

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURS ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine 1
Faculté des Science de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie
Filière: Biologie Animale
Spécialité: Génétique Moléculaire**

Intitulé:

Les formes anatomopathologiques du cancer colorectal

Présentée et soutenu par:

Le: 30/06/2014

- ✓ M^{elle} CHEBBAH Roukya
- ✓ M^{me} DAARA Fatima
- ✓ M^{elle} SEGHIRI Iman

Jury d'évaluation:

- **Président du jury: Pr Satta.D .** **Pr. Université Constantine I**
- **Rapporteur: Dr Beddar.L.** **Pr. Université Constantine III**
- **Examineurs: Mme Bouchar Zaida.H** **MA. Université Constantine I**

Année universitaire : 2013/2014

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURS ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Constantine 1
Faculté des Science de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie
Filière: Biologie Animale
Spécialité: Génétique Moléculaire**

Intitulé:

Les formes anatomopathologiques du cancer colorectal

Présentée et soutenu par:

Le: 30/06/2014

- ✓ M^{elle} CHEBBAH Roukya
- ✓ M^{me} DAARA Fatima
- ✓ M^{elle} SEGHIRI Iman

Jury d'évaluation:

- **Président du jury: Pr Satta.D .** **Pr. Université Constantine I**
- **Rapporteur: Dr Beddar.L.** **Pr. Université Constantine III**
- **Examineurs: Mme Bouchar Zaida.H** **MA. Université Constantine I**

Année universitaire : 2013/2014

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à Allah le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de bien ce travail.

Nos premiers remerciements iront à notre rapporteur Dr BEDDAR, L, qui nous a conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité sa patience et ses remarques avisées.

Aux membres du jury : Mme Satta, D, professeur de l'université Constantine et Mme Ziada Bouchar .H, Maître assistante de l'université Constantine qui m'ont fait l'honneur de leur présence et d'avoir sacrifié leur temps pour juger ce travail.

Nous remercions très sincèrement Mr Saoudi. B ,Mme Nécib et Mme Klibet F et ceux et celles qui nous aidé de près au de loin de ce modeste mémoire.

*Iman
Fatima
Roukya*

Sommaire

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

I. Introduction.....1

II.PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Les rappels

1. Rappel anatomique du colon2

2. Rappel histologique du colon.....3

3. La physiologie du colon.....4

Chapitre II : Le cancer colorectal

1. Définition.....5

2. Epidémiologie.....5

2.1. Dans le monde5

2.2. En France.....5

2.3. En Algérie.....6

3. Etiologies et facteurs de risque.....6

4. clinique.....7

5. Le diagnostic.....8

6. Le traitement.....8

Chapitre III :Cancérogénèse génétique

1.Carcinogénèse.....10

1.1.Définition.....	10
1.2. Les différentes étapes de la carcinogénèse.....	10
2. Histoire naturelle du CCR.....	11
3. Les gènes impliqués dans le cancer.....	12
3.1.Lesproto- oncogène.....	12
3.2. Les gènes supresseurs de tumeur.....	12
3.3. Les gènes de maintien de l'intégrité.....	12
4.Mécanismes moléculaire de la carcinogénèse colorectale.....	13
4.1.Les mécanismes moléculaires de CCR.....	13
4.1.1 Instabilité chromosomique.....	13
4.1.2. Instabilité génétique.....	13
4.1.3. Hyperméthylation de l'ADN.....	14
4.2. Les voies de signalisation.....	15
4.2.1 Voie APC/Bcatenine.....	15
4.2.2. Voie de TGFB.....	16
4.2.3. Voie de P53.....	17
4.2.4. Voie de K- ras.....	18
5. La Génétique du CCR.....	19
5.1. Les formes sporadiques.....	19
5.2. Les formes héréditaires du CCR.....	19
5.2.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF).....	19
5.2.1.1. Définition du PAF.....	19
5.2.1.2. L'apparition des polypes.....	20

5.2.2. Le cancer recto- colique héréditaire sans polypose.....	20
--	----

Chapitre IV : Aspects anatomo-cliniques du CCR

1. Les différents types histologiques du CCR	21
2. Classification TNM et stades.....	23
3. Extension tumoral.....	25

PARTIE PRATIQUE

I. Matériels et méthodes.....	27
I.1.Cadre d'étude.....	27
I.2.Matériel.....	27
I.3.Méthodes.....	27
I.3.1. Etude anatomopathologique.....	27
I.3.2Les différents étapes d'anatomopathologique.....	27
I.3.3. Technique d'Immunohistochimie.....	35
II.Résultats.....	38
III.Discussion.....	45

Conclusion et perspectives

Résumés

Références bibliographique

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADK : ADénoCarcinome

APC: Adenomatous Polyposis Coli

CR: Colorectol

CCR: Cancer Colorectal

CIMP: CpG Island Methylator Phenotype

CIN: Instabilité Chromosomique

HNPCC: Hereditary Non Polyposis colorectal cancer

HMSH2: Human Must Homolog2

IHC: Immunohistochimie

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

MMR: Mismatch Repair

MSI : Microsatellite Instability

MLH: Mut L Homolog

MSH: Mut S Homolog

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

p53 : Protéine 53

PAF : Polypose Adénomateuse familiale

RER+ : Erreur de Réplication Positive

TBS : Tris Buffer Solution

TGFB: Transforming Growth FactorB

TNM: Tumor, Node, Metastases

UV : Ultra -Violet

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Numéros	Titre	Page
I	Incidence, mortalité et prévalence des cancers colorectaux en Algérie (2002)	17
II	Signification de la classification TNM.	23
III	Les différents stades du CCR.	24
IV	Les différents grades du CCR.	25
V	la répartition d'échantillon selon le sexe.	47
VI	la répartition d'échantillons selon l'âge.	48
VII	La répartition d'échantillons selon le type histologique.	49
VIII	Degré de différenciation des adénocarcinomes.	50
IX	La répartition d'échantillons selon les stades.	51

Liste des figures

Liste des figures

Numéros	Titre	Page
01	Anatomie du côlon.	02
02	Les différentes couches du côlon et rectum.	03
03	Séquence adénome-cancer.	07
04	Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs.	09
05	Mécanisme d'inactivation de la transcription.	10
06	Voie de signalisation Wnt en l'absence du ligand Wnt /en présence du ligand Wnt.	11
07	Voie de signalisation du TGFB.	12
08	Les mutations génétiques à l'origine du CCR.	14
09	Les différents stades du CCR	24
10	Mesure de la pièce opératoire.	31
11	Fragment prélevé de la pièce opératoire et placé dans des cassettes étiquetées.	32
12	Automate.	33
13	Bloc de paraffine enlevée du mole	35
14	Le ruban de paraffine	36
15	L' étape de montage.	39
16	Répartition par sexe des cancers colorectaux.	46
17	Répartition par âge des cancers colorectaux.	47
18	La répartition des patients selon les types histologiques d'adénocarcinome.	48
19	Répartition de degré de différenciation des adénocarcinomes.	49

20	ADK représenté par la présence de formations glandulaires tumorales avec des mitoses.	51
21	ADK : Cellule tumoral comportent des atypies cytonucléaires	52
22	Infiltration tumorale de la musculature colique.	52

Introduction

I. Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est un problème, mondial, de santé publique. Avec une incidence d'environ 1,2 million de nouveaux cas et une mortalité, plus de 600000 décès, le nombre, de cas est en augmentation, constante, du fait du vieillissement et l'accroissement des populations, dans le monde. L'incidence, la plus élevée, est retrouvée en Amérique du nord et en Nouvelle Zélande la plus faible, en Afrique et en Asie. Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité, dans le monde, par cancer, chez les deux sexes (INSP2007).

En Algérie, les cancers digestifs représentent un quart des cancers en général. Le cancer du colon et du rectum viennent en tête avec 8500 cas enregistrés annuellement après le cancer du poumon chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes. Le meilleur remède reste la prévention, un dépistage précoce de ce type de cancer peut réduire les dépenses en médicaments et le taux de mortalité grâce à une bonne stratégie qui détecte à têt ces tumeurs (Oukkal M, 2002).

Notre objectif est de réaliser une étude des aspects anatomopathologiques et l'immunohistochimiques pour étudier les différentes techniques de diagnostic du cancer colorectal et leurs intérêts et spécificités dans le diagnostic de cette pathologie.

Notre étude sera organisée en quatre chapitres théoriques et deux chapitres pratiques, dans un premier chapitre nous traitons des rappels Anatomohisto-physiologiques du côlon ; des définitions du cancer d'une manière générale ainsi que les différentes phases des processus de cancérogenèse. Dans les chapitres suivants, nous traitons particulièrement des généralités concernant le cancer colorectal; les gènes impliqués dans le cancer ; ensuite, nous traitons les mécanismes moléculaires de la carcinogenèse. Enfin, nous terminerons la partie théorique par une étude de l'aspect génétique de la maladie, à savoir : les formes sporadiques ainsi que les différentes formes héréditaires de la maladie. Dans le dernier chapitre nous traitons les aspects anatomo-cliniques du CCR.

Dans un second volet, deux chapitres seront consacrés pour la partie pratique dans laquelle nous traitons le dépistage de la maladie en l'occurrence de diagnostic anatomopathologique et immunohistochimique. Enfin, nous terminerons par une conclusion et des perspectives.

Partie théorique

Chapitre I : les rappels

1. Rappel anatomique du côlon

Le côlon(ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle (ou petit intestin) et se termine par le rectum. Dans son ensemble, le colon forme un cadre qui entoure la cavité abdominale, et les anses grêle, sa longueur est de 1 à 1,50 m en moyenne et son diamètre beaucoup plus important que l'intestin grêle. Il comprend successivement, dans le sens du flux fécal (fig. 1) :

- **Le caecum** : qui fait la jonction avec la fin de l'intestin grêle. Situé en dessous de l'abouchement de l'iléon et auquel est rattaché l'appendice.

- **Le côlon ascendant** : qui remonte verticalement jusqu'à la fois par un angle appelé l'angle colique droit.

- **Le côlon transverse** : qui s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche.

- **Le côlon descendant** : qui descend de l'angle gauche au niveau du bassin, et se termine par le colon sigmoïde.

- **Le côlon sigmoïde** : il se présente sous forme d'un S d'où son nom dérivé de lettre grecque sigma. Il est situ avant la jonction avec le rectum.

- **Le rectum** : c'est la partie terminale qui a environ 8 cm de long. Situé dans le petit bassin au avant du sacrum. Il suit le gros intestin et se termine par l'anus.

- **L'anus** : est le point de sortie du côlon .Il est formé d'un sphincter anal interne à motricité involontaire et un anneau externe à motricité volontaire [3].

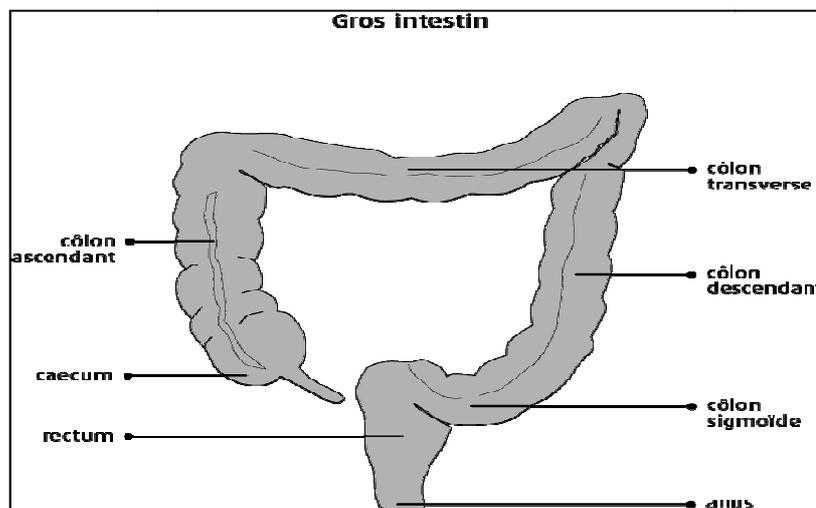


Fig1 : Anatomie du côlon [3].

2. Rappel histologique

Comme l'ensemble du tube digestif, la paroi du colon est formée de l'extérieur à l'intérieur (fig. 2) :

- **La muqueuse**: l'épithélium de surface est aplati avec des cryptes plus larges et plus Profondes par rapport à l'intestin grêle et une prédominance des cellules Caliciformes. Le chorion est fait d'un tissu conjonctif lâche richement infiltré par des Nodules lymphoïdes [4].

- **La sous-muqueuse** : elle est constituée d'une couche conjonctive dense, très festonnée et riche en fibres élastiques, qui constitue l'axe des valvules conniventes. Elle renferme de nombreux vaisseaux de calibre moyen, les éléments nerveux du plexus de meissur, ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse. Elle ne contient pas des glandes [5].

- **La musculuse**: faite d'une couche circulaire interne épaisse et une longitudinale externe Mince.

- **La séreuse**: riche en tissu adipeux. Au niveau du rectum, sa plus grande partie est remplacée par l'adventice [4].

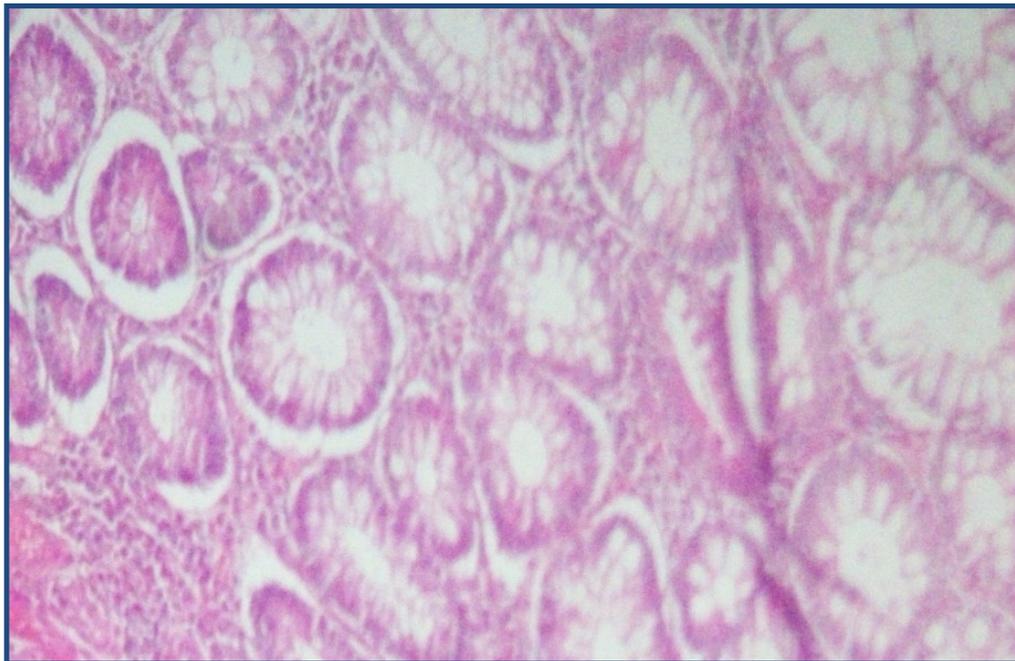


Figure2 : Les différentes couches du colon et du rectum

3. Physiologie du côlon.

Le gros intestin possède, au premier chef, des fonctions de motricité, mais il reste encore impliqué dans les digestives (absorption, sécrétion, dégradation des aliments). Il participe à la défense immunitaire de l'organisme (follicule lymphoïdes de l'appendice).

