de concertation pluridisciplinaire (UCP) formée par des médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients (cancérologues, chirurgiens oncologues, radiologues, etc.) qui exercent au sein d'une même structure, afin d'établir le meilleur protocole thérapeutique et évaluer les bénéfices et les risques des traitements pour chaque patient en accord avec les consensus actuels. C'est pour cette raison, dans les pays développés, les textes officiels régissant l'organisation des soins rendent obligatoire la discussion du dossier de soins en cancérologie au sein des unités de concertation pluridisciplinaire. En effet, tous les dossiers médicaux doivent passer en UCP et faire l'objet d'un compte rendu précis exposant la décision thérapeutique. Cette décision thérapeutique est proposée au patient

qui garde le choix final. Dans notre étude, seuls quelques patients pris en charge dans un centre de cancérologie, ont vu le choix de leur protocole thérapeutique discuté au sein d'une UCP.

- Les facteurs de risque de récurrence tumorale cités plus haut, notamment le nombre de ganglions analysés, ne sont pas le plus souvent pris en considération dans la décision thérapeutique

## **10- LA SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT :**

### **10-1 Les causes d'absence de surveillance en post-traitement :**

Plus des 3/4 des patients (**77.1%**) porteurs d'un cancer colorectal dans notre étude, ayant reçu un traitement curatif, palliatif ou symptomatique, n'ont pas bénéficié d'une surveillance après traitement. 68 patients présentant un cancer du côlon (79%) et 43 patients présentant un cancer du rectum (74,1%). L'absence de surveillance post-traitement chez ces patients est due aux raisons suivantes :

**a-** dans 46 cas (41,4%) : le cancer colorectal était à un stade avancé, jugé incurable à la fin du traitement (métastase diffuses et/ou extension locorégionale importante).

**b-** dans 33 cas (29,7%) : c'est l'absence d'un programme de surveillance à la fin du traitement chez les patients atteints de cancer colorectal ayant bénéficié d'un traitement à visée curative comme il est recommandé par les sociétés savantes. Parmi les patients présentant un cancer du côlon :

- 15 patients classés stade III selon la classification TNM, ayant reçu un traitement par la chirurgie curative seule, ont été contrôlés une à deux fois après l'intervention chirurgicale par le chirurgien

229

traitant. Par la suite, ces patients étaient livrés à eux même, sans orientations, ni aucun contrôle.

- 8 patients classés stade III et stade II (7 stade III et 1 stade II) selon la classification TNM, traités par la chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante. A la fin des cures de chimiothérapie, l'évolution de ces patients était jugée favorable par l'oncologue. Ces patients ont été réorientés vers le chirurgien, soit pour le rétablissement de la continuité digestive, soit pour la surveillance post-traitement. Après un à deux contrôles effectués par le chirurgien, ces patients sont laissés sans aucun suivi ;

**c-** dans 20 cas (18%) : la survenue du décès des patients pendant ou à la fin du traitement;

**d-** dans 11 cas (9,9%) : la négligence de la part des patients qui, dès la fin du traitement cessent de se rendre aux examens de contrôle avec le chirurgien ou avec l'oncologue, ou avec le radiothérapeute.

### **10-2 La qualité de la surveillance post-traitement :**

#### **10-2-1 Cancer du côlon :**

Dans notre série, 18 patients (**20,9%**) ayant reçu un traitement curatif pour le cancer du côlon, ont bénéficié d'une surveillance à la fin de ce traitement.

- La surveillance post-traitement est assurée par :
  - l'oncologue dans 13 cas ;
  - le chirurgien dans 5 cas.
- La surveillance après traitement s'est faite de façon régulière, respectant  $\pm$  les recommandations des sociétés savantes chez 13 patients. Dans les autres cas, le rythme des contrôles était aléatoire, l'intervalle entre les contrôles peut aller à plusieurs mois.
- Le nombre moyen de contrôles jusqu'à la fin de la phase d'observation (31/12/2009) pour les 18 patients est de 7,6 contrôles avec des extrêmes allant de 3 contrôles à 14 contrôles.
- La durée moyenne de la surveillance post-traitement jusqu'à la fin de la phase d'observation pour les 18 patients est 37,4 mois ( $\approx$  3 ans) avec des extrêmes allant de 12 mois à 80 mois ( $\approx$  6 ans et demi).
- La surveillance après traitement est interrompue chez 2 patients pour cause de décès suite à la

rechute de leur maladie. 6 patients ont cessé de se rendre aux contrôles après une durée de surveillance post-traitement qui varie entre 2 ans et demi et 3 ans. Ils étaient toujours en rémission.

- Les explorations demandées tout au long de la surveillance post-traitement, jusqu'à la fin de la phase d'observation :
  - l'ACE a été demandé chez 14 patients/18 et le CA19.9 a été demandé chez 13 patients/18.
  - la radiographie du thorax a été demandée chez 12 patients/18, l'échographie abdominopelvienne chez 14 patients/18 et la tomodensitométrie abdominopelvienne chez 10 patients/18.
  - la coloscopie a été demandée chez 8 patients /18.

### **10-2-2 Cancer du rectum :**

Dans notre série 15 patients (25,8%) traités pour un cancer du rectum, ont bénéficié d'une surveillance post-traitement. 12 patients ont reçu un traitement curatif et 3 patients ont reçu un traitement palliatif.

- La surveillance post-traitement est assurée par :
  - le chirurgien dans 9 cas ;
  - le radiothérapeute dans 5 cas ;
  - le oncologue dans 1 cas.
- Les contrôles sont ± réguliers chez 11 patients. Ils se font à des intervalles éloignés (plusieurs mois) chez 4 patients.
- Le nombre moyen des contrôles en post-traitement jusqu'à la fin de la phase d'observation est ≈ 6 contrôles avec des extrêmes allant de 2 à 16 contrôles.
- La durée moyenne des contrôles post-traitement jusqu'à la fin de la phase d'observation est ≈ 22 mois avec des extrêmes allant d'un an à 4 ans.

230

- Les explorations demandées tout au long de la surveillance post-traitement, jusqu'à la fin de la phase d'observation :
  - les marqueurs tumoraux, l'ACE et le CA19.9 ont été demandés chez 7 patients /15 ;
  - la radiographie du thorax a été demandée chez 9 patients/15, l'échographie abdominopelvienne chez 12 patients/15 et la tomodensitométrie abdominopelvienne chez 5 patients/15 ;
  - la coloscopie a été demandée chez 1 patient/15.

### **10-3 Les facteurs qui influencent la qualité de la surveillance après traitement :**

Le nombre de contrôles, la régularité des contrôles et la nature des examens demandés lors de ces contrôles chez les patients suivis pour cancer colorectal dans notre étude, dépendent de plusieurs facteurs :

- le type de traitement qu'a reçu le patient, traitement curatif ou traitement palliatif. Quand il s'agit d'un traitement palliatif, le contrôle se résume le plus souvent au simple examen clinique ;
- la spécialité du médecin qui assure la surveillance post-traitement. Cette surveillance est plus conforme aux recommandations des sociétés savantes quand c'est l'oncologue ou le radiothérapeute qui assurent le suivi du patient. Le chirurgien se contente souvent de l'échographie et les contrôles sont souvent occasionnels. Ils sont faits parfois sur la demande du patient.
- des habitudes du praticien qui assure le contrôle. Certains praticiens demandent à chaque contrôle une tomodensitométrie abdominopelvienne, d'autres se limitent à une échographie abdominopelvienne. La radiographie du thorax est demandée à chaque contrôle par certains praticiens. Elle n'est pas demandée ou rarement demandée par d'autres. Les marqueurs tumoraux faisaient partie régulièrement du bilan de contrôle demandé par certains praticiens, ils ne faisaient pas partie ou rarement du bilan de contrôle demandé par d'autres ;
- du nombre de patients à contrôler. En raison du nombre important de patients à contrôler, conséquence du déficit en structures de santé spécialisées dans la prise en charge du cancer dans notre pays (centres de cancérologies), les examens de contrôles ne se faisaient pas toujours à des intervalles réguliers. Ils sont parfois très espacés.

Même dans les pays développés, les recommandations des sociétés savantes en matière de surveillance post-traitement ne sont pas toujours bien suivies comme le montrent les résultats d'une enquête en Bourgogne (en France) [300] publiée en 2005 portant sur 409 cancers colorectaux stade I, II, III réséqués R0 en 1998. La surveillance avait été classée suivant qu'elle était en accord avec les recommandations de consensus de 1998. Elle entrait dans ce cadre dans 24% des cas, était en dessous dans 47% des cas, et au dessus dans 29% des cas.

## **11- CONCLUSION :**

Au terme de cette discussion, nous en tirons les principales conclusions suivantes :

- L'analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et anatomopathologiques montre :
  - sur le plan épidémiologique, que le cancer colorectal dans notre série comme d'ailleurs dans les séries algériennes et maghrébines publiées ou communiquées auxquelles on a pu accéder, apparaît à un âge plus précoce par rapport aux pays occidentaux. En outre, le cancer colorectal dans notre série survient à un âge plus tardif chez l'homme que chez la femme contrairement aux données de la littérature occidentale.
  - sur le plan clinique, la fréquence particulièrement élevée des cancers du côlon révélés par une occlusion intestinale aiguë.
  - sur le plan anatomopathologique que la grande majorité des cancers colorectaux sont diagnostiqués à un stade avancé de l'évolution de la tumeur qui présente au moment du diagnostic au moins une extension transpariétale (pT3, pT4). Ceci d'une part, d'autre part, l'étude cytopathologique de la pièce opératoire fait apparaître beaucoup d'insuffisances telles que l'absence dans le compte-rendu cytopathologique de renseignements histologiques ayant une valeur pronostique considérable. On doit également souligner la sous-évaluation du statut ganglionnaire avec souvent absence de ganglions examinés sur la pièce opératoire ou bien un faible nombre de ganglions régionaux examinés.
- L'analyse des habitudes alimentaires de nos patients avant la survenue du cancer montre que le profil alimentaire de ces patients est marqué par une prépondérance des facteurs alimentaires associés à une augmentation du risque de cancer colorectal, à savoir :
  - une consommation rare des légumes crus et fruits frais chez la grande majorité d'entre eux ;
  - une très faible consommation de poisson et d'huile d'olive chez l'immense majorité d'entre eux ;
  - un usage courant des graisses animales séchées et salées dans la cuisson et la préparation de certains mets traditionnels de la région ;
  - un tabagisme chronique qui touche une proportion très importante de patients de sexe masculin ;
  - un manque d'activité physique chez presque tous les patients.
- L'analyse de la survie dans notre étude montre que la survie globale de nos patients est faible.

