

ROUBAH. H

30-06-08

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de JIJEL – Faculté des sciences  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



BC 21/08

Mémoire

Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Supérieures (DES) en Biologie  
Option : Biochimie

**CANCER COLORECTAL**

Présenté par les étudiantes

DJABELKHEIR Samia

DJERAFKA Khadidja

KHANOUCHE Amel

Soutenu le : 23 / 06 / 2008

Devant le Jury

M<sup>elle</sup> CHERBAL Asma  
M<sup>elle</sup> ROUBAH Hassiba

Encadreur  
Examinatrice



Promotion 2008

# Remerciements

*Au terme de ce travail :*

*Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la forte volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guidé vers le bon chemin.*

*Puis, nous tenons à cœur à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur M<sup>elle</sup> CHERBAL Asma, maître assistante à l'université de Jijel, qui nous a suivi tout au long de ce travail et à la remercier infiniment pour leur conseil avisé, pour leur disponibilité continue et pour leur encadrement déterminé. Merci de nous avoir partager vos connaissances avec tant d'enthousiasme, de patience et de gentillesse.*

*Nous remercions vivement à notre examinatrice M<sup>elle</sup> ROUIBAH Hassiba, maître assistante à l'université de Jijel, d'avoir accepté de faire partie de notre jury et qui a sacrifié de leur temps afin d'examiner et d'évaluer ce travail. Nous leur témoignons toutes nos reconnaissances.*

*Nos plus vifs remerciements et toutes nos reconnaissances vont à tous les enseignants du département de Biologie cellulaire et moléculaire de l'université de Jijel et en particuliers ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatre ans. Nous leurs témoignons toute notre reconnaissance.*

*Nous ne serions bien sûr jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous. Merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils, de vos attentions constantes, merci pour tout. Nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.*

Amel  
Samia  
Khadidja

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Généralité sur le cancer colorectal</b>	
I.1 - Rappel anatomophysiologique.....	3
I.2- Epidémiologie.....	4
I.2.1- l'incidence.....	5
I.2.2- Sujets à risque.....	6
I.2.2.1- Sujets à risque moyen : (30% des cas de cancer colorectal).....	6
I.2.2.2- Sujet à risque élevé : (15% des cas de cancer colorectal).....	6
I.2.2.3- Sujets à risque très élevé : (moins de 5%des cas de cancer colorectal).....	7
I.2.3- Les facteurs de risque.....	7
I.2.3.1- L'âge .....	7
I.2.3.2- L'hérédité .....	8
I.2.3.3- L'alimentation.....	8
I.2.3.5- Les maladies inflammatoires.....	9
I.2.3.6- Lésions recto-coliques préexistantes.....	9
I.2.3.7- L'alcool .....	9
I.2.3.8- Le tabagisme.....	9
I.2.3.9- Manque de fer.....	9
I.2.3.10- Manque de lumière naturelle .....	10
I.2.3.11- L'excès calorique, l'obésité et la sédentarité.....	10
I.2.3.12- L'origine ethnique .....	10
I.3- Lésions Pré néoplasiques.....	10
I.3.1- Filiation adénome- adénocarcinome.....	11
I.3.2- Facteurs influençant le risque de transformation.....	12
I.3.3- Durée de la séquence adénome- adénocarcinome.....	13
I.4- Etats précancéreux .....	13
I.4.1- Adénome .....	13
I.4.2- Colites idiopathiques .....	13
I.4.3- Les polyposes recto-coliques adénomateuses.....	13
<b>Chapitre II : la biochimie du cancer colorectal</b>	
II.1- Anatomie pathologique .....	14
II.1.1- Siège.....	14
II.1.2- Anatomie macroscopique.....	14
II.1.3- Anatomie microscopique.....	15
II.1.4- Extension .....	15
II.1.4.1- Extension pariétale .....	15
II.1.4.2- Extension régionale .....	15
II.1.4.3- Extension métastatique .....	15
II.1.4.4- Extension du cancer ou STAGING .....	16
II.2- Bilan d'extension.....	16

<b>II.3- Classification et Stadification histologique.....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1-classification .....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1.1- classification T N M.....</b>	<b>17</b>
<b>II.3.1.2- Classification d'Asther et Coller.....</b>	<b>18</b>
<b>II.3.1.3- Classification de Dukes.....</b>	<b>18</b>
<b>II.3.2- Stadification.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4- La génétique du cancer colorectal.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.1- Gènes impliqués.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4.1.1- Oncogènes.....</b>	<b>20</b>
<b>A- K-ras .....</b>	<b>20</b>
<b>B- Le gène C-myc.....</b>	<b>20</b>
<b>C- Le gène de la protéine <math>\beta</math>- caténine.....</b>	<b>20</b>
<b>II.4.1.2- Gènes supresseurs de tumeurs.....</b>	<b>20</b>
<b>A- Le gène APC.....</b>	<b>21</b>
<b>B- Le gène P53 .....</b>	<b>21</b>
<b>C-Le gène DPC4.....</b>	<b>21</b>
<b>II.4.2- Syndromes héréditaires prédisposant au cancer colorectal.....</b>	<b>21</b>
<b>II.4.2.1- La polypose adénomateuse familiale (FAP) .....</b>	<b>21</b>
<b>II.4.2.2- Le cancer héréditaire sans polypose (HNPCC Syndrome) .....</b>	<b>22</b>
<b>II.4.2.3- Syndrome de Gardner .....</b>	<b>23</b>
<b>II.4.2.3- Polypose Juvénile .....</b>	<b>23</b>
<b>II.4.3.4- Syndrome de Turcot .....</b>	<b>23</b>
<b>II.4.3- Cancer colorectal sporadique .....</b>	<b>23</b>

### **Chapitre III : l'étude clinique**

<b>III.1- Les signes cliniques.....</b>	<b>24</b>
<b>III.1.1-Au niveau du côlon .....</b>	<b>24</b>
<b>III.1.1.1- Côlon droit .....</b>	<b>24</b>
<b>III.1.1.2- Côlon gauche.....</b>	<b>24</b>
<b>III.1.2- Au niveau du rectum.....</b>	<b>24</b>
<b>III.2- Diagnostic .....</b>	<b>24</b>
<b>III.2.1- Diagnostic positif.....</b>	<b>24</b>
<b>III.2.1.1- Examen clinique.....</b>	<b>24</b>
<b>III.2.1.2- Examens complémentaires.....</b>	<b>25</b>
<b>A- Recherche du sang fécal.....</b>	<b>25</b>
<b>B- Colonoscopie .....</b>	<b>25</b>
<b>C- Sigmoidoscopie.....</b>	<b>25</b>
<b>D- Radiologie .....</b>	<b>26</b>
<b>E- Biopsie.....</b>	<b>26</b>
<b>III.2.2- Diagnostic différentiel.....</b>	<b>26</b>
<b>III.3-Dépistage du cancer colorectal .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.1- Dépistage de masse dans les groupes à risque moyen .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.1.1- La recherche du sang occulte dans les selles .....</b>	<b>27</b>
<b>III.3.1.2- Recto- segmoidoscopie.....</b>	<b>28</b>
<b>III.3.1.3- Coloscopie .....</b>	<b>28</b>
<b>III.3.1.4- Nouvelles techniques .....</b>	<b>28</b>
<b>A- Amélioration des tests de recherche du sang dans les selles.....</b>	<b>28</b>
<b>B- Diagnostic génétique dans les selles.....</b>	<b>28</b>
<b>C- La coloscopie virtuelle .....</b>	<b>29</b>

III.3.2- Dépistage de masse dans les groupes à risque élevé .....	29
III.3.2.1- Antécédent familial du cancer colorectal .....	29
III.3.2.2- Maladies inflammatoires de l'intestin .....	29
III.3.3-Dépistage de masse dans les groupes à risque très élevés .....	29
III.3.3.1- Porteurs d'une mutation en cas de syndrome HNPcc .....	29
III.3.3.2- Porteurs de la mutation APC dans les PAF .....	29
III.3.3.3- Sujets non porteurs de la mutation .....	29

## **Chapitre IV : Traitement et prévention du cancer colorectal**

IV.1- Traitement .....	30
IV.1.1-Chirurgie .....	30
IV.1.1.1- Cancer colorectal.....	30
IV.1.1.2- Métastases hépatiques .....	31
IV.1.2-Chimiothérapie.....	31
IV.1.2.1Chimiothérapie adjuvante .....	31
IV.1.2.2- Chimiothérapie palliative .....	32
IV.1.2.3- Radiothérapie .....	32
IV.1.2.4- Thérapie biologique .....	32
IV.3- Pronostic.....	32
IV.2- Surveillance des opérés .....	33
IV.4- Prévention .....	34
IV.4.1- Acide acétylsalicylique.....	34
IV.4.2- Calcium.....	34
IV.4.3- Acide folique (vitamine B9) .....	35
IV.4.4- Huile d'olive .....	35
<b>Conclusion</b> .....	<b>36</b>

## La liste des figures :

<b>Figure 1</b> : Les différents constituants du côlon.....	03
<b>Figure 2</b> : Les différentes couches de la paroi colique.....	04
<b>Figure 3</b> : La distribution du cancer colorectal dans le monde.....	05
<b>Figure 4</b> : L'incidence du cancer colorectal chez l'homme et la femme selon l'âge.....	06
<b>Figure 5</b> : Les différents types d'adénome et les formes des cellules qui le constituent.....	11
<b>Figure 6</b> : La filiation adénome-adénocarcinome.....	12
<b>Figure 7</b> : Quelques statistiques de la distribution du cancer colorectal dans les différentes parties du côlon et du rectum.....	14
<b>Figure 8</b> : L'évolution des polypes selon la classification de TNM.....	18

## La liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Nombre estimé de nouveaux cas de cancers en France selon la localisation, 2000.....	05
<b>Tableau 2</b> : Classification de TNM.....	17
<b>Tableau 3</b> : Classification d'Astler et Coller.....	18
<b>Tableau 4</b> : Classification du Dukes.....	18
<b>Tableau 5</b> : Regroupement en stades et équivalences entre les deux classifications.....	19
<b>Tableau 6</b> : Les avantages et les inconvénients de test Hémocult II.....	28
<b>Tableau 7</b> : Pronostic en fonction du stade de Dukes dans une série personnelle de 689 malades opérés d'un cancer colique unique.....	33

# ***Introduction***

## **Introduction**

Le cancer, la maladie du siècle, est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires, mais pourrais dans un futur proche occuper la première place de ce triste palmarès.

Le mot cancer vient du Grec « Karkinos » (d'où vient carcinome, carcinologie, carcinogénèse) qui signifie crabe. Hippocrate, célèbre médecin généraliste de banlieue dans la Grèce des années 400 avant J.C, avait comparé à un crabe et à ses pinces la tumeur cancéreuse et à ses ramifications s'agrippant au tissu atteint. Bien que son origine ait été longtemps méconnue, le cancer n'est pas une maladie nouvelle. Des cancers de nasopharynx diagnostiqués sur les momies égyptiennes datant de plus de 2000 ans avant J.C se sont avérés identiques aux cancers du nasopharynx observés actuellement en Afrique. Si le cancer est la maladie du XXe ou XXIe siècle, c'est parce que sa fréquence augmente avec l'âge et que l'espérance de vie augmente [1].

Notre organisme compte des millions de cellules regroupées en tissus et en organes (muscles, os, poumon, foie, etc), chaque cellule contient des gènes qui régissent son développement, son fonctionnement, sa reproduction et sa mort. Normalement, nos cellules obéissent aux instructions qui leur sont données et nous demeurons en bonne santé. Mais, il arrive parfois que les instructions deviennent confuses dans certaines cellules, celles-ci adoptent alors un comportement inhabituel en se développant et en se multipliant de façon anarchique. Après un certain temps, ces groupes de cellules anormales forment une masse appelée «tumeur». Les tumeurs peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses). Les cellules formant des tumeurs bénignes demeurent localisées dans une partie du corps et ne mettent généralement pas la vie en danger. Les cellules à l'origine des tumeurs malignes ont la capacité d'envahir les tissus voisins et de se répandre ailleurs [2].

Un cancer porte le nom de la partie du corps où il prend naissance par exemple : un cancer débutant dans le côlon et se propageant au foie est un cancer du côlon avec métastases au foie. La plupart des cancers colorectaux se forment dans les cellules qui tapissent l'intérieur du côlon ou du rectum.

Le cancer colorectal se développe dans une très grande majorité des cas à partir d'une excroissance de la paroi du côlon appelée « polype ». Tous les polypes ne se transforment toutefois pas en cancer : seuls ceux qui ont atteint une certaine taille (plus de 1cm) et sont de types adénomateux (adénomes) villosités sont susceptibles de se transformer en tumeur cancéreuse, il est donc très important de dépister ces tumeurs encore bénignes et de traiter de façon simple afin d'éviter l'apparition d'un cancer.

Le cancer colorectal est en nette progression en Algérie ; 4000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année, et le taux de mortalité touche entre 40 à 50 % de personnes atteintes, ils sont 2500 hommes et 1500 femmes [3].

Les cancers colorectaux restent des affections essentiellement chirurgicales. Du fait de leur fréquence, ils posent des problèmes de santé publique mais en l'absence



de marqueurs suffisamment spécifiques ou sensibles, les stratégies de prévention et dépistage restent actuellement décevantes [4].

C'est à partir de ces données que nous avons fixé les objectifs de notre travail consacré à :

- Expliquer l'importance de cancer colorectal trop souvent méconnu par la population.
- Savoir l'intérêt de sa détection précoce et les taux de guérison actuels.
- Comprendre les ressources thérapeutiques et les progrès réalisés dans la prise en charge médicale de ce cancer.

*Chapitre I*  
*Généralité sur le cancer*  
*Colorectal*

## I.1- Rappel anatomophysiologique

Le côlon et le rectum constituent la partie terminale du tube digestif. Ils sont situés entre l'intestin grêle et l'anus, le côlon est situé dans la cavité abdominale et fait suite à l'intestin grêle. Il est de 1,5 mètre et est constitué de plusieurs segments formant le cadre colique : caecum, côlon ascendant (côlon droit), côlon transverse, côlon descendant (côlon gauche) il se termine par le côlon sigmoïde qui, lui-même débouche sur le rectum (la figure 1 représente les différents segments du côlon et du rectum) [5].

