



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسنطينة
كلية الطبيعة الحياة

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 : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie-Oncologie

Intitulé :

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immuno-histochimique du cancer colorectal

Présenté et soutenu par : KECIES Ahlem

Le : 17 /06/2015

BOUBERDAA Rebiha

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZERIZER Sakina

Professeur - UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya

Professeur - UFM Constantine

Examineur : MECHATI Chahinez

Maître Assistante - UFM Constantine

*Année universitaire
2014 - 2015*

Remerciement

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 mener à bien ce modeste travail.

Nos premiers remerciements vont à notre rapporteur Professeur TEBIBEL.S qui nous a conseillée tout le long de ce mémoire pour sa disponibilité, sa patience et ces remarques avisées.

Nous sommes très sensibles dans ce jury Mme ZERIZER. S et Mme MECHATI et nous leurs témoignons notre profonde considération.

Nous remercions également le Professeur CHADADI, le professeur LEUMAICI, le professeur YOUNSI ainsi que, Dr MADOUÏ et Dr SAADNA qui nous ont accueillis au niveau du laboratoire d'anatomopathologie et service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

Ainsi que toute l'équipe des deux services d'oncologie et d'anatomopathologie : Messieurs DJAMII, MILOUD, RAMZI, SAMY, OUSSAMA, HAMZA, HOUSSINE, NABIL, WALID, ALAA ET mesdames KARIMA, NOURA, AMEL, SOUFIA.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.

Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie. Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.

A mes chers frères, mes chères sœurs et leurs enfants.

A toute ma famille, mes amis et mes collègues.

A ma directrice de recherche Mme : TEBIBEL.S.

A tous mes professeurs de l'université des Frères MENTOURI CONSTANTINE.

AHLEM





Dédicace

. « Je dédie ce travail à Dieu le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, ma soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce travail ».

A ma mère : Noura

Maman chérie, ce travail est le tien. Mère dévouée, courageuse généreuse, brave femme, source de vie, pionnière de mon éducation, toujours prête à sécher nos larmes. En écrivant ces quelques lignes pour signifier mon amour pour toi maman, les larmes remplissent mes yeux.

Qu'Allah le tout puissant le très miséricordieux et bénisse Maman chérie.

A mon Père : Abed Elouahab

Etre père n'est sûrement pas toujours facile. Mais toi, tu as toujours donné le meilleur de toi-même pour la réussite et le bonheur de tes enfants ; tu nous as appris le sens de l'honneur de la dignité, de la morale, de la justice de la patience et de la tolérance. Pour ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras encore pour moi.

Qu'Allah le tout puissant le bénisse. Baba.

A mes frères, mes sœurs chéries : Bilel, Bouran, Rokia, Soumia, Meriem et Zahra

Vous avez été pour moi mes confidentes. Vos sacrifices pour la réalisation de ce travail me sont inestimables. Vous êtes formidables. Que le seigneur resserre nos liens.

A mon binôme : Ahlem

A mon amis : Rayene

A Moussa : qui m'a aidé à réaliser ce travail sans lui , il serait resté inachevé.

A Ramzi : Ton soutien moral a été une grande source de joie mais surtout de motivation.

*Je remercie mon encadreur le professeur Mme **TEBIBEL.S**, je lui témoigne mes profondes et sincères considérations.*

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluoro-uracil

ADK :AdénoCarcinome

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AKT: *AKR T cell lymphoma*

APC : Adenomatous Polyposis Coli

APC :Adenomatous Polyposis Coli

ATM : Ataxie-télangiectasie Subie une Mutation

ATP : Adénosine TriPhosphate

BAD :Bcl2-antagonist of cell death

Bax :Bcl2-associated X protein

Bcl2: B-cell leukemia/lymphoma 2

BRAF : V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B

BRCA1: *Breast Cancer susceptibility gene 1*

CCR: Cancer ColoRectal

Cdk2: Cyclin-dependant Kinase 2

CIN : Chromosomal Instability

CpG :Cytosine-phosphate-Guanine

EGF : Epidermal Growth Factor

EGF-R : Epidermal Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal- Regulated Kinase

GSK3 : *glycogène synthase kinase 3*

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

IgG2 : Immunoglobuline G2

KRAS :Kirsten Rat Sarcoma

LV :Leuco Vorine

MAPKK :Mitogen-Activated Protéine Kinase Kinases

MAPKK: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase

MDM2 :Mouse Double Minute 2

MDM4:Mouse Double Minute 4

MMR :Mutation Mismatch Repair

MSH2: MicroSatellite High 2

MSH6: **mutS homolog 6**

MSI-H :Microsatellite Instability-high

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PI3K :PhosphatidyInositol 3-Kinase

PI3KCA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RIS : Résection Inter-Sphinctérienne

SH2 : SRC homology-2

SMAD2 : SMA and MAD-related protein 2

SMAD4 :SMA and MAD-related protein 4

TCF4 : Transcription Factor4

TGF- α : Transforming growth *factor* alpha

TGF β :Transforming Growth Factor

TNM : Tumeur Node Métastases

TP53: Tumeur Protéine 53

UICC :Union International Contre le Cancer

VEGF :Vascular Endothélial Growth Factor

Wnt : Wingless-related MMTV Integration site



Liste des
illustrations

Liste des figures

- Figure 01** : L'appareil digestif de l'être humain
- Figure 02** : Anatomie du côlon
- Figure 03** : Les différentes couches de la paroi du côlon
- Figure 04** : Les étapes d'évolution du cancer
.....
- Figure 05** : Les mécanismes de la carcinogenèse colorectale
- Figure 06** : Aspects macroscopiques des adénomes coliques
- Figure 07** : Différents stades de la classification TNM
- Figure 08** : Manifestations cliniques du cancer colorectal
- Figure 09** : Technique de diagnostic de cancer colorectal
- Figure 10** : Chirurgie du côlon droit
- Figure 11** : Chirurgie du côlon gauche
- Figure 12** : Colectomie sigmoïdienne
- Figure 13** : Pièce de proctectomie totale
- Figure 14** : Etude macroscopique en cas d'une pièce opératoire.....
- Figure 15** : La déshydratation.....
- Figure 16** : Les différentes étapes de l'inclusion en paraffine.....
- Figure 17** : Les différentes étapes de la coupe.....
- Figure 18** : Les différents réactifs de la coloration
- Figure 19** : Le montage.....
- Figure 20** : Visualisation des lames sous microscope optique
- Figure 21** : Les différentes étapes de l'immunohistochimie.....

Figure 22 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....

Figure 23 : Répartition des patients selon le sexe.....

Figure 24 : Répartition des patients selon localisation de la tumeur.....

Figure 25 : Répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Figure 26 : Répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.....

Figure 27 : Répartition des patients selon la classification anatomopathologique.....

Figure 28 : Lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).....

Figure 29 : lecture immunohistochimique des lames.....

Liste des tableaux

Tableau I :

Tableau II :

Plan de travail

Liste des abréviations

Liste des illustrations

1-Introduction.....1

La partie théorique

Chapitre 01 Anatomie et physiologie du tube digestif

1. Rappel anatomique du côlon et du rectum.....2

2. Rappel histologique.....4

2.1. La structure de la paroi de gros intestin.....4

2.2. Les fonctions du gros intestin5

Chapitre 02 Le cancer

1 .Définition du cancer.....6

2. Evolution du cancer.....6

2.1. Initiation.....6

2.2. Promotion.....6

2.3. Progression.....6

Chapitre 03 Le cancer colorectal

1. le cancer colorectal.....8

2. Epidémiologie.....8

2.1. Dans le monde.....8

2.2. En Algérie.....8

3- Mécanismes de la cancérogenèse colorectale.....8

3.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse colorectale.....	8
3.1.1. Instabilité chromosomique.....	9
3.1.2. Instabilité microsatellite.....	9
3.1.3. Altération épi- génétique.....	9
3.2. Différentes voies de signalisation.....	10
3.2.1. Voie Wnt/APC/ -caténine.....	10
3.2.2. Voie du TGF-	10
3.2.3. Voie RAS/RAF/MAPK.....	11
3.2.4. Voie PI3K/AKT/mTOR.....	11
3.2.5. Voie p53.....	12
4-Facteurs de risque.....	13
4.1. Age.....	13
4.2. Hérité et génétique.....	13
4.3. Environnement et régime alimentaire.....	13
4.4. Antécédents personnels de cancer.....	13
5. Anatomopathologie des cancers colorectaux.....	14
5.1. Formes histologiques des CCR primitifs.....	14
5.1.1. Adénomes.....	14
5.1.2 Adénocarcinomes.....	14
5.1.2.1. Aspects macroscopiques des adénocarcinomes.....	14
5.1.2.1.1. Aspects histologiques.....	14
5.1.2.1.1.1 Formes histologiques courantes : ADK liberkuhnien.....	15
5.1.2.1.1.2 Formes histologiques particulières.....	15

6. Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux.....	15
7. Diagnostic des cancers colorectaux.....	17
7.1. Signes des cancers coliques.....	17
7.1.1. Signes de découverte.....	17
7.1.2 .Examen clinique.....	17
7.2. Signes des cancers rectaux.....	17
7.2.1. Signes de découverte	17
7.2.2 Examen clinique.....	18
8. Traitement du cancer du côlon.....	18
8.1. Thérapie ciblées.....	18
9. Prévention et dépistage.....	19
9.1. Prévention primaire.....	19
9.2. Prévention secondaire et le dépistage.....	19

La partie pratique

Méthodologie

1. Méthodologie.....	22
1.1. Cadre d'étude.....	22.
1.2. Population étudiée.....	22
2. Etude anatomopathologique.....	23
2.1. Les prélèvements tissulaires.....	23
2.2. Préparation des échantillons.....	24
3. Technique de l'immunohistochimie (IHC).....	33
3.1. Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie.....	33
3.2. Protocole de l'immunohistochimie.....	33

Résultats et discussion

1. Données épidémiologiques.....	35
1.1. L'âge.....	35
1.2. Le sexe	36
1.3. Le siège de la tumeur.....	37
2. Etude anatomopathologique.....	38
2.1. Le type histologique de l'adénocarcinome.....	38
2.2. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome.....	39
2.3. La classification pTNM.....	40

3. Etude histologique.....	41
Conclusion.....	43
Perspectives.....	44
Références Bibliographique.	
Annexes.	
Résumé en Français, en Anglais , en Arabe.	

Introduction

Introduction

A l'échelle mondiale, le cancer colorectal est le troisième cancer chez les deux sexes confondus. Quatre cents mille décès par cancer colorectal sont enregistrés chaque année. Les taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal varient considérablement selon les pays, il y a 10 fois plus de cancer colorectal aux USA qu'en Afrique. Ces différences sont la conséquence du rôle essentiel de l'alimentation dans la survenue du cancer colorectal. (Cunningham et al.,2010).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme (Boundjar et Smaili.,2012).

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge (Bouزيد,2013) .

A l'heure actuelle, on a des connaissances étendues sur les causes du cancer, les interventions pour sa prévention et la prise en charge de la maladie. On peut réduire et endiguer le cancer en appliquant des stratégies fondées sur des bases factuelles pour la prévention, le dépistage précoce et la prise en charge des patients. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour de nombreux cancers.

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective, sur une période allant de Janvier 2014 à Mai 2015, dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers l'Est algérien.

Notre objectif est de réaliser une étude épidémiologique, histologique concernant l'anatomopathologie et l'immunohistochimie pour étudier les différentes techniques de diagnostic du cancer colorectal et leurs intérêts et spécificités dans la détection de cette pathologie. Cette investigation, réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine(HMRUC), repose sur une étude descriptive dont 68 patients sont atteints de cancer colorectal.

Partie théorique

1-Rappel anatomique du côlon

Le côlon (ou gros intestin), partie terminale du tube digestif, fait suite à l'intestin grêle et se termine par le rectum.

Dans son ensemble, le côlon forme un cadre entourant la cavité abdominale et les anses grêles ; sa longueur est de 1 à 1.50 m et son diamètre de 4 à 8 cm. Il comprend successivement, dans le sens du flux fécal (Fig.01).

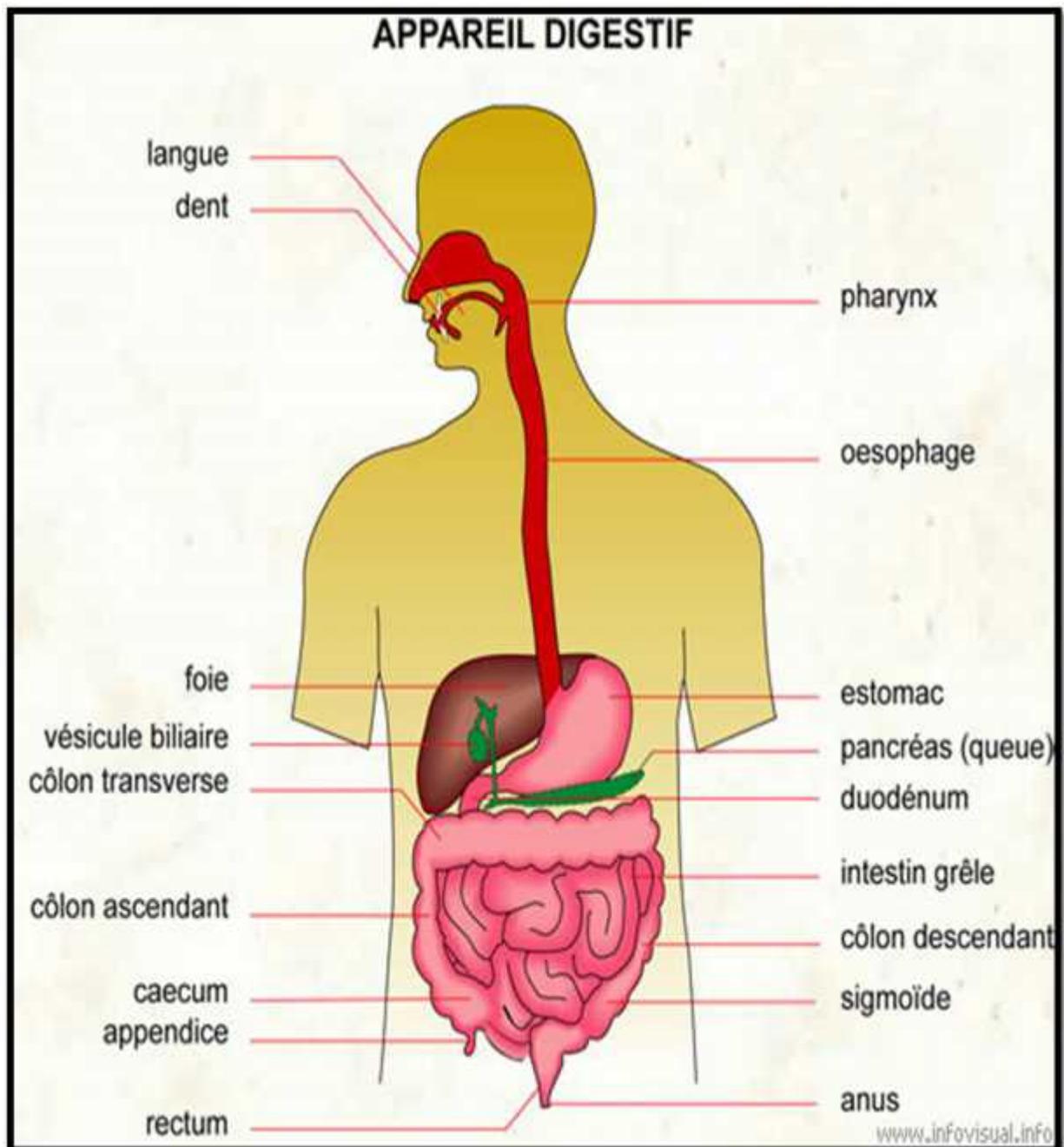


Figure 01 : l'appareil digestif de l'être humain

(<http://www.infovisual.info.fr/N252520/Appareildigestif.html>)

Le cæcum fait la jonction avec la fin de l'intestin grêle et est situé en dessous de l'aboucement de l'iléon et auquel est rattaché l'appendice.

Le côlon se divise en quatre portions : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde :

a) le côlon ascendant monte le long du côté droit de l'abdomen, continue jusqu'à la face inférieure du foie et tourne subitement à gauche ; cette courbure prononcée est appelée angle droit (hépatique) du côlon.

b) le côlon descend jusqu'au niveau de la crête iliaque ; c'est le côlon descendant. Le côlon sigmoïde débute à la crête iliaque gauche, il se présente sous forme d'un S d' ou son nom « côlon sigmoïde » dérivé de lettre grecque sigma.