En analyse univariée, le stade TNM et la rechute tumorale étaient des facteurs pronostiques significatifs de survie. La prédominance des stades tardifs (III et IV) et la fréquence élevée des rechutes tumorales avaient un impact négatif très significatif sur la survie dans notre série. En revanche, la prescription d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie carcinologique chez les patients présentant un cancer du côlon apporte un bénéfice très significatif à la survie dans notre série. Les autres facteurs de risque : âge, sexe, topographie de la tumeur, degré de différenciation de l'adénocarcinome, contexte chirurgicale n'avaient d'influence significative sur la survie.

L'analyse multivariée par régression de Cox montre que deux facteurs pronostiques influencent de façon significative la survie chez les patients présentant un cancer du côlon dans notre série. Il s'agit de la rechute tumorale et la prescription d'une chimiothérapie curative. En ce qui concerne le cancer du rectum, seule, la rechute tumorale a un impact significatif sur la survie.

- L'analyse de l'évolution et le pronostic des cancers colorectaux dans notre série montre que :
  - la mortalité globale par cancer colorectal dans notre étude est très élevée par rapport à celle enregistrée dans les pays développés. Elle concerne exclusivement les patients dont le diagnostic de cancer colorectal est tardif (stade III et stade IV) qui représentent l'immense majorité des cas ;
  - la majorité des patients qui ont obtenu une rémission sous traitement curatif dans notre série, ont présenté une rechute tumorale au cours de l'évolution post-traitement. La reprise évolutive chez ces patients était marquée essentiellement par la survenue de métastases. Seule une minorité de ces patients, ont reçu un traitement palliatif ;
  - l'étude comparative du pronostic entre les patients présentant un adénocarcinome stade III traités par chirurgie carcinologique seule et ceux ayant reçu une chimiothérapie adjuvante montre que le nombre de rémissions durables est nettement supérieur chez les patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante avec une différence statistiquement significative montrant une fois de plus l'intérêt de la

232

chimiothérapie adjuvante dans le traitement des adénocarcinomes stade III (TNM).

- L'analyse de la qualité de la prise en charge des patients fait ressortir les anomalies suivantes :
  - le diagnostic est fait avec beaucoup de retard chez la grande majorité des patients. Ce retard est essentiellement engendré par les erreurs diagnostiques répétées commises à la consultation, et dans une moindre mesure par un manque de compétence en matière de coloscopie, outil indispensable au diagnostic du cancer du côlon ;
  - des insuffisances dans le bilan d'extension pratiqué chez nos patients comme l'absence de certaines explorations radiologiques et endoscopiques fortement recommandées par les sociétés savantes, pour une évaluation correcte du bilan carcinologique et des choix thérapeutiques adaptés. Il s'agit notamment de l'échographie peropératoire exceptionnellement réalisée chez les patients dans notre série, et l'écho-endoscopie rectale très rarement demandée chez les patients présentant un cancer du rectum. la coloscopie à titre de bilan d'extension endoscopique réalisée chez une minorité de patients ;
  - le traitement chirurgical est entrepris à un stade tardif chez la grande majorité des patients. En effet, 85% des adénocarcinomes sont opérés au stade III et le stade IV de la classification TNM. La chirurgie en urgence se taille une part importante dans le traitement chirurgical du cancer du côlon. La chirurgie du cancer du rectum est dominée par les techniques chirurgicales mutilantes employées chez les 2/3 des patients, en l'occurrence, l'amputation abdominopérinéale. Le traitement chirurgical a été entrepris le plus souvent avec retard par rapport aux délais recommandés par les sociétés savantes ;
  - La chimiothérapie adjuvante a été prescrite chez une minorité de nos patients présentant un adénocarcinome colique stade III (TNM), ou présentant ou un souvent plusieurs facteurs de risque de récurrence tumorale. La chimiothérapie palliative prescrite chez la plupart des patients atteints d'un cancer du côlon métastatique, était sous optimale par rapport aux protocoles de référence recommandés à l'époque de l'étude ce qui rend compte du moins en partie de l'échec de la chimiothérapie palliative chez la quasi-totalité des patients.
  - Le traitement par radiothérapie pré ou postopératoire a été entamé chez la grande majorité des patients présentant un cancer du rectum avec beaucoup de retard par rapport aux délais recommandés par les sociétés savantes. Ce retard qui affecte l'efficacité de la radiothérapie, à pour cause principale la



surcharge des programmes de radiothérapies en raison de l'insuffisance des structures de santé destinées à prodiguer ce type de soins dans notre pays.

-le choix de la stratégie thérapeutique chez nos patients qu'il s'agisse de cancer du côlon ou de cancer du rectum s'est fait le plus souvent en l'absence de toute concertation et de toute coordination entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge des malades. Ceci, a donné lieu, dans beaucoup de cas à des choix thérapeutiques inappropriés, non conformes aux recommandations des sociétés savantes, qui ont amoindri les chances de guérison de ces patients. Cette situation est à mettre sur le compte de l'absence de comités de concertation multidisciplinaire d'oncologie, non seulement pour les cancers digestifs, mais pour tous les types de cancers.

- La majorité des patients qui ont reçu un traitement curatif dans notre série, n'ont pas bénéficié d'une surveillance à la fin de leur traitement comme il est recommandé par les sociétés savantes. On impute l'absence de surveillance en post-traitement chez ces patients, essentiellement à la mauvaise prise en charge de la part des médecins traitants.

## **12- LES RECOMMANDATIONS :**

A la lumière des nombreuses carences constatées dans la prise en charge du cancer colorectal dans la wilaya de Batna et certainement ailleurs dans le reste du pays, nous proposons un certain nombre de recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic de ce cancer dans notre région et dans notre pays :

**1-** Organiser des journées de formation médicale périodiques à l'intention des médecins généralistes et des médecins spécialistes, auxquelles participeront des oncologues médicaux, chirurgiens oncologues, radiothérapeutes, gastroentérologues etc. Ces journées auront pour objectif principal de sensibiliser ces médecins par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en

233

consultation, et qui doivent faire évoquer le diagnostic de cancer colorectal et faire pratiquer aussitôt une endoscopie digestive basse afin de ne pas retarder d'avantage le diagnostic et compromettre par conséquent le pronostic.

**2-** Doter les unités d'endoscopie digestive au niveau des structures de santé publique d'équipements d'endoscopie digestive de qualité et en quantité afin d'accroître l'accès au diagnostic, surtout pour les patients les plus démunis.

**3-** Organiser des stages de formation en endoscopie digestive pour les praticiens qui exercent dans des structures de santé publique disposant d'unités d'endoscopie digestive. Ces stages auront lieu dans des unités d'endoscopie digestive de référence à travers le territoire national. Ils auront comme objectif un apprentissage correcte de l'endoscopie digestive et notamment la coloscopie qui est la clé du diagnostic dans le cancer du côlon.

**4-** Désigner 2 à 3 chirurgiens dans les grands services de chirurgie viscérale (CHU) pour les spécialiser dans la chirurgie colorectale. Ces chirurgiens seront détachés dans des services de référence dans la chirurgie oncologique digestive afin d'apprendre notamment, les différentes techniques de chirurgie du cancer du rectum et des métastases hépatiques.

**5-** Inciter les chirurgiens et les pathologistes à travailler en coopération. Car la qualité des résultats de l'examen histopathologique de la pièce opératoire dépend du travail conjoint de ces deux praticiens. Si l'un ou l'autre fait mal son travail, le résultat de l'examen anatomopathologique sera incomplet. Le chirurgien est tenu de préparer la pièce opératoire au pathologiste avant de l'adresser au laboratoire de cytopathologie. Il doit remplir une fiche de liaison standardisée qui renferment les renseignements cliniques et chirurgicaux nécessaire à la prise en charge de la pièce opératoire par le pathologiste, et le pathologiste doit rédiger le résultat de l'examen anatomopathologique sur une fiche standardisée comportant le protocole d'examen des pièces de résections. Il doit fournir toutes les informations

nécessaires au clinicien afin qu'il puisse évaluer correctement le pronostic et décider de la prise en charge ultérieure du patient.

**6-** Inciter les chirurgiens et les pathologistes à coopérer afin de développer la technique de détection du ganglion sentinelle. En outre, nos pathologistes doivent intégrer dans leurs pratiques, les techniques de clarification et de dissolution des graisses. Toutes ces techniques permettent d'améliorer l'évaluation du statut ganglionnaire pour une stadification correcte du cancer colorectal et pour un choix optimal de la stratégie thérapeutique.

**7-** Mettre en place des unités de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive dans tous les centres de cancérologie et les CHU disposant d'un service d'oncologie médicale et un service de radiothérapie afin d'assurer aux patients le meilleur choix thérapeutique possible.

**8-** Créer des consultations d'oncogénétique au sein des centres de cancérologie pour le dépistage et la prise en charge préventive des formes familiales du cancer colorectal.

**9-** Créer des laboratoires de biologie moléculaire à vocation médicale dans les grands centres hospitalo-universitaires afin de permettre le diagnostic génétique des formes familiales du cancer, entre autres, le cancer colorectal.

**10-** Construire de nouveaux centres de lutte contre le cancer dans les différentes régions du pays afin de désengorger les centres existants saturés, de rapprocher les structures de soins du patient, d'améliorer la qualité de prise en charge des patients.

