



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان.

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 :

Le cancer colorectal
Profil épidémiologique-anatomopathologique-immunohistochimique

Présenté et soutenu par : LAOUAR Hayet
DAOUDI Samira

Le : 02/05/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZERIZER Sakina

Professeur - UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya

Professeur - UFM Constantine

Examineur : KABBOUCHE Samy

Maître Assistant A - UFM Constantine

Année universitaire
2015 - 2016

Remerciements

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

*Nos premiers remerciements iront à notre rapporteur professeur **TEBIBEL .S** qui nous a
conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées.*

*Nous remercions également les membres de jury le professeur Mme **ZERIZER .S***

*et **Mr KABBOUCHE .S** nous leurs témoignons nos profondes considérations*

Nos reconnaissance et nos gratitude vont aux :

*Docteur **Madoui D**, qui nous accepté et aidé au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de
l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine*

A toute l'équipe de laboratoire d'anatomopathologie et toute l'équipe de service d'oncologie

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 ma petite fille MiralNour el Yakin

A mon mari Safwan

A mes chers frères, mes chères sœurs

A toute ma famille, mes amis et mes collègues.

A ma directrice de recherche Mme TEBIBEL.S.

Samira

Dédicace

Je dédie ce modeste travail avec plaisir

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes chers frères Imad, Abd Elhamid, Mouhamed, et Wail, pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de ma formation, et à ma chère sœur Mouna.

Je le dédie particulièrement à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

Je ne saurai terminer sans citer mes très chères amies : Azza, Mouna, Sara, Amina, Manel, et Samira.

Enfin je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.

A tous ceux que j'aime.

Hayet

Les abréviations

ADK: AdénoCarcinome

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

APC : Adenomatous Polyposis Coli

Bax: Bcl2-associated X protein

Bcl2: B-cell leukemia/lymphoma 2

CCR: Cancer Colorectal

CIN: Chromosomal Instability

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

FCA: Foyer de Cryptes Aberrant

GDP: Guanosine-Di Phosphate

GSK3 β : Glycogène Synthase Kinase 3 β

GTP: Guanosine-Triphosphate

HNPC: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

IgG : Immunoglobuline G

KRAS: Kirsten Rat Sarcom

LOH: Loss of Heterozygoty

MMR: Mutation Mismatch Repair

MSH2: Microsatellite High 2

MSH6: Muts Homolog 6

MSI: Microsatellite Instability-high

NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P53 : Protéine 53

PAF : Polypose Adénomateuse Familial

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

RER: Réplication Error

TNM : Tumeur Node Métastases

TP53: Tumeur Protéine 53

VEGF: Vascular Endothélial Growth Factor

Wnt: Wingless-related MMTV Integration site

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 01 : anatomie du côlon.....	02
Figure 02 : les différentes couches de la paroi du côlon.....	03
Figure 03 : séquence d'évolution d'un adénome en cancer.....	05
Figure 04 : les mécanismes de la carcinogenèse colorectale.....	10
Figure 05 : évolution du cancer.....	16
Figure06 : les différentes étapes d'étude macroscopique en cas d'une pièce opératoire	25
Figure07 : les différentes étapes d'étude macroscopique en cas de la biopsie.....	26
Figure 08 : les différentes étapes de l'inclusion en paraffine.....	27
Figure 09 : les différentes étapes de la coupe.....	28
Figure 10 : les différents réactifs de la coloration.....	39
Figure 11 : le montage.....	30
Figure 12 : visualisation des lames sous microscope optique.....	30
Figure 13 : les différentes étapes de l'immunohistochimie.....	35
Figure 14 : répartition des patients selon la tranche d'âge.....	34
Figure 15 : répartition des patients selon le sexe.....	35
Figure 16 : la répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	35
Figure 17 : répartition des patients selon localisation de la tumeur.....	36
Figure 18 : répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.....	37
Figure 19 : répartition des patients selon la différenciation de l'ADK.....	38
Figure 20 : répartition des patients selon la classification anatomopathologique.....	39
Figure 21 : lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).....	40
Figure 22 : lecture immunohistochimique des lames.....	41

Liste des tableaux

Tableau I	15
------------------------	----

Sommaire

Abréviations

Liste des illustrations

Introduction	1
---------------------------	---

La partie théorique

Chapitre 1 Rappel anatomique

1.1. Le gros intestin ou côlon et le rectum.....	2
1.2. Histologie du côlon.....	3
1.3. Les fonctions du côlon.....	4

Chapitre 2 Cancer colorectal

2.1 Le cancer colorectal.....	5
2.2 Epidémiologie.....	5
2.2.1 Dans le monde.....	5
2.2.2. En Algérie.....	6
2.3 La carcinogenèse.....	6
2.3.1 Histoire naturelle du cancer colorectal.....	6
2.3.1.1 Foyer de crypte aberrant	7
2.3.1.2 Adénome.....	7
2.3.1.3 Adénocarcinome in situ.....	7
2.4. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale.....	7
2.4.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale.....	7
2.4.1.1. Instabilité chromosomique.....	8
2.4.1.2. Instabilité microsatellite.....	8

2.4.1.3. Altération épi- génétique.....	8
2.4.2. Différentes voies de signalisation.....	8
2.4.2.1. Voie Wnt/APC/ β -caténine.....	9
2.4.2.2. Voie RAS/RAF/MAPK.....	9
2.4.2.3. Voie p53.....	10
2.5. Facteurs de risque.....	10
2.5.1. Age et sexe.....	10
2.5.2. Facteurs héréditaires et génétiques.....	11
2.5.3 Facteurs alimentaire et métabolique.....	11
2.5.3.1. Le diabète et l'insulinorésistance.....	11
2.5.3.2. La viande rouge.....	11
2.5.3.3. Calories, obésité.....	11
2.5.3.4 Alcool et tabac.....	12
2.6. Les formes histologiques des cancers colorectaux primitifs.....	12
2.6.1. Les adénocarcinomes ADK.....	12
2.6.1.1. Les aspects macroscopiques.....	12
2.6.2.2. Les aspects histologiques.....	12
2.6.2.2.1. La forme histologique courante.....	12

2.6.2.2.2. Les formes histologiques particulières.....	13
2.7. Classification TNM et stade du CCR	14
2.8. Étude clinique.....	17
2.8.1. Les signes cliniques.....	17
2.8.1.1. Les circonstances de découverte.....	17
2.8.2. L'examen clinique	17
2.8.3. Explorations colorectal.....	17
2.9. Traitement du CCR.....	18
2.9.1. La chirurgie.....	18
2.9.2. La chimiothérapie.....	19
2.9.3. Radiothérapie.....	19
2.9.4. La thérapie ciblée.....	19
2.10. Prévention et dépistage.....	20
2.10.2.1. Dépistage dans les groupes à risque moyenne.....	20
2.10.2.2. Dépistage dans les groupes à risque élevés.....	21
2.10.2.3. Dépistage dans les groupes à risque très élevés.....	21

La partie pratique

Méthodologie

1. Etude épidémiologique.....	23
1.1. Méthodologie.....	23
1.2. Patients	23
2. Etude anatomopathologique.....	24
2.1. Les diffèrent étapes d'anatomopathologique.....	24
2.1.1. Le prélèvement.....	24
2.1.2. Préparation des échantillons.....	25
3. Technique de l'immunohistochimie (IHC).....	33

Résultats et discussion

1. Données épidémiologiques.....	36
1.1. L'âge.....	36
1.2. Le sexe	37
1.3. Distribution par âge et sexe du cancer colorectal.....	37
1.4. Le siège de la tumeur.....	38
2.1. Le type histologique de l'adénocarcinome.....	39
2.2. Le degré de différenciation de l'adénocarcinome.....	40

2.3. La classification pTNM.....	41
2. Etude histologique.....	41
Conclusion.....	44
Perspective.....	45
Références Bibliographique.	
Annexes.	
Résumé en Français, en Anglais, en Arabe.	

Introduction

Introduction

Le cancer colorectal constitue une part importante de la charge mondiale de morbidité et de mortalité du cancer: environ 1 million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et plus d'un demi million de personnes décèdent de cette pathologie dans le monde, soit environ 8% de tous les décès seront liés au cancer colorectal (Gingras et Béliveau, 2011).

Le cancer colorectal occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le cancer colorectal est le premier cancer chez les deux sexes confondus. Il est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il est surtout rare en Afrique (la race noire) (Malle, 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 (Bouzi, 2013).

Le cancer colorectal est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés. Les habitudes de vie, principalement l'alimentation, jouent d'ailleurs un rôle primordial dans son apparition. Cela explique, par exemple, que les Japonais, peu touchés par le cancer colorectal au Japon, le deviennent tout autant que leurs concitoyens américains quelques années après avoir émigré aux États-Unis et adopté leur diète (Gingras et Béliveau, 2011).

Malgré de réels progrès thérapeutiques, le taux de survie relative à 5 ans reste faible du fait de l'absence de dépistage précoce, la plupart des diagnostics étant réalisés à un stade avancé.

L'objectif de cette investigation est de réaliser une étude épidémiologique et 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.

Notre travail est réparti en :

- une partie théorique : le côlon et le rectum (anatomie et physiologie), le cancer colorectal (cancérogénèse, dépistage, diagnostic et traitement).
- une partie pratique : une étude rétrospective et prospective, portant sur 100 patients, dans le but de déterminer les cas de cancers colorectaux à travers l'Est algérien. Cette étude est réalisée au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine(HMRUC).

1- Anatomie du côlon

Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif, fait suite à l'intestin grêle et se termine par le rectum. Le côlon est situé dans l'abdomen, entre l'intestin grêle et le rectum et mesure environ 1,5 m. Il s'étend de la valvule iléo-caecale de Bauhin à la jonction recto-sigmoïdienne et se divise en plusieurs segments :

- **le côlon droit, appelé aussi côlon ascendant**, est situé du côté droit du corps. Il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse,
- **le côlon transverse** traverse la partie supérieure de l'abdomen et relie le côlon droit au côlon gauche,
- **le côlon gauche, appelé aussi côlon descendant**, longe le côté gauche du corps, part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde,
- **le côlon sigmoïde**, dernière portion du côlon, il relie le côlon gauche au rectum
- **le rectum**, partie terminale de gros intestin (Fig01) (Arne et Nicole, 2002).

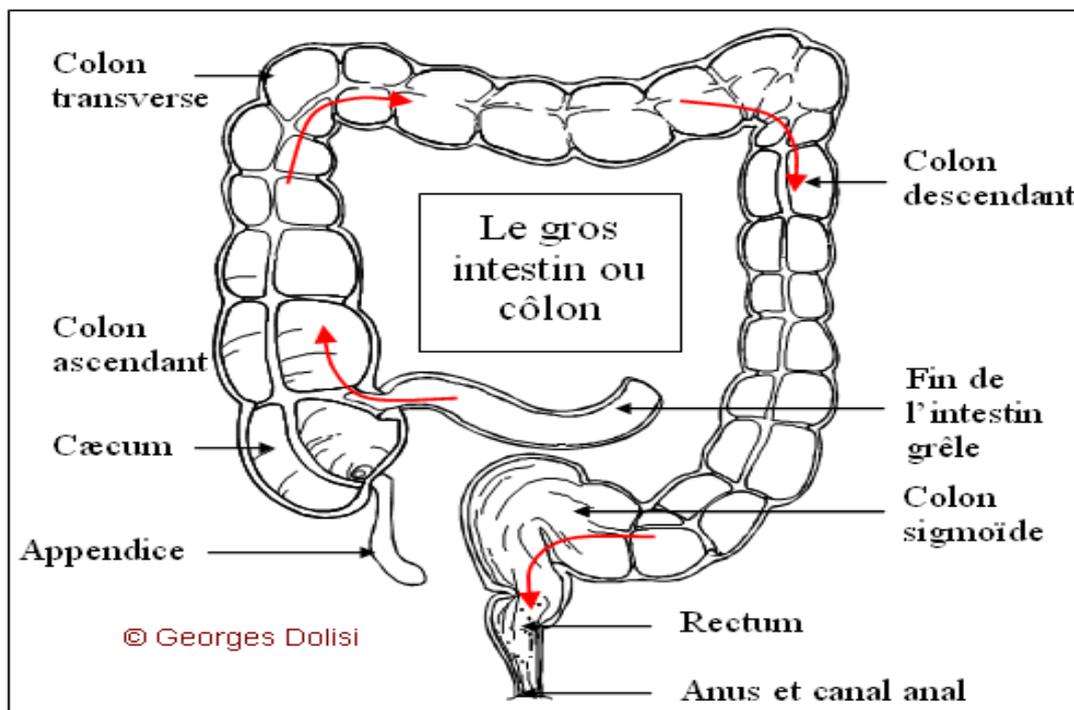


Figure 01 : Anatomie du rectum et du colon (Arne et Nicole, 2002)

2. Histologie du côlon

Comme l'ensemble du tube digestif, la paroi colique est constituée de quatre couches, ou tuniques, caractéristiques du tube digestif:

- **la muqueuse**, couche la plus interne, est constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberkuhnien et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les glandes de Lieberkühn sont constituées de plusieurs types de cellules : les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes et les cellules souches, qui permettent le renouvellement cellulaire. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore), et l'eau,

- **la sous muqueuse** est constitué de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques,

- **la musculieuse** comporte deux couches de tissus musculaires lisses qui assurent les mouvements permettant l'excrétion des matières fécales. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach,

- **la séreuse ou adventice** forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, c'est une membrane très fine sécrétant liquide aqueux, facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen (fig. 2) (Schäffler et al. 2004).