-Fonctions de motricité: celles-ci constituent surtout dans le stockage et le brassage des matières alimentaires et se traduisent par des mouvements de contraction segmentaire.

-Fonction d'absorption: il s'agit principalement de la réabsorption d'eau, de sodium, de vitamine et de sels minéraux, le transport du sodium est actif (énergie dépendante) ce qui provoque un mouvement d'eau selon un gradient osmotique. Cette réabsorption est surtout faite au niveau des anthérocytes du colon droit et joue un rôle majeur dans l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme.

-Fonction de sécrétion: la sécrétion exocrine concerne le mucus des cellules caliciformes qui permet la protection de la muqueuse vis-à-vis de matières fécales qui deviennent de plus en plus solides.

-Fonction de digestion: la dégradation des matières alimentaires ayant échappées à l'absorption intestinale est assurée par la flore bactérienne du côlon [6].

Chapitre II : Le cancer colorectal

1. Définition

Le cancer colorectal (CCR) se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du côlon ou du rectum. Il est provoqué par des mutations (ou dérèglements) des gènes. Ces mutations transforment progressivement la cellule intestinale normale en cellule cancéreuse. Dans 80% des cas, le CCR provient d'une tumeur bénigne appelée polype adénomateux, qui a évolué lentement et en suite devenue cancéreuse appelé adénocarcinome (ADK) loeberkunien qui a la particularité de grossir de manière anarchique, d'envahir localement le colon ou le rectum puis les ganglions lymphatiques et plus tard, dans l'ensemble de l'organisme pour constituer les métastases (hépatique, pulmonaire,...)[7].

2. Épidémiologie

2.1. Dans le monde

Le cancer colorectal est au troisième rang des cancers les plus répandus à l'échelle mondiale et au quatrième rang des causes de décès causés par le cancer, représentant 9,4 % et 7,9 % de tous les cas de cancers et de décès causés par le cancer, respectivement . Dans les pays plus développés, le cancer colorectal est au deuxième rang des types de cancer et des causes de décès qui y sont attribuables, représentant 13,3 % et 11,7 % des cas, respectivement. Dans les pays économiquement développés comme l'Australie, le Japon, en Europe et en Amérique du Nord, où les taux sont élevés, il peut y avoir une incidence jusqu'à 20 fois plus élevée par opposition à l'Afrique centrale, au sous-continent indien et à l'Asie du Sud [8]. On constate également d'importantes différences au sein de régions géographiques. En effet, l'incidence est plus élevée dans l'Ouest et dans le Nord de l'Europe que dans le Centre et le Sud [7].

2.2. En France

2.2.1. Incidence

En 2011, l'INCa estimait à 40500 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en France, dont 53% chez l'homme. Chez l'homme, le CCR représente 10.4% des cancers incidents et se situe au troisième rang des cancers, après le cancer de la prostate et le cancer du poumon. Chez la femme, le CCR représente 12% des cancers incidents et se situe au deuxième rang des cancers, après le cancer du sein. Jusqu'à 50ans, l'incidence du CCR est proche entre les 2 sexes, elle est de 6%. Ensuite les taux d'incidence augmentent avec l'âge, plus rapidement chez les hommes que les femmes [8].Le taux d'incidence du CCR a augmenté entre 1980 et 2000 de 33.6 à 38.1 cas pour 100 000 chez l'homme, et de 22.8 à 24.5 pour 100 000 chez la femme, ce taux se stabilise depuis les années 2000.

En 2005 l'âge moyen de diagnostic du CCR est de 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme[8].

2.2.2. Taux de mortalité

En 2011, on estimait à 17500 le nombre de décès liés au CCR, dont 53% chez l'homme, le CCR représente 12% des décès par cancer, et se situe au deuxième rang de la mortalité par cancer, derrière le cancer du poumon. Le taux de mortalité diminue depuis 1984 en rapport avec une amélioration de la prise en charge thérapeutiques [8].

1.3. En Algérie

Les cancers digestifs en Algérie représentent un quart des cancers en général. Le cancer du côlon et du rectum viennent en tête avec 8500 cas enregistrés annuellement après le cancer de poumon chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes(Tab.1)[9].

Tableau 1. Incidence, mortalité et prévalence des cancers colorectaux en Algérie (2002) [9]

Cancer colorectaux	Incidence		Mortalité		Prévalence	
	CAS	Taux brut	Cas	Taux brut	1 an	5 ans
Homme	602	3.8	565	3.6	426	979
Femme	588	3.8	552	3.6	416	960

*Taux pour 100 000 habitants, standardisé selon la population mondiale

3. Etiologies et facteurs de risques

❖ Age et race

Le CCR survient majoritairement chez les individus plus âgés, dans 90% des cas chez les personnes de plus de 50ans. Il est plus fréquent chez les personnes de race noire comparativement aux Caucasiens [10].

❖ Antécédents familiaux

Près de 10 à 15 % des cancers colorectaux se manifestent chez des personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal, c'est –à-dire plusieurs cas de cancer du côlon ou du dans la famille proche .Le risque d'être atteint de ce type de cancer est deux à deux fois et demie plus élevé lorsqu'un membre de la famille au premier degré (parent, frère, sœur ou enfant) a déjà eu un cancer colorectal. Par ailleurs, un antécédent familial au premier degré semble exposer la personne au même niveau de risque de cancer colorectal qu'un antécédent familial de cancer[11].

❖ Syndromes héréditaires

Certains individus peuvent avoir hérité d'une prédisposition à développer un cancer colorectal ou des polypes. De 5 à 10 % des patients atteints de cancer colorectal ont hérité d'altération génétique qui les rend beaucoup plus sujets à risque de développer un cancer colorectal[11].

❖ Les maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoire du tube digestif; la Rectocolite hémorragique RCH et la maladie de Crohn, présentent un risque d'évolution vers une forme cancéreuse [11].

❖ Facteurs alimentaires

Les régimes riches en graisses animales et en cholestérol et pauvres en fibres végétales favoriseraient le cancer colique.

Cette alimentation augmenterait la concentration intra colique en stérols et en acides biliaires secondaire. Ceux-ci stimuleraient la prolifération de l'épithélium colique. La consommation de légumes, les fibres, l'huile d'olive diminuerait le risque de cancer colique. De même que le calcium et la vitamine C[11].

❖ Facteurs liés à l'environnement

Ils sont suggérés devant la prédominance de l'affection dans certains pays occidentaux : Europe, Etats Unis d'Amérique, alors qu'elle est rare en Afrique[11].

4. Cliniques

Le cancer colorectal peut se développer pendant une période prolongée sans qu'aucun symptôme ne se manifeste. Lorsque des signes apparaissent, c'est souvent par vagues et ils peuvent être confondus avec ceux de troubles plus courants et bénins. Les symptoms les plus frequents sont les suivants:

- Une perte de poids inexplicquée
- Des saignements du rectum.
- La présence de sang dans les selles.
- Un faux besoin d'aller à la selle.
- Des troubles inexplicqués du transit intestinal (diarrhées, constipation).
- des douleurs abdominales inconnues et persistantes.
- Perte d'appétit et fatigue chronique [12].

5. Le diagnostic:

Le cancer du côlon peut rester longtemps asymptomatique. Il est souvent précédé d'une tumeur bénigne : l'adénome (ou polype). En grossissant, en particulier au-delà de 1 cm de diamètre, le risque qu'il se transforme en cancer devient plus important.

C'est au stade de polype que le dépistage doit se faire, sans attendre. Mais certains symptômes peuvent également attirer l'attention et conduire à une consultation médicale.

Le diagnostic se fait:

- Pour le cancer du rectum: par le toucher rectal s'il est situé à moins de 10 cm de l'anus.
- Pour le cancer du côlon: par la coloscopie qui est pratiquée par un gastro-entérologue, dans une structure de soins. Elle est généralement réalisée sous une brève anesthésie générale. Elle permet de voir l'intérieur du gros intestin, de faire un prélèvement des lésions trouvées pour les analyser au microscope et également d'enlever les polypes si l'on en détecte. Elle permet de déterminer si les patients sont atteints d'un adénome ou d'un cancer colorectal[13].

6.Le traitement

Comme l'évolution du cancer colorectal est habituellement lente et prévisible, la maladie peut dans la plupart des cas être traitée avec succès lorsqu'elle est détectée tôt. Votre équipe soignante prendra en considération le type et le stade du cancer ainsi que votre état de santé général pour vous recommander les traitements les plus appropriés pour vous. Une ou plusieurs des options thérapeutiques qui suivent pourront être retenues pour traiter votre cancer colorectal [12].

6.1. La Chirurgie

La décision de recourir à la chirurgie dépendra de la taille et de l'emplacement de la tumeur. Au cours de l'intervention, on procédera à l'ablation totale ou partielle de la tumeur et de certains tissus sains environnants.

L'intervention sera pratiquée sous anesthésie générale (vous serez endormi) et vous serez hospitalisé au moins plusieurs jours après l'opération. Les très petites tumeurs peuvent être retirées au moyen d'un tube inséré dans le rectum.

Dans le cas de tumeurs plus grosses, il sera peut-être nécessaire d'enlever la partie du côlon où se trouvent les lésions cancéreuses. Le chirurgien pourra ensuite raccorder ensemble les parties saines de l'intestin. Si ce n'est pas possible, le côlon sera alors pour effectuer la classification histologique(grade) du cancer, on analyse l'apparence et le comportement des cellules cancéreuses par rapport à des cellules normales. L'équipe soignante peut ainsi avoir une idée du développement futur de la tumeur. L'examen au microscope de l'échantillon prélevé lors de la biopsie permet de procéder à la classification histologique du cancer[12].

6.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à traiter le cancer par des médicaments. Les médicaments chimio thérapeutiques peuvent être administrés sous forme de comprimés ou par injection. Ils empêchent le développement et la propagation des cellules cancéreuses, mais ils endommagent aussi les cellules qui sont en santé. Les cellules saines pourront se rétablir avec le temps, mais dans l'intervalle, le traitement provoquera peut-être certains effets secondaires tels que nausées, vomissements, diarrhée, perte de cheveux, fatigue extrême et perte d'appétit. La plupart des effets secondaires disparaissent après la fin du traitement, mais certains peuvent être prolongés ou permanents. La chimiothérapie est parfois administrée après une intervention chirurgicale pour réduire le risque de récurrence du cancer[14].

6.3. Radiothérapie

En radiothérapie externe, un faisceau de rayons est dirigé avec précision sur la tumeur au moyen d'un gros appareil. Le rayonnement endommage toutes les cellules qui se trouvent dans la trajectoire du faisceau – les cellules normales comme les cellules cancéreuses. La radiothérapie peut être utilisée pour traiter aussi bien les tumeurs du côlon que celles du rectum, mais son utilisation est plus répandue dans les cas de cancer du rectum. La radiothérapie est parfois administrée après une intervention chirurgicale pour réduire le risque de récurrence cancer[14].

6.4. Immunothérapie

Notre système immunitaire produit des anticorps qui se combinent à des éléments spécifiques appelés antigènes présents à la surface des cellules et des agents pathogènes. Ces derniers sont ainsi reconnus et détruits par les cellules de défense de l'organisme [14].

6.5. Thérapie ciblée

De nouvelles thérapies biologiques prometteuses sont actuellement utilisées comme traitement du cancer colorectal certains stades [14].

Chapitre III : Cancérogénèse génétique

1. Cancérogenèse

1.1. Définition

La cancérogenèse est un ensemble de phénomènes ou d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux, est un processus très long et très complexe, pouvant être brièvement simplifié en trois grandes étapes.[15].

1.2. Les différentes étapes de la cancérogenèse

- **Phase d'initiation**

Elle résulte d'une interaction brève et irréversible entre un agent cancérogène et le matériel génétique du tissu cible. La réaction engendre une lésion moléculaire, ou mutation, qui transforme certaines cellules en cellules quiescentes, Phénotypiquement indistinctes des autres cellules, mais qui mémorisent une altération génétique qui sera exprimée lors d'une stimulation ultérieure. Cette mutation est due à une absence de réparation ou une réparation incomplète ou non conforme de l'ADN. Les proto oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer, puisqu'ils coordonnent le développement et la division cellulaire. Par mutation, ils deviennent des oncogènes en favorisant la prolifération cellulaire. Ces cellules sont donc anormales sans qu'aucune tumeur ne soit encore cliniquement observable, tant que d'autres agents, appelés promoteurs, n'interviennent pas [15].

- **La phase de promotion**

C'est une prolifération des cellules transformées après l'initiation, qui forment alors des tumeurs, sous l'action d'un agent promoteur qui n'est en lui-même ni mutagène ni cancérigène. En outre, il n'a d'effet biologique que s'il est appliqué en permanence ; quand l'action du stimulus promoteur est supprimée, ses effets disparaissent [16].

- **La phase de progression et d'invasion**

Elle concrétise l'acquisition de la malignité tumorale. Mettant en jeu des mécanismes mal connus, elle signe l'irréversibilité tumorale. Elle implique des remaniements génomiques, des translocations, des recombinaisons, des mutations d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs. Enfin, la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par effraction de l'organe originel va entraîner des métastases, celles-ci se disséminent dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique, atteignant alors d'autres organes[17].

