

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

Année : 2014

Thèse N° :36/14

CANCER COLORECTAL ET UTILITÉ CLINIQUE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme. Najoua GUENNOUNI

Née le 22 Mars 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

Mot clés : Cancer colorectal- traitement- marqueurs sériques- marqueurs moléculaires-mutation

JURY

Mr. M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S.TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr.S.AL KANDRY

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. EHIRCHIOU

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سورة البقرة: من الآية: 31﴾

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHEERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

(mise en disposition)



Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL



Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENT2ROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

***Enseignants Militaires**

Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces

Je dédie ce mémoire à

A MES PARENTS BIEN-AIMÉS

Je voue dédie cette thèse en reconnaissance de tout l'amour et de toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.

Il n'est pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour mon éducation.

Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesse.

Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.

*A MES SŒURS FATIMAZAHRA, NADIA, LEURS ÉPOUX YOUSSEF, YASSINE,
ET LEURS ENFANTS AYA, ALI, RANIA*

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance et le respect que j'ai pour vous.

Vous m'avez aidée, soutenue, protégée, guidée et conseillée durant toutes mes années d'étude.

Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, et beaucoup de bonheur.

A MON FRÈRE OTHMAN

En témoignage de la tendresse et de l'amour que j'ai pour toi

Avec mes souhaits de bonheur et de succès dans tes études

Je dédie ce mémoire également à

A MON CHER MARI HICHAM

Ton aide et tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour.

Que ce travail soit pour toi le témoignage de ton soutien constant.

Que Dieu puisse bénir notre union.

A MES BEAUX-PARENTS

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération.

Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

*A TOUTE LA FAMILLE GUENNOUNI, ELHAMDI, ZAKOUARI,
BENFAOUZI, AADJOU, TALAA*

A L'HARMONIEUX GROUPE D'AMIS

Nihad, Nessrine, Fatiha, Yousra, Jalila, Hajar, Hicham, Hamza, Ayoub, Ibtissame

*A TOUS LES ETUDIANTS DE 24 EME PROMOTION DE PHARMACIE A
LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT*

Remerciements

A notre maître, Président de Jury :

Monsieur le Professeur M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Chef du service de Bactériologie – Sérologie A CHU IBN SINA-RABAT-

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

*A notre maître, et Rapporteur de thèse:
Madame le Professeur S. TELLAL
Professeur de Biochimie
Chef du Service Instruction A l'HMIMV-RABAT.*

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux.

Votre bureau nous était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.

J'espère que ce travail est à votre gout, tout l'honneur vous revient.

Veillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères remerciements.

A notre maître, et juge de thèse:
Madame le Professeur S. EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie
Chef du Service Hygiène A l'HMIMV-RABAT.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury de notre thèse.

Votre abnégation et vos qualités humaines resteront gravées dans nos mémoires.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

A notre maître, et juge de thèse:
Mr le Professeur S.ALKANDRY
Professeur de chirurgie générale
Chef du Service de chirurgie viscérale II A l'HMIMV-RABAT.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse.

Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité.

Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre respect et notre grande estime.

*A notre maître, et juge de thèse:
Mr le Professeur A. EHIRCHIOU
Professeur de chirurgie générale
Chef du Service de chirurgie viscérale II A l'HMIMV-RABAT.*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury.

Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond estime et respect.

Liste des Abréviation

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN	Acide Désoxyribonucléique
APC	Anaphase Promoting Complex (le complexe de promotion de l'anaphase)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASCO	American Society of Oncology
BER	Base Excision Repair
CCR	Cancer Colorectal
DCC	Deleted in Colorectal Carcinoma
D-Loop	Displacement-Loop
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EROs	Espèces Réactives de l'Oxygène
FCA	Foyers de Cryptes Aberrantes
FSC	Formule Sanguine Complète
FU	5-Fluoro-Uracile
GDP	Guanosine Di-Phosphate
GTP	Guanosine Tri-Phosphate
GSK3	Glycogène Synthase Kinase 3
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IHC	Immuno-Histochimie
IRM	Imagerie par Raisonance Magnétique
KRAS	Kirsten Ras
LRP	Low density lipoprotein related receptor protein
LOH	Loss Of Heterozygosity (perte d'hétérozygotie)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEC	Matrice Extracellulaire
MSI	MicroSatellite Instability
MMR	MisMatch Repair

NCA	Non-Specific Cross Reacting Antigens
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
PCR	Polymerase Chain Reaction
RER	Replication Error
RIA	Radio Immunoassay
RSOS	Recherche de Sang Occulte dans les Selles
TDM	TomoDensitoMètre
TGF	Transforming Growth Factor
LTGF	Latent Transforming Growth Factor
TKI	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
VEGF	Vascular Epidermal Growth Factor

Liste des figures

Figure 1	Schéma anatomique du colon et du rectum	Page 6
Figure 2	Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin	Page 6
Figure 3	Distribution en pourcentage du nombre estimatif de nouveaux cas de cancer, selon le sexe, Canada, 2013	Page 8
Figure 4	La distribution et l'incidence du cancer du côlon par tranches d'âge et par sexe	Page 11
Figure 5	La distribution et l'incidence du cancer du rectum par tranches d'âge et par sexe	Page 13
Figure 6	Schémas des différents types histologiques d'Adénome	Page 22
Figure 7	Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques	Page 25
Figure 8	Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer colorectal.	Page 26
Figure 9	La voie de signalisation de Wnt	Page 35
Figure 10	La voie de signalisation de TGF-bêta	Page 37
Figure 11	La voie de signalisation de P53	Page 39
Figure 12	Schéma montrant les cinq stades par lesquels peut passer un cancer colorectal	Page 43
Figure 13	La classification des stades du carcinome colique	Page 44

Figure 14	L'examen endoscopique du rectum et de la partie terminal du gros intestin	Page 54
Figure 15	Des radiographies du gros intestin suite à un lavement baryté double à contraste	Page 56
Figure 16	Une hémicolectomie droite avec une anastomose	Page 62
Figure 17	Une hémicolectomie gauche	Page 63
Figure 18	Une sigmoïdectomie avec une anastomose	Page 63
Figure 19	Schéma récapitulant les différentes étapes du test Septine 9, de l'extraction de l'ADN du plasma	Page 94
Figure 20	Le test d'ELISA indirect	Page 99
Figure 21	La dernière étape de test d'ELISA indirect associé à un système biotine streptavidine.	Page 100

Liste des tableaux

Tableau I	Principaux indicateurs en 2012 du cancer colorectal	Page 7
Tableau II	Taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes)	Page 9
Tableau III	Incidence du cancer du côlon chez l'homme en 2005, 2006, 2007	Page 10
Tableau IV	Incidence du cancer du côlon chez la femme en 2005, 2006, 2007	Page 10
Tableau V	Comparaison de l'incidence du cancer du colon avec d'autres registres	Page 11
Tableau VI	Incidence du cancer du rectum chez l'homme en 2005, 2006, 2007	Page 12
Tableau VII	Incidence du cancer du rectum chez la femme en 2005, 2006, 2007	Page 12
Tableau VIII	Comparaison de l'incidence du cancer du rectum avec d'autres registres.	Page 13
Tableau IX	Classification selon TNM du cancer colorectal.	Page 42
Tableau X	Recommandations pour la réalisation correcte d'une recherche de sang occulte dans les selles basée sur la détection de la peroxydase	Page 50
Tableau XI	Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer colique au moment du diagnostic	Page 58
Tableau XII	Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer de rectum au moment du diagnostic	Page 59

Tableau XIII	Libellés d'Autorisation de Mise sur le Marché des molécules utilisées dans le traitement des cancers colorectaux métastasés	Page 71
Tableau XIV	Facteurs physiologiques et environnementaux modulant le taux d'ACE	Page 105
Tableau XV	Pathologies bénignes potentiellement à l'origine d'une augmentation des taux d'ACE	Page 106

Table des matières

Dédicaces

Remerciements

Liste des Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
Partie I – Le Cancer Colorectal	2
I. Rappels structuraux du colon et du rectum.....	3
1. Anatomie.....	3
2. Histologie	4
II. Epidémiologie	7
1. Au Monde	7
2. Au Maroc	9
2.1. Cancer du colon	9
2.2. Cancer du rectum	12
III. Etiologies.....	14
1. Régime et mode de vie	14
2. Maladies inflammatoires	14
3. Terrain génétique.....	15
3.1. Formes polyposiques	15
3.2. Formes non polyposiques	17
IV. Développement Naturel du cancer	18
1. Aspects morphologiques du développement de cancer colorectal	19
1.1. Les Foyers de cryptes aberrantes	19
1.2. Les polypes adénomateux.....	20
1.3. La dysplasie.....	23
1.4. L'adénocarcinome	23

2.	Aspects moléculaires du développement de cancer colorectal	26
2.1.	Altération génétique	27
2.2.	Modification épigénétique.....	32
2.3.	Les différentes voies de signalisation impliquée	33
V.	Stadification.....	39
1.	Selon la classification de TNM	39
2.	Selon la classification de Duke	43
3.	Selon la classification d'Astler coller.....	45
VI.	Dépistage	45
VII.	Diagnostic	48
1.	Recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)	49
1.1.	Méthodes basées sur la mise en évidence de la peroxydase	49
1.1.	Méthodes basées sur la mise en évidence de porphyrines	51
1.3.	Tests immunochimiques	51
2.	Examens au laboratoire	52
2.1.	Examens sanguins	52
2.2.	Dosage des marqueurs tumoraux	53
3.	Recto-sigmoidoscopie	53
4.	Examens radiologiques	54
4.1.	Coloscopie et Coloscanner ou Coloscopie virtuelle.....	54
4.2.	Lavement baryté à double contraste	55
5.	Examen anatomopathologique	56
VIII.	Traitement.....	57
1.	Chirurgie.....	60
1.1.	Au niveau du colon.....	60
1.2.	Au niveau du rectum.....	64
1.3.	Cas des métastases	66
2.	Chimiothérapie et thérapie ciblée	66
2.1.	Cas du cancer du colon non métastatique	67
2.2.	Cas du cancer du colon métastatique	69

2.3. Cas du cancer de rectum	72
2.4. Les effets secondaires de la chimiothérapie	73
3. Radiothérapie	74
3.1. Cancer du rectum	74
3.2. Cancer du colon	76
3.3. Effets secondaires de la radiothérapie	76
IX. Surveillance	77
X. Prévention du cancer colorectal	78
1. Prévention primaire.....	79
1.1. Effet de l'alimentation et de l'activité physique sur le cancer colorectal.....	79
1.2. Effet de l'aspirine	79
2. Prévention secondaire	80
Partie II - Les marqueurs tumoraux du cancer colorectal	81
I. Historique	82
II. Définition	83
III. Les types de marqueurs et principales caractéristiques.....	84
1. Marqueurs sériques.....	84
2. Marqueurs moléculaires.....	86
IV. Les situations cliniques d'intérêt	87
1. Dépistage	87
2. Diagnostic	88
3. Valeur pronostique, efficacité thérapeutique et détection des récives ...	88
V. Les marqueurs disponibles	89
1. ADN circulant	89
1.1. ADN Méthylé (test de Septine 9) et utilité clinique.....	91
1.2. Les mutations de l'oncogène KRAS et utilité clinique.....	95
1.3. Les mutations de l'ADN mitochondrial et intérêt clinique	96
2. Anticorps sériques anti- P53	97
2.1. Origine des anticorps anti-P53	98

2.2. Techniques de recherche des anticorps sériques anti-P53.....	98
2.3. Sensibilité et spécificité des anticorps anti-p53	101
2.4. Intérêts cliniques des anticorps anti-P53	102
3. L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE).....	104
3.1. Caractéristiques générales de l'Antigène carcino-embryonnaire	104
3.2. Utilité clinique de l'Antigène carcino-embryonnaire	107
4. L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9).....	111
4.1. Caractères généraux	111
4.2. Techniques de dosage de CA19-9	112
4.3. Spécificité et sensibilité	112
4.4. Intérêt de CA19-9 dans les cancers colorectaux	114
Conclusion	116
Résumé	117
Abstract	118
ملخص	119
Références bibliographiques	120

Introduction

Au Maroc comme ailleurs, les cancers colorectaux siégeant au niveau du colon ainsi que le rectum sont les plus fréquents des cancers digestifs, ils constituent la troisième cause de mortalité. Chez l'homme le cancer colorectal suit le cancer du poumon et de la prostate, et chez la femme il se place directement après le cancer de sein et de l'utérus.

Les nouveaux et rapides progrès réalisés dans la connaissance du génome humain ont permis une meilleure compréhension de l'origine génétique des cancers. Certes que le cancer est une maladie de l'ADN et qui résulte de l'accumulation d'altérations génétiques et plus particulièrement, de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. L'ensemble de ces événements aboutissent au schéma classique de la cancérogenèse.

La prise en charge biologique du cancer colorectal a fait l'objet de plusieurs études, pour évaluer l'avantage et les limites d'utilisation des marqueurs biologiques dans la détection des adénocarcinomes, leurs diagnostic et la surveillance des patients ayant ce cancer avant, au cours, et après le traitement anticancéreux.

Notre travail sera scindé en deux parties :

-La première partie sera consacrée au cancer colorectal: rappels anatomo-histologiques, cancérogenèse, dépistage, diagnostic et traitement.

-La seconde partie traitera les marqueurs biologiques du cancer colorectal: origine, méthode de dosage et intérêt clinique.

Partie I: Le Cancer Colorectal

I. Rappels structuraux du colon et du rectum

1. Anatomie

Le colon est un des segments du gros intestin, comprenant plusieurs parties distinctes appelées:

- Colon ascendant: il fait suite au caecum et remonte à droite jusqu'en dessous du foie, ou il forme «l'Angle colique droit» ou «Angle hépatique» fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est couvert en avant par le péritoine.
- Colon transverse: il va de l'angle colique droit à l'angle colique gauche selon un trajet transversal légèrement oblique, en arrière et à gauche. Au niveau du pôle inférieur de la rate il se coude selon un angle aigu appelé «Angle colique gauche» ou «Angle splénique». Rappelons qu'il possède un long mésocolon qui le rattache à la paroi abdominale postérieure et le laisse libre dans la cavité péritonéale.
- Colon descendant: il commence à l'angle colique gauche. Celui-ci est fixé au diaphragme par le biais du ligament phrénologique; il forme une plicature qui peut faire obstacle au passage du contenu intestinal. Le colon descendant est fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est recouvert par les anses de l'intestin grêle.
- Colon sigmoïde: il fait suite au colon descendant et se situe dans la fosse iliaque gauche il pénètre dans le petit bassin en formant un S. Le colon sigmoïde se trouve péristonisé et ancré dans la paroi abdominale par le biais d'un mésocolon pourtant le nom de mésocolon sigmoïde [1,2].

Tandis que le rectum appartient aussi au petit bassin il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le colon sigmoïde, il est situé devant le sacrum; et il se spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Il est composé par deux parties, une partie supérieure qui fait immédiatement suite au colon sigmoïde et une partie sous-jacente le canal anal (*Figure 1*), [1,2].

2. Histologie

La paroi du colon et du rectum présente de l'intérieur vers l'extérieur les couches suivantes:

- La muqueuse: comportant elle-même
 - ✓ *Un épithélium* ou *lame épithélial*, s'agit elle d'un mélange des cellules absorbantes et des cellules muqueuses organisés comme des invaginations tubulaires droites partant de la surface jusqu'à la musculaire portant le nom des cryptes. Les types cellulaires rencontrés sont des cellules cylindriques, des cellules caliciformes, des cellules souches et des cellules endocrines.
 - ✓ *Lamina propira* ou *membrane basale* comporte en plus d'un tissu conjonctif qui est riche en cellules, elle héberge des ramifications du nerf et de vaisseaux sanguins.
 - ✓ *Chorion* est formé de collagène de réticuline et de fibroblastes encastrés dans une matrice de glycosaminoglycanes, on le retrouve immédiatement sous la membrane basale
- La submuqueuse: qui se forme d'un tissu conjonctif lâche renfermant des plexus nerveux et amène ces vaisseaux nerveux et lymphatiques à la muqueuse.

- La musculaire: du colon se compose de deux couches une est circulaire, homogène, et bien développée et l'autre est une couche longitudinale condensé sous forme de trois bandelettes, nommés teania coli, elle est infiltrée par des minces filaments nerveux issus de plexus sous muqueux. Sachant que la musculaire du rectum ne se caractérise que par une seule couche continue et unique.
- La tunique externe: la couche extérieure est une couche adventice, qui entoure la couche musculaire. Elle est constituée de tissu conjonctif lâche parsemé de fibroblastes et de collagène, ainsi que d'une quantité variable d'adipocytes.

Egalement elle contient des nerfs et de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques, au niveau de certains segments du colon et du rectum cette adventice est recouverte par une fine couche donnée par le péritoine viscérale dite mésothorium. Cette dernière portant le nom d'une séreuse, là où l'adventice n'est pas recouvert de mésothelium elle se fond aux tissus adjacents (*Figure 2*), [3,4].

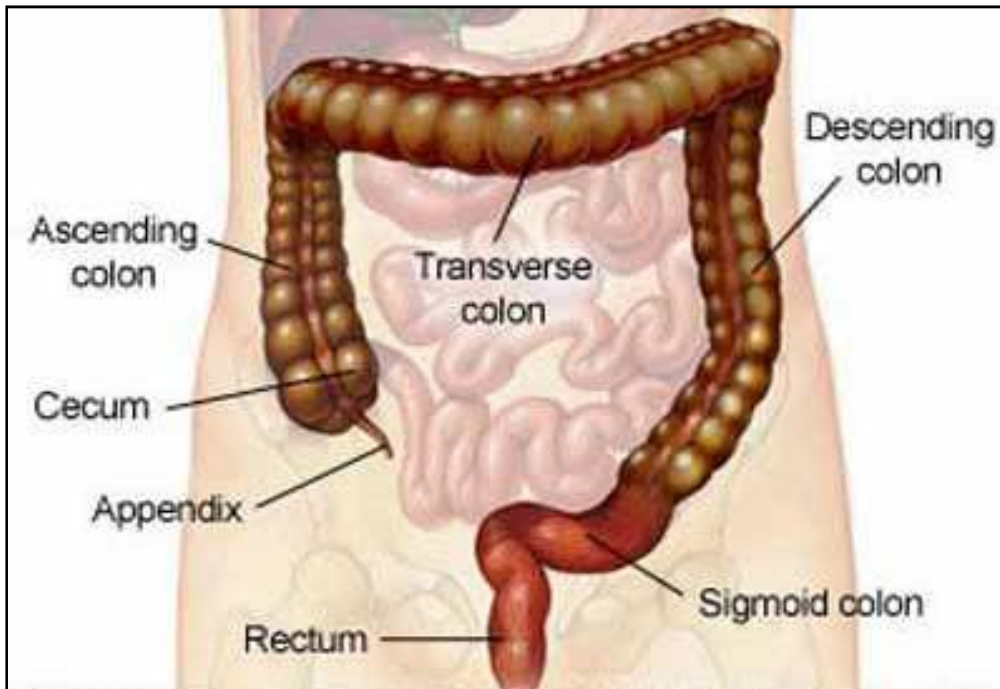


Figure 1. Schéma anatomique du colon et du rectum

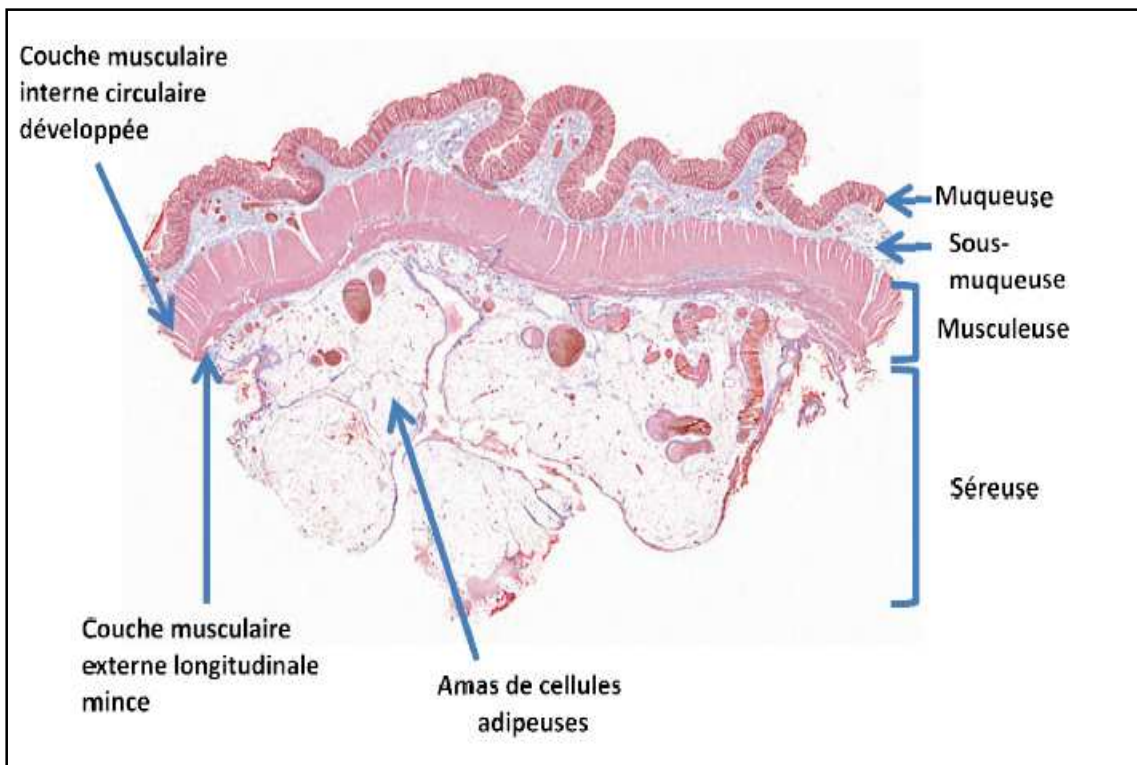


Figure 2. Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin

II. Epidémiologie

1. Au Monde

Chez l'homme, on estime 187 600 nouveaux cas de cancer, avec 42 152 nouveaux cas de cancer colorectal estimés en 2012. Ce dernier se situe au 3ème rang des dix-neuf localisations examinées. Les taux d'incidences standardisés sont de 38,4 chez l'homme et de 23,7 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,62. Avec 17 722 décès, dont 52 % chez l'homme, ce cancer se situe au 2ème rang des décès parmi les dix-neuf localisations examinées. Les taux de mortalité standardisés sont de 13,3 chez l'homme et de 7,9 chez la femme, sachant que la majorité des nouveaux cas de cancer du côlon-rectum estimés surviennent chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Avant 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis les taux augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (*Tableau I, Figure 3*), [5,6, 7].

Tableau I. Principaux indicateurs en 2012 du cancer colorectal [6]

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	75,2	57,4	38,4	23 226
	Femme	57,7	35,1	23,7	18 926
Mortalité	Homme	30,0	21,2	13,3	9 275
	Femme	25,7	12,6	7,9	8 447

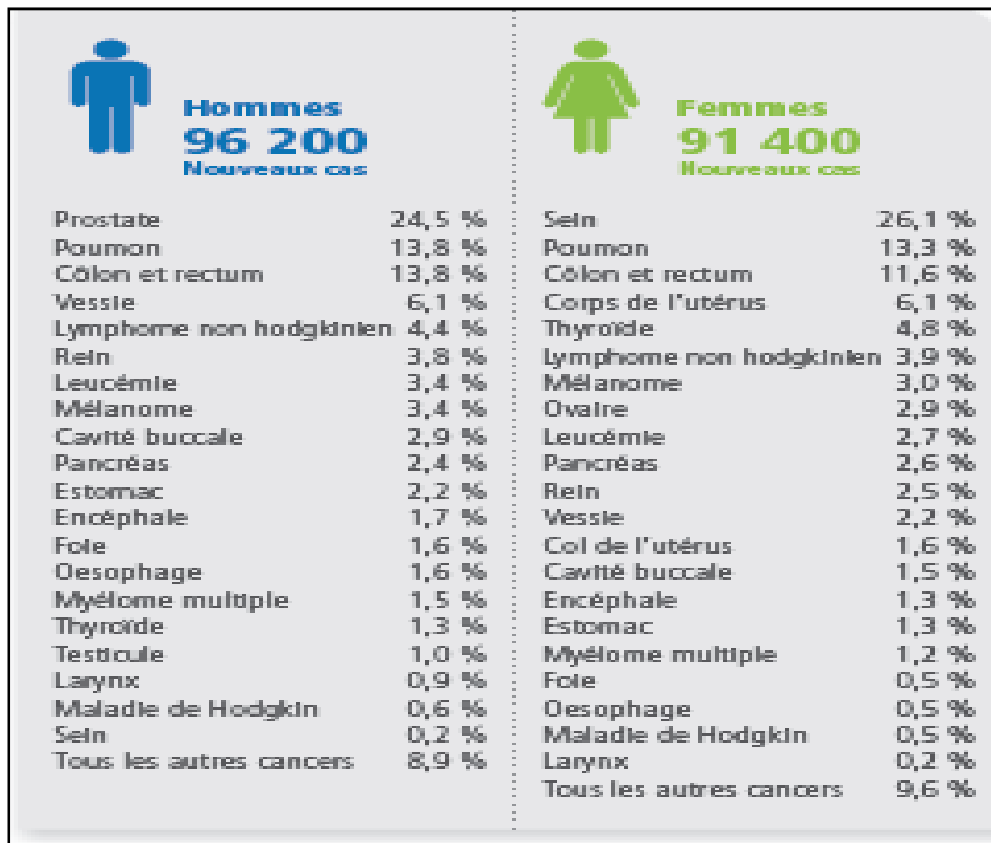


Figure 3. Distribution en pourcentage du nombre estimatif de nouveaux cas de cancer, selon sexe, Canada, 2013 [5]

Chez l'homme et la femme, l'incidence qui avait augmenté jusqu'en 2000 se stabilise à partir de 2005 et diminue après. Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé augmente de 0,3 % par an entre 1980 et 2012 (34,7 cas pour 100 000 personnes- années en 1980 contre 38,4 cas en 2012) et, chez la femme, de 0,1 % par an (23,0 en 1980 contre 23,7 en 2012). Ce taux diminue entre 2005 et 2012 (-0,3 % par an chez l'homme et chez la femme) (*Tableau II*), [6].

Tableau II. Taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes) [6]

	sexe	Année						Taux annuel moyen d'évaluation (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	34.7	38.1	39.4	39.2	38.8	38.4	0.3	-0.3
	Femme	23.0	24.5	24.6	24.3	23.9	23.7	0.1	-0.3
Mortalité	Homme	19.9	18.2	16.0	14.9	13.8	13.3	-1.2	-1.5
	Femme	12.5	10.6	9.2	8.6	8.1	7.9	-1.4	-1.1
Mortalité observée	Homme	19.2	17.9	15.9	15.0	-	-	-	-
	Femme	11.9	10.7	9.3	8.7	-	-	-	-

2. Au Maroc

Le cancer colorectal représente depuis plusieurs décennies un important problème de santé publique dans les pays développés. Il englobe le cancer du côlon ainsi que du rectum à savoir que tous les deux ont des caractéristiques épidémiologiques identiques, sauf que l'incidence du cancer de rectum est plus faible que celle du cancer du colon au Maroc.

Les résultats d'une étude rétrospective descriptive s'étendant sur une période de six ans, de 2004 à 2010, et portant sur tous les cas de cancers confirmés histologiquement au sein du Service d'Anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès, montrent une prédominance masculine. Ces résultats sont similaires à la plupart des séries rapportées dans la littérature [8,9].

2.1. Cancer du colon

Selon les données du registre du Grand Casablanca, l'incidence du cancer du côlon est plus élevée chez l'homme que chez la femme. D'autre part ce cancer a

connu une augmentation légère durant les trois années (2005, 2006, et 2007) aussi bien chez l'homme que chez la femme (*Tableau III, Tableau IV*), [9,10].

Tableau III. Incidence du cancer du côlon chez l'homme en 2005, 2006, 2007 [9]

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	56	79	85	220
Incidence brute	3.1	4.3	4.6	4
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0.47	0.66	0.64	0.59
Incidence standardisée sur la population marocaine	2.8	3.9	4.3	3.7
Incidence standardisée sur la population mondiale	3.7	4.4	4.1	4.7
Pourcentage par rapport au total des cancers	3.3	4.7	4.4	3.9

Tableau IV. Incidence du cancer du côlon chez la femme en 2005, 2006, 2007 [9]

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	52	58	58	168
Incidence brute	2.8	3.1	3	3
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0.36	0.42	0.35	0.38
Incidence standardisée sur la population marocaine	2.5	2.7	2.7	2.6
Incidence standardisée sur la population mondiale	3	3.4	3.2	3.2
Pourcentage par rapport au total des cancers	2.7	2.9	2.6	2.7

L'incidence du cancer de colon retrouvée à Rabat est proche des incidences retrouvées au registre de cancer du grand Casablanca ainsi qu'aux registres de cancer au Maghreb (excepté en Libye).

A savoir que ces incidences restent très inférieures par rapport à celles observées dans les pays occidentaux, USA, France, Canada, et la Chine (*Tableau V*).

Tableau V. Comparaison de l'incidence du cancer du colon avec d'autres registres [9]

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
USA, 2004-2008	38.3	30.6
France, 2005	37.7	24.5
Canada, 2003-2004	34.8	29.9
Chine (Hong Kong), 1998-2002	23.8	18.9
Algérie (Oran), 1996-2004	4	3.4
Tunisie (Nord Tunisie), 1999-2003	6	5.3
Maroc, 2005-2007	4.7	3.2

La tranche d'âge la plus touchée est de 50 - 54 ans chez la femme et 55 - 59 ans chez l'homme. L'atteinte du sujet jeune de moins de 40 ans a été notée dans moins de 20% des cas (*Figure 4*).