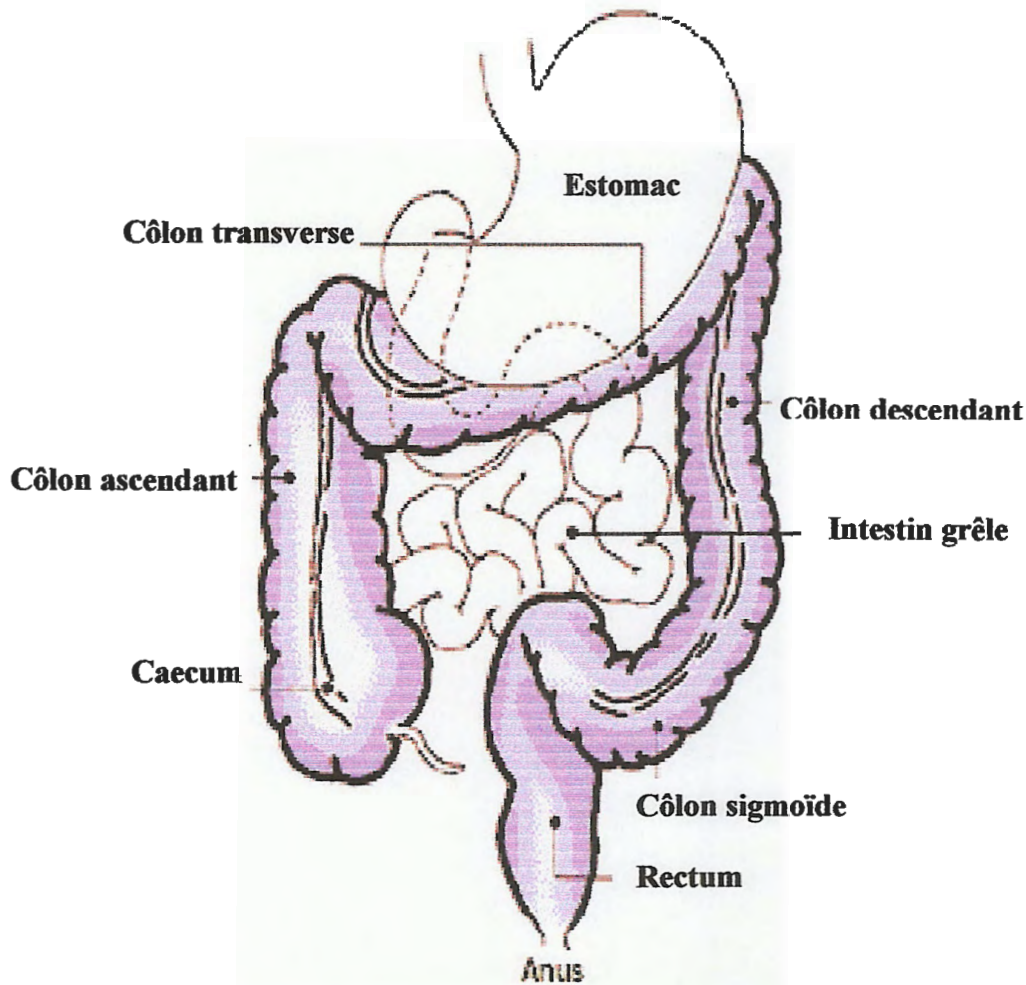
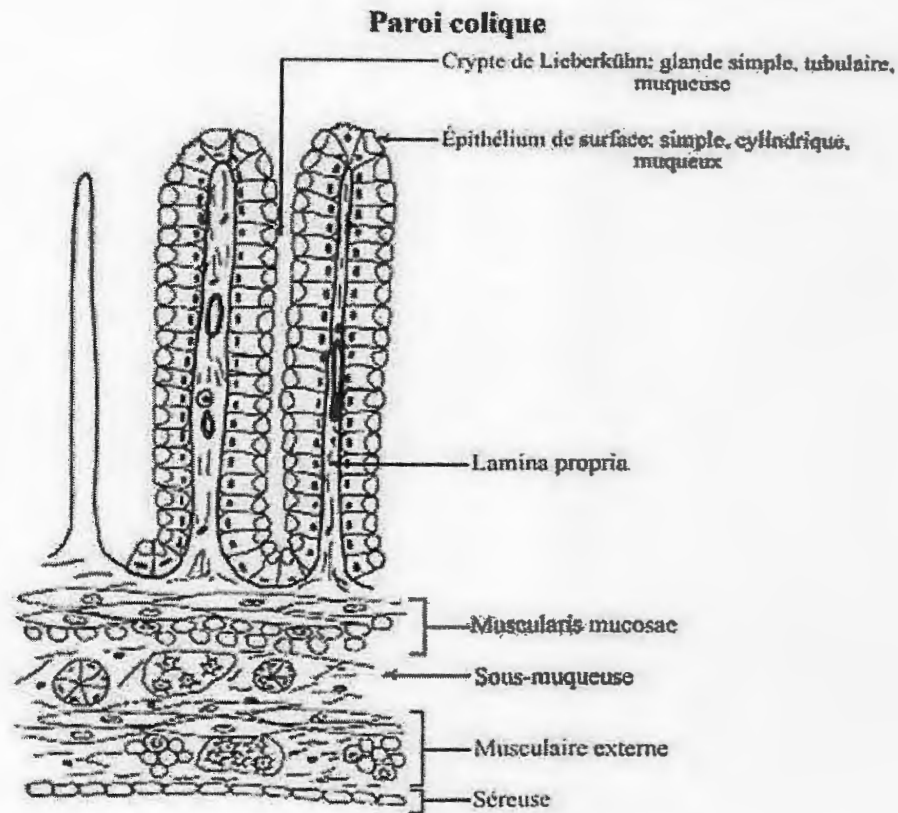


Figure 1 : Les différents constituants du côlon

Le côlon est constitué de 4 couches reliées entre elles par un tissu conjonctif (figure 2) [5] qui sont :

- La **muqueuse** est lisse, constituée surtout des cellules caliciformes et d'entérocyte. Les glandes de Lieberkuhn sont longues. Le chorion est infiltré de nombreux nodules lymphoïdes. La muscularis mucosae est mince.
- La **sous-muqueuse** est formée de tissu conjonctif et est parcourue par des vaisseaux sanguins et des éléments du plexus nerveux de Meissner.

- **La musculuse** est constituée d'une couche circulaire en dehors de laquelle se trouvent les trois bandes longitudinales. Elles sont à peu près équidistantes les unes des autres et sont appelées "taenia Coli".
- **La séreuse** contient des éléments vasculaires (branches des artères et veines mésentériques), des lymphatiques et des troncs nerveux



**Figure 2 : Les différentes couches de la paroi colique**

Chacune de ces couches est capable de fonctionner indépendamment des autres. Une flore bactérienne saprophyte et symbiotique, qui se développe activement et intensivement dans le côlon, se charge de la dégradation des résidus et des fibres alimentaires qui n'ont pas été dégradés et assimilés dans l'intestin grêle.

Le côlon - rectum n'est pas un organe vital : si son ablation est nécessaire, l'homme peut survivre avec au besoin une astomie ou un anus artificiel.

C'est dans le côlon que les matières fécales sont concentrées (l'eau et le sel sont réabsorbés), puis acheminées jusqu'à l'ampoule rectale qui assure un rôle de réservoir. La continence est assurée par un muscle, le sphincter anal. Le cancer colorectal doit être distingué du cancer de l'anus. La prise en charge est différente, l'examen au microscope permet la distinction.

## **I.2- Epidémiologie**

Depuis quelques années les cancers colorectaux attirent particulièrement l'attention des cliniciens et des épidémiologistes car se sont des cancers fréquents qui restent graves [6].

Les cancers colorectaux sont les cancers les plus fréquents tous sexes confondus. 70% des cancers colorectaux sont situés dans le côlon, 40 à 45% des malades vont mourir de ce cancer. Le polype adénomateux semble être la maladie pré cancéreuse à partir de laquelle se développe le cancer. Les polypes sont au moins 10 fois plus fréquents que les cancers.

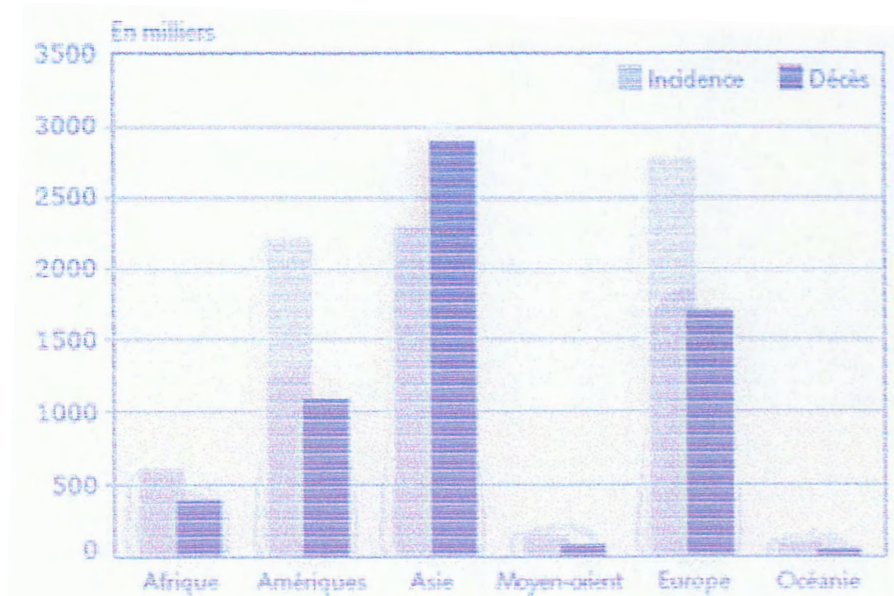
## I.2. 1- L'incidence

Les cancers du côlon et du rectum sont les cancers digestifs les plus fréquents et arrivent à la troisième cause de décès chez l'homme après le cancer du poumon et le cancer de la prostate, et à la deuxième cause chez la femme après le cancer du sein (tableau 1) [4, 7,8].

**Tableau 1 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancers en France selon la localisation, 2000**

Localisation du cancer	hommes	femmes	total
sein	-----	41845	41851
prostate	40209	-----	40209
Colon- rectum	19431	16826	36257
poumon	23152	4591	27743

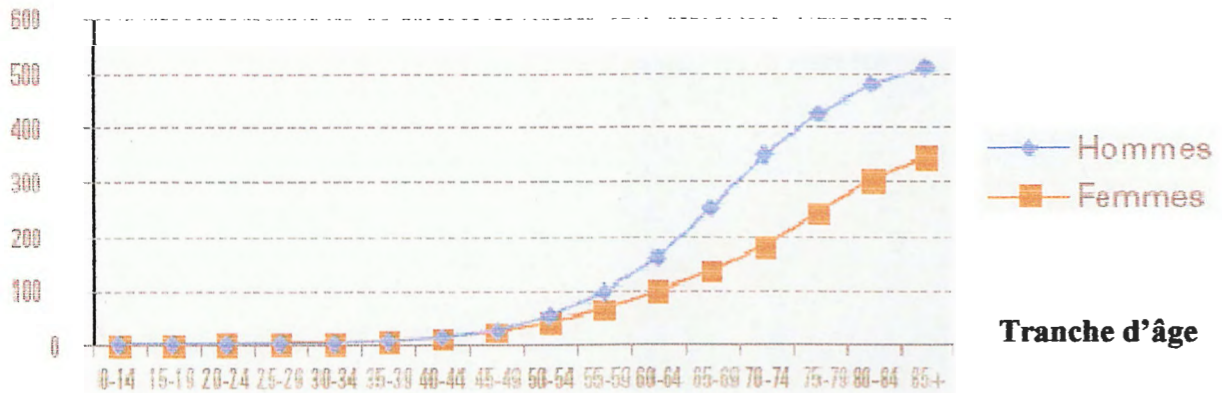
Le cancer colorectal représente 36.000 nouveaux cas par an. Les cancers coliques tendraient à augmenter alors que celle des cancers rectaux serait stable ou en diminution, les pays d'Amérique du Nord, les pays de blancs (Australie, nouvelle Zélande) et les pays d'Europe occidentale sont les régions à risque très élevés de cancer colorectal. L'incidence est plus faible dans les pays d'Europe de l'Est, ce cancer est rare en Amérique de sud, en Asie et surtout en Afrique (figure 3) [6].



**Figure 3 : La distribution du cancer colorectal dans le monde (OMS, 2000)**

Le cancer colorectal est rare avant 50 ans. Sa fréquence augmente rapidement à partir de 65 ans. La fréquence est identique pour l'homme et pour la femme jusqu'à 65 ans, puis le cancer devient prédominant chez l'homme. La figure 4 représente l'incidence du cancer colorectal chez l'homme et la femme selon l'âge.

#### Taux pour 100000 personnes -années



**Figure 4 : L'incidence du cancer colorectal chez l'homme et la femme selon l'âge**

Ce cancer est en augmentation de 52% au cours des vingt dernières années. D'après les estimations, il devrait augmenter dans les prochaines années pour atteindre 45.000 nouveaux cas par an en 2020.

Lorsque le cancer colorectal n'est pas traité assez rapidement, il peut se propager vers le foie, les glandes lymphatiques et d'autres parties de l'organisme. Les tumeurs croissent lentement, mais comme les symptômes n'apparaissent qu'à un stade avancé de la maladie, les soins requis arrivent souvent très tard dans le processus ; 10 % des mortalités dues au cancer lui sont attribués lorsqu'il est dépisté à un stade précoce, le pronostic est grandement amélioré[9].

### I.2.2- Sujets à risque

#### II.2.2.1- Sujets à risque moyen (30% des cas de cancer colorectal)

Le cancer du côlon est caractérisé par une légère prédominance masculine, avec un sex ratio voisin de 1,5. C'est un cancer rare avant 50 ans. Ensuite, l'incidence augmente rapidement avec l'âge. La proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans chez les hommes et chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans pour les hommes et de 72,8 ans pour les femmes. L'incidence est identique pour les deux sexes jusqu'à 65 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes [10].

#### II.2.2.2- Sujet à risque élevé (15% des cas de cancer colorectal)

Les sujets à risque élevé comprennent plusieurs groupes :

- Les sujets ayant des antécédents familiaux du cancer de l'intestin (cas familiaux sporadique) ont un risque multiplié par deux à trois par rapport à la population générale, de tels antécédents sont trouvés dans 15% à 20% des cancers de l'intestin [11].

- Les sujets ayant des antécédents personnels d'adénome (polype) de plus de 1cm ou de cancer colorectal ou sujets ayant un parent du premier degré atteints d'un cancer colorectal avant 60 ans ou d'un adénome de plus de 1cm, ou deux parents au premier degré atteints quel que soit l'âge au diagnostic. Le risque est plus élevé que le parent atteint est plus jeune.
- Les sujets ayant une maladie inflammatoire de l'intestin étendue : recto-colite hémorragique évoluant depuis plus de 7 ans et maladie de Crohn [20].
- Sujets ayant subi une cholécystectomie possiblement due à une exposition continue de l'intestin à la bile [7].

Chez les femmes traitées pour un cancer épidémiologiquement lié, le risque est multiplié par deux : après un cancer de l'ovaire ou un cancer du corps de l'utérus ; et après un cancer du sein diagnostiqué avant 45 ans (et plus de 10 ans après le diagnostic du cancer du sein) [11].

### **II.2.2.3- Sujets à risque très élevé (moins de 5%des cas de cancer colorectal)**

Le risque est très élevé dans les formes héréditaires :

- Le syndrome de cancer colique sans polypose ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) ou syndrome de Lynch : maladie autosomique dominante. Il peut être développé à un cancer colorectal et un cancer de l'endomètre. Le risque de développer d'autres cancers (ovaire, estomac, voies urinaires, voies biliaires et intestin grêle) paraît plus élevé dans ces familles à risque que la population générale, mais il reste faible (2 à 6% des cancers colorectaux) [7,12].
- La polypose adénomateuse familiale (PAF) est actuellement la prédisposition génétique la mieux connue au cancer colorectal. Son mode de transmission autosomique dominant est connu depuis longtemps et la probabilité de développer la maladie si on est porteur de l'altération génétique est de 100% ; la survenue d'un cancer colorectal est alors inéluctable en absence de colectomie prophylactique [12].

Le risque cumulé de cancer colorectal est proche de 100% dans la PAF et autour de 50%-70% au cours du syndrome HNPCC [10].

### **I.2.3- Les facteurs de risque**

Ce sont les éléments qui augmentent le risque de développer le cancer colorectal. Il y a différentes sortes de facteurs de risque. Certains sont immuables, comme l'âge ou le sexe, certains sont liés à l'environnement. D'autres, encore, sont dus à des choix personnels comme l'usage de tabac, l'abus d'alcool ou le régime alimentaire [13].

#### **I.2.3.1- L'âge**

L'incidence croît avec l'âge à partir de 40 ans. L'âge médian se situe entre 65 et 70 ans pour les deux localisations, alors que l'âge médian est de 50 à 54 ans pour les lésions bénignes du côlon et 55 à 54 ans pour les lésions bénignes du rectum, et du canal anal dans le sexe masculin. Dans le sexe féminin les âges médians sont respectivement de

55 à 59 ans et de 50 à 54 ans [14]

### **I.2.3.2- L'hérédité**

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé si un proche a eu un cancer colorectal. Le risque est d'autant plus fort qu'il y a plus des gens atteints dans la famille que ces cas sont proches (père, mère, frère, sœur), et que ces cas sont jeunes. On a identifié des familles à très haut risque, où les gens ont une mutation spécifique qui les prédispose à ce cancer. Ces familles ne représentent cependant que 5% des cancers colorectaux [15].

### **I.2.3.3- L'alimentation**

Depuis une dizaine d'années de nombreux travaux ont tenté de préciser quels étaient les facteurs alimentaires intervenant dans la carcinogenèse intestinale.

Une alimentation riche en graisse d'origine animale prédispose à ce cancer soit directement à cause de la richesse de celle-ci soit à cause de substances toxiques persistantes lipophiles (soluble dans le gras comme certains pesticides et organochlorés, dans les Poly Chloro Biphenyls (PCB)...), apportées par cette alimentation (viande, chair de mammifères marins, poissons gras ou située en tête de la pyramide alimentaire). Les (PCB) qui ne sont pas passés dans le sang ou qui sont évacués via les excréments sont potentiellement en contact avec la muqueuse intestinale durant 1 à 2 jours, ce qui leur laisse le temps d'agir comme cancérogènes [15].

La consommation de la viande rouge joue un rôle important dans les cancers colorectaux, puisqu'elle est une source de substance cancérogène créée pendant la cuisson des aliments [16,17]. Les amines hétérocycliques et les hydrocarbures polycycliques aromatiques font partie de ces produits, ils forment des adduits à l'ADN qui peuvent engendrer des mutations [18]. En plus, la consommation d'aliment en grande quantité provenant des restaurations rapides et les sucres augmente les risques de souffrir de cette maladie [19,20]. Également un effet néfaste potentiel de la consommation de la viande rouge a été largement répercuté par les médias. Ces constatations provenant essentiellement des pays d'Amérique du nord et d'Australie, les pays à très forte consommation de viandes rouges, et surtout la consommation des graisses. Dans une étude américaine, l'effet néfaste de la viande rouge ne survenait que pour des consommations quotidiennes supérieures à 133g, ces effets ne sont pas retrouvés en Europe où la majorité des morceaux de viande rouge sont maigre ou moyennement gras. À l'inverse, les fibres alimentaires (légumes et fruits) jouent un rôle dans la prévention de tumeurs coliques, notamment en augmentant le transit intestinal ce qui favorise l'élimination de molécules cancérogènes [9,21]. Des chercheurs ont également affirmés en 2001 qu'une diète pauvre en fibres augmente de 40 % les risques de développer un cancer du côlon. Les experts recommandent une consommation quotidienne de 25g de fibres. Les aliments qui en contiennent le plus sont les fruits, légumes et les céréales entières [22].