## **ANNEXE I**

### **ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS COLORECTAUX**

#### **1- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans le monde :**

Le cancer colorectal est le premier cancer au monde chez les deux sexes confondus. Il occupe le deuxième rang après le cancer bronchique chez l'homme, et le deuxième rang après celui du sein chez la femme. La fréquence des cancers colorectaux varie largement dans le monde. En Amérique du Nord et en Australie, l'incidence des cancers colorectaux est 20 fois plus élevée que dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique [260]. Les taux d'incidence les plus élevés sont rapportés par le registre de cancer d'Amérique du Nord, d'Europe occidentale et d'Australie et plus récemment au Japon. Les taux intermédiaires sont retrouvés en Europe de l'est. Les taux faibles en Asie en dehors du Japon, et en Amérique Latine. Les Taux les plus faibles sont signalés en Afrique.

Contrairement aux pays en développement, notamment en Asie où on enregistre une très forte augmentation de ce cancer ces dernières décennies, la tendance à un accroissement de l'incidence est désormais inversée aux États-Unis d'Amérique. En effet, l'incidence standardisée dans ce pays passe de 64,2 en 1985 à 49,5 en 2003 [260]. Pour expliquer cette réduction de l'incidence, on avance l'influence bénéfique potentielle des modifications du régime alimentaire et le développement de la coloscopie avec traitement des précurseurs bénins du cancer (polypectomie). En Europe occidentale, cette tendance à la baisse récente n'a pas encore été observée.

#### **2- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux en Algérie :**

Dans notre pays, le cancer colorectal est devenu le premier cancer digestif aussi bien chez la femme que chez l'homme. Selon l'institut national de santé publique (2001), son incidence est estimée à 14 cas/100000 habitants chez l'homme et 13,8 cas/100000 habitants chez la femme. Il occupe la deuxième ou la troisième place chez l'homme et chez la femme en fonction des registres de cancer des

différentes régions du pays. L'incidence du cancer colorectal en Algérie même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, elle a connue une ascension fulgurante ces dernières décennies. Ainsi, selon le registre de cancer de Sétif, entre 1986 et 2005, le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal passe respectivement de 23 cas en 1986 à 176 cas en 2005 pour les hommes, et de 17 cas à 149 cas pour les femmes. On attribue l'accroissement rapide de l'incidence du cancer colorectal dans notre pays à plusieurs raisons :

- l'augmentation de l'espérance de vie des algériens qui est passée de 52,6 ans en 1970 à 75,7 ans en 2008 selon l'office national des statistiques. Comme on le sait, la grande majorité des cancers colorectaux apparaissent après l'âge de 50 ans ;
- un meilleurs accès aux moyens diagnostiques ;
- l'adoption d'un style de vie de plus en plus occidentalisé. C'est la principale raison à notre avis, notamment, le changement du régime alimentaire devenu riche en calories avec une consommation de plus en plus importante de sucres raffinés de graisses animales au détriment d'une alimentation à base de céréales, de légumes secs, légumes frais et fruits qui constitue le model du régime alimentaire algérien. A cela, s'ajoute l'insuffisance de l'activité physique. En effet, il est bien établi que l'alimentation joue un rôle important dans l'augmentation de l'incidence des cancers colorectaux. Un migrant d'un pays à bas risque vers un pays à haut risque acquiert en 10 à 20 ans le risque du pays d'accueil en adoptant son alimentation [9]. L'exemple le plus édifiant est celui du Japon, le risque de cancer colorectal des japonais, qui était faible, est devenu élevé en une dizaine d'années avec l'adoption de l'alimentation de type occidental. Ainsi, l'incidence standardisée pour l'âge dans ce pays est passée de 10,9/100000 en 1975 à 43,8 en 1999 chez l'homme et de 9,7/100000 à 25,9/100000 chez la femme durant la même période [260].

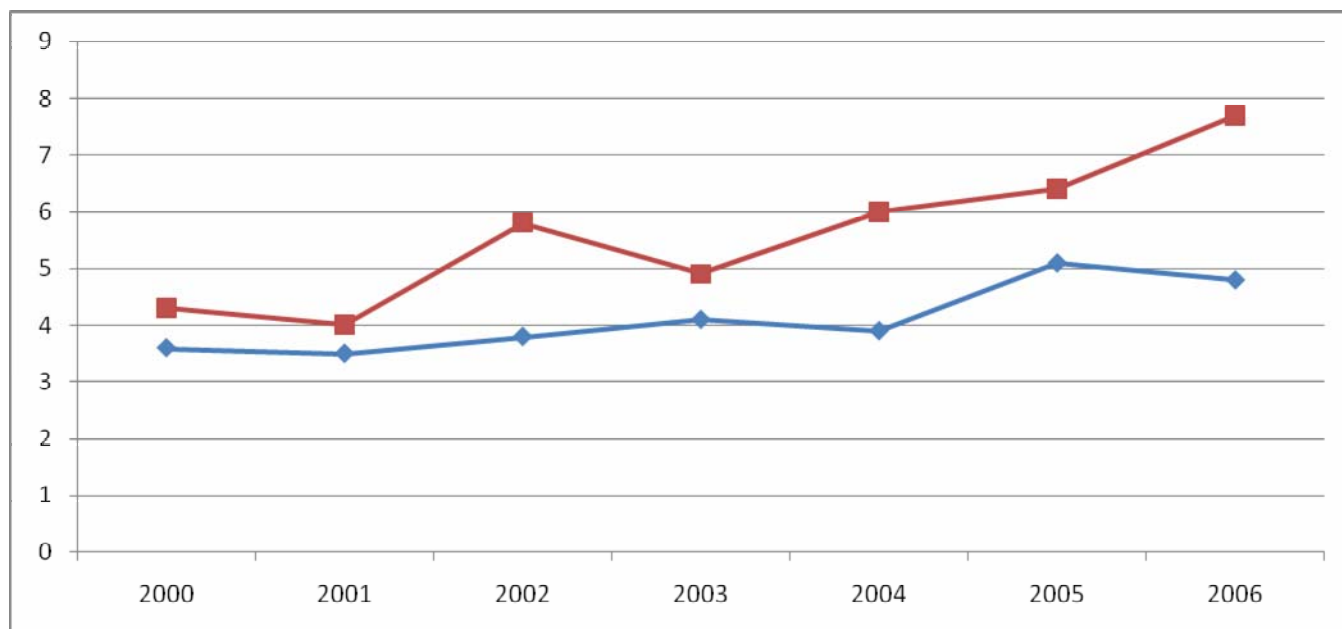
### 3- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna :

**Tableau 144 : Évolution des incidences des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna.**

Années	Incidences femmes		Incidences hommes		Incidences totales	
	Brute	Standardisée	Brute	Standardisée	Brute	Standardisée
2000	2,9	3,6	3,2	4,3	3,5	3,95
2001	2,7	3,5	2,8	4,0	2,75	3,75
2002	2,7	3,8	3,6	5,8	3,15	4,8
2003	3	4,1	3,3	4,9	3,15	4,5
2004	3,2	3,9	4,4	6	3,8	4,95
2005	3,8	5,1	4,8	6,4	4,3	5,75
2006	3,8	4,8	5,9	7,7	4,84	6,25

Selon le registre des cancers de la wilaya de Batna publié en 2009.

**Figure 39 : Évolution des incidences des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna.**



Les incidences standardisées hommes en rouge. Les incidences standardisées femmes en bleu.

**Tableau 145 : L'évolution de l'incidence (brute) du cancer colorectal dans notre série :**

Années	Incidences femmes	Incidences homme	Incidences totales
2001	2,35	1,78	2,06
2002	2,53	2,48	2,51
2003	2,16	2,12	2,14
2004	2,70	2,48	2,59
2005	2,87	4,24	3,56

236

Le cancer colorectal dans la wilaya de Batna, selon le registre de cancers de la wilaya de Batna, occupe le second rang après le cancer du sein chez les deux sexes confondus, il occupe la seconde place après le cancer bronchique chez l'homme, et le troisième ou le quatrième rang en fonction des années chez la femme après le cancer du sein et le cancer du col utérin et le cancer des voies biliaires.

L'analyse de l'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna à travers les données fournies par le registre de cancers de la wilaya de Batna, fait apparaître que l'incidence des cancers colorectaux est plus élevée chez l'homme que chez la femme comme partout ailleurs dans le monde. Elle montre également, une tendance à l'accroissement de cette incidence plus marquée chez le sexe masculin. Ces constatations sont également valables dans notre étude.

#### 4- Étude comparative des incidences standardisées des cancers colorectaux dans le monde :

**Tableau 146 : Étude comparative des incidences standardisées des cancers colorectaux.**

La région	Hommes	Femmes	Total	Année
Wilaya de Batna	6	3,9	5,0	2004
Wilaya d'Alger [2]	21,6	16,8	19,2	2004
Wilaya de Sétif [301]	6,3	6,2	6,3	2001-2005

<b>Wilaya d'Oran</b> [302]	9,2	6,0	7,6	2003
<b>Casablanca (Maroc)</b> [303]	3,3	2,9	3,1	2004
<b>Lille (France)</b> [304]	45,9	29,9	37,9	2005
<b>New Gersey (USA)</b> [305]	31,8	22,7	27,3	2002-2004

Comme on le constate, les incidences standardisées des cancers colorectaux dans la wilaya de Batna pour l'année 2004 ne diffèrent pas beaucoup des autres régions du pays et du Maghreb en dehors de la wilaya d'Alger qui se distingue par une incidence beaucoup plus élevée que le reste des régions du pays et des grandes métropoles maghrébines.

## ANNEXES II

### CONSTAT RÉTROSPECTIF SUR LE CANCER COLORECTAL DANS LA WILAYA DE BATNA 1996 – 2000 :

#### 1- La répartition selon le type de cancer :

Selon les données recueillies du registre des cancers de la wilaya de Batna, **112 cas** de cancers colorectaux ont été enregistré dans la wilaya de Batna entre l'année 1996 et 2000. Durant cette période de 5 ans, il y avait plus de cancer de rectum (61 cas) que de cancer du côlon (51 cas). Ainsi, il existe une prépondérance des cancers rectaux qui représentent 54,46% de l'ensemble des cancers colorectaux contrairement aux résultats de notre étude (2001 – 2005) qui montre une prépondérance des cancers coliques qui représentent 59,7% de l'ensemble des cancers colorectaux.

