



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 064/17

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL (A PROPOS DE 36 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/04/2017

PAR

Mr. BAHRI Mohamed Oussama
Né le 27 Octobre 1991 à Méknes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer colorectal - Profil épidémiologique - Profil anatomopathologique

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM..... Professeur de Chirurgie Générale	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN..... Professeur de Chirurgie Générale	JUGES
M. AMHAJJI LARBI..... Professeur de Traumatologie-orthopédie	
M. ZAINOUN BRAHIM..... Professeur agrégé de Radiologie	
M. SINAA MOHAMED..... Professeur assistant d'Anatomie pathologique	MEMBRE ASSOCIE

PLAN

I. Introduction :	8
II. Rappel anatomique du colon et rectum :	9
2-1 Le côlon :	9
2-1-1 Généralités :	9
2-1-2 La division anatomique du côlon :	9
2-1-3 Les dimension du côlon :	10
2-1-4 La configuration externe du côlon :	10
2-1-5 La morphologie de chaque portion du côlon :	10
2-1-6 La vascularisation du côlon :	12
2-1-7 L'innervation :	13
2-1-8 L'histologie :	13
2-2 Le rectum :	15
2-2-1 Généralités :	15
2-2-2 Le rectum pelvien (ampoule rectale) :	15
2-2-3 Le segment périnéal (canal anal) :	16
2-2-4 Les rapports du rectum et mésorectum :	17
2-2-5 La vascularisation du rectum :	18
2-2-6 L'innervation :	19
III. Profil Epidémiologique :	22
1. Fréquence	22
2. Distribution géographique	22
3. Age et Sexe	24
4. Détermination des groupes à risque	24
IV. Ethiopathogénie des cancers colorectaux : carcinogenèse et tumeurs à potentiel bénin :	29
1. Mécanisme de la cancérogénèse colorectale	29

2. Rôle de l'alimentation dans le cancer colorectal	47
3. Rôle des habitudes toxiques dans la cancérogenèse colorectale	74
4. Tumeurs colorectales bénignes a potentiel évolutif malin	77
5. La filiation adénome-cancer :	85
V. Anatomie pathologique :	88
5.1. Les adenocarcinomes:	88
5.2. Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH):	99
5.3. Les tumeurs carcinoïdes :	102
5.4. Les melanomes malins :	103
5.5. Les sarcomes colorectaux :	105
VI. Pronostic et survie :	107
VII. Matériels et méthodes	110
VIII. Résultats	115
IX. Discussion	130
X. Conclusion	143
XI. Résumés	145
XII. Bibliographique	149

LISTE DES ABREVIATIONS

21 -kDa	: laminin-2-binding protein
AAPC	: Adenomatous polyposis coli gene
AB	: ACIDE BILIAIRES
ADK	: ADENOCARCINOME
ADN	: L'acide désoxyribonucléique
AGCC	: ACIDE GRAS A CHAINE COURTE
AGMI	: ACIDE GRAS MOINS SATURES
AGPI	: ACIDE GRAS POLY INSATURES
AGS	: ACIDE GRAS SATURES
AH	: AMINES HETEROCYVLIQUES
APC	: Adenomatous polyposis coli
BAX	: BCL 2 ASSOCIATED PROTEIN
BER	: BASE excision repair
BUB 1	: budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog
c- JUN	:oncogene
CES	: centre d'examen de santé
c-FOS	: oncogene
CGH	: HYBRIDATION GENOMIQUE COMPARATIVE
CHRPE	: hypertrophie de l'épithelium pigmentaire rétinien
CIMP	:CPG island methylator phenotype
CIN	: CHROMOSOME 21 MAL INSTABILITY
CPG	: cytosine-phosphate-guanine
CSK3 BETA	: glucogene synthetase kinase 3B
DDC	: Digestive Disease Center
DPC4	: deleted in pancreatic carcinoma, locus 4
EXO1	: Exonuclease 1
GAP	: GTP ase activating factor
GDP	: guanosine di phosphate
GEF	:guanosine nucleotide exchange factors
GTP	: guanosine triphosphate
HDAC	: histone binding protein
HMLH1	: mult homolog humain 1
HMSH2	: muts homolog humain 2
HMSH6	: muts homolog humain 6
HNPCC	: HEREDITARY POLYPOSIS COLORECTAL CANCER
HPMS1	: post meiotc segregation increased 1

HPMS2	: post meiotic segregation increased2
H-RAS	: Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
IGF	: insulin growth factor
IGF2R	: insulin-like growth factor 2 receptor
K-RAS	: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LFF	: facteur de transcription
LMNH	: lymphomes malins non hodgkiniens
MAGE	: Melanoma AntiGEN
MAP-KINASE	: mitogene activated protein kinase
MARD	: Migraine Anxiety Related Dizziness
MBD	: methyl binding protein
MED1	: Mediator Complex Subunit 1
MLH3	: DNA mismatch repair protein
MMAC1	: Mutated in Multiple Advanced Cancers 1
MMR	: mis match repair
MSI	: MICROSATELLITE INSTABILITY
MST2	: serine/threonine protein kinases 2
MYH	: myosin heavy polypeptide
P35	: tumor suppressor protein
PAF	: POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE
PI3K	: PHOSPHOTIDYL INOSITOL 3 KINASE
PMS1	: protein homolog 1
PMS2	: protein homolog 2
PTEN	: Phosphatase And Tensin Homolog
RER	: REPLICATIVE ERROR
SAMD2	: Mothers against decapentaplegic homolog
SINE	: System For Integrated Noise Exposures
SMAD4	: Mothers against decapentaplegic homolog 4
STK15	: serine/threonine kinase15
TCF	: Ternary Complex Factor
TGF beta	: transforming growth factor beta
TGF- β	: Transforming growth factor- β TGF- β
VEGF	: Vascular endothelial growth factor-A
WNT	: widely conserved family

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : aspect histologique de la paroi colique

Figure 2 : Illustration du Mésorectum

Figure 3 : aspect anatomique du côlon et rectum

Figure 4 : vascularisation et innervation du colon et rectum

Figure 5 : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques

Figure 6 : Aspects microscopiques des adénocarcinomes du colon

Figure 7 : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse

figure 8 : répartition en fonction de la tranche d'âge

Figure 9 : répartition en fonction du sexe

Figure 10 : répartition des patients entre milieu rural et urbain

Figure 11 : répartition selon la localisation

Figure 12 : cancer du rectum pièce opératoire

Figure 13 : macroscopie : cancer du côlon (***) avec présence de quelques polypes (flèche)

Figure 14 : ADK colique

Figure 15 : ADK colique

Figure 16 : Adénocarcinome colique (faible grossissement)

Figure 17 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen)

Figure 18 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen)

Figure 19 : Adénocarcinome colique infiltrant (grossissement moyen)

Figure 20 : répartition selon le stade

Figure 21 : répartition selon les embolies vasculaire

Figure 22 : répartition selon l'engainement perinerveux

Figure 23 : répartition selon les limites d'exérèse

Figure 24 : incidence selon l'âge au diagnostic

Figure 25 : la correspondance entre la classification de dukes et la classification TNM

Figure 26 : les stades de différenciation des adénocarcinomes Colorectaux

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Incidence cumulée du cancer colorectal dans Différentes régions du monde.

Tableau 2 : incidence du cancer colorectal / 100 000 habitants Aux USA 1996-2000

Tableau 3 : comparaison des différents types histologiques

1- INTRODUCTION :

Le cancer colorectal est, par sa fréquence et par sa gravité, un problème important de santé publique dans les pays développés à population vieillissante. Près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année. Le cancer colorectal occupe le second rang des affections malignes en terme d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). En France, le cancer colorectal est le premier cancer chez les deux sexes confondus. Le cancer colorectal est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon. Il est surtout rare en Afrique noire.

Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques et dans le domaine de la thérapeutique, le pronostic du cancer colorectal demeure grave avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus ne dépassant pas les 50% dans les pays occidentaux. Car, le diagnostic est souvent fait tardivement. La plupart des cancers colorectaux apparaissent après l'âge de 60 ans. Sauf pour les sujets présentant une prédisposition génétique. Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas.

Les cancers colorectaux sont représentés dans l'immense majorité des cas par des adénocarcinomes.

Beaucoup plus rarement, on observe d'autres variétés histologiques tels que les LMNH, les tumeurs carcinoïdes.

Les cancers colorectaux se développent le plus souvent sur des adénomes préexistants dont environ 50% ont une morphologie polypoïde et 50 % une morphologie non polypoïde, après une période de latence de plusieurs années, ce qui le rend accessible au dépistage et la prévention secondaire.

L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié à ce jour dans l'étiologie du cancer colorectal. Divers facteurs alimentaires favorisant et divers facteurs de protection ont été identifiés au cours des études de cohortes et d'études cas témoins.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces.

2- RAPPELS ANATOMIQUES

2-1 LE CÔLON :

2-1-1 Généralités :

Le côlon fait suite à l'intestin grêle au niveau de la valvule iléocœcale et se termine au niveau de la jonction rectosigmoïdienne. Il se distingue des anses grêles par son calibre, sa fixité partielle, et sa situation en cadre autour de l'étage sous méso colique. Seul le transverse et le sigmoïde sont mobiles dans la cavité péritonéale. Les côlons ascendant et descendant, sont fixes, plaqués au plan postérieur par le fascia de Toldt.

2-1-2 La division anatomique du côlon : Le côlon comprend deux portions :

A- Le côlon droit :

Irrigué par les vaisseaux mésentériques supérieurs. Il comprend le cæcum ; le côlon ascendant ; l'angle colique droit, et la partie droite du côlon transverse.

B- Le côlon gauche :

Irrigué par les vaisseaux mésentériques inférieurs. Il comprend la partie gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque et le côlon sigmoïde.

2-1-3 Les dimension du côlon :

- La longueur du côlon varie de 1,45 m à 1,65 m selon la taille de l'individu.
- Le calibre du côlon diminue progressivement du cæcum (8,5 cm de diamètre)

au sigmoïde (2,5 cm).

2-1-4 La configuration externe du côlon :

A- Les bandelettes (Ténia coli) :

La couche musculaire externe longitudinale forme 3 bandelettes musculaires séparées qui convergent toutes vers la base de l'appendice. L'une antérieur large, l'autre postéro externe ou omentale, de largeur moyenne, Enfin, la dernière postéro interne ou méso colique.

B- Les haustrations :

Le côlon apparait divisé en segments successifs par des incisures circulaires, profondes mais incomplètes, les haustrations. Elles sont volumineuses et longues au niveau du côlon droit, bien marquées au niveau du côlon transverse, elles peuvent s'estomper ou disparaître au niveau du côlon gauche et le sigmoïde.

C- Les appendices épiploïques :

Houpes graisseuses implantées le long des bandelettes, plus développés sur le côlon gauche.

D- Les diverticules :

Siègent le plus souvent sur le côlon pelvien, de préférence à l'intérieur de l'appendice épiploïque.

2-1-5 La morphologie de chaque portion du côlon :

A- La valvule iléo-cæcale :

Elle fonctionne comme un sphincter, bien que la musculature à ce niveau ne comporte aucun épaissement visible. Son orifice dans le cæcum comporte 2 lèvres, supérieure et inférieure, formant des replis.

B- Le cæcum :

Est situé habituellement dans la fosse iliaque droite, mesurant 8 à 10 cm de hauteur et 6 à 7 cm de largeur. Il présente 2 orifices internes : orifice iléocæcal et orifice appendiculaire situé 3 cm plus bas parfois limité par un repli muqueux (valvule de Gerlach).

C- L'appendice vermiculaire :

Diverticule creux implanté sur la face interne du cæcum au point de convergence des 3 bandelettes. Sa longueur moyenne de 8 à 10 cm, et 5 cm de calibre.

D- Le côlon ascendant :

Mesure de 12 à 15 cm de long. Son calibre est de 6 cm, il diminue de bas en haut. Le côlon ascendant et son méso sont accolés au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire du fascia de Toldt droit.

E- L'angle colique droit :

Unit le colon unit le colon ascendant et le transverse ascendant et le transverse par un angle très aigu qui regarde en bas, en avant et en dedans.

F- Le côlon transverse :

Il s'étend de l'angle colique droit à l'angle colique gauche. Le mésotransverse barre transversalement le cadre péritonéal qu'il divise en 2 étage : sus et sous mésocolique.

G- L'angle colique gauche :

Plus haut et plus profond que l'angle colique droit, sous le diaphragme auquel il est fixé.

H- Le côlon descendant :

De calibre moyen de 4 à 5 cm décroissant progressivement de haut en bas. Rectiligne et vertical, plaqué contre la paroi lombaire.

Accolé au péritoine pariétal postérieur par le fascia de Toldt gauche.

I- Le côlon sigmoïde :

Partie terminale et mobile du côlon, intercalée entre le côlon iliaque et le rectum. Il mesure de 3 à 5 cm de diamètre. Sa longueur est très variable, de 30 à 50 cm, son trajet décrit une courbe rappelant la lettre sigma d'où son nom. Libre, relié à la paroi postérieure par le méso sigmoïde.

2-1-6 La vascularisation du côlon :

A- La vascularisation artérielle :

Elle est assurée pour le côlon droit par l'artère mésentérique supérieure, pour le côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure, branches de l'aorte abdominale. Leur collatérales forment une arcade anastomotique le long du bord mésentérique du côlon. L'anastomose entre la colique moyenne (branche de la mésentérique supérieure) et la colique gauche (branche de la mésentérique inférieure) forme l'arcade de Riolan.

B- La vascularisation veineuse :

Les veines suivent les artères, une par artère, elles sont tributaires du système porte.

La veine colique supérieure droite s'unit avec la veine gastroépiploïque droite pour former le tronc gastro-colique de Henlé qui se jette dans la mésentérique supérieure en avant de D3

C- La vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques coliques suivent les pédicules artérioveineux. Ils sont drainés dans 5 groupes ganglionnaires successifs :

- Le groupe épocolique au contact de la paroi intestinale;
- Le groupe paracolique le long de l'arcade anastomotique ;
- Le groupe intermédiaire le long des vaisseaux coliques principaux ;
- Le groupe central, péri-aortico-cave, à l'origine des artères mésentériques.

2-1-7 L'innervation :

L'innervation dépend du système nerveux autonome (fibres sympathiques et parasympathiques du nerf pneumogastrique). Elle se fait à partir :

- Du plexus mésentérique cranial (supérieur) destiné à l'innervation du côlon droit, situé autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

- Plexus mésentérique inférieur destiné à l'innervation du côlon gauche. Situé autour de l'artère mésentérique inférieure.

Entre les 2 plexus, se situe un riche réseau anastomotique : le plexus inter-mésentérique.

Toutes ces fibres nerveuses aboutissent au niveau de la paroi colique au plexus d'Auerbach et Meissner.

2-1-8 L'histologie :

La paroi du côlon comprend 4 couches ;

- La séreuse qui constitue le péritoine viscéral.

- La musculuse à deux couches, une couche longitudinale externe (tenia coli), et une couche circulaire interne. Entre les deux couches se situe le plexus d'Auerbach.

- La sous-muqueuse riche en plexus sanguins et lymphatiques, et en cellules lymphocytaires, plasmocytaires, macrophages, éosinophiles. Elle contient le plexus de Meissner.

- La muqueuse est séparée de la précédente par la muscularis mucosae. Sa surface est lisse, sans villosités, marquée seulement par les orifices des glandes de Lieberkühn. L'épithélium de surface et des cryptes est formé par une couche unicellulaire formée d'une part d'entérocytes, d'autre part de cellules caliciformes à mucus et également des cellules endocrines.

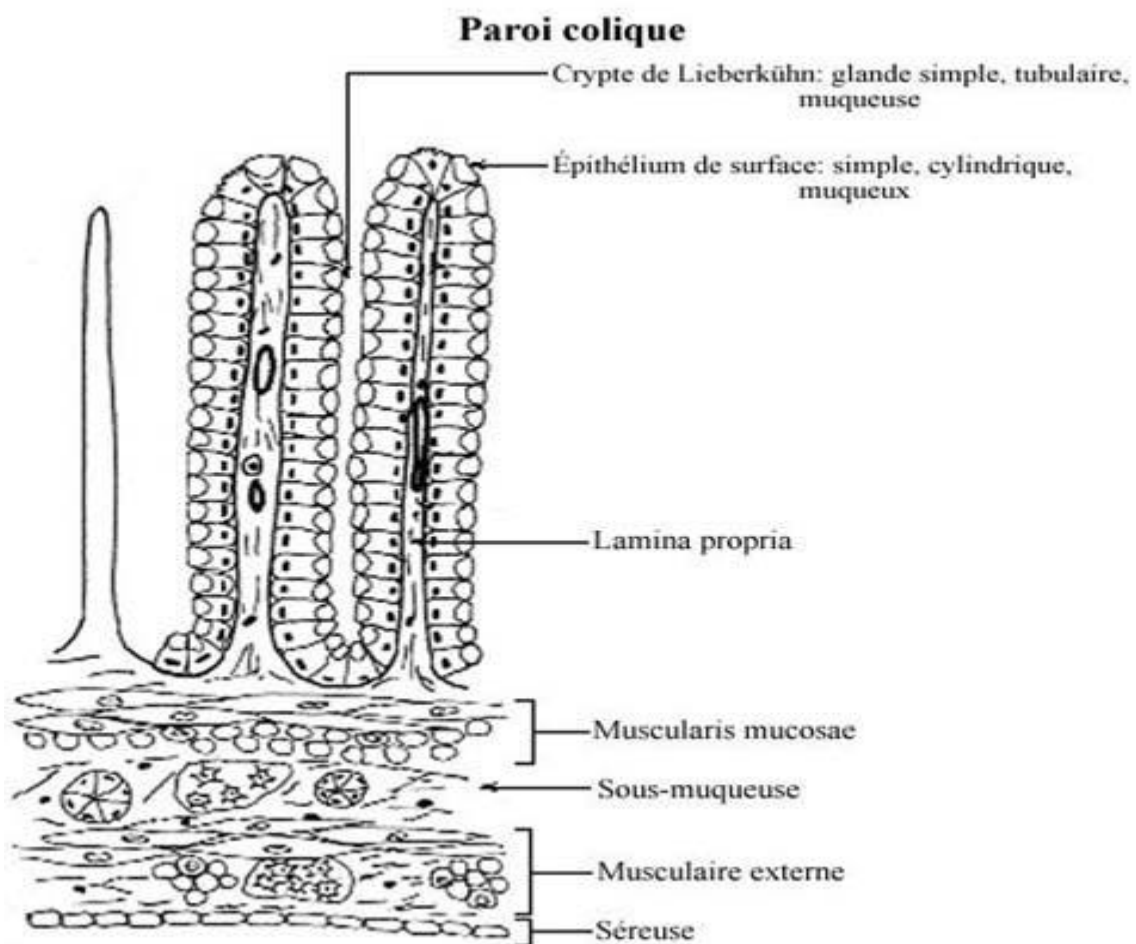


Figure 1 : aspect histologique de la paroi colique

2-2 LE RECTUM :

2-2-1 Généralités :

Le rectum est la partie terminale du tube digestif, il s'étend depuis le côlon sigmoïde auquel il fait suite niveau de la 3ème vertèbre sacrée jusqu' à l'orifice anal. Il comprend 2 segments bien distincts tant du point de vue morphologique que topographique :

- Un segment pelvien ou ampoule rectale : réservoir contractile situé dans la cavité sacro coccygienne.
- Un segment périnéal ou canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe.

2-2-2 Le rectum pelvien (ampoule rectale):

2-1-1 La disposition topographique de l'ampoule rectale :

Située au dessus du plancher pelvien. C'est un segment qui s'étend depuis la 3ème vertèbre sacrée qui correspond au point où les artères hémorroïdales supérieures abordent le rectum. La limite inférieure du rectum pelvien correspond au point où le rectum traverse le releveur de l'anus en décrivant un coude à concavité postérieure pour devenir un canal anal. L'ampoule rectale se moule dans la concavité sacrée.

2-1-2 Les dimensions de l'ampoule rectale :

L'ampoule rectale est longue de 12 à 14 cm, son diamètre est d'environ 6 cm dans le sens transversal et 2 cm dans le sens antéropostérieur.

2-1-3 La configuration externe de l'ampoule rectale :

L'ampoule rectale est un segment dilaté du tube digestif, qui s'élargit progressivement à partir de la jonction rectosigmoïdienne, puis se rétrécit progressivement avant la traversée du releveur de l'anus.

2-1-4 La configuration interne de l'ampoule rectale :

Elle est étudiée surtout par l'endoscopie. Sa muqueuse apparaît lisse de coloration rosée, elle présente une série de plis longitudinaux qui s'effacent lors de l'insufflation, une série de plis transversaux formant les 3 valvules rectales (valvules de Houston).

2-2-3 Le segment périnéal (canal anal) :

Situé à la partie médiane du périnée postérieur, au dessous du plancher des releveurs de l'anus entre les 2 fosses ischio-rectales. Le canal anal s'étend sur un court trajet depuis le diaphragme pelvien des releveurs de l'anus en haut jusqu'à l'orifice anal en bas. Le canal anal à une forme cylindrique, long seulement de 3 cm. Il a un calibre extérieur de 2 à 3 cm. Sa cavité est normalement virtuelle au repos.

La configuration interne du canal anal peut être facilement étudiée par anoscopie. Elle varie selon le niveau considéré :

- A sa partie inférieure, le canal anal s'ouvre par l'anus situé approximativement au centre du périnée postérieur. De forme circulaire lorsqu'il est dilaté. Il revêt au repos l'aspect d'une fente antéropostérieure vers laquelle divergent de nombreux plis : les plis radiés de l'anus.
- Plus haut, le revêtement du canal anal est constitué d'un épithélium dermo-papillaire lisse non kératinisant : c'est la muqueuse d'Hermann, limitée en haut par la ligne pectinée d'aspect festonné, formée par le bord inférieur des valvules semi-lunaires.
- Encore plus haut, la paroi interne du canal anal est tapissée par une muqueuse de type rectal présentant une série de plis verticaux : colonnes de Morgagni qui s'unissent entre elles en bas pour former des replis à concavité supérieure : valvules semi-lunaires.

2-2-4 Les rapports du rectum et mésorectum :

En avant, la partie haute du rectum est péritonisée sur 7 cm environ : c'est le cul de sac de Douglas. Par l'intermédiaire de ce repli, le rectum entre en rapport avec la vessie chez l'homme, l'utérus et les ovaires chez la femme, ainsi que les éléments digestifs intra péritonéaux. Plus bas, se trouvent chez l'homme les vésicules séminales et la prostate qui sont séparées de la face antérieure du rectum par l'aponévrose de Denonvilliers ; chez la femme, la cloison recto vaginale est mince est fragile, expliquant l'envahissement fréquent de la filière génitale en cas de tumeur évoluée et de siège antérieur.

En arrière et latéralement, le rectum est entouré par le mésorectum. Entité anatomique et embryologique, il est constitué du tissu cellulograisieux qui entoure les faces latérales et postérieures du rectum sous péritonéal. Il contient les vaisseaux, les nerfs et le lymphatique péri rectal. Il est circonscrit par un feuillet : le fascia recti. Il est parfaitement bien individualisé en arrière où il existe un espace de clivage avasculaire entre le méso rectum et l'aponévrose pré sacrée, jusqu'au plancher des releveurs. Latéralement, ce fascia sépare le méso rectum des parois pelviennes où cheminent les vaisseaux et les plexus autonomes assurant les fonctions sexuelles et urinaires.

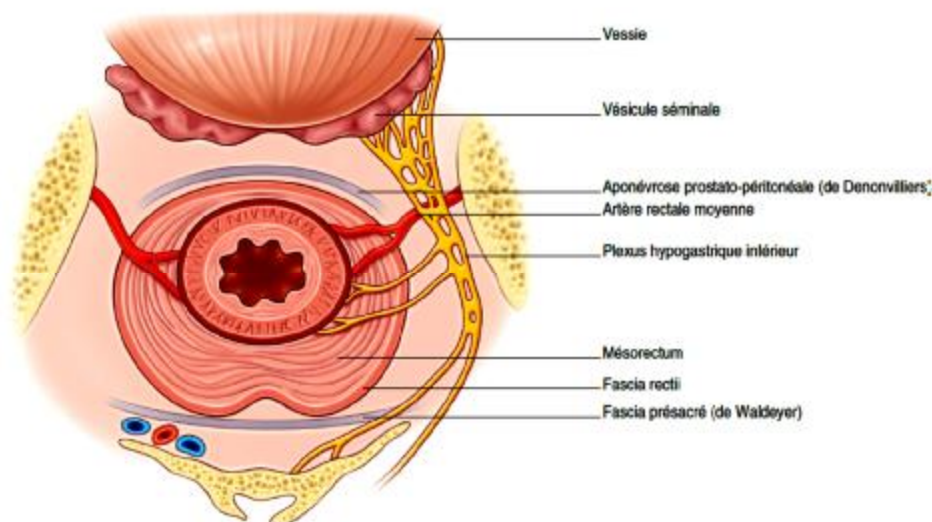


Figure 2 : Illustration du Mésorectum

2-2-5 La vascularisation du rectum :

A- La vascularisation artérielle : elle est assurée par :

- L'artère hémorroïdale supérieure, branche de l'artère mésentérique inférieure, elle vascularise la partie supérieure de l'ampoule rectale.

- L'artère hémorroïdale moyenne, issue de l'artère hypogastrique, elle vascularise la partie latérale de l'ampoule rectale.

- L'artère hémorroïdale inférieure provient de l'artère honteuse interne, elle vascularise le sphincter externe et le canal anal.

B- La vascularisation veineuse :

-La veine hémorroïdale supérieure draine la partie supérieure de l'ampoule rectale, elle se jette de la veine mésentérique inférieure, elle a donc un drainage portal.

- Les veines hémorroïdaires moyenne et inférieure drainent le canal anal, elles rejoignent latéralement les veines hypogastriques, elles ont donc un drainage cave inférieur.

En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave inférieur, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires.

C- La vascularisation lymphatique :

Le drainage lymphatique des 2/3 supérieures du rectum se fait surtout vers le pédicule hémorroïdal supérieur puis vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage. Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située au dessous de la ligne pectinée, se fait dans 3 directions :

- Vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur ;

- Latéralement, dans le système hémorroïdal moyen, rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions pré sacrés en dessous des iliaques communes.

- Vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds.

2-2-6 L'innervation :

L'innervation du sphincter anal est sous le contrôle du système nerveux sympathique et parasympathique hypogastrique qui est commun au rectum, à la vessie et les organes sexuels et dont les nerfs accompagnent les vaisseaux hémorroïdaux supérieurs et moyens et cheminent dans les lames sacro-recto-génito-pubiennes.

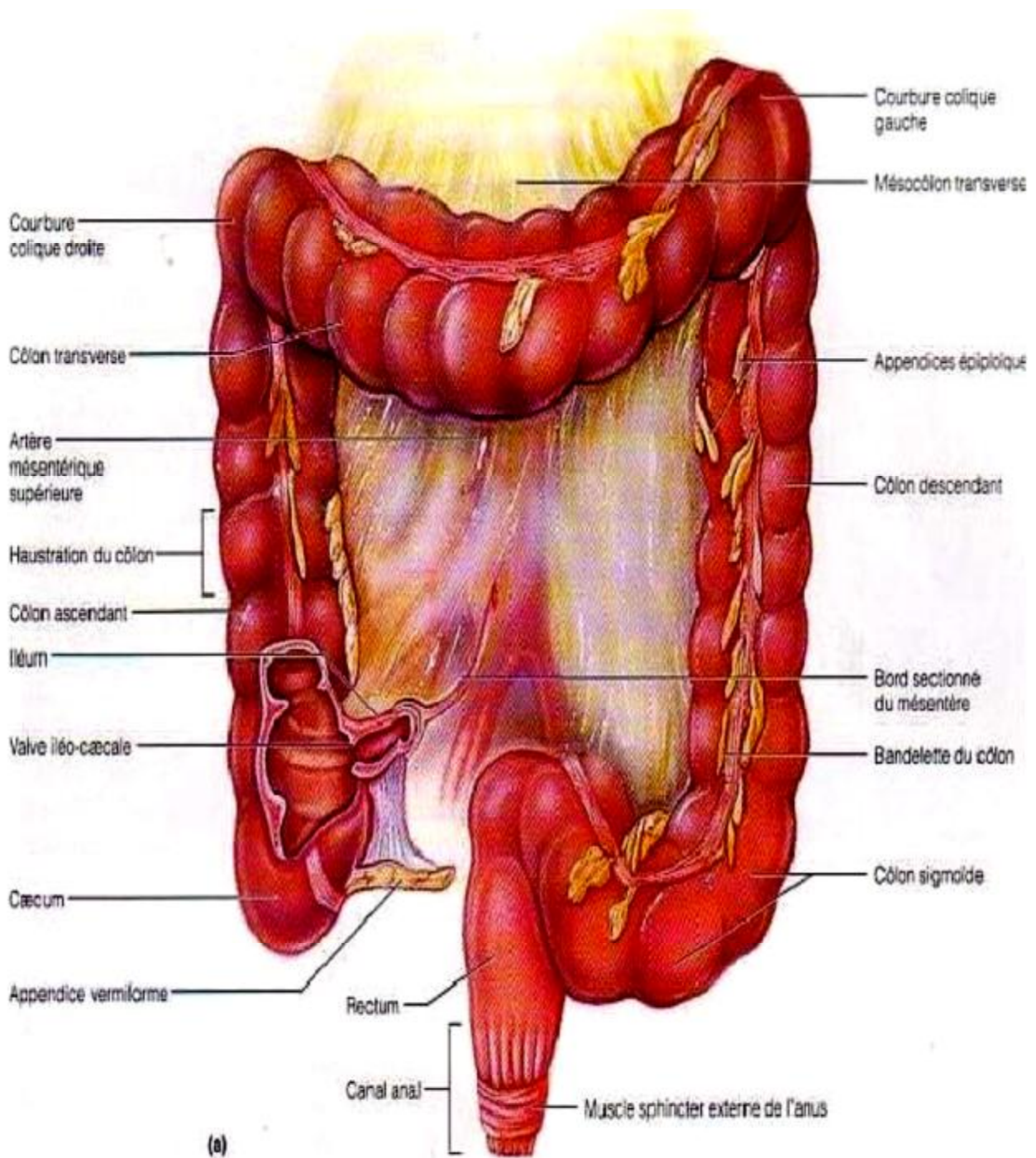


Figure 3 : aspect anatomique du côlon et rectum

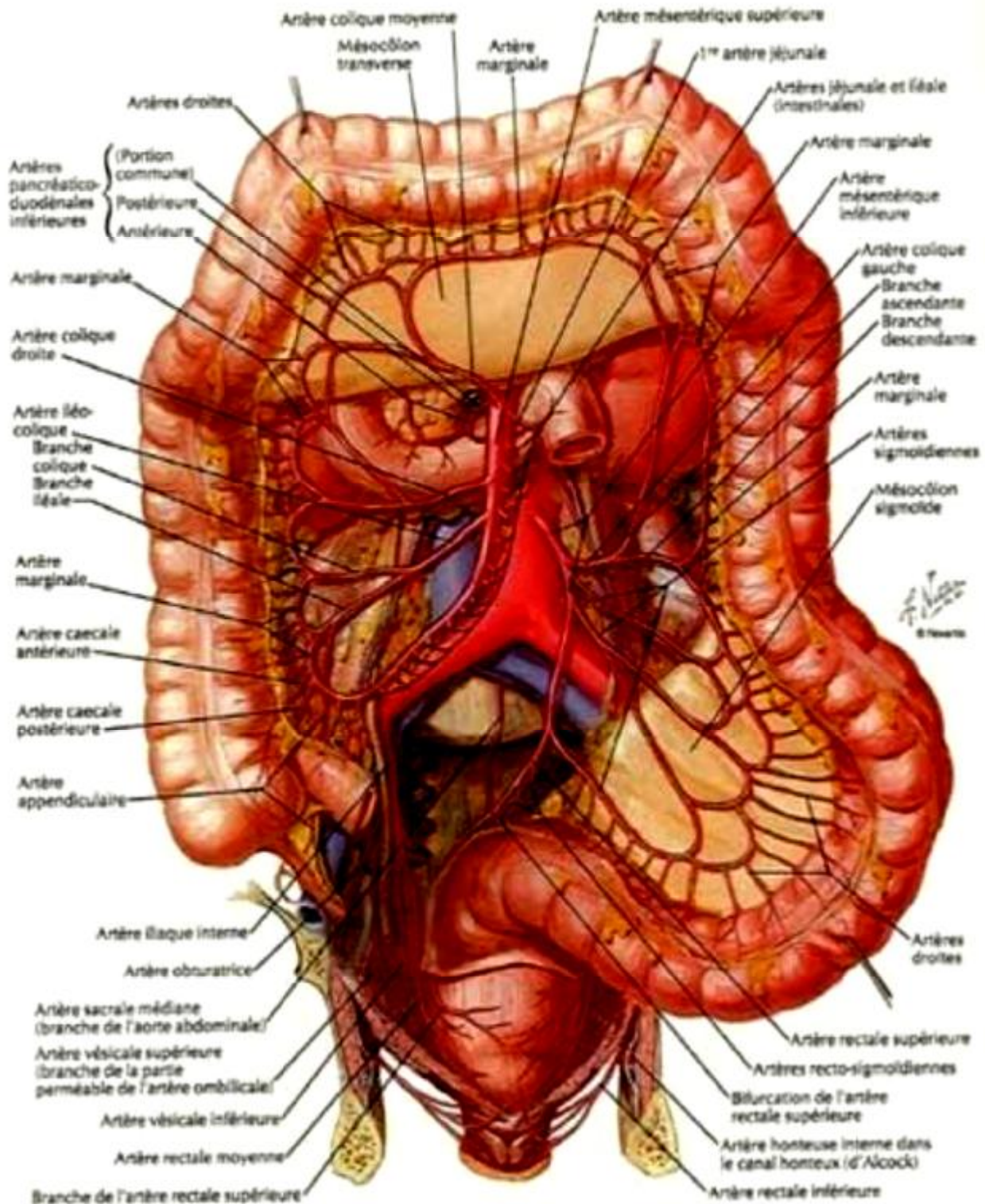


Figure 4 : vascularisation et innervation du colon et rectum

3- ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES CANCERS COLORECTAUX :

3-1 Fréquence des cancers colorectaux :

Le cancer colorectal occupe le second rang en termes d'incidence dans les pays développés. Il représente la quatrième cause de décès par cancer. On estime à 1227 000 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal diagnostiqués dans le monde chaque année et à 528 000 le nombre de décès attribué à cette pathologie chaque année [1]. Selon le registre et cancer de Batna(2) et ALGER, pour l'année 2004(3), le cancer colorectal se situe à la seconde position chez les deux sexes, après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Les cancers coliques représentent à eux seules 2/3 des cancers colorectaux.

