

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université MOULOUD MAMMARI de Tizi-Ouzou**

**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques**

**Département de Biochimie – Microbiologie**



**Mémoire de fin d'études**  
**En vue de l'obtention du Diplôme du Master**  
**Option : Biochimie Appliquée**

**Thème :**

**Etude rétrospective et prospective du cancer colorectal en général et de la thérapie ciblée impliquée dans son traitement en particulier**

Réalisé par :

**ABES Fatiha**

**ADJAOUTI Zahia**

**BELAIDI Melissa**

**Soutenu le : 15-09-2015**

**Devant le jury :**

|  |                                |                     |                     |
|--|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| M <sup>me</sup> SALAH-TAZDAIT Rym      | Maitre de Conférences classe B | UMMTO               | <b>Présidente</b>   |
| M <sup>me</sup> MOULTI-MATI Farida     | Professeur                     | UMMTO               | <b>Promotrice</b>   |
| M <sup>r</sup> OUIKEN Abdenour         | Maitre-assistant en Oncologie  | C.H.U Mohamed Nedir | <b>Co-Promoteur</b> |
| M <sup>me</sup> ALMI-SEBANE Dalila     | Maitre-assistante classe A     | UMMTO               | <b>Examinatrice</b> |
| M <sup>me</sup> SENANI-OULARBI Nassima | Maitre-assistante classe A     | UMMTO               | <b>Examinatrice</b> |

**Année universitaire 2014-2015**

## *Remerciements*

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre encadreur de mémoire le Professeur MATI Farida. Nous la remercions de nous avoir encadrées, orientées, aidées et conseillées.*

*Le Professeur MATI a toujours eu une volonté de faire de son mieux pour aider tous les candidats. Sa gentillesse et sa patience ont été précieuses pour nous et sont bien au-delà des limites de la description; par conséquent, nous lui serons toujours reconnaissantes.*

*Nous remercions vivement D<sup>r</sup> OUIKEN Abdenour pour sa gentillesse, ses encouragements continus, pour ses précieux conseils et son assistance dans l'étude de cette thématique.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement M<sup>me</sup> TAZDAIT Rym de nous faire l'honneur d'être la présidente de notre jury ainsi que M<sup>me</sup> SENANI et M<sup>me</sup> ALMI d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Un grand merci pour tout le corps enseignant du département des sciences Biologiques et des sciences Agronomiques notamment au chef du département de Biochimie-Microbiologie, BARIZ Karim qui se consacre à mettre de l'ordre dans le département et à pousser les étudiants à se surpasser dans leurs études. Nous sommes très reconnaissantes envers les Biologistes et infirmières du service d'Oncologie et celles du service d'anatomie et pathologie des cellules de nous avoir apportées leur aide et leur soutien dans notre travail expérimental.*

*Pour tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés, nous vous remercions tous.*

*Enfin, le premier et le dernier, nous remercions le Dieu tout puissant.*

## *Dédicaces*

*Grace a dieu tout puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour notre réussite et la volonté pour mener a bien ce modeste travail qu'on dédie :*

*Aux personnes les plus chères a nos cœurs et qui ont attendu avec patience les fruits de leur bonne éducation, à nos chers parents.*

*A nos chers frères et sœurs qu'on admire tant pour leurs parcours de formation que pour leurs réussites professionnelles qui nous ont soutenus et encouragés.*

*A tous nos amis (es) qui ont toujours été là pour nous soutenir et nous booster à aller de l'avant*

*A tous ceux qu'on aime et qui nous aime et à tous ceux qui ont l'amour d'apprendre.*

**Résumé :**

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète, en raison de sa fréquence (1,9 millions de nouveaux cas) et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés avec 14cas/100000 habitants chez l'homme et 13,8 cas/100000 habitants chez la femme. Cette pathologie a une particularité d'être précédé pendant de nombreuses années par une tumeur bénigne ; l'adénome qui constitue une lésion précancéreuse et une excroissance de la paroi intestinale. Plusieurs facteurs jouent un rôle important dans le développement du CCR à savoir l'âge, le sexe et l'environnement.

Plusieurs traitements sont mis au point pour diminuer le risque de mortalité par CCR et pouvoir hausser la survie globale, on distingue ainsi la chimiothérapie et la thérapie ciblée sur laquelle notre étude a été portée au niveau du C.H.U Mohamed Nedir sur un échantillon de 30 patients présentant un CCR afin de constater son efficacité dans l'amélioration de la qualité de vie et d'augmenter l'espérance de vie des patients.

Les résultats de notre étude reposent sur plusieurs paramètres, qui nous ont permis de révéler un âge moyen de 60 ans avec une légère prédominance masculine. Il y a autant de patients atteints du cancer du côlon et du rectum avec une abondance de l'adénocarcinome de type histologique bien différencié, ainsi leur survie sans progression est de 18,8 mois et leur survie globale est de 22,1 mois.

**Les mots clés :** cancer colorectal, adénome, thérapie ciblée, adénocarcinome, survie sans progression, survie globale.

**Abstract:**

Colorectal cancer is a major public health problem in the rich countries of the planet because of its frequency (1.9 million new cases) and especially because of its severity. In Algeria, the incidence of this cancer remains low compared to developed countries with 14cas/ 100,000 populations in men and 13.8 cases / 100,000 populations among women. This disease has a characteristic to be preceded for many years by a benign tumor adenoma which is a precancerous lesion and an outgrowth of the intestinal wall. Several factors play an important role in the development of colorectal cancer namely age, gender and the environment.

Several treatments are developed to reduce the risk of colorectal cancer mortality and to increase overall survival, thus distinguishes chemotherapy and targeted therapy on which our study was carried at the CHU Mohamed Nedir on a sample of 30 patients with colorectal cancer for to see its effectiveness in improving the quality of life and increase life expectancy of patients.

The results of our study are based on several parameters, which allowed us to reveal an average age of 60 years with a slight male predominance. There are many patients with colon and rectal cancer with an abundance of well-differentiated adenocarcinoma histology, and progression-free survival of 18.8 months and overall survival was 22.1 months.

**Keywords:** colorectal cancer, adenoma, targeted therapy, adenocarcinoma, progression-free survival, overall survival.

## Sommaire

|   | <b>Pages</b> |
|---|--------------|
| Résumé  |              |
| Sommaire  |              |
| Liste des abréviations  |              |
| Liste des figures   |              |
| Liste des tableaux  |              |
| Introduction.....   | 01           |
| I-Synthèse bibliographique  |              |
| 1-1-Données épidémiologiques.....   | 02           |
| 1-1-1-L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans le monde..... | 02           |
| 1-1-2- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux en Algérie.....   | 02           |
| 1-1-3- Fréquence des cancers colorectaux.....                               | 03           |
| 1-1-4-L'âge et le sexe.....   | 03           |
| 1-2-Détermination des groupes à risque.....                                 | 04           |
| 1-3-Les facteurs alimentaires.....  | 05           |
| 1-4-Rappels anatomiques.....  | 06           |
| 1-4-1-Le côlon.....   | 06           |
| 1-4-2-Le méso rectum.....   | 08           |
| 1-4-3-Le rectum.....  | 08           |
| 1-5-Le cancer.....  | 09           |
| 1-5-1-Définition du cancer.....   | 09           |
| 1-6-Le cancer colorectal.....   | 09           |
| 1-6-1-Définition du cancer colorectal.....                                  | 09           |
| 1-6-2-Carcinogenèse colorectale.....  | 10           |
| 1-6-3-Mécanismes moléculaires.....  | 11           |
| 1-7-Classification du cancer colorectal.....                                | 11           |
| 1-8-Diagnostic.....   | 12           |
| 1-8-1-Examens cliniques.....  | 12           |
| 1-8-2-Examens complémentaires.....  | 13           |
| 1-9-Les marqueurs tumoraux.....   | 13           |
| 1-10-Stades et grades du cancer colorectal.....                             | 14           |
| 1-11- Principes du traitement.....  | 16           |
| 1-11-1-La chirurgie.....  | 16           |

|  |    |
|--|----|
| 1-11-2-Chimiothérapie.....                                 | 16 |
| 1-11-3-Radiothérapie.....                                  | 17 |
| 1-11-4-Thérapie ciblée.....                                | 18 |
| 1-12-Dépistage.....  | 20 |
| 1-12-1-Dépistage dans la population générale.....          | 21 |
| 1-12-2-Dépistage dans les groupes a risque très élevé..... | 22 |
| 1-12-3-Dépistage dans les groupes à risque élevé.....      | 22 |
| II-stage pratique  |    |
| 2-Matériels et méthodes.....                               | 23 |
| 2-1-Description des lieux.....                             | 23 |
| 2-2-Matériel.....  | 25 |
| 2-3-Méthodes.....  | 26 |
| 3- Résultats et discussion.....                            | 30 |
| Conclusion et perspectives.....                            | 47 |
| Références bibliographiques.....                           | 48 |
| Glossaire  |    |

### **Liste des abréviations :**

ACE: Antigène Carcino- Embryonnaire

ADK: Adénocarcinome (abréviation autorisée par le Centre National (France) du Concours de l'Internat)

ADN: Acide désoxyribonucléique

APC: Polypose adénomateuse colique « Adenomatous Polyposis Coli »

CA: Antigène Carbohydate

CCR: Cancer colorectal

DCC: Suppression des carcinomes colorectaux « Deleted in Colorectal carcinoma »

EGFR: Récepteur du facteur de croissance endothélial (Receptor Endothelial Growth Factor)

GICA: Antigène Carbohydate gastro-intestinal (Gastro-intestinal Carbohydate Antigen)

HNPCC : Cancer colorectal héréditaire sans polypose (Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoma)

KRAS: Pro-oncogène (Kristen ras sarcoma viral oncogen homolog)

MT: Marqueurs tumoraux

PAF: Polypose Adénomateuse Familiale

RCH: Rectocolite hémorragique

SG: Survie globale

SSP: Survie sans progression

TAP: Antigène Tissulaire Polypeptidique

VEGF: Facteur de croissance endothélial vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

## Listes des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> : le côlon dans le tube digestif et ses différents segments.....  | 06 |
| <b>Figure 2</b> : Les différents segments du côlon.....   | 07 |
| <b>Figure 3</b> : Les différentes couches du côlon.....   | 08 |
| <b>Figure 4</b> : Les différentes couches de la paroi du rectum.....  | 09 |
| <b>Figure 5</b> : Etapes de la carcinogenèse colorectale.....   | 11 |
| <b>Figure 6</b> : Les stades du cancer colorectal.....  | 15 |
| <b>Figure 7</b> : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF.....  | 19 |
| <b>Figure 8</b> : EGFR et molécules thérapeutiques dans le cadre du CCR.....  | 20 |
| <b>Figure 9</b> : Réduction attendue par CCR en fonction du taux de participation au dépistage....  | 22 |
| <b>Figure 10</b> : Le site hospitalier du Sidi Belloua montrant les bâtiments abritant plusieurs services médicaux.....   | 23 |
| <b>Figure 11</b> : perfusion à partir de la chambre implantable.....  | 27 |
| <b>Figure 12</b> : Diagramme de la répartition du CCR en fonction de l'âge.....   | 30 |
| <b>Figure 13</b> : Diagramme de répartition du CCR en fonction du sexe.....   | 31 |
| <b>Figure 14</b> : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur colique.....   | 32 |
| <b>Figure 15</b> : Tumeur du caecum (flèches noires), associée à deux polypes de la muqueuse (flèches bleues). En bas, à un plus fort grossissement, la tumeur est ulcéreuse et infiltrante (en rouge)..... | 33 |
| <b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur rectale.....   | 33 |
| <b>Figure 17</b> : Aspect macroscopique d'un adénocarcinome du bas rectum.....  | 34 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 18:</b> Diagramme de la répartition des cas selon le degré de différenciation de la tumeur.....  | 35 |
| <b>Figure 19:</b> Diagramme de la répartition des patients en fonction du marqueur tumoral le CA19-9.....  | 36 |
| <b>Figure 20:</b> Diagramme de la répartition des patients en fonction du marqueur tumoral l'ACE.....  | 37 |
| <b>Figure 21:</b> Symptômes révélateurs du CCR.....  | 38 |
| <b>Figure 22 :</b> Histogramme représentant le type de K-Ras des patients.....   | 40 |
| <b>Figure 23:</b> Diagramme illustrant le délai du diagnostic de nos patients.....   | 41 |
| <b>Figure 24:</b> Observation au microscopique photonique des cellules coliques saines au grossissement $\times 400$ .....   | 44 |
| <b>Figure 25:</b> Observation au microscope photonique des cellules coliques tumorales au grossissement $\times 400$ .....   | 45 |
| <b>Figure 26:</b> Observation sous microscope photonique des différents degrés de différenciation des adénocarcinomes coliques au grossissement $\times 400$ ..... | 45 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau I</b> : Les principaux facteurs alimentaires liés au CCR.....  | 05 |
| <b>Tableau II</b> : Classification des différents stades de la tumeur.....  | 11 |
| <b>Tableau III</b> : Les principales caractéristiques des MT utilisés dans le CCR.....                                  | 13 |
| <b>Tableau IV</b> : Description des différents types de chimiothérapie.....   | 17 |
| <b>Tableau V</b> : Répartition des patients selon l'origine géographique.....   | 32 |
| <b>Tableau VI</b> : Effets indésirables de la thérapie ciblée.....  | 39 |
| <b>Tableau VII</b> : Etude de la survie sans progression et de la survie globale en fonction du traitement utilisé..... | 42 |

# Introduction

---

Au niveau mondial, 14,1 millions de nouveaux malades de cancer est déclaré chaque année et 8,2 millions de décès. 1,4 millions de cas enregistrés (soit 9,7%), le cancer colorectal (CCR) s'est classé au troisième rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués après le cancer du poumon (1.8 millions de cas, soit 13%) et celui du sein (1.7 millions de cas, soit 11.9%) (FERLAY et *al.*, 2013).

Les hommes sont pratiquement les plus touchés que les femmes (sex-ratio 1.5) avec une moyenne d'âge au diagnostic entre 65 et 70 ans. Les premiers cas de CCR apparaissent à partir de 25 ans et l'incidence augmente de manière quasi exceptionnelle jusqu'à l'âge de 75-80 ans puis se stabilise (BRAY et *al.*, 2013).

Le CCR se développe particulièrement sur des adénomes préexistants dont environ 50% ont une morphologie polyploïde après une période de latence de plusieurs années, ce qui les rend accessibles au dépistage et à la prévention secondaire (LA VECCHIA et *al.*, 2010).

Suite à sa fréquence et à sa gravité, les cliniciens comme les chercheurs et les autorités sanitaires lui portent un intérêt croissant.

Parmi les traitements utilisés, le 5-fluorouracil (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée dans le traitement des CCR. Plus récemment encore les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaires ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces et moins toxiques.

Les progrès thérapeutiques réalisés sur le CCR au cours de ces 50 dernières années sont phénoménaux. Il y a plus de 50 ans, la survie globale d'un patient atteint de cette maladie était de 4 mois alors qu'elle est maintenant de plus de 30 mois.

Dans ce travail, on se propose de cerner les mécanismes moléculaire et cellulaire de la cancérisation du colon et du rectum, les facteurs de risque, les marqueurs permettant le dépistage précoce ainsi que les nouvelles thérapeutiques proposées et celles déjà appliquées avec leur taux de guérison, ainsi d'évaluer la survie des patients au niveau du service d'oncologie de l'hôpital Mohammed Nedir.

# Synthèse bibliographique

---

## I-Synthèse bibliographique

### 1-1-Données épidémiologiques

#### 1-1-1-L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux dans le monde

Le CCR est le premier cancer au monde chez les deux sexes confondus, Il occupe le deuxième rang après le cancer bronchique chez l'homme et le deuxième rang après celui du sein chez la femme.

La fréquence des CCR varie largement dans le monde. En Amérique du Nord et en Australie, l'incidence des CCR est 20 fois plus élevée que dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique. Les taux d'incidence les plus élevés sont rapportés par le registre de cancer d'Amérique du Nord, d'Europe occidentale et d'Australie et plus récemment au Japon. Les taux intermédiaires sont retrouvés en Europe de l'est. Les taux faibles en Asie en dehors du Japon et en Amérique Latine. Les Taux les plus faibles sont signalés en Afrique, contrairement aux pays en développement, notamment en Asie où on enregistre une très forte augmentation de ce cancer ces dernières décennies, la tendance à un accroissement de l'incidence est désormais inversée aux États-Unis d'Amérique. En effet, l'incidence standardisée dans ce pays passe de 64,2 à 49,5 entre 1998 et 2010 (BRAY *et al.*, 2013).