#### 2- La répartition selon le sexe :

En ce qui concerne la répartition selon le sexe, on constate que la majorité des patients présentant un cancer colorectal sont de sexe féminin (53,6%). à l'inverse de notre étude où existe une légère

prédominance masculine (51,4%). La prédominance féminine est retrouvée aussi bien dans le cancer du côlon que le cancer du rectum.

**Tableau 147 : Répartition du cancer colorectal selon le sexe.**

Type de cancer	Féminin		Masculin	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Cancer du rectum	33	54,1%	28	45,9%
Cancer du côlon	27	52,9%	24	47,1%
Cancer colorectal	60	53,6%	52	46,4%%

### 3- La répartition selon la moyenne d'âge :

Quant à la moyenne d'âge au moment du diagnostic, celle-ci est sensiblement la même dans les deux types de cancers :

- La moyenne d'âge dans le cancer du côlon est 56,21 ans ± 15,3 ;
- la moyenne d'âge dans le cancer du rectum est 56,19 ans ± 17,19.

Alors que dans notre étude, la moyenne d'âge au moment du diagnostic est plus élevée dans le cancer du rectum que dans le cancer du côlon (60,74 ans vs 55,38 ans).

### 4- La répartition selon la topographie de la tumeur :

La répartition topographique des cancers du côlon est marquée par une proportion importante de cancers coliques dont la localisation sur le côlon est non précisée (41,2%). Par ailleurs, le cancer du côlon sigmoïde est le site tumoral le plus fréquent comme il fallait s'y attendre.

On doit également souligner l'absence de subdivision du cancer du rectum en 3 localisations : cancer du bas rectum, moyen rectum et haut rectum.

**Tableau 148 : Répartition des cancers colorectaux selon la topographie de la tumeur.**

Localisation du cancer du côlon	Nombre de cas	Pourcentage
Cancer du cæcum	8	15,7%
Cancer du côlon ascendant	3	5,9%
Cancer du côlon transverse	1	2,0%
Cancer du côlon descendant	1	2,0%
Cancer du côlon sigmoïde	12	23,5%
Cancer de la jonction rectosigmoïdienne	5	9,8%
Cancer colique de localisation non précisée	21	41,2%
Total	51	100%

### 5- La répartition selon le type histologique :

La répartition des tumeurs colorectales selon le type histologique est caractérisée après une proportion assez importante de tumeurs malignes colorectales sans diagnostic histologique de la variété du cancer (18,75%). On note également la nette prédominance des adénocarcinomes.

**Tableau 149 : Répartition des cancers colorectaux selon le type histologique de la tumeur.**

Type histologique	Cancer du côlon		Cancer du rectum	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Type histologique non précisée	16	31,4%	5	8,2%
Adénocarcinome	11	21,6%	29	47,5%
Adénocarcinome lieberkühnien	17	33,3%	18	29,5%
Adénocarcinome sur tumeur villeuse	2	3,9%	1	1,6%
Adénocarcinome colloïde muqueux	1	2,0%	4	6,6%
Adénocarcinome tubulopapillaire	0	00,0%	2	3,3%
Adénocarcinome mucosécrétant	0	00,0%	1	1,6%
Adénocarcinome tubuleux	1	2,0%	0	00,0%
Cancer glandulaire et malpighien	0	00,0%	1	1,6%



# Bibliographie

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani Parkin DM « Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base N° 5 » *GLOBOCAN 2002*.
- [2] Registre des tumeurs d'Alger 2004.
- [3] Registre du cancer de Batna 2000-2006.
- [4] Yu H, Harris RE, Gao YT et al « Comparative epidemiology of cancer of the colon, rectum, prostate in Shanghai, China versus the United States » *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 : 76 – 81.
- [5] Conférence de consensus « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon » *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 205 – 218.
- [6] Jensen MO, Esteve J, Moller H, Renard H « Cancer in the European Community and its member state » *Eur J Cancer* 1990 ; 26 : 1167 – 256.
- [7] Launoy G « Épidémiologie du cancer colorectal » Tumeurs colorectales. *Progès en hépato-gastroentérologie 10*. Édition Doin 1995. Chapitre 1 : 1 – 12.
- [8] Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN et al « Genetic susceptibility to heterocyclic amines and colon in a multiethnic population » *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; 1 : 252.
- [9] Rougier P « Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter » *La Revue du praticien* 2004 ; 54 : 133 – 142.
- [10] Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du côlon » *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068-A-10, 2003 18 p.
- [11] Devesas S, Blot W, Stone B, Miller B, Tarone R, Fraumeni J « Recent cancer trends in the united states » *J Nalet, Cancer Inst* 1995 ; 87 : 1775 - 82.
- [12] Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milon C, Olschwang S, et al. « Clonoscopic screening of first degree relatives of patients with large adenomas increased risk of colorectal tumors ». *Gastroenterology* 2007; 133: 1086 - 92.
- [13] Atkin W, Morson B, Cuzick J « Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas ». *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 658 - 62.
- [14] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF « The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis meta-analysis » *Gut* 2001; 48 : 526 - 35.
- [15] Ekblom A, Helmik C, Zack M, Admi H « Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study » *N Engl J Med* 1990; 323: 1228 – 33.
- [16] Benamouzig R, Chaussade S, Olschwang S « Les polyposes coliques. Attitudes pratiques » *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1035 – 1039.
- Le marchand L, Kolonel LN « Cancer chez les migrants japonais d'Hawaï : interactions entre gènes environnement » *Rev Epidemiol santé publique* 1992 ; 40 : 425 – 30.
- [17] Vasen H, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT « New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC » *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453 – 8.
- [18] Benhamiche AM « Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé » *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 (suppl 3 bis) : S3 – S11.
- [19] Rousselot P « Anatomie pathologique des cancers colorectaux » Tumeurs colorectales. *Progès en hépato-gastroentérologie 10*. Édition Doin 1995. Chapitre 1 : 1 – 12.
- [20] Scott N, Jackson P, Al-Jabri T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ, « Total mesorectal excision and local recurrence : a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer » *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1031 – 1033.
- [21] Lasser PH « Cancer du rectum » *Encycl Méd Chir gastroentérologie* 9-084-A-10, 2000 ; 23 p.
- [22] Lasser PH, Mankarios H, Elias D et al. « Étude pronostique uni et multi-factorielle de 400 adénocarcinomes rectaux réséqués » *J Chi* 1993 ; 130 : 57 – 65.

- [23] Sugabaker PH, Macdonald JS, Gunderson LL « Colorectal cancerin : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg eds. Cancer, principles and practices of oncology. Philadelphia : JB Lippincott 1982 : 643 – 723.
- [24] Dionne L. « The pattern of blood-borne metastasis from carcinoma of rectum » *Cancer*1965 ; 18 : 775 -781.
- [25] Brown CE, Warren S. « Visceral metastasis from rectal carcinoma ». *Surg Gynecol obstet* 1938; 66: 611 - 621.
- [26] Isaacson PG, Spencer JD, Wright DH. «Classifying primary lymphomas ». *Lancet*. 1988; 2: 1148 - 1149.
- [27] Modlin IM, Sandor A « An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors » *Cancer* 1997; 79: 813-829.
- [28] Gouzi JL, Laigneau P, Delalande JP « Indications for right hemicolectomy in carcinoïd tumors of the appendix » *Surg Gyn Obstet* 1993 ; 176 : 543 – 547.
- [29] Modlin IM, Lye KD, Kidd M « A-decade analysis of 13715 carcinoid tumors» *Cancer* 2003 ; 97 : 934 - 959.
- [30] Brady MS, Kavolius JP, Quan SH « Ano-rectal melanoma. A 64 years experience at memorial Sloan-Kettering cancer center » *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 146 - 151
- [31] Slingluff CL, Vollmer RT, Seigler HF « Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients » *Surgery* 1990; 107: 1 -9.
- [32] Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, et al. «Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br. J. surg.* 2004; 91 : 1183 - 1187.
- [33] Weinstock MA «Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma » *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 174 – 178.
- [34] Ward MW, Ramano G, Nicholis RJ « the chirurgical treatment of anorectal malignant melanoma » *Br J Surg* 1986; 73: 68 – 69.
- [35] Faivre J, Bataillon P, Bedenne L, Boutron MC, Klepping C « L'apport d'un registre de polypes à un registre de cancers colorectaux » In : Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement des cancers dans les pays de langue latine. Lyon: IARC, 1985: 149 – 52.
- [36] Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, et al « Small flat adenoma of the large bowel with special reference to its clinic opathologic features » *Dis Colon Rectum* 1985 ; 28 : 847-851.
- [37] Kudo S, Kashida H, Tamura T. « Early colorectal cancer : flat or depressed type » *Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15 (suppl): D66 - D70.
- [38] Adachi M, Muto T, Okinaga K, Morioka Y « Clinicopathologic features of the flat adenoma » *Disc Colon Rectum*. 1991; 34: 782 - 787.
- [39] Muto T, Bussey HJ, Morson BC « The evolution of cancer of the colon and rectum » *Cancer* 1975; 36 : 2251 - 2270.
- [40] Bognel C, Grandjouan S « Les adénomes et autres polypes dysplasiques plans du côlon » *Gastroentérol Clini Biol* 1999 ; 23 : 837 - 851.
- [41] Jaramillo E, Watandab M, Slezak P, Rubio C. « Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high resolution videoendoscopy and chromoscopy » *Gastrointest endoscop* 1995 ; 42 : 114 - 22.
- [42] Langacre TA, Fengliio-Preiser CM « Mixed hyperplasic adenomatous polyps/serrated adenomas » *Am J Surg Pathol*. 1990 ; 14 : 524 - 37.
- [43] Heresbach D, Heresbach-Le Berre N, Carbinais S, Dieblod MD « Polypes du colôn : nouvelles entités lésionnelles, depistage et surveillance endoscopique » *Gastroenterol Clin Biol* 2003, 27 : 61 -72.
- [44] Piard F, Martin L, Chapusot C, Ponnelle T et Faivre J « Lésions planes précurseurs du cancer colorectal » *Encyc Méd Clin, gastro-entérologie*, 9-068-D-10, 2001, 8p.
- [45] Rembaken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshiba S, Charlmer DM, et al « Flat and depressed colonic neoplasms : a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK » *Lancet* 2000 ; 1211 - 4.
- [46] Takayama T, Katsuki S, Tatahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, et al « Aberrant crypt foci of the colon as percursors of adenoma and cancer » *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1277 - 84.