3-2 Distribution géographique :

Grâce au développement des registres de cancers à travers le monde, et au développement des méthodes d'épidémiologie descriptive, il est devenu possible de comparer des données d'incidence entre de nombreux pays. Il existe de très fortes variations d'incidence du cancer colorectal entre les différentes régions du monde. L'incidence des cancers colorectaux est la plus élevée (30 à 50/100.000) pour les deux sexes, dans les régions d'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), Australie, Nouvelle Zélande et plus récemment au Japon. L'incidence la plus faible se rencontre en Asie dans des pays comme l'Inde et la Thaïlande, en Amérique du Sud, en Afrique (< 10/100000) [4]. Les pays d'Europe se situent à un niveau de risque intermédiaire (15-40/100.000) [5]. Les incidences les plus élevées se rencontrent au Luxembourg, en Irlande et au Danemark, et les plus basses dans les pays du sud comme la Grèce, L'Espagne, le Portugal et les pays de l'Europe de l'est [6].

Dans les pays où le risque est élevé, l'incidence peut varier entre différentes régions et différentes communautés, par exemple, l'incidence très élevée en Nouvelle Zélande ne concerne que la population non Maori. À l'Etats-Unis le risque est plus élevé chez les femmes noires que chez les femmes blanches(7)

Les variations géographiques d'incidence du cancer colorectal peuvent être expliquées par des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement. Deux types d'observations plaident en faveur de l'intervention des facteurs environnementaux en particuliers alimentaires dans la survenue des cancers colorectaux. La première observation concerne l'incidence très basse des cancers colorectaux dans certaines communautés au régime alimentaire très particuliers comme les Mormons aux États- Unis. La deuxième observation concerne les sujets migrants d'un pays à risque faible vers un pays à risque élevé, ces derniers acquièrent le risque du pays d'accueil dès la deuxième génération. C'est ainsi que l'incidence du cancer colorectal chez les Japonais de l'île d'Hawaï s'est considérablement accrue par rapport à l'incidence du pays d'origine. Pour les Japonais de l'île d'Hawaï une seule génération a suffi pour que le taux de cancer colique atteigne celui des Caucasiens. En fait sur cette île, les hommes Japonais ont maintenant un taux plus élevé de cancers colorectaux que les hommes caucasiens(8). Ces observations ont poussé certains auteurs à évoquer une susceptibilité génétique particulière des Japonais aux facteurs alimentaires. Les variations géographiques d'incidence sont surtout marquées pour le cancer du côlon, l'incidence du cancer du rectum est moins contrastée, en effet le risque du cancer du rectum dans les pays de l'Amérique du Nord est partagé par certains pays d'Europe du Nord Comme le Danemark, Angleterre, Ecosse. Certains pays de l'Europe de l'Est comme la Tchéquie, la Slovaquie, la Hongrie. Certaines provinces du nord de l'Italie (Trieste) et la région est de la France (Côte d'Or, Bas Rhin).

3-3 L'âge et le sexe :

Le cancer du colorectal est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6 %(9). L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme (10).

On note une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme, secondaire à une fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde.

3-4 Détermination des groupes à risque :

Dans la population générale on identifie trois niveaux de risque :

3-4-1 les sujets à risque moyen :

Ce sont des sujets appartenant à la population générale sans antécédents de cancers colorectaux ou d'autres cancers favorisant dont l'âge est supérieur à 50 ans.

3-4-2 Les sujets à risque élevé :

3-4-2-1 Parents au premier degré des sujets atteints d'un cancer colorectal :

Parmi les sujets à risque élevé, le groupe le plus important numériquement est celui des apparentés au premier degré (père, mère, sœurs, frères, enfants) des sujets atteints d'un cancer colorectal. Cet antécédent est retrouvé chez 15 % à 20 % des sujets atteints d'un cancer colorectal contre 7 % à 10 % chez les témoins dans la plupart des études(11).

Le risque est d'autant plus élevé que le parent porteur du cancer colorectal était plus jeune au moment du diagnostic. Le risque dépend également du nombre d'apparentés atteints.

3-4-2-2 Sujets aux antécédents familiaux d'adénome colorectal :

Le risque de cancer colorectal en cas d'antécédents familiaux d'adénome, et notamment d'adénomes à risque de transformation maligne, est moins étayé dans la littérature que ne l'est le risque associé aux antécédents familiaux de cancer. Dans une étude française récente (12), une coloscopie était proposée de façon prospective aux apparentés au premier degré de patients chez qui un gros adénome venait d'être détecté par rapport à une population de témoins, le risque de cancer et de gros adénomes était de 2,3 chez les apparentés au premier degré de sujet atteints d'adénomes de plus de 1 cm. Il n'était pas augmenté chez les apparentés de sujets atteints de petits adénomes. Cette étude et d'autres soulignent que les apparentés du premier degré de patients atteints d'adénome à risque de transformation maligne doivent bénéficier de la même prise en charge que les apparentés au premier degré de patients atteints d'un cancer colorectal.

3-4-2-3 Sujets aux antécédents personnels de tumeurs colorectales :

Chez les sujets atteints d'adénomes colorectaux, le risque de cancer colorectal dépend des caractéristiques des adénomes découverts initialement. Le risque de cancer colorectal a été mesuré dans une cohorte de 1618 sujets suivis jusqu'à 30 ans après l'exérèse de l'adénome rectal(13). Le risque de cancer colorectal est élevé, multiplié par 3,6 chez les sujets atteints d'adénome avec structures villosités ou de plus de 1 cm de diamètre, et multiplié par 6,6 si ces adénomes sont multiples. Par contre chez les sujets atteints de un ou plusieurs adénomes de moins de 1 cm de diamètre, le risque de cancer colorectal ne diffère pas significativement de celui de la population générale, il est de 0,5. Les sujets traités pour un cancer colorectal constituent également un groupe à risque élevé de cancer colorectal métachrone.

3-4-2-4 Sujets aux antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin:

1 % à 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux observés dans la population générale, compliquent une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn). Le cancer colorectal survient 15 ans à 20 ans plus tôt que le cancer sporadique.

*3-4-2-4-1 La rectocolite hémorragique :

Le risque élevé de cancer colorectal dans la rectocolite hémorragique est connu depuis longtemps. Il est diversement estimé selon les études. Cela tient au fait qu'il est lié à l'étendue de la rectocolite hémorragique, son ancienneté et l'âge au moment du diagnostic. Après 7 à 10 années d'évolution, le risque de cancer colorectal augmente de 0,5% à 1% chaque année (14). Après 35 ans d'évolution, le taux cumulé de risque de cancer se situe entre 21% et 33% selon les études. Il atteint de 40 à 43% si la pancolite a été diagnostiquée avant l'âge de 15 ans. Dans une étude de cohorte(15), le risque de cancer colorectal était multiplié par 14,8 en cas de pancolite, par 2,8 en cas de colite limitée au côlon gauche et n'était pas augmenté dans les formes rectales.

*3-4-2-4-2 La maladie de Crohn :

Le risque de cancer colorectal chez les patients atteints de maladie de Crohn a longtemps été considéré comme nettement inférieur à celui rencontré dans la rectocolite hémorragique. Comme pour la rectocolite hémorragique, la durée d'évolution de la maladie de Crohn, son étendue colique et l'absence de résection colique, interviennent de manière significative dans la survenue du cancer colorectal. Un antécédent familial de cancer colorectal augmente également le risque de survenue d'un cancer colorectal au cours de la maladie de Crohn.

3-4-3 Sujets à risque très élevé :

Si la plupart des cancers colorectaux sont sporadiques, environ 2 % à 5 % d'entre eux surviennent dans le cadre d'une prédisposition génétique majeure. Il s'agit de maladies héréditaires dont la transmission est autosomique dominante, à forte pénétrance et à expressivité variable. Actuellement deux maladies associées aux gènes majeurs de susceptibilité au cancer colorectal ont été identifiées :

3-4-3-1 La polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Cette maladie est caractérisée par le développement surtout après la puberté de plusieurs centaines de polypes adénomateux tapissant la muqueuse intestinale. Elle est associée à un risque accru de tumeurs du duodénum, de l'ampoule de Vater mais également de tumeurs du jéjunum et de l'iléon ainsi que plus exceptionnellement d'hépatoblastome et de cancer de la thyroïde. La présence de polypes fundiques est fréquente. Il s'agit de polypes glandulo-kystiques qui classiquement ne dégénèrent pas. Des tumeurs desmoïdes surviennent chez environ 15% des malades. La PAF est souvent associée à une hyperplasie de l'épithélium pigmenté de la rétine.

La polypose atténuée est caractérisée par un moindre nombre d'adénome, en règle inférieur à 100 et un âge de diagnostic plus tardif et un risque de transformation maligne différé d'autant. La PAF est un syndrome autosomique dominant mais dans 20 à 30% des cas, cette affection survient de novo (nouvelle mutation).

Ce syndrome est observé chez 1/8300 à 1/ 14025 naissances vivantes(16).

Le risque de cancer colique est proche de 100% à l'âge de 50 ans pour les sujets non pris en charge.

L'âge moyen du cancer est 39 ans(16). Ce syndrome représente moins de 1% de l'ensemble des cancers coliques(16).

3-4-3-2 hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC): lynch

Il représente la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires. Il est dû dans 70% des cas à des mutations constitutionnelles d'un gène appartenant à la famille MMR. Ces gènes codant pour des protéines assurant la réparation de l'ADN. Les cellules tumorales présentent alors un phénotype particulier appelé micro satellite instability (MSI) détecté par génotypage de l'ADN tumoral. Les patients porteurs d'une altération d'un gène MMR ont un risque élevé de développer des cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'intestin grêle de l'urothélium (spectre tumoral étroit), et un risque modéré de cancers de l'ovaire, de l'estomac et de l'épithélium des voies biliaires (spectre tumoral large). Les syndromes HNPCC posent le problème de leur reconnaissance parmi les cancers colorectaux sporadiques. Il n'y a pas en effet de tableau spécifique du syndrome HNPCC. Il existe, cependant des éléments évocateur : le caractère familial du cancer colorectal, l'âge précoce de survenue (avant l'âge de 50 ans), le caractère multifocal du cancer colorectal, la localisation à droite, l'association à d'autres tumeurs (en particuliers l'endomètre et les tumeurs urothéliales).

Le diagnostic clinique du syndrome HNPCC repose sur les critères d'Amsterdam I (1991):

- 3 parents au moins sont atteints d'un cancer colorectal, dont un diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- 1 sujet atteint est parent au premier degré des deux autres.
- 2 générations successives sont atteintes.

Beaucoup d'auteurs ont critiqué la trop grande rigueur et le caractère restrictif des critères d'Amsterdam I qui excluent par exemple les familles avec localisations endométriales ou les familles de petite taille des sociétés occidentales où la probabilité de diagnostiquer au moins trois porteurs de cancer colorectal est devenue

faible pour ces cas. En 1999, les critères d'Amsterdam I ont été élargis pour intégrer d'autres tumeurs extra coliques et réduire le nombre d'apparentés à 2 minimum au lieu de 3, c'est les critères d'Amsterdam II(17).

4- ÉTHIOPATHOGÉNIE DES CANCERS COLORECTAUX : carcinogenèse et tumeurs à potentiel bénin :

4-1 LES MECANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE COLORECTALE :

Si les cancers colorectaux sont des tumeurs très homogènes sur le plan de leurs caractéristiques anatomopathologiques (95 % sont des adénocarcinomes), les progrès récents de la biologie moléculaire ont montré que les mécanismes de cancérogenèse à l'origine de ces tumeurs ne sont pas univoques. Il est maintenant bien établi qu'au moins une quinzaine de gènes identifiés à travers les formes familiales et sporadiques sont susceptibles d'être impliqués dans la cancérogenèse colorectale. Certains sont des Oncogènes, c'est-à-dire, codant une protéine jouant un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. C'est le cas du gène K-ras, du gène β caténine. D'autres sont des gènes suppresseurs de tumeur, c'est-à-dire, des gènes qui exercent normalement un rôle inhibiteur sur la division cellulaire, ils inhibent donc le développement de tumeur. C'est le cas des gènes APC ; P53 ; DCC ; SMAD4 /DPC4 ; SMAD2/MARD ; TGR β RII ; IGF2R ; BAX ; hMLH1 ; hMSH2 ; hPMS1 ; hPMS2 ; hMSH6 ; Pten/MMAC1.

Les altérations des gènes oncogènes (mutation, amplification, translocation), peuvent être responsables du développement d'une tumeur par anomalie du contrôle de la division cellulaire avec activation du processus de prolifération. Les altérations des gènes suppresseurs sont responsables du développement d'une tumeur par anomalie de la régulation de la division cellulaire avec croissance tumorale.

Les 2 allèles d'un gène suppresseur doivent être affectés pour entraîner le développement d'une tumeur (processus récessif). Les altérations de ces gènes oncogènes et gènes suppresseurs sont sous-tendues par 3 grands mécanismes : l'instabilité chromosomique ; l'instabilité des microsatellites ; des mécanismes épi génétiques (hyperméthylation des îlots CPG des régions promotrices des gènes). Si les deux grands mécanismes d'instabilité génétique (instabilité chromosomique et instabilité des microsatellites) ont été identifiés depuis une quinzaine d'années, le rôle des modifications épi génétiques dans le cancer est de découverte plus récente et son importance est de plus en plus reconnue. L'épi génétique regroupe tous les phénomènes influençant l'expression des gènes et qui ne sont pas liés à une modification de la séquence de l'ADN. Les phénomènes épi génétiques les plus étudiés sont la méthylation de l'ADN et les modifications chimiques des histones. Les différentes modifications épi génétiques interagissent entre elles et influencent la machinerie transcriptionnelle pour contrôler l'expression des gènes. Les progrès récents accomplis dans la compréhension des mécanismes d'instabilité génétique et épi génétique et l'acquisition des données des altérations moléculaires obtenus grâce à la biologie moléculaires, ont permis une avancée vers l'individualisation de sous-groupes de tumeurs plus homogènes quant à leur voie de progression, leur pronostic, et leur éventuelle réponse au traitement. Cependant, si les mécanismes de carcinogénèse diffèrent, il semble que les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques soient identiques dans les trois groupes de cancers colorectaux.

4-1-1 LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE CARCINOGENÈSE :

4-1-1-1 L'instabilité chromosomique :

Dans la majorité des tumeurs colorectales (polyadénomatoase familiale et 85 % des cancers sporadiques), il est observé une aneuploïdie suggérant une instabilité chromosomique « CIN : chromosomal instability » résultant des pertes ou de gains de chromosomes entiers ou de fragments de chromosomes. Ces remaniements chromosomiques ont été mis en évidence par des études de perte d'hétérozygotie « LOH : Loss Of Heterozygosity », d'hybridation génomique comparative (CGH), et de CGH array. Les régions les plus fréquemment perdues dans les tumeurs colorectales primitives se situent sur le bras court du chromosome 1 (1p32-36, 30 à 50 %) ; le bras long du chromosome 5 (5q21—q22) ; le bras court du chromosome 8 (8p11.2-p12, 8p22-p22.3); le bras court du chromosome 17 (17p13, 75 %) ;

Le bras long du chromosome 18 (18q21->qter, 67 %) ; le bras long du chromosome 22 (22q12-q13, 40 %) Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés dans les régions délétées. Il s'agit du gène APC (adenomatous polyposis coli) en 5q21 ; le gène P53 en 17p13.1 ; le gène DCC et 2 gènes médiateurs de la voie de signalisation du TGF β (SMAD2 et SMAD4) en 18q21(51).

Les mécanismes à l'origine de l'instabilité chromosomique ne sont pas clairement établis. La survenue de mutations inactivatrices du gène APC semble jouer un rôle dans cette instabilité chromosomique. En effet, le gène APC muté code une protéine tronquée de sa partie carboxy-terminale, il en résulte un défaut d'interaction de la protéine APC avec les microtubules qui se fait par l'intermédiaire de la protéine kinase BUB1, rendant impossible l'attachement des microtubules aux kinetochores provoquant ainsi un défaut de ségrégation des chromosomes. Ainsi, l'altération du gène APC pourrait conduire à l'instabilité chromosomique en favorisant les anomalies

de ségrégation chromosomique. Cependant L'inactivation du gène APC n'est probablement pas suffisante pour induire l'instabilité chromosomique, d'autres gènes sont vraisemblablement impliqués, en particulier ceux participant au contrôle du fuseau mitotique lors de la division cellulaire. Des mutations du gène BUB1 ont été également identifiées dans certaines tumeurs de phénotype LOH+. Une amplification du STK15/aurora2 situé sur le bras long du chromosome 20 (20q13), gène potentiellement oncogène codant une sérine-thréonine kinase impliquée dans la maturation du centrosome, l'assemblage du fuseau et dans la ségrégation des chromosomes, a également été mise en évidence dans les cancers colorectaux de phénotype LOH+.

4-1-1-2 L'instabilité microsatellite :

Dans un petit groupe de tumeurs (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC) et 15 % des cancers colorectaux sporadique, sans instabilité chromosomique dans la majorité des cas, il est observé une instabilité au niveau des loci de type microsatellite, liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN lors de la réplication. Les tumeurs appartenant à ce groupe ont un phénotype appelé « Microsatellite instability : MSI+ » ou « Replicative Error : RER+ ». Ces tumeurs sont diploïdes. Les mutations des gènes TP53 et APC sont significativement moins fréquentes que dans le groupe de tumeur de phénotype LOH+.

Les microsatellites sont des séquences mono à tétra-nucléotidiques répétées, largement répandues dans le génome humain, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication. Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées grâce au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA Mis-Match Repair : MMR). L'instabilité des microsatellites (MSI+) est due à l'inactivation d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements. IL s'agit des gènes:

hMSH2 (MutS HomologHum 2); hMLH1 (MutL Homolog Human 1); hMSH6 (MutS Homolog Human 6); hPMS1 (Postmeiotic Segregation increased 1); hPMS2. Le syndrome HNPCC est dû à une mutation germinale de l'un de ces gènes, essentiellement hMSH2 et hMLH1, plus rarement le hMSH6.

Les tumeurs sporadiques avec phénotype MSI+ sont pour la majorité d'entre elles due à une inactivation somatique des 2 allèles du gène hMLH1 via une hyperméthylation de l'îlot CpG de la région promotrice de ce gène. L'inactivation biallélique d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, dans le syndrome HNPCC et dans les tumeurs sporadiques conduit à une accumulation des mutations secondaires au niveau des séquences répétées, dont les conséquences peuvent être délétères si les ces dernières se situent au niveau des régions codantes de l'ADN. Ainsi, de nombreux gènes impliqués dans la voie de contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN peuvent être inactivés par la survenue de ces mutations dans des régions codantes répétées. En particulier, les facteurs de transcription TCF-4 ou E2F4, les gènes du récepteur type II du TGF β et IGF impliqués dans la voie de signalisation du TGF β , le gène PTEN, le gène BAX impliqué dans la voie apoptotique, le gène P53.

4-1-1-3 Les altérations épigénétiques :

A côté des mécanismes d'instabilité génétique, plusieurs phénomènes épigénétiques semblent impliqués dans une proportion importante dans la carcinogenèse des tumeurs colorectales. Les aberrations de la méthylation de la cytosine située à l'intérieur du dinucléotide cytosine-phosphate-guanine (CpG) est de loin le phénomène épigénétique le plus fréquent. Dans l'ADN humain, seul dinucléotide CpG est méthylé. La méthylation ne s'effectue que sur les cytosines situées en 5' d'une guanine. Près de 70 % des dinucléotides C-p-G sont méthylés. Ils sont répartis de façon irrégulière dans le génome humain. La concentration des

dinucléotides CpG sur des régions du génome est appelée îlot C-p-G. Les îlots C-p-G sont localisés au niveau des régions promotrices des gènes. 50 % des gènes possèdent un îlot CpG au niveau de leur promoteur(52).

La méthylation est l'ajout d'un groupement méthyl sur une base cytosine. C'est un phénomène très actif dans une cellule, elle est catalysée par 5 différentes enzymes appelées méthyl-transférases. Ces enzymes catalysent le transfert d'un groupement méthyl provenant de la S-adénosyl-méthionine sur la base cytosine de l'ADN qui est suivie d'une guanine en 5'. Cette nouvelle base s'appelle 5-méthylcytosine.

La méthylation des cytosines est un mécanisme essentiel au cours du développement embryonnaire normal des mammifères, elle permettrait le maintien de l'inactivation d'un des 2 chromosomes X chez la femelle et l'inhibition mono-allélique des gènes de l'empreinte parentale. Par ailleurs, elle protégerait le génome contre les rétrovirus par inactivation des séquences virales intégrées dans le génome, elle immobiliserait les transposons. Enfin, elle pourrait participer au contrôle de l'expression tissulaire spécifique.

Les îlots CpG ne sont habituellement pas méthylés contrairement aux cytosines des dinucléotides CpG dispersés dans le génome. Il est bien établi que la méthylation d'un îlot CpG dans la région promotrice d'un gène s'associe à une extinction transcriptionnelle du gène concerné. Selon Jones et Baylin, les enzymes DNA méthyl-transférases reconnaîtraient le groupement méthyl sur le résidu lysine de l'histone H3 et méthyleraient par la suite l'ADN associé à ces histones. Les méthyl-binding protein (MBD) se lieraient à l'ADN méthylé et favoriseraient le recrutement des HDAC (histone De Acetylase) aboutissant finalement à la constitution de structure condensée de la chromatine inactive au plan transcriptionnel (51).

En fait, on distingue 2 types d'anomalies de la méthylation au niveau des cellules tumorales :

A- L'hypométhylation globale du génome des cellules tumorales qui se caractérise par une baisse de 20 % à 60 % de la teneur en 5-méthylcytosine des cellules tumorales par rapport à des cellules normales.

L'hypométhylation est retrouvée dès le stade d'adénome. Si les mécanismes responsables de cette hypométhylation ne sont pas encore clairement définis, ses conséquences sont, par contre mieux connues :

- Une activation des éléments transposables (LINE, SINE et rétrovirus qui sont normalement méthylés et Réprimés) responsable d'une instabilité chromosomique ;
- Une augmentation des recombinaisons homologues responsables d'un taux plus élevé de mutations par réarrangements génétiques ;
- Une activation d'oncogènes comme H-ras et c-myc du gène MAGE anormalement exprimés dans de nombreuses tumeurs.

B- L'hyperméthylation de la région promotrice des gènes suppresseurs de tumeurs. Ce phénomène d'hyperméthylation régionale se voit parallèlement à l'hypométhylation globale, il intéresse les îlots CpG entraînant l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs inhibant par conséquent la transcription de l'anti-oncogène permettant de franchir un pas supplémentaire dans la cascade d'événements aboutissant à la cellule cancéreuse comme c'est le cas des cancers colorectaux sporadiques de phénotype MSI+. Il existe 2 types de méthylation de novo :

- Une méthylation apparaissant au cours du vieillissement physiologique, c'est la méthylation de type A « Age-related méthylation » qui apparaît en fonction de l'âge dans des cellules de l'épithélium normal du côlon. En touchant la région promotrice des gènes impliqués dans la régulation de la croissance et/ou différenciation de ces cellules, cette méthylation pourrait induire dans des conditions favorables la transformation maligne de ces cellules,

- Une méthylation apparaissant uniquement dans les cellules tumorales, elle n'est jamais observée dans les cellules de la muqueuse normale. C'est la méthylation cancer spécifique « Cancer-spécifique methylation » ou méthylation de type C. Le fait que la méthylation cancer spécifique (type C) puisse affecter de nombreux gènes, a conduit à proposer un nouveau phénotype CIMP «CpG Island Methylator phenotype». L'apparition de phénotype méthylé (CIMP) est un événement très précoce au cours de la carcinogenèse colorectale présent dès le stade de foyers cryptiques aberrants et est préférentiellement retrouvé dans les adénomes festonnés et les polypes hyperplasiques de grande taille avec instabilité des microsatellites. Contrairement à la méthylation liée à l'âge (type A), dans la méthylation cancer spécifique, il y aurait une rupture de l'équilibre entre l'extension de la méthylation et l'effet protecteur des protéines liées à l'ADN (barrière de protection). Plusieurs hypothèses sont proposées pour tenter de l'expliquer : inactivation des protéines de la barrière de protection par mutation ou autres mécanismes ; augmentation de la pression de méthylation par hyperactivité des enzymes méthyltransférases (mutations activatrices) (51).

4-1-2 LES MÉCANISMES DE CARCINOGENÈSE DANS LES SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE :

4-1-2-1 La polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Affection héréditaire de transmission autosomique dominante à forte pénétrance. Elle est liée à une mutation germinale (constitutionnelle) délétère du gène APC chez 90 % des familles. Les cancers de la PAF sont tous de phénotype LOH+. La position des mutations sur le gène conditionne la gravité de certaines manifestations de la maladie. Ainsi, les mutations survenant entre les codons 169 et 1393 conduisent à la PAF « classique » ; lésions rétinienne (CHRPE : hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien) ne sont retrouvées que si la mutation survient entre les codons 463 et 1387. Les mutations survenant entre les codons 1250 et 1464 sont associées à une forme profuse, où la densité d'adénomes sur la muqueuse colique est 2 à 5 supérieure à celle observée pour les mutations survenant dans les autres régions du gène. L'apparition de ces adénomes coliques dont l'évolution est rapidement défavorable, est précoce (avant l'âge de 10 ans) et elle s'accompagne du développement simultané des adénomes duodénaux. Les mutations siégeant au-delà du codon 1444 sont par ailleurs systématiquement associées au développement précoce de tumeurs desmoïdes(52). Les mutations les plus proches du codon initiateur sont au contraire associées à un phénotype atténué appelé AAPC qui se traduit cliniquement par une polypose colique isolée avec un âge d'apparition des polypes plus tardif (autour de 30 ans), un nombre réduit de polypes (de quelques éléments à une centaine), et exceptionnellement de polypes rectaux. Ces polypes ont cependant un risque élevé de transformation maligne. Il n'a y pas de symptomatologie extra-colique associée à l'exception d'une polypose fundique glandulokystique bénigne.

Récemment, des auteurs ont mis en évidence l'existence d'une mutation germinale biallélique du gène MYH chez des patients ayant un phénotype PAF classique sans mutation germinale du gène APC. Il s'agit donc d'une forme ayant un phénotype de la PAF mais d'origine génétique différente. Dans ce cas, la transmission se faisait sous le mode autosomique récessif. Le gène MYH est un gène de réparation de l'ADN appartenant au système de réparation BER (Base Excision Repair) particulièrement impliqué dans le processus de réparation des lésions oxydatives de l'ADN. Les mutations germinales biallélique du gène MYH prédisposent à un profil phénotypique et évolutif semblable à celui des patients atteints d'une PAF atténuée.

4-1-2-2 Le syndrome Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC) :

Affection génétique de transmission autosomique dominante résultant de mutations germinales touchant des gènes codant des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN (MMR). Les 2 principaux gènes impliqués sont les gènes hMSH2 et hMLH1, respectivement 31 % et 33 %. Plus rarement, les gènes PMS2 (4 %), PMS1 (2 %) et le gène hMSH6. Les études de ségrégation de l'ADN ont montré la transmission autosomique dominante du syndrome HNPCC et les études de liaisons génétique réalisées au sein de grandes familles définies par les critères d'Amsterdam, ont d'emblée révélé l'hétérogénéité génétique de ce syndrome en identifiant 2 loci morbides : le 2p15-16 (plus tard redéfini en 2p22-21) et 3p21. Les gènes correspondant à ces loci sont respectivement hMSH2 et hMLH1. Des mutations constitutionnelles ont été ultérieurement identifiées dans les gènes hMSH6 (2p16) dans des familles atteintes du syndrome du HNPCC.

Une mutation délétère germinale d'un des gènes MMR majoritaires (hMSH2, hMLH1, hMSH6) est à l'origine d'environ 70 % des cas de syndrome HNPCC(53). La cause des autres cas du syndrome HNPCC n'est en revanche pas ou peu connue. De

nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier de nouveaux gènes parmi 2 groupes de gènes candidats :

- Des partenaires des gènes hMLH1 ou hMSH2 participant au processus de la réparation des mésappariements de l'ADN (PMS2, MLH3, PMS1, exo1, MBD4/MED1) ;
- Les gènes qui jouent un rôle important dans la tumorigénèse des cancers colorectaux et pour lesquels des mutations somatiques avaient été décrites (TGF β RII).

Dans le syndrome HNPCC, l'altération des gènes MMR a 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.

L'inactivation du système de réparation dans le syndrome HNPCC obéit au modèle des 2 événements successifs de Knudson et Comings [54] : altération constitutionnelle, puis une altération somatique. Les sujets porteurs de la mutation germinale d'un gène MMR possèdent à la fois un allèle muté inactif et un allèle sauvage fonctionnel. Avec un seul allèle fonctionnel, la cellule peut réparer les erreurs de réplication. Si l'allèle sauvage est à son tour inactivé et il s'agit alors d'une mutation somatique (phénomène relativement fréquent dans les tissus à renouvellement rapide comme l'épithélium digestif), la correction des erreurs de la réplication de l'ADN n'est plus possible. Cette altération somatique du second allèle d'un gène du système MMR peut résulter d'une délétion, d'une mutation ponctuelle ou de modifications épigénétiques telle l'hyperméthylation des régions promotrices de ces gènes qui verrouilleront la transcription.

L'inactivation du système MMR contribue à la transformation maligne de la cellule en empêchant la correction des erreurs de la réplication de l'ADN. Ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur ou phénotype RER+. Les erreurs de réplication de

l'ADN sont transmises aux cellules filles. Chaque division cellulaire apporte son nouveau lot d'erreurs de réplication. Ainsi, de génération en génération, le génome comporte un nombre accru de mutations. Les gènes comportant des séquences répétées codantes, naturellement plus difficiles à répliquer fidèlement, facilement détectables au niveau des microsatellites, sont le plus souvent le siège de ces mutations dans le syndrome HNPCC. Si ces mutations sont sans conséquences lorsqu'elles altèrent des gènes non exprimés, elles peuvent favoriser la survenue d'un cancer en particulier lorsqu'elles intéressent les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire.

Les cancers se développant dans le cadre du syndrome HNPCC sont toujours de phénotype MSH+.

4-1-3 LES DIFFÉRENTES VOIES DE TRANSFORMATION MALIGNES:

4-1-3-1 La voie de signalisation WNT ou voie APC/ β -caténine :

Dans la cellule normale, en l'absence de l'activation de la voie de signalisation WNT, la protéine APC exerce une régulation négative sur la β caténine à l'aide des 2 partenaires, l'axine et la kinase GSK3 β (Glucogen Synthétase Kinase 3 β). La phosphorylation de la β caténine par la GSK3 β permet sa dégradation par le protéasome et empêche ainsi son accumulation dans le cytoplasme des cellules.

L'activation des récepteurs Frizzled par la fixation du ligand WNT conduit à la phosphorylation de la protéine Dishevelled qui par son association à l'axine, empêche la GSK3 β de phosphoryler la β caténine et par conséquent sa dégradation par le protéasome.

Dans la cellule tumorale, indépendamment de toute activation du récepteur Frizzled par le ligand WNT, c'est l'inactivation ou l'activation des gènes codant des protéines impliquées dans le complexe phosphorylant de la β caténine qui bloque la dégradation de la β caténine. Il s'agit le plus souvent d'une mutation inactivatrice du

gène APC retrouvée dans 60% à 80 % des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Cette mutation conduisant comme il a été détaillé plus haut à la synthèse d'une protéine tronquée non fonctionnelle par la survenue d'un codon stop. Plus rarement ce sont des mutations inactivatrices du gène codant l'axine, ou des mutations activatrices du gène codant la β caténine au niveau des sites de phosphorylation. La β caténine ainsi non dégradée, s'accumule dans le cytoplasme des cellules activées. Ensuite, elle sera transloquée dans le noyau où elle s'associe aux facteurs de transcription TCF/LEF ce qui déclenche la transcription des gènes cibles. Un des gènes cibles de la transcription induite par le complexe β caténine-TCF/LEF est l'oncogène e-MYC surexprimé dans les cancers colorectaux où il induit une prolifération des cellules épithéliales coliques. Au cours de la prolifération maligne, le complexe β caténine-TCF/LEF devient actif de manière constitutive conduisant à la prolifération de cellules épithéliales coliques migrant vers la surface des cryptes intestinales participant ainsi à la formation des cryptes aberrantes, premières lésions préneoplasiques visibles sur le plan histologique.