Le rectum se situe au niveau des 20 derniers centimètres du tube digestif ; il est situé devant le sacrum et le coccyx. Les 2 cm ou 3 cm à l'extrémité du rectum forment le canal anal.

L'anus, point de sortie du côlon, est protégé par un sphincter interne composé de tissu musculaire lisse (involontaire) et d'un sphincter externe de muscle squelettique (volontaire). L'anus ne s'ouvre que durant l'élimination des matières fécales résidus de la digestion des aliments (Fig02).

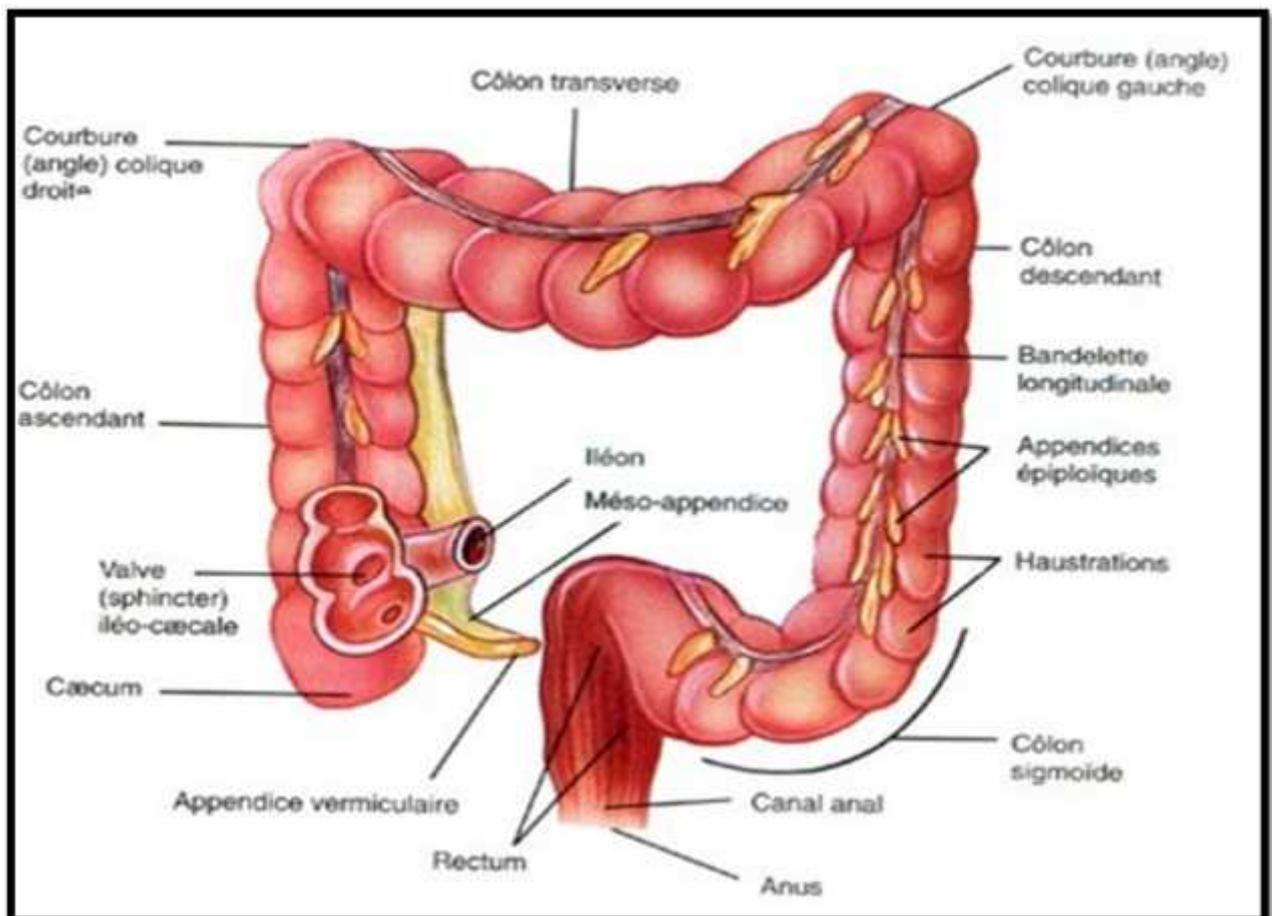


Figure 02 : Anatomie du côlon (Silverthorn,2007)

2-Rappel histologique

2.1. La structure de la paroi du côlon

Comme l'ensemble du tube digestif, la paroi du côlon est constituée de quatre couches ou tuniques de l'intérieur (lumière du tube) vers l'extérieur :

- **la muqueuse** comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent, le chorion (lamina propria), contenant du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes, renferme dans certaines localisations des glandes liberkunien. Cette muqueuse riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes (Schäffler et al., 2004).

- **la sous muqueuse** est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Schäffler et al., 2004)

- **la musculuse est** : formée deux couches musculaires lisses circulaires internes et longitudinales externes, entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach

(Schäffler et al., 2004).

- **la séreuse** : (ou adventice) forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, membrane très fine sécrétant liquide aqueux facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen (Fig.03).

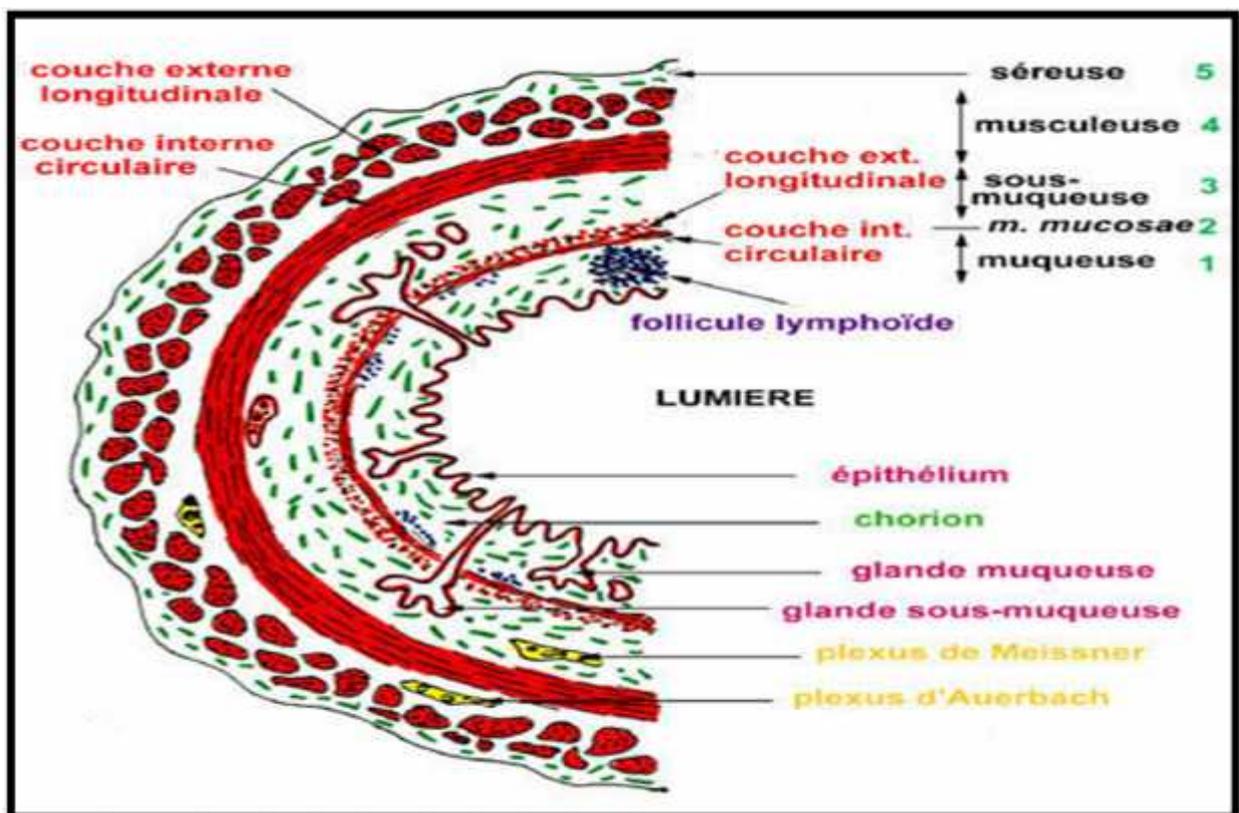


Figure 03 : les différentes couches de la paroi du côlon (Lodich et al., 2005)

2.2. Les fonctions du gros intestin

Le côlon reçoit les aliments partiellement digérés de l'intestin grêle sous forme liquide. Les principales fonctions du côlon sont l'absorption de l'eau et les éléments nutritifs des aliments ingérés et d'acheminer les résidus alimentaires hors du corps.

Le microbiote intestinal présent dans le côlon décompose certaines substances en plus petites parties, et donne aux résidus restant une consistance semi- solide (matières fécales, ou selles).

L'épithélium du côlon produit également un mucus à l'extrémité du tube digestif facilitant le passage des selles au niveau du côlon et du rectum. Certains segments du côlon se resserrent et se relâchent en alternance (péristaltisme), permettant ainsi de faire avancer les selles jusqu'au rectum. Ce dernier est une zone d'attente aux selles, quant celui-ci est plein, il émet un signal au cerveau pour déclencher le, déplacement des selles et leur expulsion par l'anus (Chin et al. ,2008).

1. Définition du cancer

Le terme « cancer » correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases (Monsnier et al., 2005)

2- Evolution du cancer

La carcinogenèse est un processus très long et très complexe, pouvant être brièvement simplifié en trois grandes étapes :

2.1. Phase d'initiation

Elle résulte d'une interaction brève et irréversible entre un agent cancérigène 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. (Troll et Wiesner, 1985).

2.2. Phase de promotion

Au cours de cette phase, une prolifération des cellules transformées (acquises des mutations) après l'initiation, 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 (Alberts et al., 2002).

2.3. Phase de progression

Cette phase correspond donc à l'étape de passage d'une tumeur bénigne à la malignité tumorale et est associée à un changement caryotypique, à une augmentation du taux de multiplication, la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par effraction de l'organe original qui va entraîner des métastases (Pitot et al., 2006).

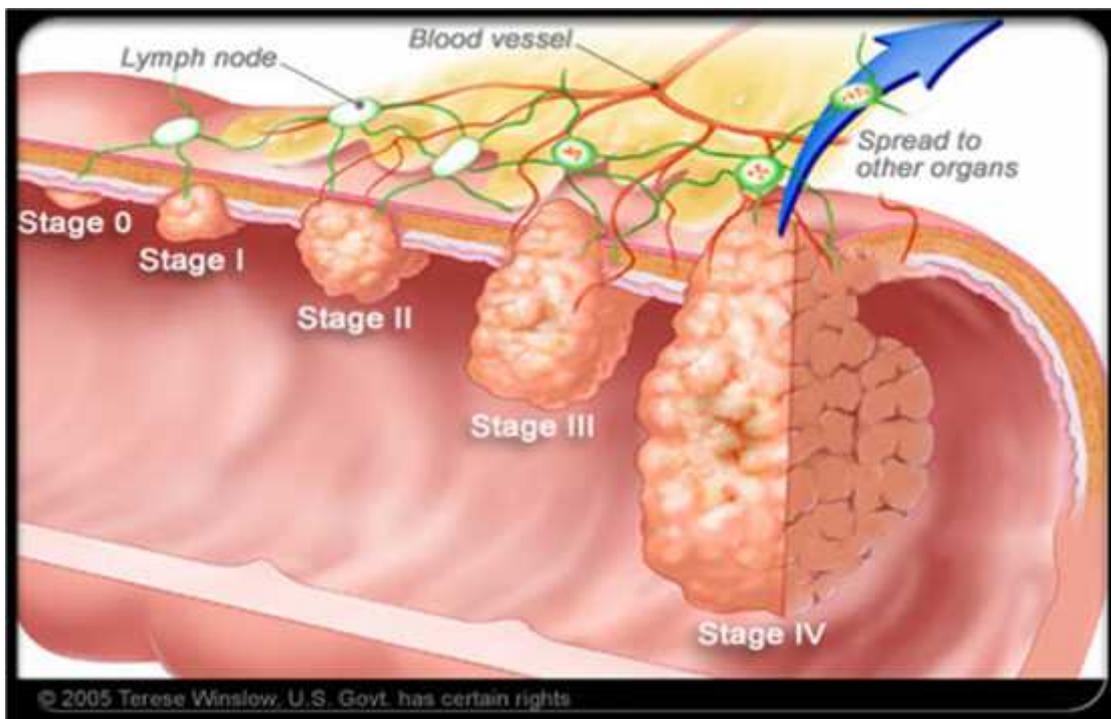


Figure 04 : les étapes d'évolution du cancer

(<http://www.creapharma.fr/N43209/cancer-colorectal.html>)

1- Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du colon ou du rectum. Il est provoqué par des mutations (ou dérèglements) des gènes.

Ces mutations transforment progressivement la cellule normale en cellule cancéreuse. Dans 80% des cas, le CCR provient d'une tumeur bénigne appelée polype adénomateux, qui a évolué lentement et ensuite devenue cancéreuse appelé adénocarcinome(ADK) liberkunien qui a la particularité de grossir de manière anarchique, d'envahir localement le côlon ou/et le rectum puis les ganglions lymphatiques pour constituer les métastases hépatiques, pulmonaires en général (De Gramont,2012).

2- Epidémiologie

2.1. Dans le monde

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde, 850000 personnes développent cette maladie et 500000 personnes décèdent par ans. (Bosman,2009).

L'incidence du cancer colorectal est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Des études menées aux Etats-Unis montrent que cette incidence commence à augmenter chez les personnes atteignant l'âge de quarante ans. Cette élévation devient très importante à partir de cinquante ans (92% des cancers colorectaux sont diagnostiqués chez des personnes de cinquante ans ou plus). Les personnes âgées de quatre-vingt ans ou plus présentent toujours un risque de cancer colorectal où 12.5% des cas sont diagnostiqués après 85 ans (Benson, 2007).

2.2. En Algérie

Selon Bouzid , le nombre de cas de cancer colorectal en Algérie est appelé à s'accroître les dix prochaines années en raison du vieillissement de la population. Chaque année 3000 nouveau cas de CCR sont observés, cette pathologie est la forme de cancer la plus répandue après le cancer du sein et du col de l'utérus chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme (Bouzid, 2013).

3- Mécanismes de la cancérogenèse colorectale

3.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale

Le CCR représente un modèle classique de cancérogenèse multi- étape caractérisé par l'apparition d'altérations génétiques successives responsables de la transformation d'une cellule colique normale en cellule cancéreuse.

3.1.1. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est retrouvée dans approximativement 75% des CCR sporadiques, mais aussi chez tous les patients atteints de PAF. Ces tumeurs sont préférentiellement localisées au niveau du côlon gauche et du rectum. Le phénotype CIN est caractérisé par des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes par gain ou perte de chromosomes entiers ou de segments de chromosomes conduisant à une aneuploïde (perte d'hétérozygotie). Cette instabilité chromosomique peut être détectée facilement par la mise en évidence de perte de matériel génétique au niveau de régions polymorphiques.

Les régions les plus fréquemment délétées (altérées) dans les CCR sont les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18q et 22q (Gerdes et al., 1995, Thiagalingam et al., 1996). L'instabilité chromosomique contribue, par la perte ou le gain de matériel génétique, à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et à l'activation de proto-oncogènes (Jefford et al., 2006). Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés dans ces régions notamment APC, TP53, SMAD2 et SMAD4. L'instabilité chromosomique s'observe dès les stades précoces de la carcinogenèse comme en témoignent les pertes chromosomiques que l'on observe dans la majorité des adénomes (Shih et al., 2001).

3.1.2. Instabilité microsatellite:

L'instabilité microsatellite (MSI-H), retrouvée dans 15% des CCR sporadiques, est une forme particulière d'instabilité génétique touchant les séquences répétées du génome, les microsatellites (répétitions mono-à tétra nucléotidiques). Des erreurs d'appariement surviennent au niveau de ces microsatellites de manière physiologique lors de la réplication et sont normalement réparées grâce au système MMR. En effet, lors de la réplication de ces séquences répétées codantes, l'ADN polymérase a tendance à « glisser », ainsi elle ajoute ou supprime certains motifs nucléotidiques. Ces erreurs sont normalement corrigées par le système MMR de réparation des mésappariements de l'ADN. Ce système est constitué principalement des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui s'associent sous forme d'hétérodimères afin de reconnaître et réparer les erreurs de l'ADN polymérase, et de maintenir ainsi l'intégrité du génome lors de la réplication. Lorsque deux bases sont mésappariées ou qu'une base a été insérée ou délétée, la légère déformation subie par la double hélice d'ADN est détectée par un hétérodimère MLH1-PMS2. Puis ces protéines permettent l'intervention d'enzymes qui corrigent le mésappariement.