Aussi, les viandes blanches (poissons et volailles), calcium, vitamine D, et l'acide folique diminuent de façon significative ce risque [9,23]. Des études épidémiologiques indiquent que la consommation de poisson gras réduit légèrement le risque de cancer colorectal ; Le poisson est une importante source des acides gras d'oméga-3.



Les personnes qui consomment assez de fruits et des légumes pour obtenir 200 mg par jour de vitamine C semblent être moins à risque de développer un cancer du côlon. Toutefois, les suppléments de vitamine C ne semblent pas apporter le même bénéfice [24].

Selon des études préliminaires, la consommation de sucre et d'aliments qui en contiennent augmente le risque du cancer du côlon [25]. Il ne faut pas négliger la grande quantité de sucre caché que contiennent les aliments industriels, que l'on retrouve sous les appellations dextrose, lactose, fructose, sirop de malt, sirop de maïs, etc. [26].

#### **I.2.3.4- Les maladies inflammatoires**

Les maladies causant une inflammation chronique de l'intestin comme la colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn augmentent le risque de cancer colorectal. Le risque est plus élevé pour les personnes atteintes de rectocolite hémorragique que pour celles ayant la maladie de Crohn.

Les parties du côlon affectées par la rectocolite donnent souvent naissance à des cellules dysplasiques (qui ont un développement anormal) qui peuvent elles-mêmes donner naissance à un cancer. Le risque est proportionnel à l'étendue et à la sévérité de la maladie. Le risque est encore accru avec la durée pendant laquelle le sujet a été atteint de rectocolite hémorragique. Les personnes qui ont eu une colite ulcéreuse pendant 30 ans ou plus ont plus de 30% de risque de développer un cancer colorectal [13].

#### **I.2.3.5- Lésions recto-colique préexistantes**

Certaines sont héréditaires et familiales. Elles surviennent habituellement sur des polypes, et à l'exception du syndrome de Turcot, leur transmission est autosomique dominante. Leur risque de dégénérescence varie ; il est maximal dans la polypose recto-colique diffuse et le syndrome de Gardner où la probabilité est de 100% en l'absence de proctocolectomie [14].

#### **I.2.3.6- L'alcool :**

Différentes études ont établi un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon [27]. Deux consommations d'alcool ou plus par jour augmenteraient le risque pour les hommes et les femmes. Les personnes à risque ont tout avantage à réduire leur consommation, sans quoi il serait indiqué de prendre des suppléments d'acide folique; quelques recherches ont en effet démontré que les méfaits de l'alcool seraient partiellement contrés par cette mesure [28].

#### **I.2.3.7- Le tabagisme**

Il est maintenant démontré que le risque de développer un cancer colique ou rectal est accru chez les hommes ayant fumé 30 à 40 années et chez les femmes ayant fumé pendant plus de 45 années [13].

#### **I.2.3.8- Manque de fer**

L'anémie résultant d'une déficience en fer accroît les risques de développer ce type de cancer [29].

### **I.2.3.9- Manque de lumière naturelle**

Il semble que les risques de contracter un cancer du côlon soient plus élevés dans les régions du monde où les gens sont moins exposés à la lumière naturelle. Selon une revue de recherches, une exposition régulière au soleil empêche la croissance de cellules cancéreuses dans le côlon et réduit substantiellement la mortalité associée au cancer du côlon [30]. On croit que l'effet protecteur serait dû au mécanisme par lequel le soleil entraîne la production de vitamine D. Il faut, évidemment, protéger la peau avec un écran solaire adéquat [13].

### **I.2.3.10- L'excès calorique, l'obésité et la sédentarité**

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre apport calorique élevée et risque de cancer colorectal, la sédentarité et l'obésité augmentent également dans les deux sexes, le risque de cancer colorectal. Elle est indépendante de l'apport calorique, avec un risque trois fois plus élevée chez les sédentaires par rapport à ceux ayant une activité physique de loisir et/ ou professionnelle importants [31-34]. Selon une analyse des recherches, 13 % des cancers du côlon pourraient être attribués à un mode de vie sédentaire [45].

### **I.2.3.11- L'origine ethnique**

Le risque est accru pour les personnes d'ascendance ashkénaze (peuples juifs d'Europe de l'Est) [2].

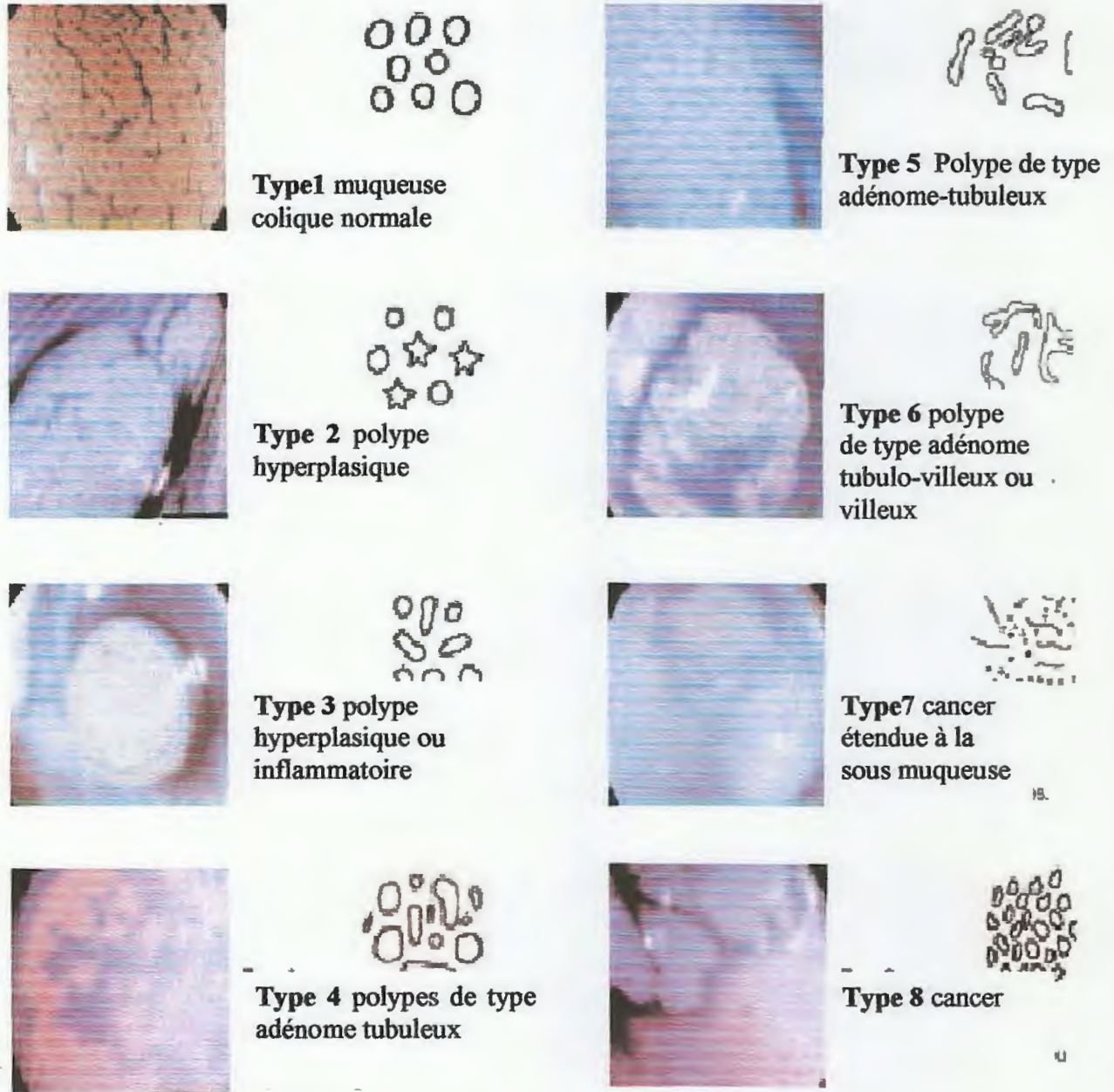
## **I.3- Lésions Pré-néoplasiques**

Ces données concernant la filiation adénome-adénocarcinome sont essentielles à connaître pour comprendre les stratégies de dépistage du cancer du côlon et la surveillance des patients présentant des polypes.

Il existe plusieurs variétés de polypes recto coliques bénins : L'adénome, le polype hyperplasique (s'observe surtout dans le cadre colique, il est asymptomatique et découvert au cours d'exploration), le polype inflammatoires, l'harmatome.

Les polypes inflammatoires s'observent au cours des maladies inflammatoires du côlon. Les polypes hyperplasiques ne nécessitent pas de surveillance particulière. Les polypes adénomateux (ou polyadénome ou adénome) résultent de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn. Ils peuvent être pédiculés ou sessiles. On en distingue trois types histologiques :

- **L'adénome tubuleux (75%)** se présente comme une tumeur arrondie ou polylobée à base sessile (large) ou pédiculée de taille variable.
- **L'adénome vilieux (20%)** siège essentiellement sur le recto- sigmoïde, de taille supérieure au polyadénome. Elle est formée de longues villosités ayant un axe conjonctif, ramifié.
- **Les adénomes mixtes (tubuleux-vilieux) (5%)** sont les plus fréquents par rapport polyadénome tubuleux et la tumeur vilieuse. Le potentiel malin progresse avec la différenciation vilieuse (figure 5) [10,35].



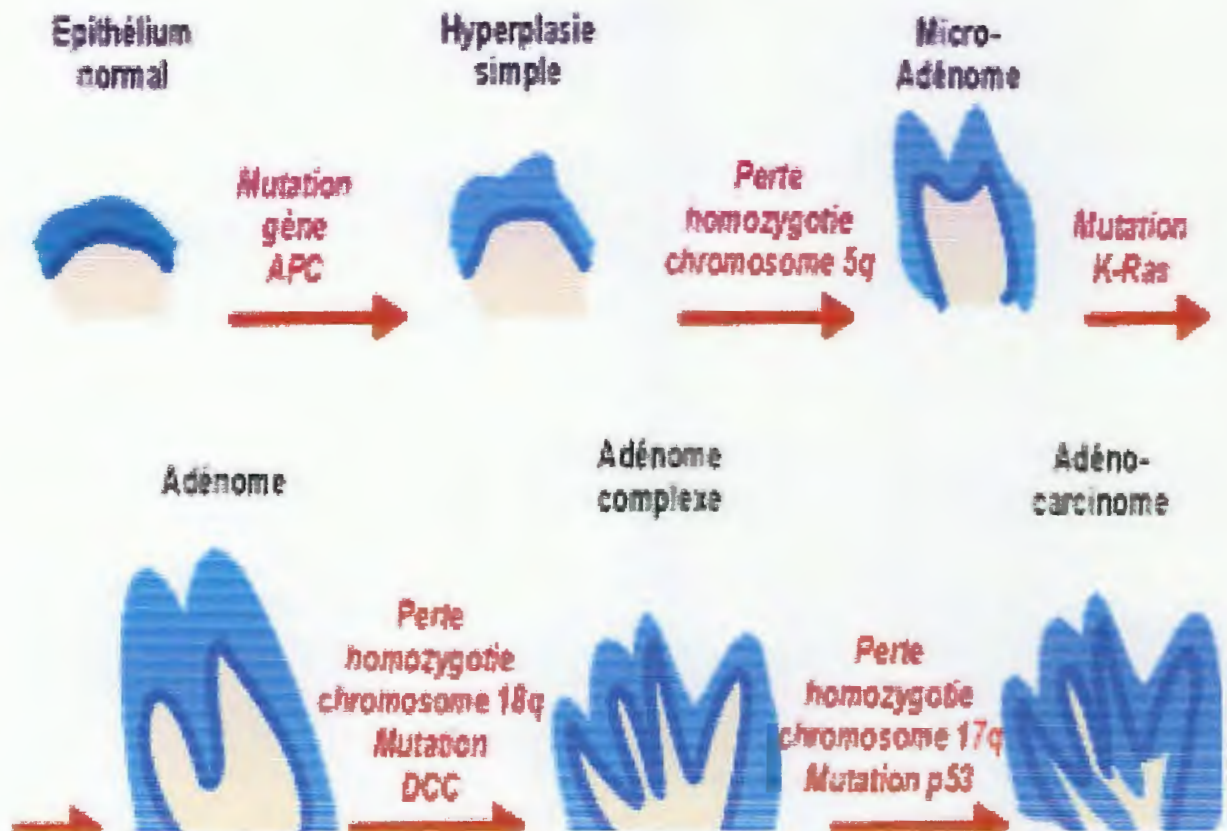
**Figure 5 : Les différents types d'adénomes et les formes des cellules qui le constituent**

### I.3.1- Filiation adénome- adénocarcinome

L'adénome colorectal représente le point de départ de la plupart des cancers colorectaux. La filiation polype-cancer est universellement admise. Pour passer de la muqueuse normale à l'adénocarcinome, différentes altération génétiques surviennent au cours du temps.

Classiquement les étapes sont : muqueuse normale, adénome, adénome en dysplasie de haut grade, adénocarcinome (figure 6) [6,10].





**Figure 6 : La filiation adénome –adénocarcinome**

Dans les polyposes adénomateuses familiales opérées à l'occasion de la découverte d'un cancer invasif (le cancer est dit invasif lorsque les cellules tumorales dépassent la musculaire, muqueuse et envahissent la sous muqueuse), on observe tous les stades de séquence adénome-adénocarcinome [10,36].

### I.3.2- Facteurs influençant le risque de transformation

Les facteurs qui influencent le risque de transformation maligne sont :

- La taille des polypes (>1cm) : elle est très importante pour les adénomes villosités que pour les adénomes tubuleux.
- Le degré de dysplasie épithéliale (haut grade ou bas grade).
- Leur multiplicité (>3cm).

Le cancer colorectal peut encore être favorisé par les colites inflammatoires : la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn après une longue de la maladie [6,10].

Le risque de transformation varie en fonction de la taille :

- Exceptionnelle pour les adénomes de moins de 5mm.
- 0.5% pour les adénomes de moins de 1cm.
- 5% pour les adénomes de moins de 1 et 2cm.
- 30% si l'adénome est supérieur à 2cm.
- 0.3% pour les adénomes de moins de 10mm.
- 28% lorsqu'il mesure plus de 20mm de diamètre [10,36].

### **I.3.3- Durée de la séquence adénome- adénocarcinome**

Très peu de données permettent d'estimer la durée de filiation adénome-adénocarcinome. On peut estimer à 9 ans l'intervalle du temps moyen entre le diagnostic d'un adénome macroscopiquement visible et l'adénocarcinome. Le suivi des patients atteints de PAF (ce qui est une situation particulière) fait apparaître une durée moyenne de 12ans entre le diagnostic de la maladie et l'apparition du cancer avec des extrêmes allant de 5 à 20 ans.

La transformation d'un adénome en adénocarcinome est un phénomène multi étape et lentes prenant plusieurs années [10].

### **I.4- Etats précancéreux**

La naissance du cancer est précédée de lésions néoplasiques ou inflammatoires qui constituent une condition précancéreuse : selon l'OMS [37], celle-ci est un état clinique associé avec un risque significativement élevé de cancer. Les lésions à l'origine de la plus grande partie (95%) des cancers du côlon sont les adénomes,

Les colites idiopathiques (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn) peuvent au cours de leur évolution se compliquer d'adénocarcinomes [1].

#### **I.4.1- Adénome**

L'adénome ou polype : est une tumeur bénigne constituée par une prolifération d'un épithélium glandulaire, dans une muqueuse ou une glande exocrine ou endocrine apparaît comme le préalable du cancer colique [7]. Le risque de dégénérescence d'un polype est proportionnelle à sa taille, son nombre, et son type (les polypes villosités sont à plus haut risque de cancérisation) ; on estime à 10 ans le délai pour qu'un polype adénomateux évolue en cancer, par contre les tumeurs villosités ont un plus grand potentiel de dégénérescence.

L'augmentation de risque de cancer est proportionnelle au nombre de polypes avec la cancérisation obligatoire dans la polyposse diffuse familiale [7,38].

#### **I.4.2- Colites idiopathiques (Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn)**

Elles ont un risque de cancérisation d'autant plus important que la maladie a commencé plus jeune, qu'elle atteint une plus grande longueur de côlon, que les poussées de la maladie sont plus sévères et que la durée d'évolution est plus longue.