Dans cette voie de signalisation, la β caténine joue également un rôle dans l'adhésion intercellulaire par sa liaison à l'E-cadhérine. Cette protéine appartient à la famille des glycoprotéines transmembranaires nécessaires à l'adhésion entre les cellules. La β caténine semble indispensable à l'adhésion intercellulaire médiée par l'E-cadhérine. Il a été suggéré que le contrôle négatif du gène APC sur le cycle cellulaire se fait en déplaçant la β caténine de son site de liaison à l'E-cadhérine et favorise la migration des cellules épithéliales coliques vers le sommet des villosités et leur desquamation dans la lumière intestinale. La survenue d'une mutation inactivatrice du gène APC favorise ainsi la croissance tumorale par augmentation de l'adhésion des cellules néoplasiques.

La voie de signalisation WNT est activée dans les 2 phénotypes de cancers colorectaux LOH+ et MSI+.

Dans les cancers LOH+, il s'agit principalement d'une inactivation biallélique du gène APC, et dans les cancers MSI+, il s'agit de mutations activatrices du gène de la β caténine ou de mutation inactivatrice du gène axine 2. La fréquence d'activation de cette voie de signalisation dans les 2 types de cancers est proche de 80 %. Elle apparaît ainsi essentielle dans la carcinogenèse des cancers colorectaux.

4-1-3-2 La voie de signalisation du TGF β :

Le TGF β (Transforming Growth Factor β) intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire. C'est un inducteur de la signalisation anti-tumorale. Il exerce son rôle d'inhibition sur la croissance cellulaire par le biais de l'activation de son récepteur membranaire hétérodimérique qui comprend 2 sous-unités I et II et est doué d'une activité sérine/thréonine kinase. Schématiquement, les ligands TGF β maturés (sous forme de dimères) et activés, se lient au récepteur membranaire de type II du TGF β . Cette fixation induit l'activité kinase du récepteur qui s'autophosphoryle. Ainsi activé, le récepteur de type II du TGF β peut recruter un dimère du récepteur de type I du TGF β . Ce dernier sera phosphorylé par l'activité kinase du récepteur de type II du TGF β . Cette dernière phosphorylation est nécessaire pour démasquer l'activité kinase du récepteur de type I du TGF β qui lui permet à son tour de phosphoryler des protéines cytosoliques SMAD. La phosphorylation de la protéine SMAD2 par le récepteur de type I du TGF β activé permet de changer la conformation des protéines SMAD2 et leur permet de se fixer aux protéines SMAD4. Ce complexe protéique (hétérodimère) est transloqué dans le noyau. Dans le noyau, ces complexes protéiques se fixent sur les séquences promotrices des gènes qui contrôlent négativement le cycle cellulaire comme le gène MST2, soit de façon directe, soit en association avec

d'autres facteurs de régulation de la transcription comme les protéines FAST1 et FAST2.

Cette voie de signalisation est mise à défaut dans les 2 phénotypes de cancers colorectaux. Dans ceux de phénotype MSI+, le gène du récepteur de type II du TGF β est invalidé de façon biallélique dans 60 à 80 % des cas(55) . Ce gène possède dans sa séquence codante, une séquence répétée microsatellite de 10 adénines siège d'erreurs de réplication non réparées par le système de réparation des mésappariement de l'ADN. Ces mutations conduisent à un décalage du cadre de lecture et à la synthèse d'un récepteur tronqué non fonctionnel. Un autre gène de cette voie de signalisation, le gène du récepteur IGF (Insuline growth factor) est lui aussi inactivé de la même manière sur une séquence répétée de 8 guanines. Ce récepteur se trouve en amont du récepteur de type II du TGF β sur la voie de signalisation du TGF β et permet son activation. Cette voie de signalisation est plus rarement inactivée dans les cancers colorectaux de phénotype LOH+ où les gènes SMAD2 et SMAD4 ont des mutations inactivatrices (pertes alléliques) dans la région codante dans 20 à 30 % des cas(55).

4-1-3-3 La voie de signalisation RAS :

La famille des gènes RAS comprend 3 gènes bien caractérisés HRAS, NRAS, KRAS situés sur des chromosomes différents et codent 4 protéines RAS ayant un poids moléculaire de 21000 daltons d'où leur nom de p21. Il s'agit des protéines H-RAS, N-RAS, K-RAS4A et K-RAS4B. Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale.

Les protéines RAS appartiennent à la classe des molécules qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire, elles servent de lien entre les récepteurs membranaires et les protéines kinases

intracytoplasmiques effectrices. Ces molécules sont activées par des signaux extracellulaires (facteur de croissance, hormones, cytokines). L'activité biologique des protéines RAS est contrôlée par les cycles GTP/GDP. En effet, les protéines RAS oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP (Guanosine-Tri-Phosphate) et un état inactif où elles sont liées au GDP (Guanosine-Di-Phosphate). L'activation des protéines RAS normales ou mutées survient lors du remplacement du GDP par le GTP catalysé par une protéine appartenant à la famille des protéines appelée GEF (Guanine nucléotide exchange factors). L'inactivation des protéines RAS est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP catalysée par la protéine RAS elle-même et par les protéines GAP (GTPase Activating Factor).

Les protéines de la famille RAS entraînent une cascade d'activations de protéines-kinases de type sérine/thréonine qui conduisent finalement à l'expression de certains gènes, on citera notamment, la voie des MAP-Kinases (Mitogen-Activated-Protein-Kinase) activée par la protéine RAS-GTP et dont la cascade de phosphorylation aboutit à l'activation de facteurs de transcription comme c-JUN, c-MYC ou c-FOS impliqués dans la régulation de gènes contrôlant la prolifération cellulaire. Ainsi, il a été démontré que la voie des MAP-Kinases activée par la protéine RAS-GTP entraîne une augmentation de la cycline D1 et une activation du complexe cycline E/CDK2, enzyme spécifique de la transition G1/S du cycle cellulaire, ce qui permet de passer de la phase G1 à la phase S induisant par conséquent une prolifération cellulaire. On citera également la voie de la PI3K (Phosphotidyl-Inositol3-Kinase) dont l'activation par la protéine RAS-GTP joue un rôle anti-apoptosique et augmente la motilité cellulaire.

Enfin, les protéines KRAS-GTP et HRAS-GTP induisent une augmentation de l'angiogenèse en favorisant l'expression du facteur angiogénique VEGF.

Les mutations du gène KRAS sont parmi les altérations le plus précoces au cours de la carcinogenèse colorectale, survenant habituellement dès le stade d'adénome.

Ces mutations sont dites dominantes, c'est-à-dire, que l'altération d'un seul allèle suffit à l'activation de ce pro-oncogène en oncogène, à son tour, responsable de l'activation dérégulée des diverses voies de transduction des signaux intracellulaires. La majorité des mutations du gène KRAS sont des mutations non sens affectant dans 80 % des cas le codon 12, moins fréquemment le codon 13 et encore plus rarement le codon 61 ou autres codons. Lorsqu'une mutation intervient dans les gènes RAS, les protéines GAP ne peuvent plus hydrolyser la forme GTP en GDP ce qui donne une forme RAS-GTP activée de manière constitutive. Une mutation du gène KRAS est observée dans environ 40 % des cancers colorectaux, elle survient essentiellement dans le phénotype LOH+. Récemment, une protéine appartenant à la cascade RAS a été montrée activée par mutation ponctuelle, il s'agit d'une sérine-thréonine-kinase codée par le gène BRAF2. La mutation ponctuelle du gène BRAF2 a été décrite dans environ 20 % des cancers colorectaux, préférentiellement dans les cancers colorectaux de phénotype MSH+ sporadiques (31 % vs 7% pour le phénotype LOH+).

4-1-3-4 La voie de signalisation de la protéine TP53 :

Le gène suppresseur de tumeur TP53 code une protéine composée de 393 acides aminés. La protéine TP53 est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire en cas d'anomalies de la réplication de l'ADN lors de la division cellulaire et également dans le processus d'apoptose. Ainsi, le rôle de la protéine TP53 est double :

- D'une part, elle bloque le cycle cellulaire, essentiellement en phase G1/S. La protéine TP53 une fois activée par des anomalies de la réplication de l'ADN (cassure double brins) est transloquée dans le noyau où elle subit une étape d'acétylation puis, une tétramérisation qui stimule ses activités transactivatrices. Elle induit la transcription du gène CIP/WAF1, un inhibiteur de la prolifération cellulaire qui code une protéine de 21 KDa, possédant la capacité d'inhiber la transition phase G1/S du cycle cellulaire en bloquant l'activité kinase du complexe cycline/CDK2, ce qui

entraîne l'arrêt de la prolifération cellulaire lors de lésions de l'ADN afin de permettre la réparation de ces lésions avant la division cellulaire ;

- D'autre part, elle induit la transcription du gène pro-apoptotique BAX (Bcl-2 Associated X protein) si les lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées.

En somme, la protéine TP53 jouerait le rôle du gardien du génome en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre la réparation des lésions de l'ADN et en induisant la mort cellulaire si les lésions n'ont pu être réparées. L'altération du gène TP53 serait au centre de la transformation maligne d'une cellule en autorisant la survenue et l'accumulation d'altérations génétiques multiples, parfois de grande taille à type de délétion ou d'amplification traduisant l'instabilité chromosomique qui caractérise les cellules malignes touchées par l'altération du gène TP53. L'invalidation du gène codant la protéine TP53 est la conséquence d'une délétion du bras court du chromosome 17 qui contient ce gène. Cette délétion s'accompagne d'une mutation ponctuelle du gène P53 sur l'autre allèle. Le spectre des mutations du gène TP53 montre la fréquence relativement importante de mutations portant sur les îlots CpG conduisant à la désamination d'une cytosine en thymine évoquant un mécanisme endogène dans la survenue de ces mutations.

L'invalidation du gène TP53 est retrouvée dans environ 60 % à 80 % (55) des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Les mutations du gène TP53 sont significativement moins fréquentes dans les cancers colorectaux de phénotype MSI+. En revanche les mutations du gène BAX qui est la cible d'altérations sur sa séquence répétée codante de 8 guanines avec décalage du cadre de lecture du gène par insertion ou délétion d'une guanine sur cette séquence, se voit dans 30 à 50 % des cancers colorectaux de phénotype MSI+ (55).

4-2 LE RÔLE D'ALIMENTATION DANS LA CANCÉROGENÈSE COLORECTALE :

L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer. Des estimations récentes établies par le « World Cancer Research Fund » font état d'environ 30 % des cancers humains liés à l'alimentation [57]. Le cancer colorectal est l'un des cancers dont le développement est le plus clairement lié à l'alimentation. Plusieurs essais visant à étudier la relation entre le taux mortalité par cancer colorectal et les valeurs des consommations alimentaires moyennes par habitant, effectués dans plusieurs pays du monde, ont montré l'existence d'une corrélation positive assez forte avec les lipides (lipides totaux, lipides saturés), les apports en sucres raffinés, en viandes (rouges) ; et une corrélation négative avec les légumes et fruits. Ainsi, un régime alimentaire de type occidental (la plupart des pays industrialisés), caractérisé par une nourriture hautement calorique, riche en graisses et protéines animales, en glucides raffinés, pauvre en aliments complets naturellement riches en fibres alimentaires, souvent combinée à un mode de vie sédentaire et donc à un déséquilibre énergétique, expose à un risque plus élevé de cancer colorectal, également du cancer du sein de la prostate et d'autres cancers.

La corrélation entre le régime alimentaire de type occidental et le cancer colorectal plutôt que d'autres facteurs liés au développement industriel, est confortée par l'exception au schéma général que représentait le Japon avant que ce pays n'adopte le régime alimentaire de type occidental.

En effet, Dans ce pays, la fréquence du cancer colorectal était parmi les plus faibles du monde malgré son haut niveau socioéconomique. L'alimentation japonaise traditionnelle se caractérise entre autres par de très faibles apports en viandes en et lipides saturés et des apports élevés en poissons et en céréales.

4-2-1 Le rôle des fruits et légumes :

Au cours des vingt dernières années, diverses études épidémiologiques (surtout études cas-témoins, études de cohortes) ont mis en évidence une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer. Plus de cent études épidémiologiques ont rapporté des résultats relatifs à l'effet des légumes et fruits sur l'incidence des cancers. Si la grande majorité des études rétrospectives concluent à un effet protecteur des légumes et fruits sur le risque de cancer colorectal, les résultats des études prospectives plus récentes sont moins cohérents. En effets, des résultats négatifs ont été obtenus dans l'analyse conjointe de deux grandes études américaines : celle des infirmières NHS et celle des professionnels de la santé HPES(58). Par contre, l'étude européenne prospective multicentrique internationale EPIC (59) «European Prospective Investigation into and Nutrition » a obtenu des résultats positifs. Cette étude de grande envergure a porté sur environ 520 000 hommes et femmes âgés de 25 à 70 ans recrutés dans 24 centres répartis dans 10 pays européens différents (1992 -1998) sous la coordination du centre international de recherche sur le cancer de la communauté européenne et dirigé par Elio Riboli. Les participants à cette vaste enquête qui étudie la relation entre l'alimentation et le cancer, ont complété un questionnaire alimentaire. Les résultats préliminaires livrés sur la relation fruits et légumes et risque de cancer colorectal plaident en faveur de la protection vis-à-vis du cancer colorectal par les fruits et légumes et spécialement les légumes-feuilles. L'étude EPIC suggère qu'une consommation journalière de 400 g ou plus de fruits et légumes peut diminuer l'incidence des cancers du système digestif de près de 25%. Dans certaines études, les chercheurs ont porté leur attention sur des types particuliers de légumes dans l'hypothèse qu'ils pourraient être spécifiquement responsables de cet effet de protection. Rien ne permet à l'état actuel des connaissances d'identifier une catégorie de légumes dont la consommation serait plus

étroitement liée que celle des autres légumes à la réduction du risque de cancer colorectal.

L'effet protecteur des fruits et légumes pourrait s'expliquer d'une part par le faible apport énergétique de ces aliments, d'autre part, leur forte teneur en fibres alimentaires. Les teneurs en fibres de la matière sèche des fruits et légumes sont de 10 % à 30 %, malgré leur très forte teneur en eau (85 à 95 %)(59).

Ces aliments peuvent procurer une fraction significative des apports quotidiens en fibres alimentaires. A côté des fibres alimentaires, les légumes et fruits contiennent des composants alimentaires tels les vitamines les oligoéléments et les microconstituants dont les activités biologiques individuelles ou synergiques démontrées sur les modèles expérimentaux cellulaires ou animaux, auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer.

4-2-2 Le rôle des fibres alimentaires :

4-2-2-1 Définition et origine des fibres alimentaires (FA):

C'est à l'observation de Burkitt (1971) que nous devons l'hypothèse du rôle protecteur d'une alimentation à base de fibres alimentaires (FA) dans la survenue du cancer colorectal. Il avait remarqué, chez les africains, une prévalence de maladies digestives comme la constipation, la diverticulose, le cancer colorectal, très basse par rapport à celle que l'on retrouve dans les pays industrialisés où ces maladies étaient de plus en plus fréquentes. Burkitt a mis en relation la rareté de ces maladies digestives avec le volume important de matières fécales provoqué par la consommation régulière de produits végétaux riches en fibres.

Sous le terme de fibres alimentaires est rassemblée une grande variété de substances provenant essentiellement de la paroi cellulaire des végétaux supérieurs qui ne sont ni digérés par les enzymes digestives ni absorbés dans le tractus digestif supérieur de l'homme. On distingue parmi les composants des FA : les polysides de

structures (cellulose, hémicellulose et pectines) ; les polysides non structuraux (gommes, mucilages etc.) ; des constituants pariétaux non polysidiques (lignine, tanins, glycoprotéines, cutines, etc.). Les FA proviennent à 50 % des aliments céréaliers, à 32 % des légumes, 16 % des fruits et 3 % des légumes secs.

4-2-2-2 Les données des études épidémiologiques :

La méta-analyse de Howe et al(60) qui regroupe 13 études cas-témoins issues de pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe, d'Asie et d'Australie incluant 5287 cas de cancer colorectal et 10470 témoins, a apporté des arguments en faveur du rôle protecteur d'une alimentation riche en FA avec un risque relatif proche de 0,5 pour les sujets consommant plus de 27 gr de fibres par jour. Il en est de même d'un grand nombre d'autres d'études observationnelles cas-témoins. En revanche, Cet effet potentiellement protecteur des FA n'est cependant pas retrouvé dans la grande majorité des études de cohortes à l'exception de l'étude EPIC(59) qui a analysé 1939011 individus du début à la fin, dont 1065 porteurs de cancer colorectal. Elle montre que la consommation d'aliments contenant des FA a été liée inversement à l'incidence de cancer colorectal. Le risque relatif ajusté est de 0,75 (C : 0,59 – 0,95) pour le quintile d'apport le plus haut contre le quintile d'apport le plus bas, avec l'effet protecteur le plus fort pour le côlon gauche et le moins fort pour le rectum. Aucune source alimentaire de FA n'était plus significativement protectrice que les autres. Les résultats de cette étude montrent que pour les individus issus de populations où la consommation moyenne de FA est basse, le fait de doubler l'apport total de FA provenant de l'alimentation peut réduire le risque de cancer colorectal de 40 %. D'un autre côté, les études interventionnelles avec des suppléments en FA ou des régimes alimentaires riches en FA n'ont pas montré d'effet préventif sur la récurrence des adénomes colorectaux.

Ces résultats discordants peuvent s'expliquer en partie par l'imprécision des tables alimentaires. Car, lorsque l'on parle de FA, le degré d'imprécision est le même que lorsque l'on parle de vitamines sans préciser lesquelles. On pourrait également suggérer que les autres constituants des légumes, fruits et céréales rendent compte des effets protecteurs observés.

4-2-2-3 Les mécanismes d'action des fibres alimentaires :

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet protecteur des FA dans les cancers colorectaux :

A- L'augmentation du volume fécal :

C'est le premier mécanisme protecteur supposé met en jeu. Il fait intervenir principalement la capacité des FA à résister à la fermentation par la microflore bactérienne abritée par le côlon. La fraction des FA qui n'est pas dégradée dans le côlon augmente d'une part la matière sèche des matières fécales et d'autre part, la teneur en eau de ces fèces. En effet, les fibres non dégradées sont capables de piéger de l'eau dans leurs structures et de l'entraîner avec dans les selles. L'exemple des FA non fermentescibles, ayant une grande capacité de rétention d'eau est l'ispaghule, elles accroissent le volume des matières fécales dans l'ensemble du côlon. L'autre mécanisme permettant d'augmenter le volume fécal est le fait que les FA fournissent aux bactéries de la flore colique un substrat énergétique favorisant la prolifération de celles-ci et augmenter ainsi la masse bactérienne excrétée dans les selles. C'est le cas des FA fermentescibles telle que les gommes et les pectines qui sont généralement peu aptes à augmenter par elles-mêmes le volume fécal puisqu'elles sont fortement dégradées dans le côlon proximal, mais elles favorisent la croissance bactérienne et par conséquent elles augmentent le volume fécal. L'augmentation du volume fécal pourrait être protectrice à l'égard du cancer colorectal par 2 mécanismes : l'accélération du transit, et la dilution des composés potentiellement cancérigènes.

Ces 2 mécanismes concourent à un moindre contact de ces substances mutagènes avec l'épithélium colique.

On doit souligner également que la lignine et les FA insolubles comme la cellulose peuvent absorber des cancérogènes hydrosolubles et des promoteurs comme les acides biliaires et diminuent leur interaction avec la muqueuse colique et favorisant ainsi leur excrétion.

B- Action des fibres alimentaires sur les acides biliaires (AB) :

C'est le deuxième mécanisme qui pourrait expliquer l'effet protecteur des FA contre le cancer colorectal. Il serait lié aux modifications métaboliques et/ou physico-chimiques des acides biliaires (AB) sous l'influence des FA. Les AB intestinaux sont considérés comme les principaux agents de la promotion des cancers colorectaux. Les AB sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol et secrétés dans la bile. Les AB primaires (cholate, chémodésoxycholate) conjugués et hydrophiles, sont déconjugués par la flore bactérienne intestinale et transformés partiellement par les 7- α desoxyases bactériennes en AB secondaires (déoxycholate, lithocholate) plus hydrophobes et plus toxiques pour la muqueuse colique.

Les régimes riches en graisses provoquent une sécrétion accrue des AB qui aident à émulsionner et à digérer les lipides. L'augmentation du risque de cancer colorectal serait liée à la présence d'AB secondaires libres, particulièrement de l'acide lithocholique. Les AB ne seraient pas cancérogènes par eux-mêmes, mais auraient un rôle promoteurs sur la cancérogenèse colique.

Les FA entraînent une dilution des AB par la rétention d'eau qu'elles provoquent et par leur liaison et leur absorption. Par ailleurs, la fermentation des FA par la flore colique conduit à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) qui abaissent le PH dans la lumière intestinale. L'abaissement du PH intestinal rend les AB insolubles et empêche la formation d'AB secondaires en inhibant l'activité des enzymes

bactériennes (les 7- α déhydroxylases). De plus, l'acidification du contenu intestinal augmente la disponibilité du calcium pour former des savons insolubles avec les acides gras et les AB.

C- La fermentation des FA producteurs d'acides gras à courte chaîne :

Le troisième mécanisme qui serait impliqué dans l'effet protecteur des FA contre le cancer colorectal est lié à la production des acides gras à courte chaîne (AGCC) au niveau du côlon, en particulier, l'acide butyrique qui est le substrat énergétique préférentiel des cellules épithéliales coliques et qui a présenté in vitro des propriétés anti-néoplasiques.

La fermentation des FA par les bactéries anaérobies de la flore colique aboutit à la production d'AGCC.

L'acétate, le propionate, le butyrate sont les principaux AGCC produits au cours de la fermentation des FA. Les AGCC est particulièrement le butyrate sont utilisés par les colonocytes comme substrat énergétique, métabolisés en gaz carbonique et corps cétoniques. En plus de leur rôle de substrat énergétique, les AGCC et plus particulièrement le butyrate, sont susceptibles de participer au contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales coliques comme le montre les expérimentations in vitro sur les lignées cellulaires cancéreuses. De nombreuses études montrent un effet inhibiteur du butyrate de sodium sur la prolifération des cellules en culture. A des concentrations physiologiques de l'ordre de la millimol/l, le butyrate de sodium bloque de manière réversible la prolifération des cellules tumorales coliques humaines et animales. Le butyrate de sodium stimule un ensemble de processus moléculaires tel que l'acétylation des histones en bloquant l'activité de l'enzyme déacétylase, et la méthylation de l'ADN.

En résumé, l'hypothèse proposée par Burkitt d'un rôle protecteur des FA sur le cancer colorectal est toujours d'actualité, mais demande à être modulée. En effet, les

études épidémiologiques et expérimentales nous ont montré que ce groupe est loin d'être homogène et qu'il serait peut être judicieux de la même façon que pour les lipides qui ne sont plus considérés comme une entité monolithique, d'établir une distinction entre les fibres potentiellement protectrices et celle qui ne le seraient pas.

4-2-3 Le rôle des graisses :

4-2-3-1 Les données des études épidémiologique :

Il existe une forte corrélation géographique entre la consommation de graisses et l'incidence du cancer colorectal. Ainsi, l'incidence du cancer colorectal est la plus élevée dans les régions à forte consommation de graisses animales autre que le poisson (Europe du Nord, Amérique du Nord). Elle est la plus basse dans les régions qui consomment les graisses d'origine marine (Les îles Inuits, jadis le Japon). La majorité des études épidémiologiques cas-témoins initialement menées observaient un risque élevé de cancer colorectal associé à la consommation totale de graisses la plus élevée. Ces résultats sont contredits par la plus part des études plus récentes cas-témoins et cohortes. Ceci, pourrait s'expliquer du moins partiellement par l'introduction dans l'analyse statistique d'un ajustement sur l'apport énergétique total et, par l'amélioration de la qualité des méthodes d'enquêtes alimentaires dans les études nutritionnelles récentes. La méta-analyse de Howe et al(61). Ayant calculé les Oddsratios pour la consommation des lipides totaux, acides gras saturés (AGS) et acides gras mono-insaturés (AGMI) après ajustement sur l'énergie, montre que l'apport énergétique est positivement associé au risque de cancer colorectal (OR= 1,49 chez les hommes, OR= 1,94 chez les femmes, $p=0,0006$), alors que les lipides totaux, AGS, AGMI ne le sont pas (OR compris entre 0,90 et 1,23).

En résumé, il apparaît selon ces études que ni les lipides totaux, ni les AGS, ni les AGMI ne sont associés au risque de cancer colorectal autrement que par l'augmentation du risque que produit leur contribution à l'apport énergétique.

En ce qui concerne, les acides gras polyinsaturés (AGPI), l'association de leur apport alimentaire avec le cancer colorectal a été recherchée dans les mêmes études cas-témoins que celles portant sur les AGS et AGMI. Ces études ne trouvent pas d'association.

En somme, la grande majorité des études observationnelles cas-témoins et cohortes fondées sur un questionnaire alimentaire, réalisées au cours des trois dernières décennies ne mettent pas en évidence d'association du risque de cancer colorectal avec la consommation d'acides gras alimentaires après ajustement sur la consommation d'énergie. Ces résultats devraient être vérifiés par des études prospectives, notamment fondées sur des tables alimentaires de composition précise et sur des biomarqueurs.

4-2-3-2 Les mécanismes d'action des lipides :

La majorité des données concernant l'action des acides gras sur la carcinogénèse colorectale proviennent des expérimentations animales. Elles ont été acquises à partir d'études d'intervention nutritionnelle réalisées dans des systèmes expérimentaux de tumeurs spontanées, de tumeurs viroinduites et chimio-induites ou des tumeurs transplantées chez des rongeurs. Selon ces études, Les acides gras alimentaires ne se comportent pas comme des cancérogènes génotoxiques, ils auraient un effet promoteur tumoral et certains d'autres eux ont même une action anti-mutagène comme les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série n-3, 2n-6.

L'effet promoteur des acides gras alimentaires sur la cancérogénèse colorectale n'est pas identique pour tous les types AG. L'effet promoteur semble dépendre du type d'AG saturé ou non, et de la place de la double liaison pour les polyinsaturés. Ainsi, dans toutes les études expérimentales sur l'animal, les AGPI de la série n-6 sont généralement trouvés promoteurs, alors que les AGS ne semblent pas l'être dans les

protocoles expérimentaux respectant les conditions isocaloriques. Enfin, certaines huiles ne sont jamais promotrices en cancérogenèse colique expérimentale comme l'huile d'olive riche en AGMI, et les huiles de poisson riche en AGPI à la longue chaîne de la série n-3 et les huiles riches en AG- α linoléique.

Quant aux mécanismes par lesquels les acides gras alimentaires seraient impliqués dans la cancérogenèse colique, on évoque principalement l'augmentation de l'excrétion des acides biliaires (AB) dans la lumière intestinale sous l'influence de régimes riches en graisses. Les AB secondaires sont cytotoxiques, et du fait de cette cytotoxicité, ils induisent une prolifération compensatrice des cellules épithéliales de la muqueuse colique via le système de la protéine kinase C. Or, la prolifération épithéliale est un aspect important de la promotion de la tumeur. Elle conduirait à l'expansion clonale des cellules initiées. Cette hypothèse, même, si elle demeure la plus largement acceptée aujourd'hui, n'est cependant pas démontrée formellement et n'explique pas clairement pourquoi certains AG semblent promoteurs, tandis que d'autres, au contraire, semblent protecteurs, alors qu'ils ont le même effet sur les sécrétions biliaires.

D'autres mécanismes impliquant les graisses dans la carcinogenèse colorectale sont évoqués :

- La production par la microflore intestinale de substances mutagènes comme les fécapentaènes et les cétostéroïdes à partir de précurseurs lipidiques. Cependant, l'implication réelle de ces produits mutagènes dans l'apparition des cancers colorectaux n'est pas élucidée ;
- Les lipides ET les AB sont susceptibles de faciliter la pénétration des toxiques dans les cellules épithéliales ;

- La conservation des graisses et leur rancissement oxydatif génère des composés radicalaires génotoxiques (hydroperoxydes d'acide linoléique et arachidonique) ou co-cancérogènes (cholestérol oxydé) ;
- La cuisson des aliments à forte teneur de graisse (viandes) à des températures élevées (au-dessus de 150 à 180°C) peut générer des substances cancérogènes comme l'acroléine et les hydrocarbures polycycliques qui se déposent en surface des aliments grillés à la flamme nue. En outre, la présence de lipides pendant la cuisson des protéines favorise la production des amines hétérocycliques, substances cancérogènes ;
- Enfin, les graisses sont la source alimentaire la plus concentrée en énergie. L'excès d'énergie serait promoteur d'un nombre de cancers, parmi lesquels, le cancer colorectal en favorisant la prolifération des cellules tumorales via des nutriments ou des hormones systémiques.

4-2-4 Le rôle des viandes et charcuteries :

4-2-4-1 Les données épidémiologiques :

Les études épidémiologiques descriptives internationales sur la relation entre la consommation de viandes et le risque de cancer, montrent une forte corrélation entre l'incidence et la mortalité du cancer colorectal et la consommation de viandes. Ces mêmes études montrent que l'incidence et la mortalité par cancer colorectal sont plus importantes dans les pays industrialisés. Dans ces pays, la viande et les graisses saturées sont les constituants majeurs de l'alimentation. Les consommateurs de ces pays reçoivent en moyenne, 2 fois plus de protéines animales et lipides qu'il n'est besoin.

La majorité des études prospectives de cohortes publiées récemment, soutiennent l'existence d'une forte corrélation entre la consommation de viandes et le risque de cancer colorectal, on citera en particuliers l'étude EPIC(62) qui a étudié le rôle de la consommation de viandes, charcuteries, poissons dans l'étiologie du cancer colorectal. 1329 cas de cancer colorectal ont été enregistrés lors de cette étude. Pour l'analyse des résultats, les viandes ont été regroupées en plusieurs catégories : la première catégorie comprend la viande de boeuf, veau, porc et agneau qu'elle soit fraîche, hachée et/ou surgelée.

La seconde catégorie comprend principalement du porc et du bœuf ayant été conservés par salage (avec ou sans nitrites), par fumage, marinage, séchage ou chauffage (jambon, bacon, saucisses, boudin noir, pâté de foie, saucisson sec, etc.). La troisième catégorie correspond à La volaille qui incluse principalement le poulet et la dinde qu'ils soient frais, hachés et/ou surgelés. La catégorie poissons correspond aux poissons frais, gras ou en boite, salés ou fumés.

Selon cette étude, le risque de cancer colorectal est plus élevé d'un 1/3 chez les sujets qui consomment régulièrement plus de 160 gr/ jour de viande de boucherie

par rapport à ceux qui en consomment moins de 20 gr/ jour (RR : 1,35 ; IC 95% : 0,96 – 1,88). La consommation de volaille est sans effet. Enfin, il y a une réduction du risque de cancer colorectal chez les sujets qui consomment en moyenne plus de 80 gr de poisson par jour par rapport à ceux qui consomment moins de 10 gr quotidiennement (RR : 0,69 ; IC 95 % : 0,54 -0,88). Ces 2 relations n'étaient pas expliquées par le fait qu'en général, les gros consommateurs de viande et charcuterie mangent moins de poissons. De même, les gros consommateurs de viande et charcuterie sont généralement plus faibles consommateurs de fibres alimentaires. Mais là encore, les investigateurs ont vérifié que la relation entre viande, charcuterie et cancer colorectal existait indépendamment de l'apport des fibres.

Selon, toujours, l'étude EPIC, le risque de cancer colorectal pourrait être réduit en augmentant la consommation de poisson chez ceux qui en mangent le moins, et en réduisant celle de la viande rouge, abats, et charcuterie chez les gros consommateurs.

4-2-4-2 Les mécanismes d'action des viandes et charcuteries :

Les mécanismes à l'origine du lien entre risque de cancer colorectal et consommation de viande et de charcuteries ne sont pas complètement élucidés. Des études sur des volontaires sains suggèrent le rôle promoteurs de plusieurs constituants des viandes :

A- Le fer : La viande rouge est l'aliment qui apporte le plus de fer à l'organisme sous une forme très assimilable, le fer héminique, qui est absorbé à 20 à 30 % dans la lumière intestinale chez un sujet non carencé. Ce minéral est peut être promoteur de cancer colique comme le laisse supposé la majorité des études épidémiologiques consacrées à cet élément nutritif. En effet, les enquêtes réalisées Weinberg et al(63). en 1994, par Mc Glynn et al(64). en 1995, par Nelson et al(65). en 1994, montrent

que les réserves en fer de l'organisme (ferritinémie) sont corrélées au risque de cancer et d'adénome colique.

Le risque relatif est multiplié par 3 à 4 dans le quintile qui a le plus de fer sérique.

Le fer libre (ni chélaté, ni fixé sur une protéine spécialisée) catalyse très efficacement la génération de radicaux libres, notamment le radical hydroxyle (OH), très instable et très réactif, à partir des peroxydes grâce à la réaction de Fenton : $H^+ + Fe^{++} + H_2O_2$ conduit à la formation de $OH + Fe^{+++} + H_2O$.

Les radicaux libres peuvent être à l'origine ou impliqués dans le développement de la cancérogenèse en altérant les structures cellulaires essentielles comme l'ADN. Le fer libre ayant participé à la réaction de Fenton qui se trouve donc à l'état de fer ferrique (Fe^{+++}), est réduit par la vitamine C en fer ferreux (Fe^{++}) permettant à nouveau, son intervention dans la réaction de Fenton créatrice de radicaux libres. Ainsi, la vitamine C participe au processus potentiellement toxiques du fer libre.

B- Les protéines : Les protéines peuvent, lorsqu'elles sont incomplètement digérées dans l'intestin grêle, augmenter le taux d'azote qui arrive dans la lumière du côlon. Au niveau du côlon, les molécules azotées, principalement les acides aminés y sont métabolisés en ammoniacque par la flore colique.