2. Histoire naturelle du CCR

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant bien connue : la plupart des cancers colorectaux résultent de la transformation d'une lésion préexistante, le polype adénomateux, tumeur épithéliale bénigne. La proportion de cancers se développant à partir d'un adénome reste cependant mal connue [18]. Les études de suivis suggèrent que l'incidence du cancer colorectal est diminuée de 85 % à 90 % après exérèse des polypes adénomateux. L'étude des reliquats adénomateux dans les cancers invasifs représente également un moyen indirect d'estimer la proportion des cancers développés sur un adénome (Fig3). A partir des données du département de la Côte-d'Or, on peut estimer que 60 à 80 % des cancers colorectaux naissent sur un adénome [19].

Les polypes adénomateux sont les plus fréquents des polypes identifiés dans le gros intestin (50 % à 75 %) mais on dénombre aussi des polypes hyperplasiques (10 à 30 %) et d'autres formes histologiques plus rares (10 à 30 %) qui ne sont pas des précurseurs du cancer colorectal et ne justifient pas une surveillance [20].

Les polypes adénomateux peuvent être classés par taille, petite (inférieure à 5 mm), moyenne (comprise entre 5 et 10 mm) et grande (supérieure à 10 mm). Ils peuvent être également classés selon leurs caractéristiques morphologiques. On distingue les adénomes tubuleux (80 % à 86 %), les adénomes tubulo-villeux (8 % à 16 %) et les adénomes vilieux (3 % à 16 %). L'adénome s'implante sur la muqueuse colique soit par l'intermédiaire d'un pédicule de longueur variable (adénome pédiculé), soit directement (adénome sessile). C'est le cas en général des adénomes vilieux dont la base d'implantation est large et celui des adénomes plans. Les polypes adénomateux sont très largement répandus dans la population asymptomatique de plus de 50 ans. Selon les sources et le mode de recueil, la prévalence des polypes adénomateux en France est estimée de 20 à 33 % après 65 ans alors qu'elle n'est que de 7 % entre 45 et 49 ans [18].

Les facteurs qui influencent le risque de transformation maligne d'un adénome sont la taille, la présence d'une composante vilieuse et la multiplicité des adénomes. Le taux de malignité est voisin de 0 % pour les adénomes de moins de 5 mm, inférieur à 5 % pour les adénomes de moins de 10 mm, voisin de 10 % pour les adénomes de taille comprise entre 1 et 2 cm et de 50 % pour les adénomes de plus de 2 cm [21]. Le taux de malignité est d'environ 5 % pour les adénomes tubuleux, 20 % pour les adénomes tubulo-villeux et 40 % pour les adénomes vilieux. Les adénomes plans ont un risque élevé de transformation maligne (25 % à 40 %). Globalement, on estime que sur 1000 polypes adénomateux, 100 atteindront la taille de 1 cm, et que 25 deviendront des cancers dans un délai de 10 à 20 ans [18].

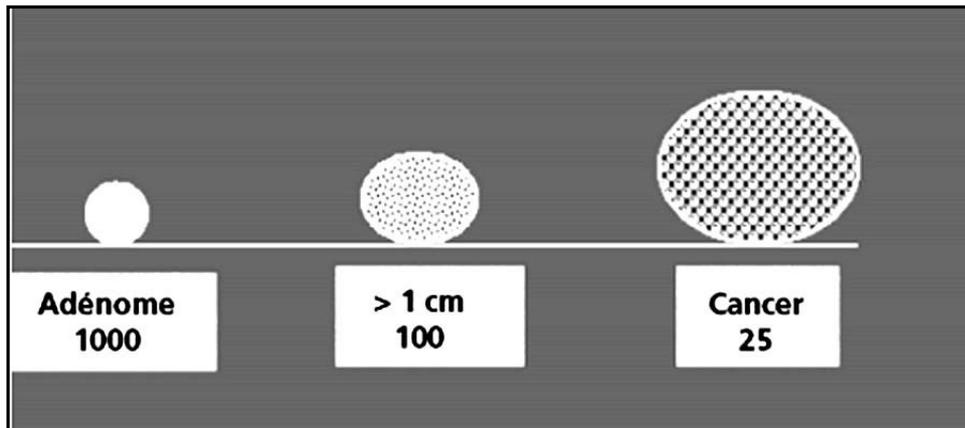


Fig 3 : Séquence adénome-cancer [21].

3. Les gènes impliquée dans le cancer

3.1. Les oncogènes

Les oncogènes sont des gènes codants pour des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire. A l'état normal, ils influent positivement sur la croissance et la division cellulaire : ils sont alors appelés proto-oncogène. Lorsqu'ils sont mutés par gain de fonction, ils prennent la nomination d'oncogène. Leurs activation exagérée, qui transforme par définition un proto-oncogène en oncogène, peut résulter d'une altération structurale directe du gène et /ou d'une expression exagérée de son produit. La mutation d'un seul allèle est suffisamment pour entraîner une stimulation exagérer de la prolifération cellulaire [22].

3.2. Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseur de tumeur ou les anti-oncogènes(GST) : sont des gènes présents dans toutes les cellules normales qui agissent sur le contrôle du cycle cellulaire et la différenciation cellulaire et certains sont impliqués dans l'induction de l'apoptose comme la protéine la très fréquemment impliquéeP53. Leur mutation entraine une perte de fonction. Les deux allèles doivent donc être mutés pour entraîner la perte de fonctionnalité qui aboutit à la transformation des cellules et à une prolifération dérégulée[23].

3.3. Les gènes de maintien de l'intégrité

Des agents toxiques (rayonsX,UV,hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'AND(Cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base).Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome(MSH2,MSH6,..).En cas anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH1) [24].

4. Mécanismes moléculaire de la carcinogenèse colorectale

4.1. Les mécanismes moléculaires de CCR

4.1.1 Instabilité chromosomique

Elle rend compte d'environ 80% des cancers sporadiques[24],est caractérisée par des pertes allyliques sur les bras courts des chromosomes 17, 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces anomalies sont le plus souvent associées à des mutations sur les gènes APC ou TP53qui entraînent une inactivation complète de ces gènes suppresseurs de tumeur. On retrouve fréquemment une aneuploïdie cellulaire. L'origine de cette instabilité est encore mal connue, mais il a été montré que des mutations sur le gène APC, aboutissant à la formation d'un codon stop, peuvent favoriser la CIN. En effet une des fonctions de la protéine APC est de maintenir la polymérisation des microtubules du noyau cellulaire [25].

4.1.2.Instabilité génétique (phénotype MSI)

Ce mécanisme est retrouvé dans environ 15% des CCR[24] et se caractérise par une instabilité des locus microsatellitaires liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN, tâche normalement dévolue au système MMR (MismatchRepair) composé en autres gènes hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMHS6, hPMS1, hPMS2... ,Ces séquences microsatellitaires sont très fréquentes dans l'ensemble du génome et sont particulièrement à risque d'être mal répliquées par l'ADN polymérase. Le système MMR peut être inactivé en cas de mutation germinale associée à une mutation somatique (Syndrome de Lynch) ou par méthylation du promoteur de hMLH1qui inactive sa transcription (forme sporadique). Le phénotype MSI est identifié par PCR en testant des séquences microsatellitaires de longueur connues et en comparant la taille des produits d'amplification entre le tissu sain et le tissu tumoral (figure3)

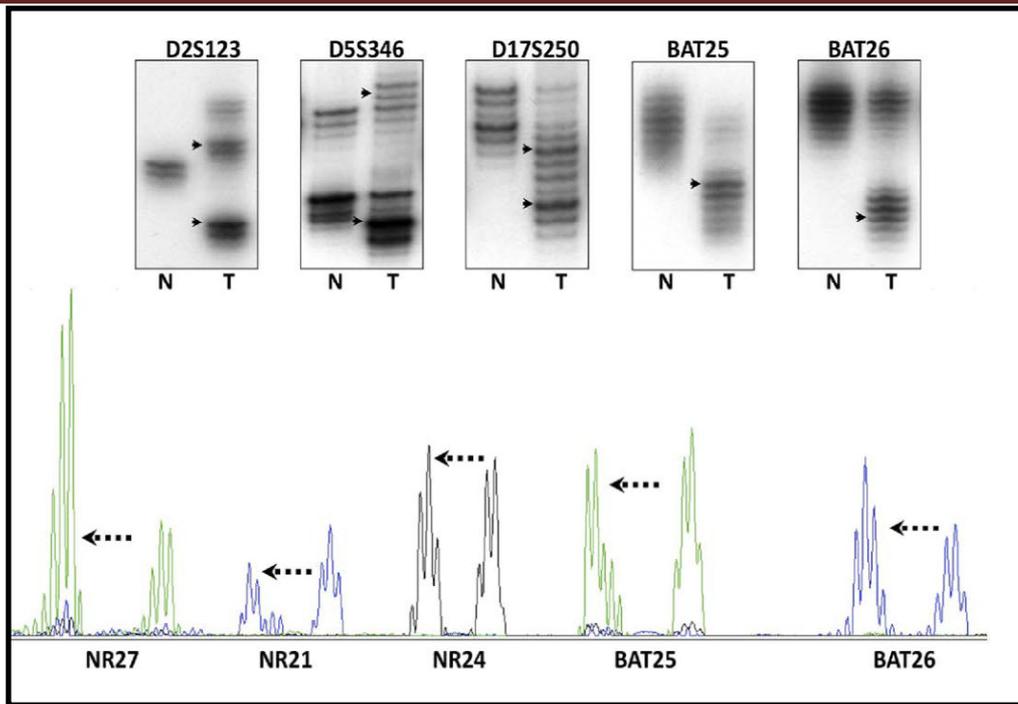


Figure4 : Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs (Boland et al., 2010)[26].

Contrairement aux tumeurs avec un phénotype CIN, les cellules MSI sont le plus souvent diploïdes et on retrouve moins fréquemment des mutations sur APC ou TP53[27].

L'inactivation du système MMR conduit à l'accumulation de mutations secondaires qui vont inactiver de nombreux gènes aboutissant à la transformation de la cellule. Les gènes *BAX*, *TGFR11*, les facteurs de transcription TCF-4 ou E2F4 sont souvent retrouvés mutés dans les cancers MSI+[27].

4.1.3. Hyperméthylation de l'ADN (phénotype CIMP)

Des dinucléotides CpG regroupés en îlots sont retrouvés dans les régions promotrices pour la moitié des gènes. Ces îlots CpG peuvent inactiver un gène en empêchant sa transcription si leur cytosine est méthylée (figure 4).

Le mécanisme du phénotype CIMP n'est pas encore élucidé mais certains gènes semblent particulièrement sensibles pour le définir. En effet les gènes *hMLH1*, *RUNX3*, *IGF2*, *CACNA1G*, *NEUROG1* et *SOCS1* ont été retrouvés méthylés sur leur promoteur en cas de phénotype CIMP et pourrait devenir le panel de gènes à étudier. Actuellement il n'existe aucune définition consensuelle du phénotype CIMP (nombre de gènes à étudier, nombre de promoteurs méthylés).

Dans le CCR, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs peuvent ainsi être inactivés conduisant à ce phénotype CIMP (CpG Island Méthylation Phénotype). La méthylation du gène *hMLH1* responsable d'une inactivation du système MMR et donc d'un phénotype MSI rentre également dans ce cadre expliquant la possibilité de tumeur MSI+/CIMP+. La plupart des CCR sporadiques

présentant un phénotype MSI surviennent chez des individus âgés, sont associés à des mutations de BRAF et à un phénotype CIMP+. Ces cas dérivent le plus souvent de la voie des adénomes festonnés [29].

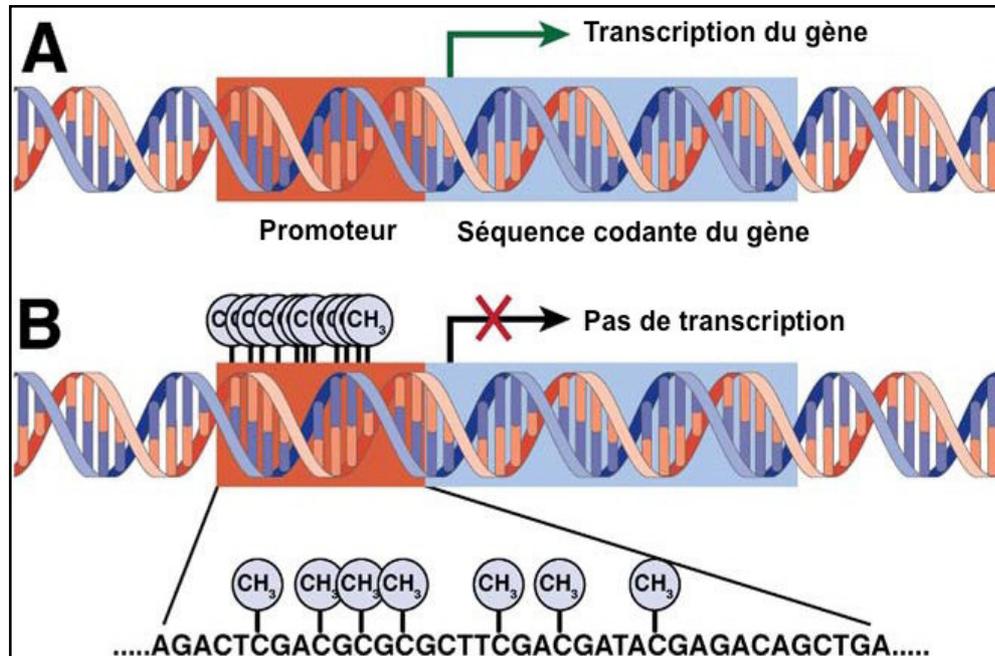


Figure 5. Mécanisme d'inactivation de la transcription [21].

4.2. Les voies de signalisation

Les 4 voies de signalisation habituellement impliquées dans la cancérogenèse du CCR sont la voie APC/B-caténine, la voie du TGF β , la voie RAS/MAPK et la voie p53.