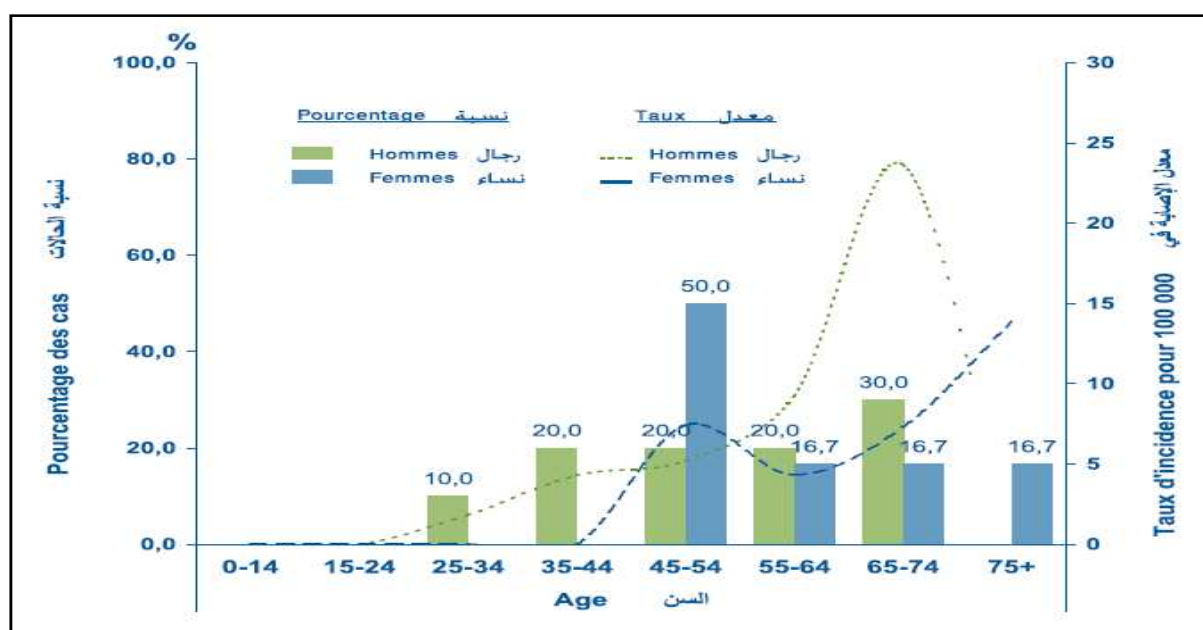


Figure 4. La distribution et l'incidence du cancer du côlon par tranches d'âge et par sexe [10]

2.2.Cancer du rectum

Pour le cancer du rectum, son incidence est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme. Tandis que la tranche d'âge la plus touchée est de 55 à 65ans, chez les deux sexes [9,10]

Tableau VI. Incidence du cancer du rectum chez l'homme en 2005, 2006,2007 [9]

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	50	58	49	157
Incidence brute	2.8	3.2	2.6	2.9
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0.4	0.54	0.34	0.43
Incidence standardisée sur la population marocaine	2.5	3	2.5	2.7
Incidence standardisée sur la population mondiale	3.2	4	3.1	3.4
Pourcentage par rapport au total des cancers	3	3.2	2.4	2.9

Tableau VII. Incidence du cancer du rectum chez la femme en 2005, 2006,2007 [9]

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	44	42	52	138
Incidence brute	2.4	2.2	2.7	2.4
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0.29	0.31	0.32	0.31
Incidence standardisée sur la population marocaine	2.1	2	2.5	2.2
Incidence standardisée sur la population mondiale	2.6	2.5	2.8	2.6
Pourcentage par rapport au total des cancers	2.2	2	2.3	2.2

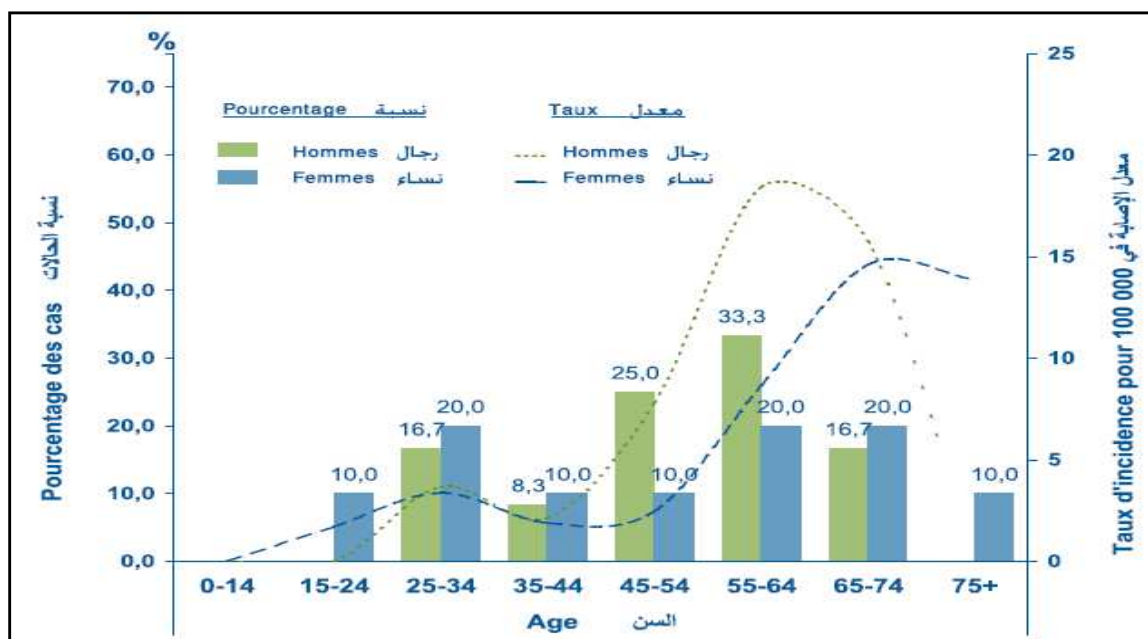


Figure 5. La distribution et l'incidence du cancer du rectum par tranches d'âge et par sexe [10]

Les incidences retrouvées au niveau des trois pays du Maghreb sont comparables, elles restent inférieures aux incidences présentées au Japon et en Amérique du nord.

Tableau VIII. Comparaison de l'incidence du cancer du rectum avec d'autres registres [9]

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
Canada, 2003-2004	34	6.7
USA, 2004-2008	22.9	16.9
Japon (Hiroshima), 1998-2002	22.3	10.6
France 2005	20.2	8.7
Algérie (Oran), 1996-2004	4	3.2
Tunisie (Nord Tunisie), 1999-2003	4.9	4
Maroc, 2005-2007	3.4	2.6

III. Etiologies

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer colorectal ne sont ni parfaitement connues, ni bien éradiées. Cependant, la plupart des cancers semblent être le résultat d'un ensemble complexe de facteurs comme: l'hérédité, le mode de vie.

1. Régime et mode de vie

Le cancer colorectal est lié au mode de vie, l'obésité, la consommation d'alcool, du tabac, et une grande consommation de la viande transformée ou rouge. Tous ces facteurs augmentent le risque de développer ce type de cancer, tandis qu'un exercice physique quotidien et une alimentation riche en fruits, légumes et céréales pourraient le réduire [12].

L'aspirine et les anti-inflammatoires ont un effet protecteur sur le développement du cancer colorectal et des adénomes. Des études ont été faites et d'autres sont en cours précisent le bénéfice potentiel d'une prévention qui ne sera pas annulé par les effets secondaires de l'aspirine (voir partie prévention) [13].

2. Maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent un risque accru d'apparition du cancer digestif en particulier après 8 à 10 ans d'évolution [14, 15]. Parmi elles nous citons:

- La maladie de Crohn
- La rectocolite hémorragique (appelée aussi colite ulcéreuse)

A savoir que le cancer colorectal est trois fois plus fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale [16].

3. Terrain génétique

Les formes héréditaires de cancers colorectaux peuvent être regroupées en deux grandes entités: les formes polyposiques et les formes non polyposiques.

3.1. Formes polyposiques

a. Polypose Adénomateuse:

▪ **Polypose Adénomateuse Familiale**

Elle est associée à une mutation constitutionnelle du gène suppresseur de tumeur APC localisé sur le bras long du chromosome 5 [13], dont la transmission est autosomique dominante, caractérisée par la formation d'une protéine APC multifonctionnelle de grande taille impliquée dans plusieurs processus cellulaires [17]. Elle semble responsable de l'apparition des polypes au cours de la deuxième décennie et dont le nombre s'accroît avec l'âge [18].

▪ **Polypose associée à MUTYH**

C'est une nouvelle voie biologique responsable de polypose colorectale familiale. Celle-ci est liée à une mutation constitutionnelle des deux allèles du gène MUTYH qui fait partie du système Base Excision Repair (BER), ce système participe à la réparation de l'ADN lorsque celui-ci subit des dégâts secondaires à des lésions oxydatives. Les radicaux libres entraînent l'apparition de guanine modifiée avec l'adjonction à celle-ci d'un radical 8-oxo. Lors d'une première réplication cette guanine modifiée va s'intégrer à l'ADN, et par conséquent elle va être appariées à des adénines à la place des cytosines. Lors de

la deuxième répllication, en face de l'adénine faussement placée, vient s'apparier une thymine, entraînant alors une transversion, G-C en T-A. Ces transversions modifient alors l'expression d'autres gènes et particulièrement celle du gène APC et du gène kras. Elle est généralement moins sévère que la Polypose associée aux mutations du gène APC, caractérisée par un moindre nombre de polypes, d'apparition plus tardive. Il s'agit donc, contrairement à toutes les autres formes héréditaires connues de cancers digestifs, d'une maladie à transmission autosomique récessive, Les patients hétérozygotes n'expriment pas la maladie, car une des copies du gène fonctionne normalement et elle permet d'éviter la survenue de transversion [18,19].

b. Polyposes hamartomateuses

Les Polyposes hamartomateuses sont des affections très rares dont la prévalence est estimée à 1/100 000 naissances, soit dix fois inférieure à celle de la polypose associée à APC. Les trois entités connues sont caractérisées par une transmission de type autosomique dominante et correspondent à:

- La **polypose juvénile** qui est liée à une mutation constitutionnelle des gènes SMAD4 ou BMPR1A.
- Le **syndrome de Peutz-Jeghers** qui est lié à une mutation constitutionnelle du gène STK11
- La **maladie de Cowden** qui est liée à une mutation constitutionnelle du gène PTEN.

Environ 16% des hamartomes sont le siège de lésions dysplasiques correspondant au développement de lésions adénomateuses de degré variable de dysplasie. Ces lésions sont des précurseurs de cancers à tous les étages du tube digestif : 8% gastriques, 10% duodénaux, 9% dans le jéjunum, 3% dans l'iléon,

et 20% colorectaux. Sachant que ces cancers peuvent survenir à des âges très précoces [18,20].

3.2. Formes non polyposiques

Les formes non polyposiques sont dominées par le syndrome de Lynch qui représente environ 3% des patients atteints d'un cancer colorectal. Il s'agit souvent de familles dans lesquelles plusieurs personnes développent un cancer colorectal.

Dans ces familles, le cancer colorectal survient le plus souvent à un âge plus précoce (avant 50 ans) que dans la population générale. Chez les patients atteints du syndrome de Lynch, la transition d'un polype (bénin) à une tumeur (maligne) se fait beaucoup plus vite que chez les patients ayant un cancer colorectal non héréditaire.

Sur le plan moléculaire, le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, affectant les gènes codant pour la réparation des erreurs de réplication de l'ADN (Mismatch Repair gènes, MMR). Ces gènes MMR affectés codent pour les enzymes de réparation de l'ADN. Il s'agit principalement des gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 et PMS2.

Dans le syndrome HNPCC, les mutations de ces gènes MMR ont pour conséquence une mauvaise correction des erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire, entraînant une défaillance de ce système, responsable d'une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN et d'une accumulation tumorigène de mutations. Elle se traduit, au niveau tumoral, par un profil d'amplification anormal de séquences

d'ADN ayant une structure répétitive appelée «microsatellites». On parle d'«instabilité des microsatellites» [18, 21, 22, 23, 24].

IV. Développement Naturel du cancer

Notre corps est constitué de nombreuses petites unités appelées cellules, qui forment les tissus et les organes. Le développement de ces derniers chez l'enfant et leur réparation chez l'adulte sont généralement engendrés par une augmentation de la taille des cellules qui se divisent ensuite d'une façon ordonnée en deux cellules. Des signaux chimiques indiquent aux cellules de se diviser ou de cesser de se diviser. Les directives relatives à la croissance cellulaire sont habituellement claires et les cellules du corps y obéissent.

Lorsque les cellules se divisent, elles se reproduisent telles quelles. Une cellule se divise en deux cellules identiques puis ces deux cellules se divisent en quatre et ainsi de suite. Habituellement, chez l'adulte, les cellules se développent et se divisent uniquement lorsque le corps en a besoin pour remplacer des cellules vieillissantes ou endommagées. Bien des cellules vivent pendant une période fixe et meurent ensuite par un processus de mort cellulaire programmée appelé apoptose. Ce renouvellement de cellules aide à maintenir le corps en santé.

Il existe de nombreux types de cancer différents, sachant qu'ils prennent tous naissance à la suite du développement anormal et incontrôlé dans n'importe quelle cellule du corps.

Pour qu'une cellule normale se transforme en cellule cancéreuse doit subir avant plusieurs lésions, qui peuvent inciter la cellule à continuer de se développer et de se diviser d'une façon désordonnée au lieu de mourir comme elle le devrait.

Les cellules cancéreuses agissent différemment des cellules normales car :

- elles ne cessent de se diviser
- elles n'obéissent pas aux signaux donnés par les cellules normales
- elles n'adhèrent pas très bien les unes aux autres et peuvent ainsi se propager à d'autres parties du corps
- plutôt que de se développer en cellules matures spécialisées, elles restent dans un état immature [11]

1. Aspects morphologiques du développement de cancer colorectal

Le cancer colorectal est un adénocarcinome dans l'immense majorité des cas (97 %), c'est-à-dire que c'est un cancer développé aux dépens de l'épithélium (revêtement superficiel) de la muqueuse colorectale, épithélium qui s'invagine pour former les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn.

La première étape du développement du cancer colorectal est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique.

Au plan morphologique, la première anomalie décelable est:

1.1. Les Foyers de cryptes aberrantes

Ce sont des lésions pré-néoplasiques, qui constituent les précurseurs morphologiques les plus précoces des néoplasies épithéliales. Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) sont composés de larges cryptes recouvertes d'un épithélium épaissi pauvre en mucine.

La classification morphologique des FCA est histologique, différenciant les FCA hyperplasiques et dysplasiques. Elles sont caractérisées par une stratification des noyaux, une présence de mitoses dans les deux tiers superficiels des cryptes et une raréfaction des cellules caliciformes. Les FCA hyperplasiques sont caractérisés par un aspect apical branché des cryptes, tandis

que les FCA dysplasiques ont un nombre plus important de cryptes par FCA et ils sont plus fréquents chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale. [25,26]

La prolifération anormale de cellules immatures incapables d'envahir le chorion tend à s'accumuler dans et au-dessus de la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype adénomateux.

1.2.Le polype adénomateux

Il s'agit d'une véritable lésion précancéreuse qui correspond déjà à l'expansion clonale de cellules mutées dans l'immense majorité des cas, le cancer colorectal résulte de la transformation d'un polype adénomateux, dont l'aspect macroscopique peut être pédiculé, sessile, ou plane. Les adénomes du gros intestin proviennent de l'épithélium glandulaire et se présentent sous trois formes histologiques différentes: tubuleuse, villeuse, et tubulovilleuse. Les adénomes tubulaires sont des lésions arrondies, mesurant de 0.5 à 2cm de diamètre reposé sur un pied de muqueuse normale, tandis que les adénomes vilieux ont un aspect en touffes d'algues, une épaisseur de +/-0.6 cm et un diamètre de 1à 5 cm. Finalement il y a les adénomes tubulovilleux qui sont des lésions surélevées sur une base de muqueuse normale présentant à la fois une structure tubuleuse et villeuse (*Figure 6*).

On entend par adénome «transformé» tout adénome présentant un foyer d'adénocarcinome quel que soit le degré d'infiltration. Les polypes «transformés» sont donc des formes précoces de cancer avec pour conséquence un risque, pour certains d'entre eux, de dissémination métastatique ganglionnaire ou viscérale. Ce risque varie en fonction du degré d'infiltration en profondeur, qui ne peut être établi qu'après exérèse complète de l'adénome.

La transformation maligne est fréquente et cette fréquence est augmentée avec la taille de l'adénome. Le risque de transformation est inférieur à 5% pour les adénomes de moins de 1cm, voisin de 10% pour les adénomes dont la taille est comprise entre 1 et 2cm, et 50% pour les adénomes de plus de 2cm, avec un risque de cancérisation qui est hautement lié au caractère villositéux.

Il existe des formes sporadiques et des formes héréditaires de l'adénome. Les adénomes sporadiques augmentent en fréquence avec l'âge, et leurs apparitions et sans doute liée à des facteurs environnementaux; ils apparaissent sous les formes décrites précédemment. Tandis que les adénomes familiaux sont observés dans les polyposes familiales caractérisées par une transmission héréditaire autosomique dominante par mutation d'un gène PCA (gène de la polypose colique adénomateuse), ces patients développent de nombreux adénomes à l'âge de 25 ans et ont 100% de chance de développer un carcinome vers l'âge de 45ans. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège de modifications morphologiques progressivement croissantes appelées dysplasie [26, 27, 28, 30].

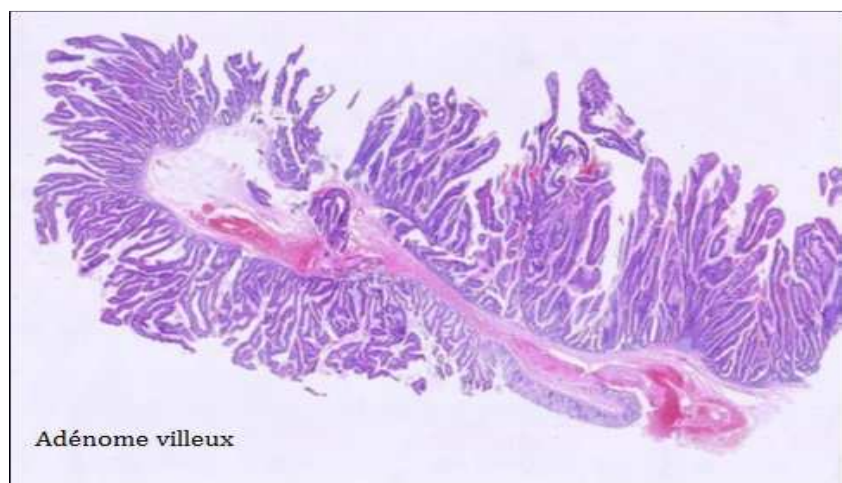
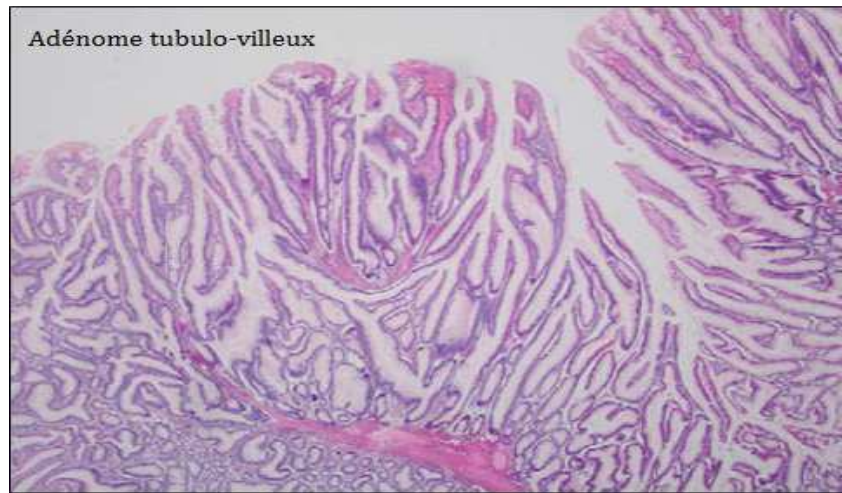


Figure 6. Schémas des différents types histologiques d'Adénome[166]

1.3.La dysplasie

Elle s'agit d'une anomalie cytologique et architecturale qu'on peut résumer en une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, perte de la polarité cellulaire, pseudostratification, anomalies des mitoses, et hypertrophie glandulaire. Il s'agit d'une véritable lésion néoplasique, strictement limitée à l'épithélium, sans infiltration à la membrane basale (synonyme = néoplasie intra-épithéliale). Les anomalies sont d'intensité variable classées selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) en dysplasie de bas grade et de haut grade. Le risque d'évoluer vers un cancer est d'autant plus grand que la dysplasie est plus sévère, de haut grade.

Lorsque les anomalies cellulaires et architecturales sont majeures avec une effraction de la membrane basale (lame basale) périglandulaire et invasion du chorion muqueux, cela définit l'étape de transformation adénocarcinomeuse [29].

1.4.L'adénocarcinome

a. Adénocarcinome in situ

Lorsque la prolifération cellulaire dépasse la membrane basale et envahit la muqueuse, le Cancer est dit in situ (par opposition aux autres épithéliums dans l'organisme humain), car il n'y a pas de lymphatiques dans la muqueuse donc pas de risque métastatique.

b. Adénocarcinome invasif

Le foyer d'adénocarcinome est d'abord superficiel, strictement intra muqueux, limité au chorion entourant les glandes, sans franchissement de la musculaire

muqueuse mais dès que les lésions dépassent la musculaire muqueuse, on peut parler d'adénocarcinome invasif.

A savoir que seuls les adénocarcinomes qui dépassent la musculaire muqueuse sont susceptibles d'engendrer des métastases.

Après franchissement de la musculaire muqueuse, le foyer d'adénocarcinome s'étend progressivement en profondeur dans la paroi colorectale, d'abord dans la sous-muqueuse, puis dans la musculuse, puis dans la sous-séreuse et, le cas échéant, la séreuse.

A un stade tardif de l'évolution du cancer colorectal, les cellules malignes génétiquement instables accumulent les mutations et certains clones acquièrent la capacité de métastaser (*Figure 7*), [31].

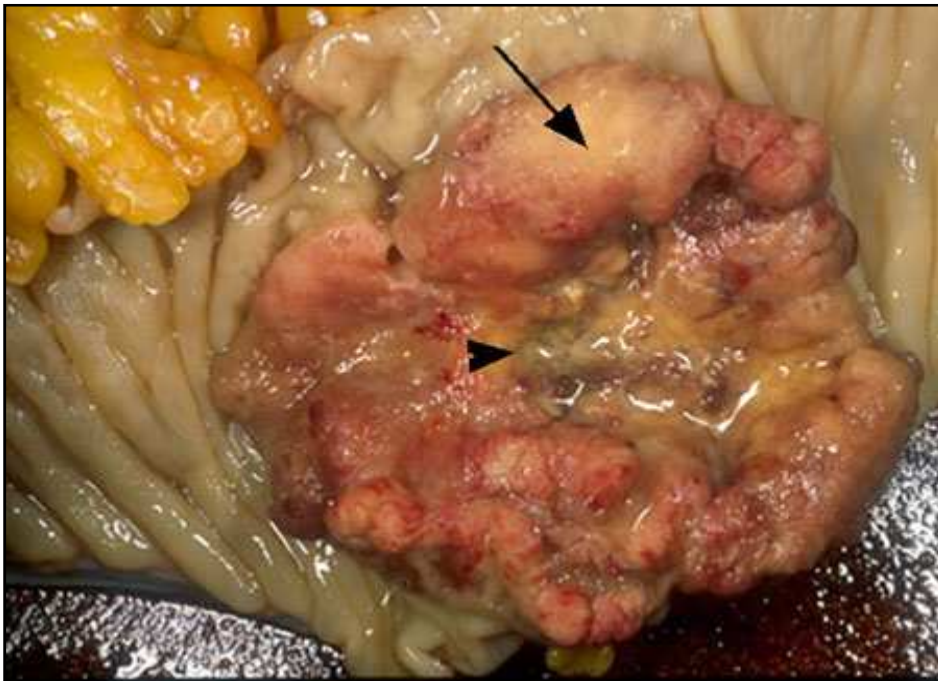
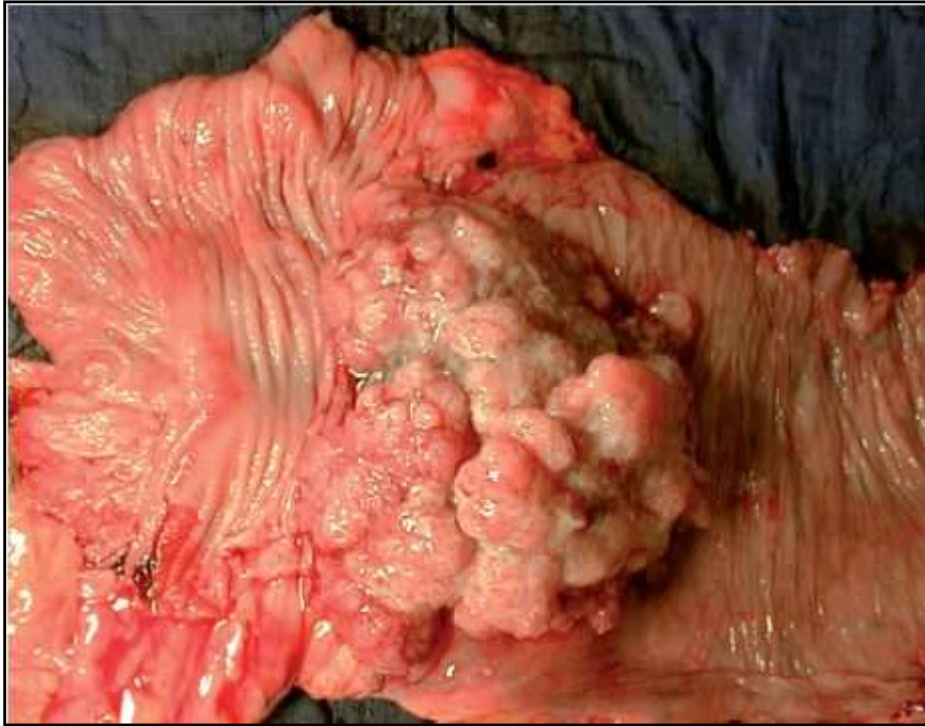


Figure 7. Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques [167,168]

2. Aspects moléculaires du développement de cancer colorectal

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un cancer colorectal correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogène et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (*Figure 8*), [32].



Figure 8. Séries typiques de mutations acquises au cours du développement d'un cancer colorectal [33]

Les altérations des gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale sont sous-tendues par trois grands mécanismes [36], deux résultent d'une instabilité génétique, l'une la plus fréquente au niveau chromosomique qui se traduit par une perte récurrente des segments chromosomiques (instabilité chromosomique), le deuxième mécanisme au niveau des nucléotides lié à un défaut de réparation de l'ADN (instabilité des locus microsatellites). Ces deux mécanismes concernent la plupart des cancers sporadiques et aussi ceux s'intégrant dans les formes de prédisposition familiale au cancer colorectal, les plus fréquentes la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome HNPCC. Bien que ces deux mécanismes sont différents et ciblent des gènes distinctes, les voies de signalisations impliqués dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques sont les mêmes dans les deux formes sporadique et héréditaire [32,34].

A cette instabilité génomique un troisième type de mécanisme vient de s'ajouter est celui de méthylation de l'ADN, c'est une modification épigénétique qui est fréquente dans les cancers du colorectal [37].

2.1. Altération génétique

a. Instabilité chromosomique:

L'instabilité chromosomique est présentée dans environ 85% des cas de CCR sporadique, conduit à un phénotype dit phénotype d'instabilité chromosomique (CIN) ou encore phénotype LOH+ (Loss of heterozygosity).

Elle est caractérisée par des pertes récurrentes de segments chromosomiques qui concernent en particulier les bras courts des chromosomes 8(8p), et 17(17p), et sur les bras longs des chromosomes 5(5q) et 18(18q).

Ces pertes alléliques participent à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs localisés sur ces bras chromosomiques, identifiés, tel APC (Adenomatous polyposis coli) sur le bras chromosomique 5q, ou TP53 sur le bras 17p et DCC (deleted in colorectal carcinoma) sur le bras 18q [34, 35, 38, 39]. Elle est également caractérisée par des mutations ponctuelles des gènes APC, DCC, TP53, l'association de ces deux événements (pertes alléliques et mutations ponctuelles) conduit à une altération des deux allèles (à une inactivation bi-allélique) et une perte de la fonction de la régulation négative de la prolifération cellulaire (selon le modèle de Knudson), par conséquent obtention des cellules tumorales avec un contenu en ADN anormal qu'on appelle une aneuploïdie qui peut se traduire soit par une perte des gènes suppresseurs de tumeur (DCC, APC, TP53), soit par une amplification d'oncogène (Kras: Kirsten ras) [34, 40, 45].

Les protéines codées par la plupart des gènes suppresseurs de tumeurs freinent la prolifération cellulaire. Aussi l'inactivation de ces gènes induit-elle l'apparition de tumeurs puisqu'elle met hors jeu des modulateurs de nature inhibitrice [41].

▪ **Le Gène APC**

La protéine APC Normale interagit à la fois avec les microtubules en maintenant leur polymérisation et avec la protéine EB1 qui se fixe aux kétochores des chromosomes. Elle est également impliquée dans le contrôle négatif de la bêta-caténine: cette dernière molécule intervient à la fois dans la voie de signalisation du facteur de croissance Wnt qui participe notamment à l'activation du facteur de transcription Myc, et dans l'adhésion cellulaire en interagissant avec les cadhérines qui jouent un rôle essentiel dans l'ancrage membranaire du cytosquelette. Or les mutations inactivatrices du gène APC conduisent à la

synthèse d'une protéine tronquée qui perd ses sites de liaison non seulement aux microtubules et à la protéine EB1 dont les conséquences sont des anomalies de ségrégation des chromosomes responsable de la perte de certains de leurs fragments, mais également au bêta-caténine. Cependant, l'inactivation d'APC n'est probablement pas suffisante pour provoquer une instabilité chromosomique [34,48].

▪ **Le gène DCC**

Le gène DCC code une protéine transmembranaire apparentée aux molécules d'adhérence cellulaire de la superfamille des immunoglobulines, protéines qui régissent la selectivité des interactions entre les cellules d'un tissu. La perte de DCC favorisant la cancérisation en modifiant les relations entre cellules, qui normalement obéissent aux contraintes imposées par le contact avec leurs voisines [41, 42].

Le gène DCC est en effet situé sur le chromosome 18q, une région soumise à des pertes d'hétérozygotie (LOH) fréquentes dans les cancers colorectaux et plus généralement dans une grande fraction de cancers, avec pour conséquence la réduction, voire la perte d'expression complète de DCC. Ces LOH incluant DCC sont principalement retrouvées dans des stades avancés de la maladie, et leurs fréquences semblent progresser avec l'évolution tumorale, ce qui suggère un rôle de DCC non dans l'initiation des cancers mais plutôt dans leur progression. De plus, la restauration de l'expression de DCC dans des lignées tumorales ou métastatiques réduit l'envahissement ganglionnaire et empêche la dissémination métastatique de ces cellules vers les poumons, observations étayant l'hypothèse d'une implication de ce suppresseur de tumeur dans les phases tardives de la progression tumorale [44].

▪ **Le gène TP53**

Le gène p53 remplit des rôles multiples dans la cellule, via le facteur de transcription dont il gouverne la synthèse de la protéine p53, qui a un :

- rôle dans l'homéostasie cellulaire, comme tout gène suppresseur de tumeur, en contrebalançant les ordres de division délivrés par les proto-oncogènes.
- rôle de gardien du génome, par blocage transitoire du cycle cellulaire en cas de mutation, donnant ainsi le temps nécessaire à une réparation; ou, lorsque celle-ci est impossible, par blocage permanent du cycle et donc des divisions qui pourraient propager ces mutations; ou encore, par mise à mort des cellules mutées, à travers de l'apoptose, ou d'autres types de mort cellulaire. Si dans une cellule normale, la protéine est peu abondante (demi vie réduite), sa quantité augmente dans certaines circonstances: cassure de l'ADN, stress, mutations. [43]

Lorsque le gène p53 devient inactif, suite à une mutation, la cellule perd un de ses protecteurs principaux. Elle entre dans le cycle cellulaire malgré des altérations génétiques qui les accumulent suite à des diverses mutations, permettant l'émergence de clones de malignité accrue. [46,47].

