

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 235

ADÉNOCARCINOME COLORECTAL  
COLLOÏDE MUQUEUX  
(EXPÉRIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE VISCÉRALE II  
HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V)

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mr. Tarek BEQQALI  
*Né le 30 Juin 1986 à Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Adénocarcinome colorectal – Colloïde muqueux – Traitement – Evolution.

**JURY**

Mr. A. ZENTAR  
Professeur de Chirurgie Viscérale  
Mr. A. EHIRCHIOU  
Professeur de Chirurgie Viscérale  
Mr. A. AIT ALI  
Professeur de Chirurgie Viscérale  
Mr. R. MSSROURI  
Professeur de Chirurgie Viscérale  
Mr. H. SEDDIK  
Professeur d'Hépatogastroentérologie  
Mr. M. OUKABLI  
Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSADID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

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

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

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*

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

Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### **Mars 1994**

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

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

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique  
Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

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

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

**Novembre 1997**

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

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

**Novembre 1998**

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

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

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

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

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloiihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJLAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUAIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

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

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Zootechne  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015

  
RABAT  
Mohammed VI  
Université  
Rabat  
Chef de Service des Ressources  
Humaines  
Abdelhak KHALIL

---

# ***DEDICACES***

---

***A Allah Tout puissant***

***Qui m'a inspiré***

***Qui m'a guidé dans le bon chemin***

***Je vous dois ce que je suis devenu***

***Louanges et remerciements***

***Pour votre clémence et miséricorde***

**A**

***FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II***



***Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.***

A

***SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI***



***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major***

***Général des Forces Armées Royales.***

***Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.***

***Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume***



**A**

***Son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay HASSAN,***



***Que dieu le préserve.***

**A**

***Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,***



***Que dieu le protège***

**A**

***Toute la Famille Royale***

**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée  
ARROUB BOUCHAIB***

*Inspecteur général des Forces Armées Royales  
En témoignage de notre grand respect, notre profonde  
considération et sincère admiration*

**A**

***Monsieur le Médecin Général de brigade  
A. EL MOUDEN***

*Professeur de traumatologie.  
Inspecteur du service de santé des forces armées royales.  
En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
M. DIMOU***

*Professeur de réanimation-urgence*

*Directeur de l'HMIMV-Rabat.*

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
Abdelkarim MAHMOUDI***

*Professeur d'Anesthésie-Réanimation*

*Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
Hassan ISMAILI***

*Professeur de traumatologie Orthopédie Directeur de  
l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech  
En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major  
Abdelhamid HDA***

*Professeur de cardiologie.  
Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M  
En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*

**A**

***Mon très cher Père  
Mohammed BEQQALI Chrif***

*Je ne pourrai espérer un père mieux que toi  
Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,  
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis  
pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour, mon  
respect et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait  
exprimer ce que tu représentes dans ma vie,  
mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail  
le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé,  
longue vie et bonheur.*

*Et t'accorde le privilège de faire le pèlerinage de la mecque  
toi et maman*

A

*Ma très chère mère  
Ghita CHLYEH*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi  
le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et  
l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé  
de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand  
secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour  
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices  
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon  
enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond  
amour et ma fierté .pour toi.*

*Que ALLAH, te préserve et t'accorder santé, longue vie  
et bonheur.*

A

*Ma très chère sœur  
Swissina*

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour  
et du soutien que tu m'as toujours donné.*

*Je ne saurai te remercier pour tous ce que tu as fait pour moi  
et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression  
de mon affection pour toi*

*Je dédie aussi ce travail à*

*Yassir et Didou BELAKBIR*

*Puisse dieu vous protège*

*Qu'ALLAH consolide*

*les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je t'aime trop fort Moulay Yazid*

A

*Ma petite sœur  
Bsimà*

*Chère consœur en témoignage de l'attachement,*

*de l'affection que je te porte*

*je te dédie ce travail*

*Je suis très fier de toi*

*Je te souhaite un avenir plein de réussite*

*de joie, de bonheur, et de sérénité.*

*Je t'exprime à travers ce travail*

*mes sentiments de fraternité et d'amour.*

A

*Mes très chers grands  
parents*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection  
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège*

*Et aussi à ma défunte grand-mère à qui je porte une affection très  
particulière*

A

*Ma très chère tante Fouzia CHLYEH  
et à son mari Louhmadi ELMAZOUNI  
et leurs enfants Yassir, Oumaima et Meryem  
et Dada Malika*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements  
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail,*

*l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*Je souhaite un bon rétablissement pour Dada.*

*A toutes mes chers oncles et tantes et leurs enfants*

*Hbib Ahmed, hbibi Jalil, Khoya Laaziz, Samami, Younes*

*Hamama, khemmar, Hassan, Driss, Bouchta, Fatima et yousef*

*Pour toute l'affection que je leur porte sans condition.*

*Je les remercie pour leurs encouragements.*

*Je leur dédie ce travail tout en leur souhaitant une vie meilleure pleine de  
bonheur, de prospérité et de réussite.*

*A mes chers amis:*

*Anass, Hassan, Sabrine, Jamil, Samia, Jalal  
Safwan, Yassine, Amine, Zkia, Saber, Youness,  
Youness Elam, Azami, Amine, Mehdi ,  
et à tous ceux que j'ai omis de citer*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés,  
je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur.*

*A la Famille BELLAHCEN*

*Simo, Mehdi et feu Siham que dieu ait son âme*

*Vous m'avez toujours soutenu quand j'en avais besoin*

*Au nom de notre amitié je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de réussite.*

---

# ***DEDICACES***

---

*A Notre Maître et Président de Thèse*

*Monsieur le professeur Mr. A. ZENTAR*

*Professeur de chirurgie viscérale à l'HMI Med V Rabat*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant*

*de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions très vivement de la bienveillance*

*et de l'attention dont vous nous entourez.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et  
nos vifs remerciements.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Monsieur le Professeur A. EHIRCHIOU,  
Professeur de chirurgie viscérale à l'HMI Med V Rabat.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous  
avez dirigé ce travail.*