L'ammoniacque peut être soit réabsorbée et convertie en urée dans le foie, soit utilisée dans la synthèse protéique bactérienne, soit retenue dans le contenu colique. Une concentration élevée en ammoniacque est toxique pour les cellules de la muqueuse colique, causant des altérations dans la synthèse de l'ADN, une interruption des métabolismes intermédiaires et augmentation du renouvellement des cellules coliques. Tous ces dommages cellulaires prédisposent à la croissance néoplasique.

En outre, les protéines peuvent être transformées en métabolites potentiellement toxiques tels que les amines, les phénols et les indoles. Enfin, les protéines influenceraient, également et indépendamment des lipides, la sécrétion des acides biliaires et leur transformation en acides biliaires secondaires dont on connaît l'effet promoteur sur les cancers coliques.

C-Nitrosamines : Les nitrosamines sont des cancérigènes chimiques puissants. Les régimes riches en protéines, particulièrement la viande rouge, augmentent la synthèse des nitrosamines endogènes. Cette formation endogène de composés N-nitrosés s'effectue lorsque le contenu colique est riche en amines et amides provenant essentiellement de la décarboxylation bactérienne des acides aminés. L'origine exogène des agents nitrosants est à rechercher dans la présence ou l'addition intentionnelle (charcuteries) des nitrates et nitrites dans les aliments et le chauffage et le séchage par des gaz de combustion renfermant de l'azote moléculaire oxydable.

Plus de 300 composés N-nitroso ont montré une action cancérogène sur une ou plusieurs espèces animales. Les nitrosamines sont cancérogènes par leur pouvoir alkylant. Ils sont stables dans les conditions physiologiques, ils requièrent une activation métabolique préalable pour exercer leur effet toxique. Cette activation métabolique s'effectue au niveau du foie. Tant chez l'animal que l'homme,

L'hydroxylation du carbone adjacent au groupe N-nitroso, catalysée enzymatiquement par le cytochrome P450 donne naissance à une α -hydroxynitrosamine qui à son tour, perd spontanément un aldéhyde par clivage de la liaison C-N et conduit à un alkyldiazohydroxyde générateur d'un ion diazonium, agent alkylant de l'ADN. Les adduits de type o-6-alkylguanine et o-4-alkylguanine qui résultent de l'alkylation de l'ADN, conduisent à des mutations ponctuelles qui sont à l'origine d'activation d'oncogènes.

D- Les amines hétérocycliques (AH) : Les amines hétérocycliques, composés cycliques à fonction amine libre, se forment lors du chauffage à haute température, dans la partie périphérique des viandes (surface brunie ou carbonisée) lors de la cuisson au grill, en friture, en barbecue. Ces composés néoformés possèdent un très fort pouvoir mutagène. Les précurseurs de ces molécules sont les acides aminés tels que phénylalanine, thréonine et alanine, de la créatine ou la créatinine, des sucres ainsi que les produits de la réaction de Maillard (les pyrasines, les pyridines et les aldéhydes). Le type d'appareil de cuisson, la température et le temps de cuisson, la composition en graisse et en créatinine de l'aliment déterminent le taux et le type d'AH.

Plusieurs AH se sont révélés cancérigènes dans les études animales de longue durée chez les rongeurs et les primates. De nombreuses études cas-témoins et des études prospectives de cohortes chez l'homme complètent les études de cancérisation chez les rongeurs et suggèrent une relation entre la consommation de bœuf, poulet et agneau anormalement chauffés et l'apparition chez l'homme du cancer colorectal mais également, cancer du sein et de la prostate. Le processus de cancérogenèse induit par les AH commence avec la formation des AH lors de la cuisson à haute température d'aliment (viande). Après absorption, les AH nécessitent une activation métabolique au niveau du foie pour exercer leur effet génotoxique. L'amine des AH subit une Oxydation catalysée enzymatiquement par le cytochrome P450 (CYP1A2), suivie d'une acétylation, d'une sulfatation ou d'une réaction avec la proline. Cette chaîne de réaction conduit à la formation de métabolites activés de type N-acétoxy, N-sulfonyloxy et N-prolyloxy qui génèrent des ions arylnitrénium. Ces ions forment des adduits avec les bases de l'ADN par réaction avec la guanine en position N7. Ces adduits sont à l'origine de mutations ponctuelles qui induisent une activation des oncogènes qui eux déclenchent le processus de cancérogenèse. Par ailleurs, des

métabolites actifs Nconjugés des AH, peu stables, excrétés par la voie biliaire peuvent restituer le métabolite N-hydroxyle au niveau du côlon. Le composé qui en résulte peut être acétylé au niveau des colonocytes et régénérer le métabolite activé N-acétoxy qui génère les ions arylnitrénium qui forment des adduits avec l'ADN des colonocytes qui sont à l'origine des mutations ponctuelles.

Enfin, il convient de souligner que le polymorphisme de la N-acétyl transférase pourrait intervenir pour moduler cet effet mutagène. Ainsi, les phénotypes humains acétylateurs rapides sont plus sensibles au risque du cancer du côlon en raison de niveaux élevés de l'enzyme N-acétyl transférase susceptibles de régénérer les métabolites activés (N-acétyl) à partir de N-hydroxylés excrétés dans la bile. Ainsi, le statut acétylateur rapide augmenterait de 2 à 6 fois le risque de cancer colorectal(66).

E- Les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) : Il s'agit d'un groupe de composés organiques qui contiennent 2 ou plusieurs noyaux carbonés aromatiques. Ils sont formés essentiellement lors de processus de pyrolyse, notamment lors de la combustion incomplète de matériaux organiques. Les viandes et produits à base de viandes peuvent être particulièrement concernés par la formation de ces composés mutagènes. C'est le cas des produits fumés (charcuterie), mais aussi, les produits rissolés, grillés, frits à haute température.

On dénombre au sein de ce groupe, environ 250 substances, dont 16 considérés comme dommageables pour la santé par L'Agence Américaine de protection de l'Environnement (US-EPA). Parmi les 16 HPA retenus dans la nomenclature US-EPA, l'agence internationale pour la recherche sur le cancer a catégorisé 6 substances qui expriment en essai chez l'animal un effet cancérigène. Il s'agit du benzo[a]anthracène, le benzo[a]pyrene, le dibenzo [a, h] anthracène (substances cancérigènes probables) et le benzo[a]fluorathene, le benzo[k]fluoranthene ainsi que l'indeno [1, 2,3-cd]pyrène (cancérigènes possibles).

Les HPA sont des molécules relativement inertes qui sont facilement absorbées et métabolisées par oxydation dépendante du cytochrome 450 (CYPA1). Seuls, certains stéréoisomères des métabolites intermédiaires très réactifs, sont susceptibles de donner des adduits avec les bases de l'ADN (N6- de l'adénine, N2 de la guanine et N4 de la cytosine) expliquant les propriétés mutagène et cancéro-gènes d'un nombre restreints de ces substances.

4-2-5 Le rôle du micro constituant :

C'est un ensemble de composés nutritifs et non nutritifs présents particulièrement dans les légumes et les fruits. Les composés nutritifs appelés également micronutriments, sont représentés par des vitamines et des oligoéléments. Les composés non nutritifs comme leur nom l'indique sont dépourvus de valeur nutritionnelle mais, comme les micronutriments, ils pourraient avoir un effet protecteur vis à vis du cancer. Les microconstituants végétaux manifestent de multiples propriétés, exprimées dans de nombreux systèmes expérimentaux (in vivo et in vitro), qui contribuent à comprendre leurs propriétés anti-cancéro-gènes. Toutefois, les effets des microconstituants sont variables selon la nature du microconstituant, les modalités de son administration, le tissu cible, la phase de cancérogenèse concernée et la nature du cancérogène.

L'ensemble des mécanismes pouvant expliquer le rôle protecteur des microconstituants végétaux vis-à-vis du cancer du côlon ainsi que les autres cancers, on peut les résumer dans les points suivants (59):

- Activité anti-oxydante en inhibant l'activité des radicaux libres. Il est admis que les radicaux libres par des phénomènes d'oxydation via l'oxygène radicalaire, jouent un rôle important dans l'induction de la cancérogenèse, c'est-à-dire dans les premières phases (initiation et promotion). Les radicaux libres peuvent agir directement sur l'ADN induisant une mutation sur des gènes cibles, oncogènes et

gènes suppresseurs de tumeurs. Ils peuvent également activer la protéine Kinase C, ou encore participer comme messenger secondaire à la transmission des signaux cellulaires aboutissant à la synthèse des facteurs de croissance.

- Modulation des enzymes de détoxification (phase I et II) et de l'activation des cancérogènes ;
- Modulation des facteurs régulant le cycle cellulaire : facteurs de croissance, récepteurs, protéines kinases, facteurs de transcription.... ;
- Impact sur le cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation et le devenir cellulaire;
- Restauration des communications intercellulaires ;
- Modifications du métabolisme cellulaire: polyamines, prostaglandines;
- Stimulation des fonctions immunitaires ;
- Activité anti-inflammatoire ;
- Régulation de l'angiogenèse ;
- Effets antiviraux.

4-2-5-1 Les micronutriments :

La recherche sur la relation entre les micronutriments et cancer chez l'homme s'est concentrée principalement sur certaines vitamines comme les caroténoïdes, la vitamine A, la vitamine C, E, certaines vitamines du groupe B comme l'acide folique, sur les oligoéléments comme le sélénium, manganèse le zinc, etc.

4-2-5-1-1 Les folates :

4-2-5-1-1-1 Les données épidémiologiques :

Les folates dont l'acide folique fait partie, sont un groupe de molécules associant un noyau ptéridine et des glutamates reliés par un acide para-aminobenzoïque. Les aliments riches en folates sont les végétaux verts (épinard, salades), les agrumes, le foie, les céréales, les légumes secs. La flore intestinale

participe aussi à la synthèse des folates. Les folates sont nécessaires à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques intégrés aux acides nucléiques (ADN et ARN) ainsi qu'à la formation de méthionine qui sert aux trans-méthylations cellulaires. Les folates participent donc à la synthèse et la méthylation de l'ADN in vivo et par conséquent à la protection et la réparation de l'ADN et la régulation de son expression.

Les études épidémiologiques portant sur l'effet protecteur des folates contre le cancer colorectal sont dans leurs ensembles positives. 8 études cas-témoins et 3 études de cohorte ont évalué la relation entre le risque de cancer colorectal et les folates. Toutes ces études ont observées qu'un niveau élevé d'apports en folates était associé à une diminution du risque de cancer colorectal(67). En général, le risque était réduit de 35 % chez les sujets ayant la consommation de folates la plus élevée, dans les études cas-témoins. Mais ces associations n'étaient pas toujours significatives. Dans une étude prospective menée aux Etats-Unis, publiée en 2001 par Arab et al(68).

Parmi 14407 personnes suivies pendant 20 ans, l'étude a mis évidence l'association d'apport alimentaire suffisant en folates avec une réduction significative du risque de cancer colique d'une manière dose dépendante ($p = 0,03$).

4-2-5-1-1-2 Les mécanismes d'action des folates :

Les mécanismes impliqués dans la relation entre la carence en folates et le risque de cancer colorectal incriminent la déficience cellulaire en folates. La déficience cellulaire en folates est responsable d'un ralentissement des mitoses compte tenu du rôle majeur joué par les folates dans la synthèse de l'ADN et l'ARN. Les cellules carencées en folates restent plus longtemps en phase S, ce qui augmente leur sensibilité à la formation d'adduits à l'ADN. Les mutations qui en résultent pourraient déclencher le processus de cancérogenèse. Par ailleurs, du fait que les folates sont des pourvoyeurs des groupements méthyl, protègent l'ADN, l'uracil est une base qui entre uniquement dans la synthèse de l'ARN, le déficit en radicaux méthylés favorise

l'accumulation et l'incorporation anormale de bases oxydées et surtout des bases uracils dans l'ADN par les ADN polymérase durant la synthèse de l'ADN. L'accumulation d'uracil secondaire à la carence cellulaire en folates augmente la probabilité que l'uracil s'incorpore dans 2 brins opposés de l'ADN qui se retrouvent proches dans l'espace. Les mécanismes de réparation en faisant intervenir l'enzyme ADN- uracil-glycosylase qui, en excisant les bases uraciles anormalement présents dans l'ADN pourraient entraîner une cassure des 2 brins difficilement réparable, d'où l'instabilité de l'ADN potentiellement cancérogène (69.70).

Outre le rôle des apports alimentaires en folates, le polymorphisme de l'enzyme Méthylène Tétra- Hydrofolate Réductase (MTHFR) interfère également avec les phénomènes de cancérogenèse colorectale. La MTHFR est une enzyme clé du métabolisme des folates, intervenant dans la synthèse et la méthylation de l'ADN. Le polymorphisme de la MTHFR est dû aux mutations qui affectent cette enzyme. La mutation la plus anciennement connue et plus répandue, est la mutation C677T, identifiée par Frosst en 1995(71) , transmise sur le mode autosomique récessif. Le génotype TT (mutation C677T à l'état homozygote) est caractérisé par une réduction de l'activité enzymatique de la MTHFR de 70 %. Le génotype TC (mutation C677T à l'état hétérozygote) est caractérisé par une réduction de l'activité enzymatique de la MTHFR de 35%(71) . 4 études épidémiologiques majeures ont retrouvé une diminution du risque de cancer colorectal en cas de génotype TT, il s'agit : de l'étude de Ma et al(72).

L'étude de Chen et al(73). L'étude Slattery et al(74). Et enfin l'étude de Park et al(75).

Toutes ces études ont montré une relation inverse entre le génotype TT et le risque de développer un cancer colorectal. Cependant, seule l'étude de Ma et al. a trouvé une relation significative sur le plan statistique avec un risque de développer

un cancer colorectal diminué de moitié chez les personnes de génotype TT par rapport aux personnes présentant la mutation à l'état hétérozygote génotype TC ou chez les personnes où cette mutation est absente (génotype CC). La méta-analyse de Houlston et al(76). A confirmé la relation significative entre le génotype TT du gène MTHFR et la réduction du risque de développer un cancer colorectal en se basant sur les 4 études citées précédemment (IC 95 % : 0,62 -0,92).

Cette diminution du risque de cancer colorectal corrélée au génotype TT du gène MTHFR pourrait s'expliquer par une synthèse accrue d'ADN stable. Car l'hypométhylation globale de l'ADN, conséquence de la réduction de l'activité de l'enzyme MTHFR ne modifierait pas le niveau de méthylation spécifique du gène suppresseur de tumeur P53. Cependant, Le mutant TT est associé à un risque moins élevé de cancer colorectal seulement, en l'absence d'un déficit en radicaux méthyl. C'est-à-dire un régime alimentaire riche en donneurs de groupement méthyl (folates et méthionine). Chez les personnes carencées en folates (taux plasmatique < 3 ng/ml), le risque de cancer colorectal était augmenté pour tous les génotypes (CC, CT, TT), mais plus particulièrement en cas de génotype TT(72) .

Le polymorphisme de la MTHFR semble intervenir à un stade tardif de la cancérogenèse colorectale, après la formation des adénomes, pour le passage au stade de cancer. Effet, les études épidémiologiques consacrées à la relation entre les adénomes et le polymorphisme de l'enzyme MTHFR n'ont pas trouvé de corrélation directe, statistiquement significative entre le génotype TT et le risque de développer un adénome colorectal.

4-2-5-1-2 La vitamine D :

4-2-5-1-2-1 Origine et rôle de la vitamine D :

La vitamine D3 d'origine exogène est principalement présente dans les produits animaux tels que les poissons gras (les huiles du foie de poisson en sont une source particulièrement riche), le beurre, oeufs, la viande et les produits laitiers. La vitamine D2 qui est d'origine alimentaire végétale est soumise aux mêmes transformations métaboliques que la vitamine D3. La vitamine D3 est une prohormone. La molécule finale 1, 25 dihydroxyl cholécalciférol (1, 25 (OH) 2 D3) appelé également calcitriol est une molécule active au niveau des cellules cibles. Elle est obtenue par 2 hydroxylations successives de la prohormone en C25 et en C1, réactions effectuées respectivement au niveau du foie et le rein.

4-2-5-1-2-2 Les données épidémiologiques :

Certaines études expérimentales chez l'animal ont suscité un espoir que la vitamine D et le calcium pourrait avoir un effet protecteur contre le cancer du côlon et ont stimulé un intérêt pour la consommation des produits laitiers frais et fermentés. Cependant les données des études épidémiologiques demeurent contradictoires. Les résultats de 25 études cas témoins et 8 études prospectives étaient revues en détail par Kapmann dont l'étude a été publiée en 1994(77) .

Dans l'ensemble, ces études montrant une absence de relation entre la consommation du lait, yaourt et fromage et le risque du cancer du côlon, bien qu'à peu près un tiers des études cas-témoins trouve une légère réduction mais non significative statistiquement du risque associé avec la consommation de l'un ou l'autre des produits laitiers considérés.

Selon l'étude européenne EPIC, des niveaux sanguins élevés de vitamine D sont associées à une réduction de 40% du risque de cancer colorectal(78) . Au cours du suivi de la cohorte, 1248 cas de cancer colorectal ont été diagnostiqués et comparés

à un nombre équivalent de sujets en bonne santé concernant le niveau de la vitamine D dans le sang.

Les résultats de cette étude comparative à montrer que les personnes avec un taux sanguin de vitamine D compris entre 50 et 75 nmol/l avaient un risque 40% moins élevé de développer un cancer colorectal que les personnes ayant un taux plus bas.

Cependant, au-delà de 75 nmol/l, il n'y avait pas de réduction supplémentaire du risque de cancer colorectal.

Une étude américaine menée par Kimmie Ng et al. de l'institut Dana-Farber pour la recherche sur le cancer de Boston(79) suggèrent que la vitamine D pourrait améliorer la survie des patients déjà atteints d'un cancer côlon en ralentissant la croissance des cellules cancéreuses tout en ralentissant la croissance des vaisseaux sanguins dans les tumeurs.

Malgré ces résultats que d'autres études viennent corroborer, les experts continuent à remettre en question le rôle de la vitamine D dans la prévention ou le traitement du cancer colorectal.

4-2-5-1-2-3 Les mécanismes d'action de la vitamine D :

Entre autres mécanismes invoqués pour le rôle protecteur possible de la vitamine D contre le cancer colorectal, l'activation du récepteur de la vitamine D ralentit le cycle cellulaire ce qui stimule la différenciation et la maturation des cellules et inhibe les facteurs de croissance oncogènes, ce qui inhiberait par conséquent, la prolifération des cellules épithéliales colorectales et les métastases des tumeurs colorectales. La vitamine D exercerait en outre, sur les tissus cancéreux une action proapoptotique.

Le polymorphisme génétique des récepteurs de la vitamine D en modifiant le nombre de

Ces récepteurs, pourrait modifier la susceptibilité au cancer colorectal. D'autres avançaient que la vitamine D stimulerait la résorption intestinale des sels biliaires toxiques et mutagènes pour les cellules épithéliales coliques.

4-2-5-1-3 Le calcium :

4-2-5-1-3-1 Origine et rôle du calcium :

Les produits laitiers sont la principale source alimentaire du calcium. Autres sources du calcium : les sardines, les légumes verts à feuilles (brocoli, épinards), les graines et les fruits secs (noisettes, amandes, grains de tournesol).

4-2-5-1-3-2 Les données épidémiologiques :

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques suggèrent un effet protecteur du calcium contre le cancer colorectal. Une méta-analyse publiée en 2004 et al.[80], portant sur 10 études d'observation de longue durée menées dans 5 pays d'Europe et des pays d'Amérique du Nord incluant 534536 hommes et femmes observés pendant une période allant de 6 à 16 ans. Parmi les participants, 4992 cas de cancer colorectal ont été détectés au cours du suivi. Cette étude montre que, chez les sujets qui absorbent plus de 1300 mg de calcium quotidiennement, le risque de cancer colorectal s'abaisse de 26 % par rapport à ceux dont l'apport journalier de calcium est inférieur à 500 mg.

Les études contrôlées contre placebo qui ont en général une plus grande valeur que les études épidémiologiques d'observation n'ont pas apportés des réponses entièrement concordantes quant à l'effet protecteur du calcium contre le cancer colorectal. En effet, une étude basée sur le suivi randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo, menée par Jean Wactawski-Wende et al. Sur 36282 femmes ménopausées, publiée en 2006, n'a pas trouvé d'effet de la supplémentation journalière de calcium et vitamine D3 (1 gr de calcium+ 400 UI DE vitamine D3) sur l'incidence du cancer colorectal. Les auteurs font toutefois remarquer que le cancer

colorectal se caractérise par une longue phase de latence et qu'une durée d'intervention de 7 ans est éventuellement très courte pour l'obtention d'un effet clinique.

4-2-5-1-3-3. Les mécanismes d'action du calcium :

Dans le cancer du côlon, on suppose qu'en plus de son action intracellulaire (régulation normale de la division cellulaire, de la croissance, des fonctions cellulaires), l'effet protecteur du calcium consiste à réduire la cytotoxicité du liquide fécal. Il diminuerait la solubilité des acides biliaires hydrosolubles promoteurs de cancer dans l'intestin. IL peut former, avec les sels biliaires et les acides gras, des savons insolubles, ce qui diminuerait leur effet détergent et agressif pour la muqueuse intestinale.

Les données actuelles laissent supposer que s'ils sont consommés en quantités importantes, le lait et les produits laitiers peuvent avoir un effet protecteur contre le cancer colorectal. Toutefois, les mécanismes à la base de cet effet protecteur sont encore mal compris.

4-2-5-1-3-4 Les autres micronutriments :

D'autres micronutriments auraient un effet protecteur contre le cancer colorectal, notamment par le biais de leur action anti-oxydante. Il s'agit de la vitamine C, la vitamine A, la vitamine E, le sélénium, le zinc, le manganèse. Cependant les études épidémiologiques, notamment les études d'observations et les études d'interventions, comme pour les autres micronutriments, sont discordantes.

4-2-5-2 Le micro constituant non nutritif :

A côté des microconstituants nutritifs, les végétaux renferment aussi une grande variété de composés dépourvus de valeur nutritionnelle, présents en quantité variable dans les légumes et les fruits et dont beaucoup de travaux expérimentaux ont établi, depuis plus de 30 ans qu'ils pouvaient avoir un effet protecteur vis-à-vis de

la cancérogenèse. Ils sont représentés par les polyphénols, les glucosinolates, les composés soufrés des allium, les monoterpènes.

4-2-6 Le rôle des apports caloriques de l'obésité et la sédentarité :

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre apport calorique élevé et risque de cancer colorectal chez les deux sexes. C'est le cas de la méta-analyse de Howe .

L'obésité et la sédentarité augmentent également chez les hommes comme chez les femmes, le risque de cancer colorectal indépendamment de l'apport calorique, avec un risque 3 fois plus élevé chez les sédentaires par rapport à ceux ayant une activité physique importante (81.82.83).

Sédentarité et excès caloriques interviennent sur l'étape la plus tardive de la cancérogenèse et ont peu d'influence sur le risque d'adénome. L'hypothèse émise est que tous ces facteurs interviendraient par un mécanisme commun : hyperinsulinisme et/ou la résistance à l'insuline. L'insuline est en effet un facteur de croissance des cellules de la muqueuse colique, et a un effet mutagène sur les cellules de carcinome colique in vitro. Il a été montré qu'à des niveaux physiopathologiques, tels qu'observés en cas d'hyperinsulinisme, l'insuline était capable de se lier aux récepteurs IGF-1 (Insulin and insulin-like growth factor-1) des cellules coliques et les activer.

4-3 RÔLE DES HABITUDES TOXIQUES DANS LA CANCÉROGENÈSE COLORECTALE :

4-3-1 L'ALCOOLISME :

4-3-1-1 Les données épidémiologiques :

Depuis plusieurs décennies, les études épidémiologiques ont montré clairement que la consommation de boissons alcoolisées augmente, chez l'homme et chez la femme, le risque de cancers. Parmi les nombreux cancers incriminant l'alcool, figure le cancer colorectal. En effet, des enquêtes épidémiologiques récentes montrent une association positive entre le cancer colorectal et la consommation d'alcool. C'est le cas de l'étude française cas-témoins menée par Steinmetz. J et al(84).

Cette enquête avait comme objectif d'étudier la relation entre les cancers et adénomes colorectaux et certains facteurs de risque liés au mode de vie de la population étudiée, notamment, les habitudes toxiques (consommation d'alcool et de tabac). Les participants à l'étude, suivis aux centres d'examen de santé (CES) de l'assurance maladie française sur une période de 5 ans (1998 – 2003). Un total de 874 consultants âgés de 50 à 74 ans est inclus dans l'étude, pour lesquels, une recherche de sang dans les selles (Hemoccult®) était positive. Tous les participants ont eu une coloscopie. Le groupe témoins (5456 sujets : 2620 hommes et 2836 femmes), était constitué de sujets ayant une coloscopie sans anomalies, soit les faux positifs au test de dépistage (Hemoccult®). Le groupe cas était constitué de 3292 patients dont 674 ayant un cancer colorectal et 2618 patients ayant un adénome colorectal (1857 hommes et 761 femmes).

Les participants ont été répartis en 3 groupes selon le résultat de la coloscopie:

- le premier groupe est celui des témoins ;
- le deuxième groupe est celui des sujets ayant un cancer colorectal ;

- le troisième groupe est celui des sujets ayant un adénome quelle que soit sa taille.

Les résultats de cette étude montrent que la proportion des buveurs réguliers était plus élevée chez les cas dans les 2 sexes que chez les témoins. Chez les hommes il y avait une relation avec la quantité d'alcool consommée en gr/j, en effet, la proportion des gros buveurs (>50 gr/j) était plus élevée chez les cas que chez les témoins. Le risque d'adénomes était multiplié par 2 pour les adénomes > 10 mm chez les 2 sexes. Le risque de cancer colorectal chez les hommes buveurs quotidiens était plus élevé de 50 % par rapport aux témoins. Chez les hommes, la consommation de plus de 20 gr d'alcool par jour augmentait significativement le risque de cancer et d'adénome. Dans le cas de cancer colorectal, OR était de 1,71 (IC 95 % :1,11 - 2,62) pour une consommation de 20 à 50 gr/j, et de 2,86 (IC 95% : 1,75 -4,65) pour une consommation > 50 gr/j. Aucune association n'a été observée dans la proportion féminine.

Au total, selon cette étude qui a porté sur une population à risque moyen de cancer colorectal, montre que la consommation quotidienne d'alcool augmente la probabilité d'adénomes chez les 2 sexes et de cancer chez les hommes.

4-3-1-2 Les mécanismes d'action de l'alcool :

L'alcool semble intervenir sur une étape précoce de promotion du cancer, la croissance de l'adénome, mais non sur la phase de cancérisation elle-même comme le montre l'étude réalisée en Côte d'Or qui a mis en évidence une liaison spécifique de l'alcool avec le risque d'adénome de taille supérieure à 1cm(85).

Plusieurs mécanismes sont incriminés pour expliquer le rôle favorisant possible de l'alcool dans la survenue du cancer colorectal. Ces mécanismes impliqueraient l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool, produit à partir de l'oxydation de l'alcool par la flore microbienne intestinale.

Ce dernier a un effet cytotoxique prouvé responsable d'un effet mutagène. Deux facteurs joueraient un rôle important dans la concentration de l'acétaldéhyde dans la lumière colique : Le polymorphisme de l'enzyme alcool déshydrogénase et la flore bactérienne intestinale.

4-3-2 Le tabagisme chronique:

4-3-2-1 Les données épidémiologiques :

Le tabagisme est la principale cause connue de décès liée aux cancers dans le monde. Le lien entre l'usage de tabac et de nombreux cancers (poumon, bouche, pharynx, larynx, vessie, œsophage, pancréas, rein) n'est plus à établir. En revanche, la relation entre le tabac et cancer colorectal reste plus controversée. Des études épidémiologiques, notamment les plus récentes, avaient pourtant mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les fumeurs. Dans une double étude de cohorte américaine menée par Giovannucci et al. Après de 47935 hommes et 118334 femmes, la consommation de tabac était significativement associée avec le risque d'adénome dans les deux sexes et avec le risque de cancer colorectal chez l'homme (86.87).

4-3-2-2 Les mécanismes d'action du tabac :

Le tabagisme est un facteur de risque relativement récemment identifié. Son implication dans cancérogenèse colorectale n'est encore bien élucidée, son effet serait limité à la phase de genèse de l'adénome, avec une relation dose-effet, les sujets ayant fumé plus 20 paquets/année ayant un risque multiplié par 4 par rapport aux non-fumeurs(85).

4-4 LES TUMEURS COLORECTALES BENIGNES À POTENTIEL ÉVOLUTIF

MALIN :

4-4-1 LES ADENOMES POLYPOÏDES:

L'adénome est la seule tumeur bénigne colorectale susceptible de transformation maligne.

Histologiquement, il se définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. La classification de l'OMS subdivise les adénomes polypoïdes en trois types : tubuleux, tubulovilleux et vilieux, et en trois grades de dysplasie : légère, modérée, sévère.

A- Les aspects macroscopiques :

Les adénomes sont de couleur rose ou rouge plus au moins foncé grossièrement homogène. Les petits adénomes sont sessiles, les gros adénomes sont sessiles ou pédiculés. Quand le pédicule est présent, il est bordé d'une muqueuse normale. La majorité des adénomes sont de petite taille (2/3) mesurant moins de 10 mm de diamètre, et pédiculés. Au fur et à mesure que leur taille augmente, le risque de cancer augmente, même si de petits adénomes de moins de 5 mm peuvent contenir un cancer. Un foyer d'ulcération, de dépression, une consistance dure, doivent faire craindre la possibilité d'une transformation maligne. L'adénome tubuleux est souvent petit sphérique, variablement pédiculé à surface craquelée en lobules par des fentes intercommunicantes. L'adénome vilieux se présente souvent sous forme d'une masse sessile, friable, molle, à surface broussailleuse ou veloutée formant une fine mosaïque due à l'agglutination du chevelu vilieux par le mucus. Certains adénomes vilieux sont pourtant petits et pédiculés, et à l'inverse, certains adénomes tubuleux sont gros et sessiles. Les adénomes tubuleux et tubulovilleux, sont surtout situés dans le rectosigmoïde (42 %). Dans les autres parties du côlon, leur distribution est harmonieuse. Les adénomes vilieux ont une distribution un peu différente,

Rectosigmoïdienne dans 9/10 cas. La fréquence des adénomes multiples est élevée: 20,8 % des malades ont 2 polypes, 13,5 % ont 3 à 5 polypes, et 6 % ont plus de 5 polypes(23) .

La prévalence des adénomes polypoïdes augmente avec l'âge, avec un déplacement de leur localisation vers le côlon proximal, et une fréquence accrue des lésions multiples chez le sujet âgé.

B- Aspects microscopiques :

En se référant à leur architecture, les adénomes polypoïdes sont divisés en :

- adénome tubuleux où plus de 80 % de la tumeur est composée de tubes ramifiés (les glandes normales du gros intestin ne sont pas ramifiées), étroitement tassées et séparées par des quantités variables de lamina propria. La configuration générale des glandes est maintenue, mais l'épithélium normal est remplacé par un épithélium dysplasique intestinal. Cette forme représente 75 % des adénomes polypoïdes.

- Adénome vilieux où plus de 80 % de la tumeur est constitué par des digitations munie d'un axe de chorion recouvert de cellules épithéliales dysplasiques, et dont la base est proche de la musculaire muqueuse. La prolifération épithéliale se fait vers la lumière colique, contrairement à celle de l'adénome tubulaire qui va de la surface vers la profondeur des cryptes. Cet aspect représente 5 % des adénomes polypoïdes.

- Adénome tubulovilleux où la tumeur est faite d'un mélange de structures vilieuses et tubuleuses, chaque constituant formant plus de 20 % de la masse tumorale. Cet aspect est très fréquent dans les lésions de plus de 20mm de diamètre, il représente 20 % de l'ensemble des adénomes polypoïdes.

Dans un adénome, il est fréquent d'observer divers degrés de dysplasie. Le grade définitif dépend de la zone de dysplasie la plus sévère. Dans le département de Côte-d'Or, la proportion des adénomes polypoïdes avec dysplasie légère était de 64

%, avec dysplasie modérée de 30 %, avec dysplasie sévère de 6 % (35). Les adénomes avec dysplasie sévère sont plus fréquents dans le côlon gauche que dans le côlon droit. Chez les patients à haut risque de cancer colorectal, la fréquence de dysplasie sévère augmente avec la taille, le nombre d'adénomes et le pourcentage du contingent vilieux.

4-4-2 LES ADENOMES PLANS :

De nombreux travaux ont été consacrés à lésions précurseur du cancer colorectal. Les premières études ont conclu que la majorité des cancers se développent selon la séquence adénome cancer à partir d'un adénome polypoïde. Plus récemment, ce concept s'est élargi pour inclure la notion d'adénome plan. Le terme d'adénome plan est né au Japon en 1985 crée par Muto et al(36) , il fait référence à un type particulier de lésions néoplasiques légèrement surélevées au-dessus du plan muqueux (en plateau) de teinte rougeâtre plus foncée que la muqueuse normale adjacente. Toujours sessile, strictement plane parfois ombiliquée par une dépression centrale visible dans 20 % des cas. La répartition des adénomes plans est différente de celle des adénomes polypoïdes, en particulier du fait d'une fréquence basse au niveau du rectum, avec une prédominance au niveau du côlon transverse, le côlon descendant et le sigmoïde. Les adénomes plans sont généralement peu nombreux (moins de dix).

Ils sont plus fréquents dans la polypose familiale adénomateuse que dans la population générale.