▪ **Oncogène KRAS**

Kras faisait partie de la famille ras qui comprend deux autres gènes bien caractérisés H-ras, et N-ras. Il est localisé sur le bras court du chromosome 12 dans la région 12p12, il est constitué de 4 exons, qui codent pour des protéines très voisines qui possèdent 190 résidus aminés. Elles ont un poids moléculaire de 21000 daltons.

Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale grâce à un résidu cystéine en position 186.

Les protéines Ras appartiennent à la classe des molécules du système de transduction des signaux mitogènes du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire (vers le noyau). Cela veut dire que lorsque un signal active ces protéines, elles vont elles mêmes déclencher une cascade d'activation en chaîne qui entraînera l'entrée de la cellule en mitose.

Les mutations de Kras sont parmi les altérations génétiques les plus précoces au cours de la cancérogenèse colorectale, survenant habituellement dès le stade d'adénome. Ces mutations sont dites dominantes, l'altération d'un seul allèle suffit à l'activation de ce proto-oncogène en oncogène, à son tour responsable de l'activation dérégulée de diverses voies de transduction de signaux intracellulaires, qui se résume en activation permanente de la protéine kras, qui aura certainement un effet sur la cascade de signalisation cellulaire par la voie des MAP-kinases et une activation permanente anormale de la mitose [49,50].

b. Instabilité des locus microsatellites

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15% des cancers colorectaux sporadiques, et il est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de lynch (HNPCC) dans 95% des cas. Les cancers sont appelés RER+ (Replication error) ou MSI (microsatellite instability), les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie) n'ont pas des pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR (Mismatch Repair). Ces six gènes codent pour des protéines dont le rôle est de détecter et de réparer les erreurs de replication de l'ADN survenues au cours de la mitose.

La mutation ou la méthylation de la région promotrices des gènes MMR induisent une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler préférentiellement au niveau du microsatellites, qui sont de petites séquences, d'un ou de plusieurs nucléotides, répétées au niveau de certains gènes et sont particulièrement sensibles aux décalages du cadre de lecture lors de la transcription de l'ADN, cette région du génome est particulièrement sujettes aux erreurs de réplication. Dans ce type de tumeurs la cellule acquiert un phénotype hypermutateur dit phénotype MSI (MicroSatellite Instability) ou RER+ (Replication Error-positive) ou MIN+ (Microsatellite Instability-positive) qui prédispose à la survenue de mutation dans certains oncogènes (gène pro-apoptotique BAX) ou gènes suppresseurs de tumeurs (gène du récepteur de type II du TGF-bêta) [32,51].

2.2.Modification épigénétique

▪ La méthylation de l'ADN

Jusqu'à relativement récemment, on pensait que la cancérogénèse n'était due qu'à des modifications de la séquence de l'ADN. Il est maintenant admis que les mécanismes épigénétiques jouent un rôle aussi important dans la cancérogénèse que les mécanismes génétiques [52].

Lorsqu'on aborde la question de la méthylation et du cancer, deux événements majeurs et indépendants semblent étroitement liés et impliqués dans la tumorigénèse; l'hypométhylation et l'hyperméthylation.

▪ Hypométhylation

Elle joue un rôle dans le cancer en activant des gènes impliqués dans l'invasion et le processus métastatique. L'hypométhylation du génome de cellules

cancéreuses se caractérise par une baisse de 20 à 60% de la teneur en 5-méthylcytosine par rapport à des cellules normales. Bien que les mécanismes responsables de cette hypométhylation ne soient pas clairement définis, les conséquences n'en sont pas moins bien établies, entraînant:

1- une activation d'éléments transposables (est une séquence d'ADN capable de se déplacer et de se multiplier de manière autonome dans un génome) responsable d'une instabilité génomique.

2- une augmentation des recombinaisons homologues responsables d'un taux plus élevé de mutations par réarrangements géniques.

3- une activation d'oncogènes.

▪ **Hyperméthylation**

Parallèlement à cette déméthylation, se produit une hyperméthylation au niveau des îlots CpG situés au niveau des promoteurs ayant un mécanisme épigénétique mutagène qui conduit à l'arrêt d'une fonction génétique responsable, de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

De façon assez générale, l'hyperméthylation de gènes dans les tumeurs est un phénomène assez étendu. Bien sûr, la fréquence de ces événements épigénétiques varie selon les types de tumeurs. A savoir que les fréquences élevées sont retrouvées dans les tumeurs colorectales [53, 54].

2.3.Les différentes voies de signalisation impliquées

Cette description des altérations génétiques des cancers colorectaux n'a pas de sens si l'on identifie les voies de signalisation impliquées. Dans le cas du cancer colorectal, il existe plusieurs voies de signalisation qui sont fréquemment

altérées. Nous envisagerons successivement la voie Wnt, la voie de signalisation du TGF bêta, la voie Ras, et la voie de P53.

a. La voie de signalisation Wnt

La voie de signalisation faisant intervenir les ligands de la famille Wnt et leurs récepteurs est une voie complexe mais fondamentale dans l'embryogenèse et le développement. Elle est susceptible d'être le siège de multiples altérations au cours de l'oncogenèse et semble être au premier plan dans la transformation maligne des cellules coliques. Les mécanismes de régulation de l'expression des gènes font intervenir les ligands Wnt, leurs récepteurs et leurs effecteurs, parmi lesquels il y a la β -caténine, la protéine APC (adenomatous polyposis coli) et la GSK3 (glycogène synthase kinase 3).

En absence de ligand de Wnt, la formation du complexe axine formé de l'axine, APC, GSK3 et d'autres, conduit à la dégradation de la β -caténine, mais suite à la fixation du ligand Wnt à son récepteur Frizzled, le co-récepteur LRP5/6 (low-density lipoprotein related receptor protein) est recruté et phosphorylé inhibe le complexe axine empêchant la dégradation de la β -caténine. L'accumulation cytoplasmique de ce dernier permet sa translocation dans le noyau pour se complexer aux facteurs TCF/CEF et activer des gènes cibles (*Figure 9*).

Or une dérégulation de cette signalisation Wnt/ β -caténine vient d'être mise en évidence dans la cancérogenèse colorectale. En effet, une mutation au niveau du gène APC est un événement essentiel de la tumorigenèse intestinale, survenant à la fois dans les formes familiales (polypose adénomateuse familiale), et dans les formes sporadiques (où plus de 80% des cas présentent une mutation du gène APC). La très grande majorité des mutations de ce gène conduit à une protéine tronquée non fonctionnelle qui n'est plus capable de dégrader la β -caténine; ces

mutations aboutissent donc à une accumulation de β -caténine libre capable d'émettre un signal de prolifération continu. La dérégulation de la voie Wnt dans le cancer colorectal est aussi associée à l'invasion tumorale et au développement métastatique [55,56,57,58].

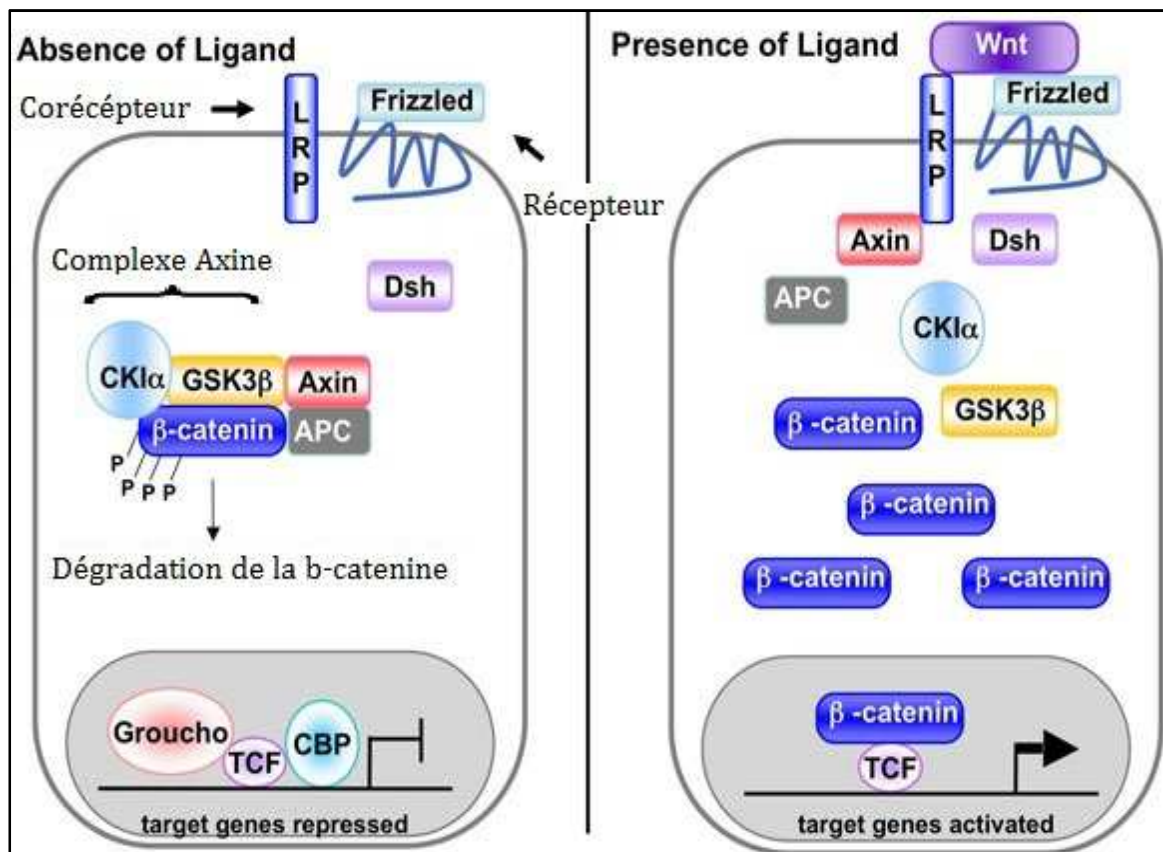


Figure 9. La voie de signalisation de Wnt [57]

b. La voie de signalisation du TGF- β

La famille du TGF- β (Transforming Growth Factor) joue un rôle primordial dans la détermination du devenir cellulaire au cours de l'embryogenèse aussi bien dans le contrôle d'un large spectre de réponses biologiques chez l'adulte. Le TGF- β peut inhiber ou stimuler la prolifération selon le contexte cellulaire, contrôler le turn-over (renouvellement) de la matrice extracellulaire (MEC) ainsi

que les interactions épithélio-mésenchymateuses au cours de l'embryogenèse. Ses activités pleïotropes sont impliquées dans la réparation tissulaire et la modulation de la réponse immunitaire. Une dérégulation de la signalisation du TGF- β induit des anomalies au cours du développement embryonnaire et intervient dans différentes pathologies humaines, telle que le cancer.

Il existe trois isoformes humaines du TGF- β , TGF- β 1, TGF- β 2 et TGF- β 3, codées par trois gènes distincts. Ces isoformes sont du point de vue structural très similaire. Elles sont synthétisées par de nombreux types cellulaires, sous forme d'un précurseur latent (LTGF- β , Latent TGF- β) qui requiert une maturation pour se fixer à des récepteurs spécifiques afin d'induire une réponse cellulaire (*Figure 10*).

Tandis que la famille des récepteurs du TGF- β est constituée de deux sous-familles qui sont similaires du point de vue structural, les récepteurs de type I et de type II (T β R I et T β R II), Le TGF- β se fixe à T β R II, formant ainsi un complexe hétérodimérique qui peut alors recruter T β R I et l'activer par la phosphorylation, alors que la transduction du signal des récepteurs jusqu'au noyau est assurée principalement par la phosphorylation d'une famille de protéines cytoplasmiques conservées au cours de l'évolution, les Smads. Ce nouveau complexe migre alors dans le noyau où il joue le rôle de facteur de transcription des gènes cibles de la voie de TGF- β impliqués dans la différenciation, l'inhibition de la prolifération, la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire et l'apoptose. [59]

Dans les cellules normales, le TGF- β , agissant par l'intermédiaire de sa voie de signalisation, arrête le cycle cellulaire en phase G1 et stoppe la prolifération, la différenciation et induit l'apoptose. Quand une cellule est transformée en une

cellule cancéreuse, des parties du TGF- β sont mutées, et TGF- β ne contrôle plus la cellule. Ce TGF- β muté agit sur les cellules stromales environnantes, les cellules immunitaires, endothéliales et les cellules musculaires. Ce TGF-bêta modifié provoque l'angiogenèse et l'immunosuppression, et rend la tumeur invasive, il modifie également le comportement des cellules-T, qui normalement attaquent les tumeurs. [60]

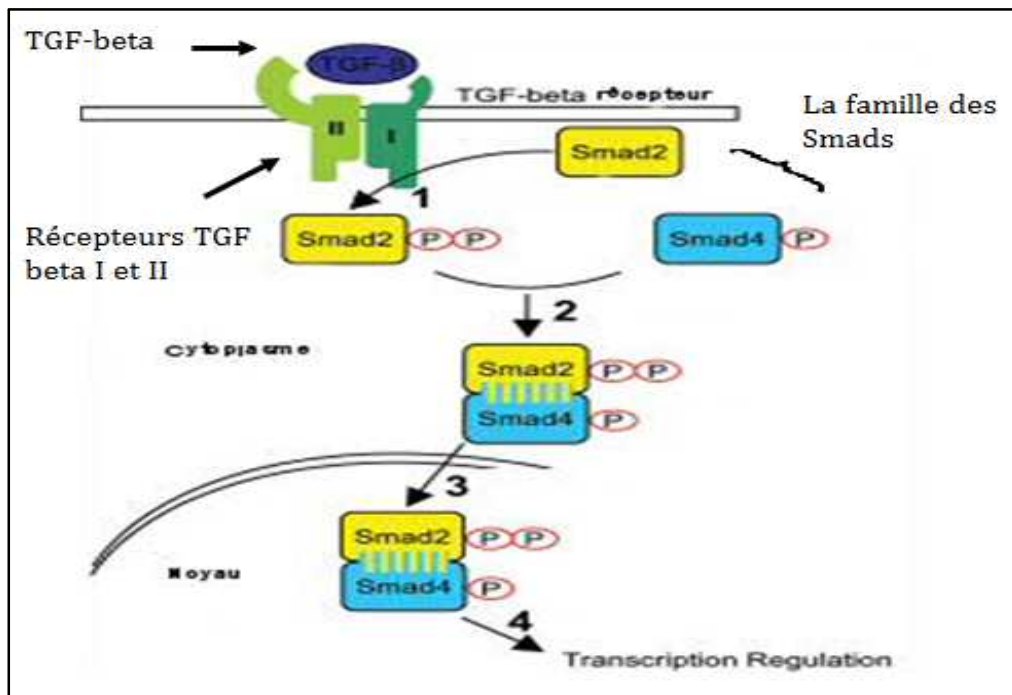


Figure 10. La voie de signalisation de TGF-bêta [60]

c. La voie de signalisation RAS

La voie de signalisation RAS constitue l'une des principales voies de régulation des signaux de prolifération cellulaire par l'activation de nombreuses voies de signalisation d'aval telles que RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT.

La protéine RAS joue le rôle d'un interrupteur au sein des voies de signalisations et oscille entre deux états: un état actif où elle est liée au GTP (Guanosine Tri-Phosphate), ce qui permet transitoirement l'interaction de RAS

avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et l'activation de différentes voies de signalisations et un état inactif où elle est liée au GDP (Guanosine Di-Phosphate).

La voie de signalisation RAS est dérégulée dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal, et cette dérégulation peut être induite soit par une activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ou également suite à la survenue des mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Sachant que la présence de telles mutations confère aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR [61].

d. La voie de signalisation P53

Le gène suppresseur de la tumeur TP53 situé en 17p est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer. La protéine p53 a plusieurs rôles: d'une part elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription de gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la division cellulaire et d'autre part, elle engendre l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptique BAX (BCL-2 associated X protein), si les altérations sont très importantes pour être réparées. La P53 joue ainsi un rôle de gardien du génome et son inefficacité autorise la survenue d'altération génétique multiple (*Figure 11*).

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de TP53 est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part, le gène BAX est le siège d'altération dans près de 50% des tumeurs MSI+ [118, 119, 120].

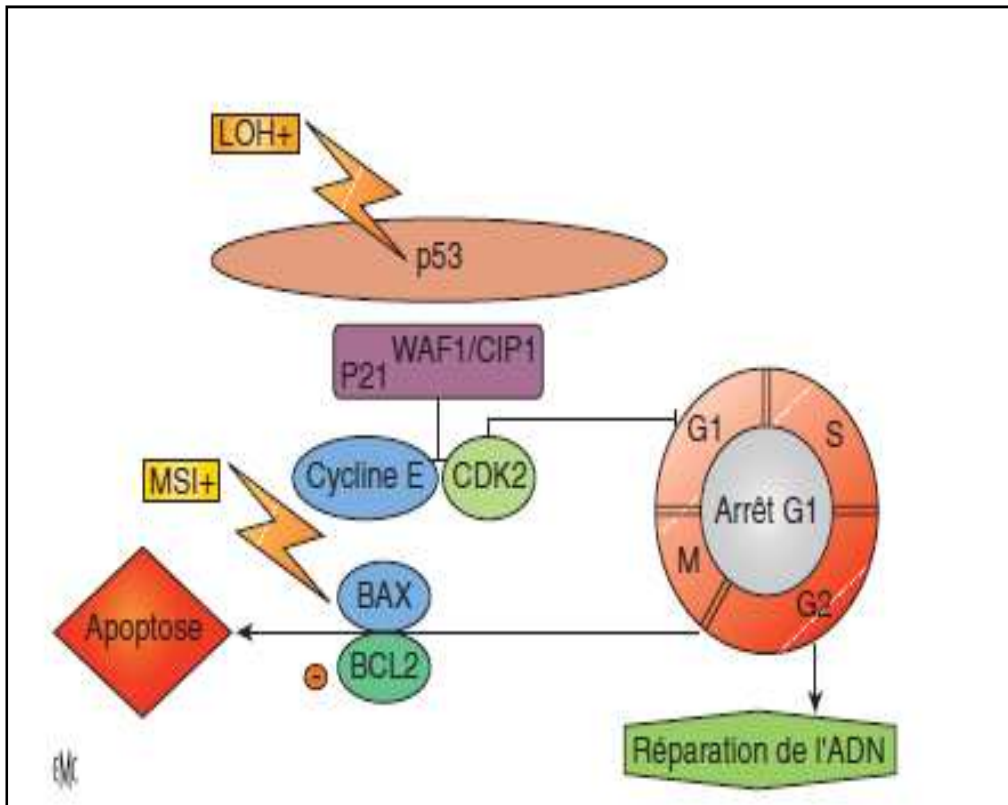


Figure 11. La voie de signalisation de P53 [120]

V. Stadification

La Stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans l'organisme. Le système le plus fréquemment utilisé pour le cancer colorectal est la classification TNM. L'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ont tous les deux recours à ce système pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides. Les systèmes de classification TNM de l'UICC et de l'AJCC sont identiques.

1. Selon la classification de TNM

La nécessité depuis longtemps perçue d'une expression universellement partagée des situations cliniques et de leurs conséquences pronostiques explique

le développement de classifications cliniques, anatomocliniques et anatomopathologiques. Elles permettent un langage international commun indispensable à la comparaison des résultats thérapeutiques. La classification clinique internationale la plus répandue est le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) (*Tableau IX*):

- T, pour la tumeur primitive;
- N, pour les adénopathies (nodes);
- M, pour les métastases.

Il s'agit d'une classification essentiellement clinique, adaptée aux contraintes anatomiques topographiques de chaque localisation tumorale. Cette classification prend en compte:

- La taille de la tumeur primitive
- Le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses et leur emplacement
- La propagation du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps.

Stades cliniques: (*Figure 12*)

L'utilisation d'une classification comme celle présentée précédemment permet de regrouper les présentations cliniques en fonction de leur curabilité potentielle et des grandes orientations thérapeutiques qui y correspondent:

Stade 0: La tumeur est de petite taille et non menaçante. Elle n'a pas évolué plus loin que sur la paroi intérieure (muqueuse) du côlon ou du rectum. Cette excroissance peut souvent être éliminée par un coloscope, ce qui signifie qu'aucune intervention chirurgicale n'est nécessaire.

Stade I: T1 N0 M0; tumeur de petit volume, ou elle a envahi les couches de tissus du côlon ou du rectum, sans qu'elle atteigne les tissus avoisinants c'est-à-dire elle est limitée à l'organe initial, généralement une ablation chirurgicale de la partie touchée du côlon ou du rectum est recommandée à ce stade, permettant la guérison dans 70 à 90% des cas.

Stade II: T2 et/ou N1 M0; tumeur localement étendue, elle a traversé la paroi du côlon ou du rectum et a envahi les tissus ou les organes avoisinants, sans toucher les ganglions lymphatiques, pouvant toujours bénéficier d'un traitement locorégional complet et efficace mais comportant un risque d'échec métastatique faisant que les chances de guérison définitive sont voisines de 50 à 60%

Stade III: T3 et/ou N2 M0; tumeur locorégionale avancée, étendue aux organes de voisinage, elle propagée à un ou plusieurs ganglions lymphatiques dont le contrôle local n'est pas systématiquement acquis; par ailleurs, risque élevé de métastases, l'ensemble conduisant à une perspective de guérison de l'ordre de 20 à 40%

Stade IV: T4 et/ou N3 et/ou M+; La tumeur s'est propagée à des endroits éloignés, le plus souvent dans le foie, les poumons et les ovaires. Les options de traitement possibles comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée. A ce stade, il est possible que le cancer ne soit pas guérissable (ce qui permet d'espérer une guérison de l'ordre de 10 à 20% dans la plupart des formes tumorales), mais il peut être maîtrisé. Plus le stade est élevé, plus la maladie est avancée. Le stade de cancer est un élément important afin de déterminer quelles seront les options de traitement. [79,146]

Tableau IX. Classification selon TNM du cancer colorectal. [62]

Tumeur primitive (T)	
TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur
Tis	Carcinome in situ – tumeur limitée au revêtement interne (épithélium) ou à la couche de tissu conjonctif (lamina propria) de la muqueuse du côlon ou du rectum
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature (couche musculaire)
T3	Tumeur envahissant la couche appelée sous-séreuse, qui se trouve entre la musculature et la séreuse, ou bien le tissu entourant le côlon ou le rectum
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou structures ou qui passe à travers (perfore) la membrane qui recouvre l'extérieur des organes (péritoine viscéral) T4a – tumeur qui perfore le péritoine viscéral T4b – tumeur qui envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon ou du rectum par la séreuse (envahissement du côlon sigmoïde par un carcinome du caecum)
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux N1a – métastases dans 1 ganglion lymphatique régional N1b – métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux N1c – nids de cellules cancéreuses (satellites) dans les zones de drainage lymphatique de la sous-séreuse ou dans le tissu qui entoure le côlon ou le rectum sans métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N2	Présence de métastases dans au moins 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a – métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

	N2b – métastases dans au moins 7 ganglions lymphatiques régionaux
Métastases à distance (M)	
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance M1a – métastases limitées à 1 organe (foie, poumon ou ovaire par exemple) ou à un ou plusieurs ganglions lymphatiques non régionaux M1b – métastases dans plus de 1 organe ou dans le péritoine

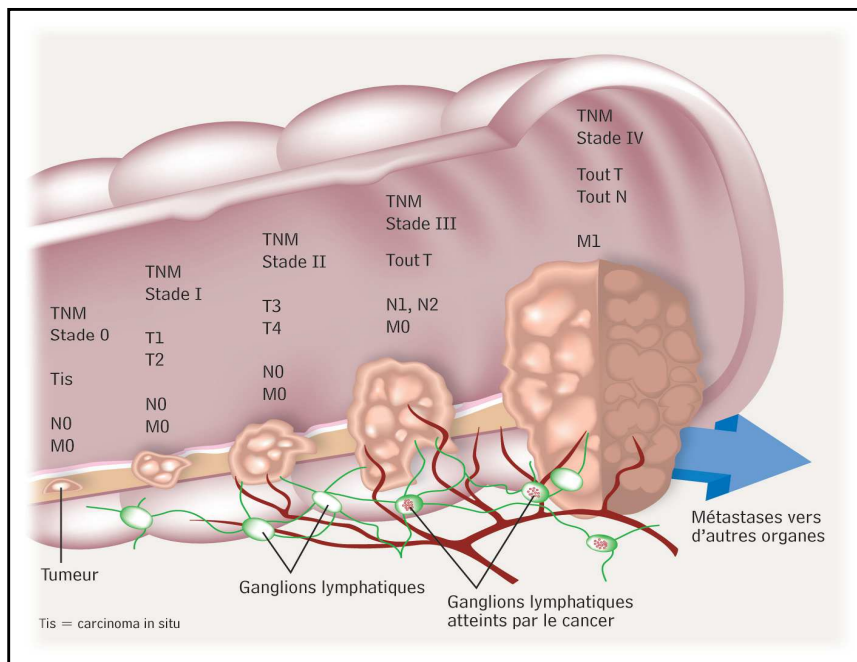


Figure 12. Schéma montrant les cinq stades par lesquels peut passer un cancer colorectal [146]

2. Selon la classification de Duke

La classification de Duke est décrite dans sa forme la plus simple et la plus utilisée. Elle a été adaptée pour le cancer du colorectal par Kirklin (*Figure 13*):

- **Stade A:** atteinte de la muqueuse ou la sous muqueuse ou la musculuse sans atteinte de la sous-séreuse.

- Stade B: atteinte transparietale au delà de la sous-séreuse.
- Stade C: envahissement ganglionnaire

Diverses variantes sont utilisées, et certains auteurs divisent le stade B en stade B1 (extension dans la musculuse) et B2 (extension au delà de la musculuse) de meme le stade C est divisé en C1 (tumeur limitée à la paroi colique avec metastases ganglionnaires) et C2 (tumeur dépassant la paroi colique avec ganglions envahis) [63].

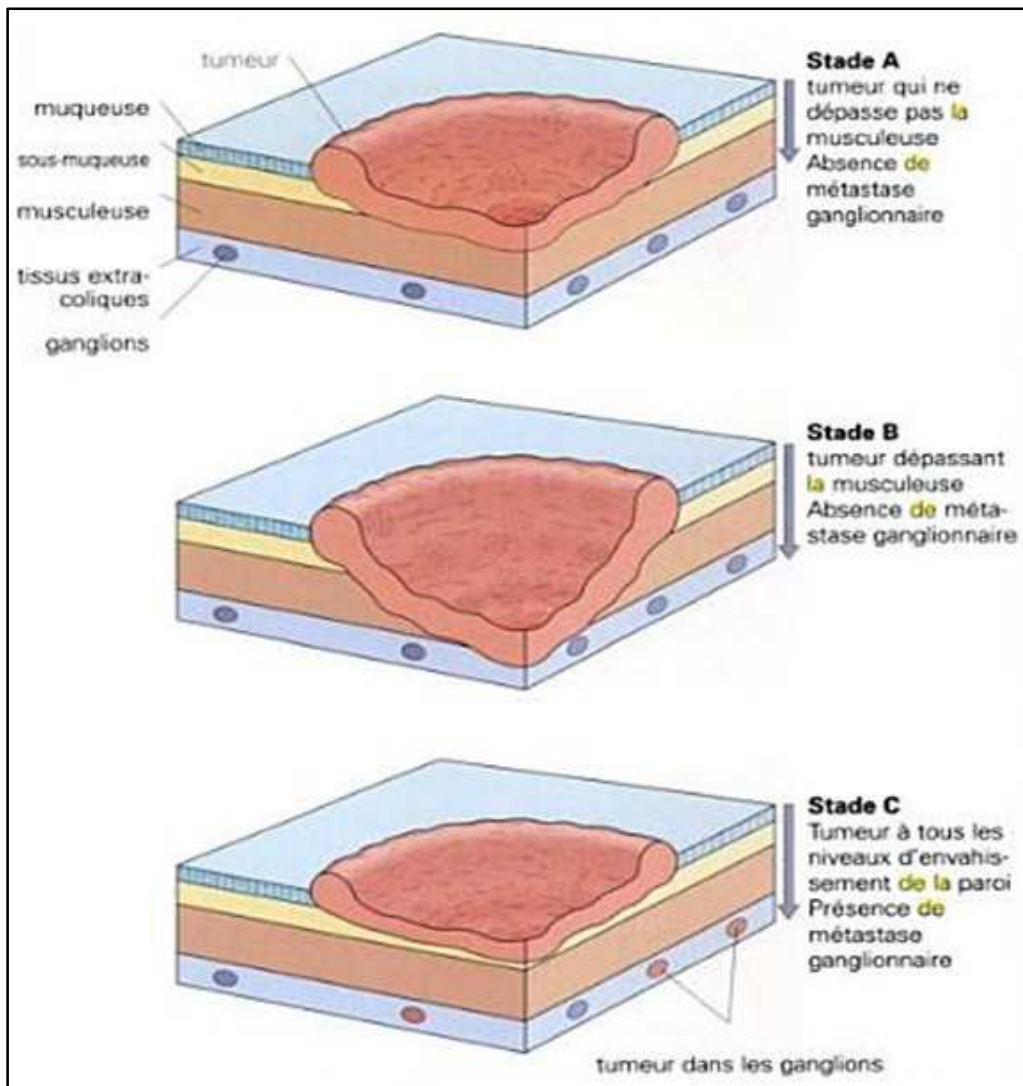


Figure 13. La classification des stades du carcinome colique. [63]

3. Selon la classification d'Astler coller

Cette classification est appelée également classification de Dukes modifiée. Elle classe le cancer colorectal en:

- Stade A: Limité à la sous muqueuse ou à la muqueuse
- Stade B1: Étendu dans la musculieuse
- Stade B2: Envahissement de la séreuse ou au delà sans métastases ganglionnaire
- Stade C1: Envahissement de la musculieuse et métastase ganglionnaire
- Stade C2: Envahissement de la séreuse ou au delà et métastase ganglionnaire
- Stade D: Métastases viscérales [64].

VI. Dépistage

Le dépistage consiste à effectuer, en l'absence de symptômes, une série de tests afin de déterminer s'il y a présence d'une maladie donnée, à titre préventif et pour que la maladie soit décelée à un stade précoce, en ce qui concerne le cancer colorectal, l'âge représente le facteur de risque le plus important, car, dans plus de 90% des cas, cette maladie frappe des personnes âgées de plus de 50 ans. Il existe plusieurs recommandations qui exigent que tous les hommes et les femmes qui ont 50 ans ou plus se soumettent au moins tous les deux ans à une recherche de sang occulte dans les selles (RSOS). En cas de résultat positif, il faut toujours faire une coloscopie. Les gens qui présentent plus de risques d'avoir un cancer colorectal devraient en parler à leur médecin afin de commencer plus tôt le dépistage précoce et de passer des tests plus fréquemment, et pour que le médecin décide de la méthode de dépistage qui convient le mieux.