- [47] Kubota O, Kino I « Minute adenomas of the depressed type in familial adenomatous polyposis of the colon. A pathway to ordinary polypoid adenomas » *Cancer* 1993; 7 : 1159-1164.
- [48] Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P « Adenoma-carcinoma sequence or « de novo » carcinogenesis ? » *Cancer* 1992; 69: 883 - 888.
- [49] Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E « Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo » *Cancer* 1989 ; 64 : 1138 -1146.
- [50] Hermanek P, Carell LP « Early (microinvasive) colorectal carcinoma » *Int j Colorectal Dis* 1986; 1 : 79 – 84.
- [51] Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Ravanyi H, Penna C « Carcinogénèse colorectale : mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux » *J Chir* 2007, 144 N° 2 : 97 -105.
- [52] Bertario L, Russo A, Sala P, et al « Gentye and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis » *Int J Cancer* 2001 ; 2 : 633 -8.
- [53] Olschwang S ; Eisinger F « Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN » *Encycl Méd Chir. Gastro-énérologie*.-068-A-12.
- [54] Frebourg T, Mauillon J, Thomas J, Olschwang S. « Le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale ». *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 708 -714
- [55] Lièvre A, Laurent-Puig P « Mécanismes de la cancérogénèse colo-rectale : acquisitions récentes » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 143 – 150.
- [56] Bioge V, Malka D, Taïeb J, Pignon JP, Ducreux M « Cancer colorectal : altérations moléculaires pronostiques » *Gastroentero Clin Biol* 2004 ; 28 : 21-32.
- [57] World Cancer Research fund, American Institute for Cancer Research « Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective » Banta Book groups, Menasha USA 1997, 670 pages.
- [58] Michels KB, Giovannucci E, Joshipura K, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS et al. « Porspective sutdy of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers » *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1740-52.
- [59] Gerber M, Boutron-Ruault MC, Hercberg S, Ruboli E, Scalbert A, Siess M-H « Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre ». *Bull Cancer* 2002; 89 (3): 293-312.
- [60] How G, Benito E, Castellato R, Cornee J, Esteve J, Gallogher RP, et al « Dietary intake of fiber and decreased risk of the colon and rectum : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies » *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 1887 – 96.
- [61] Howe G, Aronson KJ, Benito E et al « The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 215 – 228.
- [62] Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, OlsenA, Tjonneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, et al « Meat, fish, and colorectal cancer risk. The european prospective investigation into cancer and nutrition». *J Natl Cancer inst* 2005; 15 : 906 -16.
- [63] Weinberg ED « Association of iron with colorectal cancer » *Biometals* 1994; 7: 211 - 216.
- [64] McGlynn KA, Buetow K .H, Goldstein R, Kelberman I « Iron related proteins and the risk of colonic neoplasia ». *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res* 1995; 36 Abestr. N° 1696.
- [65] Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bowwen P « Body iron stores and risk of colonic neoplasia » *J. Nat. Cancer Inst* 1994 ; 86 : 455 - 460.
- [66] Norat T, Lukanova A, Ferrari P, et al « Meat consumption and colorectal cancer risk : dose-reponse meta-analysis of epidemiological studies » *Int J Cancer* 2002 ; 98 : 241 – 256.
- [67] Freundenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G « Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum » *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 : 368 – 374.
- [68] Su LJ, Arab L « Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study » *Ann Epidemiol* 2001; 11 : 65 – 72.

- [69] Blount BC, Mack MM, Wehr CM, Mac Gregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al « Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage : implications for cancer and neuronal damage » *Proc Natl Acad Sci USA* 1997. 94: 3290 – 5.
- [70] Dianov GL, Timchenko TV, Sinitsina OI, Kuzminov AV, Medvedev OA, Salganik RI « Repair of uracil residues closely spaced of the opposite strands of plasmid DNA results in double-strand break and deletion formation » *Mol Gen GENET* 1991. 225: 448 – 5.
- [71] Frosst P, Blom HJ, Mitos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al « A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase » *Nat Genet* 1995 ; 10 : 111 – 3.
- [72] Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, et al « Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and colorectal hyperplasia » *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 : 427 – 33.
- [73] Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al « A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer » *Cancer Res* 1996 ; 56 : 4862 – 4.
- [74] Slattery ML, Patter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M « Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colorectal cancer » *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 513 - 8
- [75] Park KS, Mok JW, Kim JC « The 677 C>T mutation in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer risk » *Genet Test* 1999; 3: 233 – 6.
- [76] Houlston RS, Tomlinson IP « Polymorphisms and colorectal tumor risk » *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 282 – 301.
- [77] Kampman E, Giovannucci E, Van T Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ and Willet WC « Calcium, vitamin D dairy foods and the concurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies » *Am J Epidemiol* 1994 ; 139 : 16 – 29.
- [78] Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duynhoven FJB, et al « Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations : a nested case-control study » *Br Med J* 2010 ; 340 : b 5500 : doi10. 1136/bmj b5500.
- [79] Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al « Dairy foods, Calcium, and colorectal cancer : a pooled analysis of 10 cohort studies » *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1015 – 22.
- [80] Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al « Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer » *N Engl J Med* 2006; 354 : 684 -96.
- [81] Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al « Physical activity, obesity, and risk for colon cancer adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7 : 253 – 263.
- [82] Giovannucci E, Ascherio, A, Rimm EB, et al « Physical activity, obesity, and risk for colon cancer adenoma in men » *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 327 – 334.
- [83] Slattery ML, Caan BJ, Potter JD et al « Dietary energy sources and colon cancer risk » *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 199 – 210.
- [84] Steinmetz J, Spyckerelle Y, Guéguen R, Dupré C « Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux » *Presse Médicale* 2007 ; 36 : 1174 – 82.
- [85] Boutron MC, Faivre J, Dop MC et al « Tobacco, alcohol and colorectal tumors: a multistep process » *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1038 – 1046.
- [86] Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al « A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer US women » *J Natl Cancer Inst* 1994; 2: 192 -9.
- [87] Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ et al « A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men » *J Natl Cancer Inst* 1994; 2: 183 – 91.
- [88] Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al « Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy » *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977 - 1981
- [89] Kune GA, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenbeger R, et al « Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne colorectal cancer study » *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 938 – 946.

- [90] Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusashi H, Watanabe H. « Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy » *Gastrointest Endosc* 1996 ; 829-834.
- [91] Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Alkawas FH, et al « High-resolution chromoendoscopy for the of diagnosis diminutive colon polyps : implications for colon cancer screening » *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1253 - 8
- [92] Tagashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa k « Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel » *Dis Colon Rectum* 1999 ; 42 : 1602 – 8.
- [93] Wang JY, Tang R, Chang JM, « Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer » *Dis Colon Rectum* 1994 ; 37 : 272 – 7.
- [94] El Mouaaouy A, Narhun M, Beker HD «Diagnosis of liver metastases from malignant gastrointestinal neoplasms: results of pre – and intra-operative ultrasound examination » *Surg Endosc* 1991 ; 5 : 209 – 213.
- [95] Chen JC, Sung JL, Chen D, et al « Sonography of small hepatic tumors using high resolution linear-array real time instruments » *Radiology* 1984 ; 150 : 797 – 802.
- [96] Lefor AT, Hughes KS, Shiloni E, Steinberg SM, Vetto JT, Papa MZ et al. « Intra-abdominal extrahepatic disease in patients with colorectal hepatic metastases » *Dis Colon Rectum* 1988 ; 31 : 100 – 103.
- [97] Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. « A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177 - 1189.
- [98] Hildebrandh U, Feiffel G. « Preoperative staging of rectal cancer by intra-rectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985 ; 28 : 42 - 46.
- [99] Knaebel HP, Koch M, Feize T, Benner A, Kienle P « Diagnostics of rectal cancer : endorectal ultrasound. Recent result» *Cancer Res* 2005; 165: 46 – 57.
- [100] Knaebel HP, Koch M, Feize T, Benner A, Kienle P « Diagnostics of rectal cancer: endorectal ultrasound » *Recent Results Cancer Res* 2005; 165 : 46 – 57.
- [101] Herzog U, Von Flue M, Tondelh P, Schuppisser JP « How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer ? » *Dis Colon Rectum* 199 ; 36 : 127 – 34.
- [102] Tsuruta O, Kawano H, Fujita M, Tsuji Y, Miyazaki S, Fujisaki K et al « Usefulness of the high-frequency ultrasound probe in pretherapeutic staging of superficial-type colorectal tumors » *Int J oncol* 1998 ; 13 : 677 – 84.
- [103] Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT « Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging » *Br J Surg* 2003 ; 90 : 355 – 64.
- [104] Bisset IP, Fernando CC, Hough DM, et al « Identification of the fascia propria by magnetic resonance to preoperative assessment of rectal cancer » *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 259 – 65.
- [105] Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al « Morphologic predictors of lymph nodes status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopronostic comparison » *Radiology* 2003 ; 227 : 371 -7.
- [106] Leung KL, Kowk SPY, Lam SCW, et al « Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial » *Lancet* 2004; 363: 1187-92.
- [107] the COST group «A comparison of laparoscopically-assisted and open colectomy for cancer » *New Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
- [108] The COLOR group « Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer : short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 477-84.
- [109] Guillou PJ, Quike P, Thorpe H, et al. « Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial) : multicentre, randomised controlled trial for the MRC CLASSIC trial group » *Lancet* 2005 ; 365 : 1718-26.
- [110] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. « Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial » *Lancet* 2002; 359 : 2224-9.