#### **I.4.3- Les polyposes recto-coliques adénomateuses**

Elles sont les conditions précancéreuses familiales évoluant vers la cancérisation dans près de 100% des cas. Dans le syndrome de Peutz –Jeghers, de même que dans la polyposse juvénile, on a décrit quelques cas de cancérisation colique [6].

*Chapitre II*  
*La biochimie du cancer*  
*colorectal*

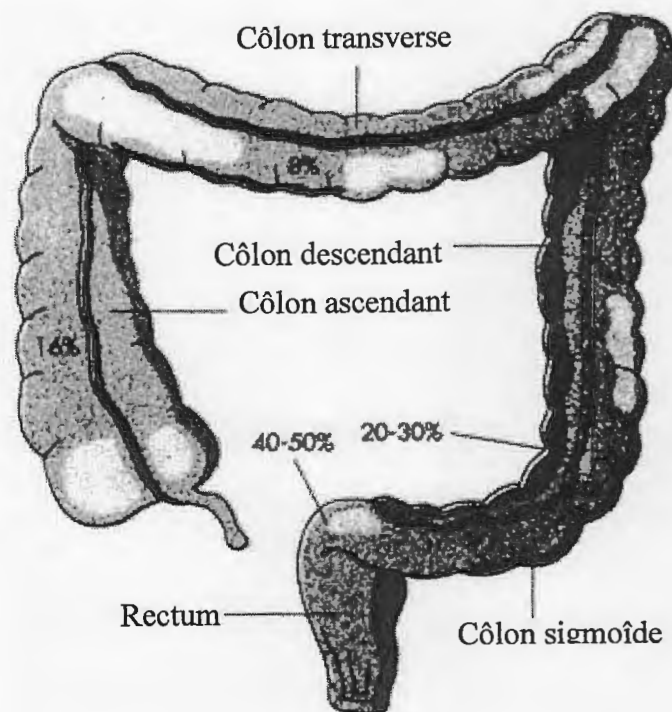
## II.1- Anatomie pathologique

L'étude anatomopathologique des carcinomes offre un triple intérêt : Expliquer en partie la symptomatologie ; permettre le diagnostic de certitude grâce aux biopsies réalisées au cours de la coloscopie ; et surtout, par l'étude des pièces opératoires, de préciser le type histologique, de juger de l'extension et donc d'augurer du pronostic, parfois dans certains cas d'aider à prendre la décision d'un traitement adjuvant à la chirurgie [39].

### II.1.1- Siège

Les cancers rectaux et sigmoïdiens sont les plus fréquents, puis viennent ensuite les cancers du caecum et du côlon ascendant [6]. (40%-50% cancers du rectum, 20%-35% côlon descendant et côlon sigmoïde, 8% côlon transverse et 16% côlon ascendant) [40].

Le cancer est habituellement unique, associé à des polypes dans environ 30% des cas. Il existe plusieurs cancers colorectaux simultanés dans 5% des cas environ. (Figure 7 représente quelque statistique de la distribution du cancer colorectal dans les différentes parties du côlon et du rectum) [25].



**Figure 7 : Quelque statistique de la distribution du cancer colorectal dans les différentes parties du côlon et du rectum**

### II.1.2- Anatomie macroscopique

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

La forme ulcérée et infiltrante est plus fréquente, surtout dans le côlon gauche. La tumeur mesure plusieurs centimètres de diamètre, arrondie, s'étendant en largeur et pouvant atteindre toute la circonférence, en « virole », sténosant la lumière. Elle est constituée par une ulcération dure à la palpation, bordée par un bourrelet tumoral. Au coup, la prolifération néoplasique est blanchâtre, envahissant la paroi intestinale plus ou moins profondément, et en particulier la musculuse qui peut être dépassée.

La forme végétante est plutôt vue dans le côlon droit. Elle réalise un bourgeon peu ulcéré pouvant atteindre 10cm de diamètre [12], elle correspond souvent à un adénome récent et parfois seulement partiellement dégénéré [41].

La forme purement infiltrante est exceptionnelle. Elle épaisse et rigidifie le côlon comme une limite plastique de l'estomac [12].

### **II.1.3- Anatomie microscopique**

Il s'agit dans 95% d'un adénocarcinome, le plus souvent lieberkühnien (80%), de structure tubulaire, acineuse ou papillaire. Il peut être bien différencié (75%), moyennement différencié (10%), ou peu différencié (5%). Dans 10 à 15% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome colloïde muqueux, caractérisé par un important contingent des cellules mucosécrétantes. Les autres types histologique sont exceptionnels (épidermoïde, adénosquameux, carcinoïde, lymphome, léiomysarcome) [42].

### **II.1.4- Extension**

Action d'allonger un segment du corps dans le prolongement du segment qui lui est adjacent [43].

#### **II.1.4.1- Extension pariétale**

À partir de la muqueuse, le cancer envahit en profondeur les différentes couches de la paroi colique (muqueuse, musculuse et séreuse), puis les organes de voisinage et parfois la paroi abdominale [42].

#### **II.1.4.2- Extension régionale**

L'extension se fait surtout par voie lymphatique, le long des vaisseaux mésentériques, pouvant intéresser successivement les ganglions paracoliques, intermédiaires et pédiculaires. Il peut y avoir également un envahissement veineux au niveau des veines intra ou extrapariétales [6].

#### **II.1.4.3- Extension métastatique**

Les métastases cancéreuses représentent la dernière étape de l'évolution spontanée de la plupart des cancers. La première étape est l'extension locale du cancer initiée la deuxième étape et sa propagation aux ganglions lymphatiques voisins par l'intermédiaires des canaux lymphatique situées dans les tissus. L'étape métastatique, par le biais de la circulation sanguine, peut aboutir à une dissémination du cancer à grande distance et dans plusieurs organes [44].

Des métastases ganglionnaires existent dans 30 à 40% des cas au moment du diagnostic. Des localisations secondaires hépatiques synchrones sont présentes dans 10 à



20% des cas. Les autres localisations étant plus rares (péritoine, poumons, os, cerveau) [42,45].

Les cancers de l'intestin métastase facilement dans le foie, car le sang passe de l'intestin dans la veine porte, qui se termine dans le foie [44].

#### **II.1.4.4- Extension du cancer ou STAGING**

Son application est essentielle car le pronostic en dépend, de même que les indications d'un éventuel traitement adjuvant [46]. Malheureusement, il n'y a pas aucun accord international, Plus de vingt classifications ont été proposées depuis celle de Dukes qui reste encore la plus simple, la plus facile à appliquer et la plus souvent utilisée[6].

On se réfère à la classification de Dukes qui distingue trois stades de gravité croissante.

- Stade A (côlon 14%, rectum 19%) : atteinte la paroi qui ne dépasse pas la musculaire.
- Stade B (côlon 33%, rectum 22%) : le carcinome dépasse la musculature et envahit la séreuse ou la graisse mais il n'y a pas d'extension ganglionnaire.
- Stade C (côlon 22%, rectum 26%) : les ganglions sont envahis quelque soit l'étendue de l'atteinte pariétale.

Pour mieux décrire l'extension du cancer, deux stades supplémentaires sont parfois utilisés.

- Stade D (côlon 6%, rectum 7%) : il existe des métastases hépatiques.
- Polype transformé (côlon 6%, rectum 7%) : quand un carcinome est découvert dans un polype adénomateux avant que le pied n'en soit envahit [39].

#### **II.2- Bilan d'extension**

Le bilan d'extension d'un cancer du côlon doit comporter :

- Un examen clinique complet ; recherche d'une hépatomégalie, palpation des aires ganglionnaires (troisiers), toucher rectal à la recherche des granulation péritonéales [10].
- Un bilan d'imagerie : une échographie hépatique, une radiographie pulmonaire de face et de profil et éventuellement un examen scannographique abdominal si l'échographie est difficilement interprétable [10].
- Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à peut d'intérêt pour le diagnostic positif, s'il est élevé, la persistance du taux élevé d'ACE après aura la signification de l'existence de métastases méconnues. Après l'exercice tumoral, la réascension du taux d'ACE, alors qu'il était revenu à la normale, conduit à rechercher une récurrence ou une métastase [35,38].

### II.3- Classification et stadification histologique

Une fois que le diagnostic du cancer est confirmé et toutes les informations sont réalisées, il faut ensuite déterminer le stade et le grade de cancer.

La stadification du cancer consiste à définir la taille de la tumeur ou à déterminer jusqu'à quel endroit elle s'est développée dans le côlon, elle indique généralement si le cancer est propagé ou de quel site ou il a pris naissance.

#### II.3.1-Classification

##### II.3.1.1- Classification TNM [38]

Elle repose sur la détermination de l'extension en profondeur de la tumeur dans et au-delà de la paroi digestive. Elle n'est en fait applicable que pour les cancers rectaux avec l'aide de l'écho endoscopie, elle comporte :

- leur degré d'extension tumoral (T),
- leur envahissement ganglionnaire (N)
- leur diffusion métastatique (M)

[TNM Tumor Node Métastasis] est présenté dans le tableau 2 et la figure 8 [11].

**Tableau 2 : La classification de TNM**

T (tumeur)	N (ganglion)	M (Métastases)
T <sub>x</sub>	N <sub>x</sub>	M <sub>x</sub>
T <sub>0</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
T <sub>IS</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	
T <sub>2</sub>		
T <sub>3</sub>		
T <sub>4</sub>		

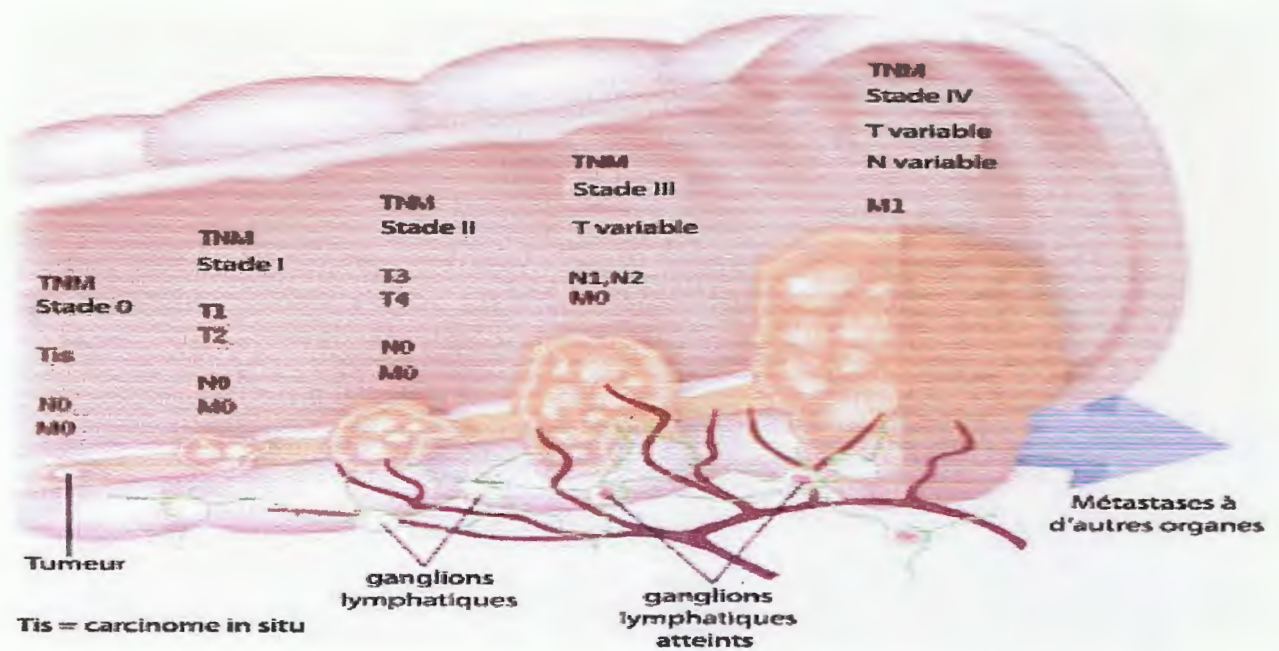


Figure 8 : L'évolution des polypes selon la classification TNM

### II.3.1.2- Classification d'Astler et Coller

Cette classification repose sur la détermination des différents stades d'envahissement de la tumeur dans les différentes couches du côlon.

Tableau 3 : La classification d'Astler et Coller

Stade A	Atteint muqueuse et sous muqueuse
Stade B <sub>1</sub>	Atteint de la musculieuse sans atteint de la séreuse
Stade B <sub>2</sub>	Atteint de la musculieuse avec atteint de la sous séreuse au de la séreuse ou au delà
Stade C <sub>1</sub>	B <sub>1</sub> avec envahissement ganglionnaire
Stade C <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> avec envahissement ganglionnaire
Stade D	métastases

### II.3.1.3- Classification de Dukes [44]

Comporte différents stades d'envahissement de la tumeur dans les différentes couches du côlon.

Tableau 4 : La classification de Dukes

Stade A	Tumeur limitée à la paroi, la séreuse n'est pas envahie.
Stade B	Tumeur traversant la paroi avec envahissement de la séreuse.
Stade C	Métastases ganglionnaires.
Stade D	Métastases à distance.

### II.3.2- Stadification

A partir des données de la classification T N M, les cancers du côlon sont classés en 4 stades. Les chances de guérison varient considérablement du stade I au stade IV ; pour chacun des stades est noté entre parenthèses le taux de survie cinq ans après le traitement [15]. La stratégie thérapeutique est également adaptée à chacun de ces stades [11].

Stade I (93,2%) :  $PT_1-T_2N_0 M_0$

Stade II :  $PT_3- T_4 N_0 M_0$

Stade II A (84,7%) :  $PT_3 - N_0 M_0$

Stade II B (72,2%) :  $PT_4 - N_0 M_0$

Stade III : tous  $T N_1-N_2 M_0$

Stade III A (83,4%): $PT_1 T_2 N_1 M_0$

Stade III B (64,1%) : $PT_3 T_4 N_1 M_0$

Stade III C (44,3%) : tous  $T N_2 M_0$

Stade IV (8,1%) : métastases à distance [11].

**Tableau 5 : Regroupement en stades et équivalences entre les deux classifications**

stades	TNM	Astler et coller
I	$T_1 N_0 M_0$	A
	$T_2 N_0 M_0$	$B_1$
II	$T_3 N_0 M_0$	$B_2$
	$T_4 N_0 M_0$	$B_2$
III	$T_1 N_1 -2M_0$	$C_1$
	$T_2 N_1 -2M_0$	$C_1$
	$T_3 N_1 -2M_0$	$C_2$
	$T_4 N_1 -2M_0$	$C_2$
IV	$T_1-4N_0-2M_1$	D

### II.4- La génétique de cancer colorectal

On estime que 10% des cancers colorectaux surviennent sur une prédisposition génétique [36].

#### II.4.1- Gènes impliqués

Les études en cancérologie de cette dernière décennie suggèrent que les cancers colorectaux sont le résultat de l'effet de mutation multiple, la quelle peuvent être

héréditaires (germinales) ou acquises (somatiques). Cependant, nos connaissances sur les altérations qui se produisent au niveau de l'expression des gènes durant l'apparition et le développement de la tumeur colique sont extrêmement limitées [47].

#### **II.4.1.1- Oncogènes**

Une première et importante étape dans la compréhension de la cancérogenèse fut la découverte que certains rétrovirus contiennent dans leur génome des gènes capables de produire des tumeurs. En d'autres termes, le génome de toute cellule normale contient des gènes transformants ou proto-oncogènes susceptibles d'induire des cancers [48].

##### **A- K-ras**

Le gène K-ras (Kirsten -Ras) doit son nom à Kirsten, chercheur qui l'a découvert. Ce gène appartient à la famille des gènes Ras [48]. Le ras est un gène qui peut jouer un rôle dans la croissance des cancers [7].

Le gène K-ras humain, situé sur le chromosome 12, est constitué de quatre exons codant pour une protéine de 189 acides aminés, dont le poids moléculaire de 21000 daltons.

Une mutation de l'oncogène K-ras est observée dans 50% des carcinomes colorectaux sporadique [48]. Il peut être altéré dans les polypes et les carcinomes du côlon [7].

##### **B- Le gène C-myc**

Bien que des études antérieures rapportaient de l'expression de C-myc était augmentée dans les cancers colorectaux [49], mais l'accroissement de son expression pouvait être la conséquence de l'activité prolifération plus que la cause d'une transformation maligne.

Le rôle de C-myc, lors de la carcinogenèse colorectal, serait de stimuler la prolifération cellulaire par sa capacité à activer des gènes impliqués dans ce processus comme CDC25, cycline A ou encore cycline E [50].

##### **C- Le gène de la protéine $\beta$ - caténine**

Le  $\beta$ -caténine fut originalement décrite, chez l'homme, comme un composant des complexes d'adhésion cellulaire, concernant les cadhérines au cytosquelette d'actine via l' $\alpha$  – caténine [51]. Puis plus tardivement, fut découvert un nouveau rôle dans les cellules humaines, notamment dans la signalisation cellulaire puisqu'elle a été décrite comme pouvant être transloquée du cytoplasme vers le noyau [52,53].