4.2.1. Voie de signalisation APC/B-caténine (voie Wnt)

La voie APC/B-caténine est une des signalisations biochimiques les plus indispensables en biologie du développement et en cancérogenèse. On peut résumer la voie APC/B-caténine ainsi [22]. (Figure 5) : En l'absence du ligand Wnt, la β -caténine est recrutée dans un complexe associant la protéine APC et l'Axine. Dans ce complexe, la β -caténine va être phosphorylée par les enzymes GSK3- β et CK1 α et être adressée vers une dégradation via le protéasome. Le niveau de β -caténine cytoplasmique reste faible. L'expression des gènes cibles de la voie Wnt est alors réprimée par l'association de Groucho aux facteurs de transcription LEF et TCF.

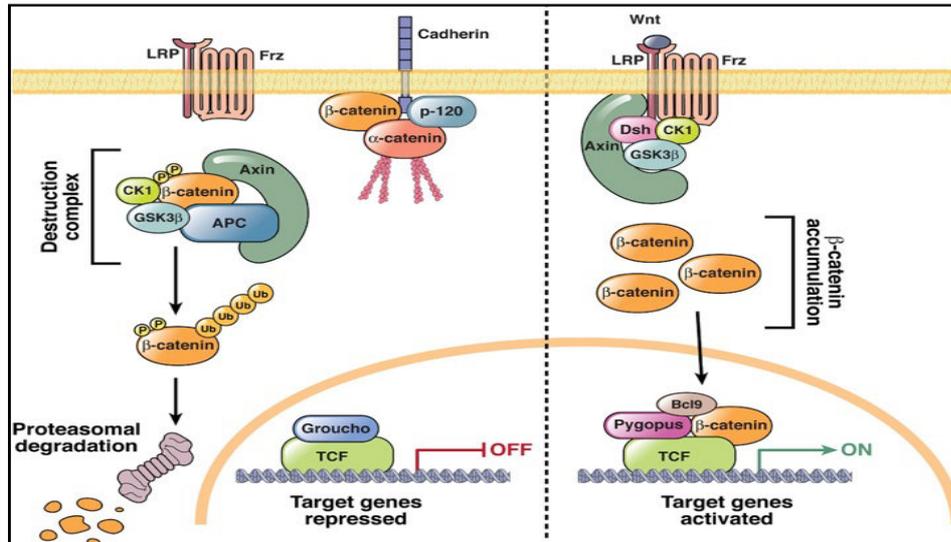


Figure 6. Voie de signalisation Wnt en l'absence du ligand Wnt / en présence du ligand Wnt (Pino, MS *et al.*, 2010)[31].

En présence du ligand Wnt, il va se lier à son récepteur Frizzled et ses co-récepteurs (LRP5/LRP6). L'Axine va interrompre la dégradation de la β -caténine via DVL. La β -caténine libre dans le cytoplasme, va se transloquer dans le noyau pour former un complexe d'activation transcriptionnel avec LEF et TCF en déplaçant Groucho et en recrutant des coactivateurs (Bcl9, Pygopus et CBP). Les gènes cibles alors exprimés sont nombreux: MYC, FGF, VEGF, CyclinD1, E-Cadhérine, Matrisyline... Plusieurs études ont montré que la voie Wnt était activée par des mutations du gène APC dans la polypose adénomateuse familiale et dans environ 80% des formes sporadiques de cancers colorectaux, (tumeurs avec instabilité chromosomique)[32]. Dans les tumeurs avec instabilité des microsatellites, les mutations d'APC sont plus rares et la voie Wnt est généralement activée par des mutations du gène de la β -caténine et/ou par des mutations du gène de l'Axine[33].

4.2.2. Voie de signalisation du TGF β

La voie du TGF β est impliquée dans de nombreux types de cancer humains. Cette voie de signalisation peut être schématisée ainsi : le TGF β se fixe à deux récepteurs transmembranaires (TGFBR1 et TGFBR2). La fixation du ligand provoque la phosphorylation du TGFBR1 par le TGFBR2. Le signal est ensuite transmis en intracellulaire via les voies SMAD et non-SMAD en activant notamment SMAD2, SMAD3. Une fois activée, ces protéines se fixent à SMAD4 et sont alors transloquées dans le noyau. Ce complexe SMAD va alors réguler l'expression de certains gènes (figure 6) [34].

Cette voie de signalisation est impliquée dans les cancers colorectaux par plusieurs mécanismes: le TGFBR2 est inactivé en cas de phénotype MSI dans 60 à 90% des cas (Markowitz *et*

al. 1995)[30].des mutations germinales sur SMAD4 ou BMPR1A prédisposent aux polyposes juvéniles, SMAD4 est également inactivé par perte d'hétérozygotie dans 20 à 30% des cas, enfin des variants communs de TGFBR1 ont été décrits comme prédisposant au CCR[34].

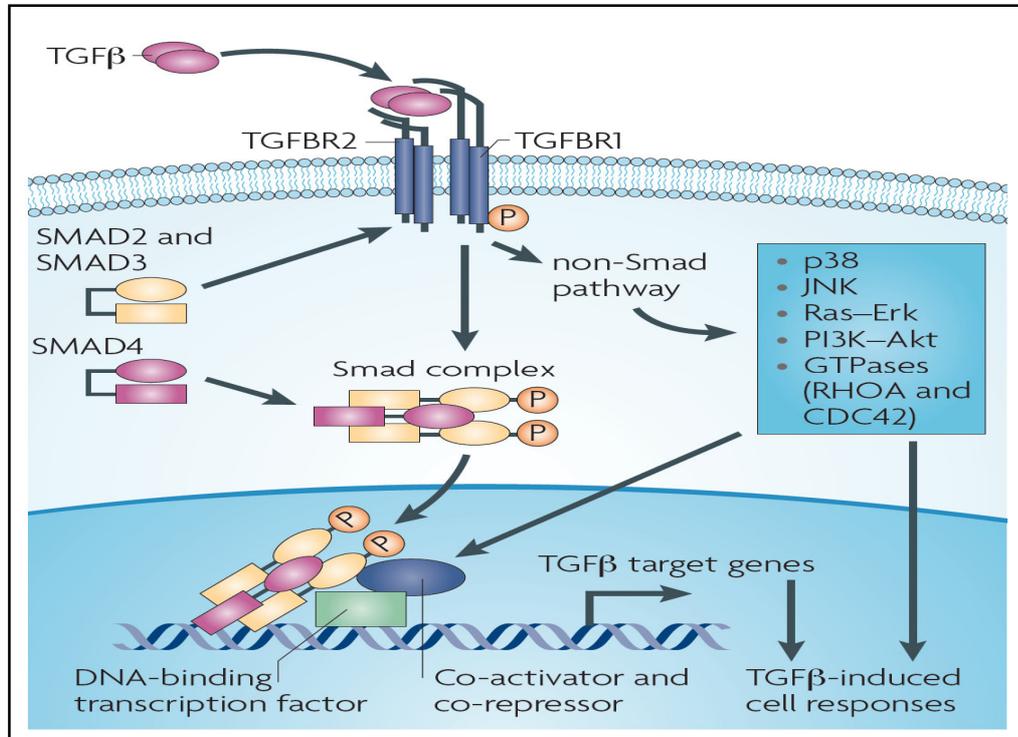


Figure 7 : Voie de signalisation du TGFβ[34]

4.2.3. Voie de P53

Le gène suppresseur de tumeur TP53, est inactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles dans 60 à 80 des CCR de type CIN. Les mutations sont significativement moins fréquentes dans les CCR de phénotype MSI. Les mutations de TP53 sont impliquées dans la séquence adénome-cancer et surviennent donc relativement tardivement au cours de la carcinogenèse colorectale (CR) [35].

Le rôle de la protéine p53 est double. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/WAF1 lors de lésions de l'ADN, afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire. D'autre part, elle peut induire l'apoptose en favorisant la transcription du gène proapoptotique BAX si les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées. La protéine P53 joue ainsi le rôle de gardien de génome[36]. L'altération du gène TP53 serait donc au centre de la transformation maligne de la cellule en autorisant la survenue d'altération génétique multiple, notamment à type de délétion ou d'amplification, participant au phénotype CIN.

Cependant, la part relative des altérations du gène APC et du gène TP53 reste à déterminer. La voie de signalisation de TP53 n'est pas seulement invalidée dans les cancers de type CIN, mais aussi dans les cancers de phénotype MSI. En effet, le gène BAX est un gène cible de MSI par mutation sur une séquence répétée codante de huit guanines présentes dans 30 à 50 de ce type [37].

4.2.4. Voie de K-ras

Près de la moitié des ADK colorectaux et des adénomes de plus de 1 cm de diamètre présentent une mutation dans le gène *ras* qui n'est retrouvée que dans 9% des adénomes de moins de 1 cm [38].

Les protéines Ras (HRAS, KRAS et NRAS) font partie de la superfamille des petites protéines G et interviennent dans le contrôle de la croissance cellulaire.

Lorsque Ras est activé sous la forme Ras-GTP, elle entraîne une cascade de phosphorylations/activation successives de Raf1, des "*mitogen-activated protein kinase kinases*" 1 et 2 (MAPKK1 et MAPKK2), puis des "*extracellular signal-regulated kinases*" 1 et 2 (ERK1 et ERK2). ERK1/2 sont finalement transloquées dans le noyau où elles activent des facteurs, tels qu'ELK1 et c-Myc, qui régulent la transcription de gènes stimulant la prolifération cellulaire ou ayant des propriétés anti-apoptotiques, comme bcl-2. D'autre part, ERK1/2 phosphorylent également c-Jun qui active le facteur de transcription AP1. Ce dernier stimule l'expression de gènes contrôlant le cycle cellulaire, comme la cycline D1 connue pour promouvoir la division cellulaire, ainsi que celle des gènes de métalloprotéines, notamment la MMP-7, qui sont des facteurs favorisant l'angiogénèse [39].

Par ailleurs, Ras peut interagir directement avec la phosphatidylinositol 3- Kinase (PI3K) et active ainsi la voie anti-apoptotique AKT qui favorise la survie cellulaire. Dans les tumeurs, les mutations de Ras génèrent une accumulation de la forme active de la protéine, Ras-GTP, induisant une dérégulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, qui peut aboutir à la transformation tumorale, et favoriser l'invasion cellulaire et la formation de métastases [40].

5. La génétique du CCR

5.1. Les formes sporadiques

La cancérogénèse est due à l'accumulation de mutations successives dans le temps apparaissant dans les cellules intestinales (mutation somatique), selon le schéma suivant (figure 8).

Les mutations intéressent à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs [41].

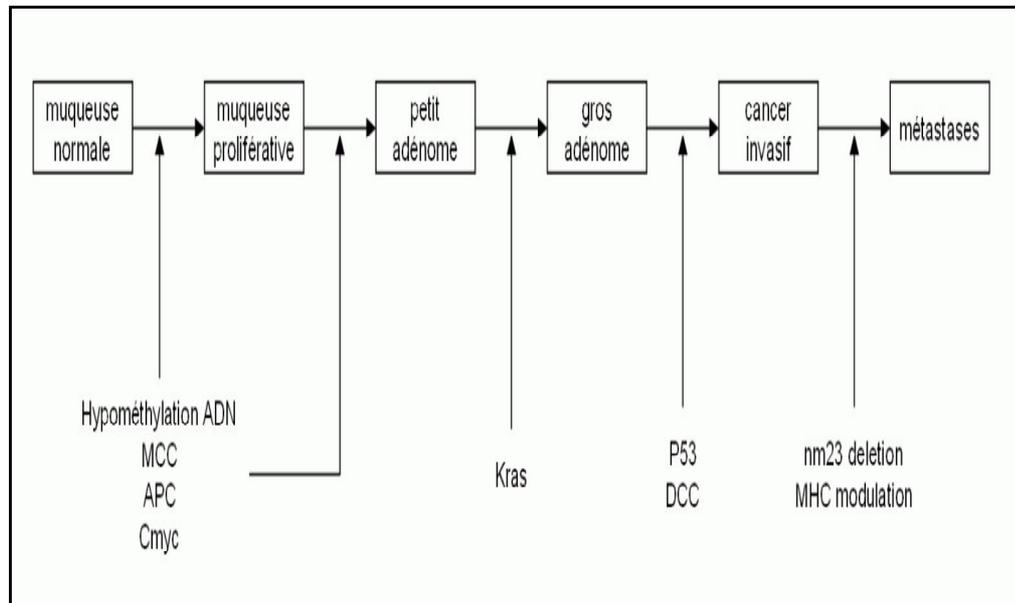


Figure 8: Les mutations génétiques à l'origine du CCR[42].

5.2. Les formes héréditaires du CCR

5.2.1. Les polyposes adénomateuses familiale (PAF syndrome)

5.2.1.1. Définition du PAF

Transmise sur le mode autosomique dominant. Responsable de 0,5 % des CCR, caractérisée par l'apparition de centaines, voire de milliers d'adénomes colorectaux après la puberté. Transformation cancéreuse des adénomes dans 100 % des cas après 50 ans si pénétrance complète (forme la plus fréquente). Peut s'associer à des lésions extra coliques :

- dans le syndrome de Gardner : kystes épidermoïdes, tumeurs dermoïdes, ostéomes mandibulaires.
- dans le syndrome de Turcot : tumeur nerveuse ou cérébrale associée (médulloblastome). Le gène muté (gène APC est un gène suppresseur localisé sur le bras long du chromosome 5, 5q).

Le gène APC intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Sa mutation entraîne l'accumulation de B-caténines dans le cytoplasme et le noyau des cellules.

Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire, c-Myc par exemple [43].

5.2.1.2. L'apparition des Polypes

Les polypes sont des excroissances qui se développent sur la paroi interne des cavités naturelles de l'organisme (côlon, rectum, intestin grêle...). Ce sont des tumeurs fréquentes (plus d'une personne sur trois de plus de 65 ans présente des polypes à l'intérieur du côlon). Elles sont bénignes, c'est-à-dire non cancéreuses, mais peuvent évoluer et se transformer en tumeurs cancéreuses.

En général, les polypes apparaissent en petit nombre et sans raison apparente, alors que dans le cas de la polypose adénomateuse familiale, ils sont dus à une anomalie génétique. Cette anomalie entraîne l'apparition incontrôlable de plusieurs centaines, voire de milliers de polypes dans le côlon et le rectum, parfois dès l'âge de 10-12 ans. Dans les années qui suivent, des polypes peuvent également apparaître dans d'autres organes du système digestif, en particulier le duodénum (première partie de l'intestin grêle) et l'estomac[44].