- [111] Panis Y « Le traitement laparoscopique est validé pour le cancer du côlon...mais pas encore pour le cancer du rectum » *Colon Rectum* 2007 ; 1 : 204 – 208.
- [112] Lelong B, Moutardier V, Delpero J-R. « Prise en charge des tumeurs primitives colo-rectales » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 155-166.
- [113] P Lasser « généralités sur la chirurgie d'exérèse des cancers coliques. Problèmes techniques généraux et stratégie thérapeutique » *EMC 2006. Techniques chirurgicales appareil digestif* ; 40- 555.
- [114] Malafosse M, Goujard F, Gallot D, Sezeur A. « Traitement des occlusions aiguës par cancer du côlon gauche » *Chirurgie* 1989 ; 115 (suppl 2) : 123-126.
- [115] Brachet D, Lermite E, Mucci-Hennekinne S, Arnard JP « Cancers du côlon en occlusion » *Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales. Appareil digestif* ; 40 – 575.
- [116] Anonymous. « The SCOTIA study group. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic resection following intraoperative irrigation » *Br J Surg* 1995; 82 : 1622-1627.
- [117] Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth G « Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis prognostic factors in 201 patient » *Ann Surg* 2002 ; 235 : 217 - 25.
- [118] Moertel CG, Fleming TR, Mcdonald JS, et al. « Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma » *N Engl J Med* 1990; 322 : 399-401.
- [119]
- [120] Ychon M, Raoul JL, Douillard JY, et al. « A phase III trial of LV5-FU2 + CPT11 vs LV5-FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer » (FNLCC Accord 002/FFCD 9802). *J Clin Oncol* 2005; 23 (suppl 16s) : 24s (abstr 3502).
- [121] Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. « Randomized phase III trial comparing infused-irinotecan/5-fluorouracil (5FU/folonic acid (IF) vs 5FU/AF (F) in stage III colon cancer patients » (Petacc-3 ; V 307. *J Clin Oncol* 2005; 23 (suppl 16s) ; 3s (abstr8).
- [122] Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. « capecitabine as adjuvant traetment for stage III colon cancer » *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2696 -704.
- [123] Impact B2 investigators. « Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer » *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1356-63.
- [124] Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. « Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much ? » *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1797 – 806.
- [125] Gray RJ, Barnwelle J, Hills R, et al. «Quasar: a randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients » *Proct Am Clin Oncol* 2004; 24 : 245s (abstra 3501).
- [126] Rosine Guimbaud « Prise en charge des cancers colorectaux métastatiques » *La revue du praticien* 2004 ; 54 : 167 – 175.
- [127] Panis Y, Fagniez P-L « Chirurgie des cancers colo-rectaux évolués » *La Revue du Praticien* 1997 ; 47 : S17 - S21.
- [128] Conroy T, Stines J « Diagonstic des récidives locales et des métastases des cancers colorectaux » *La revue du Praticien* 1997 ; 47 : S7 – S13.
- [129] Nordlinger B, al « Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scring system of improve case selection. based of 1568 patients » *Association française de cancérologie. Cancer* 1996 ; 77 : 1254 – 62.
- [130] Bismuth H, Adam R, Levi F et al « Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy » *Ann Surg* 1996 ; 224 : 509 – 520.
- [131] Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al « Long term survival patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusioinnal chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatine and surgery » *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 663 – 669.
- [132] Sipperstein AE, Berber E, Ballem N et Parikh RT « Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10 year experience » *Ann Surg* 2007; 246(4): 559 – 567.

- [133] Berber E, Pelley R et Siperstein AE « Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study of 82 lesions » *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(1) : 1359-8 – 1364.
- [134] Pawlik TM, Abdallah EK, Elis LM, Vauthey JN, et Curely SA « Debunking dogma : surgery for four or more colorectal liver metastases is justified » *J Gastrointest Surg* 2006 ; 10 (2) : 240 – 248.
- [135] Blichik AJ, Wood FT, Allegra D, et al « cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms » *Arch Surg* 2000 ; 135 :657-62.
- [136] Pearson AS, Izzo F, Fliming RY, et al « Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies » *Am J Surg* 1999 ; 178 :592 – 9.
- [137] Sugarbaker PH « Intrapéritonéal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis » *Semin Surg Oncol* 1998 ; 14 : 254-61.
- [138] Elias D, Raynard B, Frakhondeh F, Goéré D, Rouquié D, Ciuchendea R, Pocard M, Ducreux M. « Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Long term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery » *Gastroenterol Clin Bio* 2006 ; 30 : 1200-4.
- [139] Bernier A, Simard M « Le traitement du cancer colorectal métastatique 1 » *Pharmactuel* 2007. Vol 40 N° 3 : 138 – 146.
- [140] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karazek P, et col « Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer : multicentre randomised trial » *Lancet* 2000 ; 355 : 1041-7.
- [141] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et coll « Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer » *N Eng J Med* 2000 ; 43 : 905 – 14.
- [142] De Garmont A, Figer A, Seymour M, Homerm M, Hmissi A, Cassidy J, et col « Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer » *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2938 – 47.
- [143] Golberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et col « A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combination in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer » *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 23 – 30.
- [144] Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesch M, Gebbia N, et col « FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study » *J Clin Oncol* 2004 ; 22 :1209 – 14.
- [145] Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al « Optimox 1 : a randomized study of Folfox4 or Folfox7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer. A Gercor study » *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
- [146] Ychou M, Conroy T, Seitz JF et al « An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination : oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors » *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 481 – 489.
- [147] Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD « Neo-adjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary » *Br J Surg* 2006 ; 93 : 872 – 878.
- [148] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al « Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest » *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1670-6.
- [149] 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.
- [150] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al « High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer : Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 » *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : (16S) : 2.

- [151] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiner H, Santoro A et coll « Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer » *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-45.
- [152] Lang I, Zaluski J, Changchien CR, Makhson A, Pinter T, D'Haens G, et al « Cetuximab with irinotecan in first-line treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR)-expression metastatic colorectal cancer (mCRC) : Preliminary safety results (CRYSTAL). *J Clin Oncol* 2006 ; 24(18S) : 3555.
- [153] Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Walder S, Hoff P, Kemeny N « Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan vs cetuximab/bevacizumab in irinotecan refractory colorectal cancer » *J Clin Oncol* 2005 ; 23(suppl 16) : 3508.
- [154] Heald R « Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a scandinavian consensus » *Br J Surg*, 1995 ; 82 : 1297 – 1299.
- [155] Williams NS, Dixon MF, Johnston D « Reappraisal of the 5-centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum : a study of distal intramural spread and of patients survival » *Br J Surg* 1983 ; 70 : 150 – 153.
- [156] 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.
- [157] Siproudhis L, Panis Y, Bigard M-A « Traitement du cancer du rectum » *Traité des maladies de l'an us et du rectum* : 249 – 266. Édition MASSON 2006.
- [158] Pocard M, Zinzindohue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E « A prospective study of sexual and urinary function before and after mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer » *Surgery* 2002 ; 131 : 368 – 372.
- [159] Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW « Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery » *Br J Surg* 2001 ; 88 : 1501 – 1505.
- [160] Rullier E, Zerbib F, Laurent C, et al « Intersphincter resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer » *Dis Colon Rectum* 1999 ; 42 : 1168 - 1175
- [161] Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ « Function of the distal rectum after low anterior resection of cancer » *Br J Surg* 1992; 79 : 114 – 6.
- [162] Williams N, Seow-Choen F « Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anal anastomosis » *Br J Surg* 1998; 85 : 1029 – 1035.
- [163] Hallböök O, Pahlma L, Krog M, Wexner SD, Sjödahl R « Randomized comparison of straight anastomosis and J pouch anastomosis after low anterior resection » *Ann Surg* 1996 ; 224 : 58 – 65.
- [164] Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M « Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer » *Br J Surg* 1998 ; 85 : 355 – 358.
- [165] Mander BJ, Abercrombie JF, George BD, Williams NS « The electrically stimulated gracilis neosphincter incorporated as part of total anorectal reconstruction after abdominoperineal excision of the rectum » *Ann Surg* 1996; 224: 702 – 11.
- [166] Rullier E, Zerbib F, Laurent C et al « Morbidity and functional outcome after double dynamic graciloplasty for anorectal reconstruction » *Br J Surg* 2000; 87 : 909 – 13.
- [167] Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G « Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer » *Gastroenterol Clin Bio* 2005 ; 29 : 509-514.
- [168] Chakravarti A, Compton CC, Shellito PC, Wood WC, Landry J, Machuta SR, et al « Long-term follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation » *Ann Surg* 1999 ; 230 : 49 – 54.
- [169] Gouillat C, de Calan L « Traitements locaux des cancers du rectum » *Encycl méd Chir* 2004. Techniques chirurgicales, appareil digestif 40-665.
- [170] « Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 ». Société Française de Radiothérapie Oncologique. 56/362.
- [171] Garcia-Aguilar J, De Anda EH, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA « A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and



improved survival in rectal cancer patients treated mesorectal excision » *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46 : 298 – 304.

[172] Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al « Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 » *J Clin Oncol* 2006 ; 24 :4620 – 4625.

[173] Bosset JF, Collette L, Calais G et al « Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer » *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1114 – 1123.

[174] Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J « Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population » *Br J Surg* 2006 ; 93 : 1115-2.

[175] Sing GK, Miller BA, Hankey BF « Changing area socioeconomic patterns in US cancer mortality, 1950-1998 : Part II--Lung and colorectal cancers » *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 916-25.

[176] Sing G, Miller B, Hankey B, Edwards B « Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975-1999 » Bethesda, MD : National Cancer Institute. NIH publication 2003, No. 03-5417.

[177] Pollok AM, Vickers N « Deprivation and emergency admissions for cancers of colorectum, lung, and breast in south east England : ecological study » *BMJ* 1998 ; 317 : 245 -52.

[178] Li R, Serdula M, Bland S, Mokdad A, Bowman B, Nelson D « Trends in fruit and vegetable consumption among adults in 16 US states : Behavioral Risk Factor Surveillance System 1990 -1996 » *Am J Public Health* 2000 ; 90 : 777-81.