#### **II.4.1.2- Gènes suppresseurs de tumeurs**

En général, les gènes suppresseurs de tumeur codent des protéines qui, d'une manière ou d'une autre, inhibent la prolifération cellulaire [54]. Dans le cas où les patients sont atteints de cancer d'origine familiale, qui ont donc hérités d'un gène suppresseur de tumeur muté, seule la mutation de l'allèle normal restant est nécessaire pour la perte et la fonction du gène [55], en plus, les individus qui ont hérités de mutations dans les gènes suppresseurs de tumeur sont prédisposés à certains cancer [54].

### **A- Le gène APC**

Le gène le plus important dans la formation des cancers colorectaux est le gène APC situé sur le chromosome 5 [55]. Des mutations du gène APC ont été mises en évidence aussi bien dans la FAP que dans le cancer sporadique [56]. Il a été montré que les individus portant une mutation germinale du gène APC localisée sur le chromosome 5q21 étaient prédisposés au développement des cancers du côlon [55]. Les mutations constitutionnelles du gène APC dans le FAP sont nombreuses et diverses [57].

Le gène APC code pour une protéine de 312 KDa constitué de 2843 acides aminés. La protéine APC favorise la dégradation de la  $\beta$ -caténine au sein d'un complexe contenant aussi l'axine et le glycogène synthase kinase 3B. La principale conséquence des mutations inactivation d'APC est l'accumulation de  $\beta$ -caténine dans le cytosol et le noyau [58].

### **B- Le gène P53**

Le gène P53 est localisé sur le bras court de chromosome 17, il a d'abord été identifié comme un oncogène, puis comme un gène suppresseur de tumeurs. La perte de fonction de la protéine P53 est retrouvée dans 80% des cancers colorectaux mais rarement dans les adénomes. Les mutations de P53 sont localisées dans la partie centrale de la protéine et elles sont responsables de la perte de la capacité de P53 à se lier spécifiquement à l'ADN. Ces protéines P53 mutants sont donc transcriptionnellement inactives car elles ne reconnaissent pas leurs séquences cibles. Les patients porteurs d'une mutation de P53 n'ont pas de prédisposition particulière aux cancers du côlon, comme c'est le cas pour la mutation du gène APC [59] et auront une survie plus courte [60].

### **C- Le gène DPC4**

Au cours de l'année 1996, le gène DPC4 a été décrit comme un gène suppresseur de tumeurs potentiel dans le pancréas. Ce gène est co-localisé sur le chromosome 18q avec d'autres gènes suppresseurs comme le DCC et le MADR2 [61].

## **II.3.2- Syndromes héréditaires prédisposant au cancer colorectal**

Les maladies prédisposant aux cancers colorectaux sont héréditaires à transmission autosomique dominante (1 sujet sur 2 atteint), à forte pénétrance (plus que 90% des sujets atteints d'une mutation constitutionnelle présentent des cancers colorectaux), et d'expression variable. Elles représentent 20-25% de tous les cancers colorectaux [62,63]. La prédisposition génétique concerne donc l'apparition d'adénomes et non leurs transformations malignes [47].

### **II.4.2.1- La polypose adénomateuse familiale (FAP)**

Transmise sur le mode autosomique dominant. Responsable de 0.5% des cancers colorectaux, caractérisée par l'apparition de centaines, voire milliers d'adénomes colorectaux après la puberté. Transformation cancéreuse des adénomes dans 100% des cas après 50 ans si pénétrance complète (forme la plus fréquente) [36] peut s'associer à des lésions extracoliques :

- Dans le syndrome de Gardner : des tumeurs mésoenchymateuses et osseuses bénignes, des anomalies dentaires et des tumeurs desmoïdes [12].

- Dans le syndrome de Turcot : tumeur nerveuse ou cérébrale associée (médulloblastome).

Le gène de la FAP a été localisé sur le chromosome 5 [36,64] par des études de liaison génétique. Ces études de liaison ont permis de montrer que la FAP et le syndrome de Gardner étaient dus à des mutations sur un même gène [65]. Ce gène a été identifié et est appelée APC.

Le gène APC intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Sa mutation entraîne l'accumulation de  $\beta$ -caténine dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire, C-myc par exemple [36].

#### **II.4.2.2- Le cancer héréditaire sans polypose (HNPCC Syndrome)**

Cette entité a été décrite initialement par Lynch, qui avait remarqué dans certaines familles un nombre anormalement élevé de cancers colorectaux en absence de polypose, est appelé HNPCC (Héréditaire Non Polyposis Colorectal Cancer) [12]. Représente 2 à 4% des cancers colorectaux, transmis sur le mode autosomique dominant [36].

Deux syndrome ont été distingués, le syndrome de Lynch de type I et II [66,67]. Le syndrome de Lynch type I ou encore appelé : Héréditaire Non Polyposis Colorectal Cancer Site Specific (HNPCCSS) a été décrit comme l'association de plusieurs cancers du côlon dans une même famille à l'exclusion d'autres cancers permis les apparentés. Ces cancers présentent des particularités cliniques. Ils sont plus fréquemment situés dans la partie droite du côlon, ils surviennent précocement, avant l'âge 50 ans [41], et le syndrome de Lynch II ou Cancer Family Syndrome (CFS) dans lequel les cancers peuvent atteindre d'autres organes [68].

Plus récemment, le groupe de recherche internationale sur l'HNPCC s'est réuni à Amsterdam pour essayer de définir des critères plus simples qui puissent servir au recensement de familles pour des études collaboratives. Ils se sont mis d'accord sur trois critères appelés depuis lors « critères d'Amsterdam » [79] :

- 1-Au moins trois apparentés atteints de cancer colorectal histologiquement confirmé, deux d'entre eux devant être apparentés au premier degré (FAP exclue) ;
- 2-Au moins deux générations successives atteintes ;
- 3-Au moins l'un des cancers diagnostiqués avant 50ans [12].

Plusieurs gènes dits « gène de réparation » sont concernés MSH2 qui siège sur 2p, MLH1 SUR 3p21. Lors de la réplication normale du DNA, une erreur (mis match) peut survenir. Les gènes de réparation corrigent l'erreur.

La mutation des gènes de réparation faisant défaut, l'anomalie peut s'immortaliser. Les gènes cibles sont K-ras (oncogènes) ou APC ou P53. Le phénotype correspondant à cette anomalie peut être reconnu, il est dit RER+ (erreur de réplication positive) [36].

#### **II.4.2.3- Syndrome de Gardner**

Le syndrome de Gardner est une prédisposition autosomale dominante au cancer du côlon. Il se caractérise par la présence de multiples polypes dans le côlon accompagnés d'ostéomes et de nombreuses tumeurs mésoenchymateuses de la peau et des os [10].

#### **II.4.2.4- Polypose Juvénile**

Elle est due à des mutations portantes, soit sur le gène SMAD4/DPC4, soit sur le gène PTEN. Le risque de cancer colique (50% sur toute la vie) est lié à l'existence de contingents adénomateux dans certains polypes [70].

#### **II.4.2.5- Syndrome de Turcot**

C'est une susceptibilité aux cancers colorectaux dont le mode de transmission est source de controverses. Certains auteurs rapportent une transmission autosomique dominante, alors que d'autres concluent à une transmission autosomique récessive. Une étude moléculaire a permis de distinguer, chez les familles atteintes de ce syndrome, deux types d'altérations génétiques : d'une part, des mutations germinales du gène APC et d'autre part, l'existence, dans d'autres tumeurs, d'instabilités micro satellitaires [71,72].

#### **II.4.3- Cancer colorectal sporadique**

La plupart des patients atteints des cancers colorectaux ne présentent aucune prédisposition génétique, ces cancers sont dits sporadiques qui représentent plus de 75% des cancers colorectaux, cette catégorie est représentée par tous les cancers du côlon isolés pour lequel il n'existe pas d'histoire muqueuse colorectale qui est la conséquence de l'acquisition progressive par les cellules d'altérations génétiques impliquées dans la cancérogenèse colique, et d'un processus multi-étapes conduisant à la perte du contrôle de la prolifération cellulaire [73,74].

Même si les cancers sporadiques sont en plus grande proportion, leur cause est beaucoup moins bien définie que celle des cancers familiaux. Ils présentent des caractéristiques communes, à savoir un âge de détection précoce (40 à 45ans), une localisation des tumeurs au niveau de côlon proximal ou droit, des tumeurs primaires multiples, et un pronostic meilleur que celui des cancers colorectaux d'un contexte d'HNPCC [75,76].



***Chapitre III***  
***L'étude clinique***

### **III.1- Les signes cliniques**

#### **III.1.1- Au niveau du côlon**

##### **III.1.1.1- Côlon droit**

Pour les cancers du côlon droit, les douleurs étaient présentées dans plus de la moitié des cas au moment du diagnostic. Elles évocatrices lorsqu'elles sont à type de coliques, évoluant par crises de 2 à 3 jours, accompagnés de gargouillements soulagées par : L'émission de gaz ou d'une selle. L'anémie est fréquente (45% de cas), ainsi que l'atteinte de l'état général (45% de cas) et les troubles du transit (30% de cas) : diarrhée, constipation, alternance diarrhée- constipation. Une masse abdominale était palpée dans 20% des cas.

Il y avait des rectorragies dans 15% des cas, un méléna dans 7% des cas. Le cancer était diagnostiqué à l'occasion d'une occlusion intestinale aiguë dans 10% des cas [11].

##### **III.1.1.2- Côlon gauche**

Les signes cliniques d'appel les plus fréquents du cancer du côlon gauche étaient : les douleurs (45% des cas), les rectorragies (45% des cas) et les troubles de transit (40% des cas).

On notait une atteinte de l'état général dans 25% des cas, une anémie dans 15% des cas, une occlusion intestinale aiguë dans 15% des cas, et une masse abdominal dans 5% des cas [11].

Il est rare que le cancer soit révéler par : une perforation ; un abcès péricolique ; ou une métastase viscérale [11].

#### **III.1.2- Au niveau du rectum**

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

Les rectorragies isolée, indolores, sans caractère spécifique, sont trop souvent attribuées à des hémorroïdes. Elles peuvent être le premier signe d'un cancer du rectum et doivent faire pratiquer le toucher rectal et la rectoscopie [36].

Les autres symptômes : anémie, syndrome subocclusif, complication aiguë métastases révélatrices étaient plus rare [11].

### **III.2- Diagnostic**

#### **III.2.1- Diagnostic positif**

Pour confirmer le diagnostic, il faut faire certaines analyses qui permettent d'établir le degré et le stade de malignité du cancer [2].

##### **III.2.1.1- Examen clinique**

Il est en général le toucher rectal permet, par un doigt ganté introduit dans l'anus, de chercher de possibles anomalies rectales. Rapide et peu coûteux, cet examen ne détecte que des anomalies aux alentours du rectum [15].

### **III.2.1.2- Examens complémentaires**

#### **A- Recherche du sang fécal**

La recherche du sang fécal occulte se fait tous les 3 à 5 ans par test Hemoccult. On étale soi-même un peu de matière fécale sur un carton spécial ; deux jours de suite, plier ce carton et envoyer au laboratoire pour détecter du sang même en très petite quantité, on peut donc détecter le saignement d'un polype intestinal (pas forcément cancéreux). Si ce test est positif en le refaisant, et si la positivité se confirme une coloscopie doit être faite. Le test Hemoccult est le premier utile de diagnostic à utiliser lors des campagnes de dépistages, il est proposé tous les 2 ans, et la positivité du test s'observe dans 2 à 3% des cas [47].

Le patient doit s'abstenir de manger des viandes peu cuites, boudin noir et toute source extérieure de sang dans les trois jours qui précèdent le test, il est trop peu spécifique et sensible chez le sujet considéré à risques ou l'on préfère proposer d'emblée une coloscopie [15].

#### **B- Coloscopie**

La coloscopie (colonoscopie) est l'examen de référence d'une sonde (long flexible enrobé de plastique), elle est insérée par l'anus puis glisse peu à peu dans l'intestin, le plus souvent au cours d'une anesthésie générale. Il permet d'observer la muqueuse de l'anus jusqu'à la jonction iléo-colique au niveau de caecum et de l'appendice, et de faire des prélèvements. Si l'on constate un polype, celui-ci est enlevé entièrement et sera analysé au laboratoire par histologie, et son excrèse diminue beaucoup le risque de cancer [15].

#### **C- Sigmoidoscopie**

Un examen plus rapide et moins complet utilise une courte sonde semi-rigide qui permet l'exploration du rectum et du côlon sigmoïde, mais pas du rectum du côlon.

Le tissu des prélèvements est inclus dans un bloc de paraffine pour en extraire des coupes fines de quelques micromètres. Après coloration, ces coupes sont examinées au microscope par un médecin spécialiste en anatomo-pathologie (ou histologie) cet examen permet de classer le prélèvement suivant la forme de la tumeur et le type des cellules.

On trouve le plus souvent dans l'intestin des adénomes (polypes adénomateux) considérés comme bénins, le polype a un risque d'évoluer vers un cancer, si on le laisse en place, s'il est gros (plus d'un centimètre de diamètre) et/ou s'il est villositéux (avec des villosités). Les petites polypes et les polypes tubulaires présentent moins de risque, on trouve aussi des polypes hyperplasiques considérés comme pratiquement sans risque, enfin, on trouve dans le côlon des adénocarcinomes qui sont les véritables cancers, dans les cellules dysplasiques franchissent la lamina propria. Ce premier stade de l'invasion peut évoluer pour s'étendre à d'autres organes et conduire à l'apparition de métastases hépatiques, le plus souvent, qui provoquent la mort plus fréquemment que la tumeur initiale [15].

La coloscopie permet de voir la paroi interne de tout le côlon tandis que la sigmoidoscopie sert à visualiser l'intérieur du rectum ainsi qu'une section du côlon appelée côlon sigmoïde. Les patients qui le désirent peuvent recevoir des médicaments

pour atténuer l'inconfort causé par cet examen [2].

#### **D- Radiologie**

Après lavement au sulfate de baryum (appelé couramment lavement baryté) : le baryum, très lourd, est opaque aux rayons x, par contraste, on voit les contours du côlon, et on peut identifier les polypes sur les photos. Ce système moins invasif que la colonoscopie et aussi moins sensible. Il est très amélioré par l'utilisation de la tomodensitométrie (scanner appelle dans ce cas coloscanner) avec l'aide de l'ordinateur puissant qui permet une colonoscopie virtuelle où l'ensemble du côlon s'affiche en tridimensionnelle en haute définition, presque en temps réel. Cette technique n'est toujours pas aussi sensible que la colonoscopie et ne permet pas d'enlever les polypes. Si un polype est détecté, on doit faire une colonoscopie pour l'enlever [15]. La radiologie est parfois administrée après une intervention chirurgicale pour réduire le risque de récurrence du cancer [2].

#### **E- Biopsie**

Une biopsie, est généralement requise pour établir avec certitude un diagnostic de cancer. Cette intervention consiste à prélever des cellules ou des tissus de l'organisme à fin de les examiner au microscope, si les cellules sont cancéreuses, il faut ensuite déterminer leur rapidité à se multiplier, il existe de nombreux type de biopsies, pour diagnostiquer un cancer colorectal. Les échantillons de tissus peuvent être prélevés lors d'une coloscopie ou d'une sigmoïdoscopie. Ces deux procédures permettent d'explorer l'intérieur de l'intestin à l'aide d'un tube mince et souple muni à son extrémité d'une lumière et d'une camera. Les photographies ou les images vidéo pourront être prises durant l'examen [2].

Autres types d'examens sont peu utilisés, trop coûteux, trop nouveaux, ou pas assez spécifique ou sensible (vidéocapsul, PET, CEA).

### **III.2.2-Diagnostic différentiel**

Se discute une fois les examens complémentaires sont effectués.

- La sigmoïdite diverticulaire : lorsqu'elle entraîne une sténose du sigmoïde, généralement longue, un peu irrégulière, dans une zone où il y a des diverticules, la coexistence possible d'un cancer de sigmoïde et d'une diverticulose colique complique la question.

Cancer au sigmoïdite compliquée, il faut de toutes façons réséquer le sigmoïde.

- Certains gros polypes ulcérés : peuvent être initialement pris pour des cancers. En fait soit ce polype est extirpable endoscopiquement soit il nécessite l'exérèse chirurgicale et l'examen anatomopathologie assure le diagnostic ; tumeur bénigne ou maligne.
- La colite ischémique : est révélée par des douleurs abdominales et des hémorragies dans un contexte souvent fébrile. L'endoscopie montre au début une zone avec une muqueuse boursoufflée paraissant infiltrer par un œdème dur, ensuite une paroi avec des suffusions hémorragiques, parfois des zones nécrotiques, noirâtres.