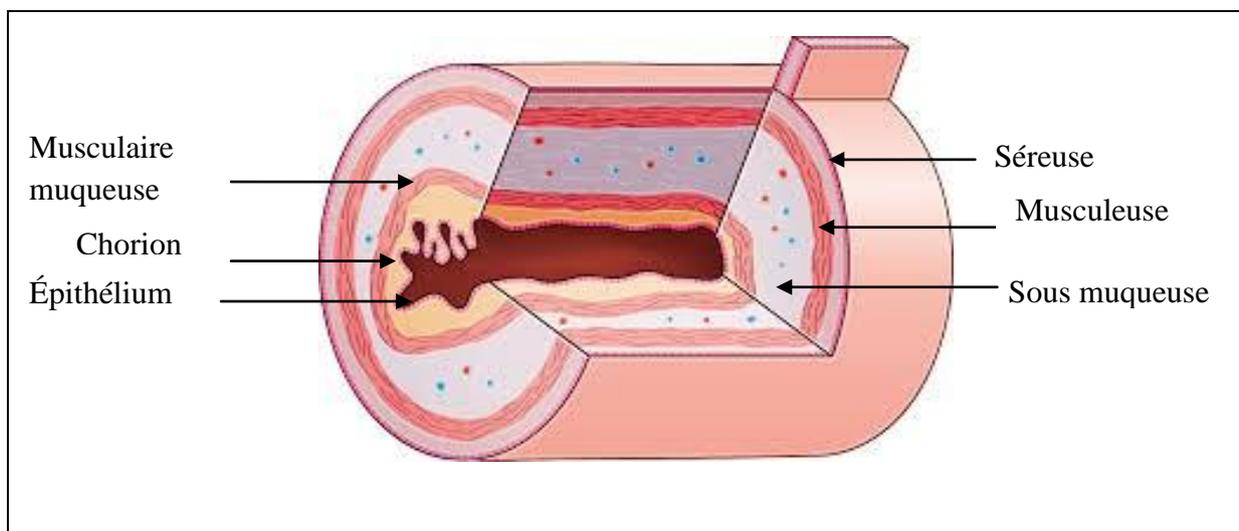


Figure 02 : les différentes couches de la paroi du côlon (Schäffler et al. 2004).

3. Fonctions du côlon

Le gros intestin possède au premier chef des fonctions de motricité mais il reste encore impliqué dans les digestions (absorption, sécrétion, dégradation des aliments)

Les principales fonctions sont :

- motricité : celle -ci constituent surtout dans le stockage et le brassage des matières alimentaires et se traduisent par des mouvements de contraction segmentaire,
- absorption : il s'agit principalement de la réabsorption d'eau, des éléments minéraux, de vitamines et de sels minéraux,
- sécrétion : la sécrétion exocrine concerne le mucus des cellules caliciformes qui permet la protection de la muqueuse vis-à-vis de matières fécales formant ainsi de plus en plus solides.
- digestion : la dégradation des matières alimentaires ayant échappées à l'absorption intestinale est assurée par flore bactérienne du côlon (Hirayama, 1981).

2.1. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal, cancer le plus fréquent du tube digestif, résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ».

Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ».

Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes c'est-à-dire cancéreuses (également appelées « adénocarcinomes ») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du côlon pour donner naissance à des métastase (fig.3) (De Gramont, 2012)



Figure 3 : séquences d'évolution d'un adénome en cancer (De Gramont, 2012)

2.2. Epidémiologie

2.2.1. Dans le monde

Le cancer colorectal est la troisième cause de mortalité dans le monde, après les cancers du poumon chez l'homme et du sein chez la femme, avec plus de 600000 cas de décès soit 8% de l'ensemble des décès.

Géographiquement, il a été constaté une grande variation de son incidence à travers le monde dont près de 55 des cas surviennent dans les pays les plus développées.

Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie / nouvelle- Zélande (44.8 et 32.2 par 100.000 habitants chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (4.5 et 3.8 pour 100.000 habitants) (Sedkaoui, 2015).

2.2.2. En Algérie

En Algérie, le cancer colorectal est au deuxième rang, pour les deux sexes. Chez l'homme, la prévalence est de 1180 cas soit 7,1% après le cancer du poumon. Chez la femme, la prévalence a été de 1082 soit 7,1% après le cancer du sein et du col utérin (Bounedjar, Smaili, 2012).

2.3. La cancérogenèse

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit et métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques, suivant différentes voies de la cancérogenèse.

Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples de ce processus multi étape de cancérogenèse qui décrit tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule.

Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine. Ces mécanismes peuvent être divisés en trois phases : initiation, promotion et progression dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues uniquement par les modèles expérimentaux et l'étude de l'épidémiologie des tumeurs humaines :

- l'initiation, première phase de la cancérogenèse, correspond à une lésion rapide et irréversible du DNA après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.),
- la promotion, seconde étape, correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée,
- la progression correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (Pitot et al, 2006).

2.3.1. Histoire naturelle du cancer colorectal

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant bien connue : la plupart des cancers colorectaux résultent de la transformation d'une lésion préexistante, le polype adénomateux tumeur épithéliale bénigne (Benhamiche, 1998)

2.3.1.1. Foyer de cryptes aberrant

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique, au plan morphologique dont la première anomalie décelable est le foyer de crypte aberrant (Protlow, Barrow et al ,1991)

Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une muco sécrétion diminuée, ces FCA existent sous la forme d'une hyperplasie , c'est à dire une augmentation de la prolifération anormale des cellules normales dans un tissu ,ou d'une dysplasie, caractérisée par des anomalies cellulaire, nucléaire et cytoplasmiques associées à des anomalies architecturales des glandes ,dans le côlon.

La dysplasie est caractérisée par une stratification des noyaux, des mitoses dans les deux tiers supérieurs des cryptes est une raréfaction des cellules caliciformes et représentent àpeuprés 5% des FCA (Neuville, 2010)

2.3.1.2. Adénomes

Les adénomes sont des lésions qui peuvent évoluer vers un carcinome, ils peuvent être classe selon deux critères : l'histologie et le degré de dysplasie. La prévalence des adénomes augmente avec l'âge et atteint 30% chez des sujets de 65ans.

La plupart des CCR sont des adénocarcinomes et se développent à partir d'un adénome et on estime que 5% des adénomes progressent vers un cancer et la durée de la séquence adénome- carcinome est en moyenne de 10 à 15ans. (Neuville, 2010)

2..3.1.3. Adénocarcinome in situ

Le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, strictement intra épithélial puis intra muqueux sans franchissement de la lame basale est désigné sous le terme in situ stade précoce de cancer (Neuville, 2010)

2.4. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale

2.4.1. Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse colorectale

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

2.4.1.1. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal. Il concerne 80 à 85 % des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) (Paillas, 2011).

Ces cancers, appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty), entraînent l'inactivation de certains gènes suppresseur de tumeurs. Les altérations le plus fréquentes sont l'aneuploïde et la perte alléliques de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p et 18 q) et des mutations des gènes APC, p53 et K-RAS (Viguier et al, 2003)

2.4.1.2. Instabilité microsatellite

L'instabilité des microsatellites (MSI) est présente dans environ 15 % des cancers du côlon sporadique et dans 95% des cas dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary Non Polyposis Colon Cancer). Ces cancers sont appelés RER+ (Réplication Error) ou MSI+ (microsatellite instabilité) (Paillas, 2011).

Le système de réparation des mésappariements des bases (système MMR pour Mis Match Repaire) reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase de la réplication de l'ADN. Ce système est constitué principalement des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui s'associent sous forme d'heterodimères afin de reconnaître et réparer les erreurs de l'ADN polymérase, et deux bases sont mesappariees ou qu'une base a été insérée ou déléteé, la légère déformation subie par la double hélice d'ADN est détectée par un hétérodimere MLH1-PMS2.puis ces protéines permettent l'intervention d'enzymes qui corrigent le mésappariement (Magali et al, 2010)

2.4.1.3. Altération épi- génétique

La modification épi- génétique résultant dans certains gènes modifications, y compris l'hyperméthylation de hMLH1 promoteur du gène individualisé. Il explique une grande partie de cancers sporadiques. MSI ne représentant pas la mutation (Viguier et al ,2003).

2.4.2. Les voies de signalisation

Les études 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 TGFB, WNT/APC/B- caténine, P53, RAS/RAF/MAPK

2.4.2.1. Voie Wnt/APC/ β -caténine

Le gène Adenomatous Polyposis Coli (APC) situé sur le chromosome 5 (5q21-q22) est muté dans 60 à 80 % des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Le gène APC est un gène suppresseur de tumeur. La perte de fonction de la protéine implique la mutation du premier allèle puis l'inactivation du deuxième allèle soit par une seconde mutation, soit par la perte d'un des deux bras longs du chromosome 5.

Cette protéine à fonctions multiples présente plusieurs domaines de liaison lui permettant d'interagir avec de nombreuses molécules. Une des fonctions de la protéine APC est un contrôle négatif du taux et de l'activité de la β -caténine. En l'absence de signal mitotique, la β -caténine est séquestrée dans un complexe cytoplasmique avec la protéine APC, une autre protéine, l'axine, et une sérine – thréonine glycogène – kinase (GSK3 β) qui permet la dégradation de la β -caténine par le protéasome.

Dans les cancers LOH+ la voie de signalisation WNT est principalement activée par une inactivation bi-allélique du gène APC alors que dans les cancers MSI+ des mutations activatrices de la β -caténine ou inactivatrices de l'axine2 sont observées (Aparicio, 2007)

2.4.2.2. Voie K-ras et PI3K/Akt

La famille des gènes RAS comprend trois membres : HRAS, NRAS et KRAS. Ces protéines sont ancrées à la face interne de la membrane cytoplasmique et sont impliquées dans la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Elles interviennent en couplant le fragment intracellulaire des récepteurs membranaires des facteurs de croissance et des protéines kinases intra cytoplasmiques. Les protéines RAS oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP (guanosine-triphosphate) et un état inactif où elles sont liées au GDP (Guanosine-Di Phosphate) (Aparicio, 2007)

La mutation de KRAS, événement précoce dans la carcinogenèse, est observée avec la même fréquence dans le cancer et les adénomes de plus de 1 cm. Les mutations du gène KRAS ont également été rapportées dans la muqueuse colique normale mais il a été suggéré que la dysplasie ne pouvait apparaître que lorsque la mutation du gène KRAS était associée à d'autres mutations comme celles du gène APC (Jen et al, 1994)

Une mutation du l'oncogène KRAS est observée dans approximativement 50% des carcinomes colorectaux sporadiques. Elle survient essentiellement dans les cancers LOH+. Une mutation ponctuelle du gène BRAF2 a été décrite dans 20% des CCR. (Domingo et al, 2005).

2.4.2.3. Voie p53

Le gène suppresseur de tumeur TP53 en 17p13 est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. La protéine p53 a plusieurs rôles. D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire. D'autre part, elle induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (Bcl-2 associated X protéine) si les altérations sont trop importantes pour être réparées (Simms et al ,2003).La p53joue ainsi un rôle de gardien du génome et son inefficacité autorisés la survenue altération génétique multiples

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de TP53 est un facteur de mauvais pronostic et peut-être de chimiorésistance (Westra et al ,2005) D'autre part, le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50 % des tumeurs MSI+ (Aparicio, 2007).

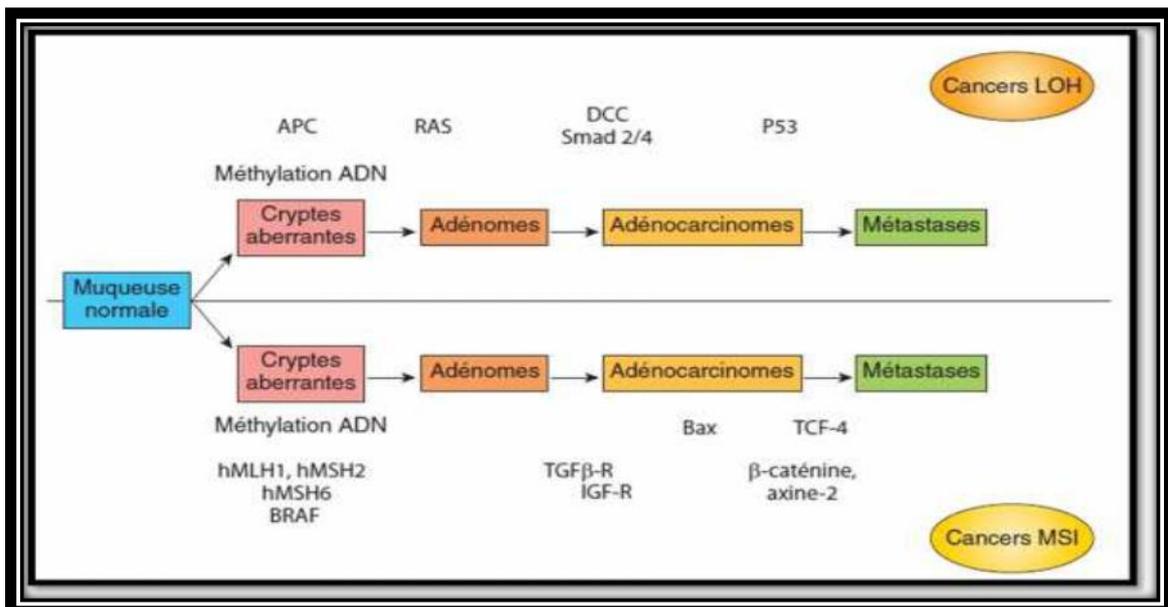


Figure 4 : les mécanismes de la carcinogénèse colorectale (Aparicio, 2007)

2.5. Les facteurs de risque

2.5.1. Age et sexe

Le risque de cancer colorectal augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans , les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (Manceau et al, 2014)

2.5.2. Facteurs héréditaires et génétiques

La plupart des cas de CCR sont sporadiques (80%) mais on estime que 15 % des cas ont une composante héréditaire. Les facteurs génétiques sont évoqués dans la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) qui représente 1% des cas de CCR, le syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose ou Syndrome de Lynch où il représente 3 à 5% des cas de CCR et l'antécédent familial de CCR sporadique dans certains cas (avec au moins un parent du premier degré atteint par un CCR) (Manceau et al, 2014).