L'instabilité microsatellitaire est donc due à l'inactivation acquise ou héréditaire du système MMR (D. Tougeron, 2014).

3.1.3. Altération épi-génétique

Les modifications épi-génétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. Elles sont transmissibles lors de la mitose. L'hyperméthylation des îlots CPG est la modification épi-génétique la plus fréquente dans les cancers. Les îlots CPG sont des régions riches en di nucléotides cytosine-guanine localisés au niveau des promoteurs et des premiers exons des gènes. Près de 70% des gènes possèdent un îlot CPG au niveau de leur promoteur ou de leur exon situé en 5'). La

méthylation de l'ADN ne s'effectue que sur des cytosines situées en 5' d'une guanine. Plus de 90% des îlots CPG situés au niveau des promoteurs ne sont pas méthylés dans les cellules normales. L'hyperméthylation des îlots CPG s'observe dans les cancers (Saxonov et al.,2006).

3.2. Différentes voies de signalisation

Les études les plus récentes, réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Ce sont les voies du TGF β , Wnt/APC/B caténine, P53, RAS/RAF/MAPK et PI3 K/AKT/mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (D.Tougeron, 2014).

3.2.1. Voie Wnt/APC/ β -caténine

L'inactivation de la voie Wnt/APC, voie principale de la carcinogenèse colorectale, est altérée dans plus de 90% des CCR (Sjoblom et al.,2006) et les mutations constitutionnelles du gène APC sont à l'origine de la PAF, APC, En lien avec l'axine et la glyco-gène synthase kinase 3 (GSK3), exerce une régulation négative sur la β -caténine en favorisant sa phosphorylation qui entraîne sa dégradation par le protéasome. La β -caténine est ainsi l'élément essentiel de la voie de signalisation médiée par le récepteur Frizz-1 et son ligand Wnt. L'inactivation de APC conduit à un excès de β -caténine qui active le facteur de transcription TCF4 (Transcription Factor4). Celui-ci stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles, dont les proto-oncogènes c-myc et c-jun intervenant dans la prolifération cellulaire. Dans les CCR CIN, il existe essentiellement des mutations inactivatrices du gène APC (mutations non-sens, délétions ou insertions conduisant à une protéine tronquée) et/ou des délétions génomique emportant le locus APC (inactivation biallélique). Des hyperméthylation de APC ont également été mises en évidence (Esteller et al.,2000). Dans les tumeurs MSI-H, il existe fréquemment une mutation activatrice de la β -caténine empêchant sa dégradation par le protéasome (Sparks et al.,1998). Des mutations de l'axine et de TCF4 ont aussi été décrites dans les tumeurs MSI-H (Lîu et al.,2000,Duval et al.,1999).

3.2.2. Voie du TGF-

La voie TGF- β joue un rôle de régulation négative de la croissance de l'épithélium colique (inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose), mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire (transition épithéliomésenchymateuse)(Yang et al.,2008). Les protéines SMAD2,3 et SMAD4 participent à la transduction du signal de la voie du TGF- β et activent la transcription de gènes régulateurs du cycle cellulaire, notamment celles des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines(cdk), p15 et p21 qui bloquent la cellule en phase G1(Heldin et al.,1997). Les SMAD favorisent également l'apoptose (inactivation de AKT notamment) et la transition épithéliomésenchymateuse (expression de Sail qui inhibe l'E-cadhérine). L'inactivation de la voie TGF- β est liée à des mutations du TGF- β RII dans les tumeurs MSI-H, ou à des délétions de la région 18q observées dans plus de 50% des CCR CIN (délétions emportant les loci

SMAD2 et SMAD4), ou à des mutations de SMAD2 et SMAD4 (environ 5-10% des CCR). L'excès de TGF- β ne pouvant se fixer à son récepteur favorise la réponse T régulatrice, supprime l'activité anti tumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs. (Chaput et al., 2009).

3.2.3. Voie RAS/RAF/MAPK

Le récepteur de l'EGF ou EGFR (Epidermal Growth Factor Récepteur) appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase. Il existe de nombreux ligands de l'EGFR, dont l'EGF, le TGF- β , l'amphiréguline et l'épiréguline qui induisent l'homo-ou l'hétérodimérisation de l'EGFR, puis l'activation de protéines avec un domaine SH2 (SRC homology-2). Parmi ces protéines, grb2 active les voies RAS et PI3K. Ces voies ont de multiples fonctions cellulaires, notamment dans la prolifération, la migration et l'apoptose. L'EGFR est surexprimé dans la plupart des CCR et un anticorps anti-EGFR est utilisé dans le traitement des CCR métastatiques.

Les protéines RAS jouent un rôle majeur dans la transmission des signaux extracellulaires vers le milieu intracellulaire, en liant différents récepteurs membranaires des facteurs de croissance. La famille RAS comprend trois principaux membres : KRAS, NRAS, HRAS. BRAF est une sérine thréonine kinase en aval de KRAS. L'activation de BRAF entraîne l'activation de MAPK-Kinase ou MEK (Mitogen-Activated Protéine Kinase Kinase), puis de MAPK ou ERK (Extracellulaire signal- Regulated Kinase), et l'expression de facteurs de transcription (c-fos, c-myc, c-jun, E1k1) intervenant dans le cycle cellulaire (cycline D1 et cdk6). Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène KRAS (mutation faux-sens essentiellement des codons 12 et 13) sont retrouvées dans environ 45% des CCR, alors que les mutations de BRAF (codon 600) sont plus rares (10%) (Sjoblom et al., 2006). Ces deux mutations sont exclusives (Davies et al., 2002). Les mutations de KRAS et de BRAF sont des mutations activatrices verrouillant la protéine en configuration active et conduisent donc à la transduction d'un signal de façon permanente. Elles ont des capacités oncogéniques en favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose. Les mutations de KRAS sont plutôt retrouvées dans les tumeurs CIN, alors que les mutations de BRAF sont plutôt présentes dans les tumeurs MSI-H. Elles semblent conférer toutes les deux une valeur pronostique péjorative dans les CCR après chirurgie curative. De plus, les mutations des gènes RAS confèrent une résistance aux anti-EGFR utilisés dans le traitement des CCR métastatiques (Roth et al., 2010).

3.2.4. Voie PI3K/AKT/mTOR

La voie PI3K/AKT/mTOR intervient dans la prolifération et la survie cellulaires. AKT, via mTOR, inhibe 4EBP1 et active le facteur de transduction eIF-4E, favorisant la transcription de nombreux gènes intervenant dans la prolifération (myc, cdk2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) (Von Manteuffel et al., 1997). AKT intervient également dans l'accumulation de la cycline D₁ (induction du cycle cellulaire) et l'inactivation de facteurs pro-apoptotiques (BAD, Forkhead et caspase9) (Diehl et al., 1998, Cardone et al., 1998). La voie PI3K/AKT est régulée négativement par le gène

suppresseur de tumeur PTEN. Dans le CCR, il existe des mutations activatrices de PI3KCA (environ 12%) et des altérations inactivatrices de PTEN (mutation, perte allélique ou hyperméthylation, environ 20%) qui semblent être un peu plus fréquentes dans les tumeurs MSI-H (Ikenoue et al.,2005,Goel et al., 2004).

3.2.5. Voie p53

Le gène TP53 (sur le chromosome 17p), véritable gardien du génome, code pour un facteur de transcription activé lorsque la cellule exposée à des agents génotoxiques. C'est donc un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN, notamment via ATM. Dans les conditions physiologiques, p53 est régulée négativement par MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog ou E3 ubiquitine-protéine ligase) et MDM4 qui favorisent sa dégradation par ubiquitination. Les gènes cibles de TP53 jouent un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire (p21), dans l'apoptose (Bax et FAS), et dans la réparation de l'ADN (BRCA1). Ainsi, la protéine p53 bloque le cycle cellulaire en phase G1/S pour permettre la réparation des lésions à l'ADN et si les lésions sont trop importantes, l'apoptose est induite(Lane,1992). Les altérations somatique de TP53 sont les altérations génétiques les plus fréquemment retrouvées dans les cancers humains, et sont détectées dans environ 50%des CCR, essentiellement dans les CCR CIN. La voie p53 est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène TP53 dans les tumeurs CIN et par une mutation de Bax dans les tumeurs MSI-H (Sjoblom et al .,2006).

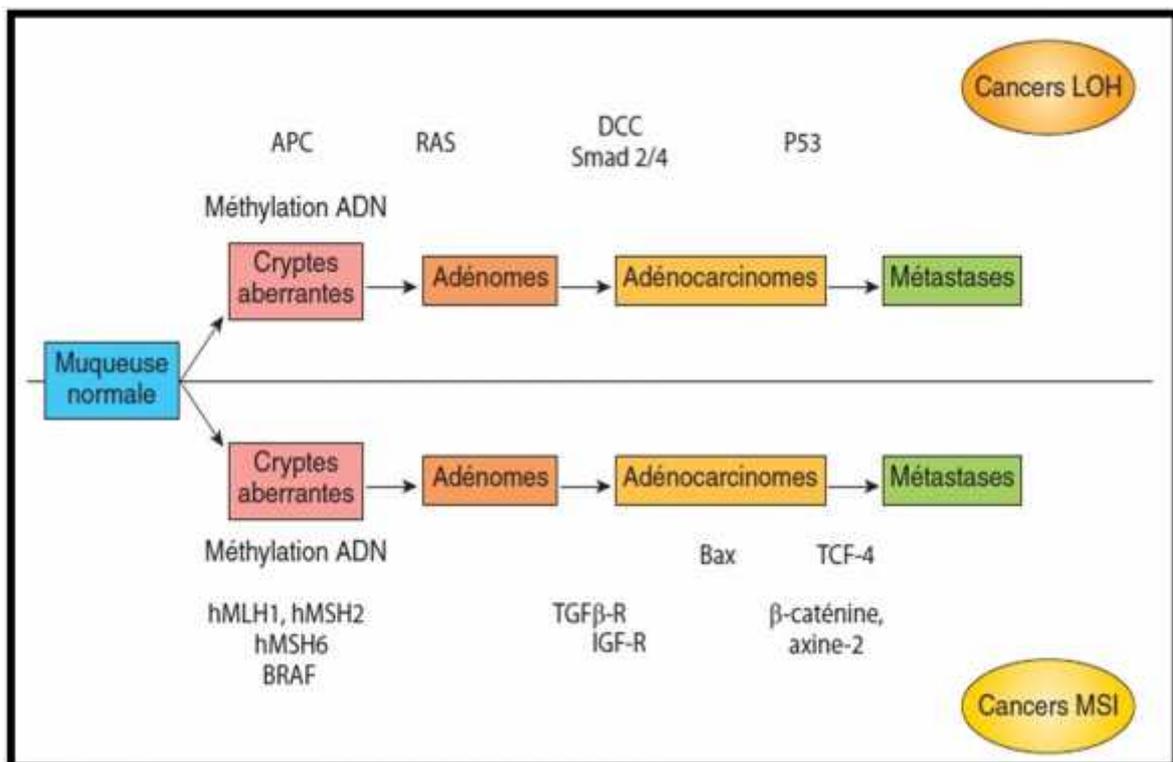


Figure05 : les mécanismes de la carcinogénèse colorectale (D.Tougeron ,2014).

4. Facteurs de risque

La cause du CCR, complexe et non encore complètement élucidée, implique probablement l'environnement, le style de vie et la génétique.

4.1. Age

De nombreuses publications indiquent que la majorité des nouveaux cas de CCR survient chez les sujet âgés de 50 ans et plus. Avant 50ans, les taux d'incidence sont faibles et proche entre les deux sexes puis augmente avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Davis et al.,2011).

4.2. Hérité et génétique

Les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, surviennent dans 15% des cas dans un contexte d'agrégation familiale sans que l'on puisse véritablement identifier la part des facteurs génétiques, et dans 5% des cas surviennent sur un terrain de prédisposition génétique . Ainsi, on peut différencier trois groupes en fonction du niveau de risque, groupe à risque très élevé de développer un CCR, il correspond aux formes familiales (la polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch), groupe à risque élevé en cas de maladies chroniques intestinales (maladie de Crohn), groupe à risque moyen : il correspond aux sujets de plus de 50 ans des deux sexes (Medina et al.,2005,Bresalier ,2003).

4.3. Environnement et régime alimentaire

Les explications sur les méfaits de la viande rouge ou transformée suggèrent trois éléments: le fer contenu dans les viandes rouges, la présence de nitrosamines et le mode de cuisson.

Le fer est un oligo-élément essentiel à plusieurs processus métaboliques. Mais en quantité excessive, il est associé à une augmentation du risque de cancer. En passant dans le tube digestif, le fer héminique) entraîne des réactions oxydatives qui produisent des radicaux libres. En grande quantité, ces derniers peuvent endommager l'ADN menant à la production de cellules cancéreuses. Cela explique pourquoi les viandes blanches et les poissons, contenant beaucoup moins de fer, n'augmentent pas les risques de cancer.

Selon Manceau et al, 2014, une consommation excessive de viande rouge retrouvent une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocycliques carcinogènes, ainsi une alimentation faible en fibres conduit à l'apparition ou/ un développement du CCR.

4.4. Antécédents personnels de cancer

Le risque d'un deuxième CCR est supérieur chez les personnes ayant déjà en un premier cancer dans cette région. Les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, de l'ovaire de l'endomètre sont également plus à risque de développer un CCR, D'autres facteurs, tels l'alcool, tabac, calories, obésité, le diabète (état d'hyper-insulinémie) et manque d'activité physique pourraient favoriser le développement du CCR (Rodriguez et al.,2003).

5. Anatomopathologie des cancers colorectaux

5.1. Formes histologiques des CCR primitifs

5.1.1. Adénomes

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 polypoides en trois types : tubuleux, tubulovilleux et vilieux, et en trois grades de dysplasie : légère, modérée, sévère.

-Adénomes tubulaires

Ce sont des lésions arrondies mesurant de 0.5 à 2 cm de diamètre, histologiquement ils sont constitués de glandes tubulaires bordés par un épithélium cylindrique.

-Adénomes vilieux

Ils ont un aspect en touffes d'algue et ont une épaisseur +/- 0.6 cm et un diamètre de 1 à 5 cm. Ils sont plus souvent sessiles que pédiculés et constitués histologiquement de digitations épithéliales.

-Adénomes tubulo- vilieux

Ce sont des lésions surélevées, mesurant de 1 à 4cm de diamètre. Histologiquement, ils sont constitués de digitations épithéliales analogues à celle des adénomes tubulaires mais possèdent des structures vilieuses.

5.1.2 Adénocarcinomes

Les ADK représentant la très grande majorité de l'ensemble des tumeurs malignes du côlon et du rectum.

5.1.2.1. Aspects macroscopiques des adénocarcinomes

Il n'y a pas de différences morphologiques entre les cancers du côlon et du rectum, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétations, d'ulcérations et d'infiltrations.

La forme végétante, exophytique, irrégulière et friable est saillante dans la lumière colique et souvent ulcérée en surface. Cet aspect est fréquent dans le côlon droit, et entraîne rarement une sténose.

La forme infiltrante est dure, rétractant la paroi colique, à l'origine d'une sténose qui réalise le cancer « en virole » plus fréquent dans le côlon gauche. La forme ulcéreuse pure est rare, et souvent associée aux formes précédentes. (Viguiet et al., 2003).

➤ Aspects histologiques

Les ADK se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture.

-Formes histologiques courantes : ADK liberkhunien

Les ADK représentent 94% des CCR .Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l’envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique :

- a) tumeur liberkhunien bien différenciées (70-75%) ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale (Viguier et al. ,2003).
- b) tumeurs moyennement différenciées (10%) comportent des tubes glandulaires irréguliers, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins (Viguier et al ., 2003).
- c) tumeurs peu ou indifférenciées n’ont que de rares structures glandulaires (5%).Au sein d’un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées (Viguier et al., 2003).

-Formes histologiques particulières

L’ADK colloïdes ou mucineux représente 17%des tumeurs, et se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes. 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 (Viguier et al., 2003).