*Vous nous avez accordé votre attention, et guidé de vos  
conseils pour réaliser ce travail, en nous consacrons avec  
beaucoup d'amabilité une partie de votre précieux temps.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute  
considération et de ma profonde reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur le professeur A. AIT ALI*

*Professeur de chirurgie viscérale à l'HMI Med V Rabat.*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre  
gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre  
grande attention et notre profond respect.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur le Professeur R. MSSROURI*

*Professeur de chirurgie viscérale au CHU Avicenne de  
Rabat*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre  
gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre  
grande attention et notre profond respect.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Monsieur le Professeur . M. OUKABLI*

*Professeur d'Anatomie pathologique à l'HMI Med V*

*Rabat.*

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés de votre présence  
parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre  
vive gratitude et de nos respectueux sentiments.*

*A notre Maitre et Juge de Thèse*

*Monsieur le Professeur H. SEDDIK*

*Professeur d'hépatogastroentérologie à l'HMI Med V  
Rabat.*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger  
parmi le jury de notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect  
et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

**ADK** : Adénocarcinome

**CCR** : Carcinome colorectal

**CM** : Colloïde muqueux

**NCM** : Non colloïde muqueux

**IHC** : Immunohistochimie

**CK** : Cytokeratine

**CIN**: Chromosomal Instability

**LOH**: Loss Of Heterozygoty

**MSI / IMS** : Instabilité des microsatellites

**MMR** : Mismatch Repair

**MSI-H** : Microsatellites hautement instables

**MSI-L** : Microsatellites à instabilité intermédiaires

**MSS** : Microsatellites stables

**HNPCC** : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

**MICI** : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

**CIMP**: CpG island methylator phenotype

**ETM** : Exérèse totale du mésorectum

**AAP** : Amputation abdomino-périnéale

**MRP** : Marge de résection positive

**CT** : Chimiothérapie

# TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I. HISTOLOGIE COLORECTALE</b> .....	2
I.1. Rôle physiologique des mucines dans la barrière colique .....	3
I.2. MUC1 : Immunomodulation, transduction de signaux, interactions cellules- cellules .....	4
I.3. MUC2 : Croissance et différenciation cellulaire, réparation et pouvoir métastatique .....	6
<b>II.DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES CANCERS</b>	
<b>COLORECTAUX</b> .....	8
II.1. Siège de la tumeur .....	8
II.2. Aspects macroscopiques .....	8
II.3. Aspect microscopique.....	8
II.4. Immunohistochimie .....	12
II.5. Classification .....	13
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	
<b>I. MATERIELS D’ETUDE</b> .....	20
I.1. Présentation de l’étude .....	20
I.2. Critères d’inclusion et d’exclusion .....	20
I.3. Méthodes d’étude.....	21
<b>RESULTATS</b>	
<b>I. EFFECTIFS</b> .....	22
<b>II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE</b> .....	23
II.1. Fréquence .....	23

II.2. Age.....	23
II.3. Répartition des cas par sexe .....	23
III. PRESENTATION CLINIQUE.....	24
III.1. Délai diagnostic.....	24
III.2. Circonstances de découverte.....	24
IV. DIAGNOSTIC POSITIF.....	27
IV.1. ADK. Colloïde muqueux du rectum.....	27
IV.2. ADK. Colloïde muqueux coliques.....	27
V. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES .....	28
V.1. Siège de la tumeur .....	28
V.2. Aspect macroscopique.....	28
V.3. Taille tumorale .....	28
V.4. Extension tumorale .....	29
V.5. Classification TNM .....	30
VI. TRAITEMENT ET EVOLUTION.....	31
VI.1. Modalités thérapeutiques .....	31
VI.2- Evolution .....	32
<b>DISCUSSION</b>	
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE .....	33
I.1. Incidence .....	33
I.2. Age .....	34
I.3. Sexe .....	36
II. PRESENTATION CLINIQUE.....	36
III. CARCINOGENESE COLORECTALE .....	37

III.1. Mécanismes de la carcinogénèse colorectale .....	37
III.1.1. Instabilité chromosomique .....	37
III.1.2. Instabilité des microsatellites .....	38
III.1.3. Mécanismes épigénétiques .....	39
III.2. Caractéristiques génétiques et épigénétiques des cancers colloïdes muqueux colorectaux .....	41
III.2.1. Instabilité des microsatellites.....	41
III.2.2. Gène p53 .....	42
III.2.3. Gène KRAS .....	43
III.2.4. Gènes MUC .....	44
IV. FACTEURS PREDISPOSANTS AUX CANCERS COLLOÏDES MUQUEUX COLORECTAUX .....	45
IV.1. Syndrome HNPCC ou syndrome de LYNCH.....	45
IV.2. Association avec les MICI .....	45
IV.3. Augmentation de l'incidence des cancers mucineux colorectaux après irradiation ionisante.....	46
V. INTERET DE L'IMAGERIE DANS LA DISTINCTION ENTRE LES CANCERS CM ET LES CANCERS NCM COLORECTAUX .....	46
V.1. Tomodensitométrie.....	47
V.2. Imagerie par résonance magnétique.....	49
VI. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES .....	50
VI.1. Siège .....	50
VI.2. Aspect macroscopique.....	52
VI.3. Immunohistochimie.....	52
VI.4. Taille tumorale .....	54

VI.5. Extension tumorale .....	55
<b>VII. TRAITEMENT</b> .....	<b>57</b>
VII.1. Traitement chirurgical.....	57
VII.1.1. Traitement chirurgical du rectum .....	57
VII.1.2. Traitement chirurgical du côlon .....	58
VII.2. Particularités thérapeutiques des adénocarcinomes CM .....	59
VII.2.1. Contribution de la radiothérapie à court terme .....	59
VII.2.2. Contribution de la radio-chimiothérapie .....	60
VII.2.3. Contribution de la chimiothérapie.....	62
VII.2.4. Caractéristiques des métastases du carcinome CM .....	63
VII.2.5. Surveillance post-thérapeutique .....	66
VII.2.6. Traitement des récurrences métastatiques .....	67
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>68</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>72</b>

# LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Exemples de voies de transduction du signal déclenchées par la liaison de MUC1 avec un récepteur de la famille erb. ....	5
<b>Figure 2</b> : Vues histologiques de la paroi colique montrant un ADK colloïde muqueux .....	11
<b>Figure 3</b> : Image immunohistochimique montrant la positivité de la CK20.....	13
<b>Figure 4</b> : Répartition des cas par sexe .....	23
<b>Figure 5</b> : Délai diagnostique du cancer colloïde muqueux .....	24
<b>Figure 6</b> : Répartition des signes cliniques révélateurs des cancers CM colorectaux par ordre décroissant de fréquence .....	26
<b>Figure 7</b> : Répartition des cancers colloïde muqueux selon le siège.....	27
<b>Figure 8</b> : Répartition des cas d'ADK colloïde muqueux selon la taille .....	29
<b>Figure 9</b> : Graphique montrant le pourcentages des cas selon les stades TNM.....	31
<b>Figure 10</b> : Principales anomalies chromosomiques dans les tumeurs colorectales primitives.	38
<b>Figure 11</b> : Les deux principales voies de carcinogènèse colorectale .....	39
<b>Figure 12</b> : Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur dans les situations normale et tumorale.....	41
<b>Figure 13</b> : TDM d'un cancer CM rectal montrant une lésion rectale hypodense .....	48
<b>Figure 14</b> : (A+B) Images TDM chez le même patient montrant l'évolution vers la calcification des lésions hépatiques après 2 ans d'évolution sous traitement .....	49
<b>Figure 15</b> : Image d'une IRM en signal T2 d'un carcinome colloïde muqueux du rectum.....	50
<b>Figure 16</b> : Immunohistochimique montrant la négativité de la CK20 dans le cancer colorectal colloïde muqueux .....	53
<b>Figure 17</b> : Image immunohistochimique montrant l'expression de MUC2 dans l'adénocarcinome colloïde muqueux.....	53
<b>Figure 18</b> : Comparaison du taux de survie (A) et des taux de récurrence locale (B) entre les patients atteints d'adénocarcinome colloïde muqueux(MC) et non colloïde muqueux (AC) traités par radio-chimiothérapie .....	61

# LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Stadification TNM.....	16
<b>Tableau 2</b> : Fréquence des signes cliniques révélateurs du cancer CM colorectal par ordre décroissant. ....	25
<b>Tableau 3</b> : Répartition des cancers CM selon le siège .....	28
<b>Tableau 4</b> : Modalités thérapeutiques des 20 patients de notre étude. ....	32
<b>Tableau 5</b> : Taux d'incidence du cancer colloïde muqueux colorectal selon les pays.....	34
<b>Tableau 6</b> : Moyennes d'âge des différentes études .....	35
<b>Tableau 7</b> : Principaux paramètres de distinction entre les cancers CM et NCM, en précisant leur sensibilité, spécificité et précision correspondantes. ....	47
<b>Tableau 8</b> : Répartition anatomique des cancers CM dans la littérature et dans notre étude .....	52
<b>Tableau 9</b> : Différents marqueurs immunohistochimiques différenciant entre le carcinome colorectal et son sous type colloïde muqueux.....	54
<b>Tableau 10</b> : Proportion des stades avancés selon les différentes études.....	55

---

# ***INTRODUCTION***

---

# INTRODUCTION

---

Les cancers du côlon et du rectum font avec celui de l'estomac, les cancers digestifs les plus fréquents au Maroc.

L'adénocarcinome colloïde muqueux colorectal est un sous type histologique des carcinomes colorectaux, décrit pour la première fois par Parham en 1923 [7]. Il est défini par l'OMS par une sécrétion de mucus supérieure ou égale à 50% du champ microscopique [1,2,7]. Cette définition exclue les carcinomes à cellules isolées « bague à chaton ». Des études récentes ont montré que ce type de cancer se localise le plus souvent au niveau du côlon proximal et du sigmoïde [3,4,5,25]. Ce sous type histologique est relativement rare, il représente seulement (10%) de l'ensemble des cancers colorectaux au Maroc [13].

Une étude de 244794 cas aux USA, publiée en 2013, montre un taux de 10% de cancers colorectaux colloïdes muqueux, une fréquence inversement proportionnelle à l'âge (Plus fréquent chez le sujet jeune) et un sexe ratio de 1 et a notifié un diagnostic tardif avec un taux qui s'élève à 80% [5], comparé à la population occidentale et orientale [2,5,22,23,24,25,26].

L'âge moyen de la population marocaine est plus jeune avec un pourcentage des malades dont l'âge est inférieur à 50 ans est plus important [4,5], rendant ainsi légitime de s'interroger sur le profil épidémiologique du carcinome colorectal colloïde muqueux, susceptible d'être assez fréquent compte tenu des particularités démographiques de la population marocaine, d'où le but de notre étude réalisée au Service de Chirurgie Viscérale II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. Notre étude vise à analyser les particularités épidémiologiques, anatomiques, thérapeutiques, pronostic et évolutifs des ADK colloïdes muqueux colorectaux.

## I. HISTOLOGIE COLORECTALE

Le côlon et le rectum, appelés également le gros intestin, sont sous forme d'un tube dont la paroi est constituée, de l'intérieur (lumière intestinale) vers l'extérieur (séreuse) par différentes couches superposées : muqueuse, sous- muqueuse, musculieuse et séreuse [16].

**a- La muqueuse:** se caractérise par l'absence de dispositif d'amplification de surface, c'est-à-dire par un épithélium de surface rectiligne s'invaginant pour former les glandes lieberkühniennes. Ces glandes sont profondes, mesurent 0,5 à 0,7 mm et sont constituées presque exclusivement de cellules Caliciformes, mucosécrétantes, à pôle muqueux ouvert et dont le nombre augmente au fur et à mesure que l'on s'approche du rectum, elles contribuent par leur sécrétion muqueuse à lubrifier la lumière intestinale ; en plus des entérocytes, cellules absorbantes, cylindriques et à plateau strié. Le chorion muqueux contient des éléments lympho-plasmocytaires épars ou groupés en follicules et des macrophages. Le temps de renouvellement de l'épithélium est de 4 à 6 jours, il se fait à partir de l'activité mitotique des cellules de réserve des glandes de lieberkühniennes, celles-ci aboutissent à des cellules qui normalement ont le temps de présenter une maturation (caliciforme ; entérocytaire), ce qui ne sera pas toujours le cas dans les lésions tumorales, bénignes ou malignes.