Parmi les facteurs de risque les plus importants, on trouve:

- ✓ membre de la famille immédiate atteint de cancer colorectal
- ✓ antécédents personnels de cancer colorectal
- ✓ antécédents personnels de polypes bénins
- ✓ maladie inflammatoire intestinale (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- ✓ antécédents familiaux ou diagnostic de syndromes héréditaires liés au cancer colorectal tels que la polypose adénomateuse familiale rectocolique ou le cancer colique héréditaire sans polypose.

On peut classer la population en trois groupes en fonction de leur niveau de risque selon lequel il y a une méthode de dépistage qui convient.

▪ **Sujet à risque moyen:**

Cette catégorie regroupe tous les sujets de plus de 50 ans, sans antécédents familiaux ou personnels de cancer colorectal (la population générale), même sans troubles digestifs, (sujets asymptomatiques d'âge entre 50ans et 74ans), chez qui on proposera une recherche de sang microscopique dans les selles, (test Hemoccult II®), tous les deux ans. Une coloscopie sera faite seulement en cas de résultat positif du test.

▪ **Sujet à risque élevé:**

Ce groupe est représenté par:

- ✓ Des sujets ayant eu eux-mêmes un polype de plus de 1 cm ou un cancer colorectal.
- ✓ Ceux ayant un parent du 1er degré (père, mère, frère, sœur) de moins de 60 ans, ayant eu un cancer de l'intestin ou un gros polype transformé en cancer,

- ✓ Les patients qui ont des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin étendue et ancienne type recto-colite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn. Une coloscopie de dépistage est proposée tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie.

▪ **Sujet à risque très élevé**

Regroupe les formes héréditaires. Il concerne les sujets atteints de polypose adénomateuse familiale (P.A.F.) ainsi que ceux porteurs de cancers colorectaux héréditaires sans polypose (Syndrome HNPCC, encore appelé syndrome de Lynch). Ces cancers héréditaires représentent moins de 10% de l'ensemble des cancers colorectaux et surviennent avant 40 ans, préférentiellement aux dépens du côlon droit. Les recommandations concernant ces sujets sont les suivantes:

- ✓ consultation génétique oncologique,
- ✓ recherche par les techniques de génétique moléculaire de la mutation constitutionnelle délétère chez le sujet,
- ✓ surveillance par coloscopie.

Dans la polypose adénomateuse familiale, moins de 1% des cancers colorectaux surviennent chez des patients atteints ou ayant des membres proches de leur famille atteints dans leur jeune âge par un cancer du côlon. On recommande une consultation d'oncogénétique avec recherche d'une anomalie génétique (mutation constitutionnelle délétère sur le bras long du chromosome 5). Le risque de survenue de cancer colorectal est quasi certain, aussi on procèdera à une coloscopie courte annuelle dès l'âge de 10- 14 ans tous les 1 à 2 ans, si le diagnostic de polypose est confirmé. Une colo-proctectomie avec anastomose iléo-anale est proposée au début de l'âge adulte.

Le syndrome de Lynch (HNPCC) contribue pour 1 à 5% des cancers colorectaux. Ce sont des cancers héréditaires sans polypose, un diagnostic génétique est maintenant possible dans ces familles. La surveillance préconisée est une coloscopie totale tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans. Chez les femmes, en raison du risque de cancer de l'utérus associé à cette pathologie, un examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans est conseillé, complété par une échographie endovaginale et un frottis endo-utérin. Pour ces deux affections, les sujets ayant bénéficié d'un test génétique et non porteurs de la mutation familiale doivent être suivis comme la population générale. Le dépistage chez ces groupes de personne à haut risque de cancer colorectal est impératif et représente à côté d'un contrôle régulier endoscopique, le seul moyen d'un diagnostic précoce permettant une prise en charge thérapeutique à un stade très rapide, et par conséquent d'un meilleur pronostic

Les résultats de ces stratégies de dépistage ont été évalués; tous conduisent à une réduction importante de la mortalité par cancer colorectal qui va d'environ moins 30% dans la population soumise au dépistage organisé pour le risque moyen à moins 80-90% chez les sujets avec antécédent familial et moins 60-70% dans le syndrome de Lynch [65, 66, 67].

VII. Diagnostic

Quand un médecin soupçonne qu'une personne est atteinte de cancer colorectal à partir d'un certain nombre de signes et de symptômes (comme par exemple une diarrhée ou constipation prolongée, selles plus étroites qu'à l'habitude, présence de sang dans les selles, perte d'appétit, perte de poids inexplicé, sensation que les intestins ne se vident pas complètement, fatigue, anémie, douleurs à l'abdomen ou malaises abdominaux divers, nausées, et

vomissements...) qui ne sont pas spécifiques, et qu'ils peuvent être indicateurs d'un certain nombre d'autres maladies. Dans ce cas le médecin établit les antécédents médicaux complets du malade, il effectue un examen clinique qui peut comprendre un examen physique de l'abdomen, et un toucher rectal, afin d'examiner l'intérieur de l'anus et du rectum afin de détecter des grosseurs anormales ou des traces de sang, et il prend des dispositions pour que la personne passe des tests visant à déterminer s'il y a présence d'un cancer. Les tests pouvant être utilisés pour émettre le diagnostic sont décrits ci-dessous.

1. Recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)

Les vaisseaux sanguins qui se trouvent à la surface des tumeurs propres au cancer colorectal et des polypes sont souvent très fragiles et s'endommagent à cause du passage des selles, ce qui a pour effet de provoquer des saignements, mais les traces de sang sont trop infimes pour pouvoir être détectées à l'œil nu. Une recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) permet de déceler la présence de sang occulte (caché) dans les selles. Il existe en principe trois méthodes de mise en évidence de traces de sang dans les selles: la mesure de l'activité de la peroxydase, le test de la porphyrine hémique et les procédés immunochimiques.

1.1.Méthode basée sur la mise en évidence de la peroxydase

Les tests utilisant la résine de gaïac font appel à des procédés de colorimétrie qualitative, pour la recherche de l'activité peroxydasique de l'hémoglobine et de ses métabolites. Son représentant classique est l'Hemoccult®, qui a fait l'objet de tests à très grande échelle dans d'immenses groupes de population. En cas d'activité peroxydasique due à l'hémoglobine, un processus oxydatif transforme un composant incolore en composant coloré, prouvant ainsi la présence de sang.

Ces méthodes sont standardisées et recourent à un papier imprégné de résine de gaïac avec une solution de peroxyde d'hydrogène dans de l'alcool dénaturé. Ces méthodes colorimétriques mettent en évidence la présence qualitative des peroxydases, qu'elles soient libres ou liées à la globine, à la myoglobine ou au cytochrome. Le test réagit par conséquent aussi à des peroxydases contenues dans les aliments. Les tests de dépistage ne sont donc pas spécifiques pour le sang humain, raison pour laquelle il est recommandé d'imposer certaines limitations diététiques spécialement lorsqu'on recourt à des tests plus sensibles (*Tableau X*). Ce test s'effectue à la maison, où la personne prélève des échantillons de matières fécales provenant de trois selles différentes, puis étale un peu de chaque prélèvement sur un petit carton spécial qui est ensuite envoyé au laboratoire, dont un seul jugé positif conduit vers une investigation diagnostique en coloscopie. Malgré la preuve établie de son efficacité, le dépistage du cancer colorectal par test Hemoccult continue à subir des critiques portant sur la faible sensibilité du test [68, 69,70].

Tableau X. Recommandations pour la réalisation correcte d'une recherche de sang occulte dans les selles basée sur la détection de la peroxydase. [68]

<p><u>Restrictions diététiques trois jours avant et pendant le test</u> Pas de viande rouge, ni de volaille ou de poisson Fruits et légumes contenant de la peroxydase (brocoli, raves, melons, chou-fleur, raifort, radis)</p>
<p><u>Restrictions médicamenteuses</u> Pas d'aspirine® Pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens Pas de vitamine C Eventuellement les suppléments de fer (probablement sans effet significatif)</p>
<p>Prélever deux échantillons de selles à l'occasion de trois émissions de selles consécutives</p>

1.2.Méthode basée sur la mise en évidence de porphyrines

La porphyrine est un métabolite tardif de l'hémoglobine, qui possède des propriétés fluorescentes. Cette fluorescence est mise en évidence par spectrométrie, si bien que la recherche de sang occulte dans les selles au moyen de cette technique est relativement compliquée. La porphyrine ne provient toutefois pas uniquement de l'hémoglobine, mais également de la myoglobine, qu'elle soit d'origine humaine ou animale. Il faut par conséquent éviter toute consommation de protéines animales avant et pendant la réalisation du test. La détection spécifique de la porphyrine décarboxylée, qui est un métabolite tardif de l'hémoglobine, explique que ce procédé se prête plus particulièrement bien à la recherche d'hémorragies dans le tube digestif proximal. En outre, il existe maintenant un nouveau test de recherche de sang occulte dans les selles moins fréquemment utilisé qui s'appelle «test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles» [68].

1.3.Tests immunochimiques

Une nouvelle génération de tests de RSOS, fondée sur la détection immunologique de l'hémoglobine humaine, a fait son entrée parmi les méthodes de dépistage du CCR actuellement offertes. La RSOS par test immunochimique (RSOSi) exploite la très grande affinité qui existe entre un anticorps et son antigène, dans ce cas-ci l'hémoglobine humaine. Ces propriétés permettent de réduire le nombre d'échantillons fécaux (un ou deux), rendent inutiles les restrictions alimentaires et médicamenteuses et attribuent une spécificité accrue au saignement qui provient du côlon. Des études confirment que la prise récurrente d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a aucun effet sur la spécificité du test et en augmente même la sensibilité. De plus,

des données préliminaires laissent supposer qu'en cas de coloscopie négative réalisée à la suite d'une RSOSi positive, l'investigation du tractus gastro-intestinal supérieur ne serait pas indiquée. En effet, une lésion du tractus supérieur ne serait pas détectable par la RSOSi car la globine, l'antigène visé par la RSOSi, se dégrade au cours du transit digestif [68, 69, 70].

2. Examens au laboratoire

2.1.Examens sanguins

Les médecins prescrivent des examens sanguins de routine, comprenant une numération formule du sang, et l'analyse biochimique de la fonction hépatique et rénale.

Ces analyses peuvent fournir des renseignements utiles sur l'état de santé général du patient et sur la présence ou non d'autres troubles de santé. Elles sont également utiles pour vérifier qu'il n'y a pas de contre-indication particulière à l'un des traitements en cas de confirmation de présence de cancer [71].

La formule sanguine complète (Fsc) ou hémogramme permet de mesurer le nombre d'éléments de chacune des trois catégories de cellules sanguines, que sont les globules rouges, les globules blancs (leucocytes), et les plaquettes. On y a recours pour vérifier la présence d'une anémie causée par un saignement qui dure depuis longtemps (chronique). [72]

Les analyses biochimiques, permettent d'évaluer la qualité de fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies. L'analyse biochimique sanguine sert aussi à établir le stade du cancer colorectal puisque des taux élevés peuvent indiquer que le cancer s'est propagé aux reins ou au foie.

2.2. Dosage des marqueurs tumoraux (voir partie des marqueurs tumoraux)

Les marqueurs tumoraux sont des substances, produites par les cellules tumorales malignes qui peuvent être détectés dans le sang périphérique et les autres liquides de l'organisme. Dans un sens plus restreint du terme, «les marqueurs tumoraux» sont des antigènes, des hormones, ou des enzymes solubles produits par des tumeurs solides. Les dosages des marqueurs tumoraux sont surtout employés pour vérifier la réaction d'une personne au traitement du cancer, mais ils peuvent également faire partie du processus diagnostique du cancer colorectal [73].

3. Recto-sigmoidoscopie

La recto-sigmoidoscopie est un examen endoscopique permettant de visualiser la muqueuse digestive du rectum et du colon gauche. Il s'agit d'un examen visuel réalisé à l'aide d'un tube de petit calibre, long et flexible, muni en son bout d'une caméra (endoscope) introduite par l'anus. Un sédatif (calmant) sera administré par voie veineuse en cas de besoin (si le patient panique). L'examen commence par un toucher rectal suivi par une anoscopie (examen visuel du canal anal). Le médecin introduira ensuite prudemment l'endoscope par l'anus jusqu'à la dernière partie du côlon (gros intestin). Le médecin est ainsi capable de voir d'éventuelles anomalies de la surface du côlon et de faire des biopsies (prélèvements de tissus analysés au microscope) ou de détecter la présence de polype. Malgré tout le soin apporté à cette intervention, 5 à 10% des polypes ne sont pas découverts. Cet examen ne causera pas des douleurs, mais peut être inconfortable. De l'air sera introduit durant l'examen afin d'améliorer la vision

et progresser à travers le tube digestif. L'examen durera en moyenne 15 à 30min. Il s'effectue après un lavement préalable de l'intestin (Figure 14) [74,75].

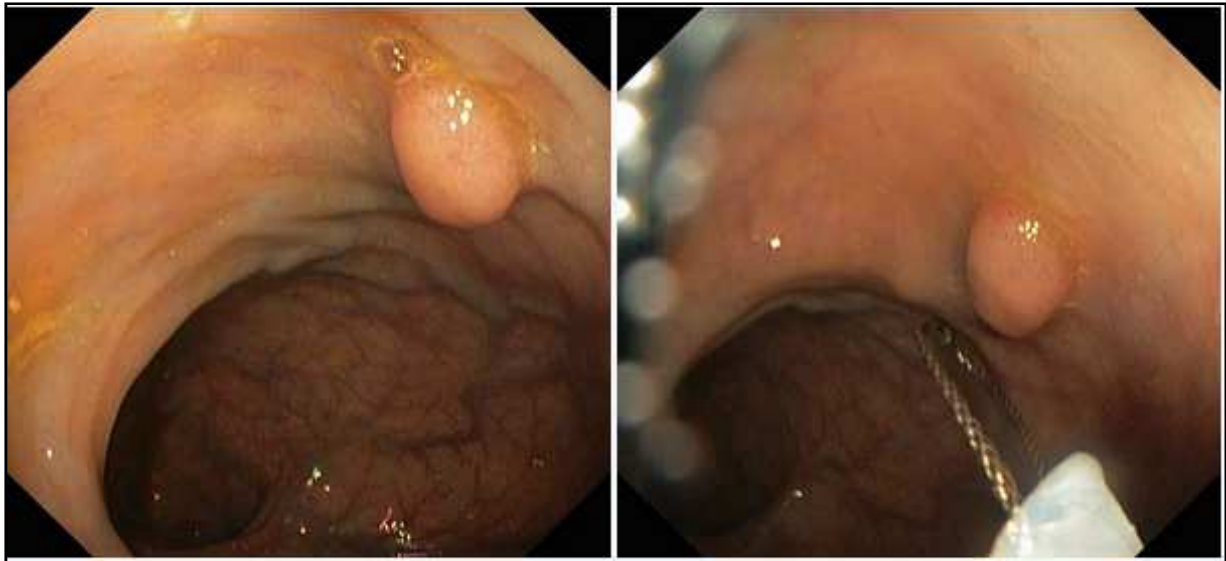


Figure 14. L'examen endoscopique du rectum et de la partie terminal du gros intestin.

4. Examens radiologiques

4.1.Coloscopie et Coloscanner ou Coloscopie virtuelle

La coloscopie est semblable à la sigmoïdoscopie, sauf qu'elle permet d'examiner la totalité du côlon, elle est considérée comme la méthode de dépistage la plus efficace pour le cancer, car elle permet un examen plus approfondi du côlon. Il existe également une nouvelle technique moins invasive appelée coloscanner ou également coloscopie virtuelle, qui visualise la muqueuse colique, permettant la détection de lésions précancéreuses, elle constitue aujourd'hui une exploration fiable et non invasive dans le dépistage des lésions à risque de cancer colorectal. La coloscopie virtuelle consiste à acquérir à l'aide d'un scanner multidétecteurs des coupes abdominales fines en procubitus et en décubitus dorsal avec un colon distendu par de l'air ou du CO₂.

Elle exige une préparation soignée du côlon afin d'éliminer la présence de résidus fécaux que l'on pourrait éventuellement confondre avec des polypes. La durée de l'examen n'excède pas une dizaine de minutes et le confort pour les patients est acceptable. La lecture de l'examen s'effectue toujours en deux dimensions ou en trois dimensions [76,77].

4.2.Lavement baryté à double contraste

Le lavement baryté double contraste (DC) est un examen radiologique qui vise l'exploration du gros intestin (côlon) basé sur l'utilisation de deux produits de contraste: le baryum et l'air. Les deux produits sont introduits dans l'intestin par voie rectale à l'aide d'une canule (petit tube). Pour réaliser cet examen, on utilise la radioscopie (visualisation des organes en mouvement grâce aux rayons X) et des radiographies standards. (Figure 15)

Pour passer un lavement baryté DC, le patient doit suivre une diète très stricte qui commence la veille de l'examen. Cette diète a pour but de vidanger le côlon pour permettre une bonne visualisation de la paroi intestinale.

Le matin de l'examen, le patient doit être à jeun. Mais il peut par contre prendre ses médicaments avec un peu d'eau. Une mauvaise préparation peut nécessiter la reprise de l'examen. Or une radiographie standard ne peut pas démontrer des lésions situées sur la paroi interne ou muqueuse de l'intestin. La muqueuse est le lieu où naissent les polypes et les cancers. Pour qu'elle puisse être examinée, la muqueuse doit être tapissée par un produit de contraste opaque aux rayons X. Pour y arriver. Enfin, des images sont prises dans différentes positions pour examiner toutes les parties du gros intestin.

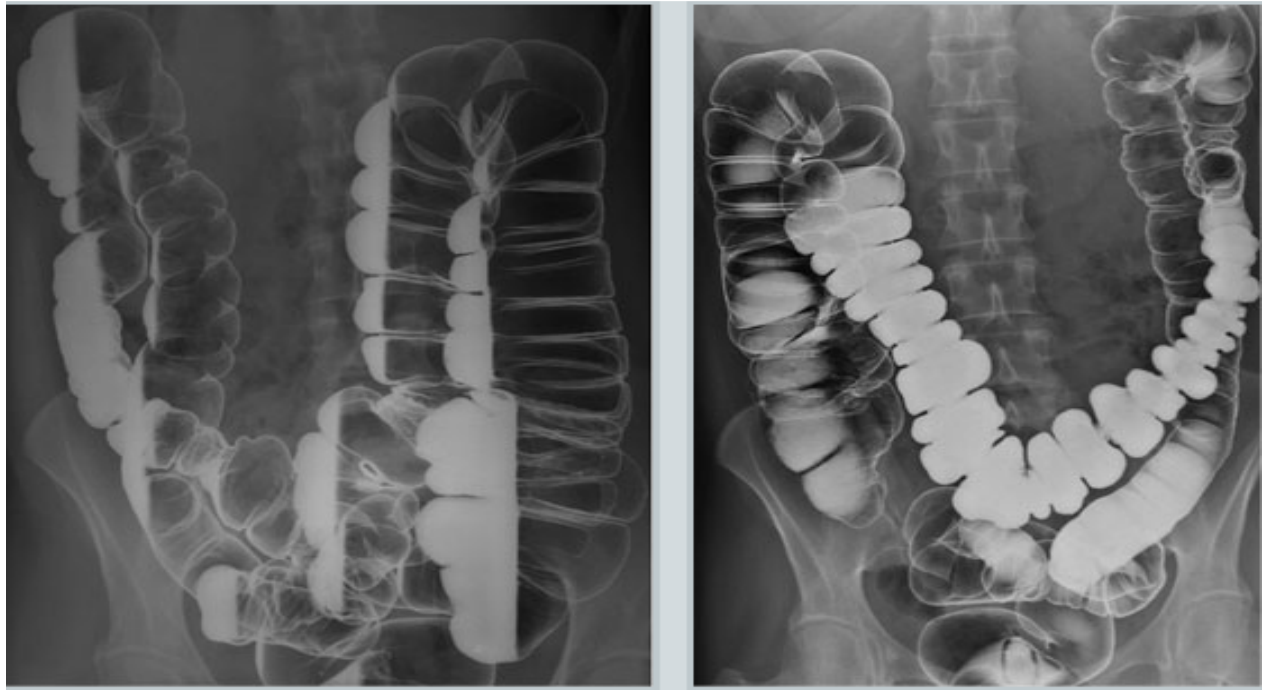


Figure 15. Des radiographies du gros intestin suite à un lavement baryté double contraste.

5. Examen anatomopathologique

Une biopsie consiste à prélever des échantillons de tissus afin de les analyser. Une biopsie au niveau du côlon ou du rectum est faite pendant une coloscopie ou une rectoscopie, grâce à de petites pinces introduites dans l'endoscope.

Tout ce qui est prélevé lors de la biopsie est ensuite envoyé au laboratoire d'anatomopathologie pour être analysé.

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

Dans les cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés a également pour objectif de préciser le type de cancer dont il s'agit, et aussi de déterminer dans quelles couches de la paroi du côlon ou du rectum les

cellules cancéreuses se sont développées. C'est ce qu'on appelle l'extension en profondeur. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer.

L'examen anatomopathologique réalisé après une biopsie permet d'analyser seulement un petit échantillon de tissus. S'il s'avère qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, un second examen anatomopathologique sera réalisé, après l'opération chirurgicale, afin d'examiner la totalité de la tumeur et des ganglions prélevés et d'évaluer de façon plus précise l'étendue du cancer [78].

VIII. Traitement

Le traitement dépendra de l'état général de santé, ainsi que du type, et du stade du cancer. Pour le cancer colorectal, il pourrait comprendre une combinaison de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie et de thérapie biologique.

Jusqu'ici, nous avons abordé le cancer du côlon et le cancer du rectum comme un seul cancer, mais le traitement qui convient pour chacun diffère passablement (*Tableau XI, Tableau XII*).

Tableau XI. Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer colique au moment du diagnostic. [81]

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
Le cancer est limité au côlon. Aucun ganglion n'est touché et il n'y a pas de métastases	<p>-<u>Chirurgie</u>: la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés.</p> <p>-Dans certains cas, <u>une chimiothérapie</u> peut être envisagée en complément de la chirurgie, notamment si la tumeur présente des caractéristiques agressives.</p>
Des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques proches du côlon, mais il n'y a pas de métastases.	<p>-<u>Chirurgie</u>: la partie du côlon atteinte et les ganglions qui en dépendent sont retirés.</p> <p>- <u>Chimiothérapie adjuvante</u> (c'est-à-dire après la chirurgie) recommandée. Elle a pour but de réduire le risque de récurrence.</p>
Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases.	<p>-<u>Chirurgie</u>: deux interventions peuvent être envisagées ; la première pour retirer la portion du côlon atteinte, la deuxième pour retirer la ou les métastases. Parfois, une même intervention permet de retirer à la fois la tumeur primitive du côlon et la ou les métastases. Dans d'autres cas, il n'est pas possible d'opérer.</p> <p>- <u>Chimiothérapie</u>: elle est réalisée soit entre les deux chirurgies pour réduire la taille des métastases et faciliter l'intervention qui consiste à les enlever (on parle d'exérèse), soit en traitement principal si le cancer ne peut pas être opéré.</p> <p>- <u>Thérapie ciblée</u>: d'autres médicaments anticancéreux peuvent être associés à la chimiothérapie</p>

Tableau XII. Les possibilités de traitements en fonction de l'étendue du cancer de rectum au moment du diagnostic. [84]

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitements
<p>Le cancer est limité au rectum. Aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.</p>	<p>-<u>La chirurgie</u> est le traitement de référence. Elle consiste à retirer la partie du rectum atteinte et le mésorectum, tissu qui entoure le rectum et contient les ganglions. Dans certains cas (tumeur superficielle et de petite taille), seule la tumeur est retirée (exérèse locale, par voie naturelle, c'est-à-dire en passant par l'anus).</p> <p>-<u>La radiothérapie</u> est rarement utilisée à ces stades.</p>
<p>Le cancer s'est étendu plus profondément dans la paroi du rectum ou des cellules cancéreuses ont atteint un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Il n'y a pas de métastase.</p>	<p>-<u>La chirurgie</u> est le traitement de référence. Elle consiste à retirer la partie du rectum atteinte et le mésorectum. La chirurgie peut aussi concerner les organes de proximité.</p> <p>-<u>La radiothérapie</u> est souvent utilisée. Elle réduit le risque de récurrence locale. Elle peut être réalisée avant ou après la chirurgie. Avant la chirurgie, elle permet aussi de réduire la taille de la tumeur et donc de faciliter son retrait.</p> <p>-<u>La chimiothérapie</u> est souvent utilisée. Elle réduit le risque de récurrence à distance. Elle peut être réalisée avant et/ou après la chirurgie. Radiothérapie et chimiothérapie sont fréquemment associées, car la chimiothérapie rend les cellules cancéreuses plus sensibles aux effets des radiations.</p>
<p>Le cancer a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou plusieurs métastases.</p>	<p>- <u>La chirurgie</u> peut être utilisée même si le cancer s'est propagé vers des organes éloignés.</p> <p>-<u>La radiothérapie</u> peut être envisagée, notamment en vue de soulager des symptômes comme la douleur, liée soit à des métastases soit à la tumeur elle-même.</p> <p>-<u>La chimiothérapie</u> est généralement utilisée. Elle peut ralentir la croissance de la tumeur et des métastases, voire réduire leur taille. Elle améliore la qualité de vie en soulageant les symptômes.</p>

1. Chirurgie

La chirurgie est historiquement le premier traitement cancérologique et reste aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique dont elle constitue fréquemment le premier temps voire le seul. Toutefois, la place de la chirurgie a considérablement évolué à la fois dans le sens d'une contribution diagnostique éminente parfois exclusive mais aussi dans son adaptation aux autres thérapeutiques oncologiques au fur et à mesure de leur émergence et de l'amélioration de leurs performances [79].

1.1. Au niveau du colon

Le traitement du cancer du côlon, si cela est possible, est d'abord chirurgical avec une exérèse de la tumeur avec des marges de côlon sain.

A savoir que l'objectif de la chirurgie est de réaliser une ablation de la tumeur du côlon en obtenant des marges de la paroi du côlon saines et un curage ganglionnaire satisfaisant. En effet, la qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique de récurrence locale et de survie.

Pour cette raison, dans tous les cas, une portion saine du côlon (au moins 5 centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le risque de récurrence. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées: une hémicolectomie (résection d'une partie du gros intestin), sigmoïdectomie, colectomie totale. Or ces interventions peuvent s'effectuer par deux types de chirurgie qui sont alors possibles (toutes deux sous anesthésie générale) [80]:

-Chirurgie par laparoscopie (ou coelioscopie): Cette technique, bien connue pour l'ablation de la vésicule biliaire, est maintenant aussi employée avec succès pour

la résection du colon. On introduit une caméra et des instruments longs et fins à travers 3 à 5 petites incisions (5-12mm) sur l'abdomen. On décolle d'abord la partie du colon qu'on veut réséquer de ses attaches de manière à pouvoir le sortir de l'abdomen. Pour cela on doit faire une incision de 4-8cm. C'est en général à l'extérieur de l'abdomen qu'on fera la reconnexion des deux parties restantes après la résection, soit avec des fils, soit avec des agrafes spéciales. Le confort post-opératoire du patient est ainsi nettement amélioré.

-Chirurgie par laparotomie (voie ouverte): c'est l'opération classique qui nécessite une ouverture verticale de 8-20 cm environ au milieu du ventre. Elle est utilisée dans des cas particuliers ou si la technique laparoscopie ne permet pas d'obtenir le résultat désiré. [82]

Une fois le diagnostic de cancer du colon établi, il convient de s'assurer de l'absence de localisation secondaire (de métastase). Pour ce faire une échographie du foie ou un scanner abdominal, une radiographie des poumons et la recherche de marqueurs tumoraux dans le sang est demandée. A savoir qu'une simple résection de la tumeur ne suffirait pas à assurer une guérison car il peut exister dans les réseaux lymphatiques (notamment les ganglions) périphériques de la lésion des cellules tumorales. C'est pourquoi l'ensemble du segment colique porteur de la lésion doit être retiré.

Si la tumeur est située dans la moitié droite du côlon, le chirurgien retire le côlon droit et la moitié droite du côlon transverse. C'est ce qu'on appelle une hémicolectomie droite (*Figure 16*).

Si la tumeur est située dans la moitié gauche du côlon, le chirurgien enlève le côlon gauche et la moitié gauche du côlon transverse. On parle d'hémicolectomie gauche (*Figure 17*).

Si la tumeur est située dans la dernière portion du côlon, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde. On parle de sigmoïdectomie (*Figure 18*).

Dans des cas plus rares, la totalité du côlon est enlevée (colectomie totale).

Une fois la portion du côlon atteinte enlevée, le chirurgien réalise une anastomose, c'est-à-dire qu'il recoud les deux extrémités du côlon restant, à l'aide de fils (on parle d'anastomose manuelle) ou de pinces mécaniques (on parle d'anastomose mécanique).

Cette étape de l'intervention permet de reformer le conduit intestinal et de rétablir la continuité digestive [81].