#### 1-1-2- L'évolution de l'incidence des cancers colorectaux en Algérie

En Algérie, le CCR est devenu le premier cancer digestif aussi bien chez la femme que chez l'homme. Selon l'Institut National de Santé Publique (2010), son incidence est estimée à 14cas/100000 habitants chez l'homme et 13,8 cas/100000 habitants chez la femme. Il occupe la deuxième ou la troisième place chez l'homme et chez la femme en fonction des registres de cancer des différentes régions du pays. L'incidence du CCR en Algérie même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, elle a connue une ascension fulgurante ces dernières décennies. Ainsi, selon le registre de cancer de Sétif, entre 1989 et 2009, le nombre de nouveaux cas de CCR passe respectivement de 23 cas en 1989 à 176 cas en 2009 pour les hommes et de 17 cas à 149 cas pour les femmes, On attribue l'accroissement rapide de l'incidence du CCR dans notre pays à plusieurs raisons :

## Synthèse bibliographique

---

- l'augmentation de l'espérance de vie des algériens qui est passée de 52,6 ans en 1970 à 75,7 ans en 2008 selon l'office national des statistiques. Comme on le sait, la grande majorité des CCR apparaissent après l'âge de 50 ans ;
- un faible accès aux moyens de diagnostics ;
- l'adoption d'un style de vie de plus en plus occidentalisé. C'est la principale raison notamment, le changement du régime alimentaire devenu riche en calories avec une consommation de plus en plus importante de sucres raffinés, de graisses animales au détriment d'une alimentation à base de céréales, de légumes secs, légumes frais et fruits qui constitue le modèle du régime alimentaire algérien. A cela, s'ajoute l'insuffisance de l'activité physique. En effet, il est bien établi que l'alimentation joue un rôle important dans l'augmentation de l'incidence des CCR, un migrant d'un pays à bas risque vers un pays à haut risque acquiert en 10 à 20 ans le risque du pays d'accueil en adoptant son alimentation (ROUGIER, 2004). L'exemple le plus édifiant est celui du Japon, le risque de CCR des japonais, qui était faible, est devenu élevé en une dizaine d'années avec l'adoption de l'alimentation de type occidental, Ainsi, l'incidence standardisée pour l'âge dans ce pays est passée de 10,9/100000 en 1999 à 43,8 en 2009 chez l'homme et de 9,7/100000 à 25,9/100000 chez la femme durant la même période (FERLAY *et al.*, 2013).

### **1-1-3- Fréquence des cancers colorectaux**

Les projections fondées sur les estimations de FERLAY et BRAY (2012), anticipent une augmentation substantielle d'environ 1,9 millions de nouveaux cas de CCR par an d'ici 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. En Algérie, on estime 5,373 de nouveaux cas.

### **1-1-4-L'âge et le sexe**

Selon ROUGIER (2004), le CCR est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente qu'un taux de 6 %. L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes.

Selon VIGUIER *et al.* (2003), l'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme. On note une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 (LA VECCHIA *et al.*, 2010).

## Synthèse bibliographique

---

### 1-2-Détermination des groupes à risque

On identifie trois niveaux de risque :

#### 1-2-1-Les sujets à risque moyen

Ce sont des sujets appartenant à la population générale sans antécédents de CCR ou d'autres cancers favorisant dont l'âge est supérieur à 50 ans pour les deux sexes selon FAIVRE (2001).

#### 1-2-2-Les sujets à risque élevé

##### -Parents au premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal

Selon BOYLE *et al.* (2011), un parent au premier degré (comme le père ou la mère, un frère ou une sœur ou un enfant) a déjà eu un CCR. Le risque s'accroît d'avantage si le membre de la famille au premier degré a été atteint d'un cancer du côlon plutôt que d'un cancer du rectum.

##### -Parents au premier degré de sujets atteints d'adénome

Selon BOYLE *et al.* (2011), il est possible que chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de sujets atteints de gros adénome (>1Cm) le risque de CCR soit similaire à celui des apparentés de sujets atteints d'un CCR.

##### -Antécédents personnels de tumeur colorectale

Selon BOYLE *et al.* (2011), les personnes qui ont déjà été atteintes d'un CCR risquent davantage d'avoir un deuxième CCR.

##### -Maladies inflammatoires de l'intestin

- **Rectocolite hémorragique**

Selon NOTTAGE *et al.* (2012), la rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire du rectum et du côlon qui se manifeste par une diarrhée accompagnée de sang et le plus souvent par des douleurs abdominales intenses. La prévalence de la RCH est estimée à 1 sur 1500 personnes avec une incidence annuelle de 6 à 8 nouveaux cas par 100000 habitants. Elle est généralement liée à une réaction excessive du système immunitaire.

- **Maladie de Crohn**

Selon SENDID *et al.* (2009), la maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tractus gastro-intestinal se localisant préférentiellement au niveau de l'iléon (la partie finale de l'intestin grêle) et du côlon. Elle se manifeste par des poussées suivi de phases

## Synthèse bibliographique

---

de rémission et se caractérise par des douleurs abdominales, un amaigrissement, une diarrhée et de la fièvre. Dans les cas les plus graves, le traitement chirurgical, qui consiste en l'ablation d'une partie de l'intestin est parfois nécessaire (OUKKAL et BOUZID, 2010).

### **1-2-3-Les sujets à risque très élevé**

Actuellement, deux maladies associées aux gènes majeurs de susceptibilité du CCR ont été identifiées : la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (FAIVRE, 2001).

#### **-Polypose adénomateuse familiale**

Deux gènes sont responsables des polyposes familiales : le gène APC (localisé sur le chromosome 5q21), avec une transmission génétique dominante et le gène MYH (situé sur le chromosome 1p34), avec une transmission autosomique récessive. Ce syndrome est observé chez 1/8300 à 1/ 14025 des naissances vivantes. Le risque de cancer colique est proche de 100% à l'âge de 50 ans pour les sujets non pris en charge. L'âge moyen du cancer est de 39 ans. Ce syndrome représente moins de 1% de l'ensemble des cancers coliques (BENAMOUZIG et *al.*, 2005 ; POULSEN et *al.*, 2008).

#### **-Syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire sans polypose**

Le syndrome de Lynch est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN qui engendre la formation de polypes dans le revêtement du côlon, du rectum ou des deux, mais pas en aussi grand nombre que dans le cas de la PAF. On soupçonne la présence du syndrome de Lynch lorsqu'une personne âgée de 40 à 50 ans est atteinte d'un cancer colorectal ou quand certains de ses proches ont été atteints d'un CCR environ à cet âge (GUENIOT, 2002 ; BELLIZZI et FRANKEL, 2009).

### **1-3-Les facteurs alimentaires**

Les facteurs alimentaires les plus importants liés au CCR sont donnés dans le tableau I.

**Tableau I :** Les principaux facteurs alimentaires liés au CCR (DE GRAMONT et *al.*, 2009 ; BRADBURY et *al.*, 2014).

## Synthèse bibliographique

| Facteurs favorisant du CCR  | Facteurs protecteurs du CCR  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>-Régimes riches en protéines (viande rouge et aliments brulés) ;</li><li>-Graisses saturées, graisses animales (œufs, charcuterie et viandes) ;</li><li>-les sucres (blé, riz et maïs) et les hydrates de carbone ;</li><li>-alcool et tabac.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-légumes (vitamines anti-oxydantes, folates, fibres alimentaires, phytates et indoles) ;</li><li>-calcium, vitamines et oligoéléments.</li></ul> |

### 1-4-Rappels anatomiques

Selon GAILLOT (2006), le gros intestin s'étend de la valvule iléo-caecale jusqu'à l'anus et mesure environ 1,5 m de long. Il est divisé en caecum, appendice, côlon, et rectum qui se constitue par le canal anal (figure1).



Figure1 : le côlon dans le tube digestif et ses différents segments (GAILLOT, 2006).

#### 1-4-1-Le côlon

##### -Dimension du côlon

La longueur du côlon est variable de 1,40m à 1,80m. Ces variations sont surtout dues au côlon pelvien, et au côlon transverse. Le diamètre diminue depuis le caecum (7 à 8cm) jusqu'au

## Synthèse bibliographique

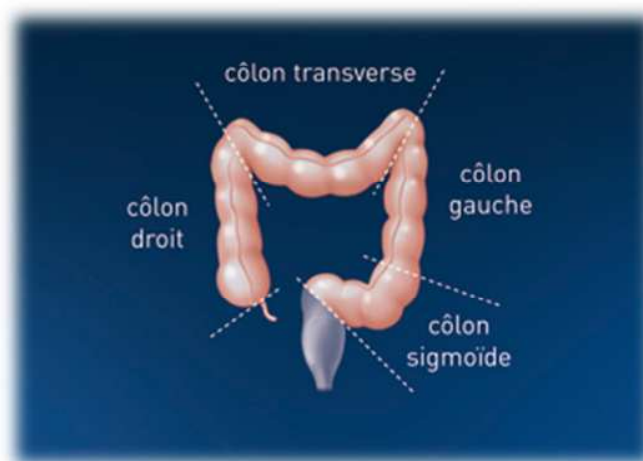
---

côlon iliaque mesurant de 3 à 5cm (dernière partie de l'intestin grêle) (TORTORA et DERRICKSON, 2007).

### **-Constitution anatomique du côlon**

Selon GAILLOT (2006), le côlon est formé de 4 segments qui se distinguent les uns des autres par leur direction :

- le côlon droit, appelé aussi côlon ascendant est situé du côté droit du corps. Il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse ;
- le côlon transverse traverse la partie supérieure de l'abdomen. Il relie le côlon droit au côlon gauche ;
- le côlon gauche, appelé aussi côlon descendant, longe le côté gauche du corps. Il part du côlon transverse et se prolonge vers le bas jusqu'au côlon sigmoïde ;
- le côlon sigmoïde est la dernière portion du côlon. Il relie le côlon gauche au rectum (figure 2).



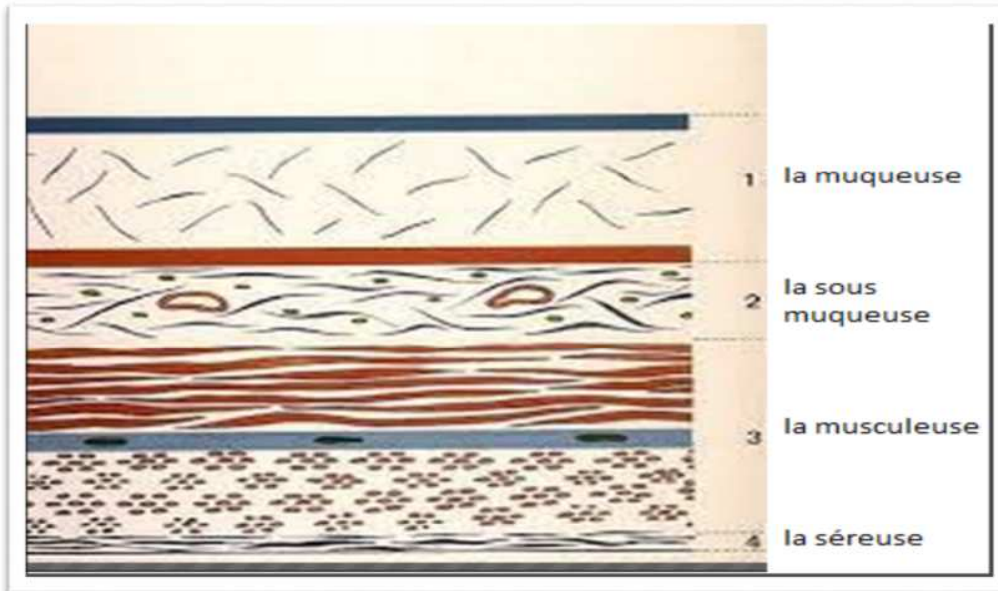
**Figure 2 : Les différents segments du côlon (GAILLOT, 2006).**

## Synthèse bibliographique

---

Selon TORTORA et DERRICKSON (2007), le côlon présente comme les autres segments intestinaux 4 tuniques mais ces dernières sont minces d'où la difficulté de leur suture chirurgicale :

-tunique séreuse ; musculuse ; sous muqueuse et muqueuse (figure 3).



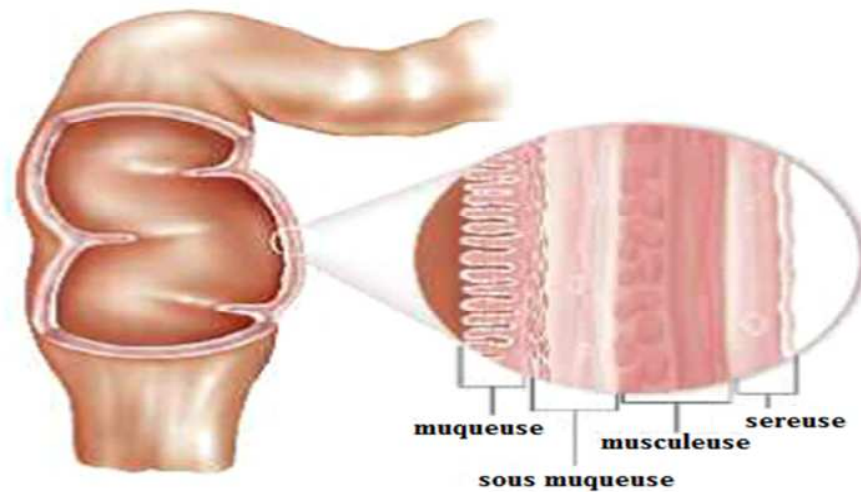
**Figure 3 : Les différentes couches du côlon (CHIN et *al.*, 2008).**

### **1-4-2-Le méso rectum**

Le méso rectum est la graisse et les tissus cellulo-lymphatiques qui entourent le rectum. Il contient les branches de la division des vaisseaux, des nerfs et les lymphatiques à destination rectale. Il est développé sur les  $\frac{3}{4}$  de la circonférence du rectum sous-péritonéale, en arrière et latéralement jusqu'à 2 à 3 cm de la jonction ano-rectale. Le mésorectum est entouré du feuillet viscéral du fascia pelvien, une enveloppe fine, toujours individualisable (BALLIAN, 2009).

### **1-4-3-Le rectum**

C'est la partie terminale du gros intestin qui fait suite au côlon sigmoïde et se termine par le canal anal. Il se divise en haut, moyen et bas rectum. Son nom lui vient de sa direction qui sans être rectiligne et beaucoup moins flexueuse que celle du côlon (ANDRE et HAMMEL, 2008). Cette ampoule rectale mesure environ 12cm de long, sa paroi rectale se compose de 4 tuniques semblables à celles du côlon (figure 4).



**Figure 4: Les différentes couches de la paroi du rectum (BARA et *al.*, 2010).**

### **1-5-Le cancer**

#### **1-5-1-Définition du cancer**

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou de plusieurs tumeurs malignes formées à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique d'une cellule initialement normale. La transformation cellulaire tumorale se traduit par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose et des anomalies de la réparation de l'ADN (MARCOTTE et QUIMET, 2013).

### **1-6-Le cancer colorectal**

#### **1-6-1-Définition du cancer colorectal**

On appelle CCR le cancer qui se forme dans les cellules qui tapissent l'intérieur du côlon (la partie la plus longue du gros intestin) et du rectum (les derniers centimètres du gros intestin avant l'anus). Le côlon et le rectum constituent le gros intestin, qui est la dernière partie du système digestif.

Ce qui est important de savoir au sujet du CCR, c'est qu'il débute habituellement par une tumeur précancéreuse appelée polype et qu'il se développe lentement de façon prévisible. Le dépistage permet donc de le prévenir et il est souvent possible de le guérir s'il est diagnostiqué à temps (anonyme1, 2005).

## Synthèse bibliographique

---

### **1-6-2-Carcinogénèse colorectale**

Selon JANSEN *et al.* (2002), le cancer du côlon illustre la carcinogénèse multi-étages impliquant des mutations de gènes suppresseurs (APC, DCC et p53) et d'oncogènes (KRAS). Le développement de cancers intestinaux a été observé dans un modèle murin transgénique avec un gène KRAS muté en l'absence d'altération du gène APC. Par ailleurs, selon ANDRIEU (2003) dans 106 adénocarcinomes colorectaux humains, une mutation de gènes KRAS n'était associée à une mutation du gène APC que dans 50 % des cas. Contrairement à l'idée généralement admise, une mutation du gène KRAS peut donc être un événement initiateur de la carcinogénèse colorectale, indépendamment de la voie APC.

### **1-6-3-Mécanismes moléculaires**

#### **-De la cancérisation**

Un modèle expérimental de cancérogenèse chimique a été proposé en 1948 par BERENBLUM et SHUBIK. Applicable à la plupart des cancers humains, ce modèle est à étapes multiples :

- L'initiation est une altération du génome d'une cellule normale. Il s'agit d'une première information cancéreuse qui ne se traduit par aucune modification apparente de la cellule. L'initiation est un phénomène rapide et irréversible mais il ne suffit pas pour produire une cellule cancéreuse ;
- la promotion tumorale est un processus prolongé nécessitant des expositions multiples à d'autres agents cancérogènes dits promoteurs. Le noyau cellulaire commence à présenter des anomalies décelables en microscopie ;
- la progression est induite par les divisions successives et le développement d'un clone de cellules malignes (CABARROT *et al.*, 2007).