- Dans la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn : le problème est de discuter la nature d'un rétrécissement chez un malade suivi pour une de ces affections. La coloscopie avec biopsie résout le problème, en cas de doute, il serait préférable d'envisager une intervention chirurgicale [38].

### **III.3- Dépistage du cancer colorectal**

Le but du dépistage du cancer colorectal est de réduire son poids sur la santé publique, en termes de la mortalité et de morbidité. Dans l'ensemble d'une population, le dépistage vise à diminuer le taux de mortalité due à ce cancer en diagnostiquant des tumeurs à un stade précoce, ainsi qu'à réduire l'incidence des cancers colorectaux grâce au diagnostic et à l'ablation des lésions pré-cancéreuses que sont les polypes adénomateux.

Le dépistage peut s'adresser à deux types de sujets :

- Les sujets à risque moyen de cancer colorectal qui sont les sujets de deux sexes âgés de plus de 50 ans (dépistage de masse dans l'ensemble de la population)
- Les sujets à haut ou très haut risque de cancer colorectal qui sont les individus aux antécédents personnels ou familiaux de tumeurs colorectaux, ainsi que ceux aux antécédents de colite inflammatoire [41].

#### **III.3.1- Dépistage de masse dans les groupes à risque moyen**

Les études récentes ont montrés que le dépistage systématique par la recherche d'un saignement occulte dans les selles ou par une sigmoïdoscopie périodique à l'endoscope souple réduisait la mortalité du cancer colorectal, d'environ un tiers, lorsque le traitement chirurgical est possible.

##### **III.3.1.1- La recherche du sang occulte dans les selles**

La recherche de sang occulte dans les selles est une méthode simple et peu onéreuse pour détecter des lésions néoplasiques colorectales. Toutefois, elle n'est pas facilement acceptée et sa valeur peut être compromise si les conditions techniques ne sont pas remplies [14], elle peut être faite par le test « Hemoccult II » à partir de 45 ans, il permet de dépister 50% des cancers et 30% des adénomes supérieurs à 1cm [75], le test Hemoccult a été la seule méthode dans une population non sélectionnée. Dans ces statistiques de population, des taux de participation varient de 19% à 65% [76-85].

Le test Hemoccult est constitué d'un papier réactif imprégné de guaiac situé dans une petite plaquette, le test consiste à prélever 2 échantillons d'une même selle sur 3 selles consécutives. La révélation se fait par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. La lecture se fait après 60 secondes, une réaction positive se traduit par une coloration bleue, la lecture du test doit être faite par une personne entraînée, le nombre de tests que peut lire un médecin généraliste n'est pas assez important pour qu'il maîtrise réellement la technique, l'idéal serait de mettre en place des centres de lectures collectant un grand nombre de test ou de modifier des caractéristiques de lecture de test [76].

Le tableau suivant représente les avantages et les inconvénients de test Hémocult II [44].

**Tableau 6 : Les avantages et les inconvénients du test Hémocult II**

Avantages	Inconvénients
Simplicité, faible coût	Conditions strictes de réalisation et lecture centralisée des tests
Sensibilité de 50 à 80%	Sensibilité variable pour les adénomes : 10% si < à 1 cm, 20% si 1 à 2 cm, 33 à 75% si > à 2 cm
Spécificité de 90 à 95 %	Acceptabilité du test variable ; pas de gain sur mortalité si participation < à 50%
Valeur prédictive positive acceptable	Absence de données sur les coûts induits
Diminution de la mortalité de 15 à 18%	Cancers d'intervalle méconnus par le test

### III.3.1.2- Recto-sigmoïdoscopie

La recto-sigmoïdoscopie comme technique de dépistage permet de retrait des polypes potentiellement cancéreux. L'efficacité de la recto-sigmoïdoscopie n'est que vraisemblable, par ce qu'elle n'est fondée que sur des études cas- témoins (des études prospectives contrôlées randomisées sont en cours). Le principal argument en faveur de son efficacité est qu'elle ne réduit que la mortalité liée aux cancers situés dans son champ d'exploration, la réduction pourrait être de 50% à 80%. Un peu moins de la moitié des cancers du côlon sont proximaux (côlon droit), et seule la moitié s'accompagne, de lésions associées accessibles à la recto-sigmoïdoscopie [70,86].

### III.3.1.3- Coloscopie

La coloscopie doit être l'examen de première intention. C'est la méthode la plus performante pour déclarer les tumeurs, réaliser des biopsies ou l'exérèse lorsqu'il s'agit de polype, elle est appliquée massivement aux personnes de plus de 50 ans, et répétée tous les 10 ans, elle réduirait de façon maximale la mortalité spécifique 75% où le prix d'un coût immédiat est élevé et une morbidité est mal estimée dans les conditions d'un dépistage de masse [70,87].

### III.3.1.4 Nouvelles techniques

#### A- Amélioration des tests de recherche de sang dans les selles

De nouveaux tests plus sensibles que le test Hemocult II sont en cours de validation, ils tendent à perdre en spécificité et à être plus coûteux [88,89].

#### B- Diagnostic génétique dans les selles

Il a été récemment montré que la recherche des mutations communes des gènes K-ras, P53 et APC était faisable dans les selles et avait une sensibilité 75% et une spécificité 100% élevée non seulement pour la détection des cancers mais aussi des adénomes de plus de 1 cm [70,88,89].

### **C- La coloscopie virtuelle**

La coloscopie virtuelle (appelée également coloscanner) est une nouvelle technique d'imagerie du côlon qui utilise le scanner hélicoïdal et le traitement informatisé des images pour obtenir des représentations tridimensionnelles du côlon, stimulant ainsi, les images obtenues par coloscopie [90]. Elle nécessite une préparation colique similaire à celle de la coloscopie, mais pas d'anesthésie ses performances diagnostiques sont en cours inférieures à celles de la coloscopie, mais les progrès sont rapides [70].

### **III.3.2- Dépistage de masse dans les groupes a risque élevé**

Cette population comporte des personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal et celles atteintes des maladies inflammatoires chroniques du côlon [70].

#### **III.3.2.1- Antécédent familial de cancer colorectal**

La coloscopie est fait à partir de l'âge de 45 ans au 15 ans avant l'âge du diagnostique cas index. Après une coloscopie normale, une surveillance toute les 5 ans est suffisante [91].

#### **III.3.2.2- Maladies inflammatoires de l'intestin**

Pancolite inflammatoire coloscopie avec biopsie est âgées tous les 2 ans après 15 ans d'évaluation l'existence et la gravassions progressive de risque de cancer doivent faire régulièrement discuté une colostomie prophylactique chez ces malades [10,70]

### **III.3.3- Dépistage de masse dans les groupes à risque très élevés**

#### **III.3.3.1- Porteurs d'une mutation en cas de syndrome HNPCC**

Coloscopie total entre 20 et 25 ans au 5 ans avant l'âge du cancer le plus précoce de la famille, puis coloscopie tous les 2 ans jusqu'à 75ans [10].

#### **III.3.3.2- Porteurs de la mutation APC dans les polyposes adénomateuses familiales (PAF)**

Sigmoïdoscopie ou coloscopie mamelle à partir de 11-12 ans, la mutation responsable peut être identifiée chez 90% des sujets atteints permettant un dépistage familial orienté, diagnostic génétique vers 10-12 ans recherchant la présence de la mutation identifiée chez le parent atteinte, puis recto-sigmoïdoscopie annuelle chez les sujets porteurs de la mutation L, une proctocoléctomie totale, avec anastomose iléo anale avec réservoir, est généralement réalisée après la fin de la croissance [10,70].

#### **III.3.3.3- Sujets non porteurs de la mutation**

Identifier dans les familles qui sont à risque moyen et ne doivent pas être surveillés par l'endoscopie [70].

*Chapitre IV*  
*Traitement et prévention du*  
*cancer colorectal*



## **IV.1- Traitement**

Quand le cancer est détecté à un stade précoce, on le guérit (90% de guérisons pour les stades I). Si le cancer est découvert tardivement, les chances de guérison sont beaucoup plus faibles (moins de 5% de guérison au stade IV). Le premier traitement est la chirurgie, qui permet d'enlever la tumeur et les ganglions environnants (curage ganglionnaire). On y associe des traitements adjuvants : chimiothérapie, si le curage contient des métastases ganglionnaires ou s'il existe des métastases hépatiques ou pulmonaires ; radiothérapie si l'exérèse chirurgicale n'a pu être totale, avec reliquat tumoral individualisé sur un organe vital [15].

### **IV.1.1- Chirurgie**

#### **IV.1.1.1- Cancer colorectal**

Le cancer du côlon relève d'un traitement chirurgical. Après préparation colique, le traitement chirurgical commence par une exploration de la cavité péritonéale, un bilan d'extension local et métastatique (foie). Le traitement chirurgical des cancers du côlon non compliqués repose sur l'exérèse de la tumeur primitive avec des marges de côlon saines (minimum 5cm), associée à l'exérèse des vaisseaux et du mésocôlon contenant les canaux et les ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire). La ligature des vaisseaux à l'origine permet une exérèse large du mésocôlon et des ganglions lymphatiques de drainage.

Le type d'intervention dépend du siège tumoral :

- L'hémi-colectomie droite, avec anastomose iléo transverse, emportant tout le mésocôlon jusqu'au bord droit de l'artère mésentérique supérieure.
- L'hémi-colectomie gauche vraie, avec anastomose entre le côlon transverse et le haut rectum. Le curage ganglionnaire emporte l'artère mésentérique inférieure, liée à 1cm de son origine sur l'aorte et ses branches.
- La sigmoïdectomie avec ligature vasculaire après émergence de l'artère colique supérieure gauche.

Les résections du côlon transverse sont plus atypiques et dépendent de l'anatomie vasculaire mise en évidence en préopératoire.

Ces interventions peuvent être faites par laparotomie (ouverture du ventre) ou par coelioscopie (on travaille dans un ventre gonflé par du CO<sub>2</sub> grâce à des instruments introduits par des orifices de 1cm : le cancer est sorti par une petite incision à la fin de l'intervention) [10,15].

La présence d'une incontinence anale non curable, des complications du cancer à type d'occlusion ou de perforation, ou l'impossibilité de conserver le sphincter anal, conduites à pratiquer une stomie (ou anus artificiel), le côlon sera alors rattaché à une ouverture dans l'abdomen. Celle-ci sera pratiquée dans la peau, par laquelle les déchets de l'organisme passeront directement du côlon à un sac qu'il faudra vider régulièrement. La plupart des personnes réussissent à bien composer avec une stomie et continuent de profiter de la vie comme avant l'intervention chirurgicale [2,15].

#### **IV.1.1.2- Métastases hépatiques**

L'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques découvertes lors du bilan initial (métastases synchrones) ou développées lors du suivi du malade opéré (métastases métachrones) est réalisable dans 25% des cas environ en fonction de critères anatomiques, techniques et carcinologiques. Cette chirurgie lorsqu'elle est réalisable permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30% contre 6 à 7% chez les malades non opérés.

#### **IV.1.2- Chimiothérapie**

La chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique destinée à tuer les cellules cancéreuses. Ce traitement, quand il est efficace, peut éliminer les métastases ou empêcher leur apparition et/ou rétrécir les tumeurs ou ralentir leur croissance. La chimiothérapie est généralement un traitement adjuvant effectué en plus de l'opération chirurgicale pour augmenter les chances de succès. Parfois aussi, le traitement est palliatif quand la chirurgie est impossible, où permet de diminuer la taille de la tumeur avant l'opération (néo-adjuvant) [15].

##### **IV.1.2.1- Chimiothérapie adjuvante**

Il a été démontré que la chimiothérapie adjuvante prévient les récurrences et augmente le taux de survie et sans chimiothérapie adjuvante, le taux de survie à 5 ans malade avec des tumeurs stade III était de 20 à 45% [10,38].

Les drogues les plus utilisées sont :

Le 5 – fluorouracile (5FU), c'est le médicament de référence en oncologie intestinale. L'oxaliplatine (LOHP) est synergique du 5FU, c'est une drogue majeure dans le traitement du cancer du côlon. Au stade métastatique, il est utilisé associé au 5FU (protocole FOLFOX) et parfois avec l'Avastin (FOLFOX-Avestin). L'association FOLFOX-Avestin est plus efficace que le FOLFOX seul. En situation adjuvante, après une chirurgie d'exérèse complète, le FOLFOX4 pendant 6 mois est plus efficace qu'une chimiothérapie à base de 5FU (LV5FU2 ou FUFOL).

Les résultats actualisés en 2007 montrent [92] :

Six ans après la chirurgie pour un cancer du côlon de stade III, 73% des patients traités par FOLFOX4 sont en vie contre 68,6% des patients traités par LV5FU2. En revanche, il n'y a pas d'avantage pour les patients traités pour un cancer de stade II.

Cinq ans après la chirurgie, chez les patients traités pour un cancer du côlon de stade III au stade II (avec des facteurs de mauvais pronostic) le taux de rechute est plus faible avec le FOLFOX qu'avec le LV5FU2.

Irinotécan® (CPT-11) peut avoir des effets secondaires graves, diarrhée sévère notamment.

Cetuximab (Erbix®) est un anticorps monoclonal. Il améliore significativement le pronostic de certains cancers du côlon, même si le gain reste toutefois faible (quelques mois) [15,61].

#### **IV.1.2.2- Chimiothérapie palliative**

En cas des métastases hépatiques d'emblées, l'exérèse chirurgicale colique est indiquée si la tumeur est sténosante ou responsable d'hémorragie digestive.

Dans les autres cas, on envisagera une chimiothérapie première sans réséquer le côlon. Le traitement palliatif des cancers métastatiques par chimiothérapie entraîne des réponses (réduction de la masse tumorale de plus de 50%) dans environ 50% des cas et allonge la survie. La qualité de la vie est aussi améliorée sous chimiothérapie palliative efficace. En cas d'échec d'une première chimiothérapie, il est habituel de prescrire des traitements de deuxième voire troisième ligne si l'état général des patients reste satisfaisant. Grâce aux progrès de la chimiothérapie, la médiane de survie (50% des malades vivants) des cancers du côlon métastatiques est de l'ordre de 21 mois. Le produit de référence reste le 5-fluoro-uracile. Il peut être administré en cures continues 21 jours, délivré par une pompe portable, ou par cures discontinues selon divers protocoles, ceux de référence comportant l'association 5-fluoro-uracile et acide folique [10,38].

#### **IV.1.2.3- Radiothérapie**

La radiothérapie peut-être associée à une chimiothérapie qui sensibilise la tumeur à l'effet létal des rayons. En radiothérapie externe, on utilise un gros appareil qui permet de diriger un faisceau de rayons vers l'endroit précis de la tumeur. Le rayonnement endommage toutes les cellules qui se trouvent dans la trajectoire du faisceau (les cellules normales comme les cellules cancéreuses). La radiothérapie peut-être utilisée pour traiter aussi bien les tumeurs du côlon que celle du rectum, mais son utilisation est plus rependue dans les cas de cancer du rectum. La radiothérapie est parfois administrée après une intervention chirurgicale pour réduire le risque de récurrence du cancer.

Les effets secondaires de radiothérapie sont habituellement légers. Ils diffèrent selon la partie du corps qui est traitée [2,15].

#### **IV.1.2.4- Thérapie biologique**

De nouvelles thérapies biologiques prometteuses sont actuellement utilisées comme traitement du cancer colorectal à certains stades. L'immunothérapie est encore expérimentalement en cours d'évaluation, son efficacité est cependant indiscutable. La thérapie biologique est un traitement qui met à profit l'action du système immunitaire pour combattre le cancer ou atténuer les effets secondaires d'autres traitements contre le cancer. Des substances ou des médicaments produisent naturellement par l'organisme permettant de renforcer la capacité du système immunitaire à combattre la maladie. Certains médicaments biologiques peuvent cibler des cellules spécifiques sans endommager les cellules saines. Les effets secondaires possibles de la thérapie biologique incluent notamment une irritation ou une enflure au site d'injection du médicament, des symptômes semblables à ceux de la grippe ou une baisse de la tension artérielle [2,93].

#### **IV.2- Pronostic**

Le pronostic est une prévision d'évolution d'une maladie basée sur l'expérience du médecin et un bilan de la situation du malade, c'est un critère précieux pour établir un traitement adapté au malade. Il est meilleur chez la femme que chez l'homme et chez les sujets de moins de 50 ans [6].

Le pronostic est équivalent quelque soit la localisation du cancer sur le côlon droit, le côlon gauche et la partie haute du rectum, alors que les cancers bas situés du rectum seraient plus graves, en fait, le pronostic semble dépend surtout des caractères anatomopathologiques de la tumeur, il dépend du degré de pénétration intra pariétale de la tumeur et de l'existence ou non d'un envahissement ganglionnaire qui sont à la base de la classification de Dukes. Il dépend encore du nombre des ganglions envahis, de l'existence ou non d'un envahissement veineux et de degré de différenciation cellulaire. L'étude de la quantité d'ADN par cellule tumorale serait également un bon facteur de pronostic [6].