**b- La sous-muqueuse:** identique à celle de l'intestin grêle et ne contient aucune glande.

**c- La musculieuse :** cette tunique est formée par deux couches de cellules musculaires lisses, l'une à disposition circulaire, l'autre à disposition longitudinale. La couche circulaire interne peut se renforcer localement et former de véritables sphincters anatomiques. La couche longitudinale externe est discontinue, réduite à trois faisceaux (bandelettes coliques), deux postérieurs et un antérieur, reliés entre eux par une couche très fine de fibres longitudinales. Par leur tonus et leur longueur relativement brève, ces bandelettes sont responsables de la formation des « haustrations coliques » qui sont séparées les unes des autres

par des étranglements semi-lunaires de la paroi. La couche musculieuse longitudinale externe redevient continue au niveau du rectum et présente des renforcements antérieur et postérieur.

**d- La séreuse :** Les parties ascendantes et descendantes du côlon sont fermement fixées au péritoine pariétal postérieur et à la séreuse. Le côlon transverse quant à lui est beaucoup plus libre dans la cavité abdominale et il est relié à la paroi postérieure par un véritable mésentère. Sur toute la longueur du gros intestin la séreuse présente sur sa face opposée au péritoine postérieur des petites évaginations ou appendices épiploïdes contenant du tissu adipeux.

### **I.1. Rôle physiologique des mucines dans la barrière colique**

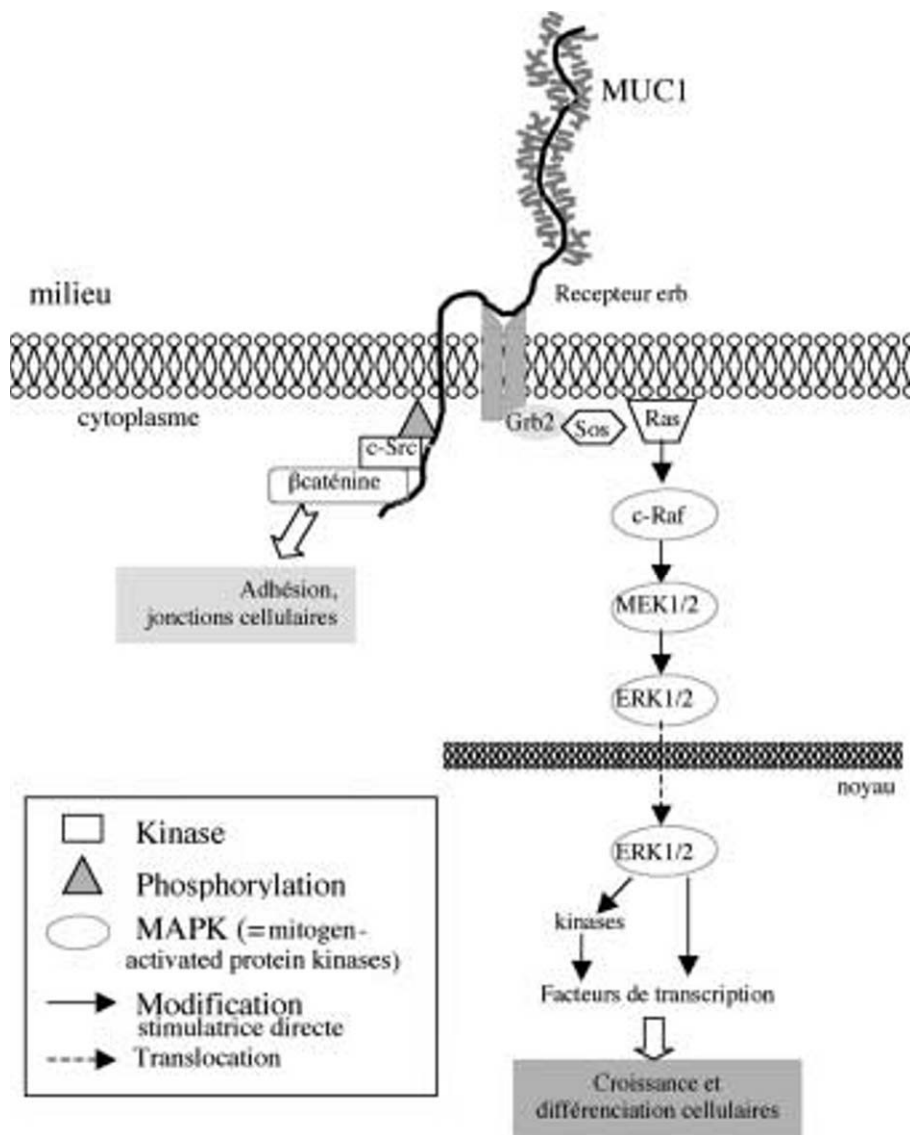
Le mucus colique est un élément clé de la barrière colique puisqu'il se situe à l'interface entre la flore luminale et la muqueuse colique en elle-même. Il est principalement constitué de glycoprotéines de haut poids moléculaire appelées mucines, qui peuvent être sécrétées ou transmembranaires. L'expression de ces différentes mucines coliques est altérée lors d'inflammations ou de cancers coliques [6].

Parmi les composants de la barrière, le mucus est situé à l'interface entre l'épithélium et la microflore luminale. Il est typiquement constitué de mucines, qui sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire. Elles sont constituées d'un squelette protéique appelé apomucine, codé par un gène MUC, sur lequel sont greffées de nombreuses chaînes glycaniques. On distingue deux grandes familles de mucines dans le côlon: les mucines sécrétées et les mucines membranaires, MUC2 est la principale mucine sécrétée, MUC1, MUC3 et MUC4 sont les principales mucines membranaires [8]. Il est maintenant connu que l'expression et la glycosylation des mucines coliques sont altérées lors des cancers colorectaux [9] et des inflammations coliques chroniques [10], sans qu'il soit pour l'instant clair si ces altérations des mucines sont des événements précoces ou des conséquences de ces pathologies.