#### **-Du cancer colorectal**

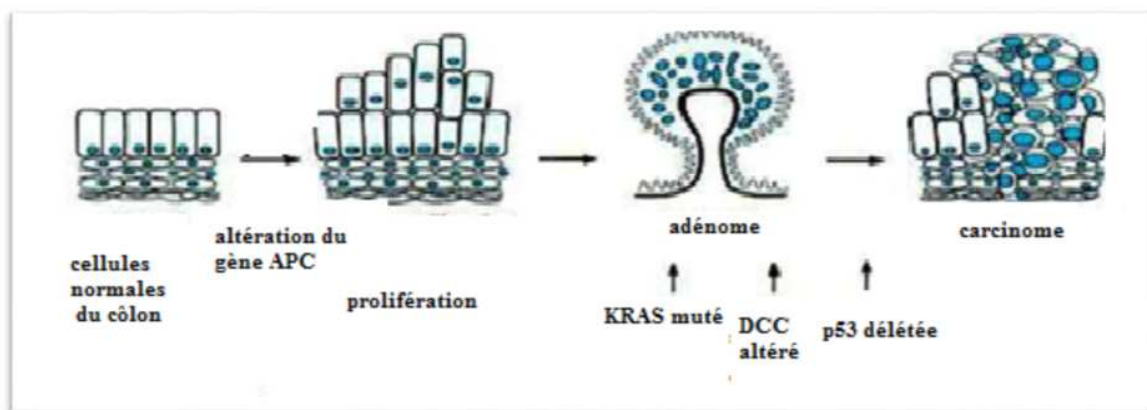
##### **Les étapes moléculaires la séquence ADENOME-CANCER**

Selon SCOTTE *et al.* (2002), les étapes moléculaires correspondant aux modifications morphologiques de la séquence adénome-cancer sont les suivantes :

- l'activation de l'oncogène KRAS conduit à l'hyperplasie sans dysplasie ;

## Synthèse bibliographique

- l'étape suivante est une inactivation du gène suppresseur APC ; il appartient à une voie de signalisation intracellulaire dont au moins une des composantes est toujours mutée en cas de carcinome colorectal. Quasi-simultanément il y a une désactivation du gène p16 par hyperméthylation du promoteur de ce gène. On observe alors une lésion avec un faible degré de dysplasie ;
- l'activation de la télomérase contribue à l'immortalité des cellules malignes dans l'évolution vers des adénomes de haut degré de dysplasie ;
- l'inactivation de deux autres gènes ; DCC et KRAS, contribue finalement au développement de phénotype métastatique ;
- enfin, l'inactivation du gène suppresseur p53 contribue à la progression des lésions vers un carcinome (figure 5).



**Figure 5 : étapes de la carcinogenèse colorectale (DIEP et *al.*, 2006).**

### 1-7-Classification du cancer colorectal

La classification des CCR comportant leur degré d'extension tumorale (T), leur envahissement ganglionnaire (N) et leur diffusion métastatique (M) est présentée dans le tableau II qui représente la classification TNM (SCOTTE et *al.*, 2002)

Tableau II : Classification des différents stades de la tumeur selon SCOTTE et *al.* (2002)

## Synthèse bibliographique

---

|     |  |
|-----|--|
| Tx  | Tumeur non évaluable   |
| Tis | Carcinome in situ  |
| T1  | Envahissement de la sous muqueuse mais non franchie                          |
| T2  | Envahissement de la musculuse sans la dépassée                               |
| T3  | Envahissement de la sous séreuse sans atteinte du revêtement mesothelial     |
| T4  | Extension au péritoine viscéral et/ou envahissement des organes de voisinage |
| Nx  | Statut ganglionnaire non évaluable   |
| N0  | Pas d'adénopathie  |
| N1  | 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux                                      |
| N2  | Plus de 4 ganglions métastatiques régionaux                                  |
| Mx  | Statut métastatique inconnu  |
| M0  | Pas de métastases  |
| M1  | Présence de métastases   |

### 1-8-Diagnostic

Selon DALY-SCHVEITZER et *al.* (2003), l'essentiel de l'évaluation clinique d'un CCR a pour but, d'une part de détecter une éventuelle extension métastatique, d'autre part d'évaluer l'opérabilité de la tumeur et du patient.

#### 1-8-1-Examens cliniques

##### Symptômes

- Les cancers coliques peuvent s'accompagner de douleurs intermittentes, de nausées ou de vomissements, mais sont le plus souvent révélés par un syndrome hémorragique bas ou une complication mécanique de type d'occlusions ou de perforations, ces dernières peuvent être aiguës ou chroniques ;
- la rectorragie du sang rouge est le signe le plus fréquent qui peut être observée au niveau des selles ;
- il peut s'y associer une constipation avec diarrhée alternée et une réduction du calibre des selles et dans les stades évolués, un ténesme, des épreintes, des troubles urinaires de type de rétention, une douleur périnéale à la station assise, un œdème unilatéral des membres inférieurs (DALY-SCHVEITZER et *al.*, 2003).

## Synthèse bibliographique

---

### 1-8-2-Examens complémentaires

#### -Sigmoidoscopie-coloscopie

Par cet examen diagnostique et thérapeutique, le médecin peut analyser la muqueuse rectale et du côlon jusqu'à la valvule de Bauhin (limite de l'intestin grêle) pour effectuer une biopsie, retirer des polypes ou détecter la présence de tumeurs. Le médecin insère un tube souple muni d'une lumière (endoscope) dans le rectum. Sa sensibilité pour le diagnostic du cancer est de plus de 95% (MONGE et *al.*, 2007).

#### -Echographie

Cet examen permet la recherche de localisations hépatiques infra-cliniques (signes que l'on peut observer chez le malade avant que les symptômes apparaissent) (DALY-SCHVEITZER et *al.*, 2003).

#### -Lavement baryté en double contraste

Ce test effectué en radiologie, fournit l'image du gros intestin. Il permet de visualiser la lésion avec une sensibilité moindre que la coloscopie. Il ne permet pas la confirmation histologique du diagnostic. Cet examen garde son intérêt lorsque la coloscopie est contre-indiquée (en cas de syndrome occlusif aigu) (MONGE et *al.*, 2007).

### 1-9-Les marqueurs tumoraux

#### Définition

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des molécules synthétisées par des tumeurs et présentes à des quantités mesurables dans le sang. Il n'existe pas actuellement de marqueurs idéals des cancers, la plupart manquent de sensibilité et de spécificité (CABARROT et *al.*, 2007).

Il existe différents MT à savoir les antigènes carbohydrates : CA50 ( Carbohydrate Antigen 50), le CA242, CA724 et l'antigène tissulaire polypeptidique (TPA). En règle générale, les MT utilisés dans la prise en charge des CCR sont l'antigène carcino- embryonnaire (ACE) et le CA19-9 représentés dans le tableau III :

**Tableau III** : les principales caractéristiques des MT utilisés dans le CCR (CABARROT et *al.*, 2007)

## Synthèse bibliographique

|  | ACE  | CA19-9   |
|--|--|--|
| Nature chimique                        | Glycoprotéines sériques  |  |
| Poids moléculaire                      | 200 000 Da   | 10 000 Da  |
| Origine                                | Ag embryonnaire sécrété par la tumeur  | Ag provenant des cellules matures  |
| Famille                                | Immunoglobulines   | Mucines  |
| Localisation                           | Présents à la surface cellulaire de l'intestin, du foie, du pancréas et dans le sang fœtal                                 | Ag membranaires présents dans les tissus fœtaux et chez l'adulte sain, dans le pancréas, l'estomac, les voies biliaires, le foie, les glandes salivaires, les bronches, les poumons et la prostate |
| Rôles                                  | -molécules d'adhésion, interviennent dans l'agrégation des cellules du CCR, facilitent les métastases au foie et au poumon |  |
| Taux de sensibilité                    | 69%  | 36%  |
| Taux de spécificité                    | 70%  | 97%  |
| Efficacité de l'association ACE-CA19-9 | Obtention de 76% de sensibilité et 91% de spécificité  |  |
| Valeurs usuelles                       | < 5 ng/ml  | < 37µg/ml  |
| Influence de l'âge et du sexe          | Pas d'influence sur leurs taux sériques  |  |

### 1-10-Stades et grades du cancer colorectal

Le CCR a cinq stades :

**Stade 0** – Les cellules cancéreuses sont localisées uniquement dans le revêtement intérieur du côlon ou du rectum. D'ordinaire, cela reste confiné à la surface d'un polype (une excroissance sur une membrane muqueuse).

**Stade 1** – Les cellules cancéreuses se sont propagées du revêtement interne aux couches intermédiaires de la paroi musculaire du côlon ou du rectum.

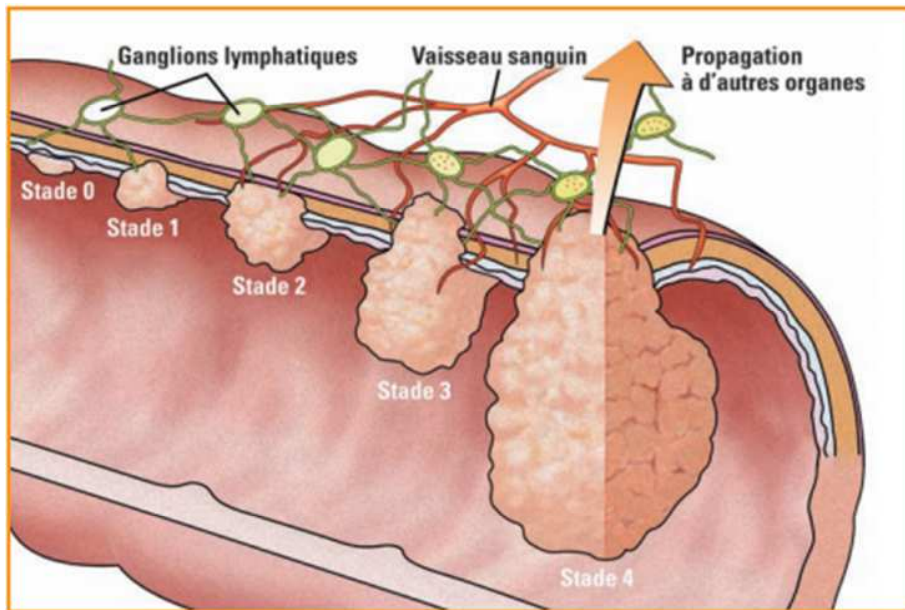
## Synthèse bibliographique

---

**Stade 2** – Le cancer s’est propagé à la surface externe du côlon ou du rectum et peut mettre en cause les tissus avoisinants, mais pas les ganglions lymphatiques.

**Stade 3** – Le cancer a atteint les ganglions lymphatiques avoisinants.

**Stade 4** – Le cancer s’est propagé à d’autres parties éloignées de l’organisme, comme le foie ou les poumons (Anonyme 1, 2005) (figure 6).



**Figure 6: les stades du cancer colorectal** (Anonyme 5, 2011)

En plus du stade du cancer, il est également utile de déterminer son grade, ainsi le CCR comprend trois grades :

**Grade 1 ou bas grade** : qui dénote généralement un cancer à croissance lente ; on dit également « bien différencié ».

**Grade 2 ou grade modéré** : on parle aussi de différenciation intermédiaire.

**Grade 3 ou haut grade** : qui dénote une croissance du cancer plus rapide, et il est alors dit peu différencié (Anonyme 1, 2005).

## Synthèse bibliographique

---

### 1-11- Principes du traitement

#### 1-11-1-La chirurgie

##### -Chirurgie colique

Formes non compliquées : l'extension tumorale dépasse rarement 1 à 2cm au-delà de la tumeur macroscopique ainsi des marges de sécurité de 5cm sont suffisantes.

Formes compliquées : dans certains cas de formes compliquées occlusives ou perforantes, l'intervention est réalisée en plusieurs temps, avec colostomie (DALY-SCHVEITZERS et al., 2003).

##### -Chirurgie rectale

Deux interventions radicales sont possibles :

- la réalisation par voie antérieure similaire à la chirurgie colique avec anastomose colorectale, voire colo-anale. Il s'agit de l'intervention de choix des formes hautes recto-sigmoïdiennes, étendues plus récemment à des topographies de plus en plus basses ;
- l'amputation rectale à double voie abdomino-périnéale (AAP), conduisant à une exérèse ano-rectale complète avec colostomie définitive (DALY-SCHVEITZERS et al., 2003).

##### -Chirurgie des métastases

Les métastases hépatiques et pulmonaires peuvent être traitées de manière curative par une exérèse chirurgicale. La chirurgie doit être suivie d'une prévention des thromboses (par anticoagulation) à poursuivre en moyenne un mois après l'intervention (LAMAZOU et al., 2008).

#### 1-11-2-Chimiothérapie

Des médicaments sont habituellement utilisés pour traiter les différents stades du CCR. On appelle chimiothérapie l'administration de médicaments anticancéreux (médicaments chimiothérapeutiques) qui sont injectés d'ordinaire par piqûre ou par perfusion intraveineuse ou parfois en pilule, pour détruire les cellules cancéreuses. Ils endommagent aussi les cellules saines et peuvent provoquer des effets secondaires. Cependant, l'atteinte des cellules saines est temporaire, elles se régénèrent d'elles-mêmes une fois le traitement terminé (Anonyme 5, 2011 ; Anonyme 6, 2011 ; Anonyme 7, 2011 ; Anonyme 8, 2013).

## Synthèse bibliographique

---

Le tableau IV représente une description des différents types de chimiothérapie (Anonyme 5, 2011 ; Anonyme 6, 2011 ; Anonyme 7, 2011 ; Anonyme 8, 2013) :

|                        | Type de chimiothérapie                       | objectifs  |
|------------------------|--|--|
| <b>Avant chirurgie</b> | Chimiothérapie néoadjuvante/ chimioradiation | Administrée avant la chirurgie (préopératoire) pour réduire la taille de la tumeur et limiter la propagation locale. La chimioradiation est une association de chimiothérapie et de radiothérapie pour réduire une tumeur rectale. |
| <b>Après chirurgie</b> | Chimiothérapie adjuvante                     | Administrée après la chirurgie (post-opératoire) pour détruire les cellules cancéreuses microscopiques restant après l'opération et aider à réduire le risque de récurrence du cancer.   |
|                        | Chimiothérapie palliative                    | Administrée pour aider à ralentir et à contrôler le cancer lorsqu'il s'est propagé à des organes distants. L'objectif est de réduire les symptômes et de prolonger la vie, mais en dernière analyse, le cancer est incurable.      |

### 1-11-3-Radiothérapie

On peut avoir recours à deux types de radiothérapie : la radiothérapie externe et occasionnellement, la curiethérapie ou brachythérapie. Dans la radiothérapie externe, le faisceau de rayons est dirigé sur la tumeur. Dans la curiethérapie, l'élément radioactif est placé à l'intérieur de la tumeur, ce qui permet de traiter le cancer de façon très focalisée.

La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses dont la croissance est incontrôlable, mais elle peut également endommager les cellules saines environnantes. Heureusement, elles sont capables de se régénérer après la fin de la thérapie (SMALLEYSR et *al.*, 2006).

On a rarement recours à la radiothérapie pour le cancer du côlon parce que le côlon est assez mobile et les cancers même superficiels ont tendance à s'écarter des structures avoisinantes et le risque local de contamination par le cancer est faible. L'intestin grêle est

## Synthèse bibliographique

---

également proche, ce qui limite encore le type et la dose de rayonnements qui pourraient être nécessaires (WONG *et al.*, 2008).

### 1-11-4-Thérapie ciblée

Selon ROSS *et al.* (2004), la thérapie ciblée est une autre méthode qui peut aider à traiter le CCR. Les médicaments utilisés dans ce cadre ont pour but de combattre et d'attaquer les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules normales. La thérapie aux anticorps monoclonaux est une forme de thérapie ciblée utilisée pour traiter le CCR. Elle fait appel à des anticorps fabriqués en laboratoire à partir d'un seul type de cellule du système immunitaire.

#### -Mécanismes d'action de la thérapie ciblée

- Le médicament est un anticorps qui recherche des cellules malignes qui portent l'antigène cible et les tue ;
- Les anticorps peuvent être combinés avec des radio-isotopes cytotoxiques (qui tuent les cellules), des médicaments cytotoxiques et des poisons cellulaires ;
- Le médicament possède des mécanismes concentrés qui agissent spécifiquement sur une cible bien définie ou un chemin biologique qui, quand on lui fait interférence cause des régressions ou la destruction du processus malin. (ROSS *et al.*, 2004).

#### -Les médicaments de la thérapie ciblée

Les médicaments de la thérapie ciblée les plus couramment utilisés sont le bévacizumab (Avastin®), le cétuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®), qui sont tous des anticorps monoclonaux (Anonyme 2, 2008 ; Anonyme 3, 2010 ; Anonyme 4, 2010).

- **Le Bévacizumab (Avastin®)**

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

## Synthèse bibliographique

VEGF et en empêchant les vaisseaux sanguins d'atteindre la tumeur. Sans alimentation en sang la tumeur périt.

Il améliore également l'action des agents chimiothérapeutiques en favorisant l'acheminement de ces médicaments directement vers la tumeur (Anonyme 2, 2008) (figure 7).