Globalement, le taux de survie à 5 ans est de 35% dans les séries de population, les résultats sont un peu meilleurs dans les séries hospitalières dans le recrutement est souvent sélectionné. Chez les malades opérés, le principal facteur de pronostic est l'extension du cancer au moment du diagnostic. Pour un sujet atteint d'un cancer limité à la paroi (ne dépassant pas la musculature, appelé aussi Dukes), le taux de survie à 5 ans est de 75% comparable à celui d'une population de même âge (ce qui veut dire que diagnostiqué à cet âge, le cancer ne réduit pas l'espérance de vie) mais lorsque la séreuse est envahie (Dukes B), le taux de survie à 5 ans devient de 55% et lorsqu'il existe des métastases ganglionnaire (Dukes D) 35%. Dans une population, seulement 15 % du cancer colique sont diagnostiqués au stade A de Dukes [6].

Contrairement, si le malade ne peut-être opéré, l'aggravation rapide est la règle. L'état général se dégrade progressivement et l'évolution est grevée par des complications liées au cancer (occlusion, perforation, hémorragie) ; et l'envahissement locorégional ou des métastases viscérales (surtout hépatique, péritonéales et pulmonaires) [11].

**Tableau 7 : Pronostic en fonction du stade de Dukes dans une série personnelle de 689 malades opérés d'un cancer colique unique [94]**

Stades	Nombre de cas	Survie à 5 ans
A	121	110
B	315	247
C	171	97
D	92	5
	699	459

#### **IV.3- Surveillance des opérés**

Après exérèse curative, tous les malades, sauf ceux qui sont très âgés, doivent être soumis à une surveillance rigoureuse. Celle-ci a un double but : d'une part dépister précocement et traiter d'éventuelles récidives et/ou métastases, d'autre part dépister et enlever d'éventuel polypes colorectaux récidives pour éviter un cancer colorectal métachrone. Elle est indiquée en raison du risque de récurrence (30 à 50%) et de la méconnaissance possible lors du premier examen d'une lésion synchrone de petite taille [6,42].

L'examen clinique, la coloscopie, l'échographie hépatique et le dosage des marqueurs tumoraux sont les principaux éléments de surveillance. Les marqueurs devraient théoriquement être dosés tous les mois ou les 2 mois, les échographies hépatiques répétées tous les 6 mois de même que les clichés pulmonaires, ces contrôles systématiques répétés permettent de déceler certaines récidives et/ou métastases à un stade où elles sont encore accessibles à l'exérèse chirurgicale avec des chances de guérison [95].

La coloscopie de contrôle doit être au bout de 3 ans si la taille d'adénome est supérieure à 1cm, présence d'un contingent villositaire et la présence de plus de 3 adénomes car le risque de récidives locorégionales et/ou métastatiques est surtout élevé pendant cette période [6,10].

Après résection endoscopique complète d'un adénome dégénéré, un contrôle est souhaitable 3 mois plus tard (avec biopsies sur le site de résection), en plus, si la coloscopie réalisée en raison d'un facteur de risque familial, s'est avérée normale elle doit être répétée tous les 5 ans [42].

En cas d'adénome sessile, d'adénome de plus de 2cm ou d'adénomes multiples, une ou plusieurs coloscopies peuvent être nécessaires pour s'assurer que tout tissu adénomateux a été retiré. Par ailleurs, la surveillance des polypes adénomateux doit être interrompue quand il paraît improbable qu'elle prolonge l'espérance de vie ; en pratique sauf cas particulier, après 75 ans en plus, les polypes inflammatoires n'indiquent pas une surveillance coloscopique particulière au cours des maladies inflammatoires du côlon et il n'y a pas lieu d'effectuer une surveillance coloscopique en cas de polypes hyperplasiques [10].

#### **IV.4- Prévention**

Au cours de la prévention, il y a certains facteurs protecteurs qu'on peut utiliser pour éviter l'apparition d'un cancer colorectal, parmi ces facteurs :

##### **IV.4.1- L'acide acétylsalicylique**

L'Association médicale du Canada indique que la prise d'un comprimé par jour d'acide acétylsalicylique (Aspirine®) pourrait conférer une certaine protection. Les données épidémiologiques révèlent que les personnes prenant souvent de l'aspirine sont moins atteintes de cancer colorectal. L'acide salicylique est la composante active de l'aspirine et se trouve dans un certain nombre de fruits, légumes et autres plantes [96].

##### **IV.4.2- Calcium**

Il se pourrait que la prise de suppléments de calcium soit bénéfique aux personnes souffrant de polypes. C'est du moins ce que suggèrent deux essais cliniques contrôlés et randomisés portant en tout sur 884 sujets, suivis durant 12 à 48 mois [97,98]. Toutefois, des études épidémiologiques ont donné des résultats contradictoires [99,100]. Par ailleurs, il semble que les personnes à risque dont l'alimentation contient déjà un apport suffisant en calcium n'obtiendraient aucun bénéfice à prendre ces suppléments [101].

Il semble que l'organisme ne puisse absorber plus de 500 mg de calcium à la fois. Par conséquent, on recommande de prendre les suppléments par doses de 500 mg, deux ou trois fois.

#### **IV.4.3- Acide folique (vitamine B9)**

Les résultats de deux études épidémiologiques indiquent qu'une supplémentation prolongée en multivitamines renfermant de l'acide folique est associée à un risque moindre de cancer du côlon chez les femmes [102,103]. Une méta analyse publiée en 2005 s'est penchée sur sept études de cohorte et neuf études cas contrôle : les auteurs ont conclu que le folate, sous forme alimentaire, pouvait avoir un léger effet protecteur contre le cancer du côlon [104].

#### **IV.4.4- Huile d'olive**

Certaines données portent à croire que les personnes dont l'alimentation est élevée en huile d'olive ont moins de risque de développer un cancer colorectal [105]. L'huile d'olive semble également contribuer à réduire les modifications aux muqueuses colorectales et la formation de polypes, deux facteurs qui jouent un rôle dans le développement du cancer colorectal [13].

En matière de santé publique, la méthode la plus efficace pour éviter l'apparition d'un cancer colorectal est la prévention primaire [47]. La correction des habitudes alimentaire (plus de légumes de fruites et de fibres, moins de viandes rouges et moins de graisse) aurait une influence importante sur l'apparition des cancers colorectaux [106]. Environ 30 à 40% des cancers colorectaux pourraient en effet être prévenus par une alimentation adéquate, en plus la consommation des poissons aurait aussi un effet protecteur. L'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) qui a étudié les associations possibles entre la consommation des viandes rouges, les volailles, poissons et le risque des cancers colorectaux, a montré que ce risque était de 31% inférieur chez les personnes qui ont la consommation la plus élevée de poisson par rapport aux sujets qui consomment le moins [107].

Il se pourrait que la prise quotidienne de 2 à 3 grammes de carbonate de calcium soit bénéfique aux personnes souffrant de polypes au côlon, le calcium est capable de normaliser la prolifération de la muqueuse colique précancéreuse en bloquant l'effet irritant des acides biliaires, par ailleurs, l'activité physique [108,109] ; et la prise d'un comprimé par jour d'acide acétylsalicylique (aspirine) [110], et des suppléments d'acide folique peuvent aider à prévenir les cancers colorectaux, quand ils sont pris sur plusieurs années [111]. La mortalité et l'incidence par cancer colorectal peuvent être réduites grâce à la prévention secondaire qui consiste à détecter la maladie à un stade précoce qui n'est pas encore métastasé [106] ; l'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenue par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal [110].

La majorité des cancers du côlon et du rectum pourrait être évités par une surveillance accrue, la plupart des cancers colorectaux naissent dans des polypes (ou adénomes), ces lésions peuvent être détectées et enlevées lors d'une coloscopie. Des études montrent que cette procédure pourrait diminuer de 80% le risque de mort par cancer intestinal si on commençait les examens vers 45 ans, puis tous les 5 à 10 ans et probablement aussi, la prise orale des produits de chimioprévention [12,15].

# *Conclusion*

**Conclusion**

Le cancer colorectal est une cause importante de douleur, de souffrance et de mort, c'est une maladie fréquente qui représente près de 15% de l'ensemble des cancers.

Le mécanisme de base dans tous les cancers est la mutation soit dans les cellules germinales, soit beaucoup plus fréquemment dans les cellules somatiques. Précisément dans le cancer colorectal, une série de changement génétique qui a lieu au cours de développement de cancer tel que le cancer du côlon lorsqu'il évolue depuis un phénotype normal au stade d'adénome jusqu'au stade de carcinome métastatique. Bien que les cancers précoces soient accessibles à l'exérèse chirurgicale, la plupart sont décelés à un stade tardif pour lequel il n'existe pas de traitement satisfaisant, malgré une amélioration récente de pronostic de cette maladie lié à une meilleure prise en charge globale passant par un diagnostic plus précoce, une chirurgie et des mesures réanimatrices de qualité et de développement de chimiothérapies plus efficaces. La survie globale, tous stades confondus, reste aux alentours de 50% à 5 ans. Par ailleurs, la classification TNM, seul facteur pronostic validé dans les cancers colorectaux, a montré ses limites [112].

Le dépistage des lésions tumorales recto-coliques se facilite par les améliorations techniques grâce auxquelles une endoscopie par fibre optique est à la fois moins inconfortable pour le sujet, explore la muqueuse colique, bien au delà du sigmoïde et réalise dans le même temps la polypectomie, traitement radical des polypes pédiculés lorsque le contrôle histologique ne met en évidence aucun foyer invasif ; à l'inverse, la présence de petits foyers carcinomateux invasifs sur la pièce de résection endoscopique est associée à un risque de récurrence ou de métastase ganglionnaire dans 10% des cas [14]. Selon les spécialistes, une vision préventive à long terme et plus rentable qui est basée sur la correction de hygiène de vie comprenant l'augmentation de la consommation de légumes, la réduction globale des apports caloriques et les graisses jointe à une activité physique régulière.

A l'avenir les progrès de la technologie, de l'endoscopie et de biologie moléculaire devraient permettre des dépistages et des traitements plus efficaces, tout en restants tolérables pour les patients ainsi que sur le plan du coût et une étroite collaboration entre cliniciens, chercheurs fundamentalistes et les épidémiologistes est indispensable.



# **Glossaire**

## GLOSSAIRE

**Adduite de l'ADN :**

En génétique, il s'agit du produit de la réaction entre un produit chimique et ADN

**Allèle :**

Une version d'un gène occupant un locus donné

**Anastomose :**

Microchirurgie, technique chirurgicale ayant recours à des instruments très fins pour opérer sous microscope opératoire.

**Biopsie :**

Processus consistant à prélever et à examiner au microscope un tissu afin d'établir le diagnostic d'une maladie.

**Boudin noir :**

Il est l'une des plus anciennes charcuteries (l'ensemble des préparations alimentaires principalement à base de viande de porc crue ou cuite et souvent de sel comme agent de conservation) connues.

**Carcinome :**

Tumeur maligne développée au dépend des tissus épithéliaux. Les carcinomes représentent environ 80% des cancers.

**Cholécystectomie :**

Ablation de la vésicule biliaire.

**Coelioscopie :**

Technique d'exploration consistant à introduire à travers la paroi de l'abdomen un endoscope (tube muni d'un système optique).

**Colite :**

Inflammation aigue ou chronique du côlon.

**Colloïde :**

Substance semblable à de la colle ou à de la gélatine et qui ne cristallise pas.

**Colostomie :**

Abouchement chirurgical du côlon à la peau, constituant un anus artificiel, temporaire ou définitif.

**Dysplasie :**

Anomalie du développement d'un organe ou d'un tissu entraînant des lésions et un trouble de fonction, sont considérées comme des états précancéreux.

**Eiomyosarcome :**

Tumeur maligne rare développer à partir des muscles lisses apparaisse essentiellement sur le tube digestif, surtout sur estomac, l'intestin grêle et rarement sur le côlon.

**Harmatome :**

Tumeur bénigne qui est très rare.

**Hémicolectomie :**

Ablation chirurgicale de la partie droite ou gauche du côlon.

**Hyperplasie :**

Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

**Ischémie :**

Diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans une région plus au moins étendue d'un organe ou d'un tissu.

**Lésions :**

En pathologie ; dommage organique ou physiologique (Affectant un organe ou une partie du squelette).

**Lymphome :**

Prolifération maligne prenant naissance dans le tissu lymphoïde et en particulière, dans les ganglions lymphatiques, ce terme et de plus en plus utilise à la place de « lymphome malin ».

**Maladie de Crhon :**

Maladie inflammatoire chronique de l'appareil digestif. Elle touche surtout des personnes jeunes, entre vingt et quarante ans.

**Maladie Peutz-jeghers :**

Maladie héréditaire associant une polypose digestive (présence de multiples polypes sur le tube digestif) et une lentiginose de la peau et des muqueuses)

**Mésentère :**

Repli du péritoine reliant le jéjun et l'iléon (portions de l'intestin grêle) à la paroi postérieure de l'abdomen. Le mésentère est une membrane séreuse plissée.

**Métastase :**

Migration par voie sanguine ou lymphatique de produits pathologique « bactérie virus, parasite, cellules cancéreuse » issus d'une lésion initial.

**Microsatellite :**

Succession de motif (très court séquences) d'ADN chromosomique, répétés à l'identique et composés chacun de deux à cinq bases.

**Mucinose :**

Toute affection caractérisée par l'accumulation dans la peau de mucine ; substance gélatineuse provenant des sécrétions des glandes muqueuse.

**Néoplasique :**

Tissu nouvellement formé d'une tumeur bénigne ou maligne.

**Occlusion intestinale :**

Obstruction partielle ou totale de l'intestin grêle ou du côlon.

**Ostéome :**

Tumeur bénigne constituée de tissu osseux adulte, affectant une structure anatomique, osseuse ou non.

**Papillaire :**

Petite saillie située à la surface de certaine tissue « papille »

**Pédicule :**

Structure allongée et fine reliant une structure anatomique ; le pédicule d'une tumeur est une portion rétrécie (une sorte de « pied ») qui la rattache à la peau ou à une muqueuse. Les tumeurs dépourvues de pédicule sont dites sessiles.

**Péritoine :**

Membrane séreuse tapissant les parois de l'abdomen (péritoine pariétal) et la surface des viscères digestifs qu'il contient (péritoine viscéral). Le péritoine recouvre complètement le tube digestif et les organes adjacents.

**Résection :**

Ablation chirurgicale, par chirurgie conventionnelle ou par voie endoscopique d'un fragment d'organe ou de tissu.

**Saprophyte :**

(Du grec sapos, « pourri », et phuton, « plante »), mode de nutrition fondé sur l'absorption de matières organiques mortes, en décomposition ou inertes (fluides corporels, excréments).

**Sessile :**

Une tumeur sessile s'oppose à une tumeur pédiculée, c'est à dire rattachée à son support une structure allongée et fine (une sorte de pied).

**Sigmoïdectomie :**

Ablation chirurgicale du sigmoïde (dernière partie du côlon))

**Sporadique :**

En génétique médicale, une maladie cause par une néo mutation.

**Sténosant :**

Rétrécissement pathologique du calibre d'un organe de la digestion, elle peut être la conséquence d'un cancer.

**Symbiotique :**

Symbiose (du grec sun, « avec », et bios, « vie »), en biologie, relation entre deux ou plusieurs êtres vivants d'espèces différentes, bénéfique à chacun des partenaires.

**Tumeur bénigne :**

Les tumeurs bénignes sont bien différenciées, grossissent peu, évoluent lentement, envahissent peu ou pas les tissus voisins. Une tumeur histologiquement bénigne peut avoir une évolution grave si elle altère le fonctionnement d'un organe, si elle est diagnostiquée tardivement ou si sa situation rend l'ablation chirurgicale difficile.

**Tumeur maligne :**

En général, est peu différenciée, grossisse beaucoup, évolue plus rapidement. La propriété la plus importante d'une tumeur maligne est sa capacité, d'une part, à envahir les tissus proches ; d'autre part, à se disséminer dans les organes éloignés.