2.5.3. Facteurs alimentaires

Le CCR est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation, notamment une alimentation riche en viandes rouges, graisses animales et pauvre en fibres (Boutron-Ruault, 2007).

2.5.3.1. La viande rouge

La consommation excessive de viande rouge retrouve une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocyclique carcinogènes (Boutron- Ruault, 2007)

Selon l'Haute Autorité de Santé (HAS) (2013) des études récentes ont publié que la consommation de viandes rouges (bœuf, veau, mouton, agneau, porc, chèvre) et de viandes transformées (viandes conservées par fumaison, séchage, salage ou addition de conservateurs) augmente le risque de cancer colorectal.

Les mécanismes en jeu sont liés à un apport de sels nitrites (viandes transformées) ou à la production de composés N-nitrosés cancérigènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique. Les nitrites ingérés sont classés dans le groupe des agents probablement cancérigènes pour l'homme.

2.5.3.2. Obésité et calories

Un apport calorique élevé, une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associés à un risque augmenté d'adénome ou de cancer colique (Manceau et al, 2014)

2.5.3.3. Alcool et tabac

Des études comparatives portant sur différentes populations tendent à prouver l'incidence de la consommation de boissons alcoolisées sur le risque de développement de cancers colorectaux (Boutron- Ruault, 2007)

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque et de la mortalité par CCR. Des agents cancérogènes de la fumée de cigarette peuvent favoriser la formation de tumeurs au côlon et du rectum. Les études s'accordent à estimer que le risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées et au nombre d'années de tabagisme (Terry et al ,2001).

2.6. Les formes histologiques des cancers colorectaux primitifs

2.6.1. Les adénocarcinomes ADK

Les adénocarcinomes (ADK) constituent l'immense majorité des cancers colorectaux et représentent 95 % des cas. Ils compliquent un adénome dans 60% à 80% des cas.

2.6.1.1. Les aspects macroscopiques

Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétation d'ulcération et d'infiltration on distingue :

a)La forme ulcéro-infiltrant

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65%) de façon schématique, elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux .Lorsque les deux bourrelets latéraux d'extensions se rejoignent, ils se soudent puis s'ulcèrent et constituent ainsi la virole qui rétrécit mettement le côlon à la palpation l'ulcération est dure, à la coupe. La tumeur est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotique (Mallem ,2010).

b) La forme végétante

La forme végétante représente environ 25% des formes macroscopique. C'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre (Mallem, 2010).

2.6.2.2. Les aspects histologiques

Les ADK se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de pré ou de loin la cytologie et l'architecture. On distingue la forme histologique courante et la forme histologique particulière (Viguier et al, 2003).

2.6.2.2.1. La forme histologique courante

Il s'agit ADK lieberkuhnien plus au moins différencié, selon les caractères d'organisation des cellules tumorales et selon le degré de mucosécrétion, on les classe :

a)ADK bien différencié (70 à 75%)

Ce type d'ADK est caractérisé par une structure glandulaire avec des tubes réguliers, bordés par un revêtement fait de cellules cylindriques à noyau uniforme en taille et en forme, la polarité cellulaire est bien visible l'épithélium glandulaire reste unistratifié. La mucosécrétion est conservée ou diminuée. On note une réaction stromale fibro-vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération tumorale (Viguier et al, 2003)

b) ADK moyennement différencié (10%)

Il est caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses, on note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribiformes, polarité cellulaire peu nette ou absente (Viguier et al, 2003)

c) ADK peu ou indifférencié (5%)

Par de très rares tubes glandulaires très irréguliers, au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées. La sécrétion de mucus mise en évidence par les colorations périodique-acide Schiff (PAS), très modérée (Viguier et al, 2003)

2.6.2.2.2. Les formes histologiques particulières**a)ADK mucineux (colloïde muqueuse)**

Ces ADK colloïdes ou mucineux représentent 17% des tumeurs et se caractérisent 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 ou moins fréquents parfois rompus dans les larges plages de mucus soit des amas, soit des travées (Mallem, 2010)

b) Carcinomes à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques)

Les carcinomes à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques) sont rares, représentent environ 04 % des adénocarcinomes. Plus de 50 % des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intra-cytoplasmique. Cette forme histologique est caractéristique des limites plastiques primitives. Ils infiltrent toute la paroi sous forme de cellules en bague à chaton et/ou de cellules indifférenciées, épargnant relativement la muqueuse ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies. Elle est donc découverte à un stade souvent avancé (Mallem, 2010).

c) ADK à cellules claires

Quelques cas seulement, ont été décrits. Ils ressemblent aux ADK à cellules claires du rein (Tumeur de Grawitz). Les cellules néoplasiques contiennent du glycogène. Elles expriment souvent l'antigène carcinoembryonnaire ACE. Le nombre de cas décrits est trop peu important pour permettre une évaluation pronostique (Mallem, 2010).

d) Carcinome adénoquameux (carcinome malpighien)

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

2.7. Classification TNM et stade du CCR

La classification histopronostiques de l'UICC, classification de référence, distingue de façon indépendante cinq stades d'envahissements pariétaux et trois stades d'extensions ganglionnaire (Lasser, 2006)

T : pour Tumeur primitive

N : pour Noeud (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 : classification TNM de l'UICC (2009)**Tumeur primitive (T)**

Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous- muqueuse à travers la muscularis mucosae
T1	Tumeur envahissant la sous- muqueuse sans la dépasser
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
T3	Tumeur envahissant à travers la sous- muqueuse la sous séreuse sans atteindre le revêtement mésothéliale et le tissu pérocolique non péritonéalisé
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant un organe de voisinage

Ganglions régionaux (N)

N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans un ganglion lymphatique régionale
N1b	Métastase dans 2à3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Dépôts tumoraux « satellite » dans la sous séreuse, ou dans le tissu pérocolique ou périrectale non péritonéalisé, avec absence de métastase ganglionnaire métastatique
N2a	Métastase dans 4à6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable

Métastase (M)

M0	Absence de métastase
M1a	Présence de métastase à distance confinée un organe
M1b	Présence de métastase atteignant plus d'un site métastatique, ou atteinte du péritoine
Mx	Statut métastatique inconnu

Classification par stade pTNM

La classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus une fois qu'on les a enlevés par chirurgie. La classification pathologique est

clairement indiquée par l'ajout de la lettre p devant le T, le N ou le M. Le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM.

Stade 0	pTisN0M0
Stade I	pT1-T2N0M0
Stade IIA	pT3N0M0
Stade IIB	pT4aN0M0
Stade IIC	pT4bN0M0
Stade IIIA	pT1-T2N0M0 et pT2aN0M0
Stade IIIB	pT3-T4aN1M0 pT2-T3N2aM0 et pT1-T2N2bM0
Stade IIIC	pT4aN2aM0 pT3-T4aN2bM0 et pT4bN1-N2M0
Stade IVA	Tout T, tout N, M1a
Stade IVB	Tout T, tout N, M1b

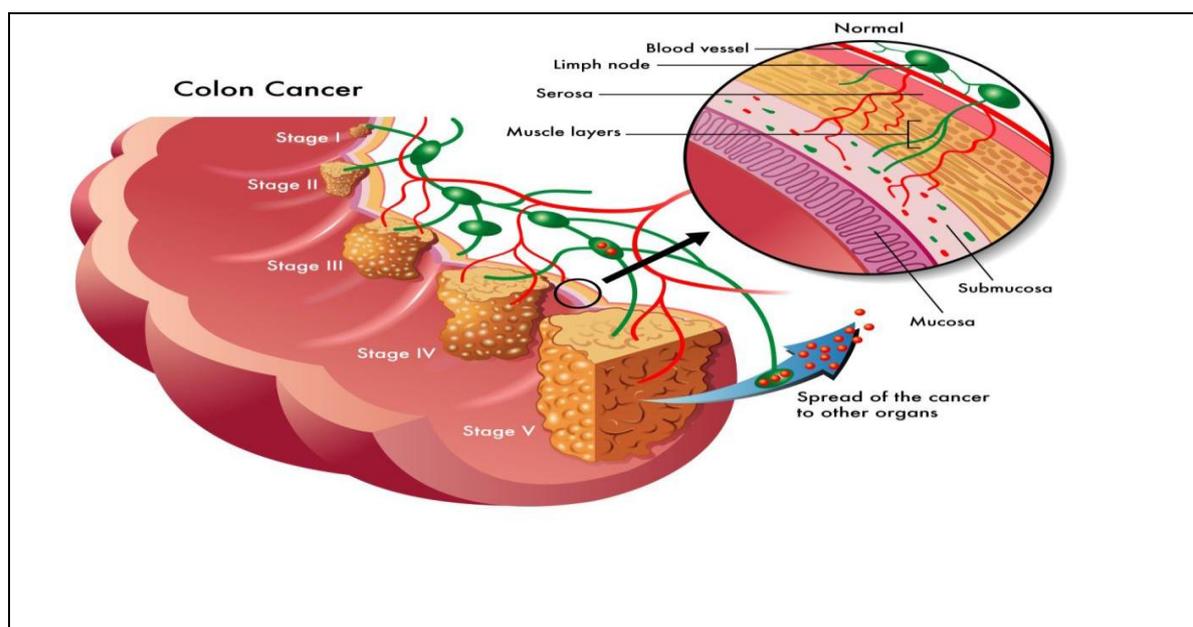


Figure 4 : évolution du CCR

<http://igennus.com/wp-content/uploads/2014/08/bigstock-colon-cancer-61574975.j>

2.8. Étude clinique

2.8.1. Les signes cliniques

2.8.1.1. Les circonstances de découverte

Les cancers coliques restent longtemps latents, ils ne deviennent symptomatiques qu'à un stade souvent avancé. Cependant il peut être découvert à un stade infraclinique par une coloscopie ou un lavement baryté faits pour un autre motif ou entrant dans le cadre du dépistage. Les signes d'appel sont dominés par les douleurs abdominales, par les hémorragies intestinales, les troubles du transit. D'autres symptômes révélateurs comme une altération de l'état général sous forme d'un amaigrissement, d'une asthénie, d'une anorexie, d'une fièvre au long cours, révèlent parfois un cancer colique (Mallem, 2010).

2.8.2. L'examen clinique

Un examen clinique complet est effectué. Il consiste en un examen de l'abdomen, toucher pelvien, palpation des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général (Parente, 2010).

Le toucher rectal apprécie le caractère infiltrant, mobile ou fixé de la tumeur par rapport aux parois pelviennes, et aux structures pelviennes antérieures. Il permet d'apprécier la taille de la tumeur, son siège exacte par rapport aux parois rectales et par rapport à la marge anale (distance à l'anus), et surtout par rapport au bord supérieur du sphincter en faisant contracter celui-ci (Mallem, 2010)

2.8.3. Explorations colorectales

L'endoscopie (rectoscopie au tube rigide et coloscopie) permet de voir la tumeur qui est caractéristique (irrégulière, dure, saignant au contact) et surtout de la biopsie. Elle permet également de préciser son siège par rapport à la marge de l'anus ce qui conditionne les indications chirurgicales (Bretagne, Manfredi et Heresbach, 2007).

➤ Examens biologiques

Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ou marqueurs biologiques, molécules glycoprotéiques ou polypeptidique produites par les cellules tumorales, sont utilisés pour le dépistage, le diagnostic, le suivi pendant et après traitement et comme facteur pronostique des tumeurs (Samalin- Scalzi et Ychou, 2014)

➤ **ACE**

Le principal marqueur tumoral du cancer colorectal est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Une prise de sang est parfois prescrite pour mesurer la quantité de ces marqueurs. Le marqueur usuel des cancers colorectaux est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le CEA-CAM5, molécule d'adhésion, membre de la super famille des immunoglobulines (Eche et al, 2001). Chez les patients présentant un cancer colorectal ont un taux élevé d'ACE, ce facteur peut cependant se révéler utile pour l'évaluation du pronostic et le suivi après le traitement (Riedinger, 2009).

2.9. Traitement du CCR

Les traitements du CCR ont pour objectifs de ralentir la tumeur primaire et ses métastases, et de réduire les récurrences. Les stratégies thérapeutiques des CCR sont définies pour chaque patient en fonction de la localisation et du stade TNM de la tumeur (Guillemot ,2013)

2.9.1. La chirurgie

C'est le principal traitement, dans le cancer du côlon, consiste à retirer la partie de côlon où se manifeste le cancer.

En cas de cancer du rectum, l'intervention qui consiste à enlever le rectum et permet le plus souvent de respecter la fonction du sphincter (muscle qui resserre l'anus en assurant la continence).

Cependant, en cas de tumeur située trop près de l'anus, un anus artificiel est parfois inévitable. Dans certains cas, où il existe d'emblée des métastases, hépatiques ou pulmonaires, une chirurgie d'exérèse pourra être proposée, soit d'emblée si leur nombre ou leur taille sont limités, soit secondairement après réduction sous chimiothérapie (Bastien, 2009).

2.9.2. La chimiothérapie

Généralement après la chirurgie, la chimiothérapie est utilisée afin d'éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses que les examens n'auraient pas pu détecter. La chimiothérapie de base pour le cancer colorectal utilise des médicaments appelés fluoropyrimidines, administrés comme traitement unique (monothérapie) ou en association avec d'autres médicaments (thérapie associée) (Bastien, 2009).

2.9.3. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide de rayons X ou de particules de haute énergie. Dans le cancer du rectum, la radiothérapie ou la radiochimiothérapie sont recommandées avant l'opération, chaque fois que possible.

L'avantage principal de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale du cancer : elle diminue le risque que le cancer réapparaisse au même endroit (Bastien, 2009).