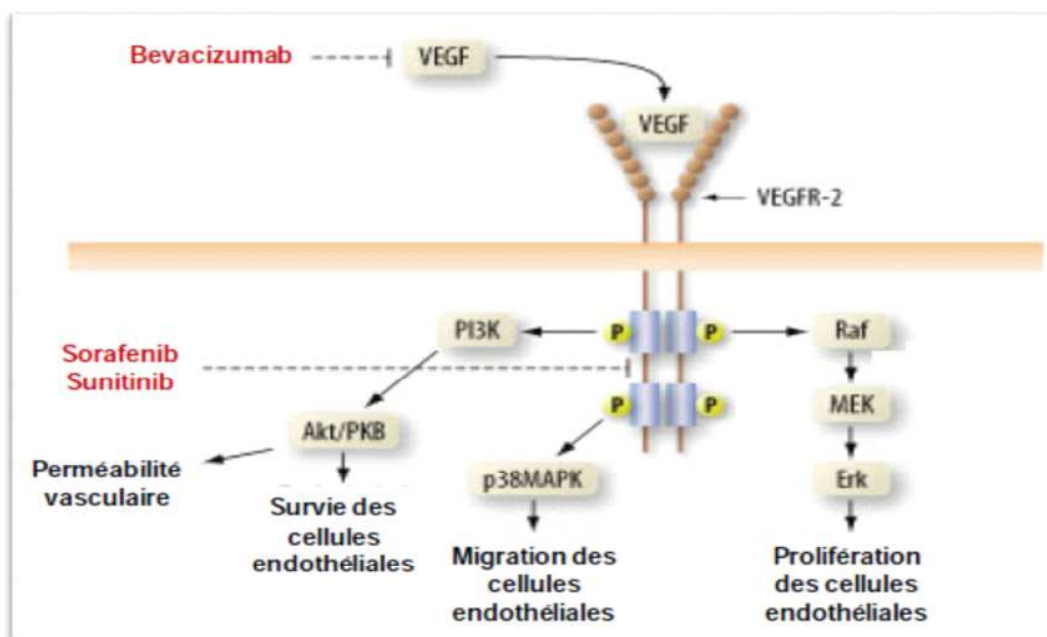


Figure 7 : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF (RODRIGUEZ, 2007).

Selon SOUGLAKOS et *al.* (2006), le bévacicumab est généralement administré en association avec d'autres médicaments comme le 5-FU, l'oxaliplatine, l'irinotécan et la capécitabine, il empêche la fixation du ligand sur le VEGFR.

- **Le cétuximab (Erbix®)**

Le Cétuximab (Erbix®) agit en ciblant une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique sur la cellule cancéreuse. L'EGFR est présent dans environ 80% des CCR. L'EGFR favorise la croissance et la survie des cellules cancéreuses en leur transmettant des signaux. Il se lie à ces récepteurs, ce qui inhibe le signal de transmission aux cellules cancéreuses et provoque leur mort. Le cétuximab n'agit pas sur tous les patients. L'efficacité de son traitement varie suivant que la tumeur présente ou non un gène KRAS qui a subi une mutation. Si la tumeur présente un gène KRAS muté, le cétuximab n'est pas efficace. Si la tumeur présente un gène KRAS non-muté, le cétuximab peut agir. Il peut être pris seul ou en

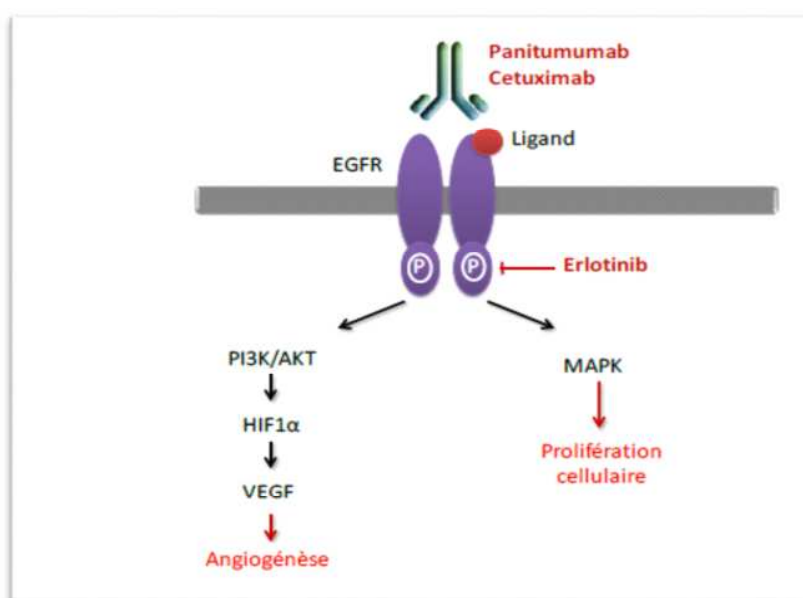
## Synthèse bibliographique

association avec d'autres médicaments comme l'irinotécan (Anonyme 5, 2011 ; Anonyme 3, 2010).

- **Le Panitumumab (VectibixMD)**

Le panitumumab (VectibixMD) agit, comme le cétuximab, en ciblant l'EGFR. Il est habituellement utilisé pour les CCR métastatiques suite à l'échec des autres médicaments. Comme le cétuximab, le panitumumab n'est efficace que pour les tumeurs qui ne présentent pas de mutation précise du gène KRAS (Anonyme 4, 2010).

Les modes d'action du cétuximab et du panitumumab sont schématisés dans la figure 8.



**Figure 8: EGFR et molécules thérapeutiques dans le cadre du CCR (KREJSA et *al.*, 2006 ; OKINES et CHAU, 2011).**

### 1-12-Dépistage

#### 1-12-1-Dépistage dans la population générale

Dans cette population il a été démontré que le dépistage par la recherche d'un saignement occulte dans les selles diminuer le risque de mortalité en faisant un test Hémocult tous les 2ans.

## Synthèse bibliographique

---

### -Dépistage de masse

#### -Test de recherche d'un saignement occulte dans les selles :

Anciennement, le test le plus largement utilisé sur de grands échantillons de population est le test Hémocult II. Il est constitué d'un papier réactif imprégné de guaïac situé dans une petite plaquette en carton. Au moyen d'une spatule fournie avec la plaquette, le sujet prélève et applique lui-même sur le disque de papier un petit fragment de selle fraîchement émise. On propose de faire deux prélèvements en deux points différents de la selle sur trois selles consécutives. Les plaquettes sont ensuite envoyées au centre de lecture. La lecture du test de dépistage n'est pas toujours facile, elle se fait au dos de la plaquette. La révélation se fait par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. Une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant au moins de 60 secondes. Les tests faiblement positifs peuvent devenir négatifs si le délai entre la réalisation du test et sa lecture est trop long. La réhydratation du test permet de pallier cet inconvénient, mais elle a le défaut d'entraîner un taux de positivité et un nombre de faux positifs trop élevé (FAIVRE, 2001).

Depuis 2013, les tests immunologiques ont remplacés les tests Hémocult II. Ces tests immunologiques ont l'avantage d'être plus efficaces avec la détection de 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés et plus sensibles, avec le dépistage de lésions plus précoces. Avec un seul prélèvement de selles contre six avec les tests au gäiac, ils sont également beaucoup plus simples à utiliser et devraient ainsi contribuer à l'amélioration de la participation au dépistage organisé du cancer colorectal.

En pratique, le prélèvement est ensuite envoyé à un centre d'analyses qui transmet alors les résultats à la personne, à la structure de gestion et au médecin généraliste ainsi :

- en cas de test négatif (pas de présence de sang - ce qui est le cas dans 97 à 98 % des cas), la personne est invitée à renouveler le test deux ans plus tard. Elle est également sensibilisée aux signes d'alerte qui doivent la conduire à consulter son médecin traitant sans attendre ce délai de 2 ans ;

- dans le cas où le test est positif (2 à 3 % des cas), le médecin généraliste prescrit une coloscopie pour confirmer ou infirmer la suspicion de lésion cancéreuse (AILLET et *al.*, 2015).

## Synthèse bibliographique

---

### 1-12-2-Dépistage dans les groupes a risque très élevé de CCR

On suspecte une prédisposition génétique lorsqu'il ya plusieurs cas de CCR dans la famille, même sur plusieurs générations consécutives ou un cas de CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ou plusieurs cas de cancers touchant d'autres organes comme l'endomètre.

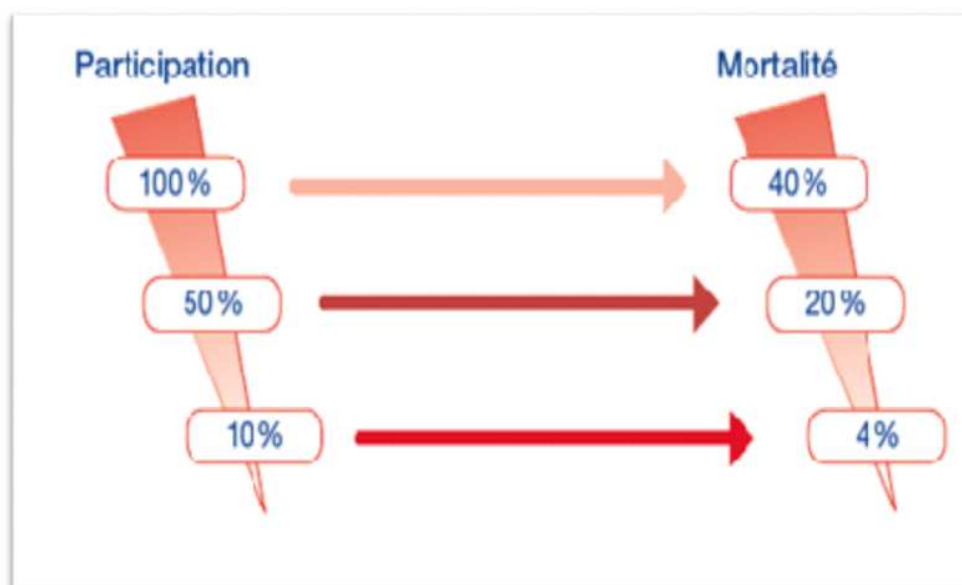
Pour le syndrome de cancer colique familial sans polypose : en cas de suspicion d'une prédisposition génétique, une analyse génétique est proposée (MONGE *et al.*, 2007).

### 1-12-3-Dépistage dans les groupes à risque élevé

Apparentés de patient atteint : coloscopie tous les 5 ans, recherche de saignement occulte dans les selles.

Maladie inflammatoire de l'intestin étendue : une surveillance endoscopique tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution est conseillée (CABARROT *et al.*, 2007).

La réduction attendue de mortalité par CCR, chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans participant au programme national de dépistage organisé, devrait être d'autant plus élevée que le taux de participation est élevé (figure 9).



**Figure 9: réduction attendue par CCR en fonction du taux de participation au dépistage** (FAIVRE *et al.*, 2004).

# Matériel et méthodes

---

## 2-Matériel et méthodes

Notre étude sous forme de stage a été menée au niveau du C.H.U Mohammed Nedir de BELLOUA au sein du service d'Oncologie et d'Anatomie et Pathologie des Cellules. Ce stage de 4 mois a débuté le 15-03-2015 au 14-07-2015.

### 2-1-Description des lieux

#### -Centre hospitalo-universitaire de Belloua et le service d'Oncologie

L'hôpital Sidi Belloua est une structure sanitaire, sise près des villages de Sidi Belloua et Redjaoua, qui dépend du centre hospitalo-universitaire Mohammed Nedir de Tizi-Ouzou dans la Grande Kabylie en Algérie et qui relève de la Direction de la Santé et de la Population de la wilaya de Tizi-Ouzou. Cet hôpital est l'un des hôpitaux en Algérie qui relèvent du Ministère de la Santé et de la Réforme hospitalière. La figure 10 montre le site hospitalier sidi bellaoua. Il a été créé le 12-02-1950, comprenant 23 départements.



**Figure 10 : Le site hospitalier du Sidi Belloua montrant les bâtiments abritant plusieurs services médicaux.**

Le service d'oncologie du CHU, qui a ouvert ses portes en 2006, comprend 32 lits et dispose de 20 fauteuils de chimiothérapie. L'esprit initial de ce service est de répondre à tous les problèmes liés à la cancérologie des malades opérés au niveau des différents services du CHU.

#### - Le service d'Anatomie et Pathologie des Cellules

Le service d'Anatomie et Pathologie des Cellules est situé au niveau du C.H.U Mohammed Nedir de Tizi-Ouzou. Il prend en charge l'étude macroscopique et

## Matériel et méthodes

---

microscopique des pièces opératoires et des biopsies reçues afin de déterminer leurs types histologiques.

Cette unité est constituée d'un laboratoire nommée salle d'histologie subdivisée en deux salles, une salle technique et une salle pour l'étude macroscopique suivi d'un bureau pour les médecins résidents et un autre pour les assistants médicaux et les professeurs dans les quels se trouvent les microscopes photoniques, un bureau du chef de service, un autre pour la réception, une salle du secrétariat nommée salle de frappe des comptes rendus et enfin une salle d'immuno-histochimie.

### **Objectifs de l'étude**

- détermination des paramètres épidémiologiques et cliniques des CCR ;
- étudier la survie des patients ;
- évaluer la tolérance du protocole par la distinction des toxicités liés à la thérapie ciblée ;
- étudier la qualité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

### **Paramètre de l'étude**

- notre étude rétrospective a été effectuée sur 30 patients avec un âge moyen de 45 ans regroupant les deux sexes confondus, avec des tumeurs localisées au niveau des différents segments du colon et du rectum présentant différents types histologiques (adénocarcinomes), hospitalisés entre 2010 et 2015.

#### **• Les critères d'inclusion :**

- âge  $\geq$  30 ans ;
- ADK métastatiques du côlon ou du rectum qui ont été prouvé histologiquement ;
- les symptômes et syndromes cliniques digestifs qui surviennent au cours du traitement;
- topographie du CCR ;
- les MT après traitement.

#### **• Les critères d'exclusion :**

- toute autre tumeur que l'adénocarcinome (ADK) du côlon ou du rectum ;
- patients décédés ;
- étude des modes d'évolution du CCR.

# Matériel et méthodes

---

## **La source de l'information :**

Les données sont recueillies des dossiers médicaux des patients et de leur observation médicale.

## **2-2-Matériel**

### **2-2-1- Matériel utilisé au niveau du service d'oncologie**

Un ensemble d'instruments est utilisé pour la préparation des médicaments au niveau des salles de chimiothérapie et de thérapie ciblée, on distingue :

- les gants ;
- un masque ;
- des lunettes ;
- une surblouse (tablier en plastique porté sur une blouse) ;
- une seringue d'une contenance supérieure au volume à injecter ;
- une coiffe ;
- des compresses ;
- une hotte à flux laminaire (IBERCA 091203-E00107-070) ;
- un produit antiseptique (eau de javel, alcool, eau oxygénée) ;
- des poches de contenance de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9% et de glucose à 5% ;
- des médicaments chimiothérapeutiques ainsi que ceux de la thérapie ciblée (cetuximab, panitumumab et bévacizumab)

### **2-2-2-Matériel utilisé au niveau du service d'anatomie et pathologie des cellules**

Un ensemble de matériels et d'appareil est nécessaire pour l'étude histologique notamment pour une étude microscopique à savoir :

- des lames et des lamelles ;
- des cassettes ;
- appareil de montage (LEICA CV 5030) ;
- appareil de coloration (LEICA TP 1020) contenant 26 bacs dont six premiers bacs sont réservés au xylène, quatre pour l'alcool suivit de deux bacs pour l'eau, deux bacs pour l'hématoxylène, deux bacs pour l'hélium, un bac pour l'eau, l'autre bac est ensuite rempli d'éosine, les deux bacs suivant seront aussi remplis d'eau, deux pour l'alcool et enfin les quatre derniers pour le xylène ;
- appareil d'enrobage (LEICA EG1160);
- appareil de découpage ou microtome (LEICA RM 2235);

## Matériel et méthodes

---

- étuves (DRYING OVEN TK-11) ;
- appareil de circulation (LEICA ST 4040);
- plaques de refroidissement (LEICA EG 1150C) ;
- bain marie (LEICA EG 1150C) ;
- microscope (LEICA CME).

### 2-3-Méthodes

#### 2-3-1- Les méthodes utilisées au niveau du service d'oncologie

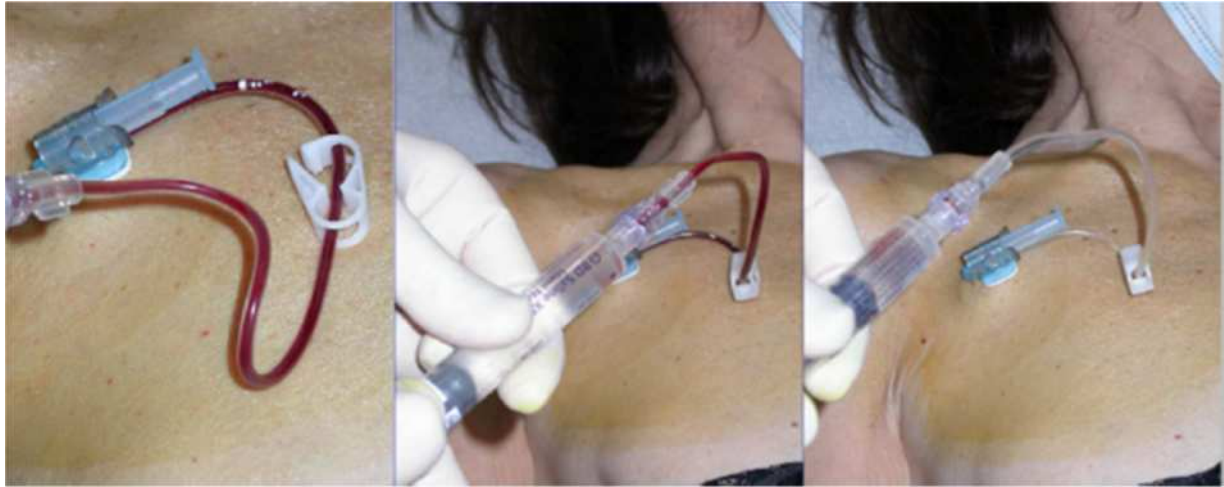
Un ensemble de gestes précis est nécessaire pour la préparation des médicaments avant leur administration aux patients :

- la préparation doit se faire sous une hotte à flux laminaire, afin d'éviter toute contamination.
- sur la poche de chlorure de sodium ou de glucose, on doit inscrire le nom du patient, le nom du produit, la dose totale à injecter ainsi que la date d'injection ;
- lavage antiseptique des mains et protection de la manipulatrice dans l'ordre suivant :
  - mettre une coiffe, les lunettes et le masque ;
  - Procéder au lavage rigoureux des mains ;
  - mettre la surblouse et les gants.
- préparation de la perfusion qui se fait en ôtant le capuchon de plastique et désinfecter le bouchon avec une compresse antiseptique. Procéder au prélèvement de la dose du médicament nécessaire avec une seringue stérile ;
- injecter la dose du médicament dans la poche utilisée pour la perfusion suivi d'un mélange soigneux de la solution à perfuser par rotation manuel ;
- lavage des mains après manipulation finale, en effet, le port des gants n'élimine pas la nécessité de lavage des mains (possibilité de micro-perforations) ;
- après avoir terminé cette préparation, une mise en place de la perfusion est effectuée par des infirmières, qui peut se faire soit par voie veineuse périphérique en piquant dans une grosse veine loin des articulations et des tendons du patient. Afin de vérifier une bonne installation de la perfusion, les infirmières font passer une solution saline ou glucosée avant la perfusion du médicament.