Sur le plan histologique, l'adénome plan se définit par une épaisseur inférieure à deux fois l'épaisseur de la muqueuse normale adjacente. Son diamètre est généralement inférieur à 0,5cm. Les adénomes plans ont une architecture tubuleuse pure. Les glandes occupent le centre de la lésion, à ce niveau les glandes dysplasiques occupent toute la hauteur de la lamina propria ou seulement la surface de la

muqueuse se mêlant alors à des glandes normales résiduelles. Comme dans tout adénome, les glandes sont tapissées par des cellules immatures qui confèrent le caractère dysplasiques. Les berges surélevées des adénomes plans sont tapissées par des glandes normales ou hyperplasiques, alors que la dysplasie la plus sévère se situe généralement au centre de l'adénome (ombilication centrale).

Kudo et al (37), à partir de l'étude de 14992 lésions néoplasiques détectées sur une période de 14 ans, ont classé les adénomes en fonction de leur aspect macroscopique en trois types : adénomes polypoïdes (55,1 %), adénomes plans (42,6 %), adénomes plans avec dépression centrale (2,3%). Le taux d'invasion de la sous muqueuse pour les adénomes plans était de 0,04 % pour les lésions de moins de 5 mm, de 0,6 % pour celles dont le diamètre varie de 6mm à 10mm, et de 1,2 % pour celles dont le diamètre varie de 11mm à 15 mm. Ces pourcentages sont proches de ceux des adénomes polypoïdes. En revanche, ce taux d'invasion de la sous muqueuse dans les adénomes plans avec dépression centrale est de 7,7 % pour les lésions de moins de 5mm, de 39,1 % pour celles de 6mm à 10mm et de 67,4 % pour les lésions de 11mm à 15mm.

A la lumière des résultats on peut conclure que le potentiel évolutif malin des adénomes plans ne doit pas être surestimé. En effet, ces lésions sont généralement bénignes, leur degré de dysplasie augmente avec leur taille, leur évolution est lente et leur caractère invasif survient quand elles ont atteint une taille relativement importante. Par contre, les adénomes plans avec une dépression centrale ont un potentiel évolutif malin plus important, leur caractère invasif survient précocement et évolue rapidement.

Au point de vue épidémiologique, la plupart des études rétrospectives rapportent une prédominance masculine des adénomes plans, de l'ordre de 1,5 à 5 hommes pour une femme (38.39).

L'âge moyen de découverte de l'adénome plan est de 62,8 ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 96 ans (36.40). Ils sont rares avant l'âge de 40 ans dans la population générale. Néanmoins, dans le cadre de la prédisposition héréditaire, il convient de les rechercher chez des sujets plus jeunes. Les adénomes plans représentent 20 %, 27 %, 30 %, 47 %, de l'ensemble des adénomes détectés après respectivement 50 ans, 60 ans, 70 ans, 80 ans(41).

4-4-3 LES ADENOMES FESTONNÉS :

Les adénomes festonnés tirent leur dénomination de l'aspect festonné ou dentelé de la lumière des cryptes qui les constituent. Sur le plan macroscopique, les adénomes festonnés ressemblent aux polypes hyperplasiques, mais leur taille est supérieure à celle des polypes hyperplasiques. Leur diamètre est supérieur à 1 cm dans 21 % des cas(42). Ils sont sessiles dans 68 % des cas(43).

Parmi les adénomes dentelés, certains sont plans. Le siège préférentiel des adénomes festonnés est le rectosigmoïde (2/3 des cas), à un degré moins le côlon droit (37%). Ils sont plus fréquents chez l'homme (74 %) (44)

Sur le plan microscopique, les adénomes festonnés associent au sein des mêmes cryptes des traits des polypes hyperplasiques avec un aspect festonné de la lumière glandulaire et revêtement épithélial constitué de cellules caliciformes normales ou hypermatures, et des caractéristiques de l'adénome avec stratification nucléaire, extension de la zone des mitoses à la partie supérieure des cryptes, augmentation du rapport nucléocytoplasmique et de la taille des nucléoles. Les adénomes festonnés montraient des aspects de dysplasie de bas grade dans 84 % des cas et de haut grade dans 16 % des cas(44).

Des adénomes festonnés ont été également décrits parmi les polypes des patients atteints de polypose adénomateuse familiale. L'histoire naturelle des adénomes festonnés est encore mal connue. Néanmoins, ces données permettent de

penser que l'adénome festonné est une lésion colorectale néoplasique bénigne pourvue d'un potentiel évolutif malin dont témoignent les anomalies de la prolifération cellulaires, de la ploïdie, les altérations génétiques et l'incidence des carcinomes associés.

4-4-4 LES FOYERS DE CRYPTES ABERRANTES :

Ces lésions ont été observées pour la première fois depuis une vingtaine d'années par des chercheurs travaillant sur un modèle murin de carcinogenèse, puis, elles ont été décrites dans la muqueuse colique humaine. Ils ont été récemment identifiés comme des lésions à potentiel évolutif malin. Les foyers de cryptes aberrantes peuvent être mis en évidence à l'examen microscopique à faible grossissement après coloration au bleu de méthylène à 0,2%. Leur taille varie entre 12 et 500 μm . Ils sont légèrement en saillie par rapport à la muqueuse adjacente et apparaissent plus sombres que la muqueuse de voisinage. Ils se traduisent par un aspect élargi et déformé des cryptes. Les petits foyers de cryptes aberrantes comptent moins de 50 cryptes par foyers, alors que les plus larges renferment plus de 50 milles. Les foyers de cryptes aberrantes ont été classés en quatre stades histologiques individualisant des formes de transition entre les foyers de cryptes aberrantes de type hyperplasiques et de type Adénomateux. On décrit ainsi:

- Un type hyperplasique exclusivement de surface.
- Un type hyperplasique en surface et au niveau des cryptes.
- Un type mixte hyperplasique et adénomateux ressemblant histologiquement aux adénomes festonnés.
- Un type adénomateux pure.

La densité des foyers de cryptes aberrantes est plus importante sur les pièces opératoires de malades atteints de polypose familiale adénomateuse que chez ceux présentant un cancer colorectal sporadique.

La fréquence des foyers de cryptes aberrantes dysplasiques est de 94 % chez les malades atteints de polypose adénomateuse familiale et 7 % chez ceux sans polypose adénomateuse familiale(46) . Le nombre moyen de cryptes par foyer de cryptes aberrantes est augmenté dans les foyers dysplasiques par rapport aux foyers non dysplasiques. La prévalence des foyers de cryptes aberrantes augmente avec l'âge, le pourcentage des malades présentant des foyers de cryptes aberrantes est de 10 % chez les patients âgés de moins de 40 ans, de 54 % chez les patients âgés de 40 ans à 59 ans, de 66 % chez les patients âgés de plus de 60 ans(46).

4-4-5 LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE :

Maladie caractérisée par la présence de plus d'une centaine d'adénomes sur l'ensemble du cadre colique entraînant une haute incidence du cancer colorectal. C'est la plus fréquente des polyposes génétiques. Les adénomes commencent à apparaître dès la deuxième et la troisième décennie de la vie (ils n'existent pas à la naissance). Le nombre moyen des tumeurs coliques et rectales se chiffre à 1000 polypes avec des extrêmes allant de 100 à 10000 polypes sauf dans les formes atténuées de la maladie.

Dans les formes majeures toute la muqueuse peut être recouverte d'une multitude de polypes surtout sessiles et petits, le côlon ressemble alors à un tapis de haute laine.

L'aspect macroscopique et l'intensité de la polypose ne sont pas des caractères familiaux, dans une même fratrie on peut observer toutes les formes de transition depuis la plus grande polypose généralisée jusqu'aux formes les plus mineures ne comportant qu'une centaine de polypes. La polypose adénomateuse familiale est des rares maladies qui permettent l'observation des premiers stades de la formation d'un adénome. Elle renforce la notion de séquence adénome-cancer. La plupart des adénomes mettent entre 6 à 10 ans pour subir une transformation maligne. Mais, il existe des différences considérables d'un patient à un autre. Le processus est

cependant inéluctable, de telle sorte qu'après l'âge de 50 ans, la probabilité qu'un individu porteur du gène soit atteint d'un cancer est pratiquement de 100 %.

Sur le plan macroscopique, la polypose présente tous les aspects macroscopiques que l'on peut observer dans les adénomes isolés. La majorité des adénomes sont de petite taille (diamètre < 1 cm), et il n'est pas rare d'observer de minuscules adénomes sessiles prennent naissance sur le pédicule d'adénomes plus volumineux. L'atteinte rectale est constante, l'atteinte appendiculaire plus variable. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'iléon, le nombre d'adénomes diminue. Outre les adénomes polypoïdes, lors de la polypose adénomateuse familiale on peut noter la présence d'adénomes plans. Ils y sont plus fréquents que dans la population générale ; l'étude de Kubota(47) effectuée chez 24 patients 19 porteurs de polypose adénomateuse familiale, a montré que 967 adénomes (18,3%) des 5287 adénomes détectés étaient des adénomes plans. Plusieurs cas d'adénocarcinomes développés sur adénomes plans précoces sur rectum restant, ont été rapportés chez des patients japonais porteurs d'une polypose adénomateuse familiale.

Sur la plan microscopique on retrouve les trois variétés d'adénomes polypoïdes: tubuleux, villositéux ou tubulovillositéux, les adénomes villositéux sont les plus fréquents. Les adénomes plans présentent les mêmes aspects histologiques que ceux des adénomes plans en dehors de la polypose adénomateuse familiale.

Quand un carcinome se développe dans un adénome, il progresse à travers les mêmes séquences histologiques que les néoplasmes habituels, depuis la dysplasie épithéliale légère au carcinome invasif.

Comme on peut s'y attendre, en raison du grand nombre d'adénomes, l'existence de carcinomes synchrones sur le côlon et le rectum n'est pas rare, environ 50 % des patients porteurs de polypose familiale ont plus d'un carcinome. Ainsi, l'histopronostic est celui d'un cancer habituel aggravé par la multiplicité.

Les adénomes colorectaux survenant dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale, sont associés chez plus de 50 % des patients à des adénomes duodénaux avec un risque fréquent de transformation maligne pour les lésions ampullaires et juxta ampullaires. Ils peuvent également être associés à des adénomes de l'antra gastrique, à des polypes hyperplasiques ou kystiques du fundus sans potentiel de dégénérescence maligne, ainsi qu'à de nombreuses autres tumeurs extra-colique.

4-5 LA FILIATION ADÉNOME-CANCER :

La filiation adénome-cancer est admise pour la plupart des cancers colorectaux. En occident on estime à environ 80 % les cancers colorectaux qui se développent à partir d'un adénome. Le cancer colorectal est un adénocarcinome dans 95 % à 97 % des cas. C'est-à-dire, un cancer qui se développe au dépend de l'épithélium de la muqueuse colorectale (le revêtement superficiel) qui s'invagine pour former les glandes (cryptes de lieberkühn).

A l'épithélium normal, succède une hyperprolifération épithéliale qui se traduit sur le plan morphologique par un foyer des cryptes aberrantes adénomateux caractérisé par la présence de lésions de dysplasies. Cette prolifération de cellules épithéliales immatures incapable d'envahir le chorion, tend à s'accumuler dans et au-dessus de la muqueuse aboutissant à la formation d'un polype adénomateux. Il s'agit d'une véritable lésion néoplasique qui correspond déjà à l'expansion clonale de cellules mutées. Certains polypes adénomateux vont augmenter de taille et être le siège d'anomalies architecturales et cytologiques progressivement croissantes, c'est le processus de dysplasie.

Lorsque les anomalies architecturales et cytologiques sont majeures (dysplasies sévère), mais que la membrane basale n'est pas franchie par les cellules tumorales,

on parle de cancer intra épithélial ou cancer in situ. Le délai d'apparition du cancer sur adénome est difficile à préciser, il est estimé à 5 ans à 10 ans pour certains, jusqu'à 15 ans pour d'autres.

Si la théorie classique considère que la majeure partie des cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome préexistant, du tissu adénomateux n'a été signalé que dans seulement 20 % des cancers colorectaux à un stade évolué selon Bedenne et al(48) , et dans 21% selon Shimoda et al(49) , et dans 21,8 % selon Hermanek et Crall(50). Par ailleurs, un nombre significatif de petits cancers coliques sans reliquat adénomateux ont été rapportés dans la littérature. Les partisans de la séquence adénomecancer affirment que le cancer en envahissant l'adénome préexistant, il a détruit ainsi la preuve de son précurseur. Mais cet argument est discutable car la plupart des petits cancers superficiels ne sont pas ulcérés. Si les résidus adénomateux précurseurs devaient progressivement être remplacés par le cancer, il est logique de penser qu'ils devraient être vus avec une plus grande fréquence dans les petites lésions.

Une telle tendance est effectivement observée dans les formes polypoïdes mais pas dans les formes non polypoïdes (lésions planes déprimées). Ainsi, l'existence de carcinomes de petite taille superficiellement invasifs, sans résidu adénomateux identifiable a fait naître la théorie d'une carcinogenèse de novo.

Shimoda et al(49) ont montré que 90 % des cancers colorectaux superficiels d'architecture polypoïde contenaient des résidus adénomateux, alors qu'aucun résidu adénomateux n'était trouvé dans ceux qui n'avaient pas d'architecture polypoïde bien qu'ils soient significativement plus petits (taille moyenne : 20 8,7 mm) que ceux qui avaient une architecture polypoïde (taille moyenne: 16,8).

Une hypothèse alternative considère que la naissance de ces cancers se fait à partir de très petits microadénomes rapidement remplacés par un carcinome. Il

difficile de dire actuellement ce qui est vrai : le cancer naît-il d'un micro-adénome rapidement remplacé par un tissu carcinomateux, ou naît-il strictement de novo à partir d'une cellule dysplasique isolée qui dégénère sans passer par l'étape adénome ? De toute manière, un développement carcinomateux aussi rapide paraît bien différent du concept conventionnel de la séquence adénome-cancer.

Il paraît donc naturel de penser qu'à côté de la séquence adénome-cancer, existe une voie de novo impliquée dans le cancer colorectal. Les lésions planes déprimées qui ont un potentiel malin plus important que les lésions polypoïdes, pourraient être les témoins de cette carcinogenèse de novo.

5- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

✓ LES FORMES HISTOLOGIQUES DES CANCERS COLORECTAUX PRIMITIFS :

5.1. LES ADENOCARCINOMES:

Les adénocarcinomes constituent l'immense majorité des cancers colorectaux, ils représentent 95% des cas. Ils compliquent un adénome dans 60% à 80% des cas (18)

5-1-1 Les aspects macroscopiques :

Il n'y a pas de différences morphologiques entre les cancers du côlon et du rectum, ils seront étudiés ensemble. Comme dans tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est une combinaison de végétations d'ulcérations, et d'infiltration. On distingue :

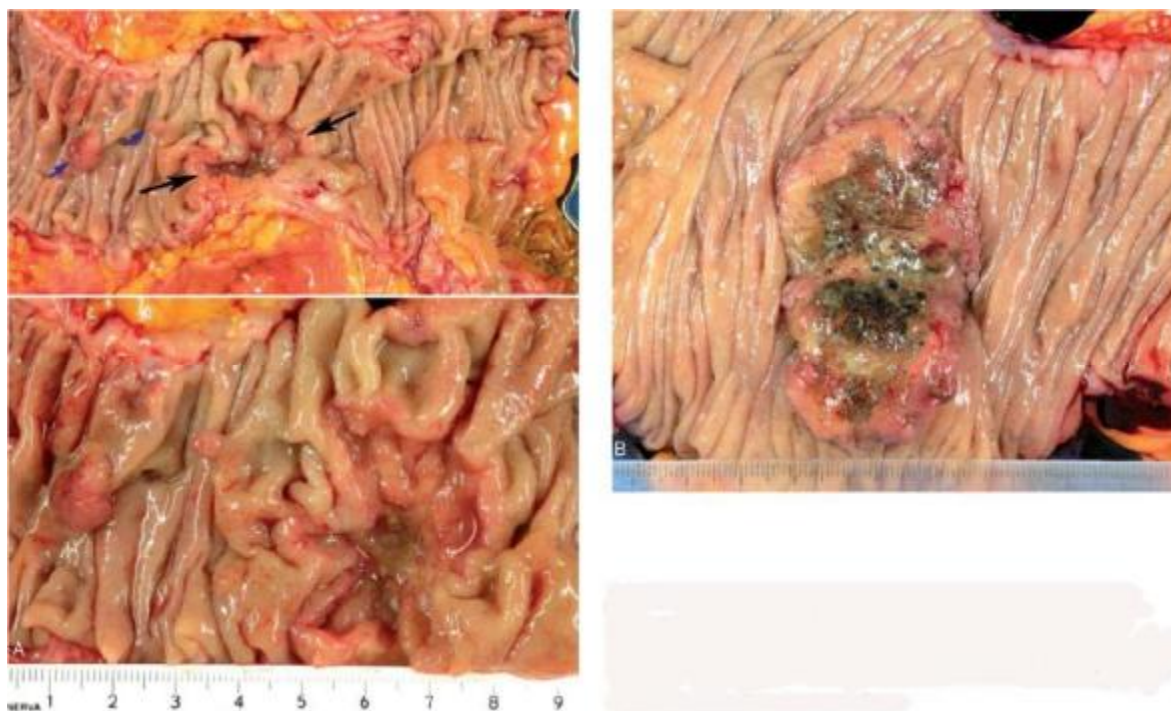


Figure 5 : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques

A- La forme ulcéro-infiltrante :

C'est la plus fréquente des formes macroscopiques (65 %). Elle a un aspect stéréotypé : de façon schématique, elles sont faites d'une ulcération mesurant plusieurs cm de diamètre, à versant externe recouvert de muqueuse normale et à versant interne carcinomateux.

Lorsque les deux bourrelets latéraux d'extension se rejoignent, ils se soudent puis s'ulcèrent et constituent ainsi la virole qui rétrécit nettement le côlon. A la palpation l'ulcération est dure. A la coupe, le cancer est une masse blanchâtre, parfois parsemée de petites plages nécrotiques et abcédées, assez bien limitée latéralement. Elle envahit la paroi intestinale plus au moins profondément, en particulier la musculature qui peut être dépassée infiltrant le méso. Cette forme macroscopique est surtout fréquente dans le côlon gauche.

B- La forme végétante :

C'est une masse exophytique sessile, irrégulière et friable, faisant saillie dans la lumière colique. Elle réalise un bourgeon, souvent, mais peu ulcérée en surface. La masse tumorale peut atteindre 10 cm de diamètre. Cet aspect macroscopique, est surtout fréquent dans le côlon droit, il entraîne rarement une sténose. Elle se manifeste surtout par un saignement. La forme végétante pure représente environ 25 % des formes macroscopiques.

C- La forme infiltrante pure (linite plastique) :

La forme primitive est exceptionnelle, elle est le plus souvent secondaire à une linite gastrique. Elle épaisse et rigidifie la paroi colique comme une linite plastique gastrique.

Cette forme macroscopique se voit essentiellement au niveau du rectum (50%), les autres localisations sont coliques, surtout le côlon gauche.

D- Les petits cancers :

Sont en général polypoides, exceptionnellement vermiforme, sessiles, en faible relief sur la muqueuse. Il faut rappeler que le carcinome est souvent entouré de polypes adénomateux (20 à 30 %).

5-1-2 Les aspects histologiques :

Les adénocarcinomes se développent à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. On distingue la forme histologique courante, et les formes histologiques particulières

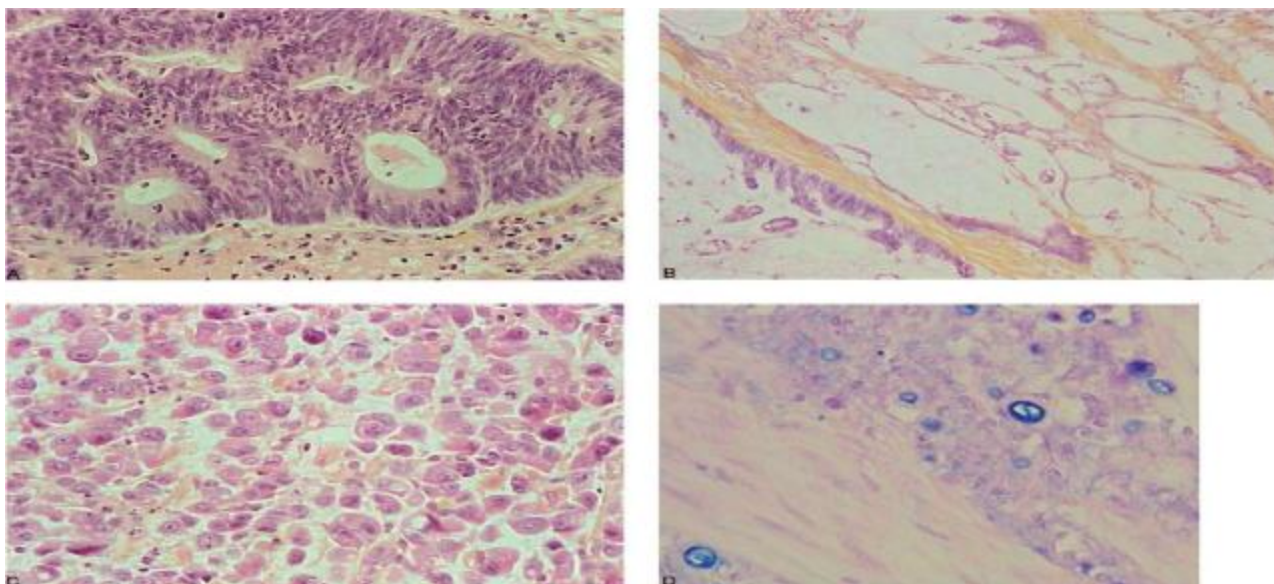


Figure 6 : Aspects microscopiques des adénocarcinomes du colon

5-1-2-1 La forme histologique courante :

Il s'agit adénocarcinome lieberkühnien plus au moins différencié. En effet, selon les caractères d'organisation des cellules tumorales, et selon le degré de mucosécrétion, on les classe :

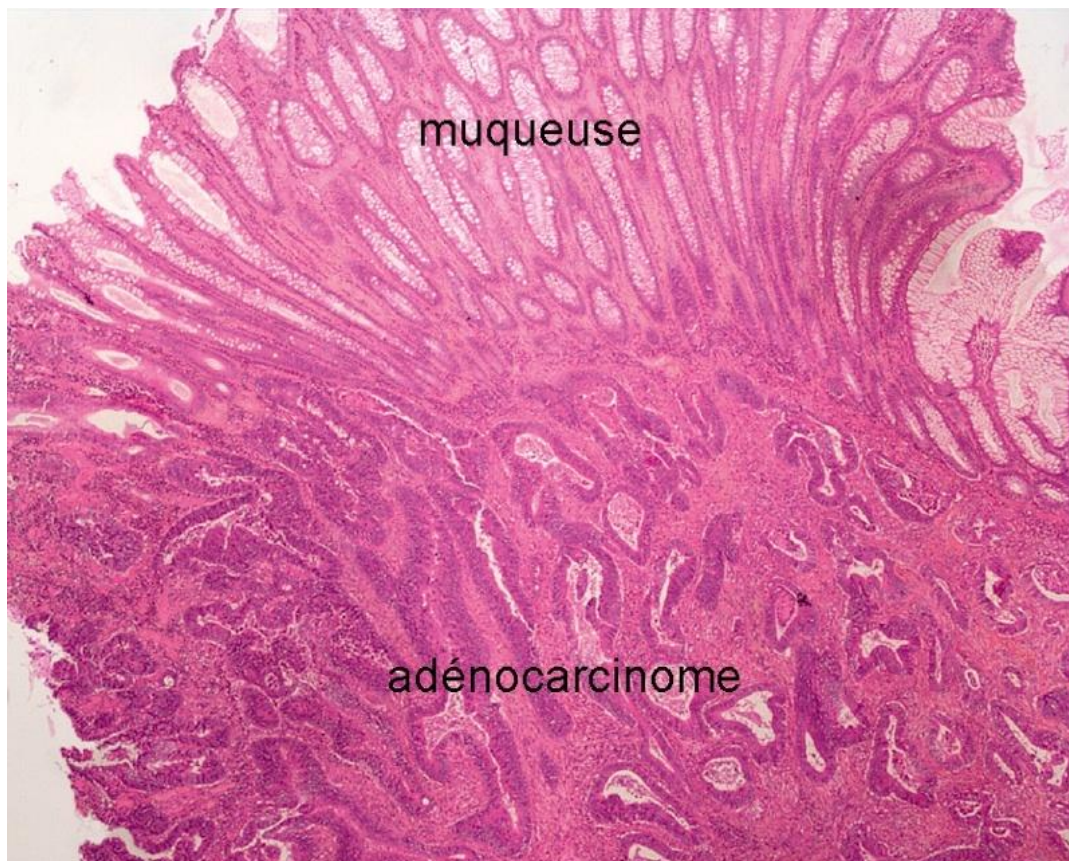


Figure 7 : : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse

A- L'adénocarcinome bien différencié (70 % à 75%) :

Caractérisé par une structure glandulaire avec des tubes réguliers, bordés par un revêtement fait de cellules cylindriques à noyau uniforme en taille et en forme. La polarité cellulaire est bien visible.

L'épithélium glandulaire reste unistratifié. La mucosécrétion est conservée ou diminuée. Un stromaréaction, fibro-vasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération tumorale.

B- L'adénocarcinome moyennement différencié (10 %) :

Caractérisé par des tubes glandulaires légèrement irréguliers, riches en mitoses. On note également des massifs cellulaires pleins creusés de cavités cribriformes. Polarité cellulaire peu nette ou absente.

C- L'adénocarcinome peu ou indifférencié (5 %) :

Caractérisé par de très rares tubes glandulaires très irréguliers. Au sein d'un stroma fibro-inflammatoire abondant baignent des cellules isolées, ou groupées en amas ou des travées de cellules indifférenciées. La sécrétion de mucus mise en évidence par la coloration periodic acid schiff (PAS), très minime.

5-1-2-2 Les formes histologiques particulières :A- L'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) :

Les plus fréquents après le carcinome lieberkühnien, représentent environ 10 % à 15 % des adénocarcinomes. Ils sont faits de larges plages de substance mucoïde pâle. En effet, plus de 50 % de la surface de la coupe est constituée par de la mucine. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde. Sur le plan histologique, les cellules tumorales forment soit des tubes glandulaires distendus plus au moins fréquents parfois rompus dans les larges plages de mucus, soit des amas, soit des travées. Il peut y avoir des cellules en bague à chaton mais elles ne sont pas majoritaires.

B- Carcinomes à cellules indépendantes (carcinomes anaplasiques) :

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

et s'étendent au-delà de la Séreuse ou de la graisse pérectale sous forme de lymphangite carcinomateuse entraînant un blindage pelvien, et une fixité du rectum. Ils diffusent au péritoine et aux ganglions pelviens, mais ne donnent qu'occasionnellement des métastases hépatiques.

Cette forme particulièrement fréquente chez les sujets jeunes, débute rarement sur un adénome préexistant, elle semble liée à des facteurs étiologiques différents des autres formes histologiques. Le pronostic des carcinomes à cellules en bague à chaton (forme à sécrétion intra-cellulaire) semble plus mauvais que celui des autres adénocarcinomes (forme à sécrétion extra-cellulaire).

C- L'adénocarcinome à cellules claires :

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

D- Carcinome adénosquameux (carcinome malpighien) :

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

5-1-3 Les voies de dissémination :

5-1-3-1- L'extension locorégionale :

Le carcinome progresse localement en envahissant les différentes couches de la paroi colorectale. Il s'étend plutôt de manière circonférentielle responsable de sténose obstructive, que sur le plan longitudinale. Son extension à travers les diverses couches de la paroi colorectale, permet de distinguer :

A- Le cancer in situ ou intra épithéliale :

Caractérisé par l'apparition de structures cribriformes et de glandes adossées sans interposition de chorion. Il n'y a pas de rupture de la basale épithéliale. Ce stade est très difficile à distinguer d'une dysplasie sévère.

B- Le cancer intra muqueux :

Le caractère néoplasique de la lésion est clair car il y a rupture de la basale épithéliale et envahissement du chorion mais sans envahissement de la musculaire muqueuse. Dans le côlon et le rectum, les lymphatiques sont très peu nombreux dans le chorion. La probabilité de métastases ganglionnaires est nulle à ce stade. L'adénocarcinome intra-épithélial et intra-muqueux sont confondus dans la classification TNM en un seul stade (tumeur in situ).

C- L'extension à la sous muqueuse :

Après franchissement de la musculaire-muqueuse, le foyer carcinomateux s'étend progressivement en profondeur dans la paroi colorectale. On parle de cancer invasif. L'infiltration carcinomateuse est précédée d'une stroma-réaction scléreuse. A ce stade, la malignité est évidente macroscopiquement. Le risque métastatique est d'environ 4 sauf pour les formes indifférenciées où le risque est plus élevé (19).

D- L'extension à la musculature :

Si la tumeur ne dépasse pas la limite externe de la couche musculature externe, le risque métastatique est d'environ 10 %. Si cette limite est dépassée, il passe à 60 %(19).

La propagation microscopique intrapariétale au-dessus et au-dessous de la tumeur se fait surtout dans la sous muqueuse. L'extension distale intramurale au-dessous du pôle inférieure de la tumeur, est rarement supérieure à 2cm. Pour les tumeurs rectales, cette propagation microscopique distale peut s'observer dans le mésorectum jusqu'à 3 à 4cm au-delà du pôle inférieur de la tumeur sans extension

tumorale pariétale avec présence d'embolies tumorales lymphatiques ou des ganglions envahis. Cette dissémination mésorectale distale est observée dans 10 % à 20 % des cas et justifie actuellement l'exérèse de la totalité du mésorectum(20). La propagation latérale des tumeurs rectales vers les parois pelviennes, s'observe surtout pour les tumeurs du bas rectum.

La présence d'embolies tumorales dans les veines ou les lymphatiques péritumoraux est retrouvée microscopiquement dans près de 50 % des cas(21). L'envahissement endovasculaire péritumoral microscopique (présence d'embolies tumorales) est un type de progression lié au stade de la tumeur et à son degré de différenciation.

L'extension locale peut se faire également le long des nerfs. L'engainement périnerveux en est le reflet histologique. On le retrouve dans 30 % à 60 % (22) des pièces d'exérèse.

L'extension régionale se fait vers le péritoine et aux organes de voisinage, elle se fait par contiguïté de proche en proche, mais aussi par des greffes à distance. L'envahissement ou l'adhérence macroscopique à un organe de voisinage correspond dans 50 % à 75 % des cas à un envahissement tumoral histologique(23).

En fonction de sa localisation, le cancer colorectal peut envahir différents organes de voisinages.

5-1-3-2 L'extension lymphatique :

Elle se produit à partir du moment où la tumeur a atteint la sous muqueuse. Elle suit généralement les relais ganglionnaires successifs. Les métastases peuvent aussi bien se trouver dans les petits ganglions (inférieur à 0,5 cm) que dans les gros ganglions. La recherche ganglionnaire dans la pièce d'exérèse doit être soignée. On peut utiliser des méthodes de dissolution de la graisse qui facilitent le repérage des ganglions. Ces méthodes sont cependant longues et coûteuses et ont un rendement

discutable. Le nombre de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés, doit être précisé dans le compte rendu histologique en raison de son importance pronostique.

L'évaluation du stade ganglionnaire d'un cancer colorectal nécessite l'examen d'au moins 12 ganglions par pièce opératoire. L'extension lymphatique du cancer du rectum se fait tout d'abord dans les ganglions périrectaux juxta tumoraux, puis de proche en proche vers les ganglions intermédiaires, puis ceux situés à l'origine des pédicules vasculaires. Il n'y a que de rares exceptions à cette règle, lorsqu'il existe une voie lymphatique aberrante reliant directement l'ampoule rectale à l'artère mésentérique inférieure. Cet envahissement dit en "saut de puce" se rencontre dans 2 % à 4 % (23).

Cette extension lymphatique est liée au degré d'infiltration pariétale de la tumeur, mais aussi au degré de différenciation, les formes peu différenciées métastasent précocement.

L'extension lymphatique du cancer du côlon comme pour le cancer du rectum se fait de proche en proche sans saut de relais, intéressant d'abord les ganglions épicoliques et paracoliques, puis les ganglions intermédiaires et les ganglions principaux.

5-1-3-3 Métastases hématogènes :

Au stade tardif de l'évolution du cancer colorectal, les cellules malignes génétiquement instables accumulent les mutations et certains clones acquièrent la capacité de métastaser. Près du tiers des patients présentent des métastases décelables lors du diagnostic des cancers colorectaux. Le foie est le principal site métastatique. Les métastases hépatiques sont présentes dans 15 % à 20 % au moment du diagnostic de la tumeur primitive. 73 % des premières métastases sont isolées au niveau du foie(24). Le lobe droit est plus souvent envahi que le lobe gauche.

Les métastases pulmonaires synchrones isolées sont observées dans moins de 1%. Les autres localisations métastatiques sont plus tardives et plus rares. En fait, seulement 5% des patients présentent des métastases autres (osseuses, cérébrales, surrenaliennes etc.). Le risque de survenue de métastases est corrélé au degré d'infiltration pariétale : 24 % quand la musculature n'est pas dépassée contre 46 % lorsqu'elle est dépassée(25) , au degré de différenciation : 23 % quand la tumeur est bien différenciée contre 56 % quand celle-ci est peu différenciée(25) , à la présence d'adénopathies : les adénopathies sont trois fois plus fréquentes dans le cas de présence de métastases(24) , à l'existence d'embolies intravasculaires : 47 % lorsqu'il existe des embolies contre 27 % dans le cas contraire(24) .

5-1-3-4 L'envahissement veineux :

Seul l'envahissement des veines extramuraux ayant une couche musculaire continue doit être pris en compte. La présence d'embolies tumorales dans la lumière des veines extramuraux expose à une dissémination métastatique viscérale.