Les rares ADK en bague à chatons 4% font suspecter un cancer gastrique associé. Les carcinomes épidermoïdes du côlon sont exceptionnels (0,1 des cancers coliques) et sont parfois mixtes (épidermoïdes et glandulaires. Les lymphomes malins non hodgkiniens sont rares (2% des tumeurs coliques).Les léiomyosarcomes affectent plus souvent le rectum que le côlon (Laurent et al., 2010).

6. Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux

L’extension intra-pariétale de la tumeur et l’extension de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants.

➤ Classification TNM et stades :

la classification internationale TNM est la meilleure classification histopronostiques utilisée de nos jours, Le système TNM, décrire l’extension de la maladie, est fondé sur l’évaluation de trois éléments (Fig.07) (Robert et al.,2013).

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 I) (Wittekind et al.,2004.) .

Tableau I. Signification de TNM (Aneuk et al.,2012).

Tumeur primitive (T)

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

Ganglions régionaux (N)

N0	Absence de métastases ganglionnaire.
N1a	1 ganglion lymphatique régional métastatique.
N1b	2à 3 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.
N1c	Dépôt (X) tumoral (aux) dans la séreuse non péritonéalisée a des ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.
N2a	4 à 6 ganglions lymphatique régionaux métastatiques.
N2b	>7 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.

Métastases (M)

M0	Absence de métastase à distance.
M 1a	Métastase dans un seul organe ou site (foie, poumon, ovaire,...).
M 1b	Métastase dans plus d'un organe/site ou atteinte péritonéale.

7. Diagnostic des cancers colorectaux

7.1. Signes des cancers coliques

7.1.1. Signes de découverte sont

-**Troubles du transit intestinal** sont un signe d'appel fréquent et peuvent se traduire par une constipation d'apparition récente, une diarrhée ou alternance diarrhée-constipation.

-**Hémorragies intestinales** : présence de sang rouge ou noirâtre selon la localisation, accompagnant les selles. La fréquence de l'hémorragie extériorisée est beaucoup plus dominée gauche qu'à droite (88% contre 7%) (Seitz et al., 2005).

-**Douleurs abdominales** : font le long du côlon constituent aussi une alerte. Ces troubles du transit sont parfois accompagnée d'un ballonnement, appelé météorisme, de gaz ou de gargouillement (Seitz et al., 2005).

➤ **Autres signes révélateurs sont :**

-**Anémie** qui entraîne une fatigue persistante et un teint de plus pâle (due aux hémorragies intestinales).

-**Une masse abdominale palpable** le plus souvent retrouvée dans les cancers du côlon droit (20%).

-**Des modifications de l'état général** sous la forme d'un amaigrissement, d'une anorexie ou d'une fièvre au long cours. Parfois c'est la découverte de métastases viscérales (hépatique le plus souvent) qui conduit au diagnostic.

7.1.2. Examen clinique

La palpation abdominale montre une tumeur palpable, éventualité fréquente en particulier au niveau du côlon droit, un gros foie métastatique ou une ascite.

Les touchers pelviens la plupart du temps le toucher rectal est négatif, cependant on peut percevoir une tumeur sigmoïdienne prolabée dans le Douglas ou sentir dans les formes évoluées des signes de carcinose péritonéale. (Seitz et al., 2005).

7.2. Signes des cancers rectaux

7.2.1. Signes de découverte

Les signes révélateurs du cancer de rectum sont variés, trop souvent banalisés. Il s'agit de rectorragies, troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), l'atteinte de l'état général, et le syndrome rectal (faux besoins, émission ganglionnaire, épreintes, ténésmes) constitué la séméiologie la plus évocatrice, et est retrouvé dans 1/3 des cas. Il est plus marqué pour les tumeurs hautes qui se révèlent plus par des alternances diarrhée-constipation. Les autres circonstances peuvent montrer une anémie, métastases révélatrices (Seitz et al., 2005).

7.2.2. Examen clinique

Le toucher rectal est le temps capital de l'examen clinique dans le diagnostic de cancer du rectum ; une exécution correcte permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum. Il évalue la distance qui sépare le pôle inférieur de la tumeur de la marge anale, mais aussi du bord supérieur du sphincter anal pour un examinateur entraîné en faisant contracter le sphincter de l'anus (Seitz et al.,2005).

8. Traitement du cancer du côlon

Le cancer du côlon relève avant tout d'une exérèse chirurgicale radicale, seule capable 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 (Mircea et al.,2012).

8.1Thérapies ciblées

Le terme de « thérapies ciblées » est utilisé pour désigner certaines des nouvelles molécules récemment disponibles entre autres dans l'artisanat thérapeutique oncologique qui interfèrent de façon relativement ciblée avec la biologie cellulaire.

Ces molécules, développées grâce à la connaissance toujours plus fine de la signalétique cellulaire des tumeurs, se sont ajoutées et intégrées aux chimiothérapies conventionnelles. Parmi elles, on trouve des substances qui agissent à l'extérieur de la cellule cancéreuse (des anticorps monoclonaux) et d'autre qui agissent au sein de la cellule (les petites molécules en « inih » leur mécanisme d'action, de même que leur mode d'administration simplifie et leur profil d'effets secondaires en ont fait des thérapies rapidement adoptées (Svrcek et al.,2011). En effet, une meilleure compréhension des phénomènes responsables de la carcinogénèse a permis d'identifier des molécules jouant un rôle important dans la progression de la maladie. Ces molécules constituent des cibles pour de nouvelles thérapeutiques agissant spécifiquement sur elle, et visant à inhiber leur action.

Dans le CCR, deux approches ont été particulièrement développées : le blocage de la voie du VEGF et le blocage du de la voie de l'EGFR.

La première possibilité est donc d'agir sur l'angiogénèse tumorale via la voie du VEGF. Ainsi, le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF possédant une activité anti-angiogénique, est largement utilisé dans le traitement du CCR.

La seconde possibilité est d'agir sur la voie de l'EGFR à condition que les patients portent un gène KRAS sauvage. Plus de 65% des CCR sur-expriment l'EGFR, et sa surexpression semble constituer un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale des patients. La voie de l'EGFR constitue donc une cible de choix dans la lutte contre le CCR (Bosman, 2009).

Il existe deux approches pour bloquer la voie de l'EGFR, à l'aide des anticorps monoclonaux anti-EGFR tels que le cetuximab ou le panitumab, ou à l'aide des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR, petites molécules agissant au niveau intracellulaire en bloquant de façon compétitive la liaison de l'ATP à l'EGFR, empêchant ainsi l'activité kinase du récepteur, comme le gefitinib ou l'erlotinib.

En ce qui concerne les anticorps monoclonaux anti-EGFR, le premier ayant été utilisé est le cetuximab. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le récepteur à l'EGF, qui possède une affinité pour l'EGFR 5 à 10 fois plus importante que ses ligands endogènes. Après sa liaison à l'EGFR, il empêche la fixation de ses ligands, aboutissant à une inhibition de la voie de l'EGFR. Par ailleurs, il entraîne une internalisation de l'EGFR qui pourrait aboutir à une diminution d'expression de ce récepteur.

Le panitumumab est un autre anticorps monoclonal recombinant anti-EGFR de type IgG2 entièrement humanisé, plus récemment introduit. Il possède une grande affinité pour l'EGFR et son mode d'action est le même que celui du cetuximab (Bosman, 2009).

9. Prévention et dépistage

La prévention du cancer colorectal est un problème de santé publique. Il s'agit d'une maladie redoutée, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter du fait, d'une part du vieillissement des population, et 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, un cas sur deux est guéri actuellement du cancer colorectal. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention et le dépistage (Ben Abdelghani et al., 2008).

9.1. Prévention primaire

Elle repose sur des mesures générales et certains facteurs de risque connus à ce jour. L'alimentation joue un rôle, l'excès de viandes rouges, d'aliments riches en acides gras saturés et d'alcool. En revanche la consommation d'aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales à grains entiers) et pauvres en graisses est conseillée. L'obésité et la sédentarité paraissent néfastes. Elle sont combattues par l'activité physique régulière et la surveillance de l'apport calorique (Ben Abdelghani et al., 2008).

9.2. 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.

9.2.1. Dépistage dans les groupes à risque moyen (dépistage de masse)

Actuellement, la recherche d'un saignement occulte dans les selles est le seul test de sélection.

L'hémoculture détecte 50 à 65% des cancers asymptomatiques et des adénomes, de plus de 2 cm et 20 à 35% des adénomes de 1 à 2 cm.

Habituellement, les adénomes de moins de 1 cm ne saignent pas et c'est la répétition régulière du test de dépistage qui permet de découvrir les polypes qui augmentent de taille. Le taux de positivité de l'hémoculture est de 2%, dans une population à risque moyen de cancer. L'exploration complète de l'intestin (coloscopie complète, lavement baryté en double contraste) découvre une tumeur bénigne ou maligne dans 40 à 50% des cas (Faïk, 1999).

Le test HEMOCCULT se déroule dans une plaquette de carton imprégnée de gaïac porte le papier réactif. Le sujet prélève et applique lui-même 2 fragments en 2 points différentes des selles fraîchement émises. Les plaquettes sont conservées à température ambiante et envoyées le plus rapidement possible au centre de lecture (Faïk, 1999).

Une coloration positive se traduit par une coloration bleue apparaissant de façon instantanée en moins d'une minute, à l'adjonction de quelques gouttes de solution alcoolique d'eau oxygénée (Faïk, 1999).

9.2.2. Dépistage dans les groupes à risque élevé

Un groupe à risque élevé représenté par :

-des sujets ayant eu eux-mêmes un polype de plus de 1 cm ou un cancer colorectal.

-un antécédent familial de cancer colorectal avant l'âge de 60 ans chez un apparenté du premier degré augmente le risque de cancer colorectal. Ce risque augmente si les deux parents au premier degré sont atteints. L'attitude actuel est de proposer une première coloscopie vers l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du cas index au moment du diagnostique. Si la coloscopie est normale, elle sera renouvelée tous les 5 ans (Rougier et al.,2004).

-Un antécédent personnel de cancer colorectal ou d'un adénome à haut risque de dégénérescence (adénome > 1 cm et/ou composante villositaire). 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 (Boutron-Ruault et al.,2005).

-Un antécédent personnel de colite inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) dans sa forme étendue et ancienne, expose à un risque moyen de développer un cancer colorectal de 6% à 10% à l'âge de 74 ans. 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 (Rougier et al.,2004).

9.2.3. Dépistage dans les groupes à risque très élevé

Il concerne les formes familiales à transmission autosomique dominante. Il s'agit du syndrome de Polypose Familiale adénomateuse (PAF) et du syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) ou syndrome de Lynch.

Syndrome de Polypose Familiale adénomateuse(PAF) :

La polypose adénomateuse familiale représente moins de 1% des cancers colorectaux. Et atteint des sujets jeunes, on recommande une consultation d'oncogénétique avec recherche d'une anomalie génétique. Le risque de survenue un cancer colorectal est quasi certain, aussi on procédera à une coloscopie courte annuelle dès l'âge de 14 ans (Faivre et al.,2001).

Le syndrome de Lynch (HNPCC) contribue pour 1 à 5 % des cancers colorectaux. Ce sont des cancers héréditaires sans polypose et un diagnostic génétique est possible dans ces familles. La surveillance préconisée est une coloscopie totale tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans (ou 5 ans avant l'âge du cancer le plus précoce de la famille, si celui-ci est apparu avant l'âge de 25 ans) (Goss et Groden,2000).

Partie pratique

1 .Méthodologie :**1.1. Cadre d'étude**

Cette étude épidémiologique et analytique s'est déroulée au service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

1.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 68 patients (28 femmes et 40 hommes) présentant un cancer colorectal et dont l'âge varie entre 20 à 80 ans.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ Critères d'inclusion :

- les patients atteints d'un cancer primitif du colon et/ou rectum ;
- les patients présentant un cancer colique et un cancer du rectum ;
- les patients ayant un cancer colorectal de type ADK, liberkunien, colloïde.

➤ Critères d'exclusion :

- les patients présentant une localisation métastatique colorectale d'un autre cancer ;
- les patients présentant des rectocolites ulcéreuses et des colites infectieuses.

2. Etude anatomopathologique

Les pièces opératoires de résection colorectale sont des prélèvements volumineux, mesurant plusieurs dizaines de centimètres. Il est donc impossible de les examiner en totalité au microscope. L'examen macroscopique, temps essentiel de la prise en charge de ces pièces, permet de diriger les prélèvements sur les lésions, pour réaliser un diagnostic exact, et un bilan d'extension rigoureux de la maladie en cas de cancer. Il s'agit alors non seulement de préciser le degré d'envahissement de la paroi du côlon par le cancer (degré d'infiltration), mais aussi de rechercher une éventuelle extension de la maladie dans les ganglions lymphatiques voisins.

Tout ce qui est prélevé, pièce opératoire et/ou biopsie est ensuite envoyé dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé au microscope. Cette analyse est appelée examen anatomopathologique (souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ») ou encore examen histopathologique.

Seul l'examen anatomopathologique permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. On parle de preuve histologique.

Cet examen anatomopathologique permet d'analyser seulement un échantillon de tissus. S'il s'avère qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, un second examen anatomopathologique sera réalisé, après l'opération chirurgicale, afin d'examiner la totalité de la tumeur et des ganglions prélevés et d'évaluer de façon plus précise l'étendue du cancer.

2.1. Les prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire et obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes sont préalablement fixés dans des solutions de formol à 10% ou le liquide de Bouin (dans le but de figer les structures et immobiliser in situ les antigènes afin que les structures ne soient pas endommagées et que les antigènes ne soient pas élués par les différents bains réactionnels).

2.2. Préparation des échantillons

Examen macroscopique d'une pièce opératoire

Etape 01 : étude macroscopique

Le préleveur doit étiqueter les récipients contenant l'échantillon biologique au moment du prélèvement, de façon à éviter toute erreur sur l'identité de la personne. L'étiquette doit comporter le nom, le prénom et la date de naissance du patient, ainsi que la date.

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

a) En cas de pièce opératoire ou organe

➤ Mesurer :

- la taille de la pièce opératoire : longueur et circonférence (Fig 06);
- la taille de la tumeur : hauteur, largeur, épaisseur ;
- la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse.

➤ Décrire :

- aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnant, ulcérant, infiltrant.

➤ Rechercher :

- des lésions associées : adénome, ulcération, perforation, colite inflammatoire, diverticule.