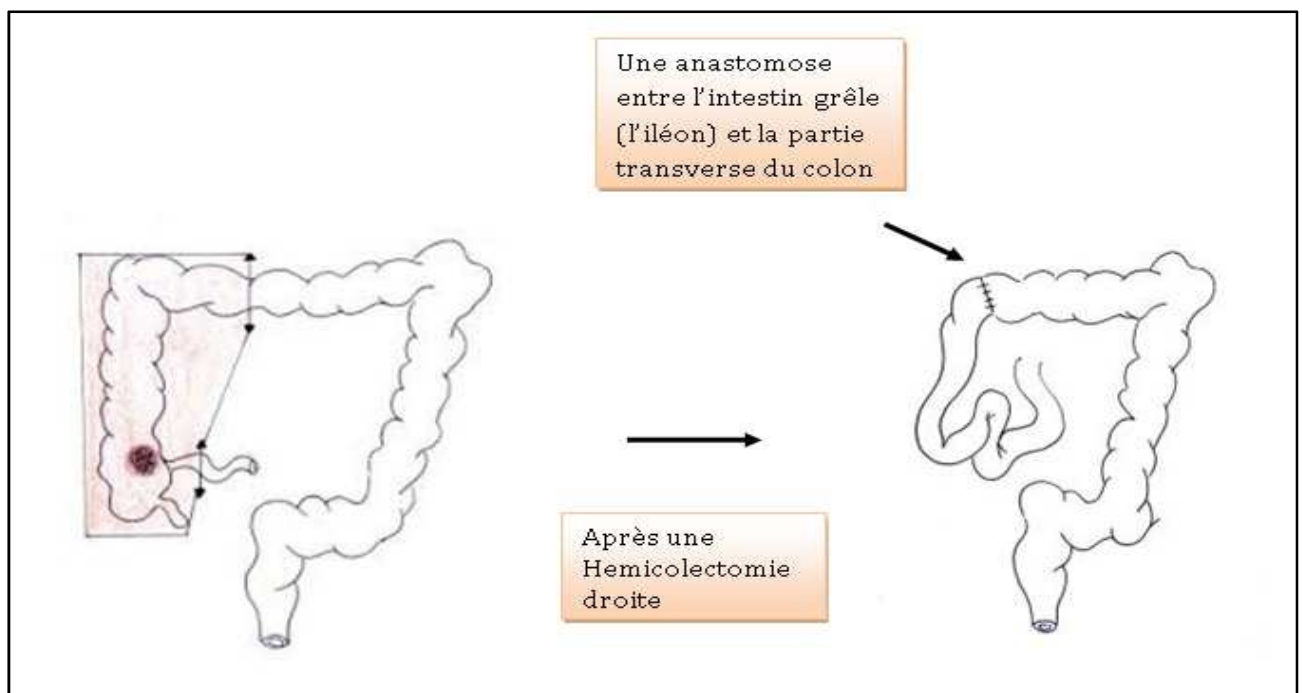


Figure 16. . Une hémicolectomie droite avec une anastomose (centre de chirurgie viscérale/clinique saint-vincent besancon)

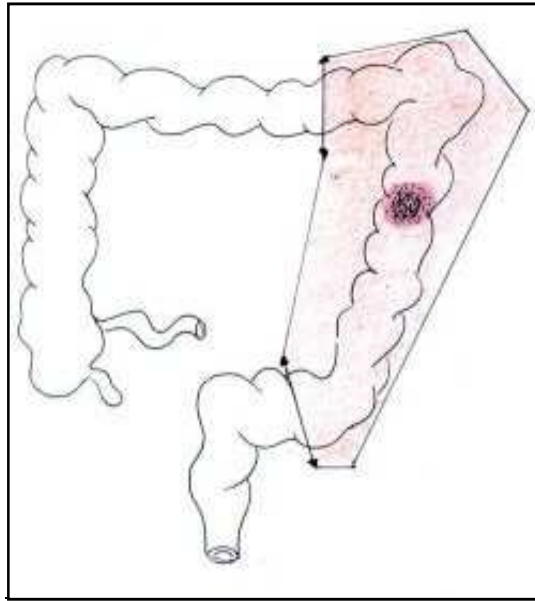


Figure 17. Une hémicolectomie gauche.

(Centre de chirurgie viscérale/clinique saint-Vincent Besançon)

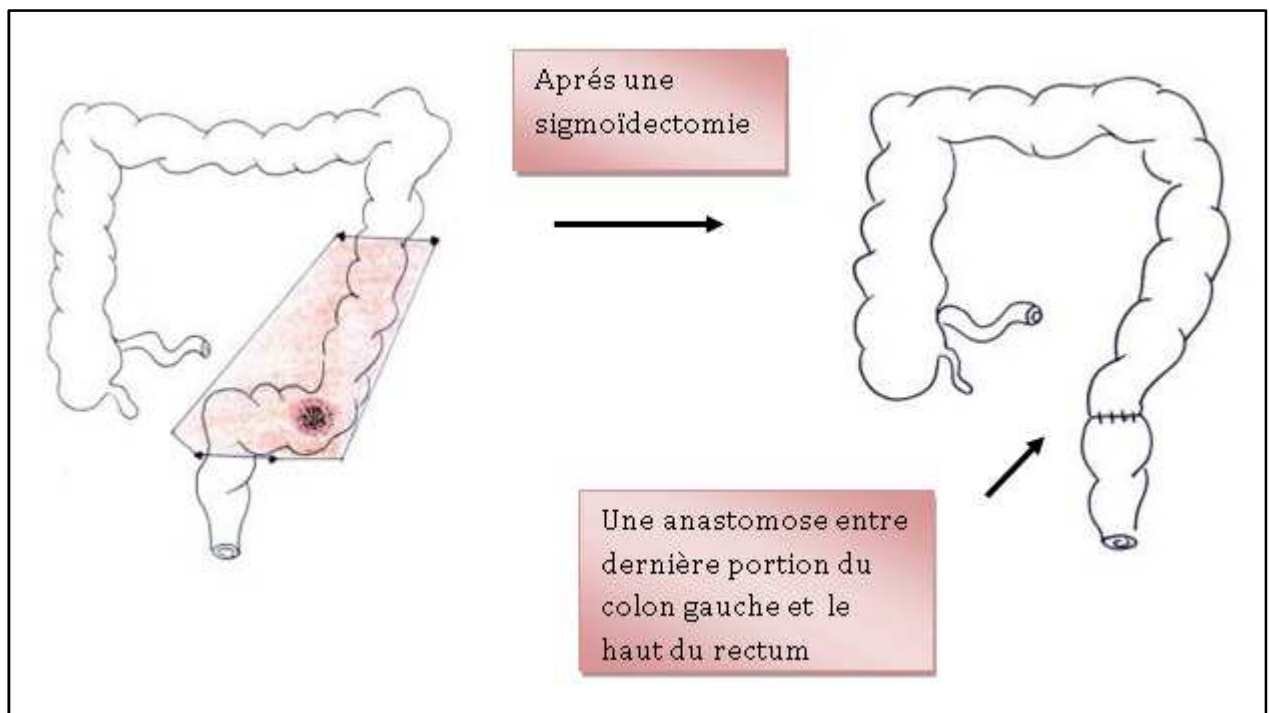


Figure 18. Une sigmoïdectomie avec une anastomose

(centre de chirurgie viscérale/clinique saint-Vincent Besançon)

1.2. Au niveau du rectum

La chirurgie du cancer du rectum consiste d'une part le retrait ou la résection de la partie atteinte du rectum et d'autre part le mésorectum (tissu graisseux qui entoure le rectum et contient des vaisseaux sanguins et des ganglions lymphatiques peut aussi être atteint par des cellules cancéreuses). On parle donc d'exérèse rectale ou encore de proctectomie. En retirant le mésorectum, on réduit le risque de récurrence locale.

Différents types de chirurgie du cancer du rectum existent dont le choix dépend de la localisation de la tumeur et plus précisément de sa distance par rapport à l'anus, il existe la laparotomie, la cœlioscopie ou laparoscopie (déjà décrite dans la partie du colon), et également l'abord transanal qui consiste à accéder à la tumeur directement par l'anus, sans incision.

Or on distingue des tumeurs du haut rectum distantes de 10 à 15 centimètres de l'anus, ou il y a retrait du côlon sigmoïde (dernière partie du côlon) et le tiers supérieur du rectum en enlevant une marge de tissu sain sous la tumeur (au moins 5 centimètres). La continuité digestive est rétablie par une anastomose, réalisée entre le côlon et le rectum restant. Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de réaliser une stomie.

En cas de tumeurs du moyen rectum (5 à 10 centimètres de l'anus) il y aura une résection de tout le rectum et tout le mésorectum. La continuité digestive est alors rétablie par une anastomose entre le côlon et l'anus. Le plus souvent, un «réservoir colique» est réalisé pour remplacer le rectum. Par ailleurs, une stomie est systématiquement effectuée dite de protection pour dériver les selles temporairement, le temps que l'anastomose entre le côlon et l'anus cicatrise. Après un délai de 6 à 12 semaines, une nouvelle opération est programmée pour

refermer la stomie et permettre d'évacuer à nouveau les selles par la voie naturelle.

Dans les lésions basses (les tumeurs du bas rectum) qui envahissent le sphincter ou qui en sont distantes de moins d'un cm (moins de 4 cm de la marge anale), l'amputation abdomino-périnéale (la suppression du rectum en entier et de l'anus) du rectum avec exérèse totale du mésorectum (ETM) est habituellement la seule solution. Dans ce cas, une colostomie ou, le plus souvent, une iléostomie (L'opération consiste à raccorder le tube digestif (côlon ou iléon) directement à la peau afin de dériver et évacuer les selles par un orifice réalisé au niveau de l'abdomen) définitive est donc réalisée. La tumeur peut se propager aux organes voisins comme la vessie ou l'urètre, la prostate, les ovaires, le vagin ou l'utérus. Dans ce cas, le chirurgien enlève, simultanément et en un seul bloc, la tumeur du rectum, les organes voisins touchés et les ganglions lymphatiques proches [83, 84, 85].

Tout ce qui est retiré lors de l'intervention chirurgicale (soit au niveau du colon ou du rectum) est envoyé au service d'anatomopathologie pour être analysé. Cet examen consiste à observer minutieusement à l'œil nu, puis au microscope les tissus prélevés afin de déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont propagées. Le pathologiste analyse la portion retirée. Il vérifie notamment si les parties situées de part et d'autre de la tumeur (marge de sécurité) contiennent ou non des cellules cancéreuses. Il analyse également les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les ganglions qui entouraient cette portion retirée. C'est grâce à cet examen que le stade du cancer est défini et que les médecins peuvent décider si une chimiothérapie ou radiothérapie sont nécessaire ou non après la chirurgie [81, 84].

1.3.Cas des métastases

En cas de métastases, certaines peuvent être retirées par chirurgie. On dit alors qu'elles sont résécables. Le déroulement de l'intervention dépend de la localisation et du nombre de métastases. Si les métastases sont situées au niveau du péritoine et qu'elles sont peu nombreuses et très localisées, elles peuvent être retirées en même temps que la tumeur primitive. Si les métastases sont situées au niveau du foie, elles sont parfois retirées en même temps que la tumeur primitive, mais le plus souvent une deuxième intervention est programmée deux ou trois mois plus tard pour les retirer. Dans ce cas, une chimiothérapie est proposée entre les deux opérations pour faire diminuer la taille des métastases et faciliter leurs exérèses. L'intervention consiste à retirer la partie du foie malade. Le foie se régénère ensuite, ce qui permet d'en retirer une partie importante. En cas de métastases résécables au niveau des poumons, l'intervention chirurgicale est toujours réalisée en deux temps avec une chimiothérapie entre les deux opérations. Si les métastases ne sont pas opérables en raison de leur nombre ou de leur inaccessibilité, des traitements médicaux sont proposés [81, 84].

2. Chimiothérapie et thérapie ciblée

La chimiothérapie consiste à administrer au malade un médicament cytotoxique (toxique pour les cellules) destiné à la destruction des cellules cancéreuses, elle peut remplir diverses fonctions dans le cancer colorectal.

On parle d'une chimiothérapie adjuvante, lorsqu'elle est utilisée en complément à une chirurgie pour éliminer des cellules cancéreuses résiduelles après la chirurgie et donc d'éviter l'apparition d'une récurrence du cancer ou de métastases.

Lorsqu'une chimiothérapie est dite néo-adjuvante, elle vise à réduire la taille du cancer colorectal avant une opération, tandis qu'une chimiothérapie palliative à pour but de ralentir la croissance du cancer s'il n'est pas opérable et donc de prolonger la durée de vie ainsi que souvent d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les symptômes liés à la tumeur [86, 87].

Beaucoup des produits cytotoxiques utilisés dans la chimiothérapie sont mis sur le marché parmi lesquels il y a ceux utilisables par voie intraveineuse comme le produit de référence 5-Fluorouracile, la lévamisole, l'acide folinique, l'irinotecan, l'oxaliplatine et d'autres utilisables per os, et qui sont récemment commercialisés. Ils ont obtenu l'AMM (l'Autorisation de Mise sur le Marché) en première ligne dans les cancers colorectaux métastatiques: l'UFT (Tégafur+ uracile), et la capécitabine [80, 81].

2.1.Cas du cancer du colon non métastatique

L'utilité ainsi que l'efficacité des traitements anticancéreux médicaux dépendent du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue.

Les lésions limitées à la sous-muqueuse «T1» (stade I ou stade II de bas grade) ont un faible risque de récurrence la chirurgie peut suffire à elle seule à guérir le cancer. Au contraire, les lésions coliques avec envahissement des organes de voisinage «T4» ou envahissement ganglionnaire «N1-N2» (stade III ou stade II de haut grade) ont un risque de récurrence et justifient pour cela d'une indication de chimiothérapie adjuvante.

Pour les cas présentant des métastases, la chimiothérapie, est préconisée. Selon les cas, elle peut être administrée après la chirurgie, entre deux opérations, ou comme traitement principal si aucune chirurgie n'est possible [81, 88].

A savoir que l'impact de la chimiothérapie sur la survie sans récurrence et la survie globale est aujourd'hui parfaitement démontré depuis 1990 pour les cancers du côlon, et en dehors des contre indications habituelles tout malade atteint d'un cancer avec atteinte ganglionnaire doit bénéficier d'une chimiothérapie postopératoire [89].

En 1990 ou la conférence de consensus en cancérologie a changé la pratique clinique en recommandant une chimiothérapie post-opératoire après résection d'un cancer colique avec atteinte ganglionnaire, ce traitement complémentaire basé sur l'association de 5-Fluorouracile + la lévamisole pendant un an, avait comme résultat la réduction du risque de rechute de 40% et le risque de décès de 33%, ce qui est statistiquement significativement mieux que la chirurgie seule (Ces recommandations s'appuient sur les résultats d'une étude faite Sur 1296 patients après résection de cancer colique stade II et III) [89, 90].

Par la suite, les résultats du 5FU ont d'abord été améliorés par l'adjonction d'acide folinique qui agit comme stimulant de l'efficacité du 5FU sur la cellule tumorale sans être une molécule de chimiothérapie. L'association 5FU-acide folinique pendant 6 mois est devenue à partir de 1996 le «gold standard» international des cancers coliques stade III, justifiée par un profil de tolérance très en faveur du 5-FU-acide folinique et une durée de traitement moins contraignante par rapport à l'association de 5-FU-Lévamisole (association de 6 mois contre 12 mois pour le 5-FU-Lévamisole). Cependant, le schéma FUFOL mensuel (faible ou forte dose d'acide folinique) n'est plus un standard unique [91].

Puis, quelques années après, les résultats de cette association 5FU + acide folinique ont encore été améliorés par l'adjonction d'oxaliplatine (protocole

Folfox). L'oxaliplatine a démontré une efficacité non seulement dans le traitement du cancer du colon métastatique mais également dans le traitement adjuvant du cancer du colon [80, 92].

2.2.Cas du cancer du colon métastatique

Le traitement médical du cancer colorectal métastatique a été transformé par étapes successives au cours de 20 dernières années. L'arrivée du 5-Fluorouracile (5-FU) a permis d'observer un premier effet thérapeutique par l'action antimétabolique d'un poison de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les années 1970–1980 permirent l'optimisation de l'effet pharmacologique du 5-FU, par l'allongement de la durée de perfusion, la modulation par l'acide folinique, la chronomodulation et l'escalade de dose. Les années 1990 est marquée par l'arrivée de deux nouveaux cytotoxiques efficaces, de mécanisme d'action original: l'oxaliplatine provoque des lésions de l'ADN et rend hypersensible les cellules déficientes pour les réparations de misappariements de bases, tandis que l'irinotécan est un poison de topoisomérase. L'utilisation en bithérapies séquentielles ou en trithérapie combinée de ces trois médicaments confirma qu'un gain d'efficacité antitumorale résulte de l'action sur des cibles pharmacologiques distinctes. La polychimiothérapie cytotoxique peut surmonter ainsi certaines résistances observées en monothérapie [93, 94, 95].

L'apport des nouvelles molécules, particulièrement l'oxaliplatine, et l'irinotécan est indéniable. Mais aujourd'hui avec les thérapeutiques ciblées, ce sont des améliorations en termes de survie qui ont été obtenues modifiant profondément en l'espace de deux ans les standards de traitement. Les associations avec des traitements per os ont fait leur apparition, avec des résultats similaires à la voie systémique: cela est particulièrement remarquable dans cette maladie [80].

En 2002, le traitement médical reposait exclusivement sur des cytotoxiques et les gains en survie étaient liés à l'association d'une chimiothérapie et de la résection des métastases à chaque fois que celle-ci était réalisable.

L'année 2004 fut marquée par l'arrivée de la thérapie ciblée, qui est caractérisée par des molécules destinées à perturber spécifiquement certaines voies de signalisations aboutissant au phénotype tumoral. Il peut s'agir soit d'anticorps dirigés contre un récepteur exprimé à la surface des cellules tumorales, soit de petites molécules ou inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui agissent en inhibant le récepteur par sa partie intracytoplasmique. Les deux « thérapeutiques ciblées » les mieux évaluées et utilisables dans le traitement du cancer colorectal métastasé correspondent au bévacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le peptide pro-angiogénique VEGF Le vascular epidermal growth factor) et au cétuximab (anticorps dirigé contre le récepteur au facteur de croissance épithélial, Epidermal Growth Factor ou EGF). Sachant que l'anticorps anti-EGF récepteur ne doit être administré que chez les patients n'ayant pas une mutation KRAS.

Ces deux agents ont été progressivement introduits aux différentes étapes de la stratégie thérapeutique dont l'association à la chimiothérapie augmentait la survie plus que ne l'avait apporté tout nouveau cytotoxique. Cela validait l'intérêt des anti-angiogéniques en oncologie digestive. Le panitumumab, autre anticorps anti-EGFR, a été plus récemment introduit dans l'arsenal thérapeutique [96, 97, 98]. Les différents médicaments disponibles dans cette indication sont indiqués dans le tableau qui précise le libellé des Autorisations de Mise sur le Marché (*Tableau XIII*), [96].

Tableau XIII. Libellés d'Autorisation de Mise sur le Marché des molécules utilisées dans le traitement des cancers colorectaux métastases [96]

Chimiothérapie « conventionnelle » (agents cytotoxiques)
<p>Capécitabine (XELODA®) Traitement du cancer colorectal métastatique. En 1^{ère} ligne en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotecan ± bévacicumab En 2^e ligne en association avec l'oxaliplatine chez des patients antérieurement traités par l'irinotecan</p>
<p>Irinotecan (CAMPTO®) Cancer colorectal avancé en association avec le 5FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie. Cancer colorectal avancé en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5FU Cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), associé au cétuximab, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan. Cancer colorectal métastatique en première ligne en association avec le bévacicumab (et du 5FU/ acide folinique). Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne associé à la capécitabine ± un agent biologique (bévacizumab)</p>
<p>Oxaliplatine (ELOXATINE®) Cancer colorectal métastatique en association avec le 5FU et l'acide folinique. En 1^{ère} ligne en association avec la capécitabine ± bévacicumab. En 2^e ligne en association avec la capécitabine chez des patients antérieurement traités par l'irinotecan</p>
<p>Tégafur, uracile (UFT®) Traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique. Thérapies ciblées = « Biothérapies »</p>
<p>Bévacicumab (AVASTIN®) Est indiqué dans le cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.</p>
<p>Cétuximab (ERBITUX®) Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : – en association avec une chimiothérapie – en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et en cas d'intolérance à l'irinotecan Cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne associé à la capécitabine ± un agent biologique (bévacizumab)</p>
<p>Panitumumab (VECTIBIX®) Le panitumumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR et Kras non muté après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotecan.</p>

2.3.Cas du cancer de rectum

L'adénocarcinome du rectum présente les mêmes caractéristiques épidémiologiques, histologiques et moléculaires que l'adénocarcinome du côlon. Le traitement des métastases des adénocarcinomes du côlon et du rectum est identique et repose sur l'utilisation de chimiothérapies associés ou non aux thérapies ciblés.

Le terme de chimiothérapie concerne aujourd'hui les produits cytotoxiques classiques issus de la chimie et les thérapies ciblées ou biothérapies cytostatiques issues des connaissances récentes des voies de signalisation dérégulées dans les cellules tumorales. Au début du XXI^e siècle, le traitement de référence de l'adénocarcinome du rectum localement évolué (classé T3-4 et/ou atteignant les ganglions) était une radiothérapie à la dose de 25 Gy en cinq fractions puis une résection chirurgicale avec exérèse du mésorectum. Dans d'autres localisations néoplasiques, l'association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie a montré une efficacité supérieure à la radiothérapie seule. La première molécule associée à la radiothérapie dans cette indication a été le 5-Fluorouracile.

Or une chimiothérapie adjuvante n'a jamais été formellement démontrée dans le cancer du rectum. Plusieurs études (parmi elles l'étude de l'EORTC) n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par 5-Fluorouracile et acide folinique à dose diminuée [99,100].

2.4. Les effets secondaires de la chimiothérapie

La chimiothérapie a pour but d'exercer une toxicité directe sur les cellules tumorales, les cellules normales sont aussi les cibles des substances employées et sont ainsi à l'origine de nombreux effets indésirables [101].

A savoir que les effets secondaires des traitements oncologiques sont nombreux et très variés. Dans les cas de chimiothérapie, leurs survenue dépendants des molécules chimiques administrées et de leur dose. L'état général et psychologique du patient est aussi un facteur déterminant sur l'apparition et l'intensité de ces symptômes.

Par ces effets secondaires qui sont fréquemment et généralement rencontrés il y a:

- Nausées, et vomissements
- Fatigue.
- Alopécie.
- Sensation d'engourdissement et de fourmillement
- Troubles du transit.
- Dénutrition, et perte d'appétit
- Problèmes sanguins: neutropénie, thrombopénie, anémie
- Problèmes cutanés et lésions des phanères.
- Mucite
- Réactions allergiques
- Et bien d'autres... [102]

3. Radiothérapie

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs: pour guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses. On parle de radiothérapie curative; ou pour freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes. On parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique.

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être donnés en même temps qu'une radiothérapie, car ils rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et augmentent ainsi leur efficacité [103].

3.1.Cancer du rectum

Dans la majorité des cas (80 à 90%) le diagnostic est réalisé à un stade localisé, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de métastases. Les objectifs dans ce cas sont la guérison et le meilleur contrôle local de la maladie. Il s'agit de tumeurs très hétérogènes dans leur présentation et dans leur prise en charge qui sont en fonction du niveau de rectum atteint et de l'extension locorégionale.

Le traitement comportant toujours une chirurgie au stade localisé peut être associé à une radiothérapie et ou une chimiothérapie. La décision définitive pour proposer le meilleur traitement pour chaque patient est réalisée lors de réunions pluridisciplinaires en présence de plusieurs spécialistes. La radiothérapie est associée à la chirurgie lorsque la tumeur a atteint ou franchit la paroi du rectum, présence de ganglions ou une tumeur du bas rectum qui est associée à un risque de rechute locale élevé en cas de chirurgie seule.

La radiothérapie est réalisée avant la chirurgie (radiothérapie préopératoire) permet de réduire le volume de la tumeur pour aider la chirurgie. Cette radiothérapie peut être délivrée selon deux modalités: De façon «concentrée», c'est-à-dire délivrant 25Gy sur cinq jours, la chirurgie étant réalisée une semaine après l'irradiation. Soit la délivrance de 45 Gy sur une durée de cinq semaines dite une délivrance fractionnée et la chirurgie est réalisée quatre à six semaines après. Dans ce cas, une chimiothérapie dite concomitante permettant de potentialiser l'effet des rayons est associée à la radiothérapie.

La radiothérapie réalisée après la chirurgie (radiothérapie postopératoire), est utilisée dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses qui auraient échappé au chirurgien (traitements adjuvants). L'objectif est alors de réduire le risque de récurrence locale et le risque de métastases. La chimiothérapie et la radiothérapie sont souvent associées car les médicaments de chimiothérapie sensibilisent les cellules cancéreuses aux effets des radiations utilisées en radiothérapie.

En cas de maladie très avancée, lorsque des métastases sont déjà présentes, la chirurgie et la radiothérapie sont encore parfois utilisées: ces approches permettent notamment de soulager les douleurs provoquées par la tumeur primaire. Mais la seule approche qui permet alors de s'attaquer à la maladie dans sa globalité (tumeur primaire et métastases) est la chimiothérapie [104].

Généralement la radiothérapie comme la chirurgie est un traitement local. Toutes les études réalisées sur la radiothérapie des cancers du rectum qu'elle soit pré ou post-opératoire, qu'elle soit courte (25Gy) ou qu'elle soit longue (50Gy), qu'elle soit associée ou non à la chimiothérapie, n'ont pas montré de bénéfice en terme de survie mais uniquement en terme de récurrence locale [105].

3.2.Cancer du colon

Concernant le cancer du colon il n'y a aucune indication courante de la radiothérapie dans ce type de cancer .On administre une radiothérapie comme traitement du cancer du rectum, mais on le fait rarement pour traiter le cancer du côlon [106,107].

3.3.Effets secondaires de la radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui attaque les cellules cancéreuses. Cependant, elle peut affecter les tissus sains avoisinant la région traitée et causer des effets indésirables.

L'intensité de ces effets secondaires provoqués par la radiothérapie varie d'une personne à l'autre. Ils dépendent principalement de la dose du traitement, de la partie du corps traitée et de l'étendue de la zone irradiée.

Certaines personnes ne ressentent aucun effet secondaire ou très peu durant le traitement.

Enfin, la plupart des effets indésirables, qui apparaissent en général vers la deuxième ou troisième semaine de traitement, disparaîtront graduellement quelques semaines après la fin de traitement. De plus, il existe des moyens pour atténuer ces malaises [108].

On distingue :

- Les effets secondaires dits immédiats, aigus ou précoces qui se produisent pendant le traitement et les quelques semaines qui suivent parmi eux on trouve:
 - ✓ Troubles affectant les organes de la région traitée: Ce peut être par exemple, une irritation de la vessie (cystite). Une cystite entraîne une

douleur et une envie fréquente d'uriner, une inflammation du rectum (rectite) ou de l'anus (anite) qui peut se manifester par des selles fractionnées, glaireuses et parfois des traces de sang, mais aussi des douleurs, des brûlures ou des picotements, des crises hémorroïdaires, une inflammation du vagin et des prurits.

- ✓ Troubles intestinaux (diarrhée)
- ✓ Troubles cutanés qui peuvent s'agir d'une rougeur de la peau (érythème), d'une irritation ou d'une détérioration locale de la peau.
- ✓ Perte d'appétit
- ✓ Fatigue
- Les effets secondaires dits tardifs, appelés aussi complications ou encore séquelles, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Il peut s'agir:
 - ✓ De troubles intestinaux (évacuation des selles plus ou moins fréquente);
 - ✓ D'une baisse du tonus du sphincter anal;
 - ✓ D'une ménopause prématurée [84]

IX. Surveillance

Après un traitement pour un cancer, il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière pour détecter les signes d'une éventuelle rechute, et prendre en charge les effets secondaires qui auraient pu se manifester au décours du traitement.

La fréquence de la surveillance clinique et des examens réalisés est adaptée à chaque patient. Le protocole de surveillance est basé sur des avis d'experts.

A la suite d'un cancer du côlon: on réalisera un examen clinique avec toucher rectal et interrogatoire tous les trois mois les deux premières années, puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année. Tandis que les marqueurs tumoraux

sont habituellement dosés tous les trois mois pendant les deux premières années puis tous les six mois, avec une échographie hépatique à la recherche d'atteinte secondaire peut être réalisée tous les six mois pendant les trois premières années puis tous les ans pendant deux ans, La radiographie pulmonaire est réalisée habituellement une fois par an pendant cinq ans, et une coloscopie, quant à elle, reste le meilleur examen pour dépister les récurrences locales, elle est prévue à trois et à cinq ans après l'intervention sur la tumeur, puis après tous les 5 ans si elle est normale. Toutefois, si la coloscopie initiale a montré des anomalies de type adénome, il sera nécessaire de réaliser une coloscopie annuelle.

La surveillance d'un cancer du rectum traité est réalisée par un examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Un dosage des marqueurs tumoraux est en général réalisé tous les trois mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans, les examens standards de surveillance comprennent le toucher rectal avec un examen clinique complet, une radiographie thoracique et une échographie hépatique. La rectocoloscopie est réalisée dans la première année, puis tous les 3 ans ou auparavant en cas de nouvelle symptomatologie. D'autres examens peuvent être proposés en cas de doute: écho-endoscopie rectale, TDM ou IRM abdomino-pelvienne [109, 110, 111].

X. Prévention du cancer colorectal

La prévention est l'ensemble des actions qui tendent à promouvoir la santé individuelle et collective, selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé. Elle peut être primaire, pour éviter le développement des cancers. Comme elle peut être secondaire, pour diagnostiquer au stade curable les tumeurs malignes et les polypes à risque de dégénérescence: c'est le dépistage

1. Prévention primaire

Les cancers digestifs représentent un problème majeur de santé publique de par leur fréquence et leur gravité. Or la connaissance des causes des cancers est nécessaire, à la mise en place d'une politique de prévention [165].

1.1.Effet de l'alimentation et de l'activité physique sur le cancer colorectal

L'excès de viandes, de graisses et la surcharge calorique sont signalés dans de nombreuses études, c'est pour cela qu'il est recommandé selon l'OMS de baisser la consommation des graisses qui ne doit pas dépasser les 20 % de l'apport calorique total.

L'effet protecteur des légumes et d'un régime riche en fibres alimentaires et tout produit ayant des effets potentiellement anticancérogènes (au moins cinq à huit portions de fruits, légumes, féculent, céréales entiers) est également évoqué dans des nombreuses études.

L'activité physique à un effet sur la prévention du cancer du côlon. Cependant cet effet protecteur de l'activité physique pour le cancer du côlon n'est pas en revanche retrouvé pour le cancer du rectum [112, 114, 116].

1.2.Effet de l'aspirine

L'idée que l'aspirine, par ses propriétés antiagrégants et anti-inflammatoires, pourrait ralentir, voire empêcher, la dissémination métastatique est ancienne. Cette notion est toutefois restée longtemps théorique. Cependant, depuis plus de dix ans, l'aspirine a été l'objet de nombreuses études épidémiologiques qui ont suggéré une prévention du cancer colorectal, voire d'autres cancers tels que le cancer du sein et du poumon.

La grande majorité des études ont observé une association inverse entre la consommation de l'aspirine et le risque de cancer colorectal.

Une étude réalisée sur 662424 hommes et femmes a montré que l'utilisation de l'aspirine au moins 16 fois par mois a été associée à un risque de mortalité par cancer du colon réduit de 40%. Une analyse actualisée de cette cohorte a observé que l'utilisation quotidienne d'au moins 325 mg pendant au moins 5 ans a été associée à une incidence plus faible de cancer colorectal par rapport aux non-utilisateurs ainsi que la diminution des risques d'autres cancers [113, 115].

2. Prévention secondaire

La prévention secondaire consiste à détecter à un stade infra-clinique les maladies qui n'ont pu être évitées par la prévention primaire. Son but est de permettre un diagnostic et une thérapeutique précoces, visant donc à améliorer le pronostic et l'état de santé de la population (sa mortalité mais aussi sa morbidité et ses séquelles).

La médecine préventive est une action de masse touchant toute la population ou cible les populations à risque. Elle s'adresse à des personnes à priori bien portantes mais ayant une probabilité supérieure à celle d'un sujet pris au hasard de développer telle ou telle affection.

Le dépistage est un acte essentiel de prévention secondaire en se basant sur les techniques habituelles utilisées (voir partie dépistage) [117].