5.2.2. Le cancer héréditaire sans polypose (HNPCC syndrome)

Représente 2 à 4 % des CCR, transmis sur le mode autosomique dominant. On suspecte la possibilité d'une maladie familiale HNPCC sur les critères d'Amsterdam :

- le FAP doit être exclu.
- au moins 3 membres de la famille ont (ou ont eu) un CCR dont 2 sont liés au premier degré ;
- les individus touchés appartiennent à au moins deux générations successives.
- au moins un des cas touche un individu affecté avant l'âge de 50 ans.

D'autres cancers peuvent être associés : endomètre, ovaires, estomac, hépatobiliaire, urinaire. Plusieurs gènes dits « gènes de réparation » sont concernés : MSH2 qui siège sur 2p, MLH1 sur 3p21.

Lors de la réplication normale du DNA, une erreur (mismatch) peut survenir. Les gènes de réparation corrigent l'erreur. La mutation des gènes de réparation faisant défaut, l'anomalie peut s'immortaliser. Les gènes cibles sont K-ras (oncogènes) ou APC ou P53. Le phénotype correspondant à cette anomalie peut être reconnu, il est dit RER+ (erreur de réplication positive [44]).

*Chapitre VI : Aspects anatomo-cliniques
du CCR*

1. Les différents types histologique du CCR

Le côlon et le rectum contiennent différents types de cellules qui peuvent, chacun, être à l'origine d'une forme de cancer spécifique. Dans la plupart des cas, les cancers colorectaux se développent à partir des glandes appelées glandes de Lieberkuhn, qui tapissent l'intérieur de la paroi du côlon et du rectum. Cette forme de cancer est appelée adénocarcinome. D'autres types de tumeurs cancéreuses peuvent survenir mais elles sont beaucoup plus rares : tumeurs carcinoïdes, sarcomes, lymphomes.... Enfin, le côlon et le rectum peuvent être envahis par des métastases provenant d'un cancer situé dans un autre organe du corps[45].

1.1. Les adénocarcinomes

Plus de 90 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. Il existe plusieurs types d'adénocarcinomes. Les plus fréquents (95 %) sont les adénocarcinomes lieberkunien. Il existe d'autres formes rares comme :

- l'adénocarcinome mucineux ou colloïdes
- les adénocarcinomes dits à cellules en bague à chaton.

Dans environ 80 % des cas, l'adénocarcinome se développe à partir d'un adénome. Des cellules cancéreuses apparaissent, d'abord peu nombreuses et bien localisées. On parle de cancer « in situ » : seule la première couche de la paroi du côlon ou du rectum (la muqueuse) est atteinte. Avec le temps et si aucun traitement n'est effectuée, la tumeur grossit et s'étend plus profondément à l'intérieur de la paroi du côlon ou du rectum. Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur pour aller envahir d'autres parties du corps : les ganglions lymphatiques proches de la tumeur, le foie ou les poumons notamment. De nouvelles tumeurs apparaissent alors : ce sont les métastases [45].

1.2. Les cancers colorectaux rares

Dans moins de 5 % des cas, d'autres tumeurs malignes se développent au niveau du côlon ou du rectum. Il s'agit notamment :

- **des tumeurs carcinoïdes** : les tumeurs carcinoïdes représentent 1,5 % des cancers colorectaux. Elles se développent à partir de cellules nerveuses digestives, qui sécrètent des hormones ou des neurotransmetteurs.

- **de lymphomes** : les lymphomes sont des tumeurs qui se développent dans les organes lymphoïdes et notamment dans les ganglions lymphatiques.
- **de sarcomes** : les sarcomes regroupent différents types de tumeurs qui se développent à partir des os ou des tissus mous qui relient, soutiennent et entourent tous les organes du corps (muscles, tendons, graisse, etc.).
- **de mélanomes** : un mélanome est une tumeur qui se développe à partir de cellules appelées mélanocytes. Les mélanocytes sont présents essentiellement dans la peau, mais également dans les muqueuses de la bouche, du rectum (canal anal) ou des organes génitaux[45].

1.3. Les métastases colorectales

Les métastases sont des tumeurs cancéreuses qui proviennent d'un cancer situé dans un autre organe du corps. On parle aussi de tumeur secondaire.

Le côlon et le rectum sont parfois envahis par des métastases issues de cancers situés dans l'ovaire, la prostate, l'estomac ou le sein[45].

2. La classification TNM et stades du CCR de l'année2009

La classification internationale TNM est la meilleure classification histopronostique utilisée de nos jours. Le système TNM, décrire l'extention de la maladie, est fondé sur l'évaluation de trois éléments :

T : pour Tumeur primitive

N : pour Nœud (ganglion) (Nodes en anglais), l'absence /présence et l'importance des métastases ganglionnaire régionales.

M : pour Métastases, l'absence/présence de métastases à distance. (Tableau)[46].

Tableau II: Signification de TNM [47].**Tumeur primitive (T)**

Tis	Carcinome in-situ, carcinome intra-épithéliale
T1	Tumeur infiltrant la sous muqueuse.
T2	Tumeur infiltrant la musculuse.
T3	Tumeur infiltrant la sous séreuse ou le tissu péri-colique
T4	Tumeur infiltrant le péritoine viscéral(T4a) ou envahissant les organes de voisinage(T4b)

Ganglions régionaux(N)

N0	Absence de métastases ganglionnaire. 1ganglion lymphatique régional métastatique.
N1a	2à3 ganglions lymphatique régionaux métastatique.
N1b	Dépôt(x) tumoral (aux) dans la séreuse non péritonéalisée a des ganglions lymphatiques régionaux métastatique.
N1c	4à6 ganglions lymphatique régionaux métastatique.
N2a	>7 ganglions lymphatique régionaux métastatique.
N2b	

Métastases(M)

M0	Absence de métastase à distance.
M1a	Métastase dans un seul organe ou site(foie, poumon, ovaire,...)
M1b	Métastase dans plus d'un organe/site ou atteinte péritonéale.

2.2. Stades du cancer colorectal

Une fois le diagnostic de CCR posé, il est impératif de déterminer le stade et le grade du CCR.

Les stades du *CCR* décrivent la taille de la tumeur, à quelle profondeur elle a pénétré dans la paroi du côlon ou du rectum et si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres endroits du corps au-delà du lieu où il est d'abord apparu. Les 5 stades du *CCR* sont les suivants :

Tableau III: Les différents stades du CCR [48].

Stade	Description
0	Les cellules anormales sont localisées dans le revêtement interne (muqueuse) du côlon ou du rectum. Ces cellules peuvent devenir cancéreuses et se propager. Le stade 0 du CCR est aussi appelé carcinome in situ.
I	La tumeur (cancer) s'est propagée dans la paroi interne du côlon ou du rectum mais ne l'a pas traversée.
II	La tumeur (cancer) s'est propagée plus profondément dans la paroi du côlon ou du rectum ou l'a traversée, et elle peut envahir les tissus environnants, mais elle n'a pas atteint les ganglions lymphatiques.
III	Le cancer a atteint les ganglions lymphatiques proches, mais ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps.
IV	Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps comme le foie ou les poumons.

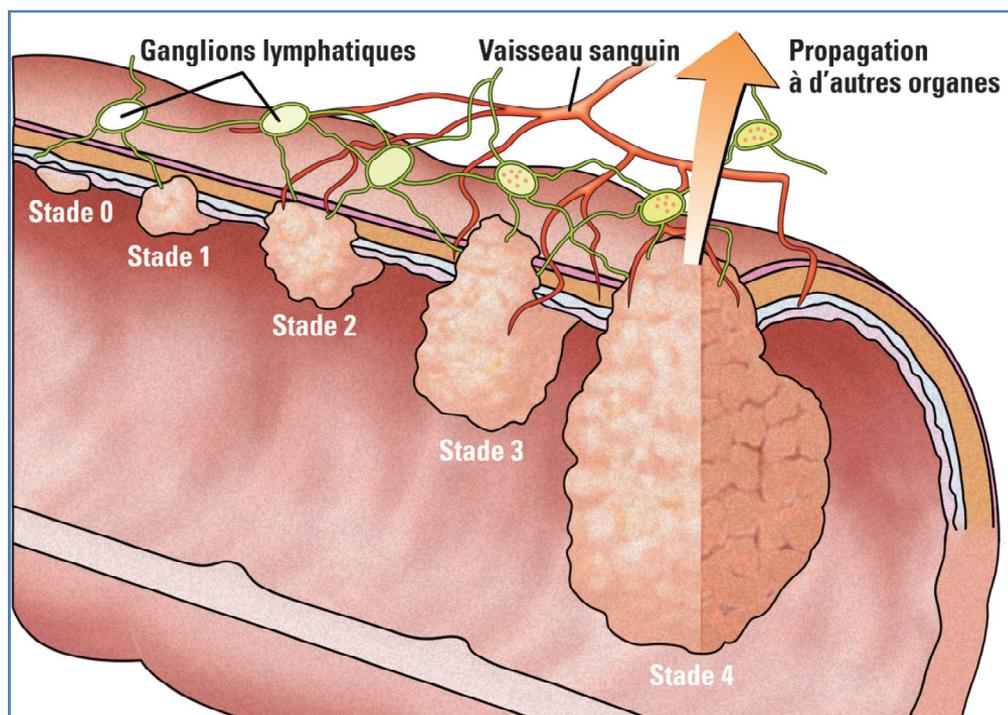


Fig 09 : Les différents stades du CCR [48].

En plus du stade du cancer, il est également utile de déterminer son grade. Pour déterminer le grade d'un cancer, on examine un prélèvement de biopsie au microscope. On détermine le grade en comparant l'apparence et le comportement des cellules cancéreuses à ceux de cellules normales, ce qui permet au médecin d'évaluer la rapidité de la croissance du cancer. Le cancer colorectal a trois grades [48].

Tableau IV: Les différents grades du CCR [48].

Grade	Description
1 (Bas)	La croissance du cancer est lente; on dit également que le cancer est bien différencié.
2 (Modéré)	La croissance du cancer est intermédiaire; on parle aussi de différenciation intermédiaire.
3 (Haut)	La croissance du cancer est plus rapide; le cancer est alors dit peu différencié

3. L'extension tumorale

3.1. L'extension locale

3.1.1. Extension circonférentielle : par épithéliotropisme (en surface) et par voie lymphatique, à cheminement circulaire, le cancer s'étend circonférentiellement pour réaliser à l'extrême une forme sténosante dont la complication clinique est l'occlusion.

3.1.2. Extension en profondeur : depuis la surface épithéliale, le cancer infiltre progressivement la paroi digestive puis la séreuse (sauf au niveau du rectum où il n'y en a pas), puis l'atmosphère péricolique ou péirectale et les organes adjacents. Cette extension suit la direction d'un rayon (le centre de la roue étant le centre de la lumière digestive), elle est dite extension radiaire.

3.1.3. Extension longitudinale : Dans la paroi digestive, l'extension microscopique déborde rarement de plus de 1 cm la tumeur macroscopique en amont et en aval. À l'extérieur de la paroi digestive, en particulier dans la graisse péri-rectale, elle peut dépasser 2 cm en aval et plus surtout en cas de cancer peu différencié.

3.1.4. Extension extradigestive : peut être continue ou discontinue de façon embolique dans la graisse péri-digestive, en empruntant les lymphatiques, les veines ou les espaces péri-nerveux [33].

3.2. L'extension ganglionnaire

Elle est ordonnée. Dans moins de 3 % des cas, les cellules sautent un relais ganglionnaire. Le risque d'extension ganglionnaire augmente avec le degré d'infiltration tumorale en profondeur et avec le grade tumoral (tableau) [33].

Tableau V: Risque d'extension ganglionnaire (%) [33].

Invasion	Base grade	Haut grade
Sous-muqueuse	3	17
Musculeuse	20	40
Séreuse	26	80

3.3. L'extension à distance ou métastatique

- **péritonéale**: les tumeurs coliques ou rectales sus-péritonéales peuvent métastaser au péritoine lorsqu'elles ont franchi la séreuse péritonéale, soit de façon contiguë, soit de façon discontiguë, à distance dans la grande cavité abdominale.

- **hépatique** : les cellules tumorales empruntent les veines de drainage qui pour l'essentiel drainent dans la veine porte. Elles peuvent s'arrêter, se développer dans le foie et donner des métastases.

- **pulmonaire** : les cellules y arrivent en empruntant les veines iliaques puis la veine cave inférieure, cas du bas rectum, ou après avoir franchi le filtre hépatique [33].

Partie pratique

Matériels et méthodes

3.I. Matériel et méthodes

I.1.Cadre d'étude

Notre stage s'est déroulé au niveau de l'hôpital IbenBadis Constantine (CHU) dans deux services :La boratoire d'anatomie pathologique et le laboratoire de biochimie et d'immunologie sur une période de trois mois (Mars, Avril, Mai 2014).

I.2. Matériel

L'étude a intéressée 15patients, tous sexes confondus, âgés entre 32 et 82 ans.

I.3.Méthodes

I.3.1. Etude anatomopathologique

L'anatomo-pathologie est une méthode qui permet l'étude des lésions macroscopiques et microscopiques de tissus prélevés sur des êtres vivants malades grâce à un matériel biopsique, ou en examen extemporané. Cette technique permet:

- ✓ déposer le diagnostic des maladies avec précision : par exemple les cancers, où seul le spécialiste pourra affirmer que la lésion qu'on lui a soumise comprend des cellules cancéreuses.
- ✓ d'affirmer le caractère complet de l'ablation d'une tumeur, en examinant ses limites d'exérèse : pour être sûr d'avoir enlevé toute la tumeur, le chirurgien fait vérifier par l'anatomo-pathologiste que les limites de résection ne contiennent pas de cellules tumorales.
- ✓ définir le type de la lésion observée, son degré d'infiltration, l'existence ou non d'embol vasculaire et l'engainement périnerveux.

I.3.2.Les différentes étapes d'anatomopathologique

1. Le prélèvement

Le prélèvement tissulaire est obtenu soit par biopsie soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes. Cette étape est réalisée par le chirurgien ou le médecin traitant.

Le prélèvement est accompagné avec une fiche de renseignements aussi complète que possible, elle comportera des informations suivantes :(nom et prénom, âge, sexe,type de biopsie, localisation, durée d'évolution, données biologiques et radiologiques, diagnostic, clinique etc.....).