2.9.4. La thérapie ciblée

Le développement des thérapies ciblées a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, avec en particulier le ciblage de la voie du récepteur de l'EGF (epidermal Growth Factor) par des anticorps monoclonaux anti-récepteurs de l'EGF (EGFR). La liaison de l'EGF à son récepteur active des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la prolifération des cellules tumorales. Le blocage de la voie de signalisation du récepteur de l'EGF est ciblé par le cétuximab (EGFR) et le bévacizumab (VEGF) (Di Fiore, 2009)

➤ **Bévacizumab (Avastin®)**

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 commercialisé sous le nom Avastin® (Harlé, 2014). Il est l'un de médicaments utilisés dans le cadre de la thérapie pour cibler le traitement du cancer métastatique du côlon et du rectum. Il cible le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), l'une des principales protéines (substances) fabriquées par les cellules qui contribuent à la formation des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance des petites tumeurs. Le VEGF est un facteur important de l'alimentation sanguine qui permet à une tumeur en croissance de se développer et de se propager

Le bévacizumab agit en se liant au VEGF et en empêchant les vaisseaux sanguins d'atteindre la tumeur. Sans alimentation en sang, la tumeur périt. Ce médicament améliore également l'action des agents chimiothérapeutiques en favorisant l'acheminement de ces médicaments directement vers la tumeur (Multimed, 2011).

➤ **Cétuximab (Erbix®)**

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-EGFR de type IgG1 commercialisé sous le nom Erbitux®. Il agit en ciblant une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) sur la cellule cancéreuse (Harlé, 2014)

L'EGFR favorise la croissance et la survie des cellules cancéreuses en leur transmettant des signaux dans la majorité des cas. Le cétuximab se lie à ces récepteurs, ce qui inhibe le signal de transmission aux cellules cancéreuses et provoque leur mort. Il s'est avéré agir même en l'absence d'EGFR dans une tumeur donnée. L'efficacité du traitement au cétuximab varie suivant que la tumeur présente ou non un gène KRAS qui a subi une mutation. Si la tumeur présente un gène KRAS muté, le cétuximab n'est pas efficace. Si la tumeur présente un gène KRAS non-muté, le cétuximab peut agir (Multimed, 2011).

2.10. Prévention et dépistage

Selon l'OMS, la prévention vise à la détection précoce des maladies, dans le but de les découvrir à un stade précoce où elles peuvent être traitées (Gaye, 2011)

Dans le cas du cancer, le dépistage consiste à détecter à son stade le plus précoce (guérison 9 fois sur 10 à un stade I) ou à détecter des éventuelles lésions précancéreuses et cela avant que la personne n'en ressente les symptômes. Le dépistage peut résulter d'une demande individuelle, spontanée ou privée. Mais il peut également se faire dans le cadre d'une action collective de santé publique (Parente, 2010).

2.10.1. Dépistage dans les groupes à risque moyen

Les personnes à risque moyen (cas général) sont candidates au dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles. Ce dépistage concerne les hommes et les femmes de plus de 50 ans de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé (De Gramont et al, 2015)

La recherche de saignement occulte dans les selles est une méthode adaptée à la détection des stades précoces. Il y a deux types de tests utilisant cette méthode : les tests au gaïac et les tests immunologiques (Faivre et al, 2009).

a) Tests au gaïac (Hemoccult)

Le test au Gaïac consiste à récupérer deux petits fragments de selles sur 3 selles consécutives. Les fragments de selles doivent être déposés sur le papier réactif imprégné de Gaïac. Une fois renvoyé au centre de lecture, une goutte d'eau oxygénée est déposée, en cas de positivité une coloration bleue apparaît. Les coloscopies réalisées en cas d'Hemoccult positif retrouvent un adénome et/ou un cancer dans 42% des cas (De Gramont et al, 2015).

b) Tests immunologiques

Le principe des tests immunochimiques repose sur la révélation spécifique de la présence d'hémoglobine humaine grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux reconnaissant la partie globine de l'hémoglobine. Ces tests sont plus spécifiques que les tests basés sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxydasique. Leur sensibilité mesurée en laboratoire (à partir d'une perte de sang colique de 0,25 ml par jour) est supérieure à celle des tests au gâïac (à partir d'une perte de sang colique de 0,5 ml par jour) Enfin, la globine étant rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle, les tests immunologiques sont dans leur principe plus spécifique d'un saignement colorectal (Launoy, 2008).

2.10.2. Dépistage dans les groupes à risque élevé

Cette population comporte les personnes ayant des antécédent familiaux de CCR et celles atteintes de maladies inflammatoires chronique du côlon (Pariete ,2014).

2.10..3. Dépistage dans les groupes à risque très élevé

Les sujets du groupes à risque très élevé sont atteints de maladies à transformation héréditaire, soit autosomale dominante à forte pénétrance : polypose adénomateuse familiale (PAF), CCR héréditaire sans polypose (HNPCC), soit récessive (polypose MYH) (Faivre et al ,2009).

a)La polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale est responsable de moins de 1 % des CCR. Cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs dizaines ou centaines d'adénomes, tapissant toute la lumière intestinale. Elle due à des mutations du gène APC. La mutation responsable peut être identifie chez 90% des sujets atteints, permettant un dépistage familial orienté : diagnostique génétique vers 10-12 ans recherchant la présence mutation identifie chez le parent atteinte, puis recto-sigmoïdo-scopie annuelles chez les sujets porteur de la mutation (Pariete ,2014)

b) Syndrome de cancer du colon héréditaire sans polypose

La première description du syndrome hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) date de1913 et a été complétée en 1966 par Henri Lynch (Warthin, 1913, Lynch et al ,1966)

En 1991, le Consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'AmsterdamI, définissant ce syndrome sur le plan clinique :

- trois apparentés atteints de cancer colorectal (CCR) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres ;
- au moins deux générations successives atteintes.
- un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- exclusion de la polypose rectocolique familiale (Vasen et al, 1991).

Selon les études réalisées au niveau de populations non sélectionnées, 2 à 3% des cancers colorectaux surviennent dans le cadre de syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) (Hemminki, 2001, Katballe, 2002, Ponz de Leon et al ,1993)

Chez les sujets atteints, une surveillance est proposée :

- une coloscopie totale tous les deux ans dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au moment du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille
- un examen gynécologique annuel dès l'âge de 30 ans avec échographie endovaginale avec frottis aspiratif
- la surveillance des autres cancers digestifs ou des voies urinaires ne fait pas l'objet d'un consensus du fait de leur moindre fréquence (Faivre et al ,2009)

c) Polypose liée au gène *MYH*

La polypose liée à une mutation du gène *MYH* est de connaissance plus récente. La particularité de cette prédisposition est sa transmission récessive, c'est-à-dire que les sujets atteints ont reçu un allèle muté de chacun de leurs parents et qu'un quart des enfants seront atteints. Il faut y penser devant une polypose sans PAF dans la famille (surtout dans les formes atténuées). Leurs descendants ne seront pas atteints sauf si leur conjoint est aussi porteur d'une mutation de *MYH*. Par prudence, un test génétique peut être proposé aux enfants (Faivre et al ,2009)

Partie théorique

1. Etude épidémiologique

1.1. Méthodologie

Cette étude rétrospective et prospective s'est déroulée au niveau du service d'oncologie et service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC) durant 2mois.

1.2. Patients

La population étudiée est constituée de 100 patients (30 femmes et 70 hommes) présentant un cancer colorectal dont l'âge varie entre 30 à 90 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 ayant une localisation métastatique colorectale d'un autre type de cancer,
- les patients atteints de rectocolites ulcéreuses et de colites infectieuses.

2. Etude anatomopathologique

L'anatomo-pathologie est une méthode qui permet l'étude des lésions macroscopique et microscopique de tissus prélevés sur un malade grâce à un matériel biopsique ou un examen extemporané. Cette technique permet de:

- ✓ Déposer le diagnostic de certaines maladies avec précision : par exemple les cancers, ou seul le spécialiste pourra affirmer que la lésion qu'on lui a soumise comprend des cellules cancéreuses.
- ✓ Affirmer le caractère complet de l'ablation d'une tumeur, en examinant ses bords (soit ses limites d'exérèses) : pour être sûr d'avoir enlevé toute la tumeur, le chirurgien fait vérifier par anatomie- pathologiste que les limites de résection ne contiennent pas de cellule tumorale.
- ✓ Définir le type de la lésion observée, son degré d'infiltration.

2.1. Les différentes étapes d'anatomopathologie

2.1.1. Le prélèvement

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

Le prélèvement est accompagné avec une fiche de renseignements aussi complète que possible ,elle comportera des informations suivantes :(nom et prénom , âge , sexe, type, de biopsie, localisation, ...)

➤ La fixation

La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur (le formol ou le liquide de Bouin (mélange de formol et d'acide picrique).

Les prélèvements tissulaires doivent être découpés en tranche de moins de 2cm d'épaisseur et fixés dans le formol à 10%.

3. Préparation des échantillons

Étape 1 : étude macroscopique

Cette étape se fait dans la salle de macroscopie (diagnostic à l'œil nu) en présence d'un médecin et d'un technicien et tous les prélèvements reçus se préparent sous la l'hôte. L'échantillon suspect est mis directement dans une cassette préalablement étiquetée (nom et prénom, âge , ainsi que la date).

En cas d'une pièce opératoire

1. Prendre les mesures de la pièce opératoire : longueur et circonférence,
2. Mesurer la taille, l'aspect de la tumeur,
3. 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 leur aspect sont décrits.
4. Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale
5. Cherche et préciser le nombre des ganglions
6. Ecrire le numéro de prélèvement sur la cassette
7. Mettre les fragments dans les cassettes et les conserver dans le formol (Fig.06)

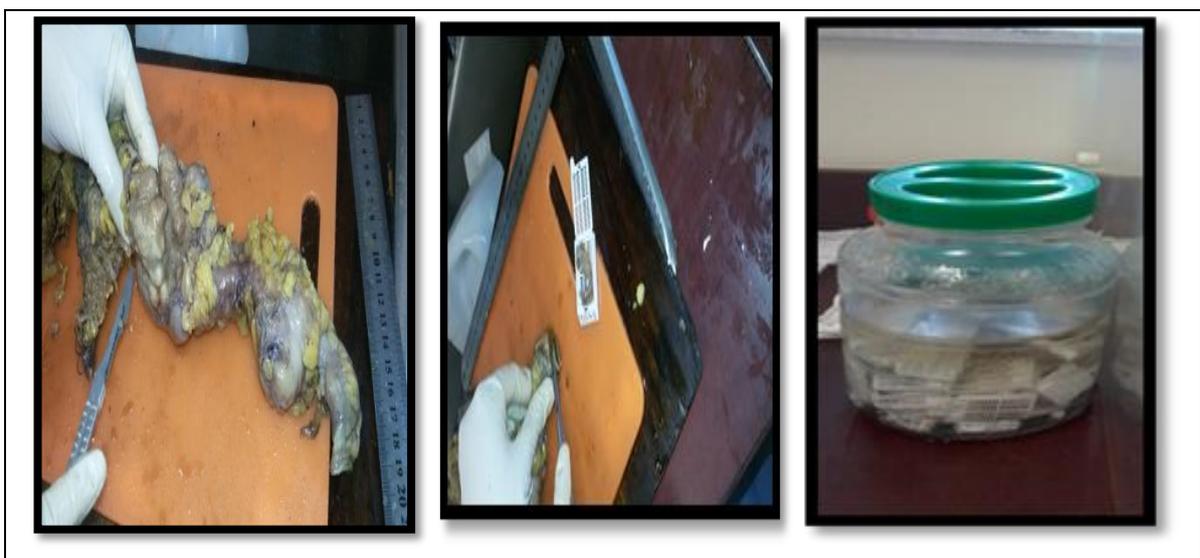


Figure 06 : les différentes étapes d'étude macroscopique en cas d'une pièce opératoire

En cas de la biopsie

Les échantillons recueillis sont mis sur des feuilles pour ne pas les perdre et sont placés dans les cassettes sans nécessité d'effectuer une étude macroscopique et sont conservés dans le formol 10% (Fig.07)

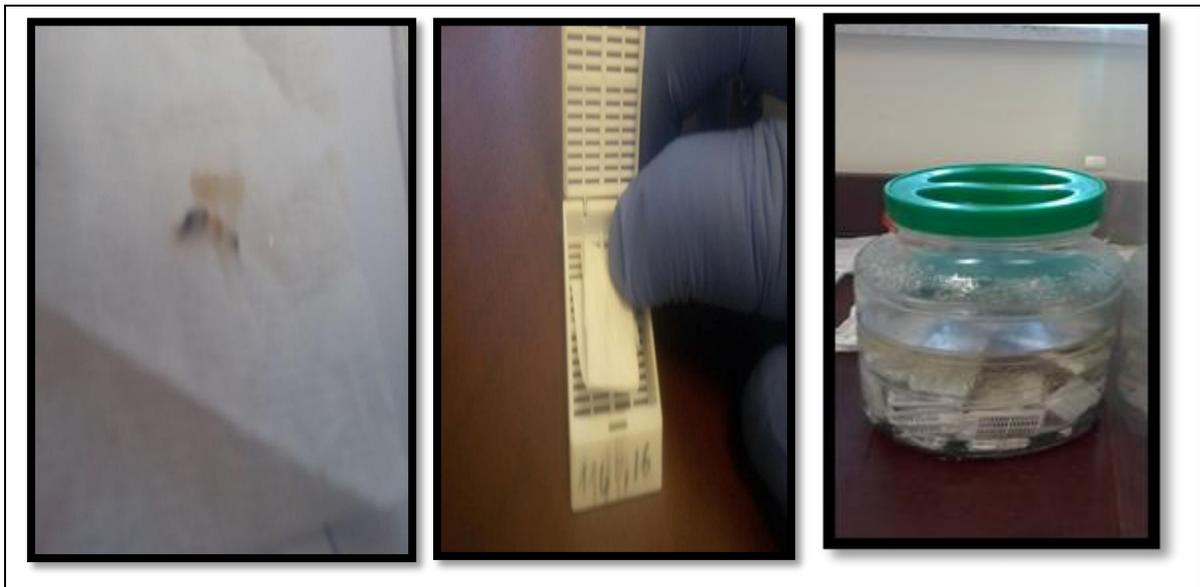


Figure 07 : les différentes étapes d'étude macroscopique en cas de la biopsie

Étape 02 : la déshydratation

On place les cassettes contenant les échantillons dans un flacon, puis on les met dans le technicum, cette étape dure 15 heures. Pendant ces heures, le flacon contenant les cassettes va se déplacer d'un baquet à un autre sachant que cet appareil contient 12 baquets :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures).
- 7 baquets d'éthanol (2heures pour chaque baquet).
- 3 baquets de xylène (2 heures pour chaque baquet).
- 1 baquet chaud de paraffine (pour le reste de la nuit : 9heures).