[179] Krebs-Smith SM, Kantor LS « Choose a variety of fruits and vegetables daily : understanding the complexities » *J Nutr* 2001 ; 131 :487S-501S.

[180] Huguier M, Rey C, Chastang C, Houry S, Lacaine F « Le pronostic des cancers colorectaux opérés ; apport d'une analyse multifactorielle » *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ; 13 : 463-8.

[181] Surgery for colorectal cancer in elderly patients : a systematic review » Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2003 ; 356 : 968 – 74.

[182] Arnaud JP, Schloegel M, Ollier JC, Adloff M « Colorectal cancer in patients over 80 years of age » *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 896 – 6.

[183] Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz DL « survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978 – 1989 » EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 2176-83.

[184] Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J « Colon cancer in France : evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002 ; 51 : 60-4.

[185] Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Shimizu Y, et al « Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum » *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46(2) : 160 – 7.

[186] Newland RC, Dent OF, Lyttle NB, Chapuis PH, Bokey EL « Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases » *Cancer* 1994 ; 73 : 2076 – 82

[187] Hakama M, Karjalainen S, Hakulinen T « Outcome-based equity in the treatment of colon cancer patients in Finland » *Int J Technol Assess* 1989 ; 5 : 619 – 30.

[188] Griffin MR, et al « Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum » *cancer* 1987 ; 60 : 2318-17.

[189] Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen « A postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon » *Dis Colon Rectum* 1985 ; 28 :333 – 5.

[190] Fielding LP, Philips RK, Fry JS, Hittinger R « Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer » *Lancet* 1986 ; 18 : 904-6.

[191] Glenn F, McSherry CK « Obstruction and perforation in colorectal cancer » *Ann Surg* 1971; 173 :983 -992.

[192] McArdle GS, Hole DJ « Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer » *Br J Surg* 2004 ; 91 : 610-7.

[193] Lasser PH « Traitements locaux du cancer du rectum » *J Chir* 1996 ; 133 : 23 - 26.

[194] Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J « Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes » *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : 456 – 61.

- [195] Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al « A multivariate analysis of clinical and pathological variable in prognosis after resection of large bowel cancer » *Br J surg* 1985 ; 72 : 698 – 702.
- [196] Wang JY, TangR, Chiang JM « Value of carcinoembryonic antigen the management of colorectal cancer » *Dis Colon Rectum* 1994 ; 92 : 272 – 277.
- [197] Harrisson LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM « Prospective carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients : a multivariate analysis of 572 patients » *J Am Coll Surg* 1997 ; 185 : 55 – 59.
- [198] Armitage N, Ballantyne K, Evans D, Clarke P, Sheffield J, Hardcastle J « The influence of tumour cellDNA content on survival in colorectal cancer : a detailed analysis » *Br J Cancer* 1990 ; 62 : 852 – 6.
- [199] Dean P, Vernava A « Flow cytometric analysis of DNA content in colorectal carcinoma » *Dis Colon Rectum* 1992 ; 35 : 95 – 102.
- [200] Bosari S, Lee A, Weley B, Heatley G, Silverman M « Flow cytometry and image analyses of colorectal adenocarcinomas : a comparative study with clinical correlations » *Am J clin Pathol* 1993 ; 99 : 187 – 94.
- [201] Lanza G, Gafa R, Santani A, Maestrasi I, Dubini A, Gilli G et al « Prognosis significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma. A prospective flow cytometric study » *Cancer* 1998 ; 82 : 49 – 59.
- [202] Auvinen A, Isola J, Visakorpi T, Koivula T, Virtanen S, Hakama M « Overexpression of p53 and long-term survival in colon carcinoma » *Br J Cancer* 1994 ; 70 : 293 – 6.
- [203] Zhang H « Evaluation of four antibodies in detecting p53 protein for predicting clinicopathological and prognostic significance in colorectal adenocarcinome » *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 4126 – 32.
- [204] Gang O, Ahnen D, Fenoglio-Preiser C, Loll L, Bunn P, Feigl P « K-ras mutation and p53 overexpression but not ploidy status predict the clinical behavior of colon cancer » *Gastroenterology* 1996 ; 110 : A516.
- [205] Grewal H, Guillem J, Klimstra D, Cohen A « p53 nuclear overexpression may not be an independent prognostic marker in early colorectal cancer » *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 1176 – 81.
- [206] Ahnen D, Feigl P, Quan G, Fenoglio-Preiser VC, Iovato L, Bunn P et al « Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer : a Southwest oncology group study » *Cancer Res* 1998 ; 58 : 1149-58.
- [207] Tollemar R, Van Krieken J, van Slooten H, Bruinvels D, Nelemans K, van den Broek L et al « Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 in colorectal carcinoma : no evidence for prognostic significance » *Br J Cancer* 1998 ; 77.
- [208] Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al « Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer » *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 69 – 77.
- [209] Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Bugart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, et al « Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancer » *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1295 – 303.
- [210] Elsaleh H, Powell B, Sootraporncha P, Joseph D, Gorla F, Spry N et al « p53 gene mutations, microsatellite instability and adjuvant chemotherapy : impact on survival of 388 patients with Dukes' C colon carcinoma » *Oncoology* 2000 ; 58 : 52 – 9.
- [211] Lukish JR, Muro K, De Nobile J, Kutz R, Williams J, Cruess DF, et al « Prognostic significance of DNA replications errors in young patients with colorectal cancer » *Ann Surg* 1998 ; 227 : 51-6.
- [212] Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Collman LW, Leppert M et al « Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level » *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 917 – 23.
- [213] Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B « Associations of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer » *Lancet* 2000 ; 355 : 1745 – 50.
- [214] Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H « Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy » *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 921 – 8.

- [215] Schibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M « Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation » *Nat Genet* 1994 ; 273-81.
- [216] Esteller M, Ganzalez S, Risques RA, Marcuello E, Mangues R, Germa JR et al « K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer » *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 299-304.
- [217] Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al « Kristen ras mutations in patients with colorectal cancer multicenter : the RASCAL II study » *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 692-6.
- [218] Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA « Kristen ras mutations in patients with colorectal cancer multicenter (RASCAL study) » *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 675 – 84.
- [219] Lee JC, Wang ST, Lai MD, Lin YJ, Yang HB « K-ras gene mutation is a useful predictor of the survival of early stage colorectal cancers » *Anticancer Res* 1996 ; 3839-44.
- [220] Benhattar J, Losi L, Chaubert P, Givel JC, Costa J « Prognostic significance of K-ras mutations in colorectal carcinoma » *Gastroenterolgy* 1993 ; 104 : 1044-8.
- [221] Bouzourene H, Gervaz P, Cerottini JP, Benhattar J, Chaubert P, Saraga E et al « p35 and Ki-ras as prognostic factors for Dukes 'stage B colorectal cancer » *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 1008 – 15.
- [222] Bleeker WA, Hayes VM, Karrenbled A, Hofstra RM, Hermans J, Buys CC, et al « Impact of Kras and IP53 mutations on survival in patients with left-and right-sided Dukes' C colon cancer » *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2953 – 7.
- [223] Markowitz S, Hines JD, Lutterbangh J, Myeroff L, Mackay W Gordon N, et al « Mutant K-ras oncogenes in colon cancers do not predict patient's chemotherapy response of survival » *Clin Cancer Res* 1995 ; 1 : 441 – 5.
- [224] Andreyev HJ, Tilsed JV, Cunningham D, Sampson SA, Norman AR, Schneider HJ, et al « Kras mutations in patients with early colorectal cancers » *Gut* 1997 ; 41 : 323 – 9.
- [225] Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J « The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer » *Am J Surg* 1998 ; 175 : 198-202.
- [226] Jonhston P, Fisher E, Rockette H, Fisher B, Wolmark N, Drake J, et al « The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with retal cancer » *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2640 – 7.
- [227] Leichman L, Lenz H, Leichman C, Groshen S, Danenberg K, Baranda J, et al « Quantitation of intra tumoral thymidylate synthase expression predicts for resistance to protracted infusion of 5-fluorouracil and weekly leucovorin in disseminated colorectal cancers : preliminary report from an ongoing trial » *Eur J Cancer* 1995 ; 31 : 1306 – 10.
- [228] Petres G, van der Wilt C, van Groeningen C, Smid K, Meijer S, Pinedo H « Thymidilate synthase inhibition after administration of fluorouracil with or without leucovorin in colon cancer patients : implication for treatment with fluorouracil » *J Clin Biol* 1994 ; 12 : 2035-42.
- [229] Rougier p, Clavero-Fabri MC, Mitry E « Prise en charge globale des patients atteints de cancers colo-rectaux » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 177 – 183.
- [230] Dorval E « Le dépistage du cancer colorectal. État des lieux et perspectives » Édition Springer 2006.
- [231] Launoy G, Simith TC, Duffy SW, Bouvier V « Colorectal cancer mass-screening : estimation of faecal blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time » *Int J Cancer* 1997 ; 73 : 220 – 4.
- [232] Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O « Analysis of screening data : colorectal cancer » *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : 1172 – 81.
- [233] Bertario L, Spinelli P, Gennari L et al « Sensitivity of Hemocult test for large bowel cancer in high-risk sbjects » *Dig Dis Sci* 1988 ; 33 : 609 – 13.
- [234] Macrae FA, St John DJ « Relationship between paterns of bleeding and hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers of adenomas » *Gastroenterology* 1982 ; 82 : 891 – 8.
- [235] Ransohoff DF, Lang CA « Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test : a background paper » *American College of Physicians Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 811 – 22.
- [236] Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al « Reducting mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study » *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1365 – 71.