2. La fixation

La fixation est une étape essentielle et impotente, elle permet de garder le prélèvement à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Elle doit être réalisée le plus tôt possible et le plus rapidement possible.

➤ Les prélèvements tissulaires doivent être découpés en tranches de moins de 2cm d'épaisseur à l'aide d'un bistouri et fixée par le formol (HCHO) à 10 % ou 15%, ce fixateur est le plus utilisé car il permet une bonne qualité de fixation.

➤ Il existe d'autres fixateurs tels que le Bouin mais il n'est pas utilisé à cause de ses risques cancérogènes.

➤ Le choix du fixateur dépend de la nature du prélèvement à couper, la durée de la fixation est proportionnelle à la taille de la pièce.

➤ Certains prélèvements doivent subir une étape de décalcification, c'est le cas des prélèvements osseux qui doivent être découpés en tranches de 2 cm d'épaisseur et décalcifiés avec la solution d'acide nitrique ensuite ils seront fixés à l'aide de liquide de formol à 10%.

Etapas essentielles de diagnostic

3. La macroscopie

C'est un diagnostic à l'œil nu pendant la quelle le médecin prélève un échantillon et le met dans une cassette préalablement étiqueté.

A. En cas d'une pièce opératoire

Mesurer la pièce opératoire (prendre les mesures de trois dimensions).



Figure9 : mesure de la pièce opératoire

- La description de la tumeur: taille, l'aspect et les lésions associées, remaniements.
- Prélever un ou plusieurs échantillons nécessaires au diagnostic et met les dans une cassette.
- Chercher et préciser le nombre des ganglions
- Ecrire le numéro du prélèvement sur la cassette.
- Rédiger un rapport qui comporte toutes les données macroscopique concernant le prélèvement.



**Figure10 : Fragments prélevé de la pièce opératoire
et placé dans des cassettes étiquètes**

B. En cas de la biopsie

La biopsie consiste à prélever un fragment d'organe ou de tissu afin d'effectuer une analyse histologique en laboratoire.

Les petites échantillons recueillis sont mis sur capsules en acier et mettre dans les cassettes, puis conservées dans le formol.

4. Le traitement des tissus

- On place les cassettes contenant les échantillons dans un flacon puis on les met dans un appareil appelé « l'automate de traitement tissulaire » : Technicum qui comporte des étapes de déshydratation et réhydratation avant l'inclusion dans la paraffine.

Le technicum contient 12 bacs

- ✓ 7 bacs d'alcool.
- ✓ 3 bacs de xylène.
- ✓ 2 bacs de paraffine.
- ✓ Le passage des paniers remplis de cassette d'un bac à l'autre se fait de manière automatique.
- ✓ Cette étape durée 18 heures (le cycle standard).



Figure11 : automate

5. L'inclusion dans la paraffine

L'inclusion consiste à enrober et à infiltrer le tissu dans un milieu assez dur pour être coupé.

La substance d'inclusion, généralement est la paraffine, c'est une substance liquide à chaud, solide à température ambiante, insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

- Régler la température du bain de paraffine en fonction de ce point de fusion (45-75°C).
 - On prélève les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
 - Mise en place d'un moule métallique dans la partie chauffée.
 - On place l'échantillon puis on le fixe dans le moule avec une petite quantité de paraffine.
 - On couvre les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce.
-
- On laisse refroidir la paraffine sur la console de refroidissement.
 - On met les blocs dans la congélateur pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.
 - Ces blocs seront ensuite rangés et conservés plusieurs années.



Figure12: Bloc de paraffine enlevée du moule

6. La coupe

Les coupes du bloc de paraffine sont effectuées avec un microtome dont l'avance réglable permet d'obtenir des coupes tissulaires de 2 à 5 μm d'épaisseur. Les rubans de paraffine sont recueillis et déposée sur des lames de verre.

- Préparer la surface de coupe.
- Dégrossissement de l'échantillon en 55 μm dans le microtome.
- Couper le ruban de paraffine à 5 μm d'épaisseur.



Figure13 : ruban de paraffine

7. L'étalement

- Mettre le ruban de paraffine sur la lame avec l'eau distillé.
- Mettre les lames sur plaque chauffante pendant 1 min. Placer les lames dans l'étuve à 60°C pendant 2 heures jusqu'à la disparition de paraffine.

8. La coloration

On fait une coloration des lames par l'hématoxyline éosine (HE) dans la batterie de coloration.

- On place le Porte lame dans le xylène pendant 15 min.
- Placer le porte lames dans l'alcool pendant 5 min.
- Laver les lames à l'eau distillée pendant 2 min.
- Plonger le porte lames dans hématoxylène pendant 5 min.
- Laver les lames à l'eau distillée pendant 2min.
- Mise en place les lames dans l'éosine pendant 3 min.

- Laver les lames par l'eau distillée pendant 2 min.
- Plonger le porte lames dans l'alcool pendant 5 min.
- Mise en place le porte lames dans le xylène pendant 15 min.

9. Le montage

Le montage entre lame et lamelle est nécessaire pour l'examen au microscope :

- La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre à l'aide d'une résine.
- Mettre sur les lamelles une résine synthétique.
- Placer les lamelles sur les lames pour protéger le prélèvement.
- légère pression pour chasser l'air du dessous de la lamelle.
- Mettre les lames sur un papier buvard pour absorber le xylène.



Figure14 : L'étape de montage

10. Etude microscopique

❖ La lecture des lames

La lecture des lames se fait à l'aide d'un microscope photonique liée à un ordinateur permettant de voir et d'enregistrer l'image observée,

La lecture se fait à différents grossissements, et permet de poser le diagnostic et la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie.

I.3.2. Technique de l'immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie permet la localisation des protéines dans les cellules d'une coupe de tissu par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps, c'est une réaction immunologique.

IHC est largement utilisée pour le diagnostic et/ ou le suivi du cancer par la détection de cellules cancéreuse. L'intérêt de cette technique :

- Détection spécifique de protéine sur matériel cytologique ou sur coupes tissulaires.
- Localisation (+/- quantification) d'une protéine dans une cellule ou un tissu.
- Déterminer la thérapeutique adéquate.

Une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente. Dans cette technique on utilise des lames spécifiques qu'on appelle les lames silanisées qui permet une bonne adhésion des fragments.

- Le microtome est régler à $1,5\mu\text{m}$ et les échantillons obtenus doivent avoir une épaisseur de $1,5\mu\text{m}$.
- Mettre les lames dans l'étuve à 60°C pendant 24 h.

1.3.2.1. Les différents étapes du l'immunohistochimie

❖ Déparaffinage

- Mettre le porte lames dans deux bacs qui contiennent le xylène pendant 10min (déparaffinage)
- Mettre le porte lames dans trois bacs d'alcool pendant 15 min (fixation).
- Laver les lames à l'eau distillée pour éviter l'excès de l'alcool.

❖ Démasquage

- Préparer la solution de démasquage (1/10) et mettre le dans le bain marie à 98°C .
- Mettre les lames au bain marie qui contient la solution de démasquage pendant 40 min (dans notre cas le $\text{pH}=9$), cette étape permet aux sites antigénique de se libérer.
- Sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 20 min.
- Après 20 min plonger les lames dans de l'eau distillée pendant 10 min.
- Faire égoutter les lames
- Plonger les lames dans deux bacs de solution TBS pendant 10 min pour chaque bac.

❖ Immunomarquage

- Cercler l'échantillon sur lame par le DAKO Pen (spécifique pour les lames et qui empêche la sortie des gouttes).
- Ajouté l'inhibiteur de la peroxydase H_2O_2 .
- Mettre les lames dans une chambre humide et les couvrir par un plateau afin d'éviter l'action de la lumière pendant 5 min.
- Plonger les lames dans de l'eau distillée pendant 5 min.
- Faire égoutter les lames.
- Rincer par la solution TBS pendant 5 min.
- Faire égoutter les lames.-
- Additionner des gouttes de l'anticorps primaire sur les lames.
- Incuber dans la chambre humide pendant 30 min.
- Rincer les lames dans le premier bac du TBS.
- Mettre dans le deuxième bac du TBS pendant 5 min.
- Additionner des gouttes de l'anticorps secondaire (révélateurs).
- Incuber dans la chambre humide pendant 15 min.
- Plonger les lames dans le TBS1.

- Mettre les lames dans la solution de TBS2 pendant 5 min.
- Préparer la solution du DAB (1ml pour chaque goutte).
- Mettre des gouttes de DAB sur les lames pendant 5min.
- Rinçage par de l'eau distille.
- Faire égouttée les lames pour éviter l'excès de la solution du DAB.

❖ Contre coloration

- Faire une contre coloration par l'utilisation du Mayer hématoxyline et laisse les lames pendant 15 min.
- Rinçage par de l'eau de robinet.
- Mettre la porte lames dans deux bacs d'eau distillée.
- Faire égouttée les lames.

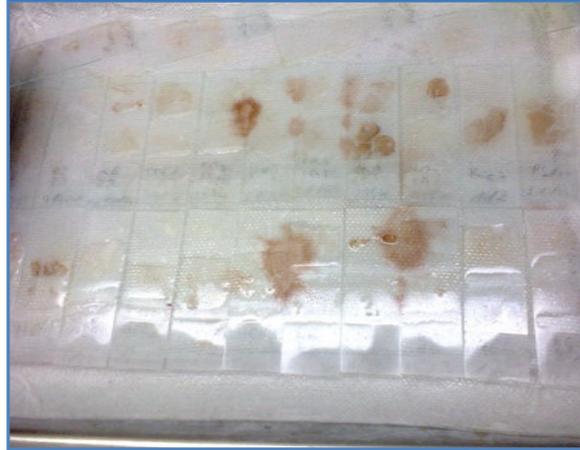


Figure15 : La contre coloration

❖ **Montage :**

Les fragments couleurs sont montre entre lame et lamelle avec le kit de Faramon

❖ **Etude microscopique**

• **La lecture des lames**

➤ Faire une lecture au microscopie photonique liée à ordinateur qui permet de voir et d'enregistrer l'image observée sous le microscope.

Résultats et discussion

1. Etude épidémiologique

1.1. La répartition de l'échantillon selon le sexe (N=15).

Les résultats l'étude épidémiologique sont récapitulés dans le **tableau V** :

Tableau V : La répartition de l'échantillon selon le sexe.

Le sexe	Nombres de cas	pourcentage
Masculin	4	26.67%
Féminin	11	73.33%
Total	15	100%

La **figure 30** représente la répartition des cancers colorectaux selon le sexe.

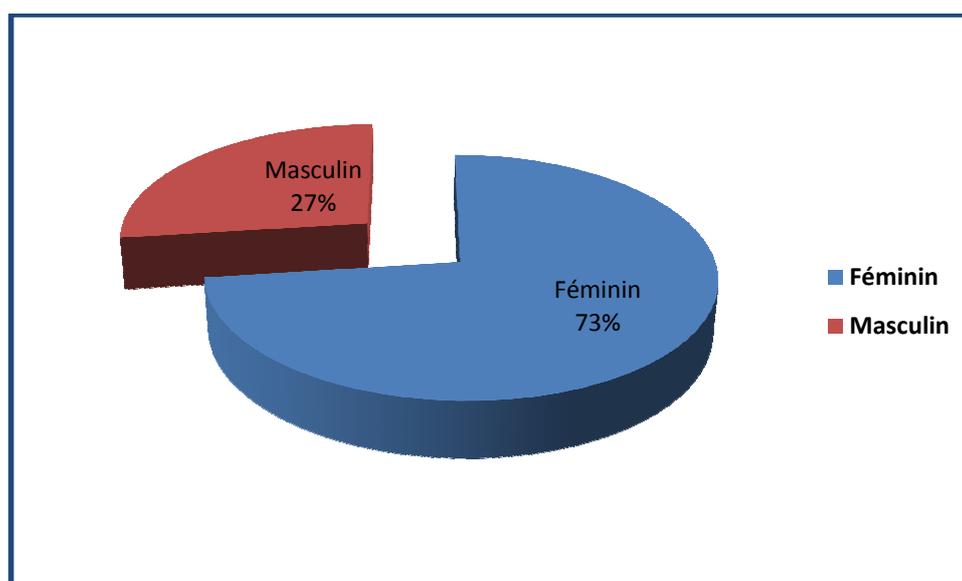


Figure 16: Répartition par sexe des cancers colorectaux.

- ❖ On constate une prédominance féminine (73%) avec un sexe ratio femmes/homme = 2,70

1.2. Répartition des patients selon l'âge(N=15)

Le résultat de répartition de l'échantillon selon l'âge est représenté sur le **Tableau VI** et la **figure 31** :

Tableau VI : la répartition de l'échantillon selon l'âge

Age	[30-39]	[40-49]	[50-59]	[60-69]	[70-79]	[80-89]
Nombre du cas	2	1	5	5	1	1

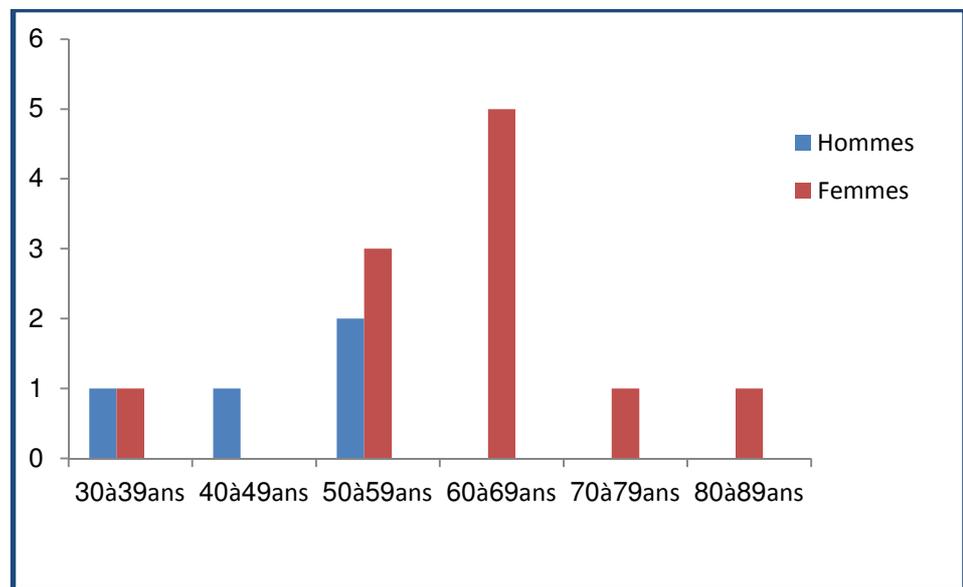


Figure17:Histogrammes de répartition par âge des cancers colorectaux

On constate que :

- ❖ Le pic de fréquence des cancers colorectaux se situe entre 50ans et59ans chez les hommes, et entre60ans et 69ans chez les femmes.
- ❖ L'extrême d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus se situe à32 ans pour les plus jeunes patients et82ans pour le plus âgé.
- ❖ le moyen d'âge au diagnostic pour le sexe masculin est 50ans
- ❖ le moyen d'âge au diagnostic pour le sexe féminin est 58,55 ans
- ❖ l'extrême d'âge pour le sexe féminin on constate à39ans la plus jeune patiente et à82ans la plus âgée.
- ❖ l'extrême d'âge pour le sexe masculin il est à32 ans le plus jeune patiente et56 ans le plus âgée.