## Matériel et méthodes

---

-soit par voie veineuse centrale en adaptant la tubulure de la perfusion sur le prolongateur relié suivant les cas soit à la chambre implantable ou au cathéter tunnélisé (figure 11).



**Figure 11 : Perfusion à partir de la chambre implantable.**

-après la perfusion des médicaments, la veine doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium ou une solution glucosée ;

-enfin tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doit être détruit conformément aux procédures classiques hospitalières des traitements des déchets cytotoxiques.

### **2-3-2- Au niveau du service d'anatomie et pathologie des cellules**

Des fragments de biopsies et des pièces opératoires sont envoyées au service d'anatomie et de pathologie des cellules pour contribuer à une étude macroscopique suivi d'une étude microscopique.

En premier lieu, une étude macroscopique est réalisée par l'intermédiaire des résidents, qui se fait dans le cas des biopsies par le comptage du nombre de fragments et leurs mises dans une cassette puis dans une solution de formol. Dans le cas des pièces opératoires, les médecins effectuent une fragmentation des organes reçus dont le colon et le rectum mis dans des cassettes qui encapsulent les fragments issus des différentes pièces opératoires et biopsies afin d'éviter toute contamination et pouvoir faire une distinction entre les différents tissus, sur lesquelles on inscrit un numéro qui fait référence au dossier du patient suivi de son année d'entrée et du formol qui sert à fixer les prélèvements.

Les cassettes vont ensuite passées au niveau de l'appareil de circulation pour une déshydratation par l'alcool ; un éclaircissement par le xylène suivi du processus d'enrobage

## Matériel et méthodes

---

par l'intermédiaire d'un appareil contenant la paraffine pour la fixation du tissu. Les cassettes seront mises au congélateur pour l'obtention des blocs de paraffine contenant le tissu. Les blocs vont ensuite être découpés à l'aide d'un appareil nommé le microtome, on obtient ainsi des couches très fines du tissu de 0.2 mm d'épaisseur, celles-ci sont déposées dans un bain marie pour fixer l'échantillon découpé sur lames. L'étape suivante est celle du déparaffinage qui se fait dans une étuve pour l'enlèvement partiel de la paraffine. Les lames seront déposées au niveau de l'appareil de coloration pour un déparaffinage complet par l'intermédiaire du xylène est un mélange des trois isomères, de composition voisine de méta- (60 %), ortho- (10-25 %) et para- (10-25 %) diméthylbenzène, qui est un solvant de la paraffine.

La dernière étape est celle du montage par un appareil qui contient des lamelles qui seront collées sur les lames pour permettre l'étude microscopique qui a son tour permettra de situer le patient par rapport à la présence ou à l'absence de tumeur.

### **2-3-3- Les différents traitements médicaux**

Le traitement du CCR dépendra de la localisation de la tumeur et des résultats du bilan d'extension.

Deux types de traitements sont utilisés pour traiter les CCR: la chirurgie et les traitements médicamenteux (chimiothérapies et thérapies ciblées). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Ils peuvent avoir pour objectifs, selon les cas :

- de supprimer la tumeur ou les métastases ;
- de réduire le risque de récurrence ;
- de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.

#### **2-3-3-1-La chimiothérapie**

Au niveau du service d'Oncologie du CHU de Tizi-Ouzou, plusieurs médicaments chimiothérapeutiques sont administrés aux patients à différentes doses en fonction du poids et du stade de développement de la maladie.

#### **2-3-3-2-La thérapie ciblée**

Selon BIBEAU et al. (2009), le traitement ciblé désigne les médicaments utilisés pour bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Cette thérapie repose sur une étude et une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cancer, ciblant les anomalies spécifiques de ce dernier, comme des gènes,

## Matériel et méthodes

---

des protéines ou des modifications de l'environnement tissulaire qui contribuent à la croissance du cancer.

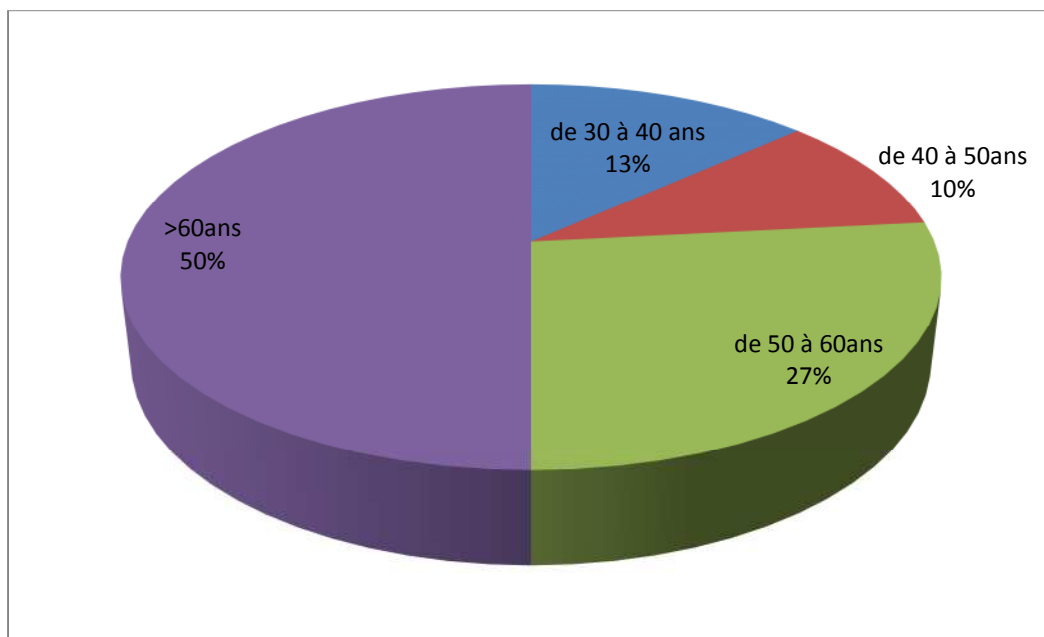
Le but de ce traitement cherche à éliminer les cellules cancéreuses ou à bloquer leur croissance et leur propagation tout en limitant les dommages aux cellules normales. Ils ont généralement moins d'effets secondaires que les autres médicaments anti-cancéreux.

### 3- Résultats et discussion

#### 3-1-Répartition des patients

##### - Selon l'âge

Le CCR touche dans la moitié des cas le 4ème groupe au-delà de 60 ans néanmoins il est assez fréquent avant la soixantaine, ceci est illustré par la figure 12 qui donne la répartition des patients selon leur âge.



**Figure 12: Diagramme de la répartition du CCR en fonction de l'âge.**

Dans notre série, on constate que le CCR apparaît à un âge similaire à celui rapporté dans la littérature qui se situe entre 65 et 75 ans (BOUSTRON et PUIG, 2005 ; LA VECCHIA *et al.*, 2010).

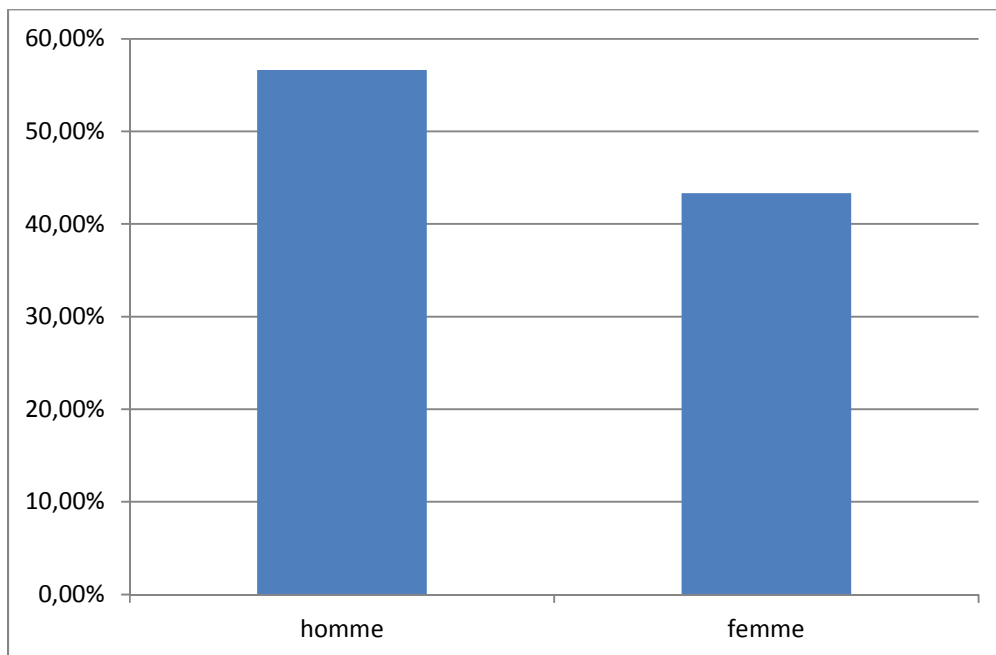
Ainsi, selon le réseau français des registres de CCR (Francim), une étude multicentrique descriptive réalisée dans le département Loire-Atlantique en 2000, portant sur un échantillon de 181 patients atteints d'un CCR, a trouvé un âge moyen de 70,2 ans au moment du diagnostic (CERBELAUD *et al.*, 2008).

## Résultats et discussion

---

### - Selon le sexe

Selon les données de la figure 13, le CCR touche plus les hommes que les femmes avec un pourcentage de 56,66%. La répartition des patients selon le sexe est donnée par la figure 13.



**Figure 13: Diagramme de répartition du CCR en fonction du sexe.**

Dans notre série, le nombre de cas de CCR hommes dépasse légèrement le nombre de cas femmes. Le sex-ratio est proche de 1 (1.3). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Un résultat similaire est obtenu dans la série d'ABID *et al.* Ayant obtenu un Sex-ratio de 1,1. Tandis que dans la littérature, occidentale la prédominance masculine est plus marquée avec un sex-ratio compris entre 1,5 et 2 (BROUQUET et PENNA, 2013).

### -Selon l'origine géographique

La répartition des patients inclus dans notre étude selon leur origine géographique montre que 73,33% des malades sont de la région de Tizi-Ouzou.

## Résultats et discussion

---

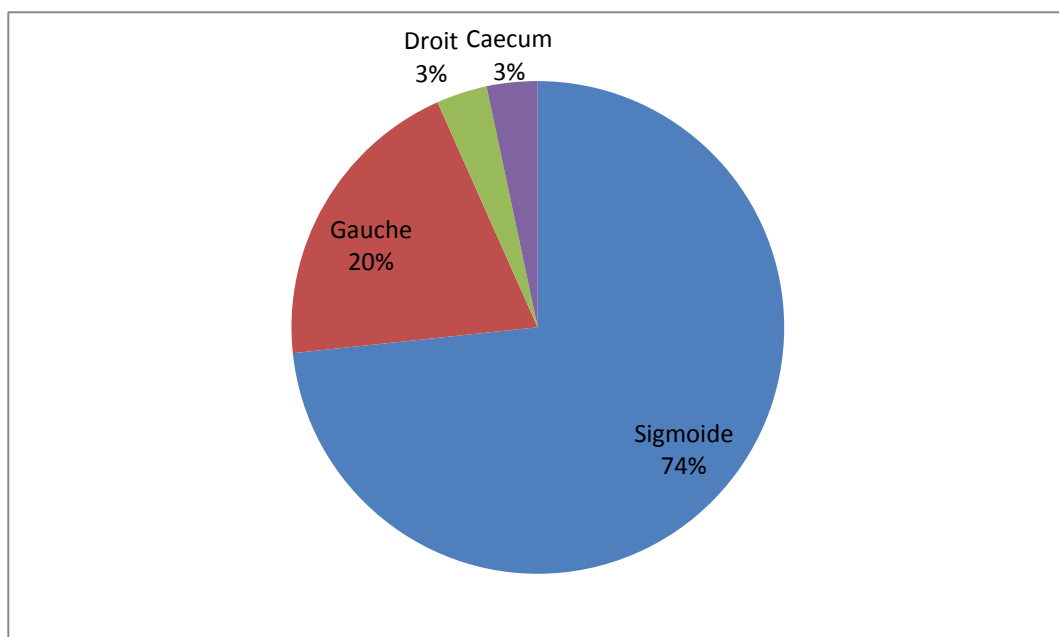
**Tableau V** : Répartition des patients selon l'origine géographique.

| Origine    | Nombre | Taux (%) |
|------------|--------|----------|
| Tizi-Ouzou | 22     | 73,33    |
| Bouira     | 4      | 13,33    |
| Bejaïa     | 2      | 6,66     |
| Boumerdes  | 1      | 3,33     |
| Alger      | 1      | 3,33     |
| Total      | 30     | 100      |

### - Selon la tumeur primitive et sa localisation

- **Côlon**

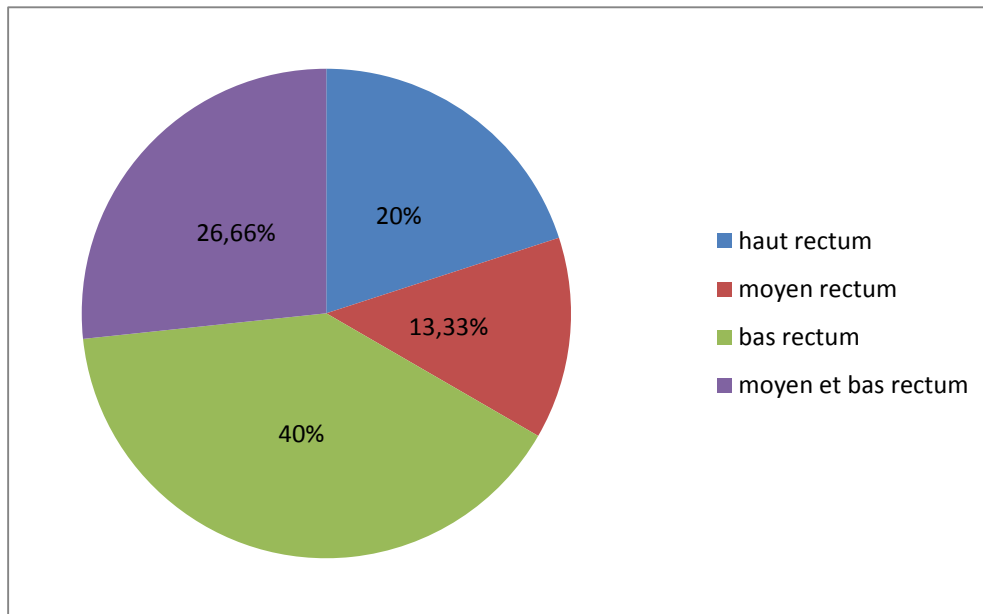
La localisation colique la plus fréquente est le côlon sigmoïde avec 11/15 cas. Au niveau du rectum les proportions sont proches avec une légère prédominance de la localisation du bas rectum avec 6/15 cas. La figure 14 donne la répartition des patients selon la localisation de la tumeur colique.