MUC1 posséderait tous des propriétés d'immunomodulation. En effet il a été montré que la protéine MUC1 soluble est capable d'induire l'apoptose ou d'inhiber la prolifération des lymphocytes T, ceci de façon directement proportionnelle au nombre de répétitions en tandem présentes dans le peptide MUC1 [11]. De plus, un faisceau de preuves chez l'homme et la souris montre que les mucines MUC1 non-glycosylées produites par des cellules cancéreuses empêchent l'immunosuppression des tumeurs en adhérant aux leucocytes et aux lymphocytes T et donc en les neutralisant [12,14]. In vitro l'application de mucines purifiées à partir de cellules humaines de cancer colique (MUC1 et MUC2) sur des cellules CD4+ a confirmé ces effets immunosuppresseurs, avec une diminution de la production d'IL-2 et d'IFN $\gamma$  [11,15].

## **I.2. MUC1 : Immunomodulation, transduction de signaux, interactions cellules-cellules**

Elle est transmembranaire et dotée d'une queue cytoplasmique qui peut être phosphorylée [17] et se lier à des protéines du cytosquelette, telle la  $\beta$ -caténine [17,18] (figure 1).



**Figure 1 : Exemples de voies de transduction du signal déclenchées par la liaison de MUC1 avec un récepteur de la famille erb**

D'autre part, MUC1 est actuellement la mucine qui a suscité le plus d'études sur son rôle dans l'adhésion cellulaire, avec des conséquences sur la progression tumorale et les métastases, principalement dans le cancer du sein, mais également dans le cancer du côlon. MUC1 a des propriétés d'anti-adhérence dans les cancers: dans les cellules épithéliales normales, MUC1 est exprimée uniquement au pôle apical, alors que dans les cellules cancéreuses, MUC1 est surexprimée et présente sur toute la surface cellulaire [19,20]. Sa structure rigide et étirée (jusqu'à 200 nm) la fait dépasser largement du glycocalyx (qui ne dépasse

généralement pas 35 nm) et déstabiliser les interactions entre cellules épithéliales voisines [19,20]. De plus, il a été montré que MUC1 peut se lier à certaines molécules d'adhésion et ainsi perturber leur efficacité : MUC1 est un ligand pour ICAM-1, une molécule d'adhésion intercellulaire [21] ; MUC1 est aussi un ligand pour des sélectines du côlon, en particulier la sélectine E [27] et pour la E-cadhérine [20]. Ces effets d'anti-adhésion de MUC1 pourraient déstabiliser la cohésion du tissu, favoriser la migration de cellules vers d'autres tissus et expliquer le rôle pro-métastatique qui lui est attribué. La preuve la plus flagrante en est que les souris invalidées pour le gène MUC1 montrent une croissance ralentie des tumeurs primaires du sein induites par « plyoma middle T antigen » [28]. Ce rôle pro-métastatique serait aussi retrouvé dans le cancer colorectal : le niveau d'expression de MUC1 y est associé à un mauvais pronostic et à la progression tumorale [29] ; la surexpression de MUC1 et de la  $\beta$ -caténine, ainsi que leur coexpression nucléaire dans le front d'invasion du cancer colorectal sont corrélées avec une moins bonne survie [30] et enfin la coexpression de MUC1 et de p53 dans les carcinomes colorectaux est corrélée avec l'apparition de métastases dans les ganglions lymphatiques [31].

### **I.3. MUC2 : Croissance et différenciation cellulaire, réparation et pouvoir métastatique**

Il est maintenant établi que MUC2 est impliquée dans les phénomènes de différenciation et croissance cellulaire. L'invalidation de l'expression du gène MUC2 chez la souris apporte la preuve la plus claire du rôle de cette mucine dans la structuration des cryptes et la maturation cellulaire : les souris knock-out pour MUC2 présentent une morphologie aberrante des cryptes intestinales, une absence de cellules à mucus reconnaissables tout au long de l'intestin, une maturation et une migration cellulaires altérées [32].

Ce rôle régulateur de croissance et différenciation cellulaire de MUC2 est crucial, puisque ces mêmes souris invalidées pour le gène MUC2 développent des

adénomes dans l'intestin grêle dès six mois et des adénocarcinomes coliques et rectaux invasifs à l'âge de un an ; MUC2 a donc des propriétés anti-tumorales [32].

Cependant, une étude attribue des propriétés pro-métastatiques à MUC2. En effet, lorsqu'on inocule à des souris des cellules métastatiques de cancer du côlon LS LiM6 exprimant MUC2, elles développent des métastases ; en revanche, si l'expression de MUC2 dans ces cellules LiM6 est préalablement diminuée, la progression des métastases après inoculation diminue [33]. Cet effet prométastatique de MUC2 pourrait en partie expliquer le fait que les adénocarcinomes mucineux, qui surexpriment MUC2, ont un fort pouvoir métastatique et un pronostic plus grave que les adénocarcinomes, qui ont une expression de MUC2 diminuée [34]. L'effet prométastatique de MUC2 lorsqu'elle est exprimée par des cellules cancéreuses pourrait être liée à sa glycosylation.

## II. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES CANCERS COLORECTAUX

### II.1. Siège de la tumeur

Au niveau du rectum, la distance de la tumeur par rapport à la marge anale est un critère qui entre en corrélation avec le type de chirurgie. L'appréciation de l'extension en largeur est évaluée en fonction du nombre de quadrants envahis. Au niveau du côlon, il a été rapporté que le côlon gauche et surtout le rectosigmoïde est le plus touché (>60% des cas) que le reste du côlon [16,35,36].