Cas coloproctectomie totale**Figure 06 : pièce de proctectomie totale**

- disséquer le côlon selon le plan longitudinal et faire une description des tumeurs: taille, aspect degré d'infiltration et la distance par rapport aux marges chirurgicales ;
- décrire l'aspect de la muqueuse colique à distance de la tumeur; présence ou non d'autres lésions comme les polypes. Si ces derniers existent leur nombre et leurs aspect sont décrits ;
- rechercher l'existence d'adénopathies qui seront prélevées systématiquement en totalité (Fig7-A) ;
- prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale (Fig7-B) ;
- mettre les fragments dans les cassettes (Fig7-C) et les conserver dans du formol (Fig7-D)

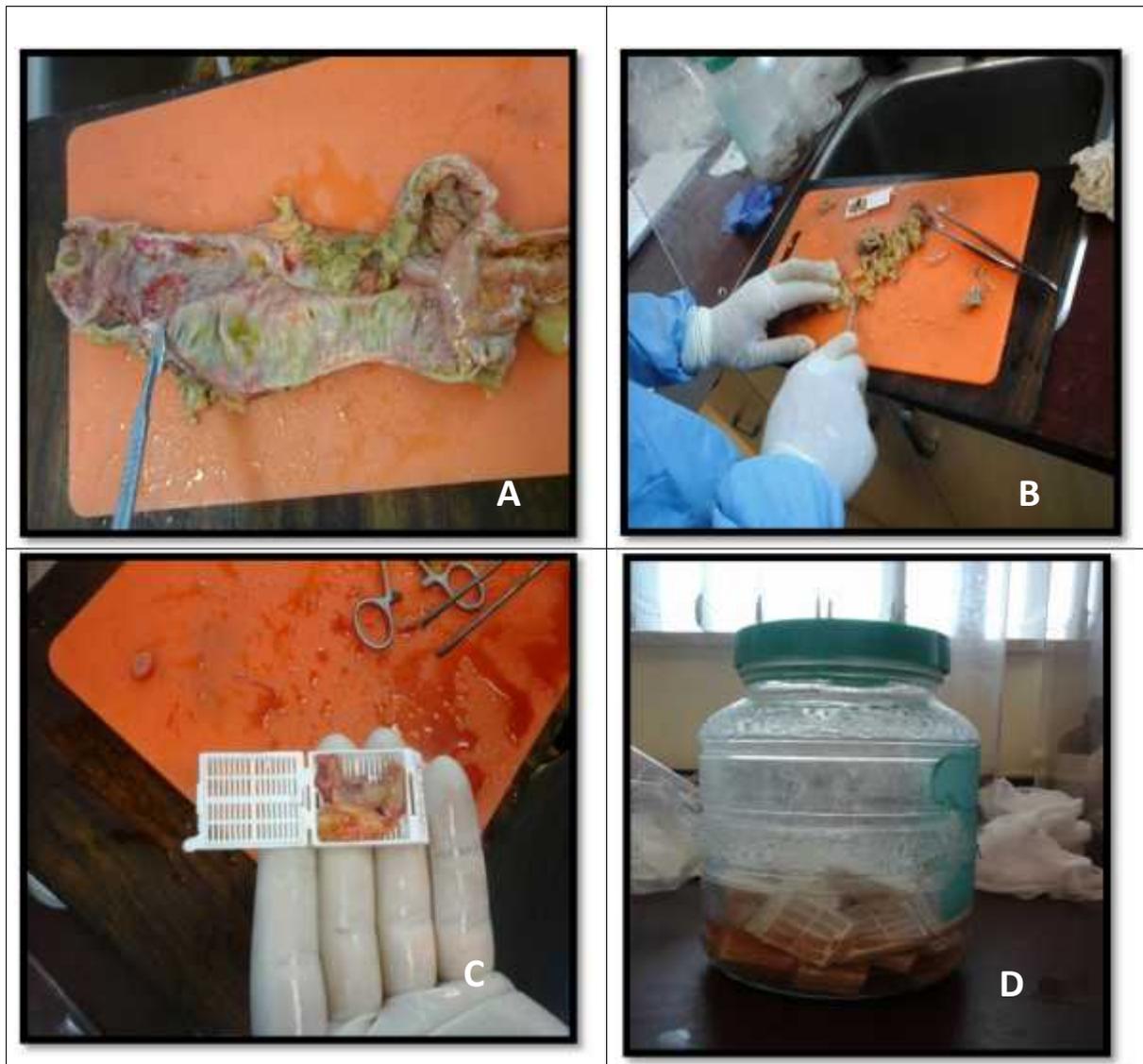


Figure 07: l'étude macroscopique en cas d'une pièce opératoire.

b) En cas de biopsie

Les échantillons recueillis sont mis dans les cassettes (sans nécessité d'effectuer une étude macroscopique) et conservés dans le formol.

Etape 02 : la déshydratation:

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. Cette dernière n'est pas miscible à l'eau, la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons dans le flacon, sont placées dans le technicum durant 20 heures (Fig8 A et Fig8 B). Au cours de cette période de déshydratation, tous les flacons contenant les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre (les 12 baquets):

- 1 baquet de formol (pour 2 heures) ;
- 6 baquets d'éthanol (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 3 baquets de xylène (1heure 30 minutes pour chaque baquet) ;
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit (soit 7 heures)).

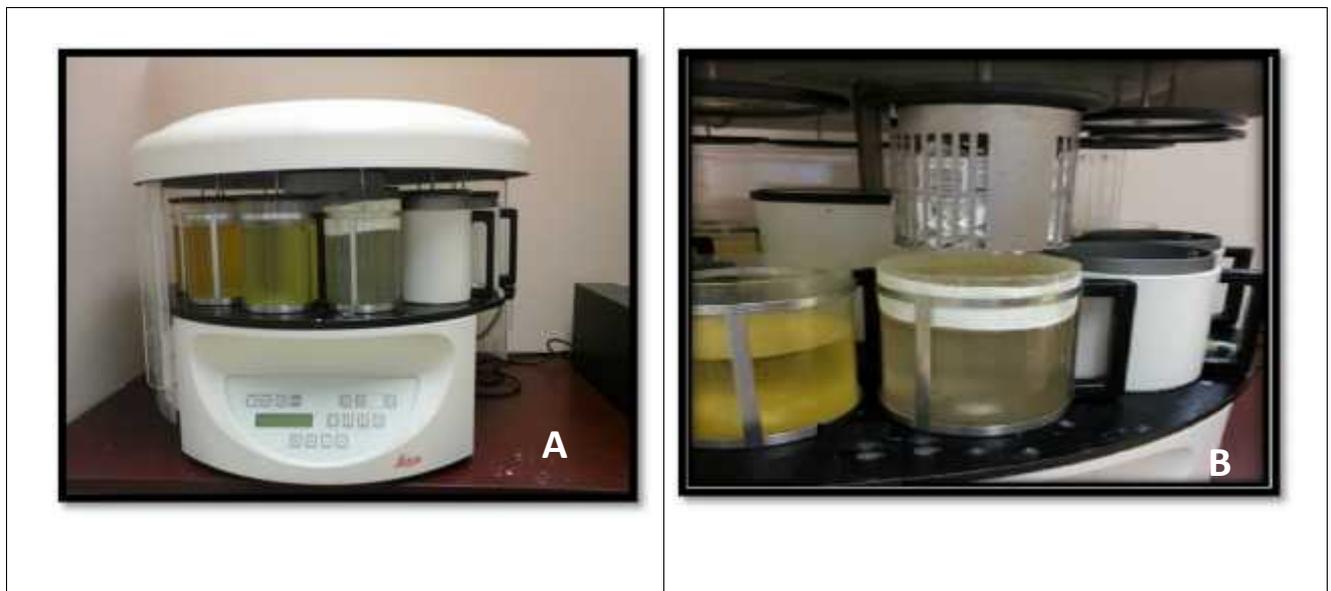


Figure 08 : la déshydratation

Étape 03: inclusion en paraffine

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes (Fig.-9 A);
- placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques (Fig.-9B);
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce, et les laisser refroidir sur l'appareil (côté froid) (Fig.-9 B);
- mettre les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe (Fig.-9 C).



Figure 09 : les différentes étapes de l'inclusion en paraffine

Etape 04: la coupe

Les coupes du bloc de paraffine, réalisées à l'aide d'un microtome, permettent d'obtenir des tranches de section :

- fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe (Fig10-A) ;
- éliminer l'excès de paraffine, la coupe est démarrée à 25 μ m, le microtome est ensuite réglé à 3 μ m pour l'obtention des coupes tissulaires (Fig10-B) ;
- mettre les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement (Fig10-C) ;
- plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films ; les lames doivent être marquées par le même numéro du bloc qui leur correspond (Fig10-D) ;
- mettre les lames (Fig10-E) dans le porte lame et les placer dans une étuve à 56°C pour la déshydratation (Fig10-F).

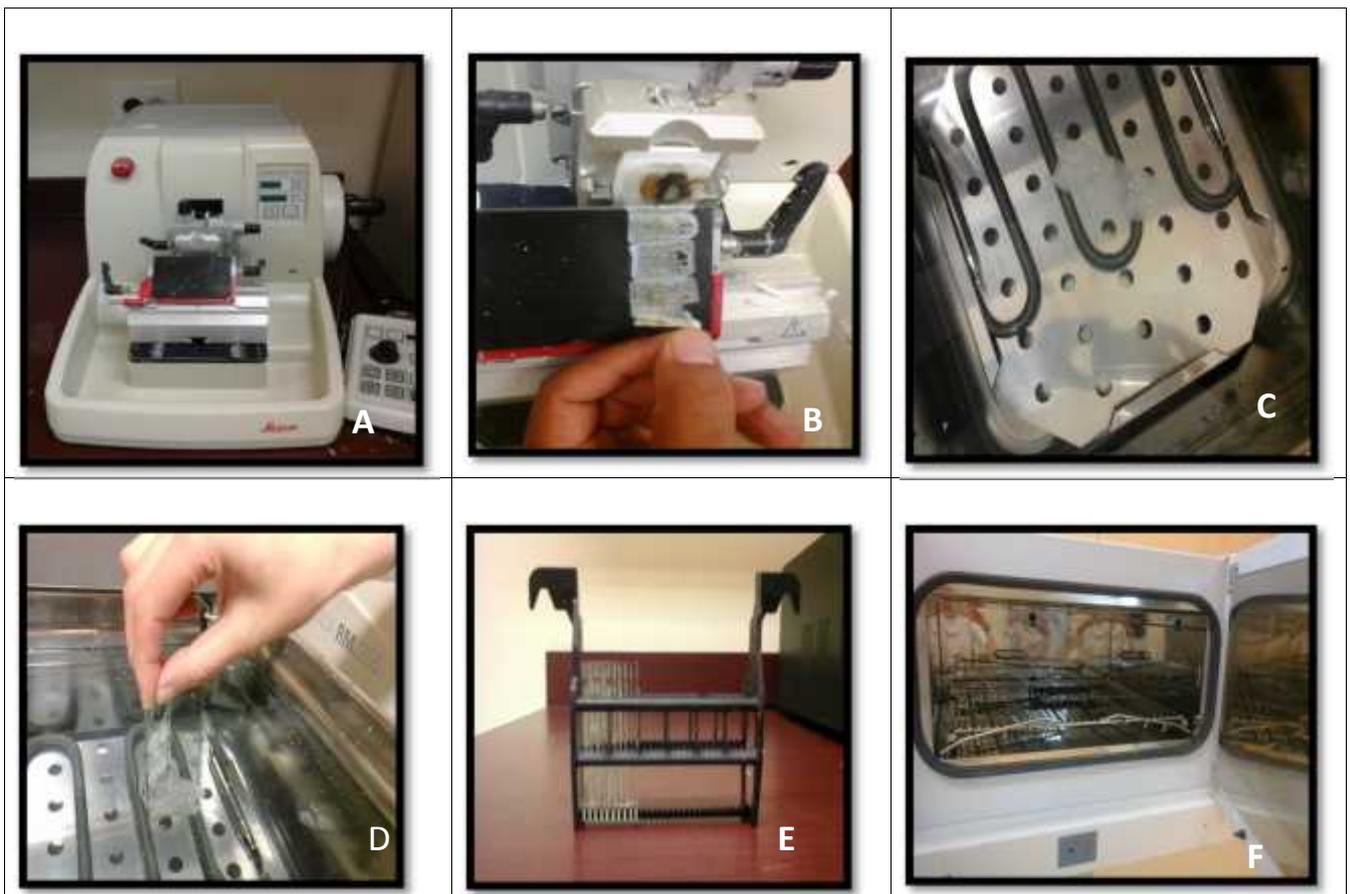


Figure10: les différentes étapes de la coupe

Etape 05: La coloration des lames

Elle est réalisée par la coloration hématoxyline éosine (HE) (Fig11) :

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillé pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans hématoxyline pendant 10 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- placer le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes ;
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30minutes.



Figure 11: les différents réactifs de la coloration

Etape 06: 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 (Fig.-12).



Figure 12: le montage

Etape 07 : L'étude microscopique

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur permettant de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle se fait d'abord au faible grossissement en utilisant impérativement des objectifs plans pour avoir une bonne vue d'ensemble de la tumeur puis au plus fort grossissement pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires. Cette lecture permet de poser la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie. (Fig.-13).

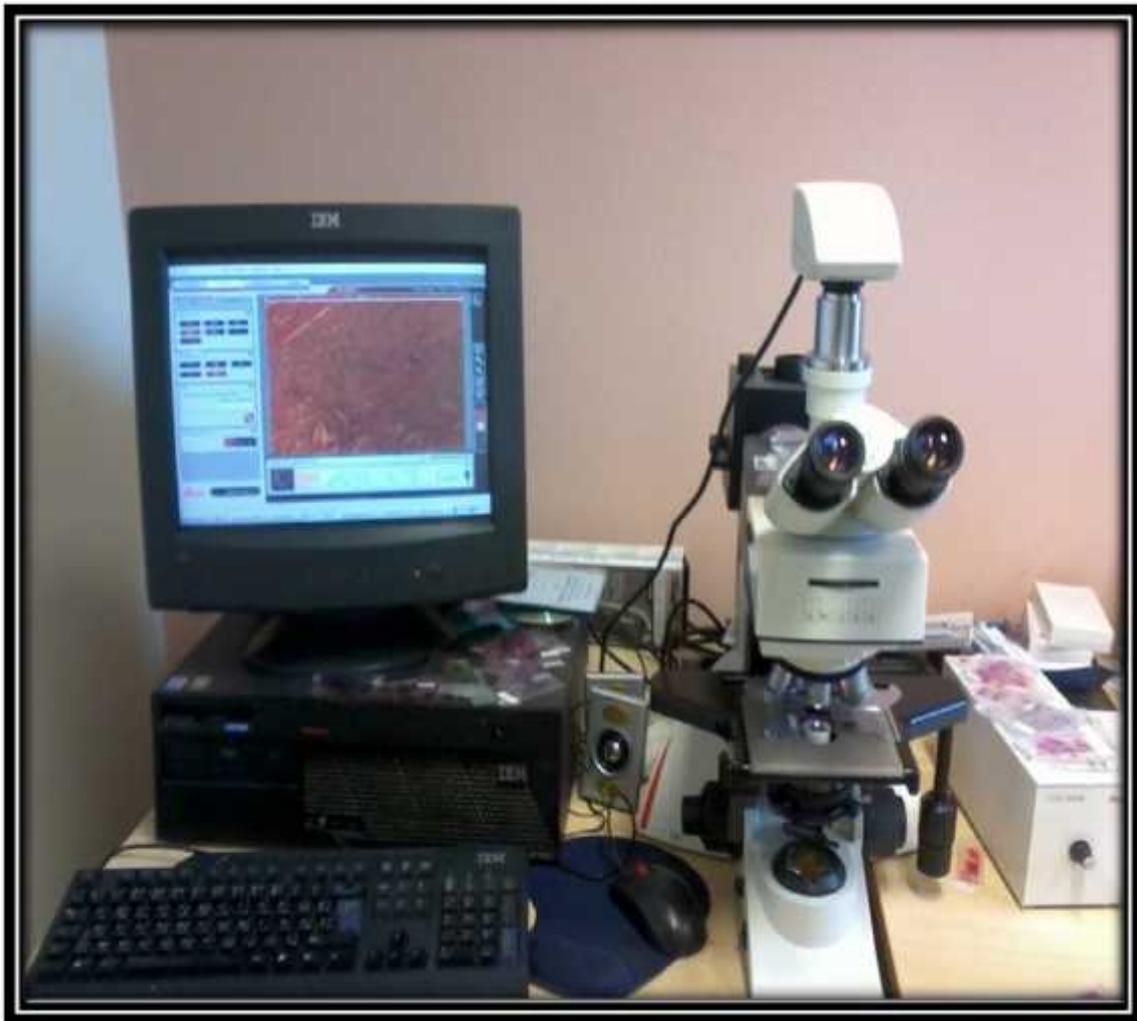


Figure 13: la visualisation des lames sous microscope optique

3. Technique de l'immunohistochimie (IHC) :

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

Ainsi, une nouvelle coupe est réalisée à partir des blocs précédents mais à la différence de la coupe précédente et de repêcher les films des coupes à partir d'un bain marie par des lames spéciales : lames silanisées.

3.1. Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

Le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5µm.

3.2. Protocole de l'immunohistochimie :

- mettre le porte lames dans le xylène pendant 15minutes (déparaffinage) ;
- plonger les lames dans l'éthanol pendant 15minutes (fixation) ;
- mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C ;
- laver les lames à l'eau distillées pendant 10minutes ;
- mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 40 minutes. (Cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes) ;
- sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la paillasse ;
- plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 5min ;
- plonger les lames dans une seconde solution TBS2 5min ;
- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du DakoPen. Le cerclage des coupes au stylo DakoPen (Dako SA, Trappes, France) a pour but de limiter la diffusion des réactifs ;
- préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation au noir ;
- ajouter un inhibiteur de peroxydase H_2O_2 et incuber en noir pendant 30minutes ;
- laver à l'eau distillée pendant 5minutes ;
- rincer dans la solution TBS pendant 5minutes ;
- ajouter l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber en noir pendant 30minutes ;
- mettre la porte lame dans le TBS₁ pendant 5minutes ;
- mettre la porte lame dans le TBS₂ pendant 5minutes ;
- ajouter la l'anticorps secondaire (2gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- mettre la porte lame dans le TBS1 (Tris Buffer Salin) ;
- rincer au TBS₂ pendant 5 minutes ;
- mettre 20µl du DAB et incuber en noir pendant 10 minutes ;
- rincer à l'eau distillée;
- réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

La lecture des lames se fait au microscope optique lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique (Fig.14).