Étape 3 : inclusion en paraffine

L'inclusion a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Cette dernière est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation (par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis dans des bains de toluène) avant d'être coulé dans un moule

contenant de la paraffine fondue par chauffage et devenue liquide, qui infiltre alors toute la pièce.

1. On prélève les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
2. On place les échantillons puis on les fixe dans les moules métalliques.
3. On recouvre les échantillons la partie de la cassette contenant le numéro de la pièce, et on les laisse refroidir sur l'appareil (coté froid)
4. On met les blocs dans le congélateur à (-54°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe (Fig.08)



Figure 08: les différentes étapes de l'inclusion en paraffine

Étape 4 : La coupe

Les coupes du bloc de paraffine, faites avec un microtome, permettent de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 5 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre.

1. On fixe les blocs dans le microtome et on commence la coupe
2. On élimine l'excès de la paraffine, la coupe est démarrée à 25 μm , le microtome est ensuite réglé à 3 μm pour l'obtention des coupes tissulaires
3. On met les films dans le bain marie pour faciliter leur étalement

4. On plonge les lames dans le bain marie pour repêcher les films, ces lames doivent être marquées par le même numéro du bloc leur correspond
5. On met les lames dans la porte lame et on les place dans une étuve à 56°C afin de les déshydrater (Fig.09)

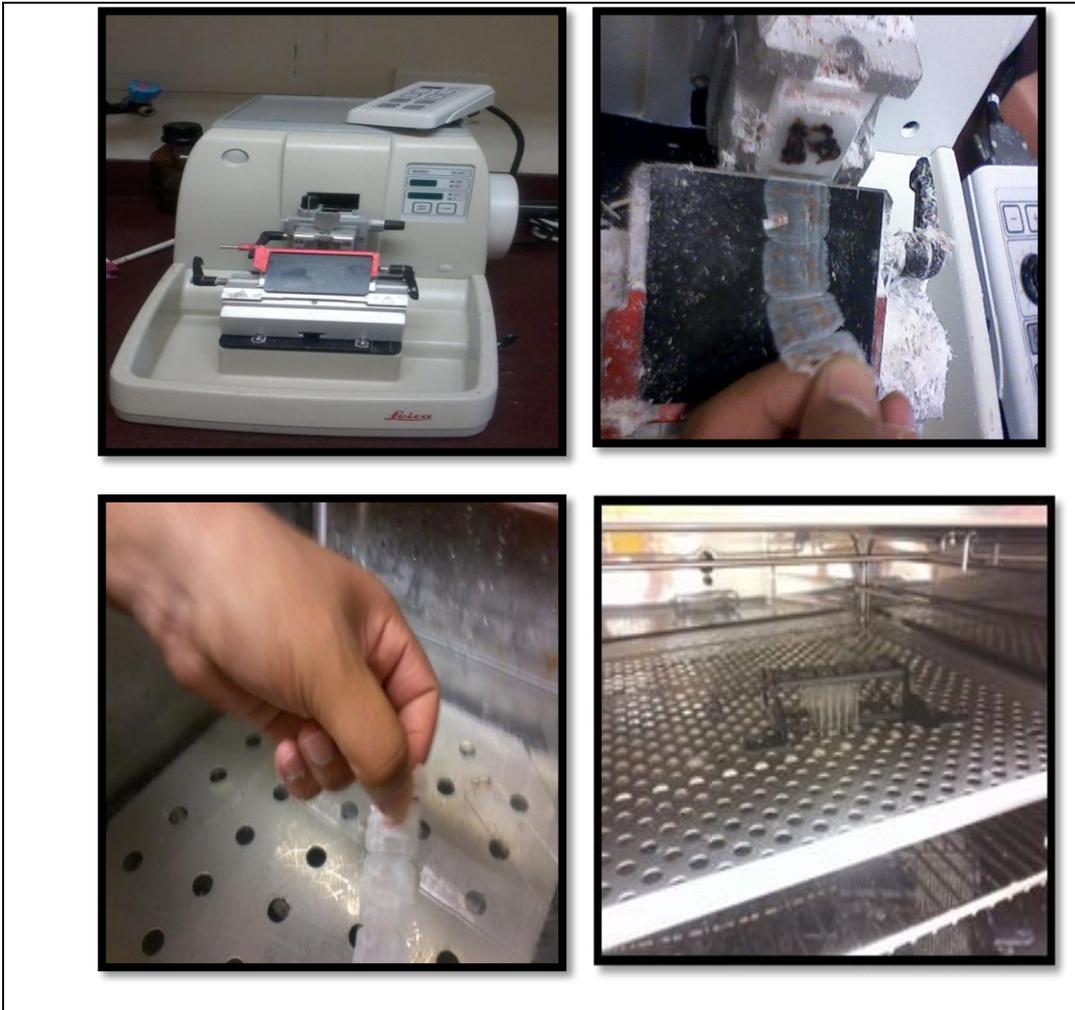


Figure 09: les différentes étapes de la coupe

Étape 5 : la coloration des lames

Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. L'hématoxyline éosine (HE) a été utilisée pour en savoir le grade et le type de ce cancer.

Protocole de la coloration HE

1. On place le porte lame dans le xylène pendant 30 min.
2. On met le porte lame dans l'éthanol pendant 18 min.

3. On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 min.
4. On insère le porte lame dans hématoxyline pendant 10 min.
5. On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 min.
6. On met le porte lame dans éosine pendant 3 min.
7. On lave les lames à l'eau distillée pendant 2 min.
8. On dépose la porte lame dans l'éthanol pendant 10 min.
9. On met la porte lame dans le xylène pendant 30 min (Fig.10)

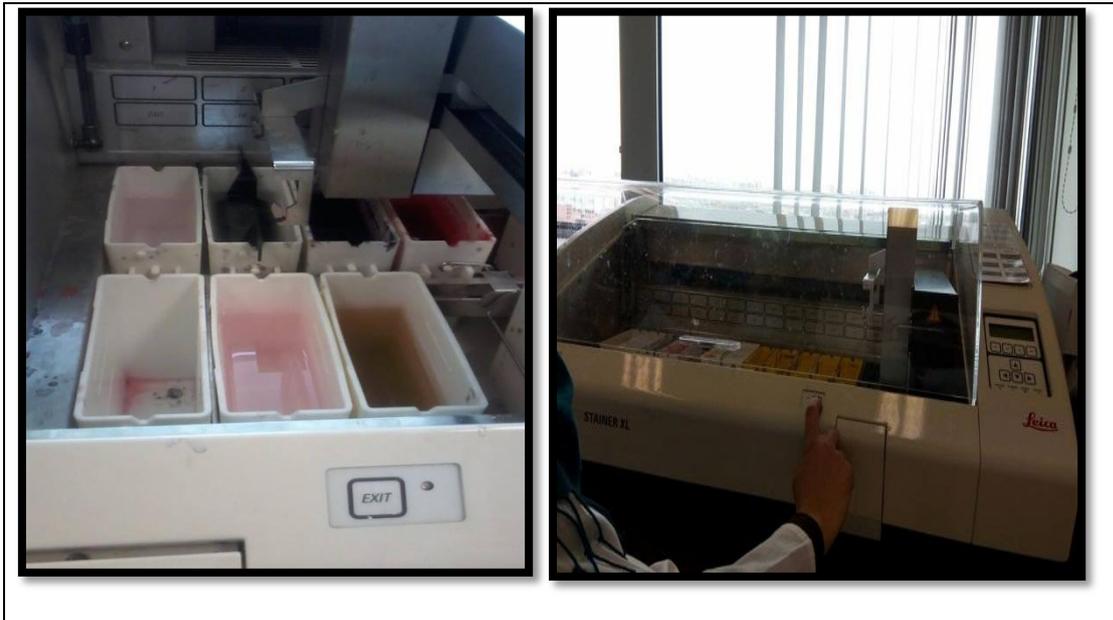


Figure 10: les différents réactifs de la coloration

Etape 06: le montage

Après avoir subi une déshydratation, les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre (Fig.11)



Figure 11: le montage

2.Étude microscopique : la lecture des lames

La lecture des lames se fait avec un microscope optique lié à un ordinateur qui permet de voir et d'enregistrer l'image observée sous le microscope (Fig.12)



Figure 12: visualisation des lames sous microscope optique

3. Technique de l'immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie consiste à détecter dans les tissus ou les cellules, le site de la liaison d'un anticorps spécifique avec la protéine contre laquelle il est dirigé. Cette technique est largement utilisée pour le diagnostic et /ou le suivi du cancer par la détection de cellules cancéreuses.

Pour réaliser cette technique 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 : les lames silanisées.

Le microtome est réglé à 1,5 μm et les échantillons obtenus doivent avoir une épaisseur de 1,5 μm .

Protocole de l'immunohistochimie

- Mettre le porte lame dans le xylène pendant 15mn (déparaffinage).
- Plonger les lames dans l'éthanol pendant 15mn (fixation).
- Mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C.
- Laver les lames à l'eau distillée.
- Mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain marie pendant 40 mn. (Cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes).
- Sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 20 mn sur la pailleasse.
- Plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 10min.
- Plonger les lames dans une seconde solution de TBS2 pendant 10 min.
- Entourer l'échantillon sur lame par le DaKopen (Dako SA, Trappes, France) pour limiter la diffusion des réactifs.
- Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation dans le noir.
- Additionner un inhibiteur de peroxydase H_2O_2 , et incuber pendant 10 min.
- Laver à l'eau distillée pendant 5min.
- Rincer dans la solution TBS pendant 5min.
- Additionner 2 gouttes de l'anticorps primaire et incuber en noir pendant 30min.
- Mettre le porte lame dans le TBS1 (Tris Buffer Salin).
- Rincer le porte lame dans le TBS2 pendant 5min.

- Additionner 2 gouttes de l'anticorps secondaire et incuber en noir pendant 30min.
- Mettre la porte lame dans le TBS1.
- Rincer au TBS2 pendant 5min.
- Mettre 20µl du DAB et incuber en noir pendant 10min.
- Rincer à l'eau distillée.

Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope



Figure 14 : les différentes étapes de l'immunohistochimie

Résultats et discussions

1. Données épidémiologiques

Notre étude rétrospective et prospective comprend 100 patients dont 30 femmes et 70 hommes, répartis selon plusieurs critères.

1.1. L'âge

L'âge de la population de notre série se situe entre 30 et 89 ans ; elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 10 ans. Nos résultats sont représentés sur l'histogramme ci-dessous (Fig. 15).

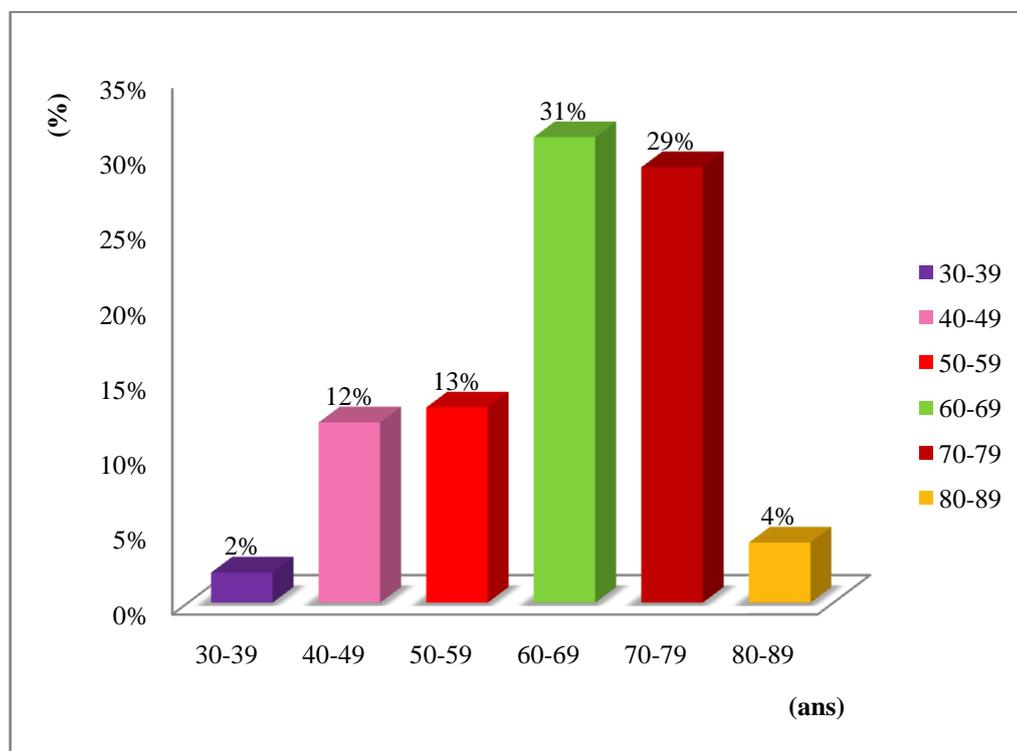


Figure 14: répartition des patients selon la tranche d'âge

Nous constatons que l'âge moyen est de 63.48 ans pour les deux sexes. Donc le cancer colorectal frappe aussi bien les hommes que les femmes, où une dominance dans la tranche d'âge 60-79ans, soit 31% de notre population.