### II.2. Aspects macroscopiques

Comme tous les cancers de surface, l'aspect macroscopique est fait de végétation, d'ulcération et d'infiltration :

#### a- Cancer bourgeonnant ou polypoïde :

Les formes bourgeonnantes ou polypoïdes correspondent généralement à des cancers au début de leur développement à l'intérieur d'un adénome et elles sont sous forme de masse unique en « chou-fleur », friable implantée sur une base indurée.

#### b- Cancer ulcéro-végétant :

C'est un bourrelet saillant induré avec un cratère ulcéré à bords irréguliers, cette forme est le plus souvent rencontrée.

#### c- Cancer ulcéro-infiltrant :

Cette lésion est ulcérée friable à base indurée, irrégulière et saignante au contact.

### II.3. Aspect microscopique

#### a- Adénocarcinomes :

Ils représentent plus de 95% des tumeurs malignes primitives rectocoliques, développées à partir de l'épithélium glandulaire dont ils tendent à reproduire de près ou de loin la cytologie et l'architecture. Ils sont classés selon le degré de différenciation en ADK bien, moyennement ou peu différencié :

➤ **Tumeurs bien différenciées** : Représente 70 à 75% des cas, elle a une structure uniquement glandulaire, avec un épithélium unistratifié fait de cellules

cylindriques hautes accolées par leurs faces latérales avec des microvillosités à leur pôle apical et présentent les caractères cytologiques des cellules tumorales (atypies et mitoses). Leur sécrétion est conservée ou diminuée, le stroma fibrovasculaire est en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.

➤ **Tumeurs moyennement différenciées** : Les tubes sont légèrement irréguliers ou massifs creusés de cavités cérébriformes, polarité cellulaire peu nette.

➤ **Tumeur peu différenciée** : Les tubes sont très irréguliers et très rares au sein de cellules isolées, d'amas ou de travées cellulaires indifférenciées.

➤ **Adénocarcinomes colloïdes muqueux**: Macroscopiquement, il est reconnaissable par sa consistance molle et mucoïde à la coupe et se présente le plus souvent, comme une « galette » bien limitée. Microscopiquement il se caractérise par des larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes, isolées ou groupées en tubes en flottant dans des lacs de mucine.

La surface occupée par la substance mucineuse, qui doit être retenue pour définir un cancer colloïde est variable selon les auteurs : plus de 60% pour Symonds, plus de 80% pour Umpleby et à partir de 10% pour Sadahiro. Dans le but d'uniformiser et de standardiser la définition du cancer colloïde muqueux (CM) colorectal, l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » l'a défini comme toute tumeur dont le contingent mucoïde extracellulaire constitue plus de 50% du volume tumoral sur le champ microscopique. Les tumeurs mucineuses colorectales peuvent être également subdivisées, selon le degré de différenciation et en fonction des données cytologiques et architecturales selon lesquelles les cellules néoplasiques se sont organisées, en ADK bien, moyennement ou peu différencié. Les tumeurs villeuses dégénérées comportent volontiers, des plages de dégénérescence mucoïde, de même que les rectocolites dégénérées. Les ADK colloïdes muqueux est à distinguer de ceux avec sécrétion intracellulaire de substance mucoïde, appelés ADK à cellules en « bague à chaton », mais

l'association des deux types est possible. Cette mucosécrétion est mise en évidence grâce à des colorations spéciales au bleu alcalin ou à l'acide périodique de Schiff (PAS) et à la HES (Hématoxyline, éosine, safran) (figure 2A, 2B et 2C). Dans les formes peu différenciées, l'utilisation de l'immunohistochimie à la recherche de cytokératine permet de mettre en évidence les cellules épithéliales. En leur absence, il peut s'agir d'un sarcome que l'on met en évidence par la vimentine, ou d'un lymphome qui est marqué par l'antigène leucocytaire commun. L'adénocarcinome colloïde muqueux est caractérisé par une diversité terminologique, il est aussi appelé : Adénocarcinome mucineux, adénocarcinome gélatineux, carcinome myxomateux, carcinome dégénératif muqueux.