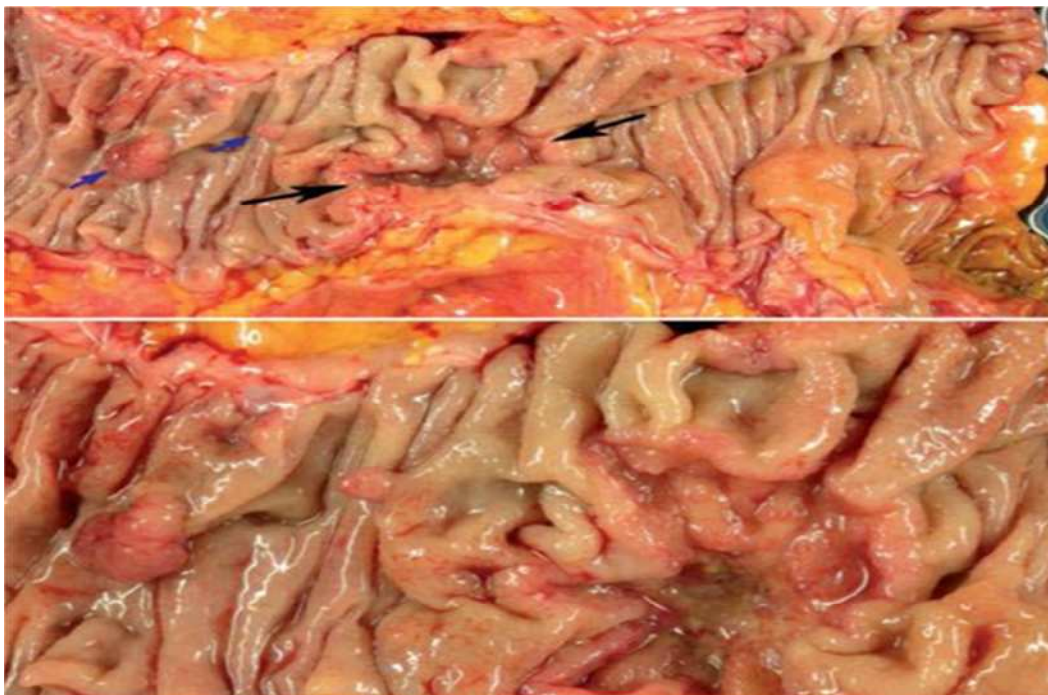
**Figure 14** : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur colique.

- **Rectum**

La figure 15 donne la répartition des patients selon la localisation de la tumeur rectale.



**Figure 15 : Répartition des patients selon la localisation de la tumeur rectale.**



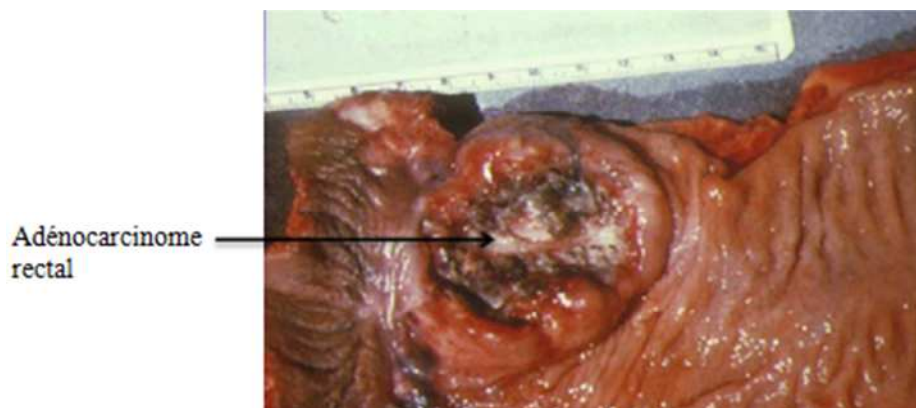
**Figure 16 : Tumeur du caecum (flèches noires), associée à deux polypes de la muqueuse (flèches bleues). En bas, à un plus fort grossissement, la tumeur est ulcérante et infiltrante (en rouge).**

## Résultats et discussion

---

Le nombre de patients ayant une localisation colique sigmoïdienne est plus fréquent par rapport aux autres localisations avec un taux de 73.33% correspondant à l'étude menée par GASOWSKI *et al.* (2004) au niveau de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie avec un pourcentage de 70%.

Dans notre étude le nombre de patients ayant une localisation au niveau du bas rectum est plus dominant par rapport aux autres localisations avec un pourcentage de 40%, qui n'est pas semblable à celle réalisée par le Pr BAILLET (2003) au niveau du service de radiothérapie de Paris 12<sup>ème</sup> avec une dominance au niveau du bas et moyen rectum (52%) sachant que les tumeurs rectales se localisent au niveau de quatre parties à savoir le haut rectum, le moyen rectum, le bas rectum ainsi que le moyen et bas rectum en précisant que les patients de cette dernière catégorie ne sont pas inclus au niveau du bas rectum seul et du moyen rectum seul.



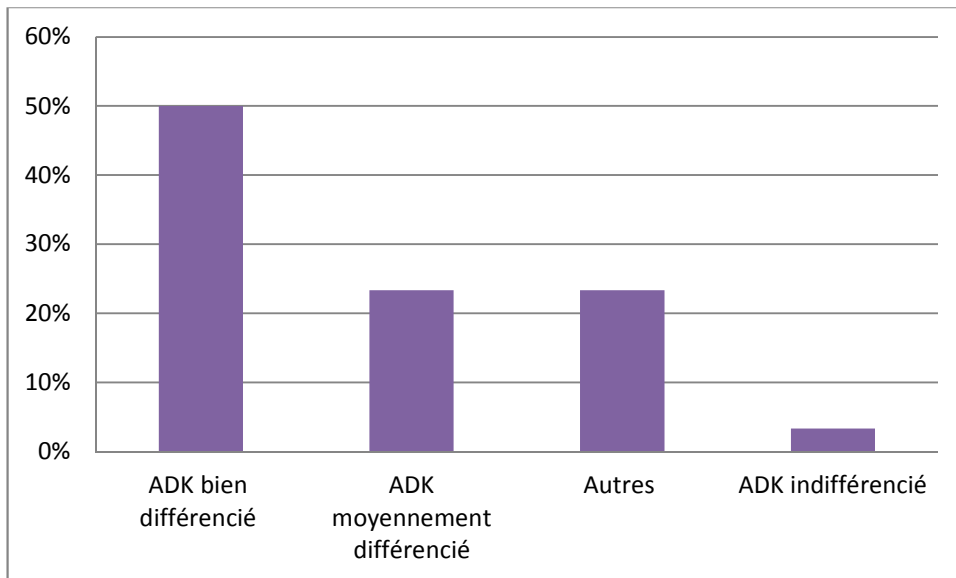
**Figure 17: Aspect macroscopique d'un adénocarcinome du bas rectum.**

Dans notre série, le taux du cancer du côlon est identique à celui de rectum avec un pourcentage de 50%, contrairement à la littérature où les cancrs du côlon représentent globalement 2/3 et le cancer du rectum 1/3 (BOUTRON et PUIG, 2005). Cela est dû à l'anarchie du choix des dossiers consultés.

## Résultats et discussion

### -Selon le type histologique

Selon la figure 18, le type histologique le plus abondant est l'ADK bien différencié avec 15/30 cas, contrairement aux autres ADK, spécifiquement l'ADK indifférencié dont la valeur est pratiquement négligeable.



**Figure 18: Diagramme de la répartition des cas selon le degré de différenciation de la tumeur.**

D'après nos résultats, le type histologique dominant est l'ADK bien différencié (50%) avec une valeur négligeable pour les ADK indifférenciés, ainsi selon DUBOIS et GRENIER (2000), l'ADK bien différencié est observé dans 75% suivi de l'ADK moyennement différencié dans 18 à 20% enfin l'ADK indifférencié est observé uniquement dans 5 à 7% des cas se rapprochant cependant de notre étude. Une seconde étude a également montré que l'ADK bien différencié est majoritaire avec un taux de 70 à 75% tandis que l'ADK moyennement et indifférencié sont retrouvés respectivement : 23.33% et 3.33% contre 10% et 5% dans la littérature selon VIGUIER *et al.* (2003).

### -Selon les marqueurs tumoraux

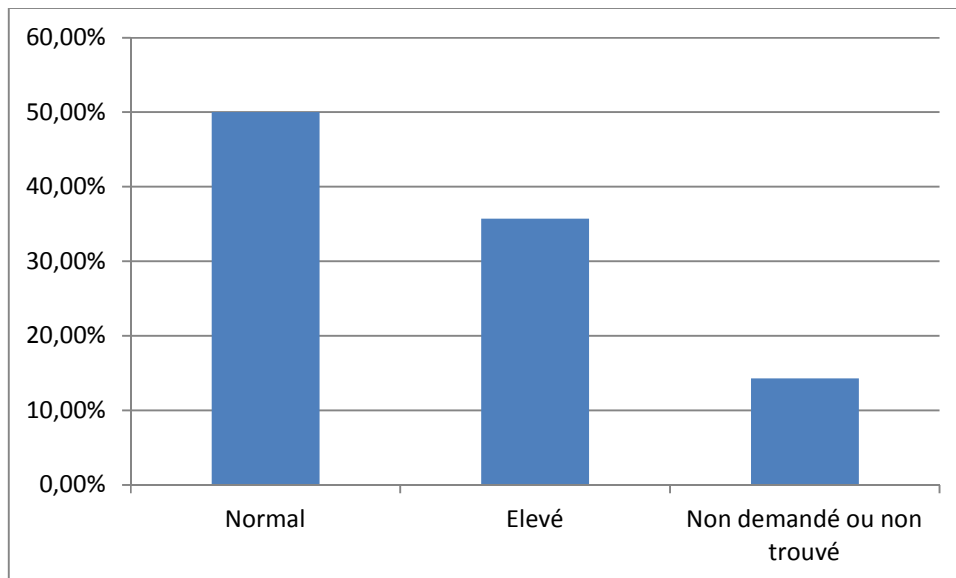
Le taux des marqueurs tumoraux reste normal chez la moitié des patients ayant subi un traitement chirurgical ou médical.

## Résultats et discussion

---

- **Le CA 19-9**

La figure 19 représente la répartition des cas selon le marqueur tumoral CA 19-9.



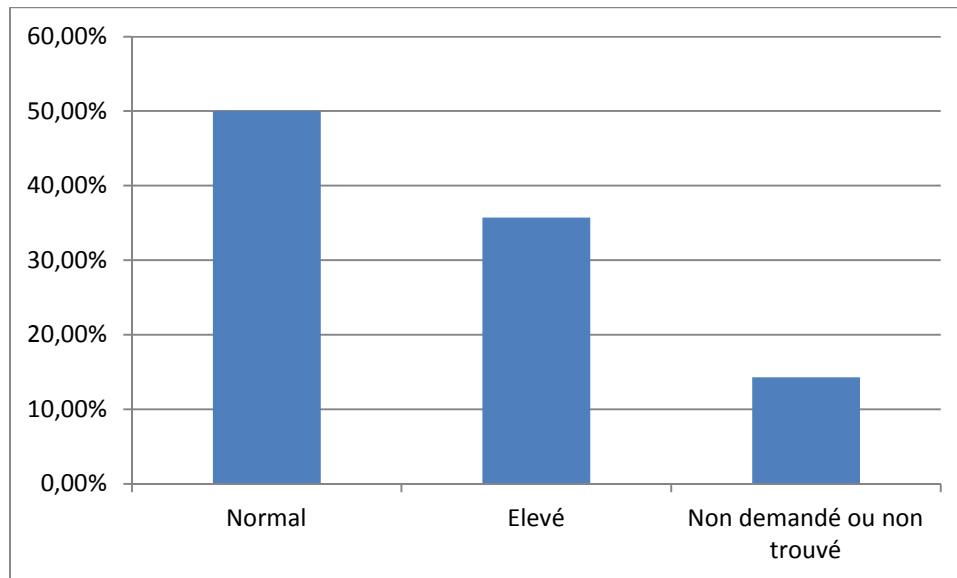
**Figure 19 : Diagramme de la répartition des patients en fonction du marqueur tumoral le CA19-9.**

Selon la Société Américaine d'Oncologie Clinique (2008), 96 parmi 370 patients suivis après résection de leur CCR ont eu une rechute du taux de CA 19-9 qui s'explique par l'efficacité thérapeutique. Cependant, Une élévation du taux du CA19-9 a été observée chez 48 % des patients suite à un mauvais pronostique. Un taux de CA19-9 supérieure à 48 U/ml a été observée chez 25 % des patients 3 mois après le traitement signifiant une poursuite évolutive néoplasique certaine.

Cette étude n'est pas similaire à nos résultats dont les quels 50% des cas présentent des taux de CA19-9 relativement normal s'expliquant ainsi par une efficacité du traitement.

- **ACE**

La figure 20 représente la répartition des cas selon le marqueur tumoral ACE.

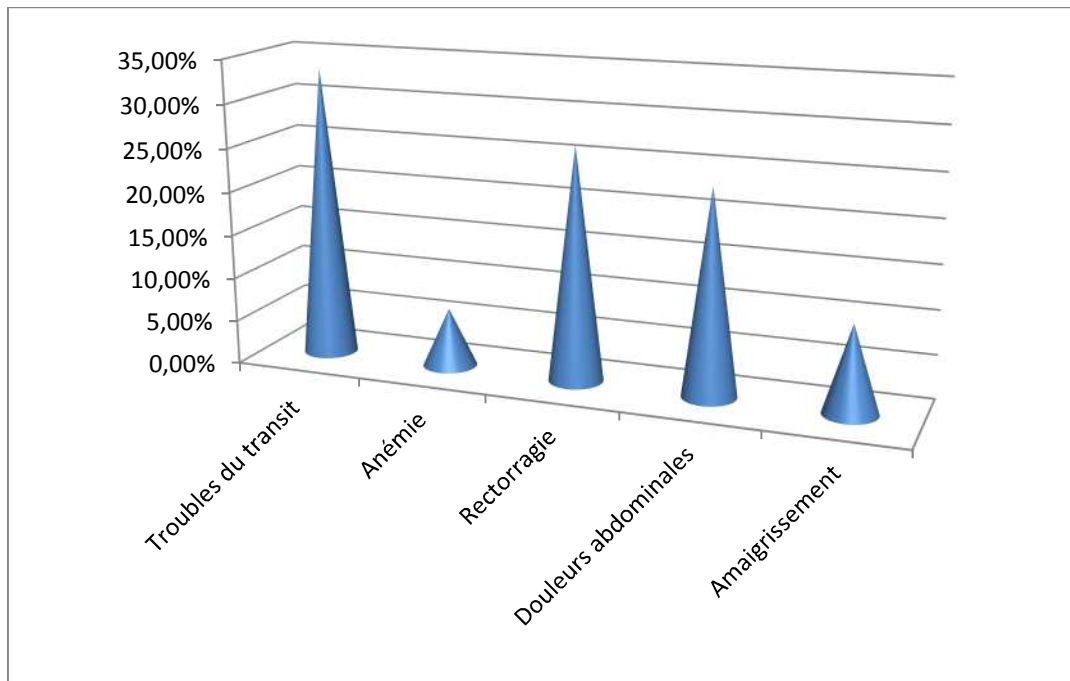


**Figure 20 : Diagramme de la répartition des patients en fonction du marqueur tumoral l'ACE.**

Selon MONGE *et al.* (2007), le taux d'ACE est corrélé positivement au stade de la tumeur et négativement au degré de différenciation. En effet, 52% des CCR sans métastases et 75% des CCR métastasés ont un ACE supérieur à 5ng/ml. Après complète résection, le taux d'ACE revient à la normal après 4 à 6 semaines chez 70% des patients se rapprochant ainsi de notre étude dans la quelle 50% des cas présentent un taux normal d'ACE.

### **-Selon les symptômes révélateurs du CCR**

Les symptômes les plus fréquents chez les patients atteints d'un CCR représentent selon la figure 21 ceux des troubles intestinaux suivit de rectorragie et des douleurs abdominales



**Figure 21: Symptômes révélateurs du CCR.**

Dans notre série, le CCR se démarque sur le plan clinique par une fréquence particulièrement élevée des troubles intestinaux. Ceux-ci représentent 33.33% contre 10 à 15% dans la littérature selon BENAMOUZIG *et al.* (2005). Les troubles du transit sont précisément marqués dans le cas du cancer du colon. ABID *et al.* (2004), rapportent 11 cas révélateurs sur 101 des cancers coliques ce qui représente environ 11%. On attribue, essentiellement, l'importance des formes compliquées du CCR dans notre étude au retard important du diagnostic qui fait que beaucoup de patients aboutissent à cette complication.

Le cancer du rectum quant à lui, est dominé par les rectorragies qui représentent 26.66%. Dans la littérature, les  $\frac{3}{4}$  des patients atteints d'un cancer du rectum présentent des rectorragies. Dans la série des cancers du rectum de ABID *et al.* (2004) les rectorragies sont également les signes majeurs. Elles sont décrites chez 87% des patients. Dans la série tunisienne de TEBRA *et al.* (2006), les rectorragies sont le symptôme prédominant avec un taux de 82%.

### **-Selon la toxicité liée à la thérapie ciblée**

Les effets indésirables constatés les plus courants donnés par le tableau IV au cours du traitement par thérapie ciblée sont de type hémorragique notamment l'épistaxis de grade I

## Résultats et discussion

(GI) suivi des syndromes mains-pieds en grade II (GII). Le grade III (GIII) est pratiquement négligeable chez la plupart des patients, le dernier grade est totalement absent.