Ces observations sont analogues à celles de Bouzid et al (2013), et d'El Housse et al (2015) chez des sujets présentant un cancer colorectal.

En revanche, les travaux de Mallem (2010), de Sedrati et al (2013), de Tebibel et al (2013) et de Maamri (2015), indiquent que la tranche d'âge la plus représentative de diagnostic de cette pathologie se situe entre 50-59 ans.

1.2. Le sexe

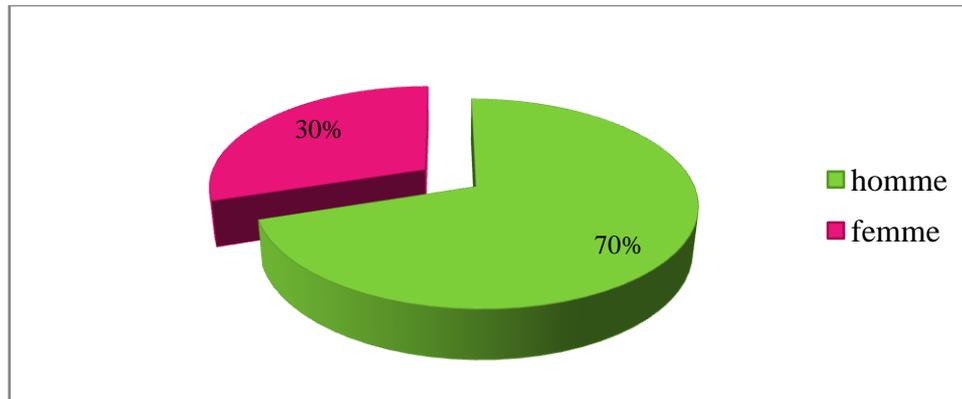


Figure 15 : répartition des patients selon le sexe

Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance masculine avec un taux de 70%, soit une sex-ratio de 2.33. Ces données se rapprochent de l'étude rétrospective Tebibel et al (2014) qui rapporte une majorité masculine avec un taux de 66.36% et de sex-ratio de 1.99 ainsi que d'autres publications Benelkhaiat et al (2010), Sedkaoui (2015), d'Amegbor (2008), Letonturier (2008) et Siby (2010) indiquant une légère prédominance masculine et notent des sex-ratios de 1,36 ; 1,8 ; 1,2 ; 1,5 et 1,7 respectivement.

1.3 Distribution par âge et sexe du cancer colorectal

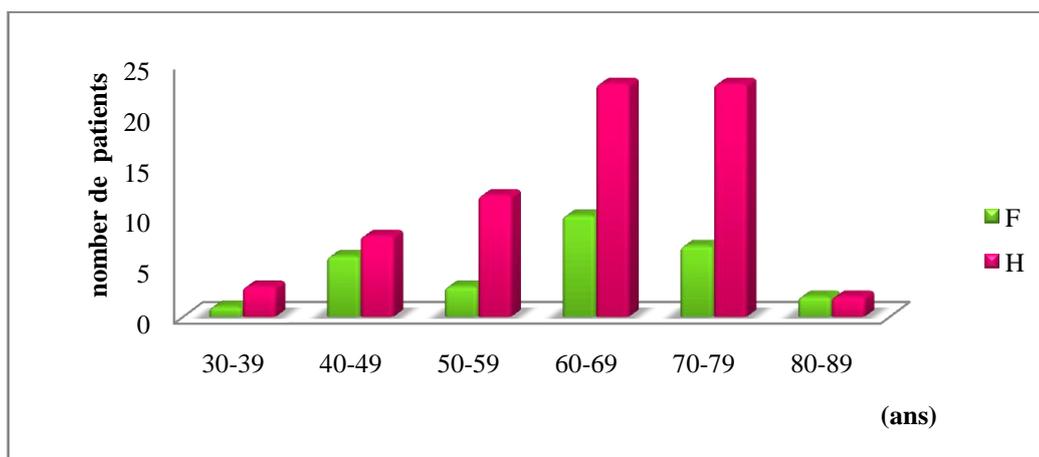


Figure 16: la répartition des patients selon l'âge et le sexe.

F : femme ; H : Homme.

Dans notre série le cancer colorectal, survient à un âge plus tardif chez l'homme que chez la femme. En comparant la proportion entre homme et femme, le sexe masculin

est le plus touché dans l'ensemble de notre effectif, et la tranche d'âge la plus représentée se situe entre de 60 et 79ans. Ces résultats convergents avec ceux de Tebibel et al (2014), ils notent que le pic de fréquence du cancer colorectal se situe entre 50 ans et 59 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il est entre 60 -69 ans.

1.4. Le siège de la tumeur

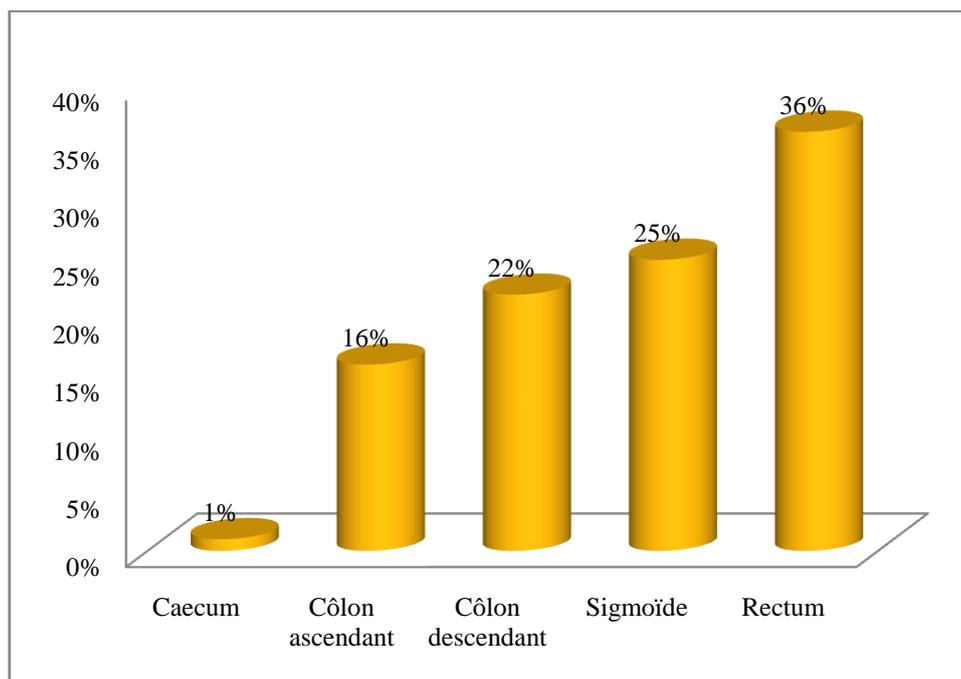


Figure17: répartition des patients selon localisation de la tumeur.

Dans notre série, le rectum est le site tumoral le plus fréquent (36%), suivi par le sigmoïde (25%), le côlon descendant (22%), puis le côlon ascendant (16%) et le caecum (1%).

Ces données sont analogues à ceux Lahmidani (2011) d 'El Housse et al (2015) et Sedkaoui (2015) qui publient une prédominance du cancer rectal par rapport au cancer colique.

Par contre, l'étude de Hallem (2010) montre que le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le cæcum et le côlon descendant, puis le cancer du le côlon ascendant et enfin, le cancer du côlon transverse.

1.5 Le type histologique de l'adénocarcinome

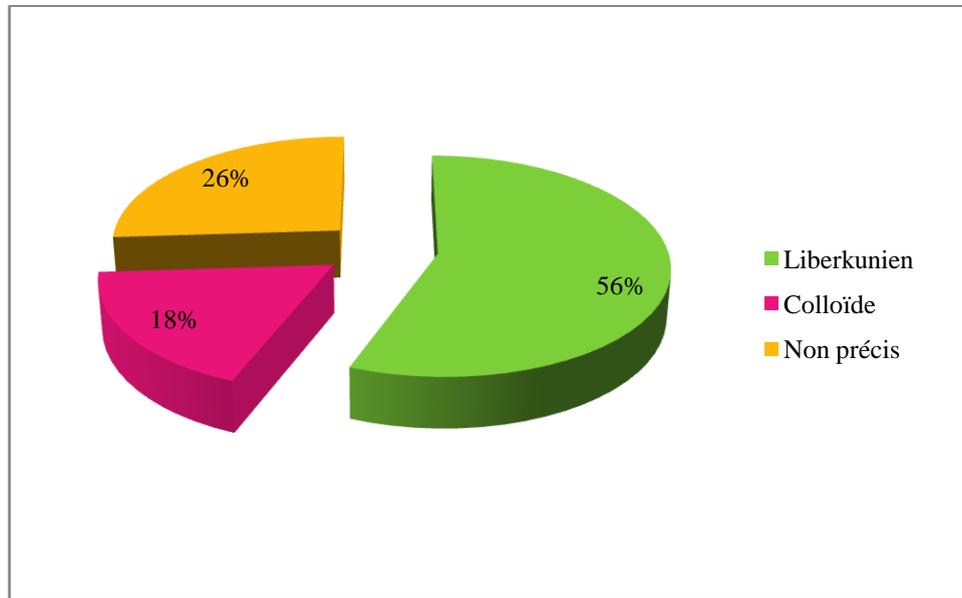


Figure 18: répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome.

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkuhnien est la forme histologique la plus fréquente, soit 56% de l'ensemble des adénocarcinomes, suivi par l'adénocarcinome colloïde représentant 18%.

Nos résultats sont comparables à ceux de Tebibel et al (2014) qui ont enregistré une prédominance de l'adénocarcinome lieberkuhnien 85.07% et 1.49% colloïde et ceux publiés par El Housse et al (2015) où l'adénocarcinome lieberkuhnien est représenté de manière significative soit 88% et l'adénocarcinome colloïde 10%.

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

1.6 Le degré de différenciation de l'adénocarcinome

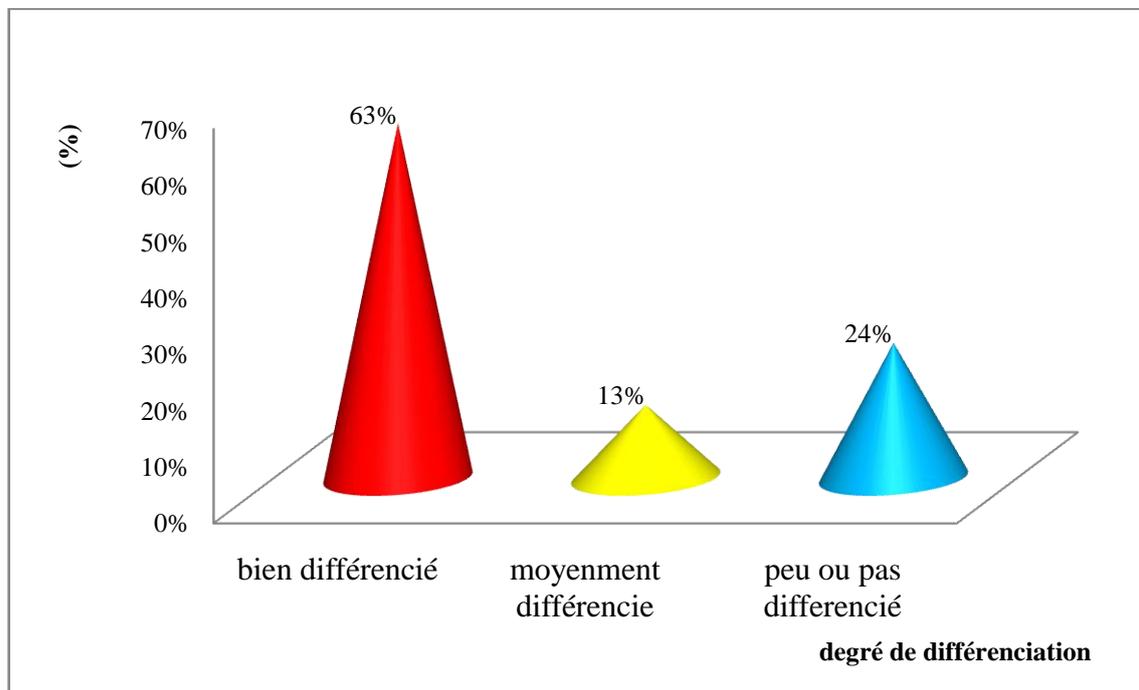


Figure 19: répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome.

Les adénocarcinomes bien différenciés sont majoritaires dans notre série, ils représentent 63% et sont suivis des formes moyennement et peu différenciées avec des fréquences respectives de 13% et 24% de notre population étudiée.

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

L'étude de Tebibel et al. (2014) constate une prédominance d'adénocarcinomes bien différenciés 85,07% suivie des formes moyennement et peu différenciées.

1.7 La classification (pTNM)

Notre étude a été réalisée à partir de dossiers des patients 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.