5-1-4 Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux :

L'extension intrapariétale de la tumeur et l'existence de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants. Ceci a donné lieu à plusieurs classifications histopronostiques. Celle de Dukes pour les cancers du rectum et transposée par Simpson pour le côlon, est la plus simple et la plus ancienne (1932). La classification proposée par Astler-Coller en 1954 a l'avantage de séparer l'infiltration pariétale de l'envahissement ganglionnaire qui n'est pas toujours liés entre eux. La classification la plus récente est celle proposée par l'UICC (l'Union International Contre le Cancer). C'est la classification TNM. La classification TNM est la classification qui précise au mieux l'envahissement pariétal et ganglionnaire. Elle est indiscutablement la meilleure classification histopronostique. Elle fait l'objet d'un consensus international et est sensiblement identique dans tous

les segments du tube digestif. La classification TNM est la classification recommandée actuellement en pratique par les sociétés savantes.

La classification de Dukes

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

- Stade B Atteinte transpariétale au-delà de sous-séreuse.

- Stade C Envahissement ganglionnaire.

- Stade D Métastase viscérale.

La classification internationale TNM de l'UICC de l'année 2002.

Tis Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

-T1 Tumeur envahissant la sous muqueuse sans la dépasser.

-T2 Tumeur envahissant la musculuse sans la dépasser.

-T3 Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse, la sous séreuse, La séreuse ou la graisse Péricolique non péritonisé.

-T4 Atteinte de la cavité péritonéale à travers de la séreuse ou extension par contigüité à un organe de voisinage à travers la séreuse.

Ganglions régionaux (N : node)

-N0 Absence de métastases ganglionnaires régionales.

-N1 Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).

-N2 Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).

-Nx Statut ganglionnaire non évaluable.

Métastases (M : Metastasis)

-M0 Absence de métastases.

-M1 Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques Communs est considérée comme M1)

-Mx Statut métastatique méconnu.

Regroupement par stades

Stades T N M

0 Tis N0 M0

Stade I T1-T2 N0 M0 (Dukes A)

Stade II T3-T4 N0 M0 (Dukes B)

Stade III Quel que soit le T N1 à N3 M0 (Dukes C)

Stade IV Quel que soit le T Quel que soit le N M1 (Dukes D)

5-2 LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH):

Les LMNH primitifs colorectaux sont beaucoup plus rares que les adénocarcinomes de même localisation. Les localisations rectales sont exceptionnelles et les localisations dans le côlon sont rares, ils représentent environ 2 % de l'ensemble des cancers primitifs coliques(10).

Les LMNH primitifs du côlon et du rectum, comme ceux du reste du tube digestif, peuvent se développer à partir des lymphocytes B ou T définissant les lymphomes du MALT B ou T. Cependant, on note une nette prédominance des lymphomes B qui représentent environ 90 % des cas, essentiellement de type IgM synthétisant le plus souvent les chaînes légères kappa ou lambda.

5-2-1 les aspects macroscopiques :

Sur le plan macroscopique, parmi Les LMNH primitifs B on distingue :

A- Le lymphome malin primitif du tube digestif de type occidental :

Il est caractérisé par leur topographie généralement segmentaire. Ils se voient à tout âge, surtout entre 40 ans et 60 ans, deux fois plus souvent chez l'homme. Souvent, sont des tumeurs uniques, parfois multiples sur un ou plusieurs segments du tube digestif. Le côlon et le rectum représentent 5 % de l'ensemble des localisations du tube digestif qui sont dominées par la localisation gastrique (60 %). Dans le côlon, c'est la région cœcale qui est le plus fréquemment atteinte souvent en association avec l'iléon.

En effet la localisation iléocœcale est assez fréquente (10 % à 20 %). En revanche, les localisations sigmoïdorectales et appendiculaires isolées, sont rares.

Au niveau du côlon et le rectum, l'aspect macroscopique le plus fréquent, est celui d'une masse ulcérée et infiltrante, volumineuse, unifocale et circonférentielle. Parfois il s'agit d'une masse d'aspect polypoïde. La polypose lymphomateuse digestive qui est une entité à part, peut avoir une localisation colorectale caractérisée par de multiples tumeurs polypoïdes disséminées le long du côlon et du rectum, surtout au niveau du cæcum.

Son évolution reste longtemps locorégionale avec atteinte précoce des ganglions de drainage. En revanche, les atteintes à distance, du foie, du cavum, de la moelle osseuse, des méninges, du système nerveux central, ne s'observent que dans 30 % des cas.

B- Les lymphomes de type méditerranéen :

Représentés essentiellement par la maladie des chaînes lourdes alpha. Ils correspondent à une entité anatomoclinique décrite autour du pourtour méditerranéen notamment dans sa rive sud, favorisés par les conditions d'hygiène

insuffisantes. Ils sont caractérisés par une prolifération diffuse du système lymphoïde B qui touche essentiellement le grêle, plus rarement le côlon ou l'estomac, sans laisser d'intervalle de muqueuse saine. Atteint surtout des sujets jeunes entre 15 et 35 ans. La localisation colorectale est rare, parfois isolée. La maladie touche essentiellement le duodénojéjunum. L'atteinte est diffuse à un segment intestinal plus au moins long. L'aspect macroscopique le plus fréquent est un épaissement global de la muqueuse avec disparition des plissements. Dans quelques cas, il existe des nodules multiples, plus rarement une véritable tumeur, les ganglions satellites sont presque toujours d'aspect tumoral.

5-2-2 Les aspects microscopiques :

Sur le plan histologique, les particularités cliniques et immunohistochimiques des lymphomes primitif du tube digestif, ont conduit les pathologistes, en particulier Isaacson(26) , à proposer une classification à valeur histopronostique.

Classification histopathologique des lymphomes gastro-intestinaux (d'après Isaacson PG)

Phénotype B

Lymphome B de faible degré de malignité :

-de type occidental (focalisé)

-de type méditerranéen (extensif): maladie des chaînes alpha essentiellement.

Lymphome B du MALT de haut grade de malignité avec ou sans composant de faible degré de malignité incluant :

-lymphome centroblastique.

-lymphome immunoblastique.

-lymphome à grandes cellules anaplasiques.

Lymphome centrocytique = polypose lymphomateuse digestive.

Lymphome de Burkitt ou de type Burkitt.

Autre types (équivalant aux lymphomes ganglionnaires)

Phénotype T

Lymphome T associé (AETL) à une entéropathie.

Lymphome T non associés à une entéropathie.

5-3 LES TUMEURS CARCINOÏDES :

Les tumeurs carcinoïdes digestives sont les tumeurs endocrines les plus fréquentes. En effet, 74 % des tumeurs carcinoïdes sont de siège digestif(27). Cependant, elles ne représentent que 1,5 % des cancers digestifs. Les tumeurs carcinoïdes digestives sont dominées par la localisation appendiculaire (40%) (é28) suivie par la localisation rectale (27%) (29). Par contre, elles sont relativement très rares (0,3%) au niveau du côlon.

Sur le plan histologique, le caractère endocrine de la prolifération tumorale se traduit essentiellement par l'architecture tumorale qui associe à une riche vascularisation de type capillaire, un agencement particulier des cellules le plus souvent disposées en massifs ou en travées à bord nets. Les cellules les plus périphériques, volontiers arrangées en palissades. On distingue cinq types architecturaux : type A dit insulaire (massifs cellulaires pleins de taille variable) ; type B dit trabiculaire (travées cellulaires étroites dans un stroma plus au moins abondant) ; type C dit Glandulaire (lumières glanduliformes au sein de massifs cellulaires avec parfois sécrétion de mucines ; type D dit indifférencié ; type E dit formes mixtes associant les aspects architecturaux précédents.

Sur la plan cytologique, les cellules sont régulières, les noyaux ronds et réguliers, les mitoses sont rares, le cytoplasme abondant renfermant des granules sécrétoire mal visibles sur les colorations usuelles mais révélées par les techniques d'argentation.

L'étude en immunohistochimie montre que les tumeurs carcinoïdes possèdent en commun, outre leur morphologie, le fait d'exprimer au moins un des marqueurs endocrines généraux (Chromogranine A, neuron spécifique enalase, synaptophysine, leu 7, etc.). Les tumeurs carcinoïdes sont parfois discordantes pour l'expression des différents marqueurs endocrines généraux, mais la positivité de l'un d'entre eux, permet d'affirmer le caractère endocrinien de la tumeur. La chromogranine A est le marqueur le plus performant, à degré moindre le neuron spécifique enalase (NSE). Actuellement, c'est l'immunohistochimie qui permet le plus souvent de les classer selon l'expression prédominante mise en évidence. En cas d'expression nulle ou faible, la microscopie électronique peut contribuer à l'identification des cellules. Mais une partie des tumeurs carcinoïdes reste indéterminée.

Sur le plan clinique, le syndrome carcinoïde est rare dans les tumeurs carcinoïdes coliques (<5%) et exceptionnel dans les localisations rectales.

L'histopronostic de ces tumeurs est difficile à évaluer par manque de critères objectifs. En effet des tumeurs d'allure bénignes peuvent être associées à des métastases synchrones ou différées. A l'inverse un certain degré d'atypies cytonucléaires est possible sans que la tumeur ait un comportement plus malin.

5-4 LES MELANOMES MALINS :

Les mélanomes malins représentent 0,1 % des cancers rectaux et 2,5% des mélanomes (30 ; 31). C'est la localisation la plus fréquente après la peau et l'œil. L'incidence serait plus élevée chez la femme. Il s'agit d'une prolifération tumorale des mélanocytes. A l'état physiologique, les mélanocytes sont présents au niveau de la peau de la marge anale, les zones transitionnelles et malpighiennes sous pectinéales du canal anal. Les mélanocytes sont classiquement absents de la muqueuse rectale. Les exceptionnelles localisations rectales des mélanomes malins s'expliqueraient soit

par la présence de zones de métaplasie comportant des mélanocytes, soit par la migration sous muqueuse d'une lésion primitivement située dans le canal anal.

Sur le plan macroscopique, ils prennent le plus souvent un aspect polypoïde, bosselé, érodé, rarement ulcéré. Leur taille est variée. Ils peuvent être également nodulaires ou sessiles. Sa couleur varie du bleu sombre au noir ce qui explique la confusion possible avec une thrombose hémorroïdaire. Mais les formes atypiques ne sont pas rares. En effet, 30 % des mélanomes malins rectaux ne sont pas pigmentés (achromiques), le diagnostic différentiel avec une autre tumeur rectale peut être alors difficile y compris au plan histologique en l'absence d'étude immunohistochimique ou de coloration de Fantana- Masson, spécifique des mélanocytes.

Sur le plan microscopique, l'examen histologique montre une prolifération tumorale composée de nombreuses cellules cubo-cylindriques ou fusiformes, parfois géantes, souvent polymorphes. Cellule à cytoplasme abondant centré par un gros noyau vésiculeux, il contient un pigment d'abondance variable révélé par la réaction de Fantana-Masson spécifique des mélanocytes. L'étude en immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic en particulier dans les formes achromiques, montrant une prolifération tumorale vimentine positive, S100 positive, et HMB 45 positive.

L'histopronostic repose sur l'extension en profondeur de la tumeur dans la paroi intestinale, d'où l'indice de Breslow, c'est-à-dire la distance à l'examen histologique des cellules malignes mélanocytaires les plus superficielles et les plus profondes. Les tumeurs de plus de 2 mm d'épaisseur ont une évolution très défavorable. Les métastases sont extrêmement fréquentes et très précoces. La dissémination se fait par voie lymphatique et/ou sanguine. Il existe un envahissement ganglionnaire ou des métastases dès le diagnostic dans respectivement 15% à 41% des cas et 22% à 25%

des cas (32.33). Les métastases ganglionnaires sont d'abord inguinales (canal anal), puis iliaques internes et mésentériques inférieures. Les métastases viscérales sont surtout hépatiques et pulmonaires. Le pronostic des mélanomes malins anorectaux est effroyable, la médiane de survie est de 13 à 19 mois, et la survie à 5 ans varie selon les séries de 0 à 15 % (32.33.34).

5-5 LES SARCOMES COLORECTAUX :

Les sarcomes sont des tumeurs d'origine mésenchymateuse, c'est-à-dire, des tumeurs qui se développent à partir du tissu conjonctif embryonnaire. Il existe un certain nombre de variétés suivant le type de cellule qui est à l'origine de la dégénérescence maligne.

Les sarcomes colorectaux sont représentés essentiellement par les léiomyosarcomes (prolifération tumorale maligne faite de cellules musculaires lisse), les autres variétés histologiques sont tout à fait exceptionnelles. Les sarcomes colorectaux sont exceptionnels. Ces tumeurs se voient plus fréquemment au niveau du rectum où elles représentent 0,09 % des cancers rectaux primitifs. Au niveau du rectum, le léiomyosarcome se localise le plus souvent au niveau du bas rectum (70 % des cas).

Sur le plan macroscopique, la tumeur se présente sous forme d'une masse sous muqueuse qui a tendance à se développer dans la lumière rectale. Une ulcération est retrouvée dans 40 % des cas. Il s'agit généralement de tumeur bien limitée qui incite à la simple énucléation alors que celle-ci est bien présente une tranche de section dont l'aspect macroscopique est difficile à différencier de celui d'un léiomyome (tumeur bénigne qui se développe au dépend du tissu musculaire lisse).

Le léiomyosarcome se présente sous forme d'une formation multinodulaire (nodules de taille variable) de consistance ferme ou élastique, et plus rarement molle

ou friable. De coloration blanc-rosé, elle est le siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques qui confère à la tranche un aspect marbré.

Sur le plan microscopique, il s'agit d'une prolifération néoplasique faite de cellules à noyau fusiformes dont les extrémités sont arrondies. Les éléments cellulaires sont disposés en faisceaux avec parfois des agencements vaguement palissadiques des noyaux. On y retrouve des cellules monstrueuses et de nombreuses images de mitoses typiques et atypiques. L'index mitotique élevé constitue un critère important pour le diagnostic de malignité de ces tumeurs. La trame réticulaire faite de fibres disposées parallèlement aux axes des noyaux cellulaires, permet de faire le diagnostic différentiel avec un fibrosarcome. La tumeur est souvent le siège d'une vascularisation de type lacunaire, les cellules néoplasiques entrant en contact direct avec le sang. La propagation du léiomyosarcome est peu lymphophile mais infiltre rapidement les tissus voisins et donnent précocement des métastases par voie hématogène (foie, poumon, système nerveux central). On peut observer parfois des métastases ganglionnaires.

PRONOSTIC ET SURVIE

Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré au cours des 20 dernières Années. L'amélioration a concerné l'ensemble des pays européens et l'ensemble des malades, quel que soit leur âge. Elle est liée à une diminution de la mortalité opératoire, à une amélioration de l'opérabilité et à une amélioration du stade de diagnostic. Cette amélioration a également été décrite aux Etats-Unis : le taux de survie relative à 5 ans du cancer colorectal est passé de 49,5 % durant la période 1974-76 à 61,1 % durant la période 1992-97 (SEER). [111]

Mais dans notre contexte le pronostic reste mauvais, et ceci est dû au diagnostic tardif de ce cancer, l'agressivité des formes histologiques et le taux élevé des localisations basses du rectum.

1) VARIABILITES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

a. Age et sexe:

L'âge est un facteur indépendant de mauvais pronostic pour le cancer colorectal. Par rapport aux malades de moins de 60 ans, le risque de mortalité spécifique ajusté sur le stade de diagnostic est de 30% supérieur pour les malades âgés de 60 à 74 ans.

Le sexe ne semble pas jouer un rôle dans le pronostic. [112]

b. Le niveau socioéconomique :

Le pronostic péjoratif du faible niveau socioéconomique est observé dans différents pays du monde. Il existe aux Etats-Unis une augmentation résiduelle du risque de décès de 20% chez les noirs par rapport aux blancs. [113]

2) FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES :

Les facteurs histopronostiques majeurs sont :

1) Le niveau d'invasion pariétal de la tumeur ;

2) L'extension ganglionnaire ;

3) L'absence de résidu tumoral, macro ou microscopique, après exérèse.

Les cancers avec une extension pariétale sous forme de prolongements tumoraux irréguliers ou de nodules disséminés péricoliques sont plus agressifs. L'existence d'une infiltration lymphocytaire de la musculuse ou de la sous séreuse serait un facteur pronostique favorable.

Les carcinomes indifférenciés ou mucineux ont un pourcentage de survie à 10 ans de 14% inférieur à celui des adénocarcinomes bien ou moyennement Différenciés.

[114]

4) ALTERATIONS GENETIQUES :

Les cancers colorectaux acquièrent au cours de leur développement une série D'altérations génétiques. L'acquisition de ces anomalies au cours de la Carcinogénèse se fait suivant une chronologie corrélée à l'évolution anatomique du cancer.

Certaines anomalies sont présentes dans toutes les cellules et participent à la Promotion de la croissance ; d'autres surviennent tardivement et sont présentes dans certaines clones : perte d'un bras ou mutation sur le gène P53. Ces anomalies étaient associées à une survie plus courte des patients, pourraient donc caractériser la phase métastatique et être utilisées comme facteur de pronostic(73).

MATERIELS ET METHODES

Objectifs :

2 volets

- Volet épidémiologique
- Volet anatomopathologique et génétique

Aspect anatomo-pathologique

O Caractérisation des tumeurs colorectales qui présentent un « Phénotype RER positif » (RER pour Réplicative ERror) : Ce phénotype RER positif est le témoin indirect d'une altération d'un des gènes MMR (Mis Match Repair). Deux types d'analyses, différentes l'une de l'autre, pouvant caractérisés un phénotype RER positif :

☐☐ Instabilité microsatellitaire, exploration des altérations Génétiques des tumeurs somatiques (Test d'instabilité Microsattelitaire sur tissu tumoral (Microsatellite Instability (MSI))

☐☐ Extinction immunohistochimique des protéines MMR : MLH1,MSH2, MSH6 et PMS2

o Compléter le profil MSI par une étude immunohistochimique des Marqueurs de prolifération (Anti Ki67 et Anti EGFR) et la mutation D'un gène supprimeur de tumeur (Anti P53).

o Rechercher par biologie moléculaire dans les cancers colorectaux de La mutation k-ras.

A. Critères d'inclusion

☐☐ Tout patient présentant un cancer colorectal type adénocarcinome à l'histologie quelque soit son stade au moment du diagnostic

☐☐ Patient âgé

☐☐ Pris en charge a HMMI

B. Critères d'exclusion

Histologiques :

o Autres type histologique qu'adénocarcinome

O Atteinte diffuse type linitique

Autres :

O Tout patient ayant bénéficié avant son inclusion d'un traitement Antérieur pour son cancer colorectal en dehors De HMMI (Radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie...)

O Patients n'ayant pas de confirmation histologique du cancer Colorectal.

A. Types d'Etude

Notre étude est une étude rétrospective à visée descriptive.

B. Population cible :

La population cible est constituée de tous les patients atteints de cancer colorectale qui sont opérés au sein du service du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans allant du mois de janvier 2010 au mois de décembre 2015 (36 cas : 14 femmes et 22 hommes)

C. Collecte de données :

Les sources de données auxquelles on a eu recours étaient : - Les dossiers médicaux du service de chirurgie viscérale de l H.M.M.I ; - Les registres d'hospitalisation ; - Les comptes rendus opératoires ; - Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.

D. Les paramètres recueillis :

Nom et prénom, Origine, ATCD médicaux ,familiaux , chirurgicaux, Caractéristique de la symptomatologie,le Sexe ,l'Age ,les Habitude toxique (alcool, tabac..) ,Siege tumoral ,Stade, le Type histologique , présence des Ganglions ,Emboles Vasculaire Engainements Perverveux et Limites d'exécrées :

Fiche d'exploitation

Nom et prénom

Origine

ATCD médical

ATCD familial

ATCD chirurgical

Caractéristique

Sexe

Femme

Homme

Age (ans)

<40 ans

Ø 40ANS

Habitude toxique (alcool, tabac..) :

Siege tumoral :

Colon droit :

Colon transverse :

Colon gauche :

Rectum :

Stade

1:

2:

3:

4 :

Type histologique :

1. Adénocarcinome :

Bien différencié

Moyen différencié

Peu différencié

2. Adénocarcinome mucineux

3. Autres :

Ganglions :

Emboles Vasculaire :

Engainements Perinerveux :

Présents

Absents

Limites d'exécrées :

Saine

Tumorale

RESULTATS

1- Données en tableaux :

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe	femme	Femme	Femme
Age	54 ans	53 ans	68 ans
Siege	Colon gauche	Colon droit	Rectosigmoïde
Stade	4	3	3
Type histologique	ADK bien différencié	ADK bien différencié	ADK bien différencié
Ganglions	N2	N1	N 1
Emboles vasculaires	oui	OUI	Oui
Engrainements péri nerveux	présent	PRESENT	Présent
Limites d'exérèses	tumorale	Tumorale	Tumorale

	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Sexe	Femme	Femme	Femme
Age	46 ans	85ans	71ans
Siege	Colon gauche	Colon gauche	Colon droit
Stade	2	2	2
Type histologique	ADK bien différencié	ADK bien différencié	ADK bien différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	saine	saine	Saine

	Cas 7	Cas 8	Cas 9
Sexe	femme	femme	Femme
Age	50 ans	54 ans	50 ans
Siege	Rectosigmoïde	Colon droit	Rectosigmoïde
Stade	2	2	2
Type histologique	Tm intestinale de type GIST	ADK moy différencié	ADK bien différencié
Ganglions	NO	N+	NO
Emboles vasculaires	Non	non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	saine	saine	Saine

	Cas 10	Cas 11	Cas 12
Sexe	femme	femme	Femme
Age	47 ans	57 ans	59ans
Siege	Colon transverse	Rectosigmoïde	Rectosigmoïde
Stade	2	2	2
Type histologique	ADK moy différencié	ADK bien différencié	ADK bien différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	saine	saine	Saine

	Cas 13	Cas 14	Cas 15
Sexe	femme	Femme	Homme
Age	38 ans	36ans	60ans
Siege	Colon droit	Rectosigmoïde	Colon transverse
Stade	1	1	3
Type histologique	ADK peu différencié	ADK moy différencié	ADK bien différencié
Ganglions	NO	NO	N+
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	Saine	saine	Saine

	Cas 16	Cas 17	Cas 18
Sexe	homme	homme	Homme
Age	45ans	70ans	75 ans
Siege	Recto sigmoïde	Colon transverse	Rectosigmoïde
Stade	2	2	2
Type histologique	ADK muscinaux	ADK bien différencié	ADK moy différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	Saine	Saine	Saine

	Cas 19	Cas 20	Cas 21
Sexe	homme	homme	Homme
Age	54ans	63ans	42ans
Siege	Rectosigmoïde	Colon transverse	Colon droit
Stade	3	2	1
Type histologique	ADK bien différencié	ADK mucineux	ADK moy différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	saine	saine	Saine

	Cas 22	Cas 23	Cas 24
Sexe	homme	homme	Homme
Age	48ans	64ans	58ans
Siege	Rectosigmoïde	Rectosigmoïde	Colon transverse
Stade	2	3	2
Type histologique	ADK bien différencié	Autres	ADK bien différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	Saine	saine	Saine

	Cas 25	Cas 26	Cas 27
Sexe	homme	homme	Homme
Age	53ans	45ans	52ans
Siege	Rectosigmoïde	Rectosigmoïde	Colon gauche
Stade	2	1	2
Type histologique	ADK muscineux	ADK bien différencié	ADK bien différencié
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	Saine	saine	Saine

	Cas 28	Cas 29	Cas 30
Sexe	homme	homme	Homme
Age	54ans	61ans	80 ans
Siege	Rectosigmoïde	Colon transverse	Colon gauche
Stade	3	2	2
Type histologique	ADK bien différencié	ADK bien différencié	Autre
Ganglions	NO	NO	NO
Emboles vasculaires	Non	Non	Non
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Absent
Limites d'exérèses	saine	saine	Saine

	Cas 31	Cas 32	Cas 33
Sexe	homme	homme	Homme
Age	39ans	37ans	76 ans
Siege	Colon gauche	Colon droit	Rectosigmoïde
Stade	1	2	4
Type histologique	ADK moy différencié	ADK bien différencié	ADK moy différencié
Ganglions	NO	NO	N+
Emboles vasculaires	Non	Non	Oui
Engrainements péri nerveux	Absent	Absent	Présent
Limites d'exérèses	Saine	saine	Tumorale

	Cas 34	Cas 35	Cas 36
Sexe	homme	Homme	Homme
Age	75ans	71ans	69ans
Siege	Rectosigmoïde	Rectosigmoïde	Rectosigmoïde
Stade	3b	4	3
Type histologique	ADK bien différencié	ADK bien différencié	ADK bien différencié
Ganglions	N+	N+	N+
Emboles vasculaires	Oui	Oui	Oui
Engrainements péri nerveux	Présent	Présent	Présent
Limites d'exérèses	Tumorale	Tumorale	Tumorale

b. Les données épidémiologiques :

1- l'âge :

La tranche âge varie entre 36 ans et 85 ans avec un âge moyen de 56 ,8 ans

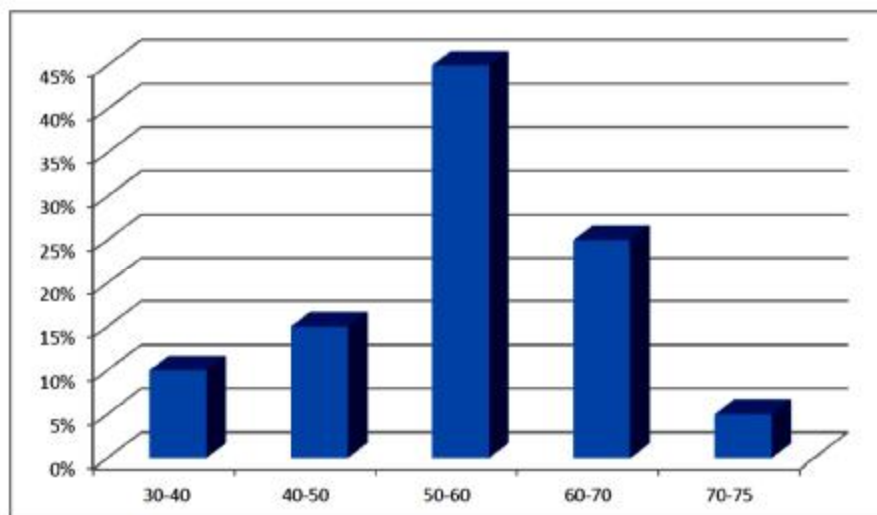


Figure 8 : répartition en fonction de la tranche d'âge

2- Le sexe

Dans notre thèse on a 36 cas dont 14 femmes et 22 hommes Avec un sex ratio de 1.5

39% des femmes

61% des hommes

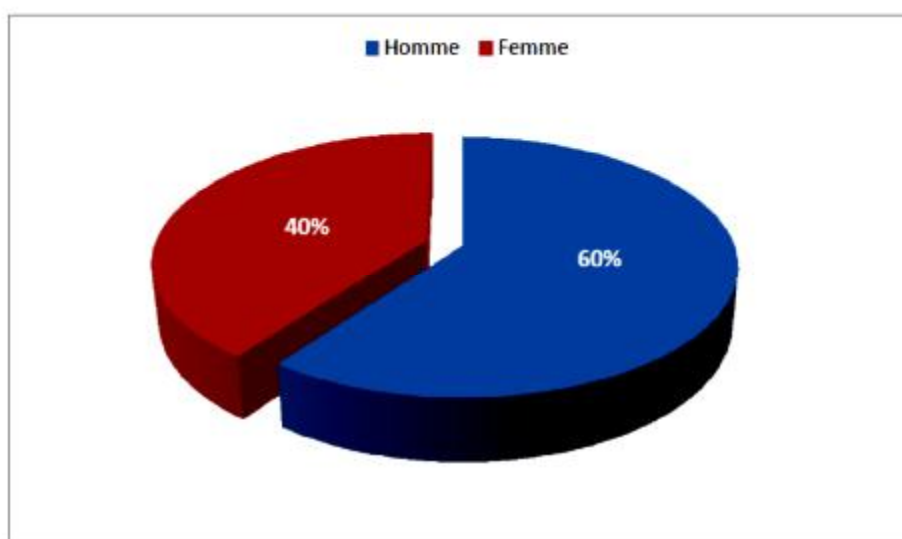


Figure 9 : répartition en fonction du sexe

3- Antécédents :

La recherche des antécédents dans notre série a objectivé 10 patients présentaient des comorbidités sous forme de :

- Tabagisme chronique : 02 cas.(5.55%)
 - Diabète : 02 cas.(5.55%)
 - Une cardiopathie et une HTA : 02 cas. (5.55%)
 - Des antécédents chirurgicaux : 02 cas.(5.55%)
 - Un asthmatique.(2.77%)
 - TPM+ : 1 cas.(2.77)
- 26 cas sans ATCD (72.22%)

4- L'origine géographique :

Dans notre série on note une prédominance de l'origine rurale chez nos patients

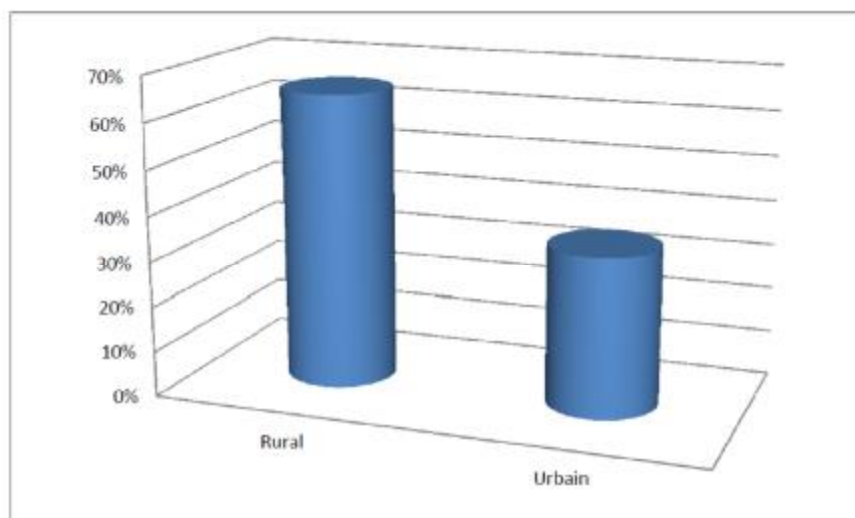


Figure 10 : répartition des patients entre milieu rural et urbain

5-Localisations :

- Dans notre série de cas on note une prédominance du rectosigmoïde comme siège avec 18 cas (50% DES cas)
- colon gauche : 6 cas (16.6%)
- colon droit : 6cas (16.6%)
- colon transverse : 6cas (16.6%)

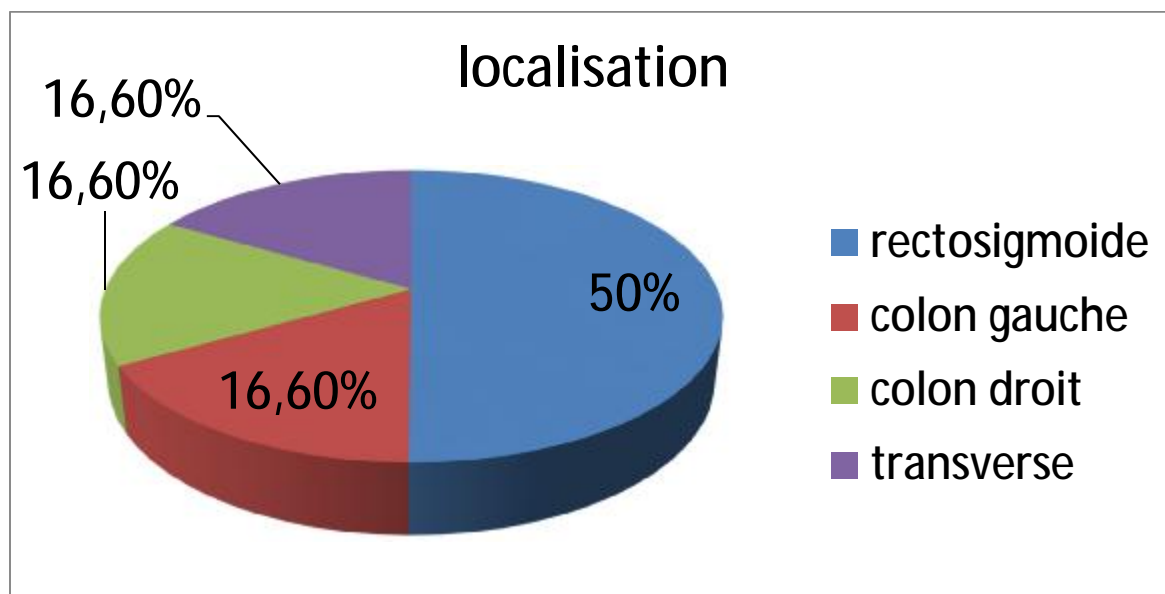


Figure 11 : répartition selon la localisation

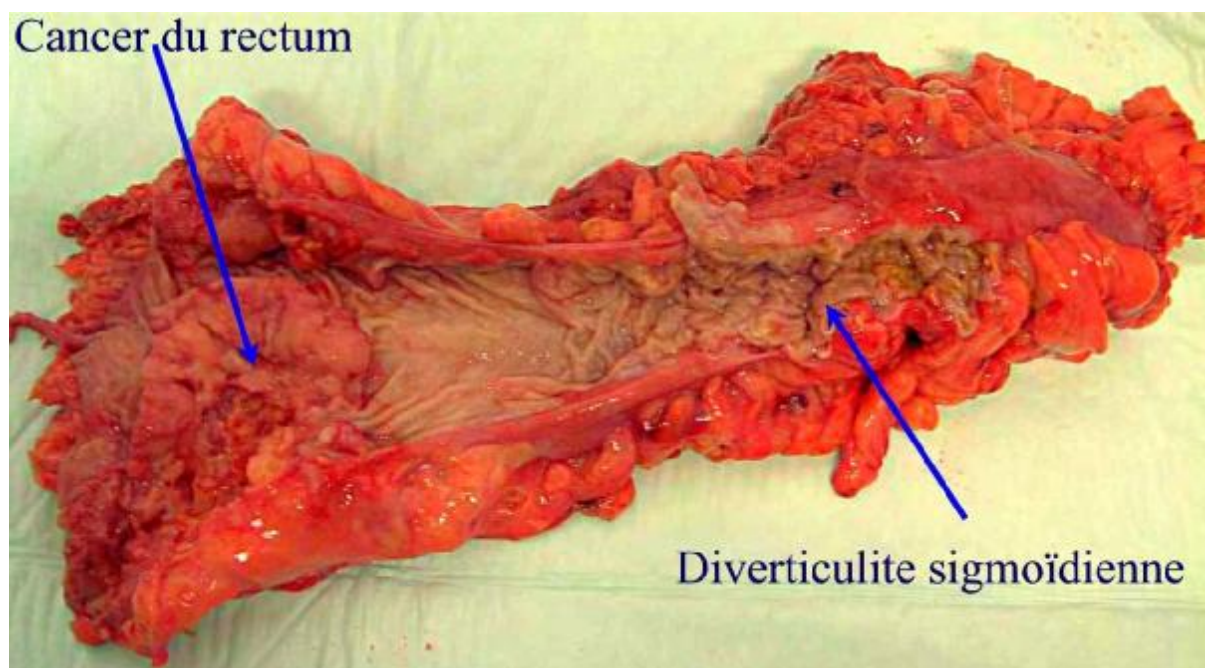


Figure 12 : cancer du rectum (pièce opératoire)

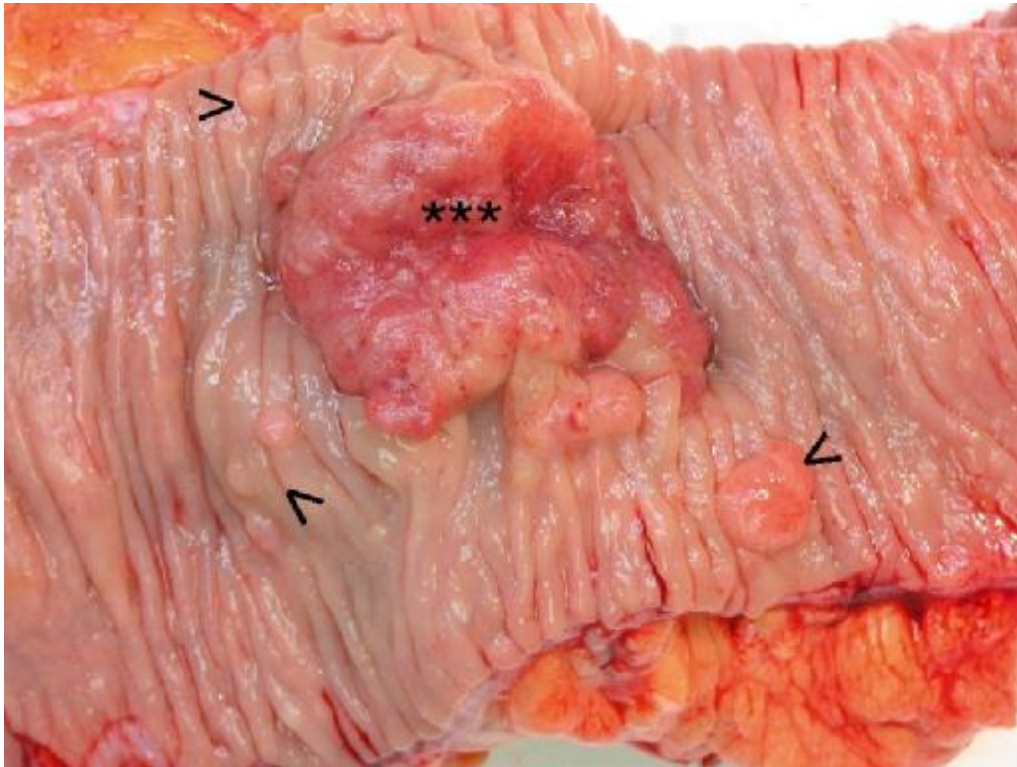


Figure 13 : macroscopie : cancer du côlon (***) avec présence de quelques polypes (flèche)

c. Etude anatomopathologique :

a) Type histologique :

Tous les patients de notre série ont une preuve histologique de malignité.