***Partie II: Les Marqueurs
Tumoraux du cancer
colorectal***

I. Historique

La transformation néoplasique des cellules normales en cellules cancéreuses avec un phénotype tumorigénique est réalisée par les cellules cancéreuses de tumeurs localisés qui n'ont pas la capacité métastatique alors que la transformation maligne conduit à des cellules cancéreuses avec un phénotype métastatique. Ces transformations s'accompagnent d'une accumulation d'altérations génétiques qui peuvent conduire à des modifications de l'expression de protéines, et des altérations de leurs structures ou de leurs fonctions. Ces changements qui se produisent exclusivement ou plus fréquemment dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales dans leurs tissus d'origine peuvent être détectés dans les fluides biologiques (urine, sérum) sous forme de protéines ou de peptides dont l'expression ou la structure est modifiée, ces derniers peuvent être utilisés comme marqueurs biologiques de tumeur.

Historiquement, le premier marqueur tumoral est la phosphatase acide prostatique décrite en 1938, vingt sept années plus tard, les premières approches pour identifier de nouveaux marqueurs tumoraux étaient basées sur l'identification de ces marqueurs, à partir d'observations faites en clinique et en anatomie pathologique ou en biologie.

Ansi Gold et Freedman sont les premiers à observer une surexpression de l'ACE dans les cellules cancéreuses colorectales et cette observation publiée en 1965 à été la base de l'utilisation de l'ACE comme marqueurs sérique de ces cancers. Il aura fallu cependant plus de quarante ans pour que l'utilisation clinique de ce marqueur soit recommandée de façon consensuelle par les sociétés savantes. D'autres marqueurs que l'ACE ont été découvert de façon similaire [121].

II. Définition

Les biomarqueurs (aussi appelés marqueurs tumoraux ou marqueurs biologique de cancer) sont définis par l'Institut National Français du Cancer comme «des substances présentes dans le sang ou dans d'autres liquides biologiques dont la concentration reflète la présence d'un cancer dans un organisme».

Une autre définition, plus large, a été proposée en 1988 par le biomarker définition working group: «un marqueur est une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur d'un processus normal ou pathologique ou de la réponse à des agents pharmacologique» [124].

Les marqueurs tumoraux ou marqueurs biologiques de cancers sont le plus souvent des molécules glycoprotidiques, ou glycopeptidique produites par les cellules cancéreuses différentes des molécules produites par les tissus sains, (témoins de la maladie cancéreuse).

De nombreux marqueurs tumoraux ont été décrits ces 30 dernières années. Bien que leur intérêt pratique soit discuté. En effet leur utilisation dans le dépistage, diagnostic, suivi et comme valeur pronostique des cancers nécessite entre autres une sensibilité et une spécificité suffisantes dans ces différentes situations [122, 123].

Longtemps débattue, voire déniée, la place des marqueurs tumoraux dans la prise en charge des cancers colorectaux est maintenant reconnue du fait des progrès récents dans la connaissance de la biologie des cancers.

III. Les types de marqueurs et principales caractéristiques

1. Marqueurs sériques

Généralement les marqueurs tumoraux sont utilisés pour le dépistage, le diagnostic, le suivi pendant et après le traitement et comme facteur pronostique des tumeurs. Mais avant d'être employés en pratique courante, doivent faire l'objet d'une analyse rigoureuse de leurs intérêts dans ces différentes situations. Idéalement un marqueur devrait être présent et augmenté chez tous les sujets présentant le cancer et seulement dans cette situation. En réalité les marqueurs ne s'élèvent pas toujours en cas de présence de la tumeur. Ils peuvent aussi être augmentés dans d'autres pathologies malignes ou bénignes, voir chez le sujet normal. Ceci amène à définir les trois notions suivantes: la sensibilité, la spécificité et la valeur seuil, ou seuil de discrimination ou de normalité d'un marqueur.

La sensibilité correspond au pourcentage de sujets ayant un résultat positif par rapport à une valeur seuil chez des patients porteurs du cancer.

Équation 1. La sensibilité

$$\text{Sensibilité (\%)} = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux négatifs}} \times 100$$

Un test ayant une bonne sensibilité donne peu de faux négatifs (patients atteints du cancer et ayant une valeur normale du marqueur).

Tandis que la spécificité se définit par le pourcentage de sujets avec un résultat négatif par rapport à une valeur seuil parmi une population non cancéreuse.

Équation 2. La spécificité

$$\text{Spécificité (\%)} = \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs} + \text{Faux positifs}} \times 100$$

Ces notions de la sensibilité et la spécificité permettent d'obtenir une valeur seuil pour les examens et d'établir des valeurs prédictives positives et négatives [126, 127, 129].

A savoir une valeur prédictive positive est la probabilité que le sujet ait un cancer lorsque le résultat du dosage de marqueur est supérieur aux valeurs usuelles, alors que la valeur prédictive négative est la probabilité qu'un sujet n'ait pas de cancer lorsque le résultat du dosage de marqueur est compris dans les valeurs usuelles [137].

La présence de ces marqueurs dans les liquides biologiques est recherchée à l'aide de techniques variées. Celles-ci mettent en jeu la réaction immunologique (système antigène anticorps) et un traceur (radioélément, enzyme, luminophore). Les premières dosages radio-immunologiques, enzymologiques, immuno-radiométriques employaient des immuno-réactifs à base d'anticorps polyclonaux. Ils étaient composés de nombreuses variétés d'immunoglobulines dirigées contre différents sites antigéniques (ou épitopes) de la molécule ayant servi à leur production (antigène). Ces techniques à base de préparation polyclonales présentaient plusieurs inconvénients. Les anticorps ne reconnaissent pas le même déterminant antigénique et ne présentaient alors pas tous la même spécificité pour la molécule à doser, et même à spécificité égale, leurs caractéristiques de réactivité étaient différentes. Mais l'introduction des techniques rapides basées sur l'emploi d'anticorps monoclonaux a résolu ces problèmes: ces anticorps sont dirigés contre un unique déterminant antigénique.

Ces techniques ont permis d'augmenter la sensibilité ainsi que la spécificité des méthodes d'analyse [126, 127, 128, 129].

2. Marqueurs moléculaires

Après un espoir de trouver des marqueurs sériques protéiques universels de dépistage des cancers, l'utilisation des marqueurs tumoraux en cancérologie s'est orientée vers l'amélioration de la prise en charge des malades atteints de cancers en permettant, d'une part, de mieux caractériser les différentes formes d'une même tumeur et, d'autre part, de mieux définir le pronostic ou la réponse à un traitement de chimiothérapie ou radiothérapie.

Ces procédures reposent sur l'identification de quelques altérations génétiques caractéristiques de la tumeur étudiée et d'un stade particulier de l'évolution tumorale. Le développement de techniques simples de mise en évidence de ces anomalies et d'appareils permettant l'automatisation de ces procédures laisse envisager l'introduction de ces nouveaux paramètres dans la prise en charge des malades atteints par des tumeurs solides [130, 139].

Ces techniques de biologie moléculaire sont à priori très spécifique puisque d'une part, seul l'ADN des cellules tumorales ou en voie de transformation est altéré et d'autre part, toutes les cellules tumorales présentent cette altération du fait de leurs prolifération clonale.

Le niveau de sensibilité, quant à lui, déterminé à la fois par la prévalence, dans la tumeur primitive de l'altération recherchée et par les performances, de la technique de détection. Le niveau de sensibilité peut être facilement augmenté en recherchant, non plus une, mais plusieurs altérations génétiques. Par exemple dans le cancer colorectal, la probabilité de trouver au moins une altération

généétique augmente de 40% à 60% lorsqu'on étudie deux paramètres (deux altérations génétiques) [138].

IV. Les situations cliniques d'intérêt

1. Dépistage

Le dépistage permet une détection de la maladie chez la patients asymptomatiques, donc à un stade très précoce de la maladie encore curable. Généralement un test de dépistage s'applique à une large population, il doit être sensible et surtout très spécifique (peu de faux positifs) et avoir une prédictive positive élevé (c'est-à-dire un risque associé au résultat positif élevé) [129].

Actuellement, aucun marqueur sérique ne satisfait les conditions d'un dépistage pour les cancers du tractus gastro-intestinal, mais grâce à l'approche moléculaire ont pu mettre en œuvre des nouvelles méthodes du dépistage des cancers du colon et du rectum, via la détection de nombreuses altérations génétiques. Sachant que le choix de ces altérations à étudier dans le cadre de cette approche de dépistage n'est Pas neutre, une altération génétique survenant très précocement dans le processus de carcinogenèse risque de diminuer la spécificité du test, ainsi qu'une altération trop tardive, survenant par exemple au moment de la formation des métastases n'auraient que peu d'intérêt dans une optique de dépistage [138].

Les études se sont focalisées sur la détection des mutations de l'oncogène Kras, d'autre mutations a été rechercher dans le cancer colorectal, la mutation de TP53, un autre marqueur qui est potentiellement intéressant, la mutation du gène APC.

Or certes que les selles représentent une cible privilégiée de la recherche de ces mutations, mais il faut également mentionner la possibilité de dépister non seulement à partir des selles mais également à partir du sérum ou du plasma du malade, par la mise en évidence de ces mutations dans l'ADN circulant sanguin [138].

2. Diagnostic

Les marqueurs tumoraux constituent une aide à l'établissement du diagnostic chez les sujets symptomatiques, sachant que l'efficacité diagnostique d'un marqueur est en rapport avec sa sensibilité et sa spécificité. Un marqueur est utile si son élévation s'observe chez la majorité des personnes atteintes du cancer et peu dans d'autres pathologies malignes ou bénignes ou chez le sujet sain. Son augmentation est intéressante si elle est corrélée à la masse tumorale et à la gravité de la maladie [129].

3. Valeur pronostique, efficacité thérapeutique et détection des récidives

Un marqueur a une valeur pronostique pré-thérapeutique ou après traitement s'il existe une bonne corrélation entre taux sérique du marqueur (cas des marqueurs sériques) et survie des patients, ainsi la normalisation ou non après le traitement. Le marqueur doit être capable de juger la qualité de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur, il doit également permettre de détecter une reprise évolutive de la maladie (métastase et/ ou récidive locale). Celle-ci d'autant plus intéressante qu'elle survient avant les premiers signes cliniques ou radiologiques pour permettre une prise en charge rapide. Ce marqueur doit être aussi un témoin de l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement [129].

V. Les marqueurs disponibles

1. ADN circulant

Des études anciennes ont rapporté l'existence d'ADN circulant, libre dans le sang et une augmentation de sa concentration chez les sujets atteints de cancer. Récemment, pour la plupart des tumeurs solides dont le cancer colorectal, la nature tumorale d'une partie de cet ADN circulant a pu être affirmée d'une façon certaine par la reconnaissance d'altérations moléculaires identiques à celles observées dans les tumeurs. Ce sont d'abord des mutations du gène Kras qui ont été recherchées sur l'ADN circulant sanguin de patients atteints d'un cancer colorectal. Les taux rapportés de positivité de ce test, chez les patients atteints d'un cancer colorectal présentant une mutation du gène Kras sont compris entre 20 et 85%. La positivité de ce test a été rapportée dans tous les stades de la maladie y compris au stade d'adénome. Une étude suggère même un lien entre la positivité de ce test et le risque de développer un cancer colorectal [135].

Le plasma ou le sérum peuvent contenir une petite quantité d'ADN libre, à concentration de quelques ng/ml, facilement détectable. Cette concentration augmente significativement chez les patients cancéreux par rapport aux sujets sains et une fraction de cet ADN libre est alors d'origine tumorale.

Ce taux d'ADN circulant paraît indépendant du stade et de l'extension tumorale, mais serait négativement corrélé au pronostic en cas de cancer colorectal. Il semble aussi que l'on retrouve une corrélation significative entre les taux d'ADN circulant et les marqueurs tumoraux dans les cancers colorectaux (ACE). La provenance d l'ADN circulant n'est pas claire (Apoptose, nécrose tumorale, relargage de micrométastases) et sa clairance serait très rapide, selon

des modalités non connues (urines, foie), avec une demi-vie plasmatique de l'ordre de 16 minutes. En matière de diagnostic, si la corrélation est simple à mettre en évidence. La plupart du temps, les mutations génétiques sont complexes, hétérogènes et intriquées. Dans le cas du cancer colorectal, 4 types d'anomalies ont été retenues comme marqueurs:

- ✓ La mutation des oncogènes (KRAS) et des gènes suppresseurs (TP53 et APC), sachant que ces mutations sont nombreuses, discordantes, et la corrélation entre elle et l'ADN muté circulant est insuffisante (surtout pour les gènes suppresseurs).
- ✓ Les atteintes des microsatellites ne sont pas non plus un bon marqueur circulant en raison de nombreux artéfacts et faux positifs
- ✓ L'atteinte épigénétique de l'ADN, sous forme d'hyperméthylation des gènes promoteurs (voir la partie de septième 9)
- ✓ Les mutations de l'ADN mitochondrial seraient potentiellement les plus intéressantes, mais sont peu étudiées pour le moment [136].

Les ADN circulants ont pu en revanche apporter une contribution réelle pour établir un dépistage (cas de l'ADN méthylé), un diagnostic (cas de l'ADN mitochondrial) et également le pronostic (traceur pronostique de progression de cancer colorectal métastatique) et/ou prédire la réponse au traitement (mutation de l'oncogène de KRAS).

La recherche de mutations circulantes constitue une voie d'avenir en termes de prédiction de l'évolution et de la réponse thérapeutique dans le cancer colorectal [136, 147].

1.1.ADN Méthylé (Test de Septine 9) et utilité clinique

Devant une telle fréquence de ce cancer et une telle gravité liée à l'évolution rapide du CCR, le dépistage a montré son intérêt en diminuant la mortalité en quelques années. La méthode la plus simple, et qui a fait l'objet du premier dépistage est la fameuse «recherche de sang dans les selles». Ce test est basé sur la détection du sang dans les selles. Ce dernier n'est pas spécifique du CCR car tout saignement dans le tube digestif, ainsi que la consommation récente de viandes rouges, positivent le test. Il n'est néanmoins pas suffisamment sensible car l'adénome comme la tumeur peuvent ne pas saigner ou pas au moment du recueil des selles. Il faut donc réaliser le test sur plusieurs jours de suite (trois généralement) pour limiter les faux-positifs et s'assurer d'un saignement chronique potentiellement d'origine colorectale. Cette sensibilité et cette spécificité ont été améliorées par la détection de l'hémoglobine humaine grâce à des anticorps, mais leurs utilisations limitées à cause de leurs coûts élevés dans le dépistage de masse. De nouveaux bio-marqueurs sont apparus, en particulier avec la recherche d'ADN hyperméthylé dans les selles ou le plasma sanguin. La méthylation des gènes est un phénomène épigénétique souvent associé à la cancérogenèse, et en particulier au CCR, l'ADN des tissus sains étant peu ou pas méthylé, ce qui permet une transcription normale du gène et l'expression de la protéine. Récemment est apparu un test plasmatique mesurant l'ADN-méthylé d'un variant de la septine 9 (Test Septine 9). Les septines sont des protéines du cytosquelette, reliées aux microtubules et aux fibres d'actine; ce sont des GTP ases associées à de multiples fonctions cellulaires. Parmi les septines ubiquitaires, la septine 9 a été rapidement incriminée dans le CCR, menant au développement d'un test de détection plasmatique (septin 9 DNA methylation

assay d'Epigenomics), sensible et spécifique, qui permettrait d'améliorer la qualité du dépistage avec une meilleure compliance des populations ciblées. Le test Septine 9 détecte des adénomes (polypes) de plus de 1 cm (généralement non cancéreux), est d'autant plus positif que le stade du cancer est avancé (stades I à IV), et reste négatif chez les individus sains vérifiés par coloscopie. Ce nouveau test non-fécal pourrait concurrencer les tests en cours d'implantation, essentiellement fécaux comme les tests immunologiques. [131, 134]

L'importance de la septine 9 dans la physiopathologie de maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer est confirmée, mais c'est en cancérologie que la septine 9 semble la plus intéressante. Plusieurs études (du groupe de recherche d'Epigenomics à Seattle aux Etats-Unis en 2008) confirmées par l'étude de Grutzmann et al; à Dresde ont montrés que ce test de détection du CCR (septine 9) présente une sensibilité de 72% et une spécificité de 90%. Ces auteurs ont aussi démontré une corrélation entre la teneur en ADN hyperméthylé et le stade évolutif; 62% des CCR aux Stades I/II étaient détectés, dont des tumeurs asymptomatiques et indépendamment de la localisation dans le côlon transverse, le sigmoïde ou le rectum. La limite de détection était supérieure à 1 cm pour les polypes avec, à ce seuil, seulement 20% de détection. Ainsi les petits polypes cancéreux, certainement peu vascularisés, ne sont pas détectés, mais la sensibilité augmente avec la taille des polypes [132, 131,134].

Ce test est basé sur l'utilisation d'un PCR quantitative, il débute par l'extraction de l'ADN génomique contenu dans un échantillon de sang EDTA, le plasma est séparé par centrifugation puis éclairci par une deuxième centrifugation. Le promoteur du gène de la septine 9 (au niveau des ilots riche GpC) est méthylé

dans le cas d'un ADN provenant de cellules de cancer du côlon (M), ce qui n'est pas le cas de l'ADN cellulaire normal. L'étape suivante consiste à transformer chaque cytosine (C) en uracile (U) au moyen d'une réaction bisulfite. Les molécules de cytosine méthylées sont protégées de cette transformation. Une réaction en chaîne par polymérase (PCR spécifique) multiplie (amplifie) ensuite l'ADN dans la région du promoteur de la septine 9. Une sonde bloquante ne se fixe que sur de l'ADN non méthylé où il inhibe la PCR. L'ADN amplifié est reconnu, suivant la méthode, par un ou deux échantillons de détection et émet un signal mesurable; l'échantillon de détection ne se fixe que sur les séquences contenant les cytosines préservées par la méthylation. Un signal distinctif de la tumeur peut être obtenu grâce à la spécificité de la méthylation de l'agent bloquant et de l'échantillon de détection (*Figure 19*), [133, 131].

Or L'intérêt pour la septine 9, a augmenté depuis la découverte d'une forte relation positive entre l'hyperméthylation de l'ADN Septine 9 plasmatique et le développement du cancer colorectal. Le test Septine 9 est assez sensible pour détecter des tumeurs de moins d'un cm les faux-positifs sont très peu nombreux (moins de 10), ce qui devrait mener à diminuer le nombre de coloscopies inutiles. Il reste à savoir si ce test peut être adapté à un dépistage de masse, seul ou en association à d'autres tests, épigénétiques ou non [131].

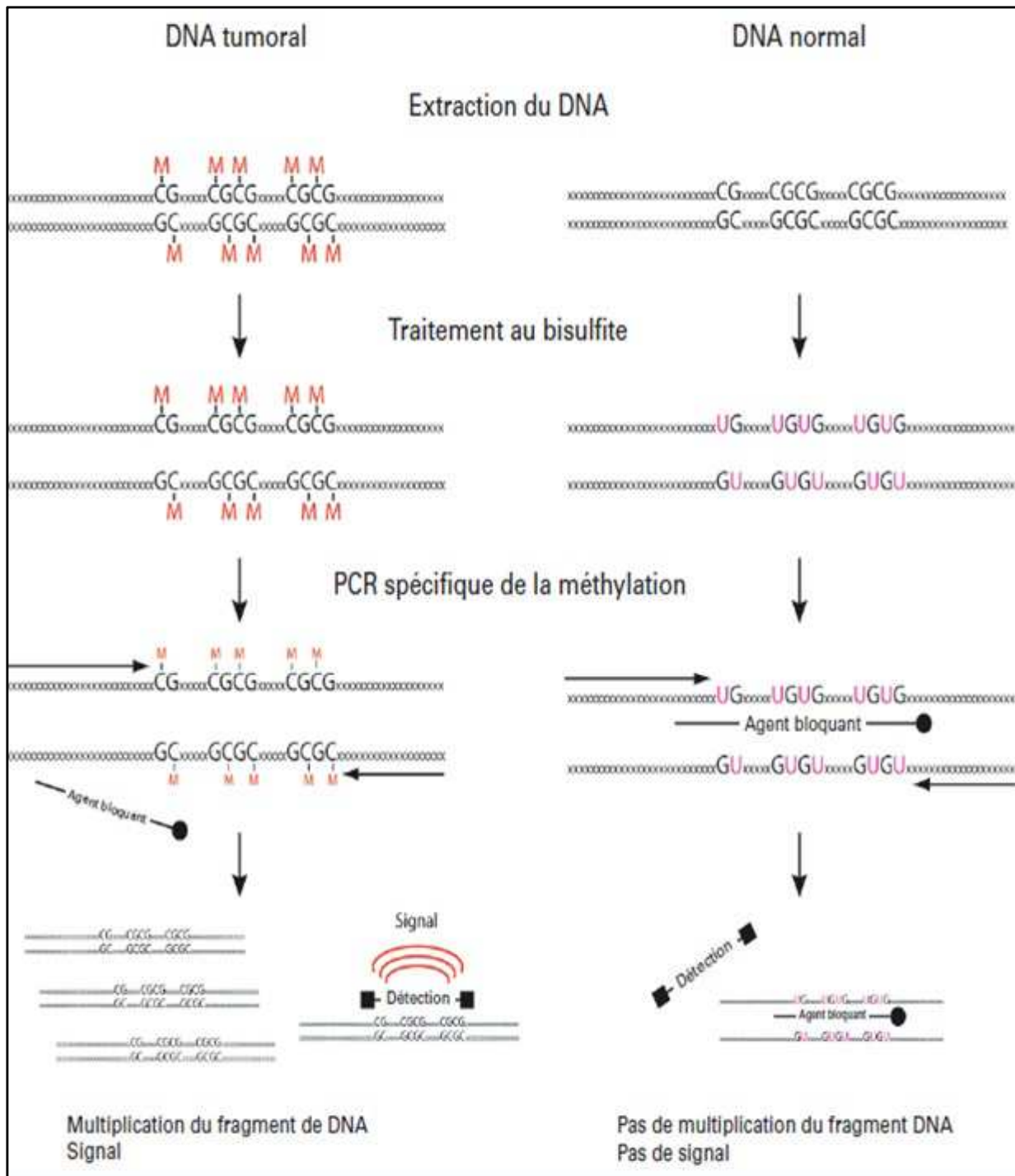


Figure 19. Schéma récapitulant les différentes étapes du test Septine 9, de l'extraction de l'ADN du plasma (patient atteint d'un cancer colorectal à gauche versus un individu sain servant de témoin à droite). [133]

1.2. Les mutations de l'oncogène KRAS et utilité clinique

Quant aux mutations de l'oncogène KRAS, elles sont particulièrement intéressantes, environ 50% des cancers colorectaux ont une mutation de l'oncogène KRAS2 et cette altération survient tôt au cours de la cancérogenèse. De plus elle est détectable par des réactions de PCR (polymerase chain reaction) émulsion, suivie d'une hybridation de sondes spécifiques des produits amplifiés et fixés sur des billes magnétiques. L'analyse est réalisée à partir d'une simple prise de sang.

L'équipe d'Alain Thierry (CNRS, Montpellier, France; Val d'Aurelle Cancer Institute, Montpellier) a montré une concordance quasi parfaite entre les prélèvements sur les tumeurs et l'analyse de l'ADN libre circulant. Or, cette technique présente plusieurs avantages (rapide, moins invasive que les autres techniques). Sachant que la sensibilité actuelle de cette technique est de 50% à 60%, on peut s'attendre prochainement à son développement rapide d'autant plus qu'un tel test non seulement permettrait facilement la détection de mutation KRAS et cela de manière précoce, mais aussi une détection rapide et non invasive du cancer colorectal en complément de la coloscopie. Cette technique est également prometteuse et adaptable à l'étude de nombreux gènes [139, 140, 141].

En effet dans le cancer colorectal métastatique, les mutations KRAS ont un rôle pronostique démontré par l'étude de LECOMTE et al, chez les sujets traités par les anticorps monoclonaux anti-EGFR. Mais dans le cancer colorectal localisé le rôle pronostique des mutations des tumeurs n'est pas démontré, puisque le panorama global et la littérature offre des conclusions contradictoires [144].

1.3. Les mutations de l'ADN mitochondrial et intérêt clinique

Le génome mitochondrial est particulièrement sujet aux mutations somatiques dont les taux à ce niveau sont environ dix fois supérieurs à ceux constatés au niveau de l'ADN normal. Cette mutagenèse mitochondriale est le fait d'une exposition particulière de l'ADN mitochondriale aux EROs (Espèces Réactives de l'Oxygène), tandis que le système de réparation de l'ADNmt est moins développé et moins efficace qu'au niveau de l'ADNn, d'erreurs de réplication induites par l'ADN polymérase mitochondriale et de l'absence d'histones au niveau de l'ADNmt. Cette susceptibilité de l'ADNmt vis-à-vis des mutagènes, associée à l'identification récente d'altérations du génome mitochondrial telles que des mutations somatiques et des modifications d'expression des gènes mitochondriaux dans plusieurs types de cancer ont conduit à renforcer l'hypothèse, déjà ancienne, selon laquelle les altérations de l'ADNmt joueraient un rôle dans la cancérogenèse (travaux de Warburg). Même si le mécanisme précis selon lequel les mutations de l'ADNmt seraient impliquées dans l'initiation et la promotion des cancers reste à identifier, la production accrue d'EROs (espèces réactives de l'oxygène) secondaire à une altération de la chaîne respiratoire et une modification du processus apoptotique sont des éléments probablement importants à prendre en compte. Les CCR ont récemment fait l'objet de plusieurs études portant sur l'analyse du génome mitochondrial au niveau tumoral et montrent des taux élevés de mutations de la région non codante de la D-Loop (Displacement-Loop), et plus particulièrement de la séquence mononucléotidique D310 dans ce cancer, comme cela a également été rapporté dans d'autres types de tumeurs. Plusieurs auteurs (étude de POLYAK et al, HEERDT et al et HABATO ETAL) ont, par ailleurs, constaté

de façon intéressante la survenue précoce de mutations de l'ADNmt, dès le stade de lésion précancéreuse. Les mutations de la D-Loop pourraient donc constituer un marqueur moléculaire du CCR utile au diagnostic, mais également au suivi des malades sous traitement. La mise en évidence de ces mutations au niveau du plasma des malades, dont il a été montré qu'elle était possible en raison de la facilité de détection de l'ADNmt dans les liquides biologiques, est assez simple à mettre en évidence par des techniques de PCR, cela pourrait s'avérer, dans ce cas, particulièrement intéressant.

La mise en évidence des mutations de la D-Loop comme facteur de mauvais pronostic dans les cancers coliques et également comme facteur de chimiorésistance au 5-Fluorouracile dans les cancers coliques de stade III (ADN mitochondrial) est rapporté [142, 143, 145].

2. Anticorps sériques anti-P53

L'existence chez l'homme d'anticorps sériques anti-p53 est connue depuis 1982. Mais, c'est au début des années 1990 et grâce à la mise en évidence de fréquentes altérations du gène p53 dans les cancers humains, que la détection de ces anticorps est réellement devenue un sujet d'étude. Il apparaît que les anticorps circulants anti-p53 sont spécifiques des pathologies tumorales et qu'ils ne sont pratiquement jamais retrouvés dans la population saine ainsi que chez des patients atteints de pathologie bénigne. Cette réponse immune est corrélée à l'existence d'une altération du gène p53 conduisant à l'accumulation de protéine p53 inactive dans les cellules tumorales. Les premiers travaux portant sur l'intérêt clinique des anticorps anti-p53 dans le cancer colorectal, montrent qu'il s'agit d'un marqueur de suivi complémentaire des marqueurs tumoraux

classiques. Les anticorps circulants anti-p53 constituent donc un nouveau marqueur tumoral sérique dont l'utilité clinique reste à préciser [148].

2.1. Origine des anticorps anti-P53

L'ensemble des travaux suggère que l'apparition des anticorps anti-P53 correspond à un phénomène d'auto-immunisation en réponse à l'accumulation de protéine p53 dans les cellules tumorales. La protéine normale est intra-nucléaire, non reconnue par le système immunitaire, lorsqu'elle est mutée, elle se trouve au contact du système immunitaire, soit par nécrose tumorale, ou bien par une translocation à la surface des cellules. Ce contact se traduit par la formation d'auto-anticorps qui peuvent les mettre en évidence par un test ELISA. Sachant que tous les sérums contenant d'anticorps anti-p53 sont capables de reconnaître la même région de la protéine qui semble correspondre à un épitope immunodominant de la protéine p53 humaine, or ces épitopes sont également reconnus par les anticorps sériques provenant d'animaux hyperimmunisé avec de la protéine p53 humaine [149, 150].

2.2. Techniques de recherche des anticorps sériques anti-P53

Depuis 1982, la recherche d'anticorps sériques humains anti-p53 a été conduite au moyen de diverses techniques immunologiques telles que l'immunoblot (Western blot), la RIA (Radio Immuno Assay), l'immunoprécipitation, l'immunofluorométrie et l'ELISA indirect (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Initialement, les Anticorps anti-P53 avaient été identifiés par immunoprécipitation ou immunoblot. Par la suite, plusieurs tests ELISA ont été développés et commercialisés. Récemment beaucoup d'études ont été faites pour aboutir finalement au développement d'un nouveau test reposant sur l'utilisation de deux systèmes: système de phage et système de streptavidine/biotine

(système d'amplification des signaux), cela a pour conséquence une détection spécifique des anticorps anti-P53.

Généralement un test ELISA indirect (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) est basé sur l'utilisation de plaques revêtues par une protéine P53 de type sauvage recombinante qu'on appelle également une protéine de contrôle. Par la suite les échantillons utilisés (sérum ou on veut détecter la présence ou non d'anticorps anti-P53) qui sont préalablement dilués (1/100) seront incubés à une température bien déterminée avec la protéine déjà lié aux plaques. Une troisième étape sera la fixation d'un anticorps dit de détection, marqué par une enzyme (Anti-IgG humain + la peroxydase). La dernière étape sera l'addition d'un substrat chromogène et après incubation, on recueille un produit soluble et coloré dont l'intensité de coloration reflète la concentration des anticorps anti-p53 et cette dernière sera mesurée par photométrie [151], (Figure 20).