2. Type histologique de l'adénocarcinome

Les résultats de la répartition d'échantillon selon le type histologique sont regroupés dans le **Tableau VII** et la **Figure32**:

Tableau VII :La répartition d'échantillon selon le typehistologique

Types histologiques de l'adénocarcinome	Nombre du cas	Pourcentage
Loeberkunien	4	26.67%
Tubulo-papillaire	3	20%
colloïde	1	6,67%
Adénocarcinomes différencié	7	46,66%
Total	15	100%

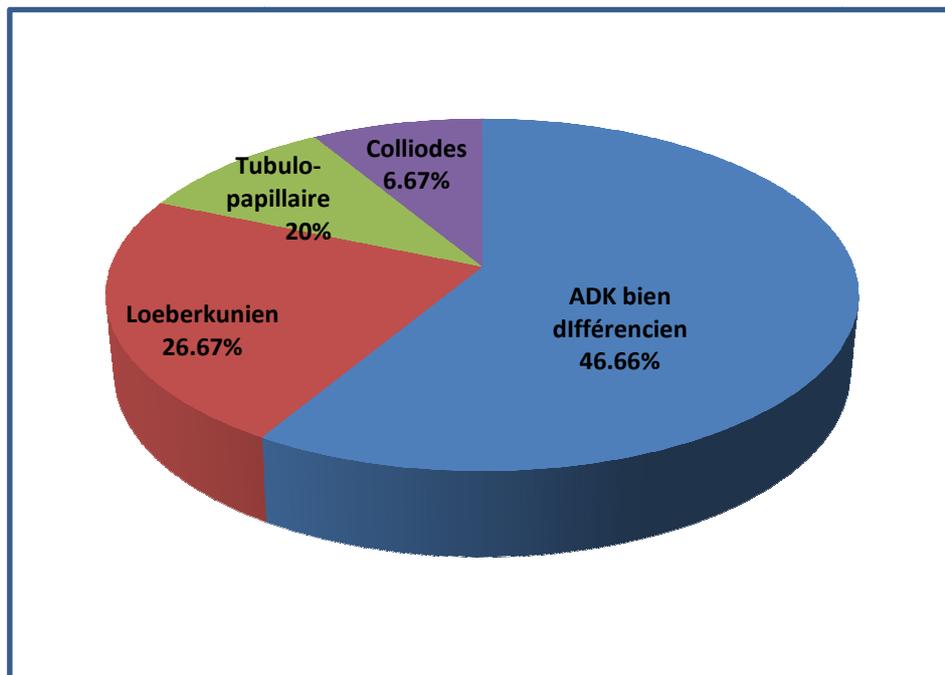


Figure18 : La répartition des patients selon le type histologique d'adénocarcinome

❖ L'examen du tableau et de la figure montre que le type adénocarcinome bien différencié est la variété histologique la plus souvent rencontrée.

3. Degré de différenciation d'adénocarcinome

Les résultats de degré de différenciation d'adénocarcinome sont illustrés dans le **Tableau VIII** et la **Figure33**:

Tableau VIII: Degré de différenciation des adénocarcinomes.

Degré de différenciation de l'adénocarcinome	Nombre des cas	Pourcentage
Bien différencié	9	60%
Non précisé	6	40%
Total	15	100%

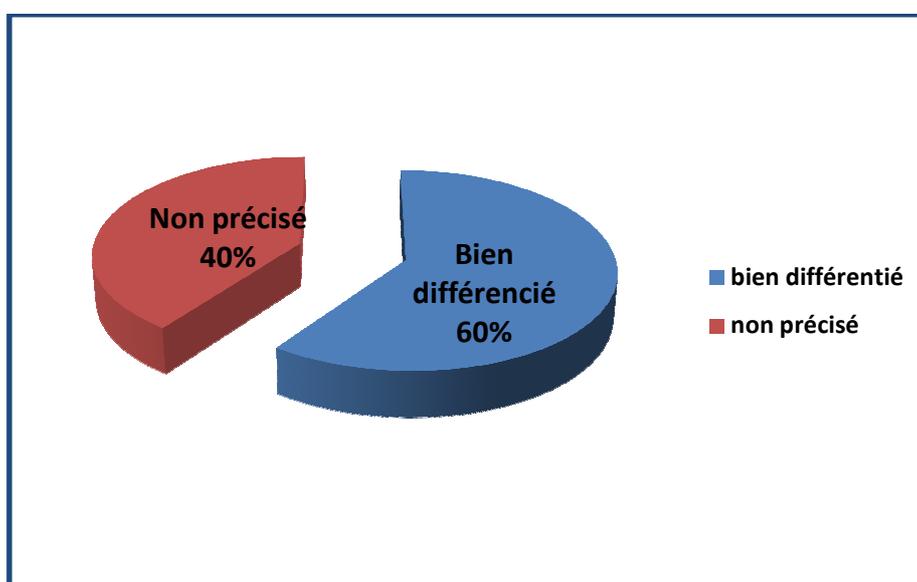


Figure19 : Répartition de degré de différenciation des adénocarcinomes

❖ On remarque que les ADK bien différenciés sont majoritaires dans notre série.

4. Stades

Le **Tableau IX** montre la répartition d'échantillon selon les stades:

Tableau IX : Répartition d'échantillons selon les stades

Stade	Nombre des cas	Pourcentage
PT3N0M_x	5	33,33%
PT3N2bM_x	1	6,67%
PT2N_xM_x	2	13,33%
PT1N_xM_x	1	6,67%
PT3N_xM_x	2	13,33%
Non préciser	4	26,67%

❖ On remarque dans notre série que la classification PT3N0M_x représente la majorité des cas.

5. Etude microscopique :

Permet de visualiser la paroi colique qui est infiltrée par le processus tumoral qui édifie des structures glandulaires (fig : 20).

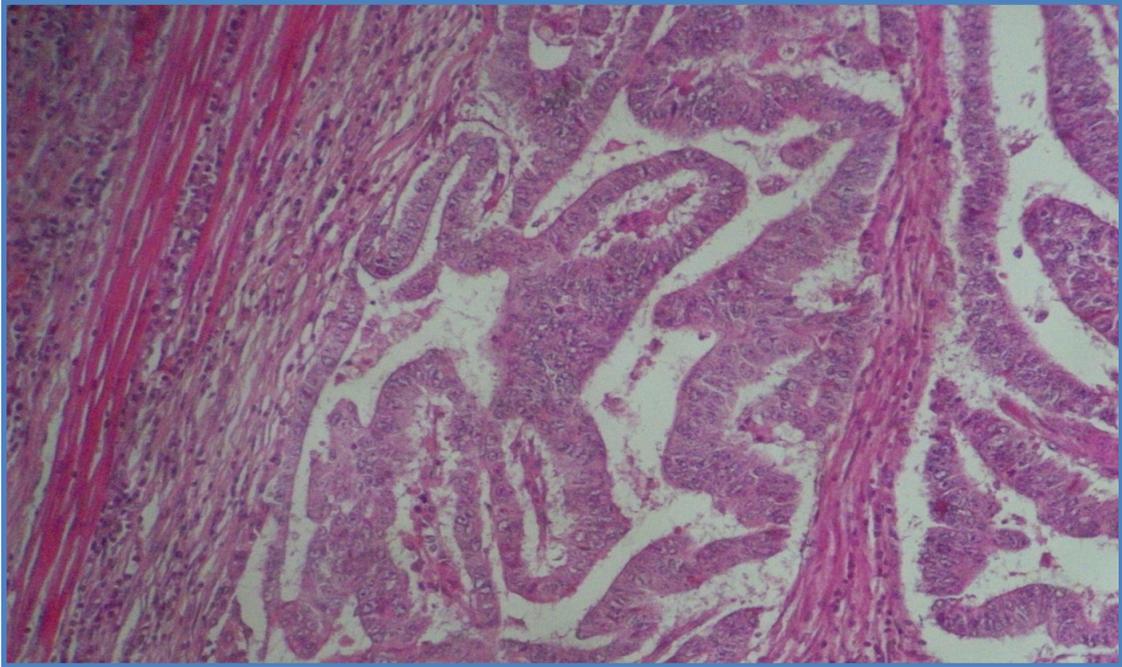


Figure20 : ADK représenté par la présence de formations glandulaires tumorales avec des mitoses .HE : GX20

Les cellules tumorales sont le plus souvent siège de mitose et d'atypies cyto-nucléaires (fig21).

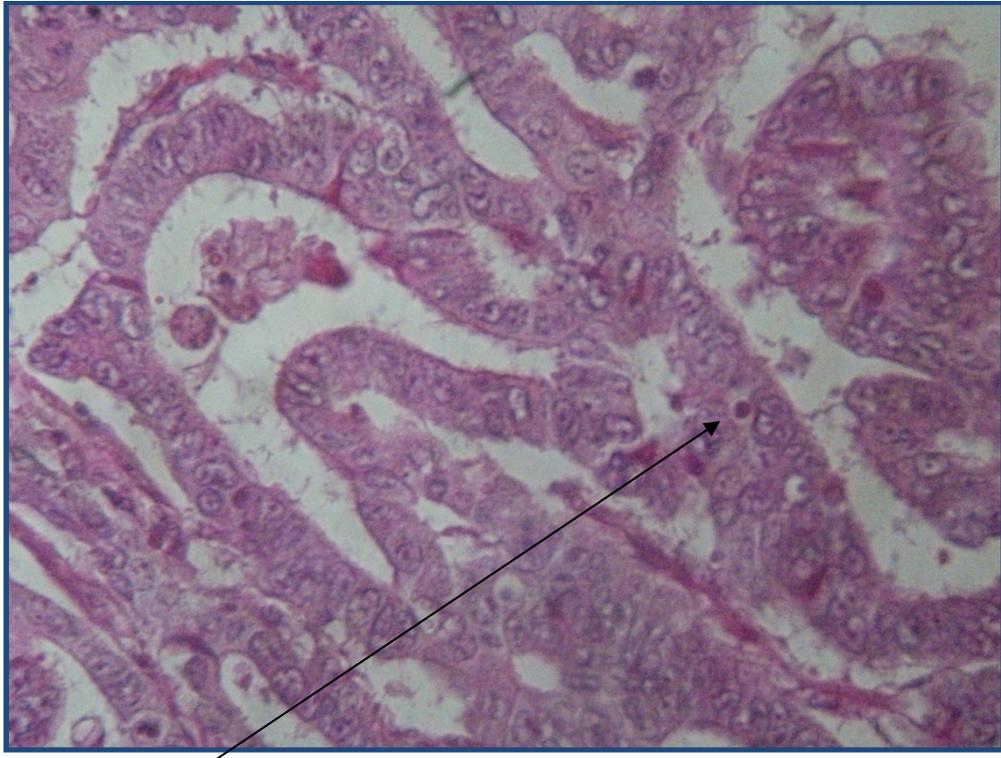


Figure21 :ADK: Cellules tumorales comportant des atypies cytonucléaires. HE GX40

Par ailleurs, ces tumeurs infiltrent le plus souvent toute la paroi colique tel qu'il est illustré dans la figure 22 où on note une infiltration de la musculature. Ces tumeurs peuvent donner des extensions à distance tel que des métastases ganglionnaires ou autres ; ou bien des extensions par contiguïté infiltrant les structures adjacentes.

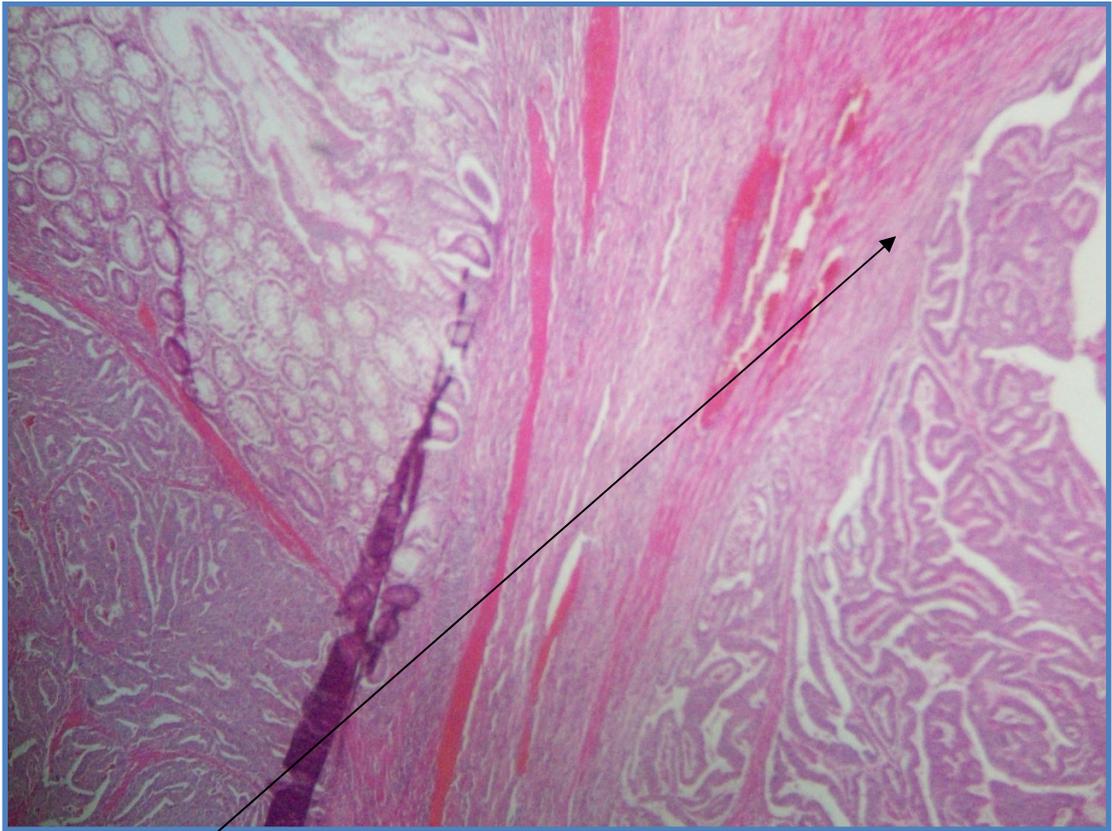


Figure22 : Infiltration tumorale de la musculuse colique .HE :GX10

Discussion

Discussion

Notre échantillon malade regroupe 15 patients du service d'anatomie-pathologique du CHU de Constantine, 11 femmes et 4 hommes. Toutes les informations sont recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation des malades.