- [237] Kewenter J, Bjork S, Haglund E et al « Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects » *Cancer* 1988 ; 62 : 645 – 51.
- [238] Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al « Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult- blood test » *Lancet* 1996 ; 348 : 1467 – 71.
- [239] Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C « A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing : results after 13 years and seven biennial screening rounds » *Gut* 2002 ; 50 : 29 – 32.
- [240] Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MEH et al « Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer » *Lancet* 1996 ; 348 : 1472 – 77.
- [241] Scholefield JH, Moss S, Sufi F et al « Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer : results from a randomised controlled trial » *Gut* 2002 ; 50 : 840 – 844.
- [242] Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al « Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study » *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1674 – 80.
- [243] Towler BP, Irwig L, Glasziou P et al « Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Heoccut (Cochrane Review). In 2003 : The Cochrane library, Issue 1. Oxford : Update software.
- [244] Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. « A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult » *Br Med J* 1998 ; 317 : 1603 – 7.
- [245] Boutron- Ruault M-C, Laurant-Puig P « Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal » *Gastroentérologie* chapitre 47. Édition Masson 2005. 538 – 550.
- [246] Boutron Ruault MC, Laurant Puig P\_« Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal » *Traité de gastro-entérologie*. Deuxième édition Flammarion. 2005 : 538 – 550.
- [247] Barth X, Leclercq T « Cancer du côlon » *La Revue du Praticien* 1997 ; 47 : 1575 – 1581.
- [248] Cerbelaud C, Chouillet AM, Molinie F, Auffert N, Bouvier AM, Lambrail P « Pratique de prise en charge du cancer du côlon en Loire Atlantique en l'année 2000 » *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2008 ; volume 56. Issue 5, suppl 1, page 298.
- [249] Pr Gainan A « Cancer du rectum »
- [250] Tebra Merad S, Harrabi I, Beljouza S, Chaouache k, Bouaouina N « Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : à propos de 165 cas ». *Annales de Chirurgie* 2006. ; volume 131 : 104 – 111.
- [251] O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY « Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults » *Am Surg* 2003 ; 69 (10) : 866 – 72.
- [252] Steele GD « The national cancer data base report on colo-rectal cancer » *Cancer* 1994 ; 74 : 1979-89
- [253] Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E « Colorectal cancer in young patients : characteristics and outcome » *Tohoku j Exp Med* 2003 ; 199 (2) : 85-93.
- [254] Abou-Zied AA, Khafagy W, Marzouk DM, Alaa A, Mostapha I, Ela MA « Colorectal cancer in Egypt » *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 (9) : 1255 – 60.
- [255] Philippe Rougier « Cancers du côlon et du rectum : Mieux les dépister et mieux les traités » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 133 – 142.
- [256] Abid I, Ali Benamara F, Bouaza A, Lachouri A « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas » *Santé Maghreb. Com.*
- [257] Lelong B, Moutardier V, Delpero J-R « Prise en charge des tumeurs primitives colo-rectales » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 155 – 166.
- [258] Spread C, Berkel H, Jewell L, et al “Colon carcinoid tumors. A population-based study” *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 482 – 491K.
- [259] Bouyry M, Rambaud J-C « Tumeurs intestinales » *Traité de Médecine*, 4<sup>ème</sup> édition Flammarion Médecine-Science 2004. Chapitre 375 : 1439 -1443.
- [260] Lambert R « Épidémiologie du cancer colorectal » *Cancerodigest* 2009 ; Vol 1 N° 1 :2 -6.
- [261] Harmanek P, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH « In : TNM. A commentary on uniform use » Berlin : Springer – Verlag ; 1993.

- [262] Tuech J-J, Le Pessot F, Michel P, « Ganglion sentinelle dans le cancer colorectal : outil multifonction ou chaînon manquant ? » *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 279 – 280.
- [263] Tuech J-J, Regenet N, Ollier J-C, Rodier J-F « Le ganglion sentinelle dans les cancers du côlon et du rectum » *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 204 – 211.
- [264] Lasser PH, Mankarios H, Elias D et al. « Étude pronostique uni et multi-factorielle de 400 adénocarcinomes rectaux réséqués » *J Chi* 1993 ; 130 : 57-65.
- [265] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS « Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection : histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision » *Lancet* 1986 ; 138 : 996 – 999.
- [266] Grinnell RS « Lymphatic metastases of carcinoma of colon and rectum » *Ann Surg* 1950 ; 131 : 494 – 506.
- [267] Sugarbaker PH, Mac Donald JS, Gunderson LL « Colorectal cancer in : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer, principles and practice of oncology* Philadelphia : JB Lippincott, 1982 : 643 – 723.
- [268] Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. « Colorectal cancer screening clinical guidelines and rationale » *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 594 -642.
- [269] Faivre J, Boutron MC, Bataillon P « Epidemiology of adenoma : clinical data. In : Faivre J, Hill MJ eds. *Causation and prevention of colorectal cancer* » Amsterdam : Excerpta medica 1987 : 29 -31.
- [270] Gerber M, Bouton-Ruault MC, Hercberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess M-H « Actualités en cancérologie : fruits légumes et cancers une synthèse du réseau Nacre » *Bull Cancer* 2002 ; 89 (3) : 293 – 312.
- [271] Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, et al « Meat, fish, and colorectal cancer risk » The European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 15 : 906 – 16.
- [272] Abid L et L. « Prise en charge du cancer colorectal en Algérie. A propos d'une série 2249 cas répertoriés pendant la période 1994 – 2003 dans 16 services de chirurgie algériens » 4<sup>ème</sup> journées de cancérologie de Constantine 15 -16 octobre 2008.
- [273] Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, Mestiri H, Khalfallah MT, Mazabi SR « Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas » *Annales de chirurgie* 2006 ; 131 : 104 -111.
- [274] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Public-Use, CD-ROM (1973 – 1997), *National Cancer statistics Branch*, released April 2000, based on the August 1999 submission.
- [275] Bouvier A-M « Dépistage organisé du cancer colorectal en France » *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)* 2009 ; Institut de veille sanitaire ; N° 2-3
- [276] Chiang JM, Chen MC, Changchien CR et al. « Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be distinct patient group » *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46(7) : 904 – 10.
- [277] Miniradi AJ jr, Sittig KM, Zibari GB, McDonald JC « colorectal cancer in the young patient » *Am Surg* 1998 ; 64 (9) : 849-53.
- [278] O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY « Do young colon cancer patients have worse outcomes ? » *World J Surg* 2004 ; 28 (6) : 558-62.
- [279] Quah HM, Joseph R, Schrag D et al. « Young age influences treatment but not outcome of colon cancer » *Ann Surg Oncol* 2007 ; 10 : 2759- 65.
- [280] Umpleby HC, Bristol JB, Ranier JB, Williamson RCN « Survival of 727 patients with simple carcinoma of the large bowel » *Dis Colon Rectum* 1984 ; 27 : 803-10.
- [281] Jass JR, Atkin WS, Cusick J, et al. « The grading of rectal cancer : historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases » *Histopathology* 1986 ; 10 : 437-59
- [282] Bader JP, Faivre J, Hillon P, et al. « Cancers colorectaux. In : *Cancers digestifs*. Ed Zeitoun. Flammarion. Médecine-Science ; 1987. P.135-90.
- [283] Varty PP, Linehan IP, Boulos PB « Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer » *Br J Surg* 1994 ; 81 : 915-8.

- [284] McDermott FT, Hugues ESR, Pihl E, Milne BJ, Price AB « Comparative results of surgical management of the colon and rectum : a series of 1939 patients managed by one surgeon » *Br J Surg* 1998 ; 68 : 850-5.
- [285] Lefor AT, Hughes KS, Shiloni E, Steinberg SM, Vetto JT, Papa MZ et al. « Intra-abdominal extrahepatic disease in patients with colorectal hepatic metastases » *Dis Colon Rectum* 1988 ; 31 : 100 – 103.
- [286] Cedermark B, Johansson H, Rutqvist L, et al « The Stockholm 1 trial of prospective short term radiothérapie in operable rectal carcinoma : a prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995 ; 75 : 2269 – 2275.
- [287] Goldberg PA, Nicholis RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE « Long-term results of a randomized trial of short course low dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer : reduction in local treatment failure » *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 1602 – 1606.
- [288] Stockholm colo-rectal cancer study group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal cancer » *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 423 – 430.
- [289] Swedish rectal cancer trial « Improved survival with preoperative radiotherapy, in resectable rectal cancer » *N Engl Med* 1997 ; 336 : 980 – 987.
- [290] Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) « 2 jours d'endoscopie en France. Résultats de l'enquête 2006 » *La lettre de la SFED* 2007. Vol 37 - N°3 : 256 – 269.
- [291] Penna C, Nordlinger B « Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux » *Encycl Méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068-A-15, 1996, 10 p.
- [292] Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF « Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma » *Br J Surg* 1984 ; 71 : 941 – 943.
- [293] Bouhier K, Maurel D, Lefevre H, Bouin M, Arsène D, Launoy G « Changing practices for diagnosis and treatment of colorectal cancer in Calvados : 1990 – 1999 » *Gastroentéro Clin Biol* 2004.
- [294] Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin P, Tiffin NJ, Parsons WJ et al « The modern abdominoperineal excision : the next challenge after total mesorectal excision » *Ann Surg* 2005 ; 242 : 74 – 82.
- [295] Mac Farlane JK, Ryall RD, Heald RJ « Mesorectal excision for rectal cancer » *Lancet* 1993 ; 341 : 457 – 60.
- [296] Pocard M, Zinzindohue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E « A prospective study of sexual and urinary function before and after mesorectal excision with autonomie nerve preservation for rectal cancer » *Surgery* 2002 ; 131 : 368 – 372.
- [297] Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW « Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery » *Br J Surg* 2001 ; 88 : 1501 – 1505.
- [298] Porter GA, Soskolne CI, Yakimets WW, Newman SC « Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer » *Ann Surg* 1998 ; 227 : 157 – 67.
- [299] Pahlman L, Glimelius B « Per or post operative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma » *Ann Surg* 1990 ; 211 : 187 – 195.
- [300] Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, Binquet C, Bouvier AM, Bedenne L, et al « Patterns of surveillance practices after curative surgery for colorectal cancer in french population » *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 1890 -9.
- [301] Registre des cancers de la wilaya de Sétif 2001 – 2005.
- [302] Midoun N, Mokhtari L. Registre du cancer d'Oran. 12ème rapport. 2003.
- [303] Registre des cancers de la region du grand Casablanca (Maroc) 2004.
- [304] Registre général des cancers de Lille et sa region (France).
- [305] Cancer incidence and mortality in New Jersey 2002 – 2004.