**Tableau VI :** Effets indésirables de la thérapie ciblée.

| Toxicité                  |             | GI     |       | GII    |       | GIII   |       |
|---------------------------|-------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                           |             | Nombre | %     | nombre | %     | nombre | %     |
| Hémorragie                | épistaxis   | 25     | 22.72 | -      | -     | -      | -     |
|                           | rectorragie | 7      | 6.36  | -      | -     | -      | -     |
| Hypertension artérielle   |             | 20     | 18.18 | -      | -     | -      | -     |
| Allergie                  |             | 5      | 4.54  | 1      | 1.19  | -      | -     |
| Cutanée                   |             | 15     | 13.63 | 13     | 15.47 | 1      | 8.33  |
| Thrombose                 |             | 1      | 0.90  | -      | -     | -      | -     |
| Neutropénie               |             | 10     | 9.09  | 16     | 19.04 | -      | -     |
| Vomissements et Diarrhées |             | 5      | 4.54  | 3      | 3.57  | 2      | 16.66 |
| Nausées                   |             | 8      | 7.27  | 12     | 14.28 | -      | -     |
| Mucite                    |             | 5      | 4.54  | 10     | 11.90 | 1      | 8.33  |
| Asthénie                  |             | 3      | 2.72  | 9      | 10.71 | 7      | 58.33 |
| Anémie                    |             | 2      | 1.81  | 1      | 1.19  | -      | -     |
| Syndromes mains-pieds     |             | 4      | 3.63  | 19     | 22.61 | 1      | 8.33  |

Dans notre étude, l'effet indésirable dominant est de type hémorragique représentant un taux de 31.68% sur 30 patients. Une étude faite par KUDERER *et al.* (2007) sur 141 patients a également montré une dominance des hémorragies avec un taux de 78%.

## Résultats et discussion

---

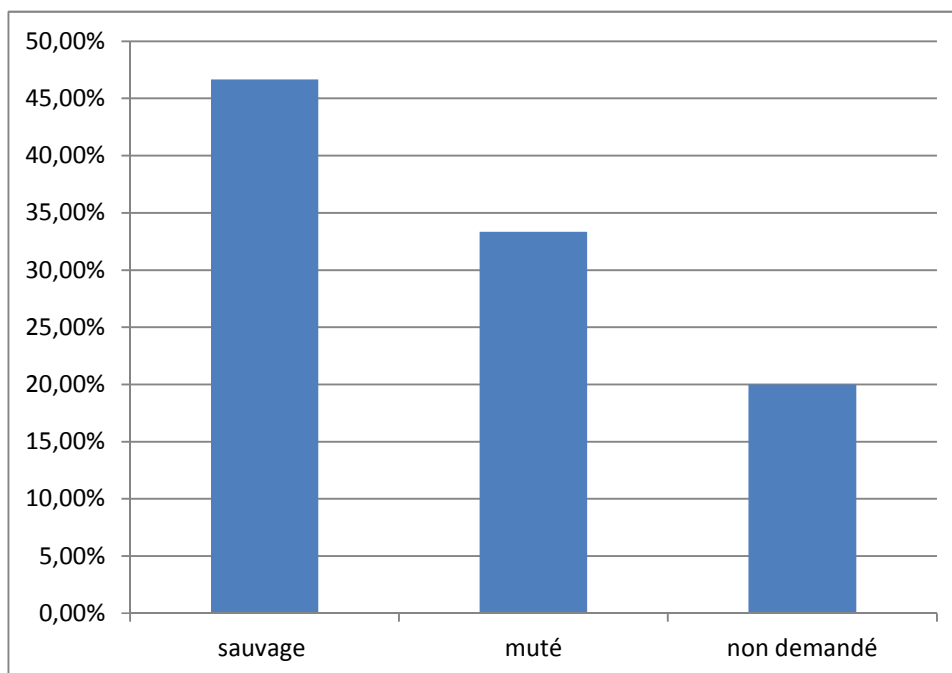
Selon SEDERHOLM *et al.* (2005), la majorité des toxicités sont de grade I suivies de celles de grade II. Le grade III est moins fréquent, tandis que le grade IV est pratiquement absent, affirmant ainsi l'ensemble de nos résultats.

En effet, les effets indésirables présentent des variations de grades en fonction du sexe, l'âge et le protocole utilisé pour chaque patient.

### - Selon l'étude de K-RAS mutée dans le CCR

K-RAS est un pro-oncogène situé sur le chromosome 12 qui code pour la protéine p21 nommée ainsi pour son poids moléculaire de 21 KDa localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique qui se lie au GTP, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale. L'activation de RAS dépend du GTP, la majorité des mutations du CCR associées au K-RAS se produisent à trois codons spécifiques particulièrement 12, 13 et 60.

D'après la figure 22, On remarque que le k-ras sauvage est représenté par la majorité de nos patients contrairement au k-ras muté.



**Figure 22 : Histogramme représentant le type de K-RAS des patients.**

## Résultats et discussion

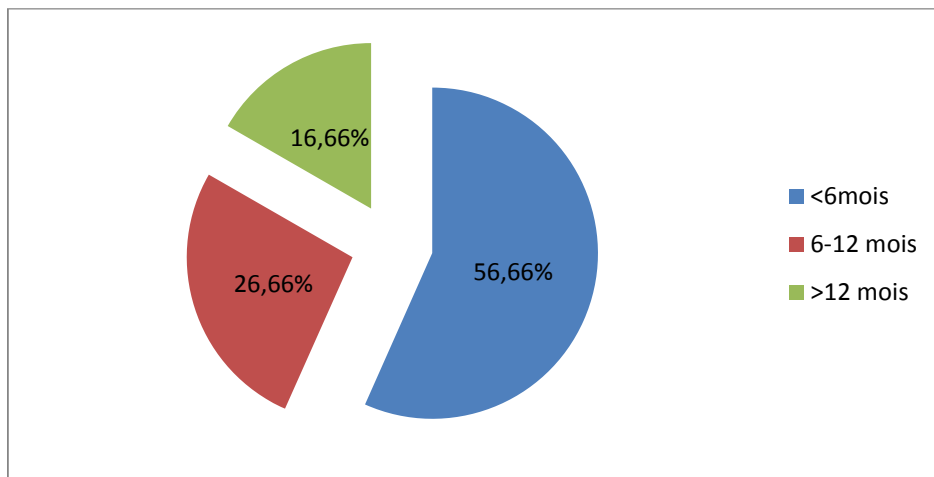
---

Dans notre série, les patients représentent un K-ras sauvage avec un taux de 46.66% contre 33.33% pour le K-ras muté. La prévalence des mutations de l'oncogène K-Ras dans les différentes séries de la littérature sont concordantes, à environ 40 % des cancers colorectaux sont mutés, qui est également similaire aux résultats de notre étude (SATOSHI *et al.*, 2003).

La majorité des mutations du cancer colorectal associées au K-RAS se produisent à trois codons spécifiques, spécifiquement 12, 13, et 60. Ces mutations empêchent l'activité de GTPase de Ras, créant de ce fait une forme constitutivement active (BOOTH, 2007).

### - Selon le délai du diagnostic

Le délai diagnostique a été défini comme l'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie. L'intervalle peut être estimé par des patients qui ont obtenu la date du début du symptôme, la date de la première consultation, le plus souvent chez un médecin généraliste. Selon la figure 23, on constate que le délai de diagnostic de nos patients se situe aux alentours de 6 mois.



**Figure 23: Diagramme illustrant le délai du diagnostic de nos patients.**

Dans notre étude, le délai du diagnostic est majoritaire sur une période inférieure à 6 mois avec un taux 56.66%. Des études Européennes montrent que plus de 70% des patients consultent avant 6 mois, tandis que des études Marocaines montrent que plus de 60% des patients consultent tardivement au delà de 6 mois.

## Résultats et discussion

Ce retard de diagnostic dans notre contexte tient à l'attitude de refus de consulter ou de négligence souvent rencontrée à l'égard des premiers symptômes. Le délai avant la consultation a été considéré comme un facteur de pronostic, plus le délai est court plus la survie est longue.

### **-Selon leur survie en fonction du traitement thérapeutique**

Le tableau VII révèle les données sur la survie des patients selon le traitement utilisé. Le traitement protocolaire le plus abondant est celui fait à partir du Bévacizumab traduisant ainsi une bonne survie sans progression tumorale avec une hausse de survie pour l'ensemble des patients.

**Tableau VII :** Etude de la survie sans progression et de la survie globale en fonction du traitement utilisé.

| <b>Nombre des patients</b> | <b>Schéma</b>                   | <b>Survie sans progression (médiane)</b> | <b>Survie globale (médiane)</b> |
|----------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| <b>15</b>                  | <b>Bévacizumab / Xelox</b>      | <b>8,5 mois</b>                          | <b>24 mois</b>                  |
| <b>8</b>                   | <b>FOLOX / FOLFIRI+ Avastin</b> | <b>5 mois</b>                            | <b>15,5 mois</b>                |
| <b>3</b>                   | <b>Cetuximab / Campto</b>       | <b>6 mois</b>                            | <b>14.5 mois</b>                |
| <b>2</b>                   | <b>Cetuximab / FOLFIRI</b>      | <b>7,5 mois</b>                          | <b>23 mois</b>                  |
| <b>2</b>                   | <b>Panitumumab / FOLFOX</b>     | <b>7 mois</b>                            | <b>21 mois</b>                  |

Dans nos résultats, la SSP après traitement avec le Bévacizumab/Xelox est de 8,5 mois avec SG de 24 mois. Une étude faite par HURWITZ (2004) sur 813 patients a trouvé des résultats pratiquement similaires aux nôtres avec une SSP de 10,6 mois et une SG de 20,3 mois.

## Résultats et discussion

---

Selon l'étude faite par PASSARDI (2013) sur 376 patients ayant subi le traitement de type FOLOX / FOLFIRI+ Avastin qui a trouvé une SSP de 9,2 mois avec une SG de 20,6 mois se rapprochant ainsi a nos résultats qui sont de 5 mois pour SSP et de 15,5 pour SG.

D'après les résultats obtenus par SOBRERO (2008) sur 1298 patients qui ont été traité par Cetuximab / Campto qui sont de 4 mois pour la SSP et de 10,7 mois pour la SG qui vont a peu près dans le même sens avec les nôtres avec une SSP de 6 mois et une SG de 14,5 mois.

Comparativement a nos résultats qui sont de 7,5 mois pour la SSP et de 23 mois pour la SG, VAN CUTSEM (2011) qui a suivi 666 personnes sous Cetuximab/ FOLFIRI a démontré que la SSP est de 9,9 mois et celle de la SG est de 23,5 mois.

Les résultats de notre étude se réfèrent à 7 mois pour la SSP et près de 21 mois pour la SG qui sont pratiquement les mêmes a ceux obtenus par DOILLARD PRIME (2010) qui a étudié 656 patients sous Panitumumab / FOLFOX pour lesquels a trouvé une SSP de 9,6 mois et une SG de 23,9 mois.

On déduit d'après nos résultats que la thérapie ciblée notamment le Bévacizumab en association avec la chimiothérapie joue un rôle important dans l'augmentation de la survie des patients ainsi l'amélioration de leur qualité de vie.

### 3-2- Histologie du cancer colorectal

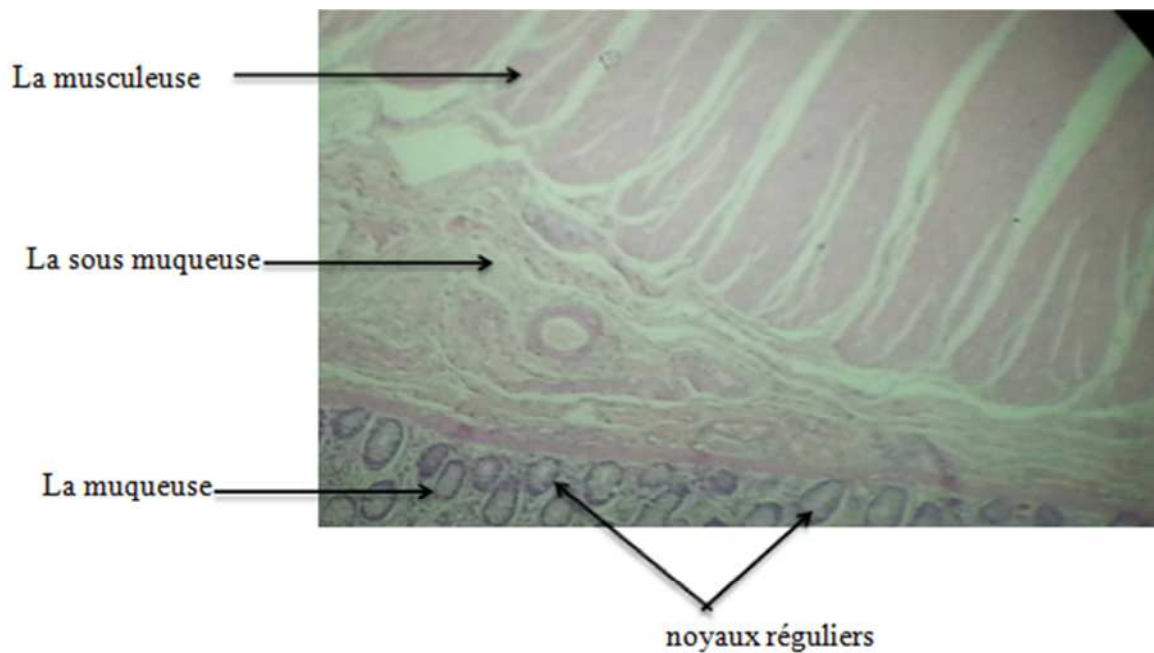
#### -Etude microscopique

Les photos ci-dessous ont été prises par nous-mêmes au cours de notre stage effectué au niveau du laboratoire d'ANAPATH.

- **Cellules coliques saines**

Elles se représentent sous forme de cellules cylindriques épithéliales hôtes avec un noyau régulier ainsi qu'une bonne stratification des quatre tuniques (la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse). Les cellules coliques saines représentent certaines caractéristiques à savoir :

- une absence de villosité intestinale d'où l'aspect lisse de la muqueuse ;
- les glandes coliques sont longues, très serrées les unes aux autres et orientées perpendiculairement ;
- une couche lymphoïde faite de points lymphoïdes et surtout de volumineux nodules (les follicules clos du côlon). La figure 24 illustre les cellules saines coliques.



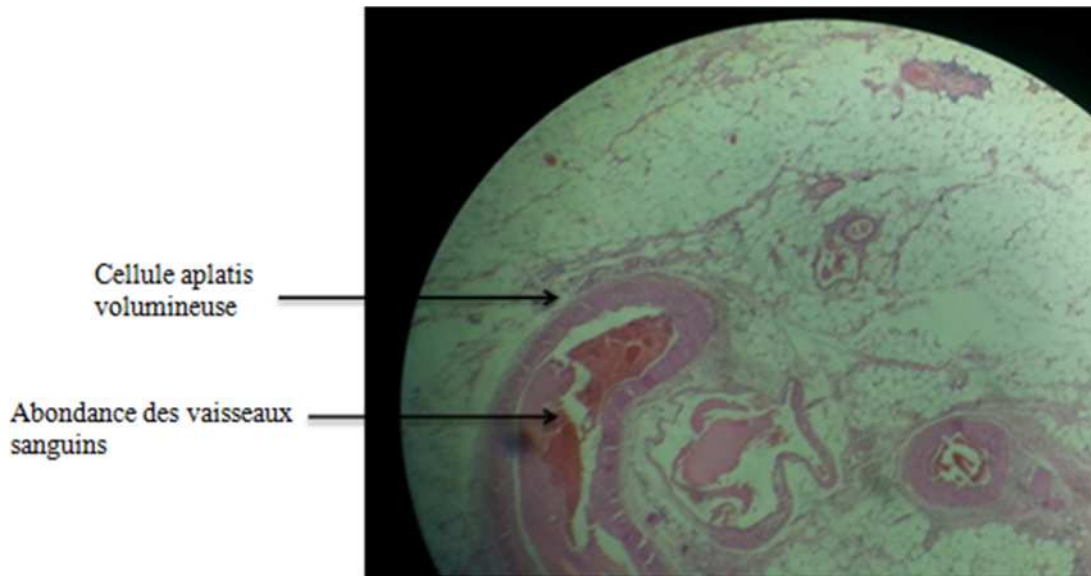
**Figure 24: Observation au microscopique photonique des cellules coliques saines au grossissement  $\times 400$ .**

- **Cellules coliques tumorales**

Les cellules coliques tumorales se caractérisent par une forme adossée des cellules glandulaires avec des noyaux irréguliers et volumineux, une dominance des vaisseaux sanguins est également constatée servant de nourriture pour les cellules cancéreuses qui sont le résultat d'une mitose atypique (anarchique) qui baignent dans un stroma tumoral renfermant des éléments inflammatoires et des cellules mucineuses sécrétant des mucines. Elles possèdent d'éventuelles propriétés à savoir :

- une indépendance de croissance ;
- insensibilité aux signaux antiprolifératifs ;
- résistance à la mort cellulaire ;
- prolifération illimitée ;
- capacité accrue à induire l'angiogenèse et propension à l'invasion et à la dissémination.