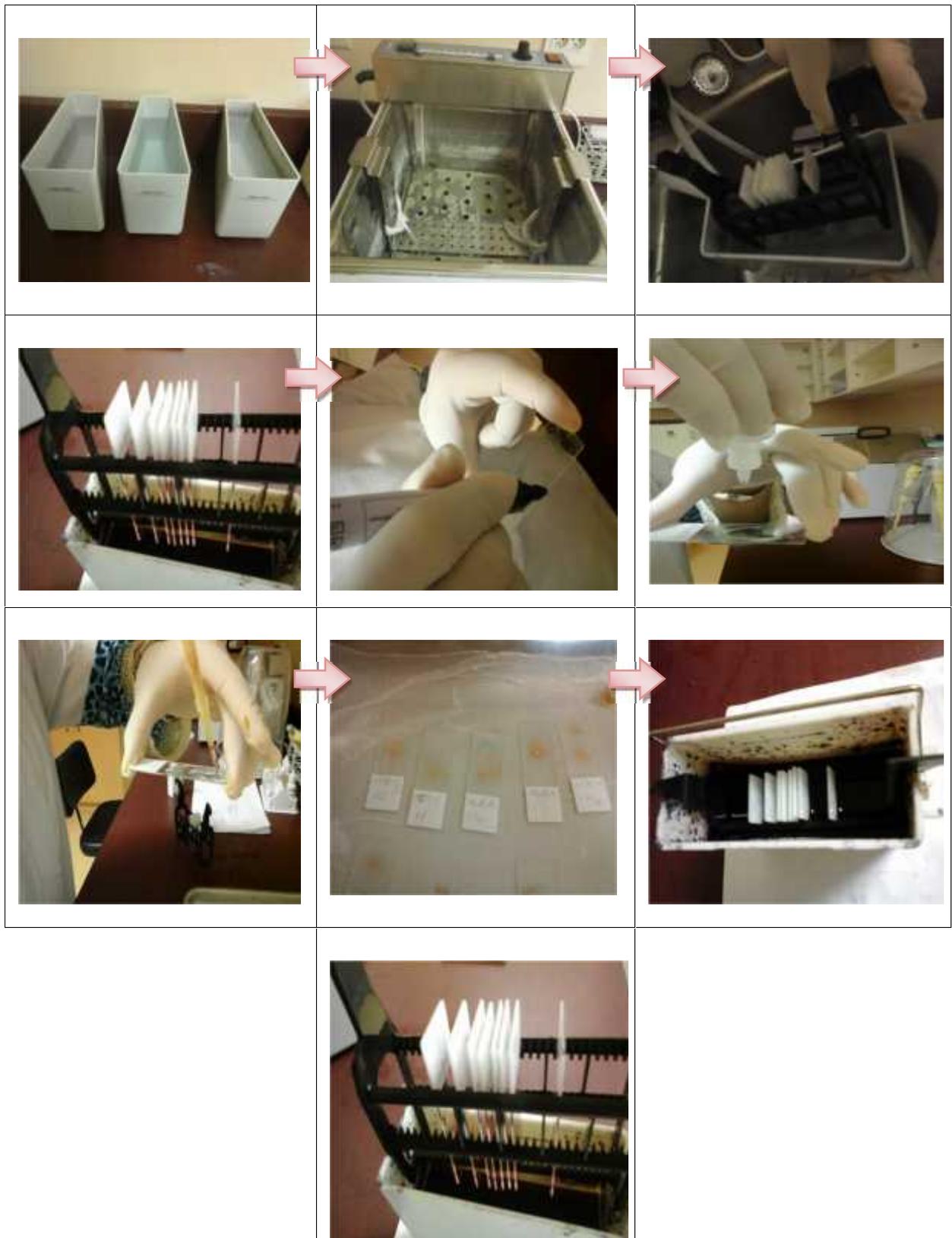


Figure14 : les différentes étapes de l'immunohistochimie

Résultats et discussion

1. Données épidémiologiques

1.1. L'âge

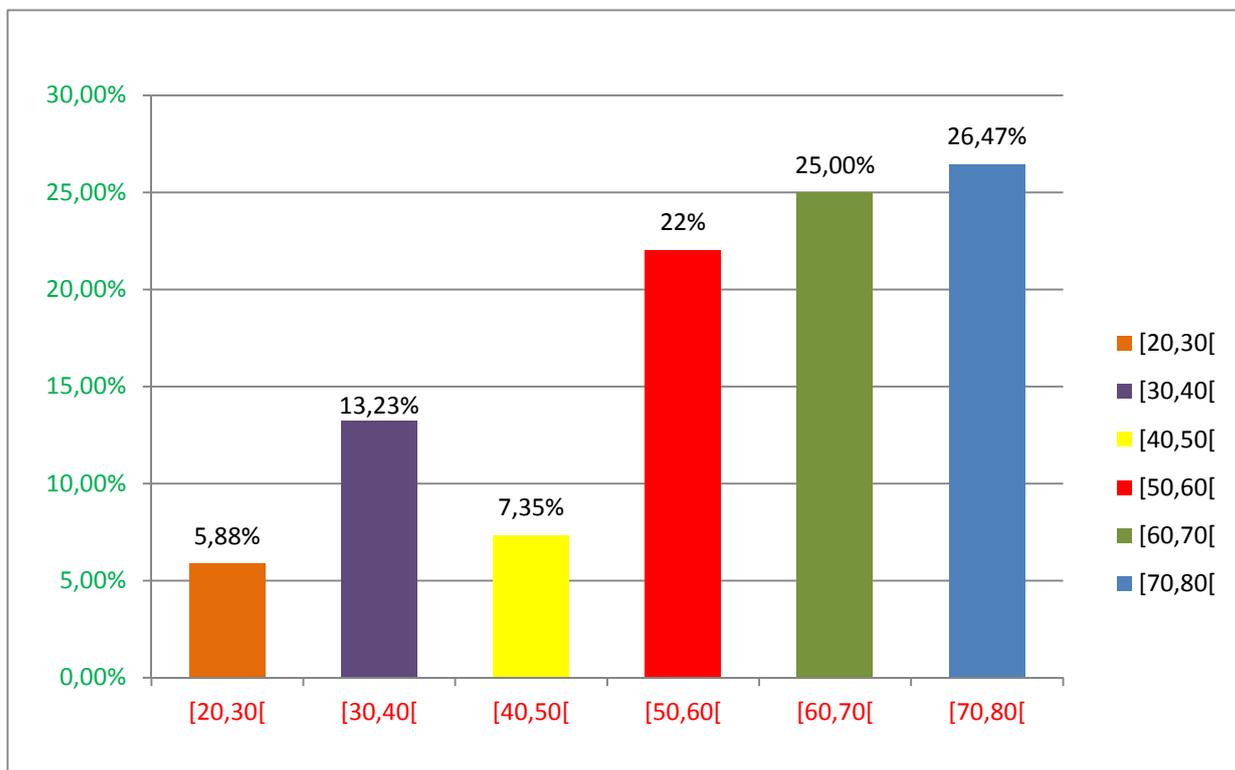


Figure15 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Cette étude rétrospective et prospective regroupe 68 patients atteints du cancer colorectal, 28 femmes et 40 hommes dont l'âge varie entre 20 et 80 ans. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 70-80 ans sexe confondu, soit 26,47%. Ceci est en accord avec l'étude rétrospective, en Algérie, réalisée par Bouzid et al (2013), sur une série de 1186 patients présentant un cancer colorectal. En revanche, Sedrati (2013) et Tebibel et al (2013) publient accord que la tranche d'âge la plus représentative, du cancer colorectal dans leurs études épidémiologiques, se situe entre 50 et 59 ans.

Dans notre effectif, la moyenne d'âge se situe à 50,5 ans sexe confondu. Ces données sont comparables à celles de Tebra Mrad et al. (2010), où l'âge moyen au moment du diagnostic était de 56ans. De même nos résultats sont comparables aux travaux de Casanelli et al(2005). En revanche, il ressort de l'étude Housse et al (2015) que l'âge moyen des patients est de 54,48 ans.

1.2 .Le sexe

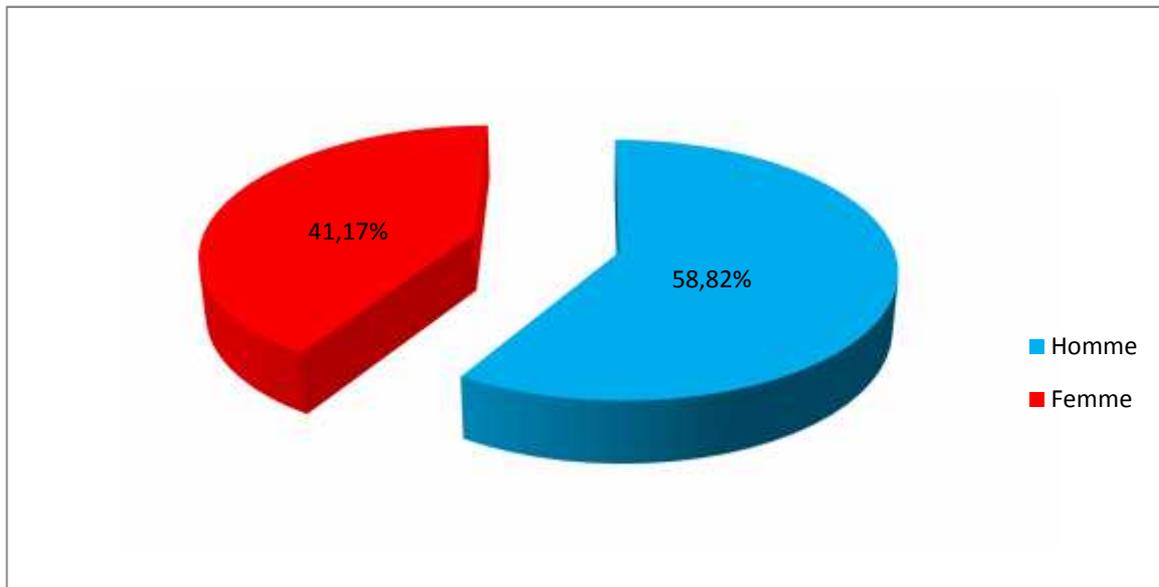


Figure16 : Répartition des patients selon le sexe

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de 58,82% soit une sex-ratio de 1,42. Ces données convergent avec l'étude marocaine qui a enregistré une prédominance masculine avec un taux de 53,33% Hafid (2012) ainsi que d'autres publications d'Amegbor (2008), Letonturier (2008), Siby (2010) et Tebibel et al (2013) qui rapportent une majorité masculine et notent des sex-ratios respectifs de 1,2 ; 1,5 ; 1,7 et 1,99.

1.3 Le siège de la tumeur

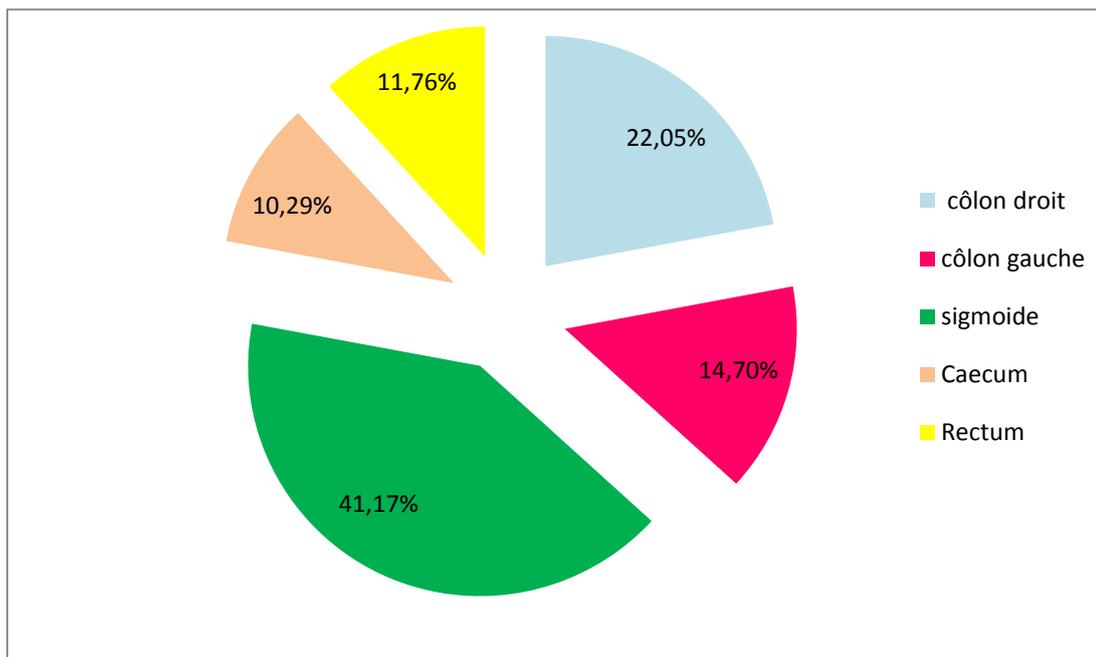


Figure17: répartition des patients selon localisation de la tumeur.

La répartition topographique du cancer du côlon (caecum, côlon droit, côlon gauche, et côlon transverse et côlon sigmoïde) a été prise en compte alors que la répartition topographique du cancer du rectum (bas rectum, moyen rectum et haut rectum) n'a pas été signalée dans les dossiers de nos patients.

Dans notre série, on note une prédominance au niveau du colon sigmoïde de 41,17% ; entre 10% et 22% pour respectivement le caecum, le rectum, le côlon gauche et enfin le colon droit.

Les études de Traore (2007) et Tebibel (2013) constatent que le cancer colique (sans préciser la répartition topographique) représente un taux plus élevé par rapport au cancer rectal.

2. Etude anatomopathologique

Le compte rendu anatomopathologique du cancer colorectal (CCR) est un élément essentiel pour étayer un traitement personnalisé, qu'il s'agisse de cancer localisé, localement avancé ou métastatique. Il repose sur des critères macroscopiques, histologiques, immunohisto-chimiques et moléculaires, et s'appuie sur les dernières versions des classifications Tumor – Node – Metastase/Union for International Cancer Control (TNM/UICC) (2012) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Ces critères sont complémentaires et doivent être clairement présentés pour une utilisation optimale en réunion de concertation pluridisciplinaire. Par ailleurs, ils peuvent s'inscrire dans le cadre de cancers colorectaux localisés, localement avancés ou encore métastatiques.

2.1. Le type histologique de l'adénocarcinome

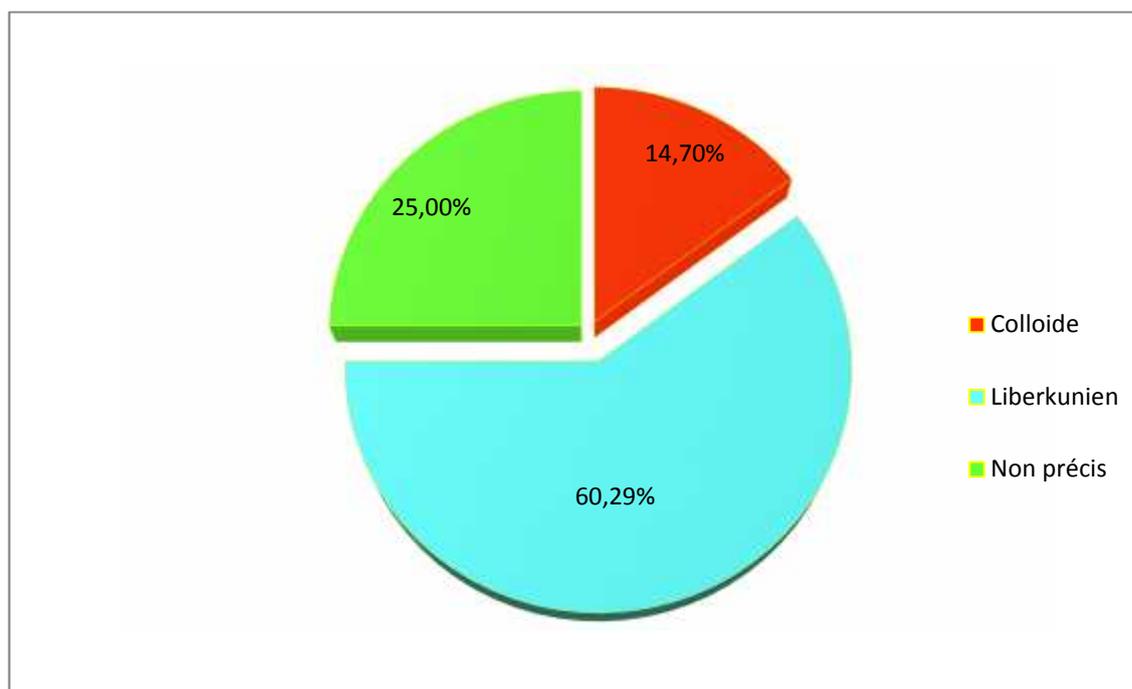


Figure18 : répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Nos résultats montrent que l'adénocarcinome lieberkuhnien est le type le plus dominant avec un effectif de 41 cas, soit 60,29%, suivi de 10 cas, soit 14,70% d'adénocarcinome colloïde dans notre effectif.