Dans la totalité des cas il s'agit d'un adénocarcinome liberkhunien

1) Aspect macroscopique :

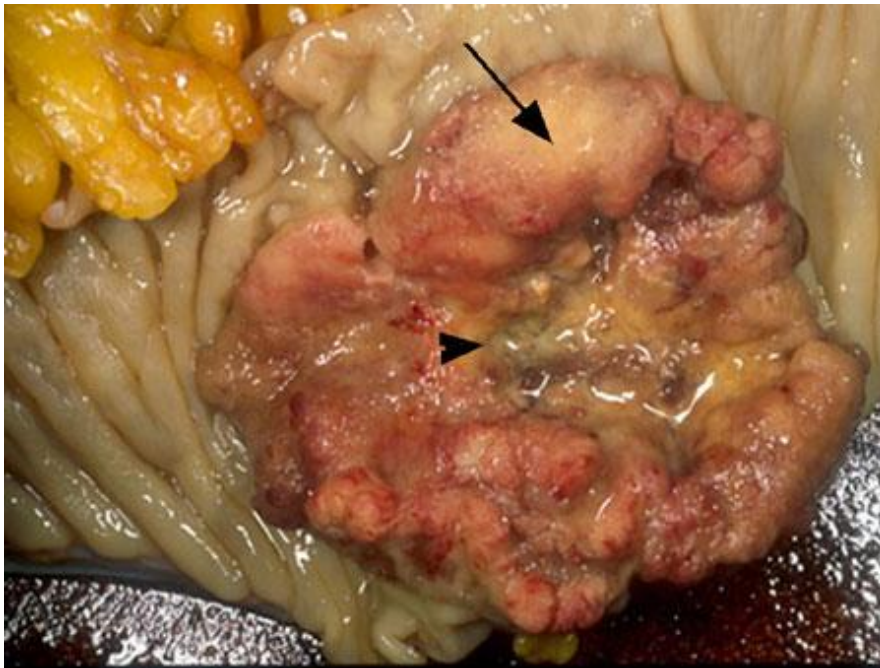


Figure 14 : ADK colique

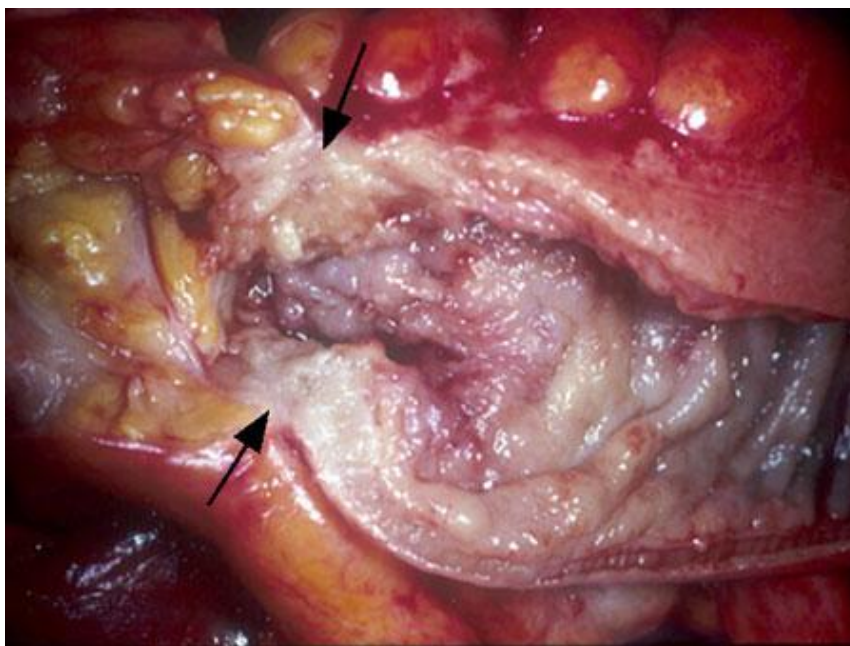


Figure 15 : ADK colique

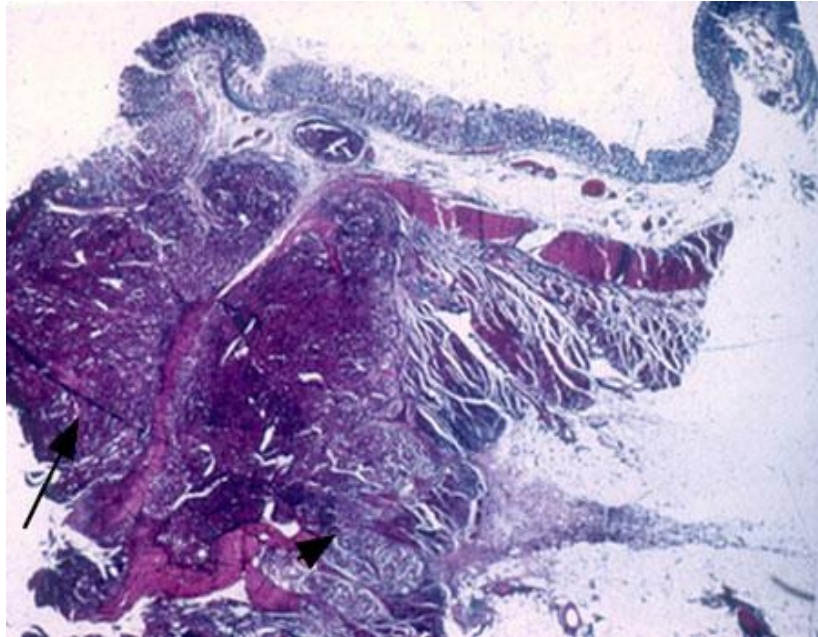
2) Aspect microscopique

Figure 16 : Adénocarcinome colique (faible grossissement) Aspect bourgeonnant (flèche) et infiltrant (tête de flèche)

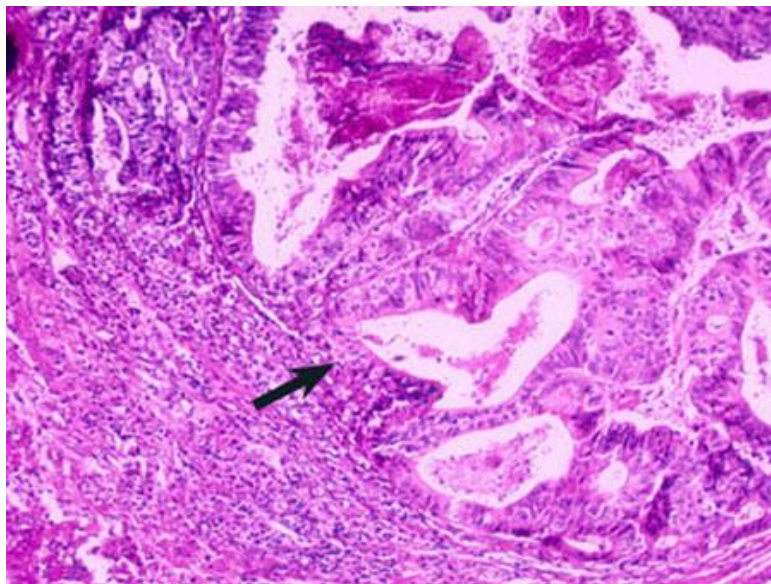


Figure 17 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen) La muqueuse et la sous-muqueuse sont détruites par la prolifération adénocarcinomateuse constituée de tubes irréguliers (flèche)

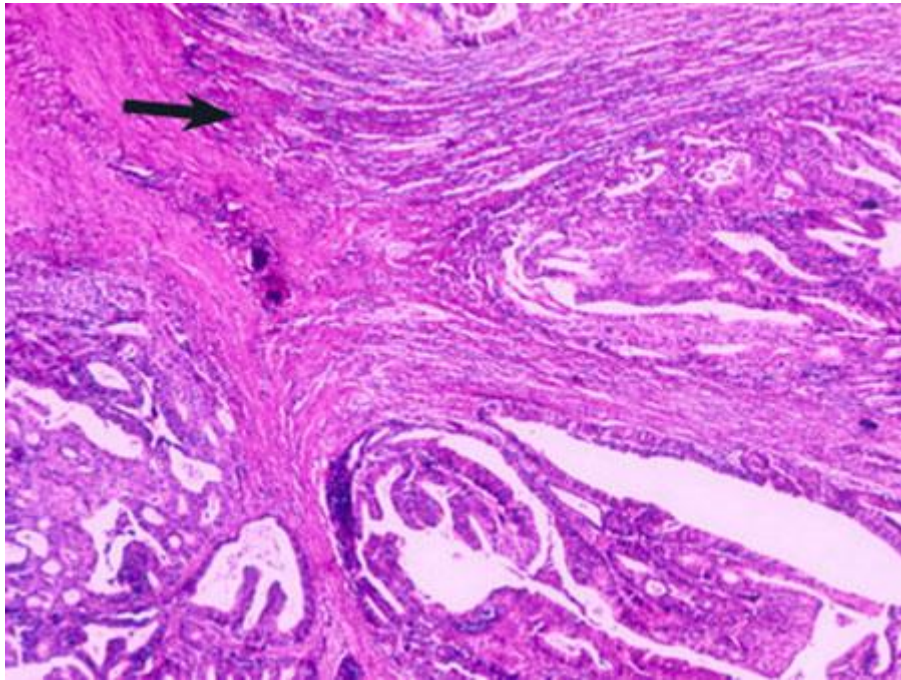


Figure 18 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen)
 Envahissement de la muqueuse (flèche)

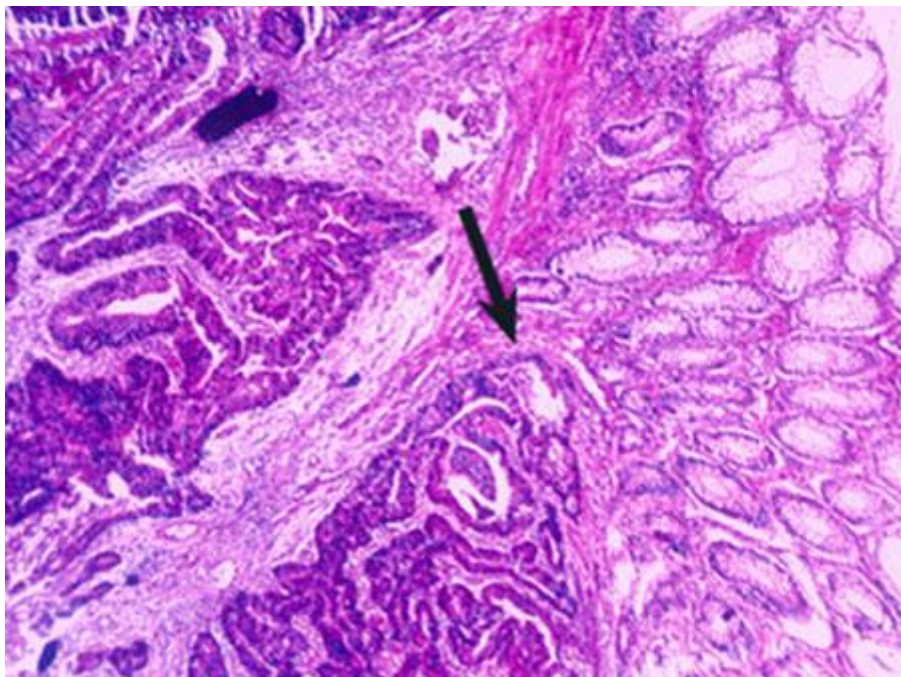


Figure 19 : Adénocarcinome colique infiltrant (grossissement moyen)
 Tumeur maligne constituée de papilles et de tubes irréguliers (flèche) dont les
 cellules sont faiblement mucosécrétantes et présentent des atypies

b) Stadification TNM:

* T

- pT1 : 5 cas (13.88%)
- pT2 : 20 cas (55.55%)
- pT3 : 8 cas (22.22%)
- pT4 : 3 cas (8.33%)

* N

- N0 : 27 cas (75%)
- N1+ : 9 cas (25%)

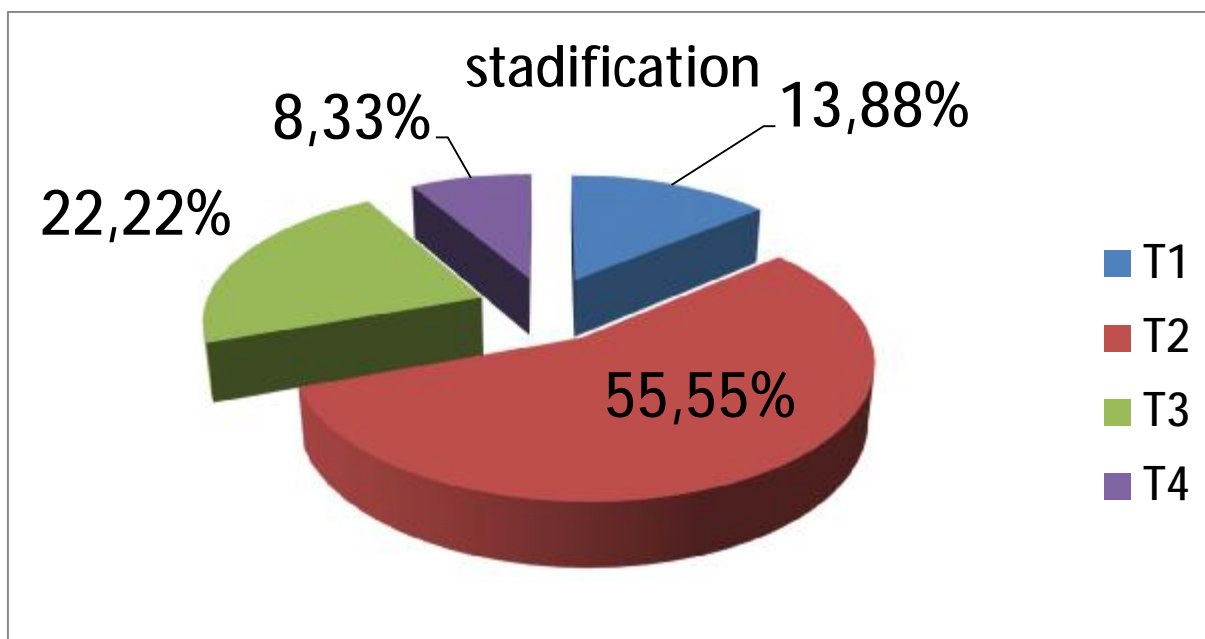


Figure 20 : répartition selon le stade TNM

c) Emboles vasculaire

Dans 5 cas on note la présence d'emboles vasculaire avec un pourcentage de 13,88%

ALORS que 31 cas (86.11%) SONT absents

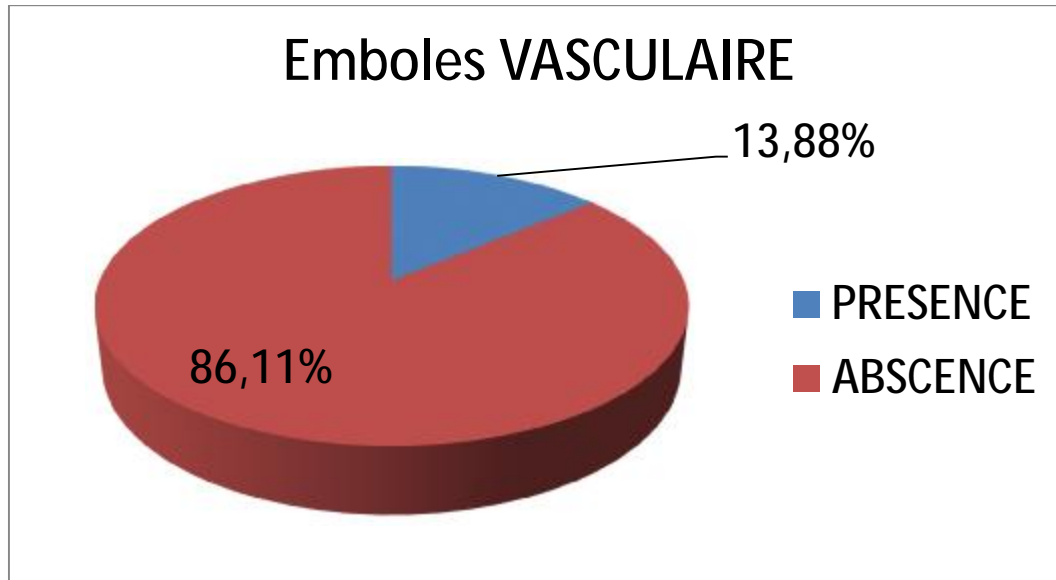


Figure 21 : répartition selon les emboles vasculaire

d) Engainement périnerveux

Présents : 5cas (13.88%)

Absents : 31 cas (86.11%)

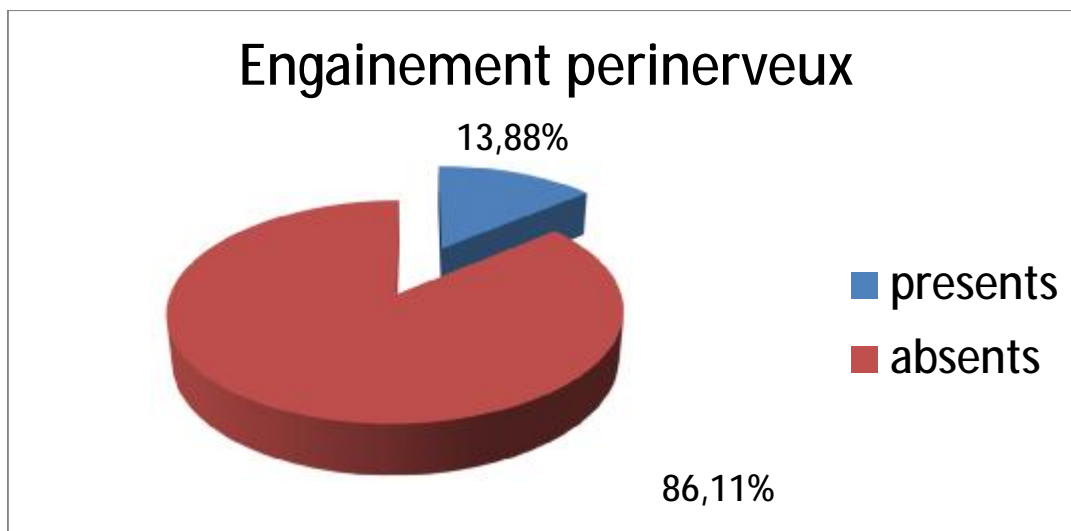


Figure 22 : répartition selon l'engainement perinerveux

e) limites d'exérèse

Saines: 5cas (13.88%)

Tumorales : 31 cas (86.11%)

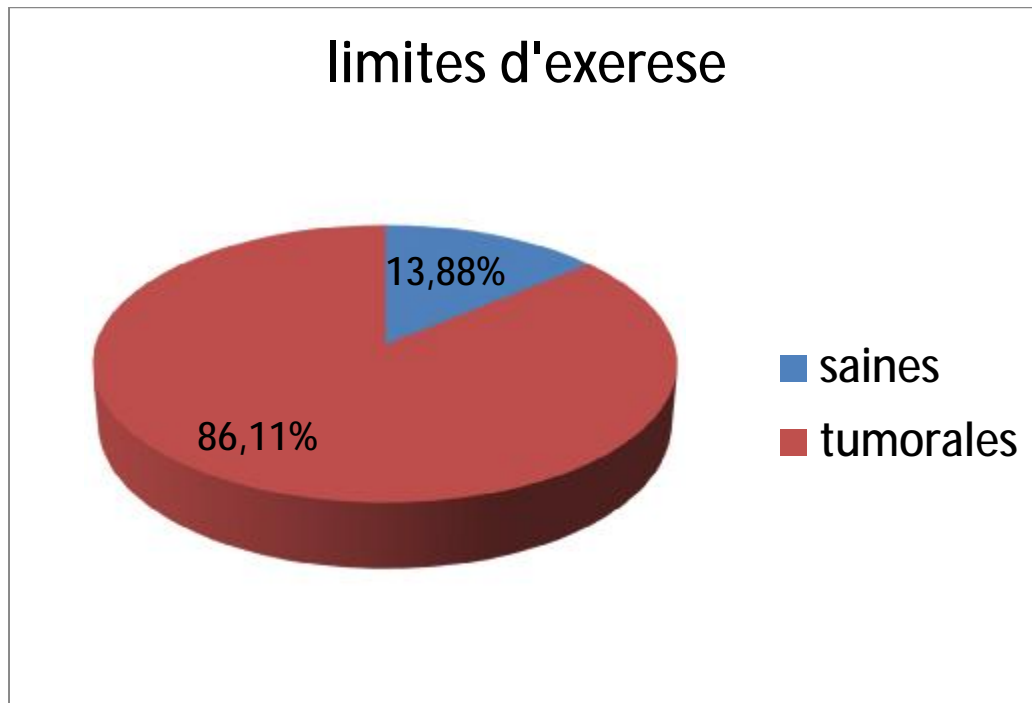


Figure 23 : répartition selon les limites d'exérèse

DISCUSSION

1) Distribution géographique (SEXE) :

On observe une variation géographique importante de l'incidence Standardisée sur l'âge ainsi que l'incidence annuelle cumulée de 0 à 74 ans, des taux élevés étant enregistrés dans les pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Australie, la nouvelle Zélande et plus récemment au Japon et dans quelques pays récemment développés comme la Malaisie et la Corée (100).

Tableau 1: Incidence cumulée du cancer colorectal dans différentes régions du monde.

PAYS	INCIDENCE CUMULEE %	
	HOMME	FEMME
Noirs, états unis	5,60	4,22
Blancs, états unis	4,98	3,38
Danemark	4,48	3,53
Pays bas	4,25	3,25
Osaka (Japon)	4,03	2,28
Quidong (Chine)	1,13	0,29
Khon kaen (Thaïlande)	1,06	0,64

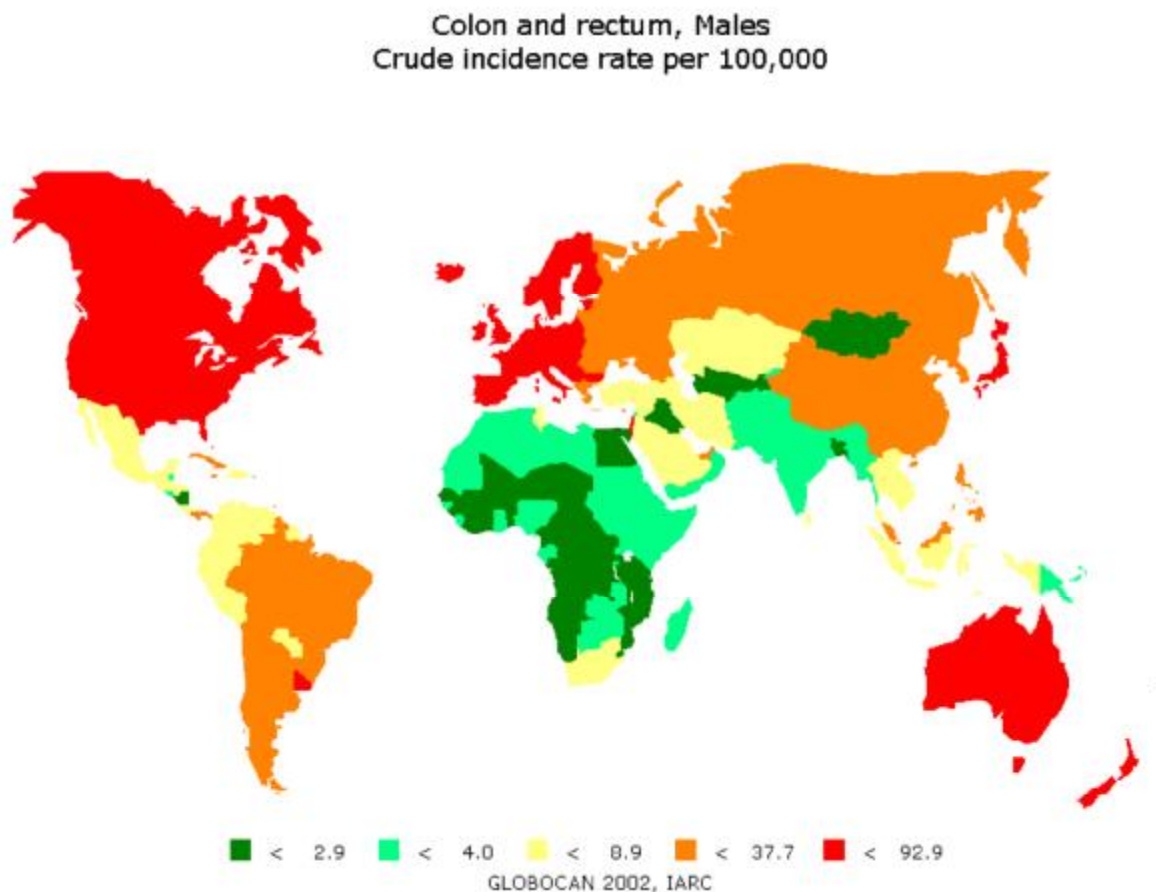
Des taux intermédiaires sont retrouvés en Europe de l'est, des taux faibles en Asie et en Amérique latine.

Les taux les plus bas sont signalés en Afrique et au moyen orient, ces pays ont un risque jusqu'à trente fois plus faible. (102)

Des différences significatives existent également au sein des continents, par exemple avec des incidences plus élevées en Europe du Nord et occidentale qu'en Europe du Sud et Centrale.

Ces différences d'incidence d'une région du monde à l'autre sont beaucoup plus marquées pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum, et de telles comparaisons sont à l'origine de plusieurs hypothèses concernant les facteurs.

Incidence mondiale du cancer colorectal chez l'homme. C'est en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australie/Nouvelle-Zélande que les taux d'incidence sont les plus élevés (110)



Aux Etats-Unis, toutes les 7 secondes, quelqu'un fait ses 50 ans ; toutes les 3.5 minutes, quelqu'un est diagnostiqué avec un cancer colorectal ; toutes les 9 minutes quelqu'un meurt d'un cancer colorectal, et toutes les 5 secondes, quelqu'un qui devrait être examiné pour un cancer colorectal ne l'est pas(103).

Le cancer colorectal est la deuxième principale cause de cancer aux U.S.A (6/100000). 152 200 nouveaux cas et 57 100 morts ont été diagnostiqués en2002.

L'incidence est voisine chez les blancs et les noirs, plus faible chez les Blancs d'origine espagnole, les philippins, les chinois et les indiens. Les différences sont généralement attribuées à des habitudes alimentaires différentes. (101)

Tableau 2 : incidence du cancer colorectal / 100 000 habitants aux USA 1996-2000

	Hommes	Femmes
Blancs	64,1	46,2
Américains d'origine africaine	72,4	56,2
Américains d'origine asiatique	57,2	38,8
Américains d'origine indienne	37,5	32,6
Américains d'origine Esp	49,8	32,9

Dans notre série on a 36 cas dont 14 femmes et 22 hommes avec un sexe ratio de 1.5

39% des femmes

61% des hommes

Donc on a une prévalence au sexe masculin.

2) âge :

Le cancer colorectal est rare avant 45 ans(109). Il devient ensuite fréquent et son incidence augmente avec l'âge. Les données permettent de définir comme sujets à risque moyen les individus de plus de 50 ans des 2 sexes. La proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans chez les hommes et chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 pour les hommes et de 72,8 ans pour les femmes. L'incidence est identique pour les 2 sexes jusqu'à 60 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes. Le ratio d'incidence entre les deux sexes augmente régulièrement entre 55 ans et 75. Ans, passant de 1,0 à 1,7, puis il diminue ensuite. [101]

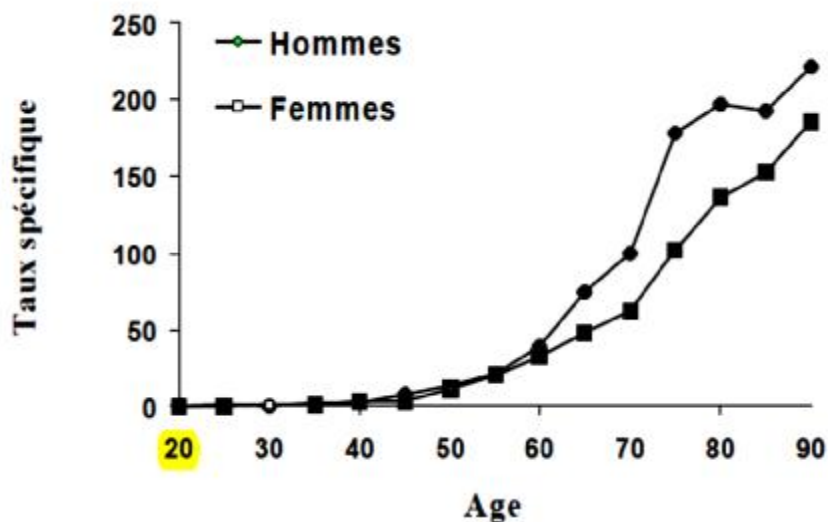


Figure 24 : incidence selon l'âge au diagnostic

En France, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome colorectal se situe dans la septième décennie. Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimé était de 32 257 dont 11 332 (31,2%) survenaient chez des malades âgés de 65 à 74 ans et 15 427 (42,5%) chez des malades âgés de 75 ans et plus. (106)

D'après les données des registres des tumeurs digestives en France, la Proportion de cancers colorectaux survenant chez les sujets de 75 ans et plus est passée de 38,4% pour la période 1976-1979 à 45,2% pour la période 1992-1995.