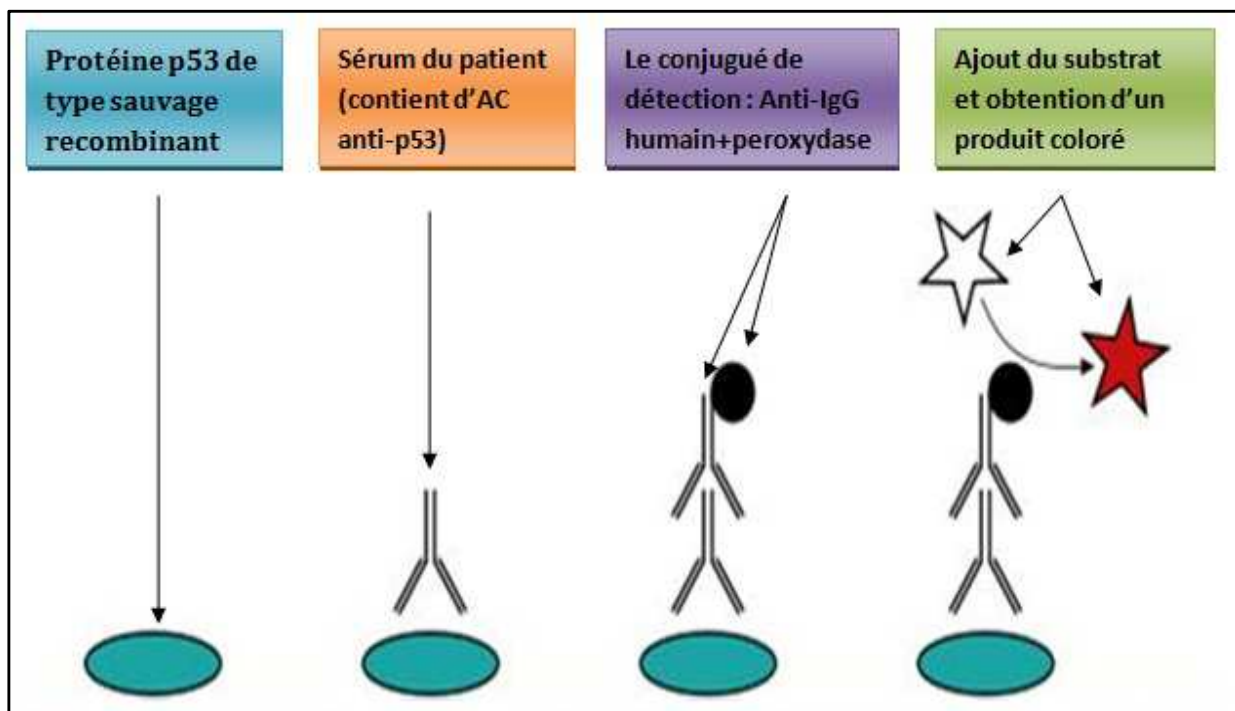


Figure 20. Le test d'ELISA indirect

La différence entre le test ELISA indirect et test ELISA/système biotine streptavidine réside au niveau de l'anticorps de détection. Pour le test ELISA/système biotine streptavidine l'anticorps de détection porte une molécule de biotine qui interagit avec le streptavidine couplé à une enzyme cela va permettre une amplification du signal [152], (Figure 21).

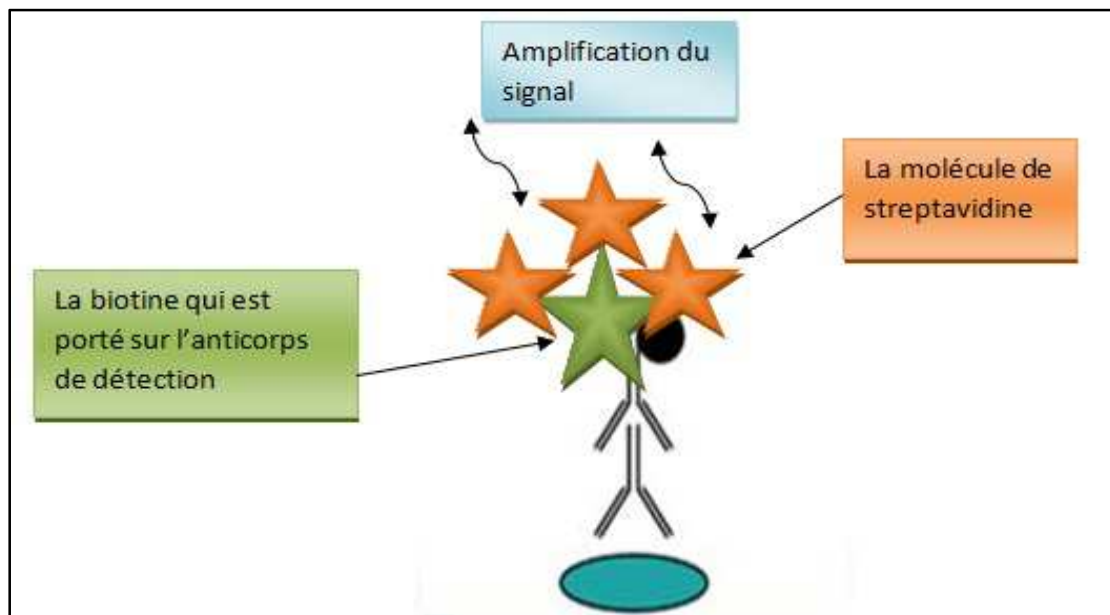


Figure 21. La dernière étape de test d'ELISA indirect associé à un système biotine streptavidine.

Quant à la phage-ELISA, son principe repose sur l'expression d'un répertoire protéique (protéine p53) à la surface de bactériophages, en fusion avec le domaine NH₂ – terminal d'une des protéines de surface. Les phages recombinants sont sélectionnés pour leur capacité de liaison à une cible, telle qu'un anticorps, ou une enzyme par exemple. Alors ce phage hybridé sera utilisé en tant que protéine recombinant de revêtement [153].

Une étude réalisée par un groupe chinois a fait intervenir 400 patients chinois sains et 67 patients atteints de cancer colorectal, et appliqué deux méthodes

différentes d'ELISA pour la détection des anticorps sériques anti-p53. La première fait intervenir la protéine p53 de type sauvage recombinante et la deuxième utilise le phage hybride. Les résultats ont montré que la combinaison des deux méthodes ELISA a augmenté le taux de détection des anticorps anti-p53 chez des patients atteints de cancer colorectal [154].

2.3.Sensibilité et spécificité des anticorps anti-p53

Ces anticorps sont retrouvés dans la plupart des cancers humains, mais les fréquences de patients positifs sont très variables d'un cancer à l'autre. Deux équipes ont analysé au moyen d'une technique unique (immunofluorométrie ou ELISA) de larges populations de patients atteints de cancer ou de pathologie non maligne, mais aussi des donneurs sains. Ces études ont permis de comparer l'incidence des anticorps anti-p53 dans ces différentes populations, et de la relier à la fréquence des altérations du gène p53 issue de la littérature. Il en ressort que la présence de ces anticorps est liée spécifiquement à un état cancéreux et qu'ils ne sont pratiquement jamais retrouvés chez des sujets sains ou souffrant de pathologie bénigne. D'autre part, il existe une corrélation entre la fréquence de ces anticorps et la fréquence des altérations du gène p53. Cependant, la fréquence des anticorps anti-p53 est toujours plus faible et ne représente que 30 à 50% du taux de mutations du gène. Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation directe entre l'événement mutationnel affectant le gène p53 et le déclenchement d'une réponse immune dirigée contre le produit de ce gène (protéine p53). Cette hypothèse a été confortée par des travaux ou des analyses moléculaires, immunohistochimique et sérologiques qui ont été réalisées simultanément sur une même population des patients. Les patients porteurs d'anticorps anti-p53 ont de façon quasi-systématique une accumulation de

protéine p53 et/ou une altération du gène p53 au sein de leur tumeur. A l'inverse seule une partie de la population positive en analyse immunohistochimique et/ou moléculaire possède de tels anticorps. Il existe malgré tout quelques exceptions.

En résumé, la spécificité des anticorps anti-P53 est proche de 100% pour affirmer la présence d'un cancer et d'une mutation du gène P53 dans une tumeur. En revanche, leur sensibilité n'est que de l'ordre de 30% a augmenté jusqu'à 41% avec le développement de nouveaux tests ELISA [148, 154].

2.4.Intérêts cliniques des anticorps anti-P53

Les études consacrées aux intérêts cliniques des anticorps anti-p53 ont débuté dans les années 2002. Elles s'appuient en partie sur les résultats des analyses moléculaires et immunohistochimiques reliant la p53 à la clinique oncologique. Des études ont été publiées dans le cas du cancer du pancréas, du foie et du colon. Elles ont montré une moins bonne sensibilité mais aussi une plus grande spécificité de ces anticorps par rapport aux marqueurs classiques utilisés dans ces types de cancers. L'apparition de cette réponse immune est un fait rarissime dans de nombreuses pathologies bénignes comme par exemple un adénome bénin ou des taux élevés des autres marqueurs tumoraux sont fréquemment trouvés. Les anticorps anti-p53 ont de ce fait une valeur prédictive positive élevée qui pourrait en faire un marqueur utile au diagnostic. [148]

a. Marqueur de détection précoce de cancer

Les anticorps anti-p53 peuvent être présents à un stade où le cancer n'est pas détectable avec les investigations disponibles d'imagerie ou d'endoscopie. En ce qui concerne le dépistage du cancer colorectal, la sérologie p53 n'a pas d'intérêt en égard de sa faible sensibilité et l'efficacité du diagnostic par coloscopie,

Cependant, elle pourrait être utile dans une affection précancéreuse comme la rectocolite hémorragique. Celle-ci, en effet, est susceptible de dégénérer, notamment lorsqu'elle a débuté tôt dans l'existence (avant l'âge de 20 ans), qu'elle atteint la totalité du colon et qu'elle évolue depuis plus de dix ans. La difficulté de la surveillance tient au fait que les biopsies effectuées lors d'une coloscopie peuvent passer à côté d'un cancer débutant en l'absence d'anomalie macroscopique visible. La sérologie p53 pourrait s'avérer utile car les anticorps anti-p53 apparaissent tôt dans l'évolution tumorale et traduisent de façon très spécifique la présence d'un cancer. Des anticorps anti-p53 peuvent être présents chez 20% des patients ayant des valeurs sériques normales d'antigène carcinoembryonnaire et de CA19.9. [150]

b. Marqueur du suivi de traitement

Même si certains marqueurs tumoraux sériques présentent une sensibilité élevée un manque général de spécificité limite actuellement leur utilisation au suivi du patient. L'augmentation ou l'apparition d'un marqueur tumoral chez un patient après ou en cours de traitement, est un des éléments majeurs permettant au clinicien d'évaluer précocement l'efficacité du traitement. Ce phénomène peut aussi l'inciter à mener de nouvelles investigations dans le but de diagnostiquer une rechute tumorale ou la présence de métastases. Une étude réalisée sur une population de patients atteints de cancer colorectal nous a permis de comprendre l'intérêt des anticorps anti-p53 en tant que marqueur de suivi. La sensibilité de ce marqueur y est comparable à celle des deux autres marqueurs testés (ACE: 37%, CA 19.9: 28%, anticorps anti-p53: 26% récemment 41% si on associe deux méthodes de détection). De nombreux patients présentant des concentrations

normales de ces deux marqueurs tumoraux se sont avérés positifs pour les anticorps anti-p53.

En effet, le meilleur couple de marqueurs en terme de sensibilité est celui associant anticorps anti-p53 et ACE (56%) en raison de sa haute spécificité pour la malignité; la détection d'anticorps anti-p53 pourrait compenser les limites de détection d'ACE et d'améliorer la prise en charge du cancer colorectal. L'association ACE et CA 19.9 (44%) offre un gain de sensibilité limité par rapport à l'ACE seul (37%), révélant une certaine redondance de ces deux marqueurs. La prise en compte des patients positifs uniquement par les anticorps anti-53 permet encore un gain significatif de sensibilité (antip53+ ACE+CA 19.9: 63% en comparaison de ACE + CA 19.9: 44%). De plus, les variations du taux de ces anticorps sont étroitement reliées à l'évolution de la maladie durant et après la thérapie. Les patients traités avec succès ont un taux d'anticorps anti-p53 qui chute très rapidement, et une augmentation de la quantité de ces anticorps a été mise en évidence avant le diagnostic d'une récurrence ou de métastases hépatiques [148, 150,154].

3. Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)

3.1.Caractéristiques générales de l'Antigène carcino-embryonnaire

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), initialement décrit par Gold et Freeman en 1965, est exprimé normalement par le fœtus durant les 6 premiers mois de la gestation. L'ACE est une glycoprotéine monocaténaire jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire. L'ACE est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration, il est synthétisé essentiellement par le tube digestif et peut être retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales. Dans le cancer colorectal, l'ACE est surexprimé et on peut

alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule. C'est une protéine hyperglycosylée dont le poids moléculaire est d'environ 150 kDa composée en moyenne de 45% de protéines et de 55% d'hydrates de carbone. L'ACE appartient à la superfamille des immunoglobulines dont plusieurs membres sont impliqués dans les processus d'adhérence et de reconnaissance. [155, 156, 157]

Les valeurs normales se situent entre 2,5 et 5 µg/l, sachant que 84% à 87% des malades ont des valeurs inférieures à 2,5 µg/l et que 95 à 98% ont une concentration inférieure 5 µg/l. L'ACE est en moyenne plus élevé chez l'homme, chez les personnes âgées et chez le fumeur. [159]

Des variations physiologiques sont observées entre les individus et peuvent résulter de l'influence du sexe, de l'âge ou des conditions environnementales (tabagisme). La grossesse entraîne également une augmentation des concentrations d'ACE. Les différents facteurs influençant les taux d'ACE. Ils doivent bien évidemment être pris en compte pour l'interprétation des résultats des dosages d'ACE en pratique clinique. (Tableau XIV), [160]

Tableau XIV. Facteurs physiologiques et environnementaux modulant le taux d'ACE
[160]

Facteur	Influence sur le taux d'ACE et interprétation des résultats
Sexe	-La concentration d'ACE est plus élevée chez l'homme que chez la femme (valeur moyenne à 5,2 microg/L chez l'homme contre 3,5 microg/L chez la femme).
Âge	Les taux d'ACE s'élèvent au cours du vieillissement

Grossesse	La grossesse s'accompagne d'une augmentation des taux d'ACE (taux plus élevés au cours des deux premiers trimestres)
Tabac	Le tabagisme entraîne une augmentation des taux d'ACE (les taux d'ACE sont corrélés à l'intensité du tabagisme; chez le fumeur, la valeur-seuil couramment admise est d'environ 10 microg/L)

Diverses pathologies bénignes peuvent entraîner une augmentation des taux d'ACE, mais les concentrations observées dépassent rarement 30 microg/L. Ainsi, les taux d'ACE sont modérément élevés chez 20 à 50% des patients présentant des affections bénignes de l'intestin, du pancréas, du foie et du poumon. Les différentes pathologies en cause sont listées dans le (*Tableau XV*)

Tableau XV. Pathologies bénignes potentiellement à l'origine d'une augmentation des taux d'ACE [160]

<u>Pathologies respiratoires</u>
Infections pulmonaires
Emphysème
Pleurésie Tabagisme
<u>Pathologies digestives</u>
Pancréatites
Tumeurs bénignes du côlon (polypes bénins : 20 %)
Colite ulcéreuse
Maladie de Crohn
<u>Pathologies hépatiques</u>
Hépatites aiguës et chroniques
Cirrhose du foie
Éthylisme chronique
<u>Autres pathologies</u>
Lésions inflammatoires aiguës, chroniques
Insuffisance rénale Endométrioses

3.2.Utilité clinique de l'Antigène carcino-embryonnaire

a. Place de l'ACE dans le dépistage et le diagnostic précoce

L'Antigène carcino-embryonnaire n'a de place ni dans le dépistage ni dans le diagnostic précoce des cancers colorectaux. Le Groupe Biologiste Européen considère qu'une concentration sérique supérieure à cinq fois la valeur de référence chez un patient avec des signes cliniques évocateurs est très en faveur d'un adénocarcinome. Tous les autres groupes excluent le dosage de l'ACE lors du diagnostic considérant que les valeurs prédictives du marqueur ne sont pas suffisantes même en présence de signes digestifs [155,159].

La valeur diagnostique de l'ACE vis-à-vis des cancers colorectaux est faible en raison de son manque de sensibilité (sensibilité évaluée suivant les études entre 11 et 40% pour les tumeurs Duke A et B et entre 52 et 89% pour les tumeurs de stade C et D de Duke) pour les stades localisés (stades A et B de Duke) et de la fréquence des concentrations sériques supérieures à la valeur de référence lors des maladies bénignes et des autres localisations cancéreuses. En outre, des concentrations sériques normales sont fréquemment associées aux cancers peu différenciés.

L'ASCO (l'American Society of Oncology) et l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) ne recommandent pas de doser l'ACE dans le cadre du dépistage et du diagnostic précoce des cancers colorectaux. Même dans des situations de forte prévalence (patient hospitalisé avec altération de l'état général et troubles du transit), le dosage de l'ACE ne doit pas être prescrit dans un but diagnostique [159, 158].

b. Place du dosage de l'ACE dans le bilan initial

Doser l'ACE lors du bilan initial à un intérêt si le résultat peut conduire à réévaluer le stade de la maladie et/ou à modifier l'attitude thérapeutique. Si une valeur négative ne permet pas d'exclure l'existence de métastases, également une concentrations en ACE située dans le domaine de référence n'exclue également pas la présence d'une affection maligne, et une valeur élevée en l'absence d'anomalies à l'échographie hépatique et à la radiographie pulmonaire incite à effectuer des examens complémentaires dont la tomographie d'émission de positons au F-18-deoxyglucose (TEP-FDG) à la recherche de lésions synchrones dont la découverte est susceptible de modifier le projet chirurgical [159].

c. Place du dosage de l'ACE dans le pronostic, et la surveillance après traitement

La présence d'un taux élevé d'ACE a été retrouvée chez 60% des individus atteints de cancer du côlon ou du rectum. En effet, plus de 50% des cancers colorectaux non métastatiques et plus de 75 à 80% des cancers colorectaux d'emblée métastatiques présentent des taux élevés d'ACE. Par ailleurs, il existe une corrélation entre le taux d'ACE et la masse tumorale, l'élévation du taux étant liée au degré d'extension locale lymphatique et à la présence de métastases à distance [160].

Des études du suivi évolutif menées chez des patients atteints d'un carcinome colorectal, suggèrent que la concentration en ACE préopératoire est significative pour le pronostic. Il est vrai que la détermination de la concentration d'ACE n'est pas recommandée comme méthode de dépistage du cancer d'une manière générale. Cependant, l'utilisation de ce dosage comme test complémentaire pour

le pronostic et comme moyen de contrôle du traitement des patients atteints de cancer est largement accepté. Le dosage de l'ACE peut présenter un intérêt pour le suivi des patients souffrant de tumeurs malignes diagnostiquées chez lesquels on peut observer des changements de concentration en ACE [160].

Pour le pronostic, des études ont montré qu'une concentration sérique préopératoire de l'ACE supérieure la valeur de référence qui est de 5 µg/l est d'un mauvais pronostic, la Société Américaine d'Oncologie Clinique a recommandé un dosage d'ACE avant toute intervention chirurgicale, si ce dosage permet d'améliorer le bilan d'extension ou de préciser l'indication chirurgicale. A l'état actuel le dosage de l'ACE n'intervient pas dans la décision d'un traitement adjuvant [162].

Quant à la surveillance du taux sérique d'ACE après une intervention chirurgicale, elle doit être régulière, elle peut permettre d'identifier les patients avec une maladie métastatique pour lesquels une nouvelle intervention chirurgicale ou un autre traitement pourrait être potentiellement utile. A savoir qu'une élévation persistante de la concentration en ACE circulant après traitement est un indice fortement révélateur d'une affection métastatique et/ou résiduelle. Une élévation constante de la concentration en ACE peut être associée à l'évolution de la tumeur maligne sécrétrice ou à une mauvaise réponse au traitement (traitement incomplet) ou il peut subsister des reliquats ganglionnaires ou des métastases infra-cliniques. Une diminution de la concentration en ACE est généralement l'indice d'un pronostic favorable et d'une bonne réponse au traitement. La mesure en série de l'ACE paraît plus efficace que l'évaluation clinique ou que toute autre méthode diagnostique. De ce fait, l'ASCO recommande d'effectuer les dosages tous les trois mois pendant

les trois premières années chez les patients de stade II et III. La sensibilité de l'ACE pour détecter une récurrence ou une extension de la maladie est plus élevée en cas de métastases hépatiques qu'en cas d'extension locorégionale ou de métastases pulmonaires. L'ASCO a recommandé également de suivre les patients traités d'un cancer métastatique en effectuant des dosages d'ACE tous les mois à tous les trois mois pendant le traitement [155, 160, 161].

Techniques de dosage:

Les premiers dosages d'ACE reposaient sur des techniques radio-immunologiques (RIA). Ces méthodes nécessitaient l'extraction préalable de l'antigène, ce qui rendait la détermination relativement peu précise. Par ailleurs, ces dosages utilisaient des anticorps polyclonaux, à l'origine de nombreuses réactions croisées avec les membres de la famille ACE, en particulier les NCA «non-specific cross reacting antigens» (c'est une molécule parmi six d'autres qui présente une structure très proche de celle de l'ACE). De ce fait, les différences de résultats obtenus pour un même échantillon avec deux techniques différentes pouvaient être considérables. Actuellement, de très nombreux anticorps monoclonaux, qui ne reconnaissent pas les NCA, permettent le dosage de l'ACE dans le sérum par diverses techniques immuno-métriques de type sandwich. Les nombreux dosages existant actuellement utilisent un marqueur radioactif, fluorescent ou enzymatique avec révélation par colorimétrie, par chimiluminescence ou par fluorescence. Les variants de glycosylation du marqueur, la multiplicité des anticorps monoclonaux, des sites antigéniques reconnus, des techniques de dosage et des étalonnages, conduisent ainsi à une importante dispersion intertechnique des résultats. Les résultats peuvent être

exprimés au choix en ng/ml ou en microg/L : 1 ng/ml d'ACE correspond à 16,9 mUI/ml.

Les valeurs obtenues par différentes méthodes d'analyse ne sont absolument pas interchangeables. Ainsi, la concentration en ACE d'un même échantillon, déterminée à l'aide de différentes méthodes de dosage, pourra varier à cause des différences dans les procédés de dosage et de la spécificité des réactifs. De ce fait, le compte rendu du laboratoire devra toujours préciser la méthode de dosage et le nom du kit utilisés. Les taux d'ACE d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent donc pas être comparés. En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux d'ACE doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes [156, 160].

4. L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9)

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) est un marqueur utilisé par certaines équipes dans le cancer colorectal, en association avec l'antigène carcino-embryonnaire. L'intérêt porté au CA 19-9 est justifié par sa nature biochimique différente de celle de l'ACE, ce qui en fait un marqueur potentiellement complémentaire.

4.1. Caractères généraux

L'antigène carbohydrate CA 19-9 (aussi appelé GICA pour gastro-intestinal carbohydrate antigen) est défini par sa reconnaissance par l'anticorps monoclonal 1 116 NS 19.9 obtenu à partir de cellules d'une lignée d'adénocarcinome colique humain. Le CA 19-9 est un antigène polysaccharidique présent sur des mucines de haut poids moléculaire (200 à 800

kDa), l'épitope répétitif reconnu par l'anticorps étant un dérivé sialylé d'un pentasaccharide de structure proche à celle du groupe sanguin Lewis A. Le CA 19-9 est codé au moins par les gènes MUC 1 et MUC 7.

Parmi ses fonctions cellulaires, il est un ligand pour la molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire (ELAM-1, E-sélectine molécule présente sur les cellules endothéliales activées par les cytokines). Le CA 19-9 permet également l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet antigène. Il a été montré une corrélation entre l'intensité de son expression en immunohistochimie et la gravité du pronostic des cancers colorectaux [158, 164].

4.2. Techniques de dosage de CA19-9

Il existe de nombreuses trousse faisant appel à des techniques immunométriques. Le dosage du CA19-9 est difficile et la variabilité des résultats obtenus par différentes trousse a été évaluée autour de 25%. Ceci est dû, en grande partie, à des variations de l'accessibilité des épitopes aux anticorps monoclonaux utilisés pour les dosages (spécificité, effets des matrices, formes moléculaires reconnues à des degrés variables, etc.). Dans une population normale, 95% des individus ont une concentration de CA 19-9 déterminée par méthode radio-immunologique qui est inférieure à 37U/ml (unités arbitraires). Cette valeur se considère comme une limite supérieure de la normale [163].

4.3. Spécificité et sensibilité

Les maladies bénignes pulmonaires et digestives (mucoviscidose, lithiase biliaire, pancréatite aiguë et chronique, cirrhoses) peuvent augmenter le CA 19-9 mais avec des concentrations sériques rarement supérieures à trois fois la

normale sauf en cas d'ictère où elles peuvent atteindre plusieurs centaines d'U/ml. Plus que l'ictère, ce sont plutôt les situations d'infection biliaire qui sont habituellement responsables des augmentations importantes, mais cette nuance est rarement rapportée dans les travaux publiés.

D'autres maladies bénignes peuvent être responsables d'une élévation isolée et modérée du CA 19-9: l'hémochromatose, et le diabète décompensé. Les polypes rectaux et les maladies inflammatoires de l'intestin augmentent exceptionnellement le CA 19-9.

En cancérologie, il est possible de rencontrer une augmentation du CA 19-9 dans les adénocarcinomes. C'est le marqueur privilégié des cancers du pancréas (sensibilité 70 à 90%) et des voies biliaires, il est utilisé dans le cancer de l'estomac (sensibilité 31 à 62%). Au cours des cancers colorectaux, gastriques et hépatiques, la fréquence de positivité est plus faible qu'au cours des cancers pancréatiques [156, 158].

Plusieurs études ayant évalué l'intérêt du CA 19-9 retrouvent des valeurs extrêmes pour la sensibilité de 4% et 19% pour les tumeurs de stades A et B de Dukes et de 22% et 50% pour les tumeurs de stades C et D de Dukes. La spécificité est évaluée entre 91% et 98% vis-à-vis des maladies bénignes digestives et non digestives.

Une autre étude avec analyse ROC (Receiver Operating Characteristic curves) qui a fait comparer les performances de l'ACE et du CA 19-9 (étude faite chez 333 patients opérés pour une pathologie abdominale) a montré que quelque soit le niveau de spécificité vis-à-vis des maladies bénignes (150 maladies bénignes, 183 cancers colorectaux), l'ACE reste plus sensible que le CA 19-9. Une

seconde étude avec analyse ROC vient de confirmer ces résultats (257 patients, 198 cancers colorectaux).

Les auteurs ont également évalué la valeur du dosage de l'ACE combiné à celui du CA 19-9 (concentrations sériques d'ACE et/ou de CA 19-9 supérieures à la valeur de référence) ils ont trouvé une sensibilité qui varie entre 13% et 40% pour les tumeurs de stades A et B de Duke et entre 55% et 87% pour les tumeurs de stades C et D de Duke [158].

4.4.Intérêt de CA19-9 dans les cancers colorectaux

Il a été montré que le taux de CA19-9 était élevé dans 17% à 32,7% des cancers colorectaux. Le taux et l'incidence d'élévation de ce marqueur étaient corrélés avec le degré d'extension, avec une sensibilité plus grande chez les patients en phase métastatique. La sensibilité du CA19-9 était toujours inférieure à celle de l'ACE à tous les stades de la maladie.

Mais aucune étude n'a montré que le CA19-9 et l'ACE, ont une place dans le dépistage ou dans le diagnostic précoce même en présence de signes cliniques standards.

Dans une analyse multivariée, il a été montré que le CA19-9 était un indicateur pronostique indépendant de la classification de Dukes, de la localisation de la tumeur, du sexe, de l'âge et du taux d'ACE. La survie des patients ayant un CA19-9 élevé était significativement plus mauvaise comparée à celle des patients dont le taux de CA19-9 était normal [158, 164].

L'augmentation du CA19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal (étude faite sur 370 patients suivis après résection de leur

cancer colorectal dont 96 ont eu une rechute). Une élévation du taux du CA19-9 a été observée chez 48% des patients. Une augmentation progressive du CA19-9 supérieure à 48 U/ml a été observée chez 25% des patients avant le diagnostic clinique de la rechute survenue en moyenne 3 mois plus tard. Par contre, l'ACE était anormal dans 84% des rechutes. Une augmentation progressive du taux d'ACE a été observée chez 75% des patients avant le diagnostic clinique de la récurrence [164].

Conclusion

Devant une telle fréquence, et une telle gravité liée à une évolution rapide du cancer colorectal, l'apparition et le développement des différents types de marqueurs ont montré une utilité clinique très prononcée.

Ces marqueurs tumoraux sont détectables dans le tissu cancéreux prélevé par des techniques histologiques. Récemment, et grâce au saut technologique que le domaine scientifique a reconnu, la majorité de ces marqueurs sont détectés dans le sang via des techniques variées (réactions immunologiques couplé à un traceur, PCR,...). Ils sont utilisés principalement dans le suivi d'évolution du cancer et également comme moyen de contrôle de l'efficacité d'un traitement.

Actuellement l'accessibilité de la mise en œuvre des altérations génétiques moléculaires a permis l'apparition de nouveaux marqueurs qui ont un intérêt clinique aussi bien dans le dépistage précoce que dans le diagnostic.

Résumé:

Titre: Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques

Auteur: NAJOUA GUENNOUNI

Directeur de thèse: Pr Saida TELLAL

Mots clés: cancer colorectal, traitement, marqueurs sériques, marqueurs moléculaires, mutation

Ce travail a pour objectif de faire une mise au point du cancer colorectal en général et sa prise en charge biologique de façon particulière.

Dans une première partie nous avons essayé de soulever l'importance de ce type de cancer comme un problème de santé publique en donnant des fréquences et des incidences bien définies dans le monde et au Maroc, après avoir fait de brefs rappels sur l'histo-anatomie du colon et du rectum.

Ensuite nous avons montré qu'une cancérogénèse colorectale est liée à la fois à un processus moléculaire (accumulation progressive des mutations des gènes) que morphologique.

Cette étude a porté également sur les examens cliniques, immunochimiques, radiologiques, anatomopathologiques, et biologiques sur lesquels repose un diagnostic réussi.

Par ailleurs, le traitement a été pris aussi en considération en montrant les possibilités thérapeutiques dont le choix est en fonction non seulement du stade et de l'étendue de cancer au moment du diagnostic mais aussi de l'état sanitaire global du patient.

Une deuxième partie a été réalisée essentiellement pour étudier les différents types de marqueurs biologiques impliqués directement ou indirectement dans le cancer colorectal, leurs méthodes de dosage, et leur utilité clinique dans le dépistage, le diagnostic, la surveillance de l'efficacité d'un traitement ainsi que la détection des récidives.

Abstract:

Title: Colorectal cancer and clinical utility of biological markers

Author: NAJOUA GUENNOUNI

Reporter: Pr. Saida TELLAL

Keywords: Colorectal cancer, treatment, serum markers, molecular markers, mutation

The objective of this work is to treat colorectal cancer generally, and its biological coverage.

In the first part, we raised the importance of this type of cancer as a public health problem, giving frequencies on the world and Morocco. After we've briefing reminders on the colon and rectum histo-anatomy.

Then, we reported that colorectal carcinogenesis is linked to both a molecular process (progressive accumulation of mutations of genes) and morphological.

This study also focused on the examinations diversity (clinical, immunochemical, radiological, pathological and biological) on which a successful diagnosis is based.

Moreover, the treatment was also taken into consideration by showing its different possibilities which the choice is based not only on stage and cancer extent at diagnosis but also on the overall health status of the patient.