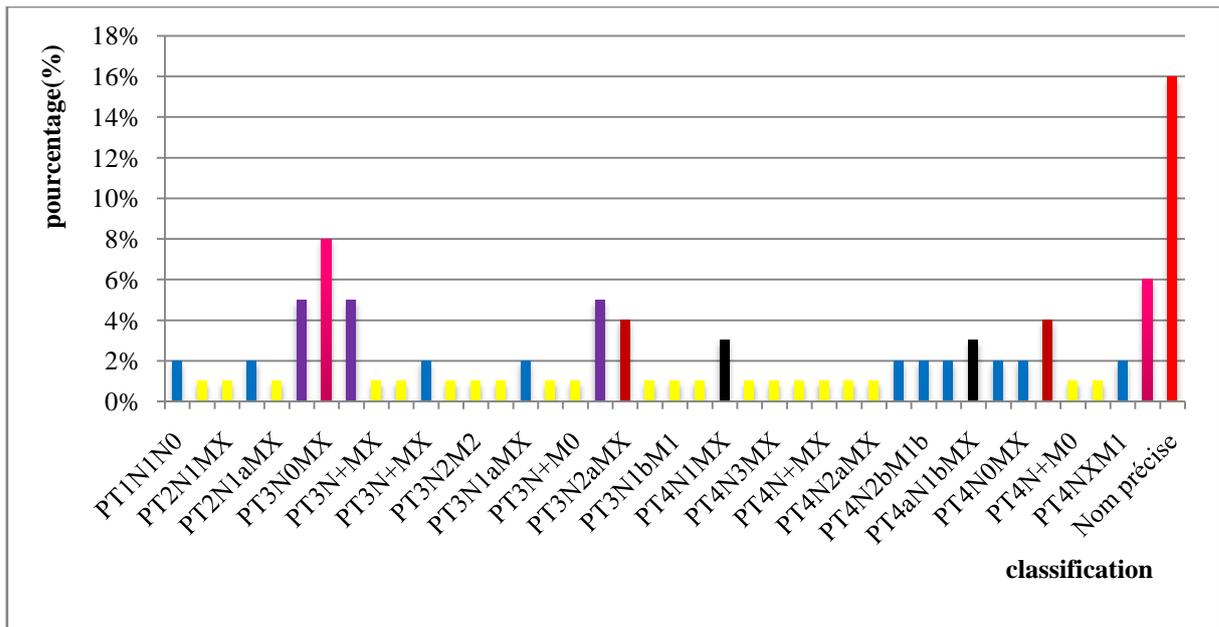


Figure 20: répartition des patients selon la classification anatomopathologique

Dans notre série, la classification du pTNM, les plus représentatifs sont les pT3N0MX soit 8%, suivis des pT4NXM soit 6%. Cependant, il faut noter que le pTNM n'est pas décrit dans 16% de la population.

Ces constatations divergent avec celles de Tebibel (2014) où les patients présentent des tumeurs au stade IIA (pT3NXMX), suivis de 12 individus soit 17,64% au stade IIIC (pT3N2MX).

2. Etude histologique

L'étude histologique de notre échantillon, effectué au niveau du service anatomopathologie HMRUC, nous a permis d'analyser les remaniements architecturaux des tissus sains 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 2002 (Union Internationale Contre le Cancer).

[Sélectionnez la date]

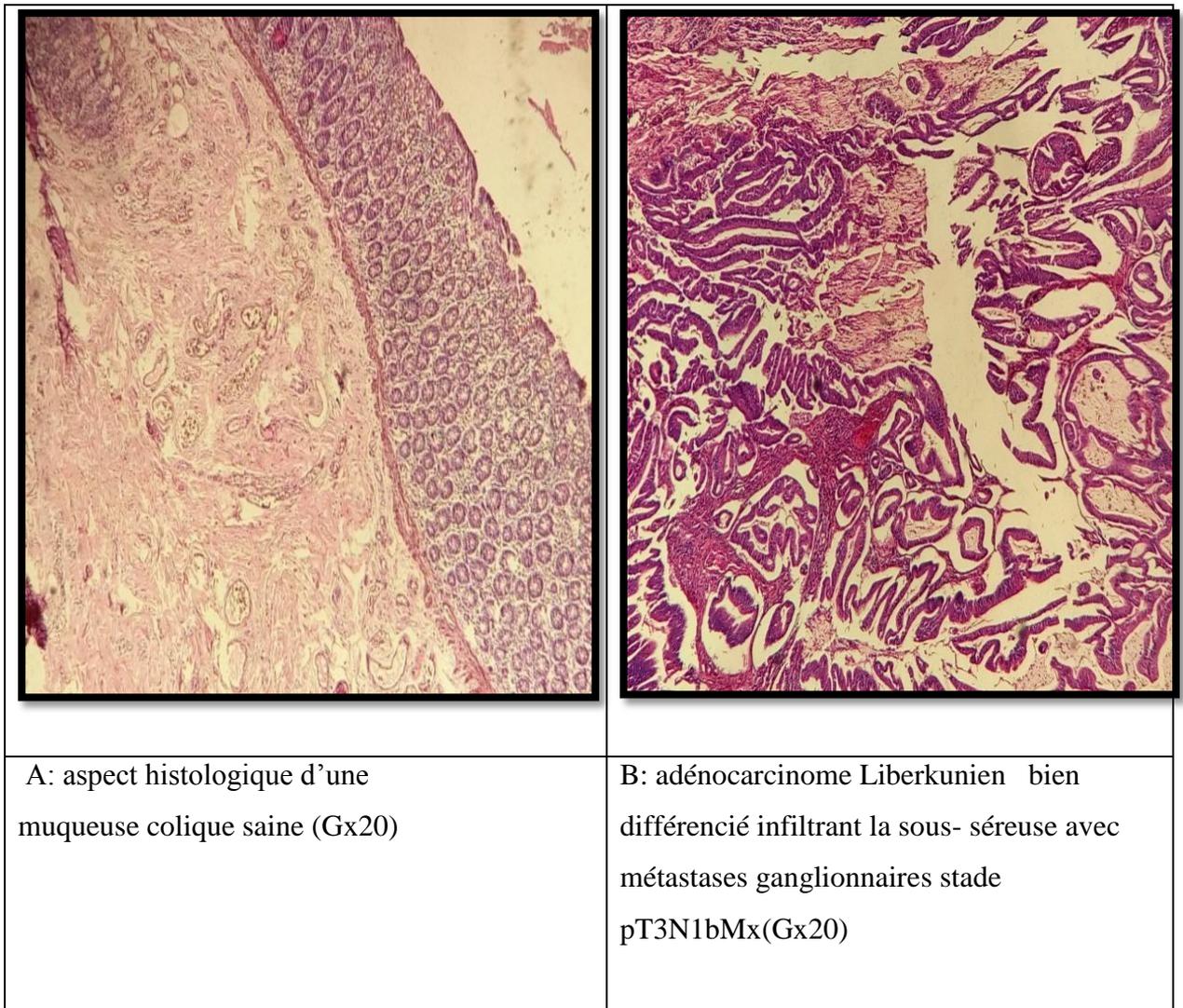


Figure 21: lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).

Pour comparer un tissu sain d'un tissu tumoral, un prélèvement a été effectué au niveau de la tumeur (patient) et un autre au niveau de la muqueuse saine (témoin) afin que les deux tissus bénéficient du même procédé de fixation.

A partir des 100 cas étudiés, nous avons représenté un patient dont la muqueuse colorectale est fortement positive comparé à un témoin (Fig. 21; A et B).

La figure 21 B, illustre un adénocarcinome Liberkunien bien différencié infiltrant la sous- séreuse avec métastases ganglionnaires de stade pT3N1bMx.

Pour les critères cytologiques de malignité, nous constatons que les cellules ne ressemblent pas ou très peu aux cellules normales (comparé au cas témoin fig.21 A), une

[Sélectionnez la date]

augmentation du rapport nucléoplasme/cytoplasme et un 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.

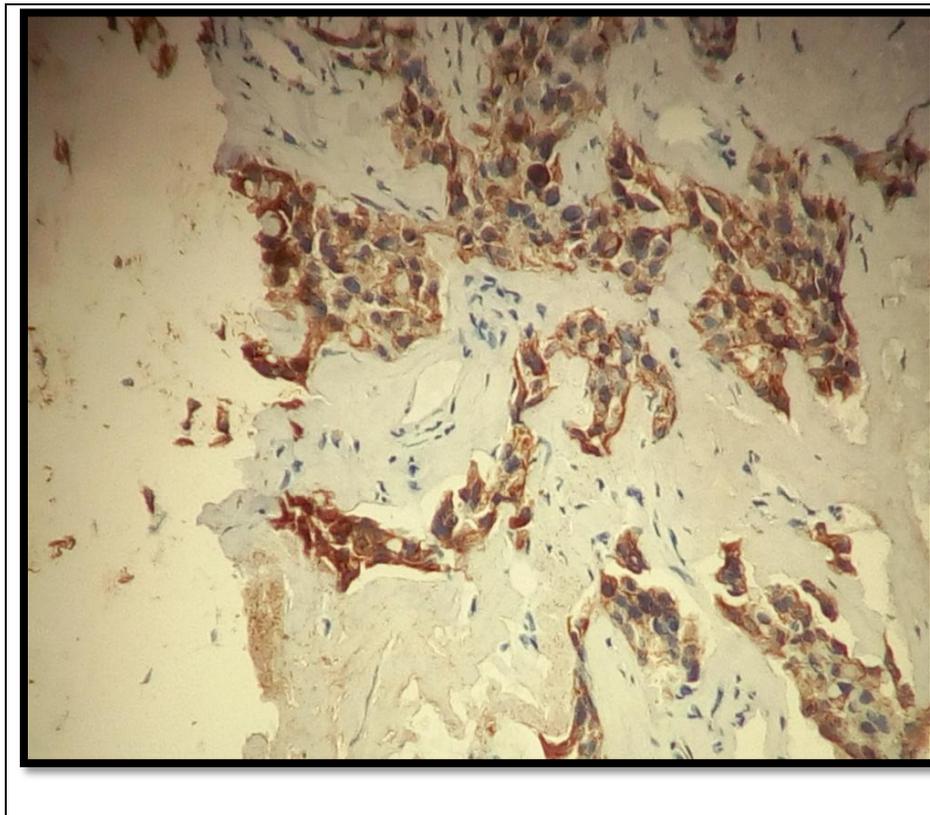


Figure 22: lecture immunohistochimique des lames(Gx10).

La lecture immunohistochimique montre un cytoplasme intense et diffus de la quasi-totalité des cellules tumorales (Fig. 22).

Conclusion et perspective

Conclusion

Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde chez l'homme et chez la femme. Les taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie 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.

En Algérie, le cancer colorectal est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Selon des statistiques de l'institut national de santé publique (2015), environ 2249 cas sont déclarés chaque année et un millier de malades sont recensés dans les grandes villes.

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.

Lorsque le cancer colorectal est dépisté tôt, meilleures seront ses chances de guérison. A partir de 50 ans, il faudra effectuer une coloscopie chaque 10 ans, avant pour les groupes à risque (familiaux).

A l'heure actuelle, nous possédons de 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 données et 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.

En Algérie, il y a un déséquilibre entre le curatif et le préventif. Pour y remédier, il faut tout d'abord identifier une population cible au niveau d'un quartier ou une commune pour entreprendre un dépistage chez la population à risque, qui a des antécédents familiaux de cancer colorectal ou ceux qui présentent déjà des pathologies du côlon comme par exemple la maladie de Crohn (affection inflammatoire chronique du système digestif).

Perspectives

Il faut se pencher sur ce problème en préconisant :

- un dépistage basé sur une enquête épidémiologique préalable, pour évaluer les facteurs de risques chez une population cible notamment.

Il faut avoir :

- une bonne hygiène de vie,
- une alimentation saine,
- éviter la sédentarité,
- exercer une activité physique,
- consulter son médecin en cas de malaises abdominaux ou de présence de sang dans les selles.

Tous ces facteurs constituent des facteurs de prévention contre le cancer colorectal.

Bibliographie

Bibliographie

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.

Aparicio T. Carcinogénèse colique ; données fondamentales. EMC Gastro- Entérologie 2007; 9: 1-13

Arne S, Nicole M. Anatomie Physiologie Biologie. Système digestif, nutrition et métabolisme 2002 ; 2 ème Ed ; 322-361

Benelkhaiat R, Rabbani K , Nasrollah N , Finech B , Louzi A , El Idrissi Dafali A. Les cancers digestifs dans la région de Marrakech .J. Afr. Cancer 2010 ; 2:160-165

Benhamiche AM .Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé » Gastroenterol Clin Biol 1998; 22 :3 – 11

Bounedjar A, Smaili F. GROS PLAN sur le cancer colorectal. Santé – Mag 2012 ; 3 :28

Boutron- Ruault M-C. Nutrition et Cancer .EMC Endocrinologie –Nutrition 2007; 10 :304-10

Bouزيد K. Cancer des chiffres record pour l'Algérie. Santé-MAG 2013 ; 15 :37.

Bretagne J-F, Manfredi S, Heresbach D. Dépistage de masse du cancer colorectal : présent et avenir. Presse Med 2007; 36: 1054–63

De Gramont A, Housset M, Norddinger B, Rougier P .Le cancer colorectal en question. Fondation ARCAD 2012; 2 ème Ed: 1-73

De Gramont A, Andre T, Housset M, Nordlinger B, Rougier P. Le cancer colorectal en questions. Fondation ARCAD 2015; 3ème Ed: 8-10

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 ;45:66-69

Di Fiore F, Oden-Gangloff A, Michel P. Cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées. Colon Rectum 2009; 3:230-238

Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhoupuro P, Moutinho C, Espin E et al. BRAF – V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes .Oncogene 2005; 24:3995-8

Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, et al. Standards, options et recommandations: marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. Bull Cancer 2001 ; 12:1177–206.

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

Faivre J, Lepage C, Viguier, G. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009 ; 33, 660-671

Gaye N. Identifier les obstacles au dépistage du cancer colorectal en médecine générale et envisager les moyens de les contourner. Thèse doctorat en médecine. Université paris diderot paris 7 faculté de Médecine 2011; 99

Ghalek M, Ben Ahmad 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 ; 90:489-565.

Gingras D et Béliveau R. Prévention du cancer colorectal grâce à des modifications alimentaires et mode de vie. Micro environ cancer 2011 ; 4: 133-139

Guillemot E. Étude des couples Chimiokines/Récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques. Thèse doctorat.