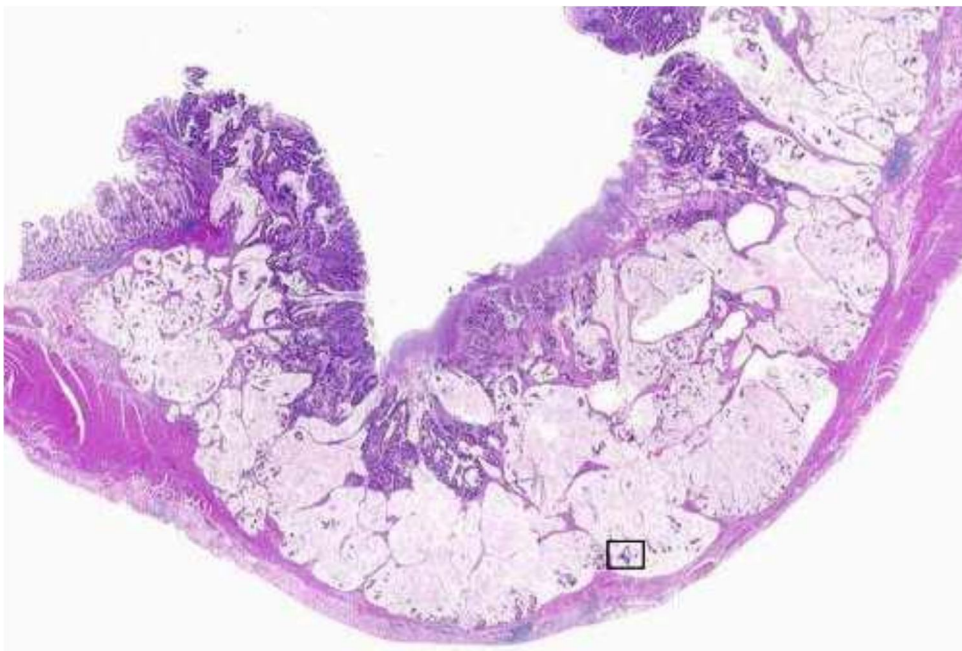


Figure 2A

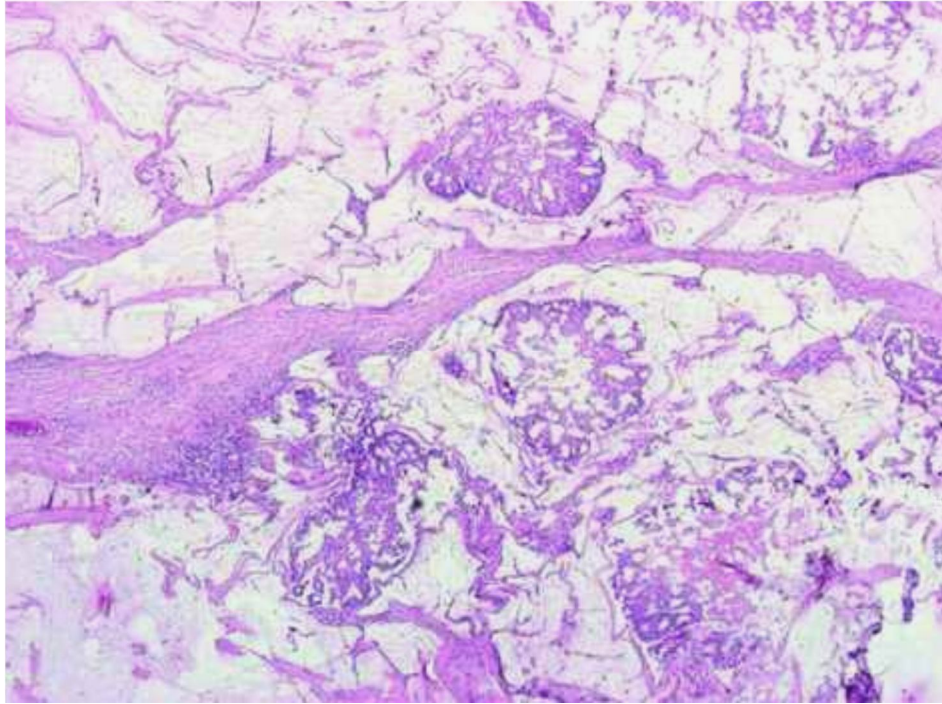


Figure 2B

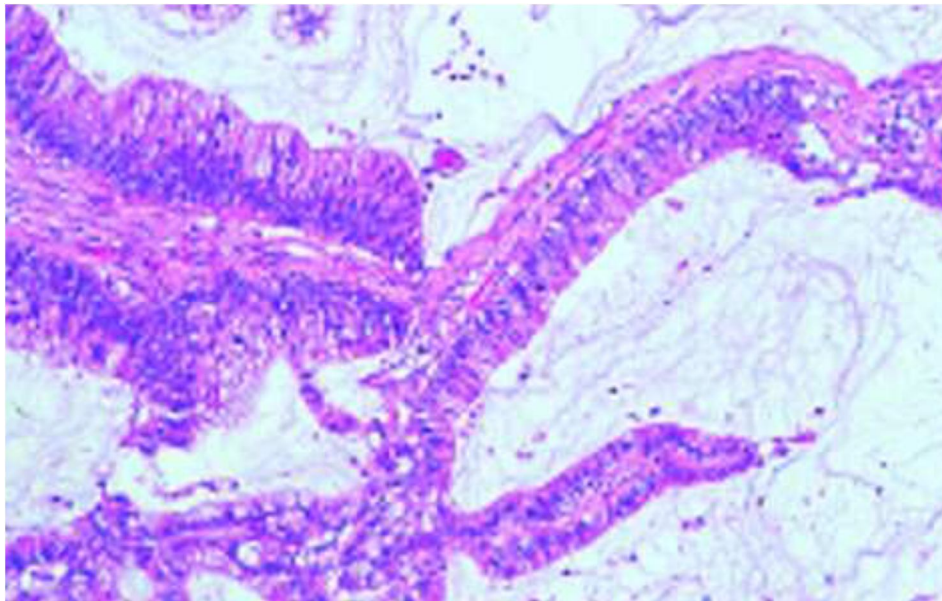


Figure 2C

**Figure 2: (A+B+C) Vues histologiques de la paroi colique montrant un ADK colloïde muqueux**

**a. Techniques d'étude en histologie:[16,36]** La pièce fraîche, non ouverte, doit être adressée à l'anatomo-pathologiste, fixée sur un liège et orientée (recoupe proximale et distale, pédicule vasculaire repéré par des fils). La mesure de la marge distale entre le pôle inférieur de la tumeur et la section chirurgicale est effectuée par l'anatomo-pathologiste sur la pièce non étirée. La pièce est ensuite fixée dans un fixateur aldéhydique (formol). La fixation par le liquide de Bouin est à proscrire car elle ne permet pas d'effectuer des études d'analyse moléculaire sur l'ADN tissulaire.

➤ **Etude des ganglions** : Après fixation, la pièce est débitée en tranches de sections étagées de 3 à 5 mm d'épaisseur permettant la dissection de tous les ganglions. Plus on examine de ganglions et plus on trouve de ganglions envahis. Un nombre minimal de ganglions doit être examiné : huit (Conférence de Consensus 1994) ou douze ganglions actuellement selon AJCC depuis 2010 qui préconise qu'un minimum de douze ganglions lymphatiques soient examinés chez le patient ayant un cancer colorectal pour confirmer l'absence de l'envahissement ganglionnaire par la tumeur [37]. Ceci permet de classer correctement la tumeur. L'anatomo-pathologiste doit également préciser le siège pédiculaire des ganglions.

➤ **Colorations** : Elles doivent comprendre la coloration à la HES (hématoxilline, éosine, safran) et la coloration au bleu alcalin (qui colore le mucus).