A second part was conducted primarily to study the different types of biomarkers directly or indirectly involved in colorectal cancer, their assays and their clinical utility in screening, diagnosis, monitoring the effectiveness of treatment and detection of recurrence.

The objective of this work is to develop parts dealing skin in general and especially of the face as well as the study of cosmetics.

A summary of the various constituent tissues of the skin and their properties has to know the main features of the facial skin

ملخص:

العنوان: سرطان القولون والمستقيم والفائدة السريرية للمؤشرات الحيوية

الكاتبة: نجوى الكنوني

المشرفة: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الرئيسية: سرطان القولون والمستقيم، العلاج المؤشرات المصلية، المؤشرات

الجزئية، التغير الإحيائي .

يستهدف هذا العمل دراسة شاملة لسرطان القولون و المستقيم، وكذا دراسة الكشف البيولوجي بصفة خاصة.

خلال الجزء الأول تم عرض إحصائيات تقدم هذا النوع من المرض كمشكلة صحية عامة، بعد التذكير بخصائص الأنسجة المكونة للقولون والمستقيم بالإضافة إلى شرح مجموعة من العمليات الموغفولوجية و الجزئية التي يتم عن طريقها تكون هذا السرطان

كما تم التطرق أيضا إلى تنوع الإختبارات (السريرية، والإشعاعية، و الكيميائية والبيولوجية) التي يستند التشخيص الناجح إليها، تم أيضا أخذ طرق العلاج في عين الاعتبار وذلك من خلال توضيح جميع أنواعه، و يعتمد الإختيار ليس فقط على مرحلة السرطان أثناء التشخيص ولكن أيضا إستنادا إلى الحالة الصحية العامة للمريض .

من خلال الجزء الثاني تمت دراسة مختلف أنواع المؤشرات الحيوية السرطانية، إضافة إلى طرق قياسها، والكشف عن فائدتها السريرية في الفحص والتشخيص، و كذا رصد فعالية العلاج .

Références bibliographiques

[1] CHRISTELE. M

Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie; page: 269
France: Wolters Kluwer; 2008

[2] SY HUNG. N, BOUROUINA.R

Manuel d'anatomie et de physiologie ; page 46
France: Wolters Kluwer; 2008

[3] RENATE. L-R

Histologie ; pages : 380-381-382-402-403
France: De Boeck Supérieur; 5 sept 2008

[4] STEVENS.A, JANES. L

Histologie humaine ; page : 194
France: De Boeck Supérieur; 13 Octobre 1997

[5]LESMERY, BOYUK.K, BROMFIELD.G, DALE.D, PRITHWISH.D, DRYER.D, MACINTYRE. M, RAHAL.R, WEIR.H-K

Statistiques canadiennes sur le cancer
Edition 2013

[6] BINDER-FOUCARD. F, BELOT.A, DELAFOSSE. P, LAURENT.R-T, WORONOFF A.S, BOSSARD. N

Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012(Etude à partir des registres des cancers du réseau francium partie1-Tumeurs solides) ;
Edition 2013 ; page : 17

[7]INSTITUT NATIONALE DU CANCER

La situation du cancer en France en 2011
Edition 2011 ; page : 57

[8]CHBANIL.L, HAFID.I, BERRAHO.M, MESBAHI.O, NEJJARI.C, AMARTI.A

Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès-Boulemane (Maroc), La Revue de Santé de la Méditerranée orientale
Edition 2013; page: 2

[9] BENIDER. A, HARIF.M, KARKOURI.M, QUESSAR.A, SAHRAOUI.S, SQALIS, BENDAHHOU. K, et al

Registre du cancer colorectal De la région Grand Casablanca
Edition 2012 ; page : 43-44-45-46-47-48-49-50

[10]DIRECTION DE L'EPIDEMIOLOGIE ET DE LUTTE CONTRE LES CANCERS

Incidences des cancers à Rabat année 2005

Edition 2009 ; pages : 35-36-37-38-40

[11]SOCIETE CANADIENNE DU CANCER

Développement de la cellule cancéreuse

Edition 2013

[12]SHARON MANTIK.L, HEIT KE MPFER.M, RUFF DIRKSER.S

Soins infirmiers : médecine, chirurgie ; page : 462

France : Groupe de Boeck ; 2011

[13] BERREBI.W

Hépatologie, gastro-entérologie ; page : 336-343

France : Groupe de Boeck ; 2006

[14]BELON.J-P, AURE.S, PILLON.F

Pathologies et thérapeutiques commentées ; page : 35

Elsevier Health Sciences; 3 juillet 2013

[15]BARTHET.M

Surveillance endoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Ipsen, Septembre 2004 ; 26 :50-390

[16] INSTITUT NATIONAL DUCANCER

Les Maladies inflammatoires chroniques du colon

Edition 2011

[17]ANDREW.R, DONNAI.D

Génétique médicale : de la biologie à la pratique clinique ; page : 323

France : Groupe de Boeck ; 2008

[18]BUECHER.B, DE PAUW.A

Les formes héréditaires des cancers colorectaux

La Rev de Méd Intern, septembre 2012; 33 (9) :471-474

[19]TASSAN.N, CMIEL.NH, MAYNARD.J, FELMIMQ.N, LIVINQSTON.AL, WILLIAM.GT, et al

Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-->T: A mutations in colorectal tumors

Nat Genet, 2002 Feb; 30(2): 227-32.

[20]SAURIN.J-C

Polyposes en dehors de la polypose adénomateuse familiale
Ass Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-entérologie : Paris ; 2008

[21]SCHISCHMANOFF.P-O, LAGORCE.C, WIND.P, BENAMOUZIG.R

Le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer) diagnostic et prise en charge
Gastroenterol Clin Biol, 2005 Octobre; 29(10): 1028-34

**[22]BONAITI-PELLIE.C, EISINGER.F, FEINGOLD.J, FREBOURG.T,
GRANDJOUAN.S, LASSET.C, LAURENT-PUIG.P, LECURU.F, MILLAT.B,
SOBOL.H, GILLES.T, OLSCHWANG.S**

Prédispositions héréditaires au cancer colorectal
Gastroenterol Clin Biol, 2005; 29: 701-710

**[23]OLSCHWANG.S, BONAITI-PELLIE.C, FREBOURG.T, GRANDJOUAN.S,
LASSET.C, LAURENT-PUIG.P, LECURU.F, MILLAT.B, SOBOL.H, GILLES.T,
EISINGER.F**

Le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer) identification et prise en charge
John Libbey, Avr 2004 ; 91(4) : 303-14

**[24]OLSCHWANG.S, BONAITI-PELLIE.C, FREBOURG.T, GRANDJOUAN.S,
LASSET.C, LAURENT-PUIG.P, LECURU.F, MILLAT.B, SOBOL.H, GILLES.T,
EISINGER.F**

Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des
mésappariements de l'ADN
EMC-Hépto-Gastroentérologie, july2005; 2 (3): 214-222

[25]HERESBACH.D, HERESBACH LE BERRE.N

Les foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques : une lésion précancéreuse à dépister ?
1998

**[26]HERESBACH.D, D'ALLIUM.P-N, HERESBACH LE BERRE.N, CORBINAIS.S,
PAGENAUL.M, BRETAGNE.J-F,**

Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques
Hépto-Gastro, Avr 2003 ; 10 (2) : 129-40

[27] ALAN.S, LOWE.J

Anatomie pathologique générale et spéciale ; page : 231-232
De Boeck ; 1997

[28]JULIE. C (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne)

Anatomie pathologique : Polypes et cancers coliques
Edition juillet 2008

[29]LULLOTE.J, SOBHANI.I

Proctologie ; page : 502
Estem ; Janvier 1996

[30]CADI

Coloscopie Virtuelle ; page : 3
Lavoisier ; 2010

[31]BOSSET.J-F, ROUANET.P

Cancer colorectal
Edition 2005 (polycopié national de cancérologie)

[32]MORERE.J-F, MITRY.E

Les cancers digestifs des sujets âgés ; page : 26
Springer, Avr2010

[33]PARHAM.P

Le système immunitaire ; page : 361
France : Groupe de Boeck ; 2003

[34]ROUGIER.P, MITRY.E, DOMINGUEZ.S, TAIEB.J

Les cancers digestifs ; pages : 24-25
Springer ; Mars2006

[35]LAURENT-PUIG.P, LANDI.B, LIEVRE.A

Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellitaire des cancers colorectaux
Gastroenterol Clin Biol, 2005; 29: 657-658

[36]KRAOULM, TRESALLET.C, BROUQUET.A, RADVANYI.H, PENNA.C

Colorectal carcinogenesis: Underlying epigenetic and genetic alterations and molecular classification of colorectal cancers
Journal de la chirurgie, 2007

[37]MORERE.J-F, MORNEX.F, SOULIERES.D

Thérapeutique du cancer ; page : 361
Springer, Avr 2011

[38]ROUGIER.P, LAURENT-PUIG.P, BOUCHE.O

Nouveaux concepts en cancérologie digestive ; page : 68
France: Wolters Kluwer; 2005

[39]BOIGE.V, MALKA.D, TAIEB.J, PIGNON.J-P, DUCREUX.M

Cancer colorectal : altérations moléculaires pronostiques ; page : 22
Gastroenterol Clin Biol, 2005; 28: 21-32

[40]AMEZIANE.N, LOGARD.M, LAMORIL.L

Principes de biologie moléculaire en biologie clinique ; page : 71
Elsevier Masson; 2005, page 71

[41]GEOFFERY M.COOPER

La cellule : une approche moléculaire ; page : 626-628
France : Groupe de Boeck ; 1999

[42]AUDICIO.R, GERAGHTY.J, WALTER E.LONG

Modern management of cancer of the rectum
Springer ; Janvier 2001, page 24

[43]IBRRONDO.F, CAMUS.G

Cancers et gènes suppresseurs de tumeurs
Edition mars 2008

[44]DELCROS.J-G, MEHLEN.P

Les récepteurs à dépendance : carrefours entre vie et mort
John Libbey Eurotext, décembre 2013 ; 100 : N°12

[45]SOUSSI.T, DEHOUCHE.K, BEROUD.C

L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains : le lieu entre l'épidémiologie et la carcinogénèse.
Médecine-sciences, 2000 ; 16 : 1387-96

[46]DEPROST.M

Le gène p53, un allié contre le cancer
Enviscope, septembre 2013

[47]PEDEUTOUR.F

Processus de cancérisation au niveau cellulaire
Edition janvier 2005

[48]MOUSSARD.C

Biochimie moléculaire : Biochimie des communications cellulaires ; page : 294
France : Groupe de Boeck ; 2005

[49]LULLOTE.J, SOBHANI.I

Proctologie ; page : 314
Estem ; Janvier 1996

[50]BOIGE.V, MALKA.D, TAIEB.J, PIGNON.J-P, DUCREUX.M

Cancer colorectal : altérations moléculaires pronostiques ; page : 24
Gastroenterol Clin Biol, 2005; 28: 21-32

[51]LAMORIL.J, DEYBACH.J-C, BOUIWEGARENE.P

L'instabilité des microsatellites dans le cancer du colon

Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, August 2006 ; 21(4) : 211–222

[52]BIANCHINI.L

Épigénétique et cancer : Les thérapies épigénétiques porteuses d'espoir pour le traitement du cancer

My Science Work, January 2012

[53]MORERE.J-F, MITRY.E

Les cancers digestifs des sujets âgés ; page : 26

Springer, Avr2010

[54]TORRISANI.J, LOPEZ.F

Méthylation de l'ADN et régulation épigénétique des cancers

John Libbey Eurotext, 2003 ; 10 (6) : 455-67

[55]LACAVE.R, LARSEN.C-J, ROBERT.J

Cancérologie fondamentale; page: 175

France: John Libbey Eurotext ; 2005

[56]ROBERT.J

Signalisation cellulaire et cancer

Springer ; Janvier 2011

[57]L'ALLEMAIN.G

Rôle des voies de Wnt dans l'oncogenèse

John Libbey Eurotext, 2006; 93: 88-97

[58] KINZLER .K-W, VOGELSETEIN. B

Lessons from hereditary colorectal cancer

Cell, Octobre 1996; 87(2): 159-70

[59]JAVELAUD.D, MAUVIEL.A

Transforming Growth Factor-bêta: signalisation et rôles physio-pathologiques

EMC-Pathologie et Biologie, 2004 ; 52 : 50-54

[60] FRIESE.MA, WISCHHUSEN.J, MECHE.W, WEILER.M, EISELE. G, STEINLE.UN, WELLER.M

TGF-bêta, le facteur de croissance transformant

GFME, 2013

[61]LAURENT-PUIG.P, LIEVRE.A

La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signaling pathway)
Cancéro Dig, 2010; 2 (1): 38-42

[62]AMERICAN CANCER SOCIETY

Colorectal Cancer
Edition May 2009

[63]ALAN.S, LOWE.J

Anatomie pathologique générale et spéciale; page: 234
France: De Boeck; 1997, page 234

[64]ZABEE.L

Les classifications à l'internet ; page : 33
Edition Estem ; 1999

[65]DORVAL.E

La coloscopie dans le dépistage du cancer colorectal
Edition Novembre2010

[66]LAUNOY.G, SANCHO-GARNIER.H, MAY-LEVIN.F, ARNAL.J-C, BASTIEN.H

Les cancers du colon et du rectum
Edition 2006

[67] FAÏK.M

Le dépistage du cancer colorectal chez la population à haut risque
Médecine du Maghreb, Edition 2000 ; N° 81

[68]MARBET.U

Méthodes de recherche de sang occulte dans les selles
Forum Suisse, 2006 ; 6 : 291-298

[69]POTVIN.E, GOSSELIN.C

Test immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles
ETMIS, juillet 2012 ; 8, N°13

[70]BRETAGNE.J-F, MANFREDI.S, HERESBACH.D

Dépistage de masse du cancer colorectal : présent et avenir, page : 1054
Press Méd, 2007; 36: 1054-1063

[71]EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Cancer colorectal : guide pour les patients
Edition 2013, page 8

[72] DELFORGES.P, HARLAY.A, BERDEU.D

Surveillance infirmière : médecine, chirurgie ; page 8
France: Wolters Kluwer; 2003

[73] MERTELSMANN.R, ENGELHARDT.M, P. BERGER.D, MOREAU.P

Précis d'hématologie et d'oncologie ; page : 47
Springer ; Janvier 2011

[74] BELLAICHE.G

Mémento de digestif ; page 29
France: Wolters Kluwer; 2002

[75] FREI.A, MAERTEU.PH

Information avant une endoscopie du rectum et du sigmoïde
Edition 2009

[76] SOUISSA.M

Colposcopie virtuelle
Edition 2011

[77] BRETAGNE.J-F, MANFREDI.S, HERESBACH.D

Dépistage de masse du cancer colorectal : présent et avenir ; page : 1059
Press Méd, 2007 ; 36 : 1054-1063

[78] INSTITUT NATIONAL DU CANCER

La biopsie et l'examen anatomopathologique
Edition Décembre 2009

[79] DALY-SCHVEITZER.N

Suivi médical du patient traité pour un cancer ; page : 21-22
Elsevier Masson ; juin 2011

[80] MADELAINE.I, FAURE.P, BERTHOU.J

Pharmacie clinique et thérapeutique ; pages : 629-630
Elsevier Masson ; 2008

[81] INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Les traitements du cancer de colon ; pages : 17- 23-26-29
Edition Mars 2010

[82] SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE (centre hospitalier universitaire Vaudois)

Hemicolectomie
Edition 2009-2010

[83] SOCIÉTÉ DE RECHERCHE SUR LE CANCER

Cancer du colon et rectum- Traitements

Edition 2010

[84] INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Les traitements du cancer de rectum ; pages : 9-16-24-27-30-42- 80

Edition Juillet 2010

[85] SOCIÉTÉ NATIONALE FRANÇAISE DE GASTROENTEROLOGIE

Tumeurs du colon et du rectum ; pages : 10-11

Edition Avril 2009

[86] LANORE.D, DELPRAT.CH

Chimiothérapie anticancéreuse ; page : 17

Elsevier Masson ; 2002

[87] LAETHAN.V

Cancer colorectal : nouveaux traitements

L'encyclopédie des maladies, Belgique ; Novembre 2013

[88] ESCH.A, CORIAT.R, PERKINS.G, BREZAULT.C, CHAUSSADE.S

Existe-t-il une alternative à la chimiothérapie adjuvante par folfox dans les cancers coliques stade III ?

Press Méd, 2011; 41: 51-57

[89] BREZAULT.C, CHAUSSADE.S

Traitement adjuvant des cancers du colon

Edition Février 2004

[90] BECOUARN.Y (institut Bergonié, Bordeaux)

Chimiothérapie adjuvante du cancer de colon

[91] SEITZ.J-F, DAHAN.L, RIES.P, HARDZIGSEN.J

Actualités thérapeutiques : Traitements adjuvants et néo-adjuvants perspectives

Edition 2004, page 106

**[92] COMITÉ SCIENTIFIQUE DU PROGRAMME DE GESTION
THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS**

Oxaliplatine pour le traitement adjuvant du cancer du colon

Edition 30 Septembre 2005, page 10

[93]CUNNINGHAM.D, ATKIN.W, LENZ. H-J, LYNCH. H-T, MINSKY. B, NORDLINGER.B et al.

Colorectal cancer

Lancet, 2010; 375: 1030-47

[94] LEVI.F, ZIDANI.R, MISSET.J-L.

Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy.

Lancet, 1997; 350: 681-6

[95]GOLDZASSER.F

Traitement du cancer colorectal métastatique : une illustration de l'évolution des concepts fondateurs de la cancérologie

Presse Med, 2012; 41: 46-50

[96]DUCREUX.M, BEIGE.V, MALKA.D, BURTIN.P

Le traitement médical des cancers colorectaux en 2009 : quels traitements pour quels patients

Springer, 2009 ; 58 :56-64

[97]GOLDZASSER.F

Traitement du cancer colorectal métastatique : des révolutions en marche

Presse Med, 2012; 41: 44-45

[98]TOURNIGAND.C, BENGRINE-LEFEVRE.B

Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies ?

La Rev de la Méd Intern, 23 février 2009 ; 411 :411-415

[99]MICHEL.P, FIORE.F.D

Chimiothérapie du cancer du rectum

Cancer-Radiothérapie, 2011 ; 436 : 436-439

[100]MORERE.J-F, MORNEX.F, SOULIERES.D

Thérapeutique du cancer

Springer, Avril 2011 ; 371 : 359-387

[101] MAROLLA.M, LEFRERE.F, TRAINEAU.R

Hématologie, transfusion sanguine et soins infirmiers ; page : 42

France : Wolters Kluwer ; 2008

[102]BURNY.L

Les effets secondaires des traitements anti-cancéreux

Edition Septembre 2010

[103]INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Comprendre la radiothérapie
Cancerinfor, Octobre 2009 ; 8,9 :1-108

**[104] ASSOCIATION RECHERCHE TRAITEMENT ENSEIGNEMENT
CANCEROLOGIE (service d'oncologie radiothérapie de l'HEGP)**

Traitement du cancer du rectum
Edition 09 Septembre 2011

**[105]SERVICE DE CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE (hôpitaux universitaire
et parisien Saint-Antoine)**

Radiothérapie pour cancer du rectum
Edition Aout 2010

[106]SOCIETE CANADIENNE DU CANCER

Radiothérapie du cancer colorectal
Edition Novembre 2011

[107]HAUT AUTORITE DE SANTE

Guide affection de longue durée
Edition Février 2008 ; 14 : 5-25

[108]ONCOLOGIE DIIGESTIVE QUEBEC

Les effets secondaires de la radiothérapie
Edition 2011

[109]LE CANCER.FR

Cancer colorectal : Surveillance
Edition Juin 2010

[110]ALTAN.D, FABRE.E, MAINGON.PH, PENNA.CH, ROUGIER.PH

Les cancers du rectum : mise au point
John Libbey Eurotext, 2000; 87:21-23

[11 1]COTTET.V, BONITHON-KOPP.C, FAIVRE.J

Prévention primaire des cancers du tube digestif
EMC-Chirurgie 2004 ; 15 :32-46

[112]LEPORT.J

Du symptôme à la prescription en médecine générale
Edition 2009, Pages 834-836

[113] MABRO.M, DE GRAMONT.A

L'aspirine contre le cancer

La Rev de Med Intern, Mars2000; 20: 60-67

[114] WINAWER.S-J, JOHN.D-J, BOND.J-H, ROZEN.P, BURT.R-W, WAYE.J-D, et al

Prévention du cancer colorectal : mise à jour des directives

Bull World Health Organ, 1995; 73(2): 137-141

[115] GARCIA-AKBENIZ.X, CHAN.A-T

Aspirin for the prevention of the colorectal cancer

Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011 August; 25(0): 461-472.

[116]DUCLOS.M

Activité physique et cancer du sein et du colon : l'activité basée sur les preuves scientifiques

Science & Sports 2009 ; 24 :273-280

[117]BONTEMPS.B

Dépistage généralisé organisé du cancer colorectal : Enquête pratique

Thèse de médecine : université Claude Bernard Lyon I : 2006 ; N°129

[118]SIMMS.LA, RADFORD-SMITH.G, BIDEN.K-G, BUTTENSCHAW.R, CUMMINGS.M, ET AL

Reciprocal relationship between the tumor suppressor's p53 and BAX in primary colorectal cancer.

Oncogene, 1998; 17:2003-8

[119]WESTRA.J-L, SCHAAPRED.M, HOLLEMA.H, DE BOER.J-L, KRAAK.M-M, DE JOUG.D, ET AL

Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant resected stage III colon cancer patients.

J Clin Oncol, 2005 ; 23 :5635-43

[120]APARICIO.T

Carcinogénèse colique, données fondamentales

E MC, Gastroentérologie ,9-000-E-20,2007

[121]BELLET.D, PACKING.A

Marqueurs tumoraux : utilisation clinique en 2008 et avancés récente

Rev Fr des LAB, Février 2008, suppléent au N°399

[122]PROST.P, YCHOU.M, AZRIA.D, ET TOPART.D

Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal.
Encyclo.Méd Chir, Gastroentérologie, 9-014-C-10, 2002,9

[123]SAMALIN-SCALZIE, YCHOU.M

Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal.
EMC, Gastro-entérologie, 9-000-E-22,2009

[124]JEAN-CHARLES.S, VIGNOT.S, MASSARD.CH, MIR.O

Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer
John Libbey Eurotext ,26 Avril 2013 ,486 pages (41)

[125] ECHE.N

Marqueurs des cancers : colon-rectum, pancréas, foie
Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2004 ; 19 :279–285

[126]DUBOIS.J-B, GRENIER.J

Les marqueurs tumoraux : De la théorie à la pratique
Montpellier : édition 34, 2000

[127]TOUITOU.Y, BOGDAN.A

Etude critique des marqueurs tumoraux récents
Bull cancer, 1988; 75:247-262

[128]BOLLA.M, MARTIN.P

Les marqueurs tumoraux
Paris : Masson, 1989

[129]PROST.P, YCHOU.M, AZRIA.D, TOPART.D

Marqueurs tumoraux et cancer du tractus gastro-intestinal
Encycl Méd chir, Gastro-entérologie, 9-014-C-10, 2002, 9P

[130]PIERRE LAURENT-PUIG

Nouveaux marqueurs tumoraux
Revue Française des Laboratoires, janvier 2001 ; N°329

[131]BOUDIN.B

Test septine 9 et cancer colorectal ou comment améliorer son dépistage
Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2013 ; 28 : 1-7

[132]WARREN.J-D and Al

Méthylation du gène de la septine 9 : un nouveau test pour le dépistage du cancer du colon
BMC Med, 2011 Dec14 ; 9 : 13

[133] MISSLWITZ.B, BECKER.A, BAUERFEIND.P, VAVRICK.R

Dépistage du cancer du colon : le test septine 9
Forum Med Suisse 2011;11(6):103–107

[134]EMILE.C

Intérêt de la septine 9 dans le cancer colorectal
Option Bio, mercredi 28 novembre 2012 ; n° 481

[135] ROUGIER.P, LAURENT-PUIG.P, BOUCHE.O

Nouveaux concepts en cancérologie digestive ; page : 104
France : Wolters Kluwer ; 2005

[136]LECOMTE.T, CEZE.N, DORVAL.E, LAURENT-PUIG P

Circulating free tumor DNA and colorectal cancer
Gastroenterol Clin Biol, 2010 ; 34 (12) : 662-81

[137]BELLET.D

Utilisation raisonnée des marqueurs tumoraux
Encycl Méd chir (Elsevier, paris), AKOS Encyclopédie pratique de Médecine, 2-0120, 1998,
5p

[138]LAURENT-PUIG P

L'apport des techniques moléculaires dans le dépistage du cancer colorectal
Gastroenterol Clin Biol, 1997 ; 21 :751-753

[139]RYAN.BM, LEFORT.F, MCMANUS.R, DALY.J, KEELING.PW, ZEIR.DG, et al

Valeur pronostique de la détection de mutation de l'oncogène KRAS2 dans l'ADN sérique de
malades atteints d'un cancer colorectal
Gastroenterol Clin Biol, 2003 ; 27 :570-573

[140]LAMORIL.J, AMEZIANE.N, DEYBACH.J-C, BOUIZEGARENE.P, BOGARD.M

KRAS et cancer colorectal : un pas de géant vers la médecine personnalisée
Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2009 ; 24 :196-209

[141]LECRUBIER.A

Cancer du côlon : prédire la résistance aux anti-EGFR par prise de sang
Medscope France, juin 2012

[142]LIEVRE.A, LAURENT-PUIG.P

Mutations de l'ADN mitochondrial et cancer colorectal
Gastroenterol Clin Biol, 2005;29:33-40

[143]CHIHARA.N, AMO.T, TOKUNAGA.A, YUZURICHA.R, LOUP.A-M, ASOH.S, SUZUKI.H, UCHIDA.E, OHTA.S

Des altérations de l'ADN mitochondrial dans des lignées cellulaires de cancer colorectal
J Med Nippo Sch, 2011; 78 (1) :13-21

[144]DI FIORE.F, MICHEL.P

Rôle pronostique des mutations du gène KRAS dans le cancer colorectal
Bull Cancer, December 2009; vol. 96

[145] COPLEND.W-C, WACHSMAN.J, JOHNSON.F-M, PENTA.J-S

Mitochondrial DNA Alterations in Cancer
Cancer Investigation, 2002 ; 20(4): Pages 557-569

[146]ASSOCIATION CANADIENNE DU CANCER COLORECTAL

Vous et le cancer colorectal : un guide pour les personnes vivant avec le cancer colorectal
Edition 2008 ; 64 : pages 14-15

[147]LEFEBURE.B, CHARBONNIER.F, DI FIOR.F, TUECH.J-J, TOUGERON.D, SABOURIN.J-C, et al

Rôle pronostique de l'ADN mutant circulant dans le plasma des patients pris en charge pour cancer colorectal métastatique
Gastroenterol Clin Biol, 2009,33

[148]LUBIN.R

Anticorps sériques anti-P53 : un nouveau marqueur tumoral
Immunoanal Biol Spéc 1998 ; 13 :127-135-ELSEVIER, Paris

[149]DESGRANDCHAMPS.F, SOUSSI.T

Sérologie p53 dans les tumeurs de vessie
Sep 2001 ; 6(1a) : 11-99

[150]HAMMEL.P, SOUSSI.T

Le dosage sérique de l'anticorps anti-p53 : application au cancer colorectal
Rev Méd Interne, 2000 ; 21 : 167-73

[151]PORTEFAIX.J-M, FANUTTI.F, GRANIER.C, CEAPEZ.E PERHAM.R, GRENIER.J, PAU.B, DEL RIO.M

Detection of anti-p53 antibodies by ELISA using p53 synthetic or phage-displayed peptides
Journal of Immunological Methods, 2002; 259: 65-75

[152]MARGNIEZ.F

La technique ELISA
Biotechnologies, Avril 2008

[153]CASTEL.G, HEYD.B

Le phage display : Une nouvelle arme pour la recherche virologique.
Virologie 2009, 13 (2) : 93-102

**[154] JING.WU, TIAN.QUI, PENGTAO.PAN, DEHAI.YU, ZHIGANG.JU,
XUEWER.QU, XIANG.GAO**

Detection of serum anti-p53 antibodies from patients with colorectal cancer in china using a combination of p53- and phage-ELISA: correlation to technical paramétre
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2011; 12: 292-2924

[155]ECHE.N

Marqueurs des cancers digestifs : colon-rectum, pancréas, foie
Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2004 ; 19 : 279–285

[156]GAUCHEZ.A-S, BRANDI.F-X

Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colorectal
Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2005 ; 29 (2)

[157]RIEDINGER.J-M

Intérêt des marqueurs tumoraux : quelles places pour l'ACE, et le CA15-3
Médecine Nucléaire, 2010 ; 34 : 44–51

**[158]ECHE.N, PICHON.M-F, QUILLIEN.V, GORY-DELABAERE.G, RIEDINGER.J-M,
BASUYAU.J-P, et al.**

Standards options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer
Bull Cancer, 2001; 88:1177-206

[159]BERNARDEAU-MOZER.M, CHAUSSADE.S

Place des marqueurs en cancérologie digestives
Paris, 2003

[160]DESBENE.C, GAILLARD.O

Caractéristiques immun analytiques de l'Antigène carcino-embryonnaire
Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2013; 28: 378-385

[161]BELLET.D, PECKING.A

Marqueurs tumoraux : utilisation clinique en 2008 et avancées récentes
Revue Francophone des Laboratoires, Février 2008, N°399

[162]BELLET.D

Du bon usage des marqueurs tumoraux : quand les demander et comment les interpréter
Les Entretiens de Bichat, 2013

[163]GAILLARD.O

Profils immunoanalytiques en biologie clinique : CA19-9
Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2001;16: 244-245

**[164]BELLET.D, MLIKA-CABANNE.N, BEDENNE.L, BRUN.B, DEMEAUX.J-L,
LORIMIER.G, et al**

Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux
ANAES, 1997

**[165]FABRE.E, SPANO.J-PH, ALTAN.D, BRAUD.A-CH, MITRY.E, PANIS.Y,
FAIVRE.J**

Les cancers du colon : mise au point
John Libbey Eurotext, 2000 ; 87 : 5-20

[166]CATHERINE.DO

Thèse doctorat en Biologie-Santé : Université Toulouse III Paul Sabatier : 2011

[167] Collège Français des pathologistes (CoPath)

Histoire naturelle du cancer
2011-2012

[168]Université Pierre et Marie Curie (Faculté de médecine)

Service d'anatomo-pathologie du CHU Pitié-Salpêtrière

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة الرباط

أطروحة رقم: 36/14

سنة: 2014

أطروحة سرطان القولون والمستقيم والفائدة السريية للمؤشرات الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : نجوى الكونوي

المزداد 22 مارس 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الرئيسية : سرطان القولون والمستقيم، العلاج المؤشرات المصلية، المؤشرات
الجزئية، التغير الإحيائي .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيده طلال

مشرفة

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة حمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: سيف الدين الكندري

أستاذ في علم الجراحة العامة

السيد: عبد القادر احرشيو

أستاذ في علم الجراحة العامة