Compte tenu de l'évolution démographique attendue au cours des

Prochaines années avec un vieillissement de la population, cette proportion va encore augmenter et la question de la prise en charge des cancers des sujets âgés va devenir un problème de santé publique. On prévoit que la population âgée de plus de 65 ans passe de 15,9% en 2000 à 28% en 2050. (106)

Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des Auteurs, comme la "frontière" définissant la population "jeune" chez laquelle ce cancer est rare. L'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une forte incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, l'Italie avec 17%, Le Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux cette fréquence est faible(105.107.108).

Au Maroc, L'âge moyen de survenue de cancer colorectal d'après les Estimations de l'institut national d'oncologie (INO) est 51, 5 ans avec 26,6 % des patients âgés de moins de 40 ans pour le cancer du rectum. (104)

Dans notre série :

La tranche âge varie entre 36 ans et 85 ans avec un âge moyen de 56 ,8 Ce qui est conforme aux données de la littérature

3) Fréquence :

Le cancer du rectum a connu une augmentation d'incidence durant ces dernières décades, avec un taux variable selon les pays. Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal a rapidement augmenté au niveau mondial depuis l'année 1975.(86)

C'est l'un des cancers les plus répandus dans les pays développés. Plus de 33000 nouveaux cas sont enregistrés par an dans en France. (87)

En outre le cancer rectal est une maladie courante dans les Pays-Bas avec environ 4.000 nouveaux cas et 2.000 cas de décès par an. (88)

Le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer aux États Unis. (89)

Au Maroc, l'OMS estime à 1271 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal et à 1185 le nombre annuel de décès(90). Il faut noter que ce ne sont que des estimations et qu'il n'existe pas de registres de cancer dans notre pays.

Une étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2003 et 2006 a objectivé :

- Au service de gastro-entérologie 61 cas de cancer colorectal, dont 52,4% sont des cancers du rectum.

- Au service d'oncologie de Marrakech 143 cas de cancers colorectaux, dont 50,3% sont des cancers du rectum (91)

Selon une étude rétrospective s'étalant sur une période de 3 ans entre 2009 et 2011 au centre d'oncologie Hassan II d'Oujda, 100 cas de CCR ont été pris en charge (35 cas de cancer du côlon et 65 cas de cancer du rectum). (92)

Dans notre études nous avons colligés 36 patients atteint du cancer COLORECTAL

4. Siège de la tumeur :

Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique il permet d'évaluer la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale, la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique et la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds et le tonus sphinctérien.

Dans la série de Keli, la tumeur était perceptible dans 41%, dont 52.3% siège au niveau du bas rectum.

Dans la littérature, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente.

Selon une autre étude, le cancer du bas rectum était présent chez 55,7% des cas.

DANS NOTRE étude de cas on note une prédominance du rectosigmoïde comme siège avec 18 cas (50% DES cas)

- colon gauche : 6 cas (16.6%)
- colon droit : 6cas (16.6%)
- colon transverse : 6cas (16.6%)

Dans notre série la classification TNM EST présente chez tous les patients avec :

* T

- pT1 : 5 cas (13.88%)
- pT2 : 20 cas (55.55%)
- pT3 : 8 cas (22.22%)
- pT4 : 3 cas (8.33%)

* N

- N0 : 27 cas (75%)
- N1+ : 9 cas (25%)

Dans la série Keli : 54% des malades avaient un stade (T3) et 20% un stade(T4).

(93)

Dans la série Lahmidani : 61,8% (T3) et 23,5% (T4).

Selon une série occidentale, 57,7% des malades étaient au stade (T2) au Moment du diagnostic contre seulement 4% au stade (T3) et 11,5% au stade (T4)

Dans les pays occidentaux, le CCR est diagnostiqué à un stade précoce. (99)

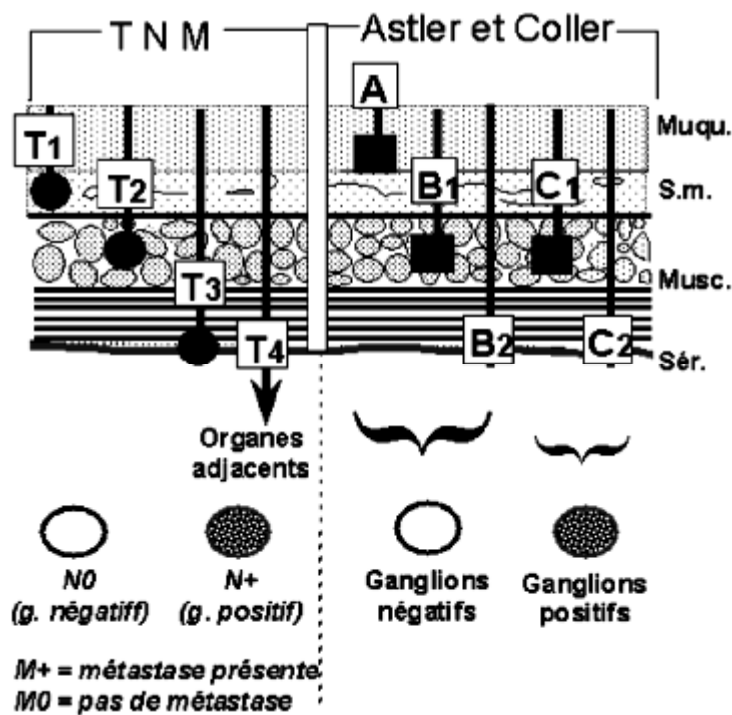


Figure 25 : la correspondance entre la classification de dukes et la classification

TNM

Données anatomopathologique :

1- Aspect macroscopique :

√ Forme ulcéro-bourgeonnante :

C'est la forme la plus fréquente dans notre étude, elle représente 91,6% des Cas.

Dans la littérature elle représente 65% des cas. (95)

Selon une étude faite en Tunisie, l'aspect de la tumeur était dominé par le Caractère ulcéro-bourgeonnant retrouvé dans 67,3% des cas. (96)

En comparant aux autres séries, on constate une fréquence plus élevée de la Forme ulcéro-bourgeonnante dans notre étude.

√ Forme végétante :

Correspondant à une masse exophytique .Cet aspect est très fréquent dans le côlon droit et la tumeur est rarement sténosante.

Elle est présente dans seulement 4,6% des cas dans notre série.

Selon la littérature, elle représente 25% des cas. (95)

2- Aspect microscopique :

a. Adénocarcinome lieberkunien :

Il représente la forme la plus fréquente (95%) des cas. [97]

Dans notre série, il représente 97% des cas. Ce résultat ce rapproche des Données de la littérature.

Selon le degré de muco-sécrétion et les caractères d'organisation des cellules Tumorales, on distingue :

□ Les tumeurs bien différenciées (A) : ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.

□ Les tumeurs moyennement différenciées (B) : comportent des tubes Glandulaires, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins.

□ Les tumeurs peu ou indifférenciées (C, D) : n'ont que de rares structures Glandulaires, elles sont de mauvais pronostic avec un risque élevé de métastases ganglionnaire(95)

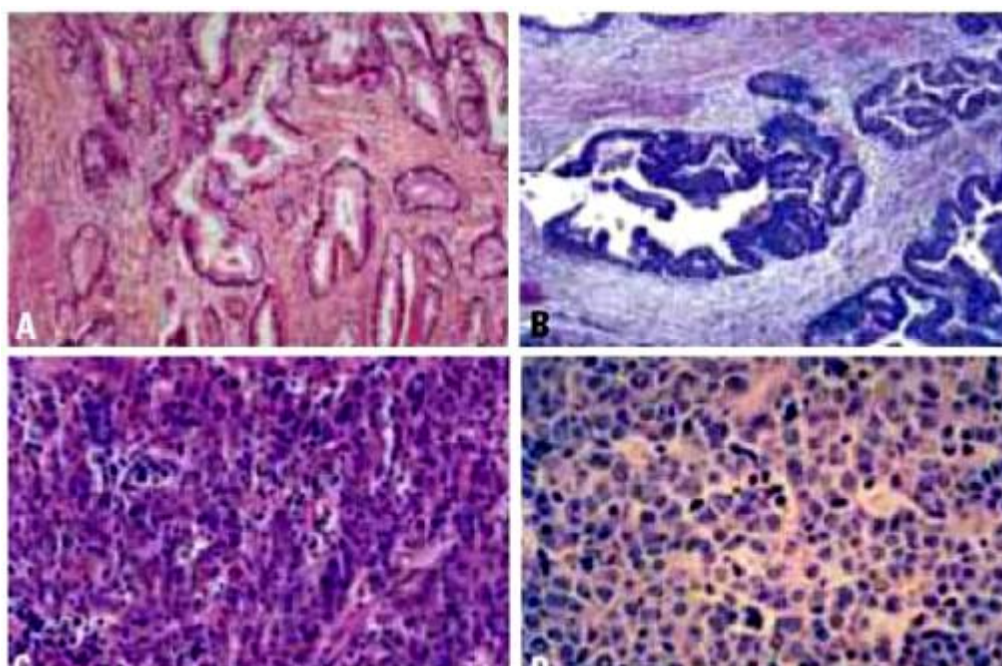


Figure 26 : les stades de différenciation des adénocarcinomes Colorectaux

Dans notre série, l'adénocarcinome bien différencié est le plus fréquent

Tableau 3 : Comparaison des différents types histologiques

	ADK bien différencié	ADK moy différencié	ADK peu différencié
Hajer Abaza [53]	76%	17%	7%
Adloff [41]	62,5%	22,5%	15%
Hamed- Abdelouahab [40]	50.9%	19.8%	4.6%
Pocard [18]	39%	47%	14%
Notre série	58,7%	28%	5,3%

Ce résultat se rapproche de celui trouvé dans les autres séries à l'exception De la série Pocard (l'ADK moyennement différencié était plus présent).

b. Adénocarcinome colloïde muqueux ou mucineux :

Il se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules Tumorales indépendantes : l'aspect macroscopique est gélatineux, colloïde.

Histologiquement, les cellules forment soit des tubes, soit des amas ou des travées.

Il est présent dans seulement 7,6% des cas dans notre série, 9% des cas dans La série Keli(93) et dans 22,4% des cas dans la série Arfaoui(98)

3. Nombre de ganglions

Le statut ganglionnaire constitue un facteur pronostic majeur. La fiabilité du résultat dépend du nombre de ganglions examinés et des valeurs seuil ont ainsi été déterminées, douze selon les normes américaines et huit pour les français

Dans notre étude le nombre de ganglions examinés est de 13 ganglions en moyenne.

4. EMBOLES VASCULAIRES :

Dans une Étude des facteurs prédictifs de récurrence des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire

On a trouvé 56 avec des embolies vasculaires (26%) ce qui concorde avec notre étude dans laquelle les résultats sont :

- dans 5 cas on note la présence d'embolies vasculaires avec un pourcentage de 13,88% ALORS que 31 cas (86.11%) SONT absents

5. Engainements perinerveux :

Dans la même étude précédente

On a trouvé 44 cas avec des engainements péri-nerveux (20%)

Et dans notre étude les résultats

Présents : 5cas (13.88%) absents : 31 cas (86.11%)

Donc on conclue que notre série se rapproche de celle de la littérature.

CONCLUSION

Le cancer colorectal est le deuxième cancer digestif au Maroc après celui de l'estomac. Son incidence reste moins élevée que celle des pays occidentaux (2.5 à 3.3 /100 000 ha) mais rejoint celle des pays du Maghreb (à l'exception de la Lybie). Ce cancer touche les sujets jeunes dans 27% des cas. Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples du processus multi étape de cancérogenèse. On assiste à une augmentation du nombre de nouveaux cas par an, inhérent à de nombreux facteurs cancérogènes. La connaissance des caractéristiques immuns histochimiques et moléculaires du CCR conditionnera certainement nos attitudes thérapeutiques. à la lumière de cette étude d'analyser le profil épidémiologique, les aspects anatomopathologiques des cancers colorectaux.

Il s'agit d'une étude épidémiologique et anatomopathologique rétrospective et analytique et statistique, intéressant 36 cas d'adénocarcinomes colorectaux colligés au sein du service de la chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

L'analyse de nos résultats montre un profil épidémiologique particulier qui se caractérise par un âge plus jeune, une répartition équitable selon le sexe, les carcinomes sporadiques sont largement prédominants avec une répartition topographique recto sigmoïdienne fréquemment observée. Sur le plan pronostique, le faible degré de différenciation des adénocarcinomes et le type mucineux sont corrélés à un stade TNM et d'Astler Coller avancés, avec un statut ganglionnaire péjoratif.

Dans le monde entier le cancer colorectal suscite des inquiétudes par sa progression, Le Maroc n'échappe malheureusement pas à cette tendance. À travers cette étude on a analysé le profil épidémiologique et anatomopathologique des cancers colorectaux en chirurgie viscérale I de l'HMMI de Meknès.

RESUMES

RESUME

Le cancer colorectal est classé parmi les cancers les plus fréquents au monde (3eme rang Après le cancer du sein et celui de la prostate), deuxième cancer digestif au Maroc après celui de l'estomac, cependant son incidence dans notre pays reste moins élevée que celle des pays occidentaux (2.5 à 3.3 /100 000 ha) mais rejoint celle des pays du Maghreb dont ce cancer touche les sujets jeunes dans 27% des cas.

Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples du processus multi étape de cancérogenèse .La connaissance des caractéristiques anatomopathologique du CCR conditionnera certainement nos attitudes thérapeutiques.

Nous avons mené une étude rétrospective épidémiologique et anatomopathologique au service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès sur une période de 5 ans allant du mois de janvier 2010 au mois de décembre 2015. (36 cas : 14 femmes et 22 hommes).

À la lumière de cette étude, l'objectif de ce travail est d'analyser le profil épidémiologique, les aspects anatomopathologiques des cancers colorectaux.

L'analyse de nos résultats montre un profil épidémiologique particulier qui se caractérise par un âge plus jeune, une répartition selon le sexe en faveur des hommes, les carcinomes sporadiques sont largement prédominants avec une répartition topographique recto sigmoïdienne fréquemment observée. Sur le plan pronostique, le faible degré de différenciation des adénocarcinomes et le type muscinaux sont corrélés à un stade TNM et d'Aster Coller avancés, avec un statut ganglionnaire péjoratif.

Cette approche multidisciplinaire sera une première nationale, rendant ainsi notre structure de pratique et de recherche médicale l'une des plateformes de prise en charge multidisciplinaire du cancer colorectal au Maroc.

Abstract

Colorectal cancer is ranked among the most frequent cancers in the world (3rd place after breast and prostate cancer), the second most important gastrointestinal cancer in Morocco after the stomach one , however its incidence in our country remains lower than western countries (2.5 to 3.3 / 100 000 ha), but is similar to that of the Maghreb countries, where 27% of the cases are young.

Colorectal cancer (CCR) is one of the best examples of the multi-stage process of carcinogenesis. The knowledge of the anatomopathological characteristics of CCR will certainly condition our therapeutic attitudes.

We conducted a retrospective epidemiological study and pathology at the visceral surgery department of Moulay Ismail in Meknes military hospital over a period of 5 years from January 2010 to December 2015 (36 cases: 14 women and 22 men).

In the light of this study, its objective is to analyze the epidemiological profile and the anatomopathological aspects of colorectal cancers.

The analysis of our results shows a particular epidemiological profile which is characterized by a younger age, a gender distribution in favor of men, sporadic carcinomas are largely predominant with a frequently observed squamous recto-topographic distribution. Prognostically, the low degree of differentiation of adenocarcinomas and muscular type are correlated to TNM stage and Aster Coller advanced with a pejorative ganglionic status.

This multidisciplinary approach will be a national first, thus making our structure of practice and medical research one of the platforms for multidisciplinary care of colorectal cancer in Morocco.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani Parkin DM « Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base N° 5 » GLOBOCAN 2002.
- [2] Registre des tumeurs d'Alger 2004.
- [3] Registre du cancer de Batna 2000-2006.
- [4] Yu H, Harris RE, Gao YT et al « Comparative epidemiology of cancer of the colon, rectum, prostate in Shanghai, China versus the United States » Int J Epidemiol 1991; 20: 76 – 81.
- [5] Conférence de consensus « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon » Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 : 205 – 218.
- [6] Jensen MO, Esteve J, Moller H, Renard H « Cancer in the European Community and its member state » Eur J Cancer 1990 ; 26 : 1167 – 256.
- [7] Launoy G « Épidémiologie du cancer colorectal » Tumeurs colorectales. Progès en hépatogastroentérologie 10. Édition Doin 1995. Chapitre 1 : 1 – 12.
- [8] Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN et al « Genetic susceptibility to heterocyclic amines and colon in a multiethnic population » Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993 ; 1 : 252.
- [9] Rougier P « Cancers du côlon et du rectum : mieux les dépister et mieux les traiter » La Revue du praticien 2004 ; 54 : 133 – 142.
- [10] Viguié J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du côlon » Encycl méd Chir, Gastro-entérologie, 9-068-A-10, 2003 18 p.
- [11] Devesas S, Blot W, Stone B, Miller B, Tarone R, Fraumeni J « Recent cancer trends in the united states » J Nalet, Cancer Inst 1995 ; 87 : 1775 - 82.

- [12] Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milon C, Olschwang S, et al. « Colonoscopic screening of first degree relatives of patients with large adenomas increased risk of colorectal tumors». *Gastroenterology* 2007; 133: 1086 - 92.
- [13] Atkin W, Morson B, Cuzick J « Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas ». *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 658 - 62.
- [14] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF « The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis meta-analysis *Gut* 2001; 48 : 526 - 35.
- [15] Ekblom A, Helmik C, Zack M, Admi H « Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study » *N Engl J Med* 1990; 323: 1228 – 33.
- [16] Benamouzig R, Chaussade S, Olschwang S « Les polyposes coliques. Attitudes pratiques » *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1035 – 1039.
- Le marchand L, Kolonel LN « Cancer chez les migrants japonais d'Hawaï : interactions entre gènes environnement » *Rev Epidemiol santé publique* 1992 ; 40 : 425 – 30.
- [17] Vasen H, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT « New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC» *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453 – 8.
- [18] Benhamiche AM « Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé » *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 (suppl 3 bis) : S3 – S11.
- [19] Rousselot P « Anatomie pathologique des cancers colorectaux » *Tumeurs colorectales. Progès en hépato-gastroentérologie* 10. Édition Doin 1995. Chapitre 1 : 1 – 12.
- [20] Scott N, Jackson P, Al-Jabri T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ, « Total mesorectal excision and local recurrence : a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer » *Br J Surg* 1995 ; 82 :1031 – 1033.

- [21] Lasser PH « Cancer du rectum » Encycl Méd Chir gastroentérologie 9-084-A-10, 2000 ; 23 p.
- [22] Lasser PH, Mankarios H, Elias D et al. « Étude pronostique uni et multi-factorielle de 400 adénocarcinomes rectaux réséqués » J Chi 1993 ; 130 : 57 – 65.
- [23] Sugabaker PH, Macdonald JS, Gunderson LL « Colorectal cancerin : De Vita VT, Hellman S,Rosenberg eds. Cancer, principles and pratices of oncology. Philadelphia : JB Lippincott 1982 : 643 – 723.
- [24] Dionne L. « The pattern of blood-borne metastasis from carcinoma of rectum » Cancer1965 ; 18 :775 -781.
- [25] Brown CE, Warren S. « Visceral metastasis from rectal carcinoma ». Surg Gynecol obstet 1938; 66:611 - 621.
- [26] Isaacson PG, Spencer JD, Wright DH. «Classifying primary lymphomas ». Lancet. 1988; 2: 1148 -1149.
- [27] Modlin IM, Sandor A « An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors » Cancer 1997; 79: 813-829.
- [28] Gouzi JL, Laigneau P, Delalande JP « Indications for right hemicolectomy in carcinoïd tumors of the appendix » Surg Gyn Obstet 1993 ; 176 : 543 – 547.
- [29] Modlin IM, Lye KD, Kidd M « A-decade analysis of 13715 carcinoid tumors» Cancer 2003 ; 97 : 934 -959.
- [30] Brady MS, Kavolius JP, Quan SH « Ano-rectal melanoma. A 64 years experience at memorial Sloan- Kettering cancer center » Dis Colon Rectum 1995 ; 38 : 146 - 151
- [31] Slingluff CL, Vollmer RT, Seigler HF « Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients » Surgery 1990; 107: 1 -9.

- [32] Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, et al. «Surgical management of primary anorectal melanoma. Br. J. surg. 2004; 91 : 1183 - 1187.
- [33] Weinstock MA «Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma » Gastroenterology 1993 ;104 : 174 – 178.
- [34] Ward MW, Ramano G, Nicholis RJ « the chirurgical treatment of anorectal malignant melanoma » Br J Surg 1986; 73: 68 – 69.
- [35] Faivre J, Bataillon P, Bedenne L, Boutron MC, Klepping C « L'apport d'un registre de polypes à un registre de cancers colorectaux » In : Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement des cancers dans les pays de langue latine. Lyon: IARC, 1985: 149 – 52.
- [36] Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, et al « Small flat adenoma of the large bowel with special reference to its clinic opathologic feactures » Dis Colon Rectum 1985 ; 28 : 847-851.
- [37] Kudo S, Kashida H, Tamura T. « Early colorectal cancer : flat or depressed type » Gastroenterol Hepatol. 2000; 15 (suppl): D66 - D70.
- [38] Adachi M, Muto T, Okinaga K, Morioka Y « Clinicopathologic features of the flat adenoma » Disc Colon Rectum. 1991; 34: 782 - 787.
- [39] Muto T, Bussey HJ, Morson BC « The evolution of cancer of the colon and rectum » Cancer 1975;36 : 2251 - 2270.
- [40] Bognel C, Grandjouan S « Les adénomes et autres polypes dysplasiques plans du côlon »Gastroentérol Clini Biol 1999 ; 23 : 837 - 851.
- [41] Jaramillo E, Watandab M, Slezak P, Rubio C. « Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high resolution videoendoscopy and chromoscopy » Gastrointest endoscop 1995 ; 42 : 114- 22.
- [42] Langacre TA, Fengliio-Preiser CM « Mixed hyperplasic adenomatous polyps/serrated adenomas »Am J Surg Pathol. 1990 ; 14 : 524 - 37.

- [43] Heresbach D, Heresbach-Le Berre N, Carbinais S, Dieblod MD « Polypes du colôn : nouvelles entités lésionnelles, dépistage et surveillance endoscopique » *Gastroenterol Clin Biol* 2003, 27 : 61 -72.
- [44] Piard F, Martin L, Chapusot C, Ponnelle T et Faivre J « Lésions planes précurseurs du cancer colorectal » *Encyc Méd Clin, gastro-entérologie*, 9-068-D-10, 2001, 8p.
- [45] Rembaken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Charlmer DM, et al « Flat and depressed colonic neoplasms : a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK » *Lancet* 2000 ; 355 : 1211 - 4.
- [46] Takayama T, Katsuki S, Tatahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, et al « Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer » *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1277 - 84.
- [47] Kubota O, Kino I « Minute adenomas of the depressed type in familial adenomatous polyposis of the colon. A pathway to ordinary polypoid adenomas » *Cancer* 1993; 7 : 1159-1164.
- [48] Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P « Adenoma-carcinoma sequence or « de novo » carcinogenesis ? » *Cancer* 1992; 69: 883 - 888.
- [49] Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E « Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo » *Cancer* 1989 ; 64 : 1138 -1146.
- [50] Hermanek P, Carell LP « Early (microinvasive) colorectal carcinoma » *Int j Colorectal Dis* 1986; 1 : 79 – 84.
- [51] Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Ravanyi H, Penna C « Carcinogénèse colorerctale : mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux » *J Chir* 2007, 144 N° 2 : 97 -105.

- [52] Bertario L, Russo A, Sala P, et al « Gentye and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis » *Int J Cancer* 2001 ; 2 : 633 -8.
- [53] Olschwang S ; Eisinger F « Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN » *Encycl Méd Chir. Gastro-énérologie.*-068-A-12.
- [54] Frebourg T, Mauillon J, Thomas J, Olschwang S. « Le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale ». *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 708 -714
- [55] Lièvre A, Laurent-Puig P « Mécanismes de la cancérogenèse colo-rectale : acquisitions récentes » *La Revue du Praticien* 2004 ; 54 : 143 – 150.
- [56] Bioge V, Malka D, Taïeb J, Pignon JP, Ducreux M « Cancer colorectal : altérations moléculaires pronostiques » *Gastroentero Clin Biol* 2004 ; 28 : 21-32.
- [57] World Cancer Research fund, American Institute for Cancer Research « Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective » Banta Book groups, Menasha USA 1997, 670 pages.
- [58] Michels KB, Giovannucci E, Joshipura K, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS et al. « Porspective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers » *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1740-52.
- [59] Gerber M, Boutron-Ruault MC, Hercberg S, Ruboli E, Scalbert A, Siess M-H « Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancers. Une synthèse du réseau Nacre ». *Bull Cancer* 2002; 89 (3): 293-312.
- [60] How G, Benito E, Castellato R, Cornee J, Esteve J, Gallogher RP, et al « Dietary intake of fiber and decreased risk of the colon and rectum : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies » *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 1887 – 96.

- [61] Howe G, Aronson KJ, Benito E et al « The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 215 – 228.
- [62] Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, et al « Meat, fish, and colorectal cancer risk. The European prospective investigation into cancer and nutrition». *J Natl Cancer Inst* 2005; 15 : 906 -16.
- [63] Weinberg ED « Association of iron with colorectal cancer » *Biometals* 1994; 7: 211 - 216.
- [64] McGlynn KA, Buetow K .H, Goldstein R, Kelberman I « Iron related proteins and the risk of colonic neoplasia ». *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res* 1995; 36 Abestr. N° 1696.
- [65] Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bowwen P « Body iron stores and risk of colonic neoplasia » *J. Nat. Cancer Inst* 1994 ; 86 : 455 - 460.
- [66] Norat T, Lukanova A, Ferrari P, et al « Meat consumption and colorectal cancer risk : dose-reponse meta-analysis of epidemiological studies » *Int J Cancer* 2002 ; 98 : 241 – 256.
- [67] Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G « Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum » *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 : 368 – 374.
- [68] Su LJ, Arab L « Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study » *Ann Epidemiol* 2001; 11 : 65 – 72.
- [69] Blount BC, Mack MM, Wehr CM, Mac Gregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al « Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage : implications for cancer and neuronal damage » *Proc Natl Acad Sci USA* 1997. 94: 3290 – 5.

- [70] Dianov GL, Timchenko TV, Sinitsina OI, Kuzminov AV, Medvedev OA, Salganik RI « Repair of uracil residues closely spaced of the opposite strands of plasmid DNA results in double-strand break and deletion formation » Mol Gen GENET 1991. 225: 448 – 5.
- [71] Frosst P, Blom HJ, Mitis R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al « A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase » Nat Genet 1995 ; 10 : 111 – 3.
- [72] Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, et al « Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and colorectal hyperplastic » Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000 ; 9 : 427 –33.
- [73] Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al « A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer » Cancer Res 1996 ; 56 : 4862 – 4.
- [74] Slattery ML, Patter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M « Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colorectal cancer » Cancer Epidemiolo Biomarkers Prev 1999 ; 8 : 513 - 8
- [75] Park KS, Mok JW, Kim JC « The 677 C>T mutation in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer risk » Genet Test 1999; 3: 233 – 6.
- [76] Houlston RS, Tomlinson IP «Polymorphisms and colorectal tumor risk » Gastroenterology 2001 ; 121 : 282 – 301.
- [77] Kampman E, Giovannucci E, Van T Veer P, Rimm E, Stamper MJ, Colditz GA, Kok FJ and Willet WC « Calcium, vitamin D dairy foods and the concurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies » Am J Epidemiol 1994 ; 139 : 16 – 29.

- [78] Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, et al « Association between prediagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations : a nested case-control study » *Br Med J* 2010 ; 340 : b 5500 : doi10. 1136/bmj b5500.
- [79] Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al « Dairy foods, Calcium, and colorectal cancer : a pooled analysis of 10 cohort studies » *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1015 – 22.
- [80] Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al « Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer » *N Engl J Med* 2006; 354 : 684 -96.
- [81] Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al « Physical activity, obesity, and risk for colon cancer adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7 : 253 – 263.
- [82] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al « Physical activity, obesity, and risk for colon cancer adenoma in men » *Ann Intern Med* 1995 ; 122 :327 – 334.
- [83] Slattery ML, Caan BJ, Potter JD et al « Dietary energy sources and colon cancer risk » *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 199 – 210.
- [84] Steinmetz J, Spyckerelle Y, Guéguen R, Dupré C « Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux » *Presse Médicale* 2007 ; 36 : 1174 – 82.
- [85] Boutron MC, Faivre J, Dop MC et al « Tobacco, alcohol and colorectal tumors: a multistep process » *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1038 – 1046.
- [86] BOYLE P, LANGMAN JS. Epidemiology-ABC of colorectal cancer . *Br Med J* 2000; 321:805-08.
- [87] Lasser P . Cancer du rectum. EMC Appareil digestif 2000 ,9-084-A.23p.

- [88] Frank JC van den Broek, Eelco JR de Graaf, Marcel GW Dijkgraaf. Transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas . World J Surg 2010 34:2689–2700.
- [89] Robert V,Susanne Matsui. Prevalence of non polypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults . Academic Medical Center 2009;258:16p.
- [90] Arfaoui.A , Quayou .A , Soulaymani.A ,Habib,M.Chouli. Cancer colorectal au Maroc. Etude rétrospective dans un centre d'oncologie à Rabat .clinique AL AZHAR 2008.
- [91] Baich H,Thèse: la prise en charge du cancer rectal
CHU Mohammed VI, Marrakech 2007, N° 80
- [92] Keli Zaineb, Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale,Thèse de doctorat en médecine, Fès 2013, N°022
- [93] Keli Zaineb
Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale
Thèse de doctorat en médecine, Fès 2013, N°022
- [94] Benseddik Najoua
Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux
Thèse de doctorat en médecine, Fès 2008, N°060
- [95] LASSER P.
Cancer du Rectum.
Encycl Méd Chir, Appareil digestif 2000, 9-084-A-10: 21 p.
- [96] A.N.GORDAH, A.HLALI, M.ELGHOUL, M.KHALIFA, M.H.MANAI, M.ESSOUSSI
L'ADENOCARCINOME RECTAL : LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ATTITUDES
THERAPEUTIQUES. A PROPOSDE 49 CAS.
La tunisie Medicale - 2010 ; Vol 88 (n°04)

[97] M C BOUTRON6RUAULT, P. LAURENT PUIG

Epidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal Traité de gastroentérologie 2003 Ch 47, 538, 549

[98] Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari.

Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients) La tunisie Medicale - 2010 ; Vol 88 (n°01) : 12 - 17

[99] Christian Guillat,, Philippe Bérard,, Pierre-Yves Chavatte,, Jean-François Ain,,

Dimitri Manganas Traitement du cancer du bas rectum par résection rectale conservatrice après irradiation pré-opératoire Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 (8-9) 817

[100] Stewart B.W, Kleihues P.

Cancer colorectal

Les cancers humains selon la localisation organique : cancer colorectal

Le cancer dans le monde 2004 ; 5 : 200-204

[101] Faivre J

Epidémiologie et prévention du cancer colorectal

Springer-Verlag France 2001

[102] Faivre J, Grosbost O, Chtrenet Ph

Epidémiologie du cancer colorectal

Acta Endoscopia 1992; 22 (N 1): 75-80

[103] Benson B, MD, FACP.

Epidemiology, disease progression and economic burden of colorectal cancer.

Journal of Managed Care Pharmacy JMCP 2007; 13 (suppl 5): 5-18

[104] Lak. K

Thèse: le cancer du rectum, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales

CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2006, N 83

[105] Kabouri K

Thèse : cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas.

CHU Ibn Sina, Rabat, 2000, N 80

[106] Aparicio T, Mittr Y E, Cunma , Giprad L

Prise en charge des cancers colorectaux des sujets ages.

Gastroenterol clin biol 2005 ; 29 : 1014-23

[107] Pocard M, Gallot D, Derycke Y, Malafosse M

Adenocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans.

Gastroenterol clin biol 1997; 21: 955-59

[108] Kam M H, K W Eu, Barken C P, Choen S

Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less

Black publish Ltd. Colorectal disease 2004; 6: 191-94

[109] Waterhouse J, Muir C, Shannugaratnam K

Cancer incidence in five continents vol IX

Lyon, IARC scientific publications 2007

[110] Age-adjusted colorectal cancer incidence rates per 100 000 in world regions

Globocan 2002

Available from: "<http://www-dep.iarc.fr>"

(111) Bouvier AM, Manfredi S, Le Jeune C

L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée

Gastroenterol clin biol 2002 ; 26 : B56-B61

(112) Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, Decalan L, Danquechin Dorval E

Cancer du colon

EMC, gastro-entérologie 2000 ; 9-068-A : 1-16

[113] Mitry E, Rachet B

Pronostic des cancers colorectaux et inegalites socio-economiques

Gastroenterol clin biol 2006 ; 30 : 598-603

[114] Piard F, Martin L, Chapusot C

Nouveaux facteurs histopronostiques du cancer colorectal

Gastroenterol clin biol 2002 ; 26 : B62-B73