Dans notre étude, le cancer colorectal, présente une prédominance féminine avec un taux de 73,33 % contre 26,67% pour le sexe masculin avec un sexe ratio de 2,75, alors que les autres études telles que : l'étude d'Amegbor (2008), Letonturier (2008), Mallam (2010) qui rapportent une prédominance masculine, cette différence est due à notre échantillon qui reste très limité (15 patients) sur une période d'étude limitée (3 mois). Dans notre population on note que toutes les tranches d'âge sont touchées par le CCR. La tranche d'âge la plus atteinte est observée entre 60 et 69 ans. Audrey et al (2002) a montré que le CCR survient majoritairement chez les individus les plus âgés, dans 90% chez les personnes de plus de 50 ans. Dorval et al (2006) ont considéré l'âge comme un facteur de risque avec un âge moyen de diagnostic qui se situe entre 50 et 70 ans.

Les adénocarcinomes sont l'entité histologique prédominante des cancers colorectaux dans notre étude, ils représentent la totalité des cas étudiés. Ce résultat est comparable avec l'étude de Scotté et al (2000) et Sawadogo (2000). Parmi ces diagnostics le type bien différencié représente dans notre série 60% des cas.

Dans notre série la stadification TNM des cas de malades comporte :

5 cas PT3N0Mx,

2 cas PT3NXMx

2 cas PT2NXMX

1 cas PT3N2bMx

1 cas PT1NxMx

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le cancer colorectal est un problème de santé publique sous-estimé. La mise en place d'un programme de dépistage généralisé organisé peut diminuer cette mortalité si la population y participe, grâce à l'implication active des médecins généralistes informés et motivés.

Le cancer colorectal est le deuxième cancer en termes de mortalité causant près de 17000 nouveaux décès par an. La survie relative (liée au cancer) à 5 ans est de 57 % tous stades confondus.

Plus de 90 % des cancers du côlon et du rectum sont sporadiques. Leur incidence augmente régulièrement avec l'âge. Le risque devient appréciable à partir de 45 ans, et double ensuite à chaque décennie. L'âge moyen du diagnostic se situe vers 70 ans. Entre 60 et 80 % des cancers rectocoliques se développent à partir d'un adénome. Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie.

Certains caractères transmis de manière héréditaire, comme dans la polyposose adénomateuse familiale et le syndrome HNPCC, sont responsables d'un risque accru de cancer rectocolique. Ces formes familiales représentent moins de 10 % des cancers du côlon et du rectum, et touchent souvent des individus plus jeunes que les formes sporadiques.

Le diagnostic du cancer colorectal doit être évoqué devant des rectorragies, des troubles du transit, des douleurs abdominales ou une anémie ferriprive d'étiologie indéterminée, en particulier chez des patients de plus de 50 ans. La réalisation d'une coloscopie avec biopsies est alors recommandée.

Le diagnostic de cancer colorectal peut également être porté en dehors de tout symptôme dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel. Le dépistage organisé du cancer colorectal a fait la preuve de son efficacité pour diminuer la mortalité induite par ce type de cancer. Les personnes concernées sont les hommes et les femmes de 50 à 74 ans.

L'implication des médecins généralistes, indispensable à la réussite de ce dépistage de masse, passe par une formation structurée préalable.

Enfin, Il serait intéressant d'instaurer d'autres méthodes génétiques de dépistage plus sensibles des différents types du cancer à savoir les méthodes moléculaire (Génotypage, PCR,..).

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1] www.oms.org.
- [2] Oukkal M.2002.Les cancers digestifs en Algerie.Le quotidien, 03 Avril 2007.
- [3] Drake LA., Vogl W., Mitchell AW .2006. Anatomie pour les étudiants .Ed.Elsevier, paris.290-295.
- [4] Alan Stevens. 1997. Lodich., Berk., Matsudaira.2005.Biologie moléculaire de la cellule.
- [5] Lodich, Berk, Matsudaira.2005.Biologie moléculaire de la cellule.Ed. Masson boeck
- [6] Hirayama T.1981.A large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers of the digestive organs.In:gastrointestinal cancer, endogenous factors,Newyork, Banbury Report 7 Cold Spring Habor Laboratory.409-429. [34]Les polyposes adénomateuse familiale.Instuti nationale du cancerISSN2014-953x(2011)
- [7] De Gramont A, HoussetM, Norddlinger B, RougierP. Le cancer colorectal en question. fondation ARCAD.(2012)2 éme Ed.1-73
- [8] Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. &Parkin, D.M. (2004)
- [9] Cooper, G.S., Yuan, Z., Strange, K.C. &Rimm, A.A. (1998) Use of Medicare claims data to measure county-level variations in the incidence of colorectal carcinoma. *Cancer*, 83, 673-678
- [10] Bouvier AM. Epidemiologie descriptive du cancer colorectal en France .Numéro thérapeutique-Dépistase organisé du cancer colorectal en France [Internet].INVS.2009 [cité 14 Janv 2013]
- [11] GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., Lyon, IARCPress
- [12] Audrey B, Mélanie S. Le traitement du cancer colorectal métastatique-Partie pharrmactuel (2007) 40:3.
- [13] Abid Mourad, 2012. Cancers des colons, clinique. Debassy Centre Pierre et Marie Curie.
- [14] Gramont A., Housset M., Nordliger B., Rougier P.2009. les cancers colorectaux en questions. Ed , Fondation A.R.CA.D.14-48.
- [15] Gylaunoy, Hélène SANCHO, GARNIER, Fancoise MAY, LEVIN. guidecontre le cancer September (2002).
-

Références Bibliographiques

- [16] Gerard J, Bonnetain F, Conroy T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2004;24:4620-5.
- [7] Weinberg, R., -L'apparition des cancers.-, *Pour la science*, n° spécial, 1996, 229, 34-42.
- [8] Cohen, S.M., -L'alimentation et le cancer.-, *Pour la science*, 1988, janvier, 20-27
- [9] Riboli, E., Decloitre, F., -Introduction à l'étude des relations entre alimentation et cancer.-, *Alimentation et cancer. Paris TEC DOC*, 1996, 1, 3-18.
- [10] Benhamiche AM. Cancer du côlon :épidémiologiedescriptive et groupes à risque élevé. *GastroentérolClinBiol* 1998;22:S3-S11
- [11] Bedenne L, Faivre J, Boutron M, Piard F, Cauvin J, Hillon P. Adenoma- carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992;69:883-88
- [12] Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642
- [13] Waye JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *Gastroenterology* 1988; 83:120-2.
- [14] England MV, Roemen G, Brink M; Pachen M, Weijenber M, de Bruine A, Arends JW, Breandt P, deGoeij A, Herman J(2002). K-ras mutations and RASSF1A promoter methylationin colorectal cancer.*Oncogene* 21:3792-95.
- [15]Pertrs J, Loud J, Dimond E ,Jenkins J(2001).Cancergenetics fundamentals.*CancerNurs.*24 (6) :446-61
- [16] Laurent-Puig, P, Agostini, J and Maley, K (2010). "Colorectaloncogenesis."*Bull Cancer* 97: 1311-21.
- [17] Fodde, R, Smits, R and Clevers, H (2001). "APC, signal transduction andgeneticinstability in colorectal cancer."*Nat Rev Cancer* 1: 55-67
- [18] Boland, CR and Goel, A (2010). "Microsatellite instability in colorectal cancer."*Gastroenterology* 138(6): 2073-2087 e3.
- [19] Duval, A and Hamelin, R (2002). "Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability."*Cancer Res*62: 2447-54
- [20] Issa, JP (2004). "CpG island methylatorphenotype in cancer."*Nat Rev Cancer* 4: 988-93.
-

Références Bibliographiques

- [21] Leggett, B and Whitehall, VL (2010). "Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis." *Gastroenterol* 138(6): 2088-2100.
- [22] Klaus, A and Birchmeier, W (2008). "Wnt signalling and its impact on development and cancer." *Nat Rev Cancer* 8: 387-98.
- [23] Pino, MS and Chung, DC (2010). "The chromosomal instability pathway in colon cancer." *Gastroenterology* 138(6): 2059-72.
- [24] Kinzler, KW, Nilbert, MC, Su, LK, Vogelstein, B, Bryan, TM, Levy, DB, *et al.* (1991). "Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21." *Science* 253(5020): 661- 5.
- [25] Narayan, S and Roy, D (2003). "Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers." *Mol Cancer* 2: 41.
- [26] Ikushima, H and Miyazono, K (2010). "TGFβ signaling: a complex web in cancer progression." *Nat Rev Cancer* 10(6): 415-24.
- [27] Houlston, RS, Webb, E, Broderick, P, Pittman, AM, Di Bernardo, MC, Lubbe, S, *et al.* (2008). "Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer." *Nat Genet* 40(12): 1426-35.
- [28] Lane DP. Cancer.p53, gardian of the genome. *Nature* (1992) 358 :15-6
- [29] Rampino N, Yamamota H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC *et al.* Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* (1997) 275 :967-9.
- [30] Fearon E, Rand Vogelstien, B.A, (1990) genetic model for colorectal tumorigenesis *Cell* 61:759-67.
- [31] Yamamoto H, Itoh F, Senota A, Adachi Y, Yoshimoto M, Endoh T, Hinoda Y, Yachi and Imia K Expression of matrix metalloproteinase matrilysin (MMP-7) was induced by activated Ki-ras via AP-1 activation in SW 1417 colon cancer cells. *J Clin Lab Anal* (1995) 9 :297-301.
- [32] Smakman N, Borel-RINKES IH, Voest EE and Kranenburg O. Control of colorectal metastasis formation by K-ras. *Biochim Biophys Acta* (2005).
- [33] Bosset J.F., Rouanet P.. *Cancer colorectal* (148) December 2005 (mise à jour december 2005)
- [34] Les polyposes adénomateuse familiale. *Instuti nationale du cancer* ISSN 2014-953x (2011)
- [44] Gerard J, Bonnetain F, Conroy T, *et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2004;24:4620-5.
-

Références Bibliographiques

- [45] Guide affection longue durée, tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer colorectal – HAS/INCa (février 2008).
- [46] Wittekind C.H., Green F.L., Hutter R.V.P., Klimpfinger M., Sobin L.H. *tnm Atlas Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes*. 5^{ème} Edition Traduction française supervisée par J-L. Breau, G. des Guetz et P. Saintigny. Springer XI (2004).
- [47] Anouk., Gramont A, Housset M, Nordlinger B, Rougier P. *Classification TNM du cancer colorectal*. fondation ARCAD. (2012) 2^{ème} Ed. 1-73.
- [48] What You Need To Know About Cancer of the Colon and Rectum. U.S. Department Of Health And Human Services National Institutes of Health. Disponible à : www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/colon-and-rectal/WYNTK_Colon.pdf. Consulté le 4 juillet 2011.
-

Résumé

Le cancer colorectal (CCR), par sa fréquence et par sa gravité, est un problème majeur 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 année. Ce cancer est la deuxième cause de mortalité chez la femme après le cancer du sein, et la troisième chez l'homme après le cancer du poumon et de prostate.

La majorité de nos cas représentent par des ADKs, et le stade TNM le plus fréquent est le PT3N0Mx qui représente 33,33% des cas.

Abstract

Abstract

Colorectal cancer (CCR), its frequency and severity, is a public health problem majeure in developed countries with aging populations. Nearly one million of colorectal cancer are diagnosed, and nearly half a million people die each year. This cancer is the second cause of death in women after breast cancer, and the third in men after lung cancer and prostate.

The majority of our cases are represented by ADKs, and TNM stage that is most common is the PT3N0Mx which has 33, 33% of cases.

المخلص

سرطان القولون و المستقيم تردها و شدتها هي مشكلة الصحة العامة في الدول المتقدمة مع شيخوخة السكان. ما يقرب من المليون من سرطان القولون و المستقيم يتم تشخيصها و ما يقارب من نصف مليون شخص يموتون سنويا هذا النوع من السرطان هو المسبب الثاني للوفاة بين النساء بعد سرطان الثدي و الثالث عند الرجال بعد سرطان الرئة و البروستاتا.

و أكثر الحالات تمثل ADKs ، مرحلة TNM هو الأكثر شيوعا PT3N0MX الذي لديه 33.33% من الحالات .

Master2 Génétique Moléculaire Année universitaire : 2013-2014	Présenté par : Chebbah Roukya Daara Fatima Seghiri Iman
Titre :Le cancer colorectal	
Nature du diplôme :Master en Génétique Moléculaire Option : Génétique et cancer	
Résumé : <p>Le cancer colorectal (CCR), par sa fréquence et par sa gravité, est un problème majeure 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 année. Ce cancer est la deuxième cause de mortalité chez la femme après le cancer du sein, et la troisième chez l'homme après le cancer du poumon et de prostate.</p> <p>La majorité de nos cas sont représenté par des ADKs, et le stade TNM qui est le plus fréquent est le PT3N0Mx qui présente 33,33% des cas.</p>	
Mots clés : cancer colorectal, côlon, rectum, adénocarcinome, Loeberkunien, anatomie pathologie, Immunohistochimie.	
Structure de recherche : Hôpital universitaire IbenBadis Constantine(CHU) : laboratoire de l'immunologie et service d'anatomopathologie	
Date de soutenance : Le 30/06/2014	