Ces proportions sont différentes à celles rapportées par les études de Ghalek en Algérie (2003), Dem au Sénégal(2000), de Fabre en France(2000), Bouyry et Rambaud(2004) qui représente 80% l'adénocarcinome lieberkuhnien.

2.2. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome

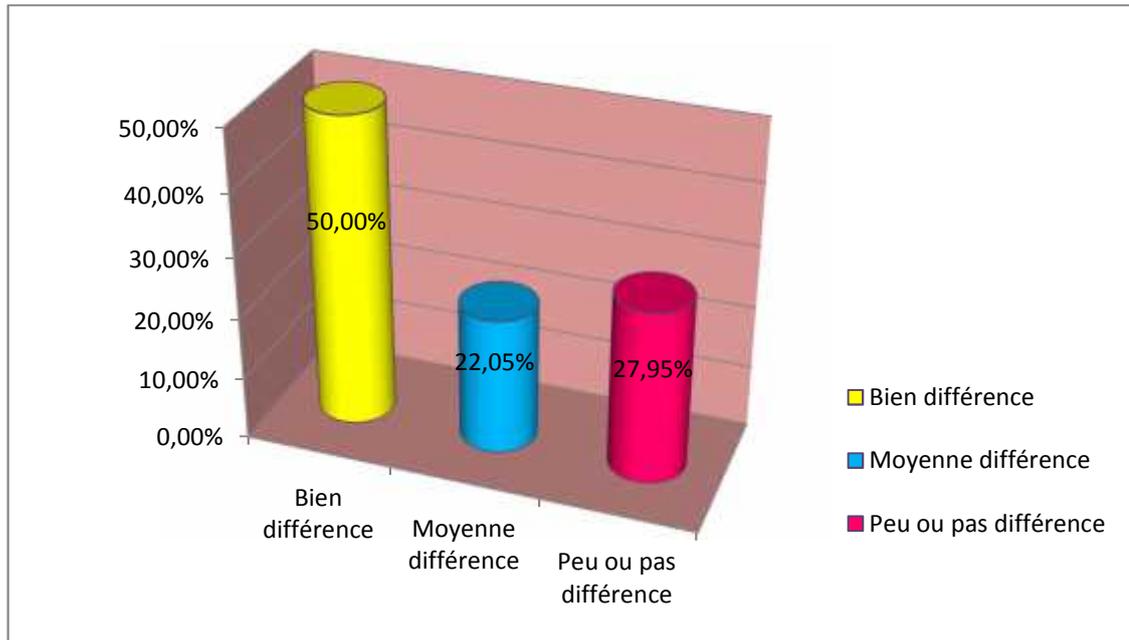


Figure19 : répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.

L'étude cytopathologique montre que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique constaté dans 34 cas, soit 50% suivie des formes moyennement et peu différenciée avec des fréquences respectives de 22,05% et 27,95% de notre population étudiée.

Ces résultats sont analogues à ceux de la littérature Ghalek et al. (2003) et Dem et al. (2000) qui ont publié que la forme bien différenciée apparaît dominante 58,6% suivie des formes moyennement et peu différenciée avec des fréquences respectives de 27,3 et 14,1%.

2.3. La classification (pTNM)

Cette analyse a été réalisée à partir d'archives et du registre du laboratoire d'anatomopathologie dont la classification est rarement réalisée à cause de l'indisponibilité des renseignements complets concernant la présence ou non des métastases.

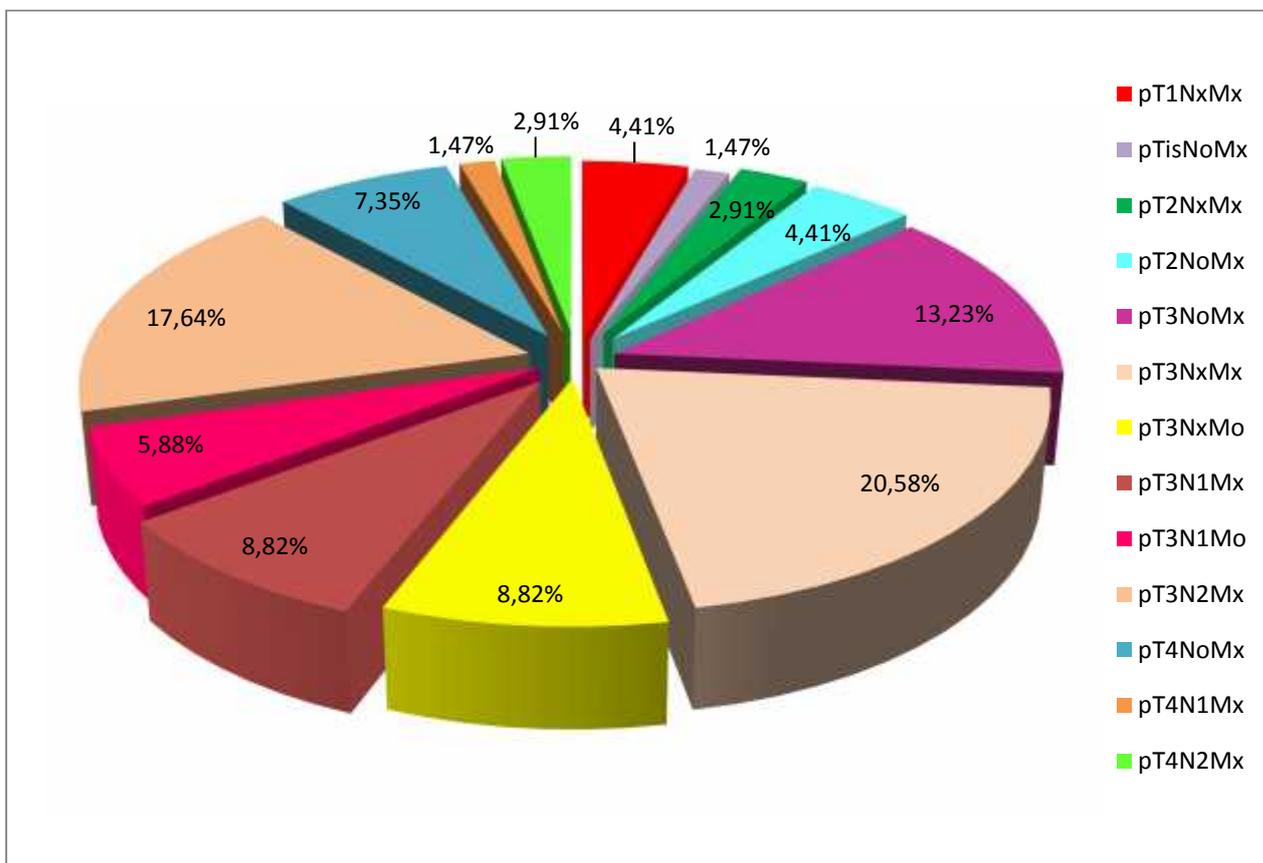


Figure 20 : répartition des patients selon la classification anatomopathologique.

Selon la classification anatomopathologique (pTNM), si nous prenons les valeurs les plus représentatives dans notre série de patients, nous constatons que 14 individus soit 20,58% présentent des tumeurs au stade IIA (pT3NXMX), suivis de 12 individus soit 17,64% au stade IIIC (pT3N2MX).

3- Etude histologique

A l'échelle microscopique, l'étude histologique de notre échantillon, effectuée au niveau de service anatomopathologie HMRUC nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux en tissu (sain) à une certaine distance de la tumeur, en se basant sur deux systèmes internationaux de la classification des tumeurs, la classification de l'OMS et le système TNM selon UICC, révision 2012 (Union Internationale Contre le Cancer)

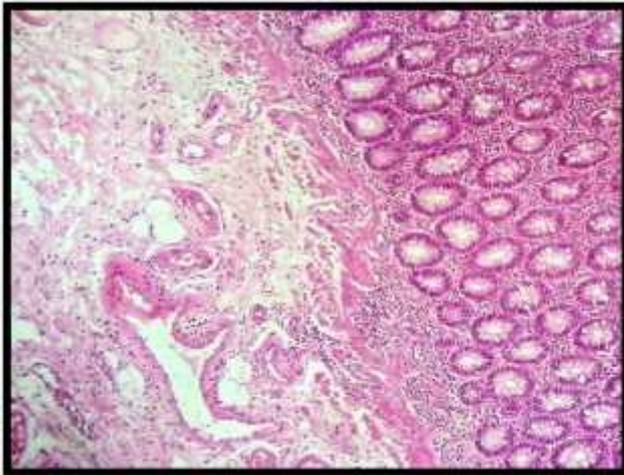


Photo A: aspect histologique d'une muqueuse colique saine (Gx20)

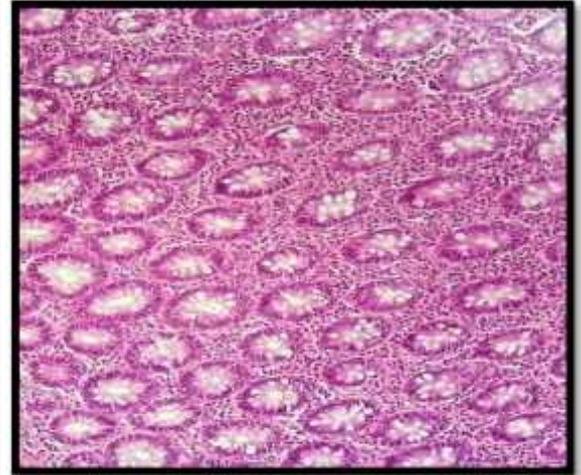


Photo B: aspect histologique d'une glande colique normale (Gx20)

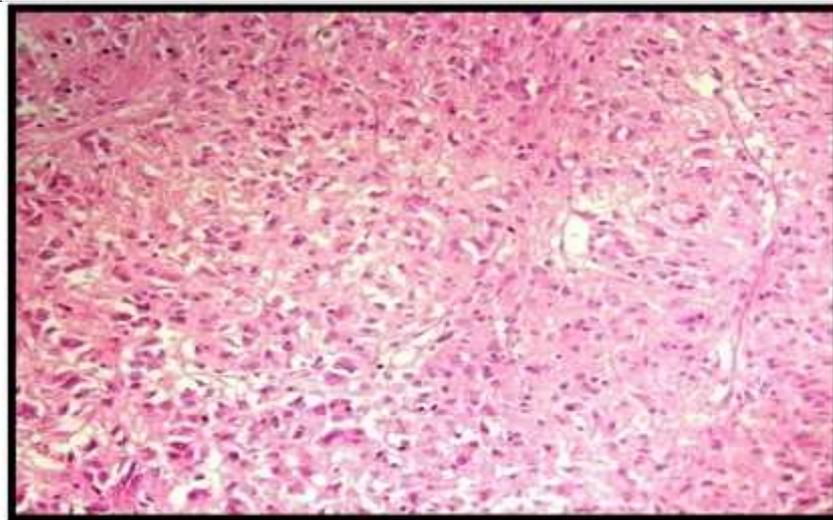


Photo C : ADK liberkhunien bien différencié (structure glandulaire infiltrant la musculature de la paroi colique) au stade PT4N1MX (Gx20)

Figure 21: Lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE)

Dans notre étude, nous avons exigé la présence d'un prélèvement fait au niveau de la tumeur et de la muqueuse saine afin que les deux tissus bénéficient du même procédé de fixation.

Les résultats obtenus sont interprétables dans les 68 cas étudiés avec un témoin interne qui était fortement positif représenté par la muqueuse colorectale saine (photo1 et 2).

Dans notre série, nous avons choisi d'illustrer un ADK liberkhunien bien différencié au stade PT4N1MX (photo 3) ; nous constatons pour les critères cytologiques de malignité, les cellules ne ressemblent pas ou très peu aux cellules normales (tissu sain), augmentation du rapport nucléoplasme/cytoplasme, polymorphisme avec des noyaux atypiques (mitoses ++ et anormales). Pour les critères architecturaux de malignité, nous remarquons un agencement du tissu désorganisé, une perte de la maturation des cellules et de leur différenciation, une disparition des cellules claires superficielles.



Figure 22 : lecture immunohistochimique des lames(Gx10)

La figure montre un cytoplasme intense et diffus de la quasi-totalité des cellules tumorales.

Conclusion

Conclusion

Le cancer colorectal est un cancer de l'âge mûr, près de 85 % des cas survenant après 65 ans. Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme, cependant il existe des variations géographiques.

Cette pathologie est dominante dans les pays industrialisés (Amérique du nord, Europe de l'ouest) avec faible fréquence dans les pays sous-développés (Afrique, Asie et Amérique du sud). Ce qui suggère l'existence de facteurs favorisants propres dans ces pays.

En Algérie, la fréquence du cancer colorectal est en constante augmentation et se place actuellement en première position des cancers digestifs du fait du vieillissement de la population.

Quand le cancer colorectal est détecté à un stade précoce, il est guéri à 90%. Si le cancer est découvert tardivement, les chances de guérison sont beaucoup plus faibles. Le principal traitement est la chirurgie, associée avec des traitements adjuvant comme la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée.

Les études publiées sur les liens entre cancer colorectal et consommations alimentaires indiquent que les consommations de viandes rouges, de viandes transformées et d'alcool ont un risque d'augmenter le cancer colorectal ; alors que les consommations de fibres et de produits céréaliers complets et de lait réduisent le risque de cancer colorectal.

Les modifications des habitudes alimentaires, associées à la réduction de la sédentarité, du surpoids et de l'obésité, du tabagisme, à l'augmentation de l'activité physique devraient permettre de réduire considérablement le poids du cancer colorectal.

Bien que des progrès diagnostiques et thérapeutiques importants sont réalisés, un cas sur deux est guéri actuellement du cancer colorectal. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste la prévention et le dépistage.

Perspectives

Le cancer colorectal remplit les conditions préalables à la mise en place d'un programme de dépistage. En Algérie, un programme de dépistage organisé du cancer colorectal, inscrit dans le plan cancer 2015- 2019, a été mis en place.

Le dépistage du cancer colorectal réalisé tous les deux ans peut permettre :

- d'identifier la présence d'un cancer à un stade très précoce de son développement, ce qui implique des traitements moins lourds et augmente les chances de guérison. Lorsque le cancer colorectal est détecté à un stade précoce (in situ, stades I et II), le taux de survie à 5 ans dépasse 90 % ;
- de détecter des polypes ou adénomes et de les retirer avant qu'ils n'évoluent en cancer ; on peut ainsi prévenir l'apparition du cancer colorectal.

En outre, au niveau national et régional , il serait donc souhaitable de mettre en place un programme de dépistage organisé et sera invitée la population des 50-74 ans à réaliser un test Hémocult® (recherche d'un saignement occulte dans les selles) tous les deux ans, afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer colorectal

Bibliographie

Références bibliographiques

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. Fourth Edition. New-York: Garland Science (2002) 23:42-46.

Amegbor K, Napo-Koura G A, Songne - Gnamkoulamba B, Redah D, Tekou A. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des tumeurs du tube digestif au Togo, Gastroentero Clin et Biol (2008) 32 : 430-434.

Aneuk, Gramont A, Housset M, Nordlinger B, Rougier P. Classification TNM du cancer colorectal. Fondation ARCAD. (2012) 2^{ème} Ed : 1 -73.

Ben Abdelghani K, Chekili S, Hajri R, Laater A, Zakraoui L. Colorectal cancer screening with colonoscopy. In press (2008) 23: 837 - 840.

Benamar S, Mohammaddine E, Niamane R, Abbassi A, Essadel A. Résultats du traitement chirurgical du cancer du colon, Médecine du Maghreb (1998) 60 : 27-33.

Benson A B. Epidemiology, disease Progression, and Economic Burden of Colorectal Cancer. J Manag Care Pharm (2007)13(6):5-18.