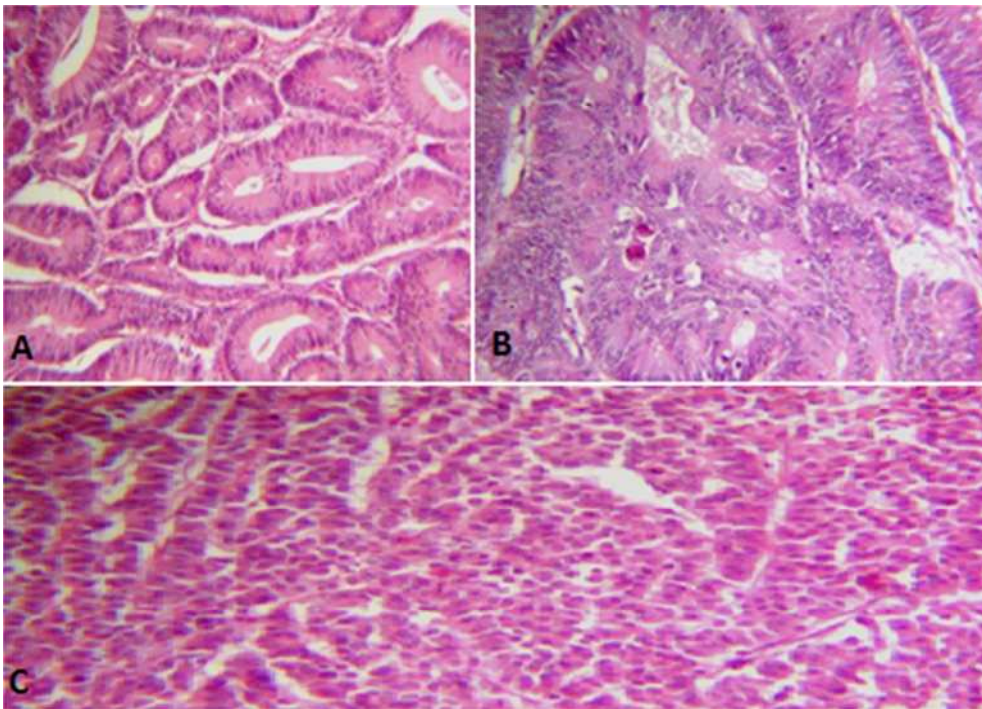
A ces six propriétés s'ajoutent deux caractéristiques: la capacité de reprogrammation du métabolisme énergétique et l'échappement au système immunitaire (figure 25).



**Figure 25 : observation au microscope photonique des cellules coliques tumorales au grossissement  $\times 400$ .**

### **-Les degrés de différenciation des adénocarcinomes**

La figure 26 représente les différents degrés de différenciation des adénocarcinomes.



**Figure 26 : Observation sous microscope photonique des différents degrés de différenciation des adénocarcinomes coliques au grossissement  $\times 400$ .**

La figure A représente l'adénocarcinome (ADK) bien différencié pour le quel la ressemblance entre le tissu tumorale et le tissu normal est lointaine, se caractérisant par des

## Résultats et discussion

---

structures glandulaires formées de cellules cylindriques, basophiles, bien stratifiées et un stroma fibro vasculaire. La figure B quant à elle représente l'ADK moyennement différencié c'est-à-dire que la ressemblance entre le tissu tumoral et le tissu sain est moyenne, tandis que la figure C représente l'ADK peu différencié qui se caractérise par une ressemblance nette et homogène entre les cellules tumorales et les cellules normales qui forme des massifs cellulaires (figure 30).

## Conclusion et perspectives

---

Le CCR se développe habituellement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui le rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace.

L'âge moyen des patients de notre échantillon est de 60 ans, avec un sex-ratio de 1,3. L'atteinte est plus fréquente chez l'homme. Il y a autant de patients atteints du cancer du côlon et du rectum.

Le type histologique de la tumeur le plus abondant est un ADK bien différencié avec un pourcentage de 50%.

La prise en charge des patients métastatiques a beaucoup évolué ces dernières années grâce à des stratégies médico-chirurgicales permettant une ablation secondaire de métastases jugées initialement non résecables. Ainsi entre 2003 et 2004 a été une ère de la prolifération rapide de nouveaux médicaments (en général des anticorps monoclonaux) notamment, ceux impliqués dans la thérapie ciblée, regroupant : le Bévacicumab, le Cetuximab et le Panitumumab.

L'analyse de l'évolution et le pronostic des CCR dans notre série montre que la survie sans progression et la survie globale sont respectivement de 18,8 et 22,1 mois.

Malgré les améliorations apportées dans le cas du diagnostic ainsi que le traitement du CCR mais cela reste insuffisant. Cependant d'autres stratégies seront envisagées au fil du temps pour pouvoir augmenter l'espérance de vie, à savoir au niveau des chimiothérapies palliatives qui seront améliorées par le changement de certains critères de choix au niveau des traitements chimiques et biologiques.

La caractérisation des tumeurs sensibles reste un challenge techno biologique par la définition de la présence de la cible, soit sur le primitif ou sur les métastases.

Dans les décennies à venir, les traitements adjuvants seront définis par les profils cliniques, pathologiques et génétiques des patients. Concernant les thérapies ciblées, elles seront probablement plus efficaces par la possibilité de combinaison entre les médicaments avec la possibilité de produire des anticorps monoclonaux dont la durée de son efficacité sera à long terme.

Une multiplication des biopsies lors de la coloscopie initiale sera nécessaire en particulier de métastases synchrones afin d'assurer la recherche des facteurs prédictifs.

## Références bibliographiques

---

**Anonyme 1:** American cancer society (2005).

**Anonyme 2:** Avastin® (bevacizumab). (2008). Monographie du produit. Hoffmann-La Roche Limitée.

**Anonyme 3:** Erbitux® (cétuximab), monographie de produit. Bristol-Myers Squibb Canada (2010).

**Anonyme 4 :** VectibixMD (panitumumab), monographie de produit. Amgen Manufacturing, Limited, filiale d'Amgen Inc (2010).

**Anonyme 5 :** Association canadienne du cancer colorectal (2011).

**Anonyme 6:** National Cancer Institute at the National Institutes of Health (2011).

**Anonyme 7:** Société canadienne du cancer (2011).

**Anonyme 8:** Société Canadienne du Cancer (2013). Cancer colorectal : comprendre le diagnostic.

**ABID L., ALI BENAMARA F., BOUAZA A et LACHOURI A. (2004).** Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas. *Santé Maghreb*, 17 : 117-125

**AILLET L et AUDAN A. (2015).** Tests de dépistage de masse du cancer colorectal. *Praticien*, 20 : 1010-1020.

**ANDRE T et HAMMEL P. (2008).** Quelle partie du corps est atteinte. *Le cancer colorectal en questions*, 20 : 12-13.

**ANDRE T., BLONS H and MABRO M. (2012).** Panitumumab combined to irrinotecan for patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance and translational molecular study. *Oncologist*, 20.

**BALLIAN A. (2009).** Tumeurs du colon et du rectum. *Hépto-gastro-entérologie Médicale et chirurgicale*, 251-277.

**BENAMOUIZIG R., CHAUSSADE S et OLSCHWANG- S. (2005).** Les polyposes coliques : Attitudes pratiques. *GastroenterolClinBiol*, 29 : 1035 – 1039.

**BIBEAU F., FRUGIER H., DENOUEL A., SABOURIN J-C and BOISSIERE-MICHOT F. (2009).** Technical considerations for KRAS testing in colorectal cancer. The pathologist's point of view. *Bull Cancer*, 96: 15-22.

**BOUTRON RUAULT M-C et LAURANT PUIG P. (2005).** Epidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal : Traité de gastro-entérologie. Flammarion, 2<sup>ème</sup> Ed., Paris, 538 – 550.

## Références bibliographiques

---

- BOYLE T., FRITSCHI L and HEYWORTH J. (2011).** Long-term sedentary work and the risk of subsite-specific colorectal cancer. *American journal of epidemiology*, 173(10): 1183-91.
- BRADBURY K-E., APPLEBY P-N and KEY T-J. (2014).** Fruit, vegetable and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *American journal of clinical nutrition*, 100(1):394-398.
- BRAY F, REN JS, MASUYER E and FERLAY J (2013).** Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132(5) : 1133–1145.
- BROUQUET A et PENNA C. (2013).** Cancers du rectum. *Gastro-entérologie*, 4 : 10.
- CABARROT E., LAGRANGE J-L et ZUCKER J-M. (2007).** Cancérologie générale. Elsevier Masson, 2<sup>ème</sup> Ed, Paris, 25-26.
- CERBELAUD C., CHOUILLET A-M., MOLINIE F., AUFFERT N., BOUVIER A-M et LAMBRAIL P. (2008).** Pratique de prise en charge du cancer du côlon. *Epidémiologie et de santé publique*, 56(5) : 298.
- CHIN I-D., PAUN B-C., KERN S., LEVIN B., TEPPER J-E et VANCUTSEM E. (2008).** Principes et pratique de l'oncologie gastro-intestinale. 2<sup>ème</sup> Ed., Philadelphia, 567-579.
- CUTSEM E-V., KOHNE C-H., LING I., FOLPRECHT G., NOWACKI M-P and CASCINU S. (2001).** Cetuximab+ irinotécan, fluouracil and leucovorin as first line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *JCO*, 29(15): 2011-9.
- DALY-SCHVEITZER N., CABARROT E., GUIMBAUD R et MOYAL E. (2003).** Cancérologie clinique. MASSON, Belgique, 127-128.
- DE GRAMONT A., HOUSSET M., NORDLINGER B et ROUGIER P. (2009).** Qu'est-ce que le cancer du colon ou du rectum. *Le cancer colorectal en questions*, 1 : 14-15.
- DIAZ-RUBIO E., GOMEZ-ESPANA A and MASSUTI B. (2012).** First line XELOX+Bévacizumab followed by XELOX+ Bévacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer : the phase III MACRO TTD study. *Oncologist*, 17(1): 15-25.
- DOUILLARD J-Y., SIENA S., CASSIDY J., TABERNERO J., BURKES R and BARUGEL M. (2010).** Randomised, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as first line treatment in patients previously untreated metastatic colorectal cancer. *JCO*, 28(31) : 4697-705.
- DUBOIS J-B et GRENIER J. (2000).** Les marqueurs tumoraux. Espace 34, 3<sup>ème</sup> Ed, France, 87.

## Références bibliographiques

---

- FAIVRE J., DANCOURT V., LEJEUNE C., TAZI M-A., LAMOUR J and GERARD D. (2004).** Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*, 126(7): 1674-80.
- FERLAY J. and BRAY F. (2012).** Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC Cancer Base*, 5: 12-40.
- FERLAY J., SOERJOMATARAM I., ERVIK M., DIKSHIT R., ESER S., MATHERS C., REBELO M., PARKIN D-M, FORMAN D and BRAY F. (2013).** Cancer Incidence and Mortality Worldwide. *International Agency for Research on Cancer*, 11(1): 16-33.
- GAILLOT D. (2006).** Anatomie chirurgicale du côlon. Elsevier, Paris, 40-535.
- GASOWSKI M., BROCHERIOU I et VAILLANT J-C. (2004).** Cancérologie. *Pierre et Marie Curie*, 17 : 20-22.
- GUENIOT C. (2002).** Congress annuals for American cancer research. *NEJM*, 346 (14):1054-1059.
- HURWITZ H., FEHRENBACHER L., NOVENTY W., CARTWRIGHT T and HEIM W. (2004).** Bévacicumab plus irinotécan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 350 (23): 2335-42.
- ISABELLE L-W et ELISABETH L. (2001).** Le corps humain : Etude, structure et fonction. De Boeck, 2<sup>ème</sup> Ed, Italie, 308-310.
- KLEIV K. (2006).** The order of genetic events associated with colorectal cancer progression inferred from meta-analysis of copy number changes. *Genes chromosomes cancer*, 45 (1): 31-41.
- KREJSA C., ROGGE M and SADEE W. (2006).** Protein therapeutics: new applications for pharmacogenetics. *Drug Discov*, 5: 507-521.
- KUDERER N-M., DALE D-C., CRAWFORD J and LYMAN G-H. (2007).** Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 3158-67.
- LA VECCHIA C., BOSETTI C and LUCCHINI F. (2010).** Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*, 21 (6) : 1323-60.
- LAMAZOU F., TRANCHART H et PELLENC Q. (2008).** Chirurgie digestive. Elsevier Masson, Belgique, 1-5.
- MARCOTTE J et QUIMET R. (2013).** Le cancer. Lettes en main, 2<sup>ème</sup> Ed, Québec, 6-7.
- MARECHAL R., DE SCHUTTER J and NAGY N. (2010).** Putative contribution of CD56 positive cells in cetuximab treatment efficacy in first-line metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer*, 10: 340.

## Références bibliographiques

---

**MONGE M., BERGERON C., LACROIX I., OLIHON D et SCHLAGETER M-H. (2007).** Cancérologie et Biologie : marqueurs tumoraux organe par organe. Elsevier Masson, Belgique, 230.

**NOTTAGE K., FARLANE J., KRASIN M-J., LI C., SRIVASTAVA D and ROBISON L-L. (2012).** Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *Clin Oncol*, 30 : 2552-2558.

**OKINES A., CUNNINGHAM D and CHAU I. (2011).** Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer. *Clin Oncol*, 8: 492-503.

**OUKKAL M et BOUZID K. (2010).** Fréquent et grave, le cancer colorectal. *Nouvelle revue médicale*, ISSN 1112-8321 : 93-105.

**OUKKAL M. (2008).** Application thérapeutique de l'identification de la surexpression du VEGF dans les cancers colorectaux localement évolués et/ou métastatiques. Thèse de DESM soutenue à Alger.

**PASSARDI A., SCARPI E., CAVANNA L., FONTANA A., VERTOGEN B and RUSCELLI S. (2013).** Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results from the itaca randomized clinical trial. *ASCO Meeting Abstracts*, 31 (15) : 3517.

**POULSEN M-L and BISGAARD M-L. (2008).** MUTYH associated polyposes. *Curr genomics*, 9: 420-435.

**Pr BAILLET (2003).** Cancérologie. Service de radiothérapie, Paris.

**RODRIGUEZ (2007).** Biology and Clinical Applications of Angiogenesis Inhibition in Malignant Disease. *The Molecular Oncology*, 1: 23.

**ROSS J-S., SCHENKEIN D-P., PIETRUSKO R., ROLFE M., LINETTE G-P., STEC J., STAGLIANO N-E., GINSBURG G-S., SYMMANS W-F., PUSZTAI L and HORTOBAGYI G-N. (2004).** Targeted Therapies for Cancer 2004. *Am J Clin Pathol*, 122(4): 598-609.

**ROUGIER P. (2004).** Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter. *Praticien*, 54 : 133-142.

**SCOTTE F., COLONNA P et ANDRIEU J-M. (2002).** Cancérologie. Ellipses, Paris, 240-242.

**SEDERHOLM C., HILLERDAL G., LAMBERG K., KOLBECH K., DUFMATS M and XESTBERG R. (2005).** Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 8380.

## Références bibliographiques

---

**SENDID B., JOUAULT T., VITSE A., FRADIN C et POULAIN D. (2009).** Glycanes pariétaux de levures et anticorps spécifiques. *Médecine science*, 5(25): 473-481.

**SMALLEY S-R., BENEDETTI J-K and WILLIAMSON S-K. (2006).** Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer. *J Clin Oncol*, 24: 3542-3547.

**SOBERO A-F., MAUREL J., FEHRENBACHER L., SCHEITHAUER W., ABUBAKR Y-A and LUTZ M-P. (2008).** Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO*, 26(14): 2311-9.

**SOUGLAKOS J., ANDROULAKIS N and SYRIGOS K. (2006).** FOLFOX (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br. J. Cancer*, 94(6) : 798-805.

**TEBRA MERAD S., HARRABI I., BELJOUZA S., CHAOUACHE K et BOUAOUINA N. (2006).** Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : à propos de 165 cas. *Annales de Chirurgie*, 131 : 104-111.

**TORTORA et DERRICKSON (2007).** Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck, 4<sup>ème</sup> Ed , Canada, 1007-1008.

**WONG R., BERRY S and SPITHOFF K. (2008).** Preoperative or Postoperative Therapy for the Management of Patients with Stage II or III Rectal Cancer: Guideline Recommendations. Une initiative de la qualité du Programme de soins fondés sur la recherche (PSFR). *Action Cancer Ontario*, 1: 2-4.

## **Glossaire:**

**Adénocarcinome :** est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire. Le terme est à distinguer de celui d'adénome qui désigne une tumeur bénigne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

**Adénome :** est une tumeur bénigne touchant une glande (glandes endocrines, foie, pancréas, estomac, prostate, rein, sein, vésicule biliaire, testicules, glandes salivaires) ou certaines muqueuses (utérus, côlon, rectum, bronches).

**Carcinome :** (du grec karkinôma, cancer) ou épithélioma est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).

**Dysplasie :** est une malformation ou déformation résultant d'une anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe, qui survient au cours de la période embryonnaire ou après la naissance.

**Hyperplasie :** est une augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules.

**KRAS :** K-Ras (Ki-Ras, Kirsten-Ras) est un pro-oncogène localisé sur le chromosome 12 qui code pour la protéine p21 (nommée ainsi pour son poids moléculaire 21kDa) localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique qui se lie au GTP, c'est un membre de la famille de Ras qui comprend 3 gènes : H-RAS, N-RAS et K-RAS.

**Polype :** est une croissance anormale de tissus en saillie (adénome), ou tumeur bénigne, se développant sur les muqueuses. Certains sont plats (polypes sessiles), d'autres possèdent un pied plus ou moins long (polypes pédiculés).

**Syndrome de Lynch :** est une affection génétique, appelée aussi syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose). L'anomalie touche les gènes qui contrôlent la réparation des erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN, au moment de la division cellulaire.

**Tumeur bénigne :** est une tumeur sans gravité, c'est-à-dire ne pouvant donner lieu à des métastases et n'étant pas mortelle, néanmoins, une telle tumeur peut évoluer vers une tumeur maligne.

**Tumeur maligne :** ou cancéreuse correspond à la prolifération incontrôlée des cellules, donc elle est dangereuse.