Université de Nice Sophia –Antipolis, UFR SCIENCES. École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (ED85) 2013 ; 150

Harlé A. Marqueurs de réponse aux thérapies ciblées et personnalisation thérapeutique dans les cancers colorectaux métastatiques. Thèse doctorat. Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement) 2014 ; 189

Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family -Cancer Database. *Int J Cancer* 2001; 94:743-8.

Hirayama T. A large - scale cohort study on the relationship between diet and selected cancer of the digestive organs en: gastrointestinal cancer, endogenous factors, New York, banbury report7 cold spring habor laboratory 1981; 409-429

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; 2: 95-99

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

Katballe N, Christensen M, Wikman FP, Orntoft TF, Laurberg S. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut* 2002; 50:43-51.

Lahmidani N.Etude épidémiologique, clinique, endoscopique, radiologique, biopathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au chu hassan ii fès Résultats préliminaires de l'étude colore fez. Thèse doctorat. Université sidi mohammed ben abdellah. Faculté de médecine et de pharmacie fes 2011 ; 56

Lasser P. Généralité sur la chirurgie d'exérese des cancers coliques. Problèmes techniques généraux et stratégies thérapeutiques .techniques chirurgicales –Appareile digestife 2006 ; 40 -555

Letonturier P. Colorectal cancer, form detection to treatment. *La Presse Médical* 2008; 37:10:1525-1527.

Launoy G. Les progrès du dépistage du cancer colorectal liés à l'utilisation des nouveaux tests immunologiques de recherche de sang dans les selles. *Pathologie Biologie* 2008; 488–492

Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117:206–12

Maamri. Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc. *Revue bibliographique. Annales des Sciences de la Santé* 2015;1: 20-29

Magali S, Pascale C, Richard H, Olivier L, Alex D, Jean-François F. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées. *Francophone des laboratoires* 2011; 428 :29-41

Mallem 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 ; 239

Manceau G , Wagner M , Doat S , Bardier A , Bachet J-B , Dubreuil O , Spano J-P , Lucidarme O , Hannoun L , Vaillant J-C, Karoui M . Cancer du colon: épidémiologie, *Diagnostic EMC –Gastroentérologie* 2014; 9-068-A-10

Multimed I .Le cancer colorectal : Guide de traitement personnalisé à l'intention des patients Association canadienne du cancer colorectal 2011

Neuville, A. Carcinogenèse colique : sous typage moléculaire des étapes précoces du cancer du côlon de phénotype non-MIN, Thèse doctorat en science de la vie et de sante. Université de Strasbourg, 2010; 97

Paillas S. Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38, thèse de doctorat. Université Montpellier II. Science et Technique Du Languedoc 2011 ; 93

Parente S. Diagnostic moléculaire des cancers colorectaux métastatiques : Facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR et organisation du génotypage KRAS en

Lorraine. Thèse doctorat en Pharmacie. Université Henripoincare - Nancy 1 faculté de Pharmacie 2010 ; 128

Pariante A .Dépistage du cancer colorectale en 2001. AKOS Encyclopédi Pratique de Médecine 2001; 4-0522

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; 17:133-146

Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. Cancer 1993; 71:3493-501

Pretlow TP, Barrow J B, et al .aberrant Gryptscrypte: putative preneoplasticfaci in human colonic mucosacancer Res 1991; 51:1564-7.

Riedinger J-M .Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 ? Médecine Nucléaire 34 2009 ; 44-51

Samalin- Scalzi E, Ychou M. marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro – intestinal.EMC Gastro- Entérologie 2009 ; 9 : 1-12

Samuels Y, Wang Z, Berdelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S et al .High frequency of mutation PIK3CA gene in humans cancers .Science 2004 ;304:554

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

Sedkaoui C.Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique, thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou. Faculté de Médecine 2015 ; 203

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

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'odontostomatologie, Abidjan 2010.

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

Tebibel S. Zouaghi Y, Atallah S, Mechaty C 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.

Terry P, Ekbom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective. Int J Cancer 2001; 91(4):585-7.

Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34:424-5.

Viguié J, Bourlier P, Karsenti D, Calan de L, Danquechin Dorval E. Cancer du colon. Gastro- Entérologie 2003; 9: 1-18

Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. Arch Intern Med 1913; 12:546-55.

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

Web bibliographique

<http://igennus.com/wp-content/uploads/2014/08/bigstock-colon-cancer-61574975.j>

Annexes

Annexes

Tableau 1: répartition des patients selon le sexe (N=100)

Le sexe	Nombre des cas	Fréquence
Homme	70	70%
Femme	30	30%

Tableau 2: répartition des patients selon la tranche d'âge (N=100)

Tranches d'âge	Nombre des cas	Fréquence
[30,39[4	2%
[40,49[14	12%
[50,59[15	13%
[60,69[33	30%
[70,79[30	29%
[80,89[4	4%

Tableau3: la répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Age	H	F
30-39	1	3
40-49	6	8
50-59	3	12
60-69	10	23
70-79	7	23
80-89	2	2

Tableau 4: répartition des patients selon la localisation de la tumeur (N=100)

Localisation	Nombre des cas	Pourcentage
Colon droit	16	16%
Colon gauche	22	22%
Sigmoïde	25	25%
Caecum	1	1%
Rectum	36	36%

Tableau 5: répartition des patients selon le type histologique de l'adénocarcinome (N=100)

Type histologique de l'ADK	Nombre des cas	Pourcentage
Liberkunien	56	56%
Colloïde	18	18%
Nom précise	26	26%

Tableau 6 : répartition des patients selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome (N=100)

Degré de différenciation	Nombre des cas	Pourcentage
Bien différencié	63	63%
Moyenne différencié	13	13%
Peu ou pas différencié	24	24%

Tableau 7 : répartition des patients selon classification anatomopathologique (PTNM) de l'UICC 2015

Classes pTNM	Nombre	Pourcentage
pT1N1N0	2	2%
pT1NXMX	1	1%
pT2N1MX	1	1%
pT2N0MX	2	2%
pT2N1aMX	1	1%
pT3N0M0	5	5%
pT3N0MX	8	8%
pT3NXMX	5	5%
pT3N+MX	1	1%
pT3N2bMX	1	1%
pT3N+MX	2	2%
pT3N2MX	1	1%
pT3N2M2	1	1%
pT3NaM1	1	1%
pT3N1aMX	2	2%
PT3N1M0	1	1%
pT3N+M0	1	1%
pT3NCM0	5	5%
pT3N2aMX	4	4%
pT3N1MX	1	1%
pT3N1bM1	1	1%
pT4N0M0	1	1%
pT4N1MX	3	3%
pT4N3M1	1	1%
pT4N3MX	1	1%
pT4N3MX	1	1%

pT4N+MX	1	1%
pT4N2MX	1	1%
pT4N2aMX	1	1%
pT4N2bMX	2	2%
pT4N2bM1b	2	2%
pT4N2bM1b	2	2%
pT4aN1bMX	3	3%
pT4NXMX	2	2%
pT4N0MX	2	2%
pT4N0M1	4	4%
pT4N+M0	1	1%
pT4N+M1	1	1%
pT4NXM1	2	2%
Stade IV	6	6%
Nom précise	16	16%

Comptes rendus

Unité d'ANAPATH

Nom et Prénom : x

Date Prélèvement : 24/03/

2015

Sexe : M

Age : 60ans

Service : CHIRURGIE GENERALE

Nature de prélèvement : pièce opératoire

COMPTE RENDU

Renseignement Clinique : Douleur abdominale + réctorragie

MACROSCOPIE :

Nous avons reçu une pièce de résection colique recto-sigmoïdienne de 45 cm de long avec une partie rectale de 9cmx4cm.

A 2 cm de la limite rectale ,il existe une formation tumorale ulcérante de 2x2x2cm d'aspect fibreux ,blanchâtre avec de petites plages de substance mucoïde bien circonscrites réparties sur la hauteur de la paroi .La palpation du méso-colon retrouve 10 ganglions allant de 0.5 à 1.3cm

MICROSCOPIE

L'examen microscopique des différents prélèvements réalisés montre une paroi rectale siège d'une prolifération carcinomateuse maligne de nature épithéliale à point de départ l'épithélium de surface, ulcérante la muqueuse et infiltrant de façon inégale la paroi en profondeur jusqu'à la sous séreuse.

Cette prolifération tumorale est agencée en structure tubulo-glandulaires de taille variable dont certaines sont enkystées, chargées de mucus tapissées par un épithélium uni à pseudo-stratifié cubo-cylindrique, parfois aplati à noyau rond basophile, nucléole, siège d'atypies.

Le stroma tumorale est moyennement abondant fibro-inflammatoire.

02 ganglions sur 10 prélevés sont métastatiques.

Les limites de résections sont suffisantes.

CONCLUSION

Aspect histologique répondant à un adénocarcinome rectal bien différencié infiltrant la sous séreuse avec métastase ganglionnaire de stade pT3N1bMX selon classification pTNM.

Unité d'ANAPATH

Nom et Prénom : x

Date Prélèvement : 17/04/

2016

Sexe : F

Age : 42ans

Service : Chirurgie Générale

Nature de prélèvement : biopsie

COMPTE RENDU

Renseignement Clinique : Douleur abdominale

L'examen microscopique des 4 fragments biopsiques inclus en totalité montre une muqueuse colique : siège d'une prolifération tumorale maligne de nature épithéliale agencée en structure tubulo-glandaire, de taille variable à limite floue, faites d'un épithélium cylindrique pseudo-stratifié à noyau rond ou ovoïde basophile irrégulier siège d'atypies.

L'index mitotique est modéré. Le stroma tumorale est peu abondant fibro-inflammatoire.

CONCLUSION

Aspect histologique répondant à un adénocarcinome colique bien différencié

Résumé

Le cancer colorectal représente un réel problème de santé dans la population algérienne, dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, sexe, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et alcool.

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective dans le but de déterminer les cas de cancers colorectaux à travers l'Est algérien et a été réalisé au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine(HMRUC). Cette étude inclut 100 cas de cancers colorectaux (30 femmes, et 70 hommes).

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine soit 70% avec une sex-ratio de 2.33.

Dans notre effectif, nous constatons une fréquence plus élevée au niveau du rectum (36%) par rapport au sigmoïde (25%), au côlon ascendant (16%), au côlon descendant (22%) et au caecum (1%).

L'étude cytopathologique révèle que 56% des cancers colorectaux sont des ADK liberkunien, 18% ADK colloïde et 26% non précis.

La répartition du degré de différenciation des adénocarcinomes indique que 63% sont bien différenciés, 13% moyennement différenciés et 24% peu ou pas différenciés.

Abstract

The colon cancer disease is big problem of health in Algerian people, this disease increased in number during with time. The factors of this disease are due to the age sex, genetic, nutrition, alcohol and tobacco.

This research is based on retrospective and prospective studies to establish the cancer disease of 100 patients (30 women and 70 men) at east of Algerian.

The results obtained in this study show that 70% of men have colon disease with 36% rectum ,25 % sigmoid colon, 16% (ascending colon), 22% (descending colon) and 1% (cecum).

Also we have obtained that the degree of histological investigation demonstrated that 56% of colon cancer are Lieberkuhn ADK, 18% colloid ADK and 26% not observed.

According to histological differentiation we found well differentiated tumours (63%), moderately- differentiated tumours (13%) poorly-differentiated tumours 24%

الملخص

يشكل سرطان القولون مشكلة صحية كبيرة عند الشعب الجزائري، بحيث يزداد ظهوره مع مرور الوقت. هذا المرض مرتبط بعوامل عديدة مثل السن، نوع الجنس، الوراثة، التغذية، التدخين و الكحول.

يرتكز هذا البحث على دراسة إحصائية و تشخيصية لغرض تحديد حالات سرطان القولون على 100 شخص مريض (70 رجل و 30 امرأة) في المستشفى العسكري بالشرق الجزائري.

النتائج المتحصل عليها بينت بان 70 % من الرجال مصابون بمرض سرطان القولون. ومن المناطق المصابة نجد 36% بالنسبة للمستقيم، 25% سيني الشكل، 16% القولون الأيمن، 22% القولون الأيسر و 1% للقولون الاعور.

كما وضحت الدراسة بان 56% من السرطان عبارة عن سرطان ليبريكن، 18 % سرطان مخاطي و 26% سرطان غير محدد نوعه. كما توصلنا خلال هذا البحث بان درجة توزيع تمايز السرطان كان مقدر ب63% متمايز بشكل جيد، 13% متوسط التمايز و 24% قليل أو غير متمايز.

Année universitaire : 2015/2016

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immu-oncologie

Résumé

Le cancer colorectal représente un réel problème de santé dans la population algérienne, dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, sexe, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et alcool.

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective dans le but de déterminer les cas de cancers colorectaux à travers l'Est algérien et a été réalisé au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine(HMRUC). Cette étude inclut 100 cas de cancers colorectaux (30 femmes, et 70 hommes).

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine soit 70% avec une sex-ratio de 2.33.

Dans notre effectif, nous constatons une fréquence plus élevée au niveau du rectum (36%) par rapport au sigmoïde (25%), au côlon ascendant (16%), au côlon descendant (22%) et au caecum (1%).

L'étude cytopathologique révèle que 56% des cancers colorectaux sont des ADK liberkunien, 18% ADK colloïde et 26% non précis.

La répartition du degré de différenciation des adénocarcinomes indique que 63% sont bien différenciés, 13% moyennement différenciés et 24% peu ou pas différenciés.

Mots clés : cancer colorectal, épidémiologie, immunohistochimie, cytopathologie**Laboratoire de recherche : laboratoire de l'anatomopathologique de l'Hôpital
Militaire Universitaire Constantine (HMRUC)**

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZERIZER Sakina

Professeur - UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya

Professeur - UFM Constantine

Examineur : KABBOUCHE Samy

Maître Assistante A- UFM Constantine

Date de soutenance : 02/05/2016