#### **II.4. Immunohistochimie**

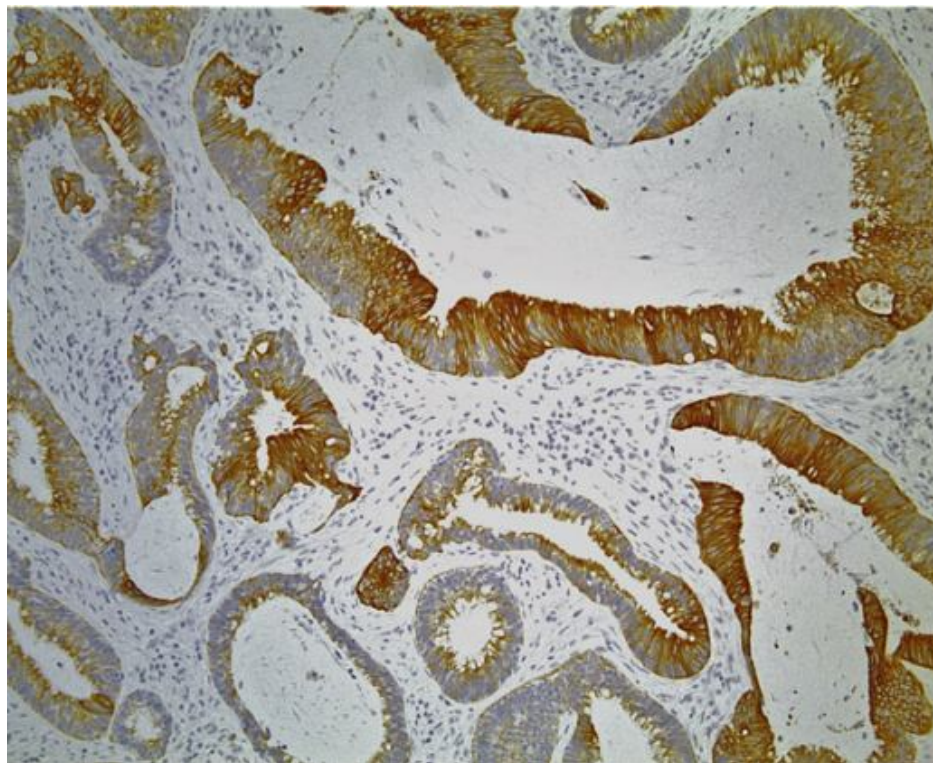
L'immunohistochimie consiste à mettre en contact la préparation avec un anticorps dirigé contre la protéine qu'on cherche à identifier. L'anticorps lui-même est ensuite révélé par un système d'amplification : il s'agit généralement d'un second anticorps (dit « secondaire ») dirigé contre le premier (dit « primaire ») et pourvu d'une molécule fluorescente ou d'une enzyme capable de

transformer des molécules incolores (chromogènes) en produit insoluble coloré [140].

Autrefois, la microscopie électronique apportait beaucoup d'informations sur la différenciation des tumeurs. Elle est aujourd'hui supplantée dans cette indication par l'immunohistochimie.

En général l'IHC à peu d'intérêt pour les carcinomes colorectaux primitifs, elle est surtout utilisée dans les carcinomes colorectaux peu différenciés et pour éliminer une localisation secondaire au niveau colorectal (poumon et ovaire).

L'anticorps clé pour le diagnostic des carcinomes colorectaux est la positivité de la CK20 (figure 3). La CK8 et la CA19-9 et l'ACE sont aussi positifs dans la majorité des cas de carcinomes colorectaux.



**Figure 3 : Image immunohistochimique montrant la positivité de la CK20**

## **II.5. Classification**

La classification TNM décrit l'étendue du cancer dans le corps. Pour le cancer colorectal, la classification est basée sur l'envahissement de la paroi intestinale, la

présence ou non de métastases ganglionnaires et leur nombre ainsi que sur les métastases à distance.

Le stade d'un cancer est l'un des facteurs les plus importants pour déterminer les options thérapeutiques et le pronostic. Cela implique un examen physique complet, des biopsies et des examens d'imagerie (échographie, endoscopies, TDM, IRM, PET-scan).

Les résultats chirurgicaux et surtout anatomo-pathologiques peuvent être combinés avec les facteurs utilisés, pour déterminer le stade pathologique de façon plus précise.

#### **a. La classification TNM [37,38]**

Le système le plus couramment utilisé pour stadifier le cancer colorectal est celui du « American Joint Committee on Cancer (AJCC) ». Le système TNM décrit trois principaux éléments d'information :

- ✓ **T** : décrit le degré d'envahissement de la paroi intestinale par la tumeur primitive et si elle envahie les organes de voisinage.
- ✓ **N** : décrit l'envahissement des adénopathies régionales.
- ✓ **M** : indique la présence ou non de métastases à distance (le cancer colorectal peut se propager à peu près partout dans le corps, mais les sites les plus couramment retrouvés sont le foie et les poumons).

Des chiffres ou des lettres apparaissent après les T, N et M pour fournir plus de détails sur chacun de ces facteurs. Les chiffres de 0 à 4 indiquent une gravité croissante. La lettre X signifie « ne peut être évaluée par manque d'informations ».

#### **→ Les catégories T pour le cancer colorectal**

T catégories de cancer colorectal décrivent l'étendue de la propagation à travers les couches qui forment la paroi du côlon et du rectum. Ces couches de l'intérieur vers l'extérieur comprennent:

- ✓ La doublure intérieure (muqueuse) ;

- ✓ Une couche de muscle mince (muqueuse musculaire) ;
- ✓ Le tissu fibreux sous cette couche musculaire (sous-muqueuse) ;
- ✓ Une couche épaisse de muscle (*Muscularis propria*) qui se contracte pour forcer le contenu de l'intestin ;
- ✓ Les minces couches extérieures de tissu conjonctif (de sous-séreuse et séreuse) qui couvrent la plupart du côlon, mais pas le rectum [16].

**Tx** : Aucune description de l'étendue de la tumeur possible par manque d'informations.

**Tis** : Le cancer est dans le premier stade (in situ). Il ne concerne que la muqueuse. Il ne s'est pas propagé au-delà de la muqueuse.

**T1** : Le cancer est passé à travers la muqueuse et pénètre dans la sous-muqueuse.

**T2** : Le cancer a atteint la musculature (épaisseur de la musculature externe).

**T3** : Le cancer