# *Bibliographie*

1. Pierre O., Christian M.. Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires. Editions de Boeck Université. (2005) page 3.
2. Mary McB. Cancer colorectal. Societe canadienne du cancer. Avril 2008.
3. Djamila K. EL-WATAN. Le quotidien indépendant.12 mars 2006.
4. Jean- Marie A. Traitements actuels des cancers. Medsi, Médecine et sciences Internationales, Paris. (1987) ; 136 :201-206.
5. Christenes J. Grosse and microscopic anatomy of the large intestin, In: the large intestin physiology, pathology and disease. SF (1991) Philips JH., Pemperton, RG Shorter eds (New York. Raven Press): 13-55.
6. Michel M. Gastro-Enterologie. BERTI Editions. (1994) ; 703 :121-128,579-595.
7. Marie M, David K. Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe. Elsevier Masson SAS. (2006) 313 : 223-235.
8. Anne T.B., Flemontet et al. Semaine National Contre le Cancer Colorectal ; BICETRE. 30 Mai 2008.
9. Larsson SC., Rafler J., Holmberg L., Bergkvist L. and Wolk A. Read meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum : the Swedish Mammagraphy cohort. (2005) Int J cancer 113(5):829-34.
11. J. Faivre. Hépatogastro-entérologie. Media Sud, Edition Diffusion. (2002), 310 :185-198.
12. J. Favie, M.Gignoux et al. Tumeurs colorectales. Doin édition, Paris. (1995) ; 207 :9,63-72,83-90.
13. Robert D, Lucie D, Marie-Michèle M et Paul L, M.D.. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (L'International Agency for Research on Cancer (IARC) est membre de l'Organisation mondiale de la Santé.PASSEPORTSANTÉ. avril 2008.
14. Allain D, Paul C. Prévention et diagnostic des cancers. (1 Flamarrion Médecine-sciences. (1989) ; 342 : 274-286.
15. Céréales K et al. Tumeur de l'appareil digestif : Maladie du côlon et du rectum. Wikimidia Foundation (Etats-Unis). Avril 2008 : 501© (3).
16. Turner F, Smith G, Sachse C, Lightfoot, Garner R C, Wolf C R, Forman D, Bishop D T and Barrett JH.. Vegetable and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. Int J Cancer (2004) 112(2): 259-64.

17. Larsson S C, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L and Wolk A.. Read meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum; the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* (2005) 113 (5): 829-34.
18. Butler L M, Sinha R, Milikan R C, Martin C F, Newman B, Gammon M D, Ammerman A S and Sandler R S. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population- based study. *Am J Epidemiol* (2003)157(5): 434-45.
19. Slattery M L, Potter J D, Ma K N, Caan BN, Leppert M and Samowitz W. Western diet, family history of colorectal cancer, NAT2, GSTM-1 and risk of colon cancer. *Cancer causes Control* (2000) 11(1):1-8.
20. Heavey P M, McKenna D and Rowland I R. Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. *Nutr cancer* (2004) 48 (2): 124-41.
21. Giovannucci E, and W C Willett. Dietary factors and risk of colon cancer. *Annals of Medecine* (1994). 26:443-452.
22. European Conference on Nutrition and Cancer 2001. Lyon, France, juin 2001. [http://www.iarc.fr/ENG/Press\\_Releases/archives/pr134a.html](http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/archives/pr134a.html)
23. Papas M A, Giovannucci E and Platz E A. Fiber from fruit and colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2004) 13(8):1267-70.
24. Jacobs E.J, Connell CJ, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and colorectal cancer mortality in a large American Cancer Society cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Jan;10(1):17-23.
25. Franceschi S, Favero A, et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer*, 72:56-61, 1997.
26. Klatsky AL, Armstrong A, and et al. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol*, 1988; 128:1007-15.
27. Giovannucci E, Stampfer MJ, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*, 1993 ; 85:875-84.
28. Zarchy TM, Ershoff D. Which clinical variables predict an abnormal double-contrast barium enema result? *Ann Intern Med*. 1991 Jan 15;114(2):137-41.
29. Ainsleigh HG. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality. *Prev Med*. 1993 Jan; 22(1):132-40. Review
30. Giovannucci E, Acherio A, Rimm EB et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*, 1995, 122:327-334.
31. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Physical activity, obesity, and risk of colorctal adenoma in women (United Stats). *Cancer Cause Control*, 1996, 7:253-263.



32. Slattery ML, Caan BJ, Potter JD et al. Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol*, 1997, 145:199-210.
33. Slattery ML, Edwards SL, MaKN et al. Physical activity and colon cancer: a public health perspective. *Ann Epidemiol*, 1997, 7:137-145.
34. Franceschi S, Favero A, et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer*, 72:56-61, 1997.
35. Denis L, Hépatogastro, Edition 2, Lamarre, (1990) ; 303: 106-115.
36. J.F.Bosset, P. Rouanet, Cancer colorectal, Polycopie National et Cancerologie, (Décembre 2005), 148(14).
37. Marsson BC., Sobin L.H., Grundmann E. et al, Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach, *J.Clin. Pathol.*, 1980, 33, 711-721.
38. André Q. Décision en gastro-entérologie et hépatologie, Edition wigot (juillet 1994), 257-281.
39. G. Bouvenot, B. Devulder, L. Guillevin, P. Queneau, A. Schaeffer, Pathologie Médicale, Gastro-entérologie hépatologie hémotologie, Masson, Paris, (1995) ; 544 :153-155.
40. Rolynda H .cancer colorectal 2007 NP 35 page.
41. Jean-claude R. Traité de Gastro-entérologie. Flammarion Médecine- sciences, (2000) ; 1054 :542-552.
42. Jean Marc D, Jean Paul Bernard. Gastro-entérologie 2, Initiatives santé, (1998) ; 308 :131-133.
43. Yves M. Petite Larousse du médecin. Larousse/ VUEF 2002 pour la présente impression, 340.
44. Claude N, Nicole G. Larousse Medical, Larousse- Bardas/ HER, (2000), 1203: 652.
45. Marc- André B. Laurence C. Hervé H. Jean- Luis M. Patricia P. Jérôme W. Guide pratique des maladies de tube digestif. Riri édition, France, Masson. (2001) ; 331 :201-209.
46. Bogomoletz W V. Bilan d'extension (Staging) anatomopathologique du cancer rectocolique. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 1989, 13,38-44.
48. Yang J J, Kang J S, Krauss R S. Ras signals to the cell cycle machinery via multiple pathways to induce anchorage-independent growth. *Mol Cell Biol* (1998); 18(5):2586-95

49. Erisman M D, Scott J K Watt, Astrin R A, S M. The c-myc protein is constitutively expressed at elevated levels in colorectal carcinoma cell lines. *Oncogene* 2 (1989); (4):367-78.
50. Dang C V. C-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol Cell Biol* (1999); 19(1):1-11.
51. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *Embo J* (1989); 8(6):1711-7.
52. Sparks A B, Morin P J, Vogelstein B, Kinzler K W. Mutational analysis of the APC/beta- catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* (1998); 58(6):1130-4.
53. Morin P J. beta- catenin signalling and cancer. *Bioessays* (1999); 21(12):1021-30.
54. Lodish, Berk, Matsudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zpurky, Darnell. *Biologie moléculaire de la cellule* (3). Edition de Boeck Université (2005).
55. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens, Spirio J, Robertson L, M et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66 (1991); (3):589-600.
56. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P, Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 253 (1991); (5020):669-9.
57. Zhang T., Gao Z., Ehrlich SM., Fields JZ., Boman BM.. Evidence that APC regulates surviving expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origine of colon cancer. (2001) *Cancer Res* 61 (24): 8664-7.
58. P. Laurent-Puing. Mutations du gène APC et instabilité chromosomique. (2001) *M/S n°8-9, vol 17*
59. Baker S J, Preisinger A C, Jessup J M, Paraskeva C, Markowitz S, J K willson, Hamilton S, and Vogelstien B. P53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res.* (1990); 50:7717-7722.
60. Kressner U, Inganas M, Byding S, Blikstad I, Pahlman L, Glimelius B, Lindmark G. Prognostic value of p53 genetic changes in colorectal cancer. *J Clin Oncol* (1999); 17(2):593-9.
61. Thompson CB.. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. (1995) *Science* 267 (5203): 1456-62.
62. Dela C. A Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 4, (2004); (10): 769-80.

63. Hisamuddin I M and Yqng V W.. Genetics of colorectal cancer. *MedGenMed* (2004); 6 (3):13.
64. Bishop DT, Thomas HJW. The genetics of colorectal cancer. *Cancer surv* 1990; 102:4346.
65. Nakamura Y, Lathrop M, Lerppert M et al. Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1988. 43/ 63-644.
66. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathologie, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome). *Int J Cancer Pred Oncol*, 1996, 69:38-43.
67. Vasen HFA, Wijien JT, Menko FH ET AL. Cancer risk in famiwith hereditary non polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 1996, 110:1020-1027.
68. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary non- polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:677-85.
69. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. Hereditary non- polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1991; 338:877.
70. Pascal A, Julien T, Christophe T. Akos- Encyclopedie pratique de medecine (4), Scientifique et médicales Elsevier SAS, (2001) ; 4-705 :4-522(1, 2,3).
71. Laso N M, J Latuente, S Mas, M Trias, C Ascaso, R Molina, A Ballesta, F Rodriguez and A Latuente. Glutathione S-transferase (GSTM and GSTT1) – dependent risk for colorectal cancer. *Anticancer Res* (2002); 22(6A):3399-403.
72. Heavey P M, McKenna D and Rowland I R. Colorectal cancer and risk of colon cancer. *Annals of Medicin.* (1994); 26:443-452.
73. Fearon E R, Cho K R, Nigro J M, Kern S, Simons E, Roppert J W, Hamilton J M, Preisinger R, Thomas AS, Kinzler G, KW et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Sciences* (1990); 247 (4938): 49-56.
74. Kinzler K W and Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. (1996) *Cell* 87(2):159-70.
75. Léon P, Gabriel V. Guide thérapeutique édition 2. Essais thérapeutiques et études cliniques, (2001) ; 1860 :502-507.
76. Michel B. Dépistage du cancer par le praticien. Masson, Paris, (1993) ; 136 :29-39.

77. Carlsson U, Ekelund G, Eriksson R, Fork T, Janzon L, Leandroer L, Lindstrom C, Trell E. Evaluation of possibilities for mass screening for colorectal cancer with Hemoccult fecal blood test. *Dis Col Rect* 1986; 29:553-557.
78. Dubois G, Petit J, Marty J. Evaluation médicale de l'action de prévention du cancer colorectal par la recherche de sang dans les selles à l'aide du test Hémoccult. *Rev. Med. Ass. Mal* 1988 ; 4 :13-18.
79. Farrands PA, Griffiths RL, Britton DC. The Frome experiment. Value of screening for colorectal cancer. *Lancet* 1981; i: 1231-1232.
80. Hardcastle JD, Armitage MC, Chamberlain J, Amar SS, James TD, Balfour TW. Faecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer* 1986; 58:397-403.
81. Kewenter J, Bjork S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27700 subjects. *Cancer* 1988; 62:645-651.
82. Kronborg J, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J. Gastroenterologie* 1989; 241: 599-606.
83. Lallemand RC, Vakil PA, Pearson P, Box V. Screening for asymptomatic bowel cancer in general practice. *Brit Med.J.* 1984; 288:31-33.
84. Million R, Howarth J, Turnberg E, Turnberg L.A. Faecal occult blood testing for colorectal cancer in general practice. *Pratitioner* 1982; 288:659-663.
85. Nichols S, Koch E, Lallemand R.C., Heald R.J. Izzard L., Machin D., Muller M.A. Randomised trial of compliance with screening for colorectal cancer. *Brit. Med. J.* 1986; 293:107-110.
86. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343:169-174.
87. Williams C.B. Macrae F.A.; Bartam C.I. A prospective study of diagnostic methods in adenomas follow-up. *Endoscopy* 1982, 14, 74-78.
88. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*2000; 119:837-853.
89. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierccall WE et al. Colorectal cancer screening by deletion of altered human DNA in the stool: feasibility of a multitarget assay panet. *Gastroenterology* 2000; 119:1219-1227.
91. Conférence de consensus, Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Recommendation du jury. *Gastroentérol Clin Biol* 1998; 22 (suppl); S275-S288, S289-S295.

92. Margaget W. roderich R. Meignes. Huntington F. Willard, génétique médicale (thompson & thompson) 5<sup>e</sup>édition). Medecin-sciences Flammarion copyright 1991 dy WB. Saunders compagny philadelphia pennsylvania. USA. NP: 495.
93. Jean Luc V. Manuel de médecine chirurgie psychiatre, édition Lamarre, (1999) ; 384 :272-273.
94. Morceaux J., Catala M.. Carcinoma of colon. Long-term survival and prognosis after surgical treatment in a series of 798 patients, World Journal of Surgy, (1987), 11, 804-809.
95. Adloff M, Arnaud J P, Ollier J C, Schloegel M, Peut –on améliorer le pronostic des malades opérés d'un cancer du côlon ou du rectum par une surveillance régulière. Étude prospective portant sur 909 patients. Chirurgie, 1989, 115,228-237.
96. Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. QJM. 2001 Aug; 94(8):445-8. Review
97. Baron JA, Beach M, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med. 1999; 340: 101-107.
98. Rozen P., Lubin F., et al. Calcium supplements interact sinificantly with long-term Diet while suppressing rectal epithelial proliferation of adenoma patients. Cancer 2001 Feb 15 ; 91(4): 833-40.
99. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997 Oct ;6(10) :769-74.
100. Lubin F, et al. Calcium 42. Kearney J, Giovannucci E, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiol. 1996 ;143 : 907-917.
101. Holt PR, Atillasoy EO, et al. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Sep 23-30 ; 280(12):1074-9.
102. Fuchs CS, Willett WC, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Mar; 11(3):227-34
103. Giovannucci E, Stampfer MJ, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med. 1998 Oct 1; 129(7):517-24.
104. Sanjoaquin MA, Allen N, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. Int J Cancer. 2005 Feb 20; 113(5):825-8.

- 105.** Stoneham M, Goldacre M, et al. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* 2000 ; 54:756-60.
- 106.** Newcomb P A, Norfleet R G, Storer B E, Surawicz T S, Marcus P M. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*; (1992); 84:1572-1575.
- 107.** Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir Met al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*; (2005); 97(12):906-916.
- 108.** Slattery M L, Potter J D. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction, *Med Sci Sports EXERC*; (2002); 34(6):913-9.
- 109.** Thume I, Furberg A S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sic Sports Exerc.* (2001) Jun; 33(6Suppl) : S530-50;discussionS609610. Review.
- 110.** Paterson J R, Lawrence J R. Salicylic acide a link between aspirin, diet and The prevention of colorectal cancer. (2001) *QJM.* Aug; 94(8):445-8.Review.
- 111.** Fuchs C S, Willett W C, Colditz G A, Hunter D J, Stamfer M J, Spiezer F E, Giovannucci E L, The influence of folat and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2002) Mar; 11(3):227-34.
- 112.** Astide L, Laurent-Puig P. *Hépto-Gastro.* Volume 12, Numéro 3, 169-79, Mai-Juin 226.

Présenté par : Khanouchi Amel  
Djerafa Khadidja  
Djabelkheir Samia

Dirigé par : M<sup>elle</sup> CHERBAL Asma  
Date de soutenance : 23 Juin 2008

## CANCER COLORECTAL

Nature du diplôme : Diplôme d'études supérieures en Biologie option Biochimie

### Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) constitue lui seul un réel problème de santé publique dans le monde, en raison de sa fréquence et de sa gravité. Les méthodes classiques de diagnostic sont actuellement trop importantes pour envisager un dépistage systématique à grande échelle. Il existe un réel besoin de nouveaux outils de diagnostics rapides, faciles, peu coûteux et efficaces pour le cancer du côlon. Les traitements habituels tels que la chirurgie, la chimiothérapie et radiothérapie restent inefficaces. Par ailleurs, la prévention active en pratiquant une hygiène de vie alimentaire et environnementale saine et le diagnostic précoce sont les meilleurs moyens de lutter contre cette pathologie

### Mots-clés :

Cancer colorectal, santé publique, diagnostique, traitements, prévention, pathologie.

### Abstract:

Because of their frequency and gravity, the colorectal cancer (CRC) represent a major problem of the public health in the world. At present, the classical methods of systematic diagnosis are too important. there is a real need for the development rapid, easy, inexpensive and effective methods of colon cancer diagnosis. The current treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are still inefficient. Besides, the active prevention by practising healthy dietary and environmental tradition and early diagnosis are the better means to fight this disease.

### Key-words:

Colorectal cancer, public health, diagnosis, treatments, prevention, disease.

### المخلص

سرطان الأمعاء الغليظة و المستقيم تشكل لوحدها مشكل صحي عويص في كل أرجاء العالم، وذلك بسبب كثرتها وخطورتها. إن الطرق الكلاسيكية للكشف تعتبر حاليا جد مهمة من اجل تشخيص نظامي ذو جودة عالية، و هناك حاجة ماسة لتطوير طرق جديدة، سريعة، سهلة، غير مكلفة و فعالة للكشف عن سرطان الأمعاء الغليظة. إن العلاجات المعتادة كالجراحة، العلاج الكيميائي و الإشعاعي تبقى غير فعالة. من جهة أخرى تبقى الوقاية بإتباع نمط حياة غذائي و محيطي صحي و التشخيص المبكر من أنجع الوسائل لتلافي هذا المرض.

### الكلمات المفتاحية:

سرطان الأمعاء الغليظة و المستقيم، صحي، تشخيص، علاجات، الوقاية، المرض.