Bosman FT. Les bio-marqueurs prédictifs dans le cancer colorectal. Rev Med Suisse (2009) 5 :1513-1518.

Boutron-Ruault M.C., Marteau P, Lavergne-Slove A, et al. Effects of a 3-mo Consumption of Short-Chain Fructo-Oligosaccharides on Parameters of Colorectal Carcinogenesis in Patients With or Without Small or Large Colorectal Adenomas Nutrition and Cancer (2005) 53(2): 160-168.

Bouzig K . Cancer des chiffres record pour l'Algérie. Santé-MAG (2013) 15 :37.

Bresalier RS. Diseases of the colon & rectum Malignant & premalignant lesions of the colon. Dans :Friedman SL, Quaid KR, Grendell JH, rédac-teurs. Current diagnosis & treatment in gastroenterology. 2 e ED. New York :McGraw-Hill Companies (2003) :407-35.

Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, et al. Regulation of cell death protease caspase -9 by phosphorylation. Science (1998) 282:1318-21.

Casanelli JM, Blegole C, Moussa B, N'DRI J, Aboua G, Yamossou F, Sidibe A, Keli E N'guessan HA. Cancer du rectum, Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques à propos de 16 cas au CHU de Treichville, Mali Médical, Cancer du rectum (2005) : 421.

Chaput N, Louafi S, Bardier A, Charlotte S, Vaillant JC, Menegaux F and al. Identification of CD8+CD25+FOXP3+suppressive T cells in colorectal cancer tissue, Gut (2009) 58:520-9.

Chin I.D, Paun B.C . Colorectal cancer: Anatomy and Staging. Kelsen D.P., Daly J.M., Kern S.E., Levin B., Tepper J.E., & Van Cutsem E.(eds.). Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. (2 nd Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2008) 42:567-579.

Davis D M, Marcer J E, Frattini J C, Prather A D, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* (2011) 213:352-61.

Davis H, Dignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutation of the BRAF gene in human cancer. *Nature* (2002) 417: 949-54.

De Gramont A, Housset M, Nordlinger B, Rougier P. Le cancer colorectal en questions. *Fondation ARCAD* (2012) 2ème Ed.1-73.

Dem A, Kasse AA, Diop M, Gaye-Fall MC, Doui A, Diop PS, Toure P. Epidemiological and therapeutic aspects of rectal cancer in Senegal:74 cases at the Cancer Institute of Dakar, Dakar Med(2000)45(1):66-69.

Diehl J A, Cheng M, Roussel M F, Sherr CJ. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev* (1998) 12: 3499-511.

Duval A, Gayet J, Zhou XP, Lacopetta B, Thomas G, Hamelin R. Frequent frameshift mutations of the TCF-4 gene in colorectal cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* (1999) 59: 4213- 4215.

Esteller M, Sparks A, Toyota M, Sanchez- Céspedes M, Capella G, Peinado MA, et al. Analysis of adenomatous polyposis Coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res* (2000) 60: 4366 - 4371.

Fabre E, Spano JP, Atlas D, Braud AC, Mitry E, Panis Y, Faivre J. Cancer of the colon. *Bull Cancer* (2004) 4:5-20.

Faïk M. Cancer colorectal dépistage de masse. *Médecine du maghreb*. (1999) 77 :27-28.

Faivre J, Vicari F, Gay G. *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer digest (2001) :287-97.

Ghalek M, BenAhmad F, Sahraoui T, Senhadji R, Riazi A, El-Kebir Fz. Approches épidémiologiques et anatomopathologiques du cancer du colon, *Bulletin du Cancer, XXIIIe Forum de cancérologie* (2003) 90(6):489-565.

Goel A, Amold CN, Niedzwiecki D, Carethers JM, Dowell JM, Wasserman L, et al. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability hng sporadic colorectal cancer. *Cancer Res* (2004) 64: 3014-3021.

Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* (2000) 18:1967- 1979.

Hafid I. Registre hospitalier des cancers résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan Fes (2012) :33-36.

Heldin CH, Miyazono K, Dijke P. TGF-beta signaling from cell membrane to nucleus through SMAD protein. *Nature* (1997) 390: 465 - 71.

Housse H. El , Ajbara W, Amsaguine S, El Amrani N and al . Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *African Journal of Cancer* (2015) 7 (2): 95-99

Ikenoue T, Kanai F, Hikiba Y,Obata T, Tanaka Y,Imamuna J, et al. Fonctional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res* (2005) 65:4562-7.

Lane D P. Cancer p53, guardian of the genome nature (1992) 358: 15- 26.

Laurent–Puig P, Agostini J, Maley K. Oncogénèse colorectale. *Bulletin du Cancer* (2010) 11:1311-21.

Letonturier P. Colorectal cancer, from detection to treatment. *La Presse Médicale* (2008)37:10:1525-1527.

Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS. Taniguchi K, Krishnadath KK,et al.Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer With defective mis-match repair by activating beta-catenin/TCE signaling. *Nat Genet* (2000) 26: 146-7.

Lodich H, Berk B, Matsudaira B. Basic Molecular Genetic Mechanisms : Basic Transcriptional Mechanism *Biologie moléculaire de la cellule*. Ed.Masson boeck (2005) 7 : 156- 167.

Malle D. Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna, Etude épidémiologique clinique et thérapeutique, Thèse doctorat en sciences médicales, Université de Batna, EL Hadj Lakhdar, Faculté de médecine, Algérie, 2010.

Medina P J, Davis L E .Colorectal cancer . Dans: Dipiro JT,rédacteurs . *Pharmacotherapy : a patho-physiologic approach*. 6^e Ed. New York : Mc Graw-Hill (2005) :2383 - 2419.

Mircea C H, Mahaut L, Olivier O, Bertrand D. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Presse Med.* (2012) 41 : 58 - 67.

Monceau G, Wangner M, Doat S, Bardier A, Bachet J-B, and al .Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi (2014) 9 :4 -10.

Monsnier J-F, Lavergne A, Emile J-F. Généralités sur les tumeurs. Copy right AFECA (2005) 7:1-16.

Pitot H.C., Goldsworthy T, Moran S. The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry* (2006) 17 (2):133-146.

Robert S, Bert H, Richard M. Cancer colorectal. *Précis de médecine*. (2013): 617-625.

Rodriguez-Bigas MA, Lin EH, Crane CH. Adenocarcinoma of the colon and rectum. Dans : Kufe DW,Pollock RE,Weichselbaum RR,Bast RC,Gansler TS ,Holland JF,Frei III E, rédacteurs.Holland-Frei . *Cancer Medicine*. 6e Ed . Hamilton: BC Decker (2003) :1635-66.

Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P,Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin oncol* (2010) 28: 476-74.

Rougier P, Clavero-Fabri M.C., Mirty E. Prise en charge globale des patients atteints de cancers colo rectaux. *La Revue du Praticien* (2004) 54 :177-183.

Saxonov S, Berg P, Brutlag D L. A genome- Wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci USA* (2006) 103:1412-1417.

Schäffler A, Menche N. Système digestif, nutrition et métabolisme. *Anatomie Physiologie* . Ed Maloine (2004) 18 :322-361.

Sedrati Y, . Cancer colorectal. A propos de 182 cas (étude descriptive) thèse doctorat médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. Maroc ., 2013.

Seitz J.F., Houvenaeghel G, Dahan L. Tumeurs du côlon et du rectum (48) DCEM2-Module Cancérologie(2005) :1-32.

Shih IM, Zhou W,Goodman SN, Lengauer C,Kinzler KW,Vogel-Stein B . Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis.*Cancer Res* (2001) 61:818-22.

Siby A. Evaluation de la prise en charge des cancers colorectaux à la poly clinique internationale sainte Anne Marie (Pisam)d'Abidjan, Thèse Doctorat en médecine, faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie,Abidjan, 2010.

Silverthorn DU. *Physiologie humain : une approche intégrée*. Pearson : 4^{ème} Ed (2007).

Sjoblom T, Jones S, Wood LD. Parsons DW,Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* (2006) 314; 268-74.

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

Svrck M, Cervera P, Hamelinb R. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à 1ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Revue francophone des laboratoires* (2011) 428 :29-41.

Tebibel S. Zouaghi Youcef, Atallah Salah, Mechati Chahinez and al. *Int.J. Pharm.Sci.Rev.*, Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological an immunohistochemical examination in patients of Eastern Algeria. (2014) 26 (2): 13-18.

Tebra Mrad A, Harrabi B, Belajouza A, Chaouache A, Bouaouina N. Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : à propos de 165 cas. *Cancer/Radiothérapie* (2010) 14 (8) : 411.

Tougeron D. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro- entérologie (2014) 9 (3) : 1 - 5.

Traore MC. Aspects cliniques et thérapeutiques du cancer colorectal dans le service de chirurgie « A » du CHU du point « G. Thèse de doctorat médecine, Bamako, 2007.

Troll W, Wiesner R .The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. Annual Review of Pharmacology and Toxicology (1985) 25: 509 - 528.

Viguié J, Bourlier P, Karsenti D, de Calan L, Danquechin Dorval E. Cancer du côlon Encyclopédie Médico-chirurgicale (2003) 34: 9 - 15

Von Manteuffel SR, Dennis PB, Pullen N, Gingras AC, Sonenberg N, Thomas G. The insulin induced signalling pathway leading to S6 and initiation factor 4E binding protein 1 phosphorylation bifurcates at a rapamycin-sensitive point immediately upstream of p70s6k. Mol Cell Biol (1997) 17: 5426 - 36.

Wittekind C.H., Greene 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} Ed Traduction française supervisée par J-L. Breau, G. des Guetz et P.Saintigny. Springer XI (2004).

Yang L, Moses HL. Transforming growth factor beta : tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer, Cancer Res (2008) 68: 9107- 9111.

Web bibliographies:

<http://www.creapharma.fr/N43209/cancer-colorectal.html>

<http://www.infovisual.info.fr/N252520/Appareildigestif.html>

Annexes

Annexes

Tableau III. : Répartition des 68 patients en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	Nombre	Fréquence
[20,30[4	5,88%
[30,40[9	13,23%
[40,50[5	7,35%
[50,60[15	22,00%
[60,70[17	25,00%
[70,80[18	26,47%

Tableau IV: Répartition des patients selon le sexe (N=68) :

Le sexe	Nombre	Fréquence
Homme	40	58,82%
Femme	28	41,17%

Tableau V. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur (N=68) :

Localisation	Nombre des cas	Pourcentage
Côlon droit	15	22,05%
Côlon gauche	10	14,70%
Sigmoïde	28	41,17%
Caecum	7	10,29%
Rectum	8	11,76%

Tableau VI. Répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome (N=68) :

Type histologique de l'ADK	Nombre des cas	Pourcentage
Colloïde	10	14,70%
Liberkunien	41	60,29%
Nom précise	17	25%

Tableau V II. Répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome (N=68) :

Degré	Nombre des cas	Pourcentage
Bien différencié	34	50%
Moyenne différencié	15	22,05%
Peu ou pas différencié	19	27,95%

Tableau VIII. Répartition des patients selon classification anatomopathologique (PTNM) de l'UICC 2009.

Classes pTNM	Nombre	Pourcentage
pT1NXMX	3	4,41%
PTisN0MX	1	1,47%
PT2NXMX	2	2,91%
PT2N0MX	3	4,41%
PT3N0MX	9	13,23%
PT3NXMX	14	20,58%
PT3NXM0	6	8,82%
PT3N1MX	6	8,82%
PT3N1M0	4	5,88%
PT3N2MX	12	17,64%
PT4N0MX	5	7,35%
PT4N1MX	1	1,47%
PT4N2MX	2	2,91%

Comptes rendus

Unité d'ANAPATH

N° examen : H/01965/2014

Date Prélèvement : 13/07/ 2014

Nom et Prénom : x

Sexe : M

Service : GASTRO-ENTEROLOGIE

Médecin Traitant : DR

Renseignement Clinique / Cas Processus Rectal

COMPTE RENDU

L'examen microscopique des nombreux prélèvements biopsiques montre une prolifération adénocarcinomeuse infiltrante, faite de structures tubulo-villeuses de taille et de forme variable, bordée par des cellules cubo-cylindrique avec des atypies et en mitoses ; le stroma tumoral est abondant, de type fibreux desmoplasique.

CONCLUSION

Aspect histologique répondant a un adénocarcinome bien différencié de type liberkhunien du rectum.

Signature/ Dr

LABORATOIRE CENTRAL

Unité d'ANAPATH

N° examen H/00332/2014

Date Prélèvement : 01/01/2014

Nom et Prénom : x

Sexe : M

Service : CHIRURGIE GENERALE

Médecin Traitant x

COMPTE RENDU

Renseignement clinique/ processus du colon gauche

Une pièce de résection colique provenant du service « chirurgie générale » : laparotomie 25cm selon l'axe antimésentérique. On note la présence d'une prolifération tumorale ulcéro-infiltrante de 3cm de grand axe située à 5cm de la limite de résection, la palpation de la graisse constate 7 ganglions.

L'étude microscopique des différents prélèvements effectués signale une paroi colique : siège d'une prolifération carcinomateuse maligne prenant naissance à partir de la muqueuse (l'épithélium de surface) et infiltrant la sous séreuse en profondeur disposée en structures glandulaires, de taille et de formes variables bordées par un épithélium cylindriques, accolées par leur paroi latérale, à cytoplasme éosinophile abondant à noyau irrégulier le plus souvent hyperchromatique parfois nucléolé avec un index mitotique modéré.

Le stroma tumoral est de moyenne abondance de type fibro-inflammatoire, comportant des images d'engainnements périnerveux et des embolies vasculaires.

La palpation minutieuse de la graisse retrouve 7 ganglions non infiltrés.

On note la présence de nodules péricarcinomaux au niveau de la sous séreuse/non péritonialisé sans ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.

Conclusion

Aspect histologique répondant à un adénocarcinome colique bien différencié (type liberkuhnien), stade pT3 N1c Mx.

Signature/ Dr

ABSTRACT

This work is based on a retrospective and prospective study to determine the cases of colorectal cancer through eastern Algeria. The epidemiological study includes 68 patients (28 women and 40 men) patients with colon and / or rectum cancer.

The results revealed a slight male predominance, a sex ratio of 1.2. This study revealed a high frequency of malignancy of the sigmoid colon (41.17%) compared to other parts of the colon.

Histologically, the lieberkuhnien adenocarcinoma (ADK) is the most dominant type, with a staff of 41 cases or 60.29%; followed by 10 cases or 14.70% of adenocarcinoma colloid in our staff.

The cytopathological study indicates that well-differentiated adenocarcinoma is the most representative histology in 34 cases, or 50% of the studied population.

To this effect, it would be interesting to conduct a nutritional survey to determine the role of diet in the etiology of this cancer, to set up a mass screening program for individuals 50- 74 years and to make a Hemocult® test (search for occult blood in the salt) every two years, throughout

Master 2 Immuno-oncologie

**présenté par: KECIES Ahlem
BOUBERDAA Rebiha**

Année universitaire: 2014-2015

Mémoire pour l'obtention du diplôme de master en immu-oncologie

Résumé

Ce travail repose sur une étude rétrospective et prospective dans le but de déterminer les cas de cancer colorectal à travers l'Est algérien. L'étude épidémiologique comporte 68 patients (28 femmes et 40 hommes) atteints de cancer du côlon et/ou du rectum.

Les résultats obtenus ont révélé une légère prédominance masculine, une sex-ratio de 1,2. Cette étude révèle une fréquence élevée de l'atteinte maligne du côlon sigmoïde (41,17 %) par rapport aux autres parties du côlon.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome lieberkuhnien (ADK) est le type le plus dominant avec un effectif de 41 cas, soit 60,29% ; suivi de 10 cas, soit 14,70% d'adénocarcinome colloïde dans notre effectif.

L'étude cytopathologique indique que l'adénocarcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus représentatif dans 34 cas, soit 50% de la population étudiée.

A, cet effet, il serait intéressant de réaliser une enquête nutritionnelle afin de déterminer le rôle important de l'alimentation dans l'étiologie de ce type de cancer, de mettre en place d'un programme de dépistage de masse chez les individus 50-74 ans et de à réaliser un test Hémocult® (recherche d'un saignement occulte dans les selles) tous les deux ans, à travers notre pays.

**Mots de clés :cancer colorectal, épidémiologie, anatomie pathologie
Adénocarcinome.,immunohistochimie.**

**Structure de recherche: laboratoire de l'anatomopathologique de l'Hôpital
Militaire Universitaire Constantine (HMRUC)**

Date de soutenance:17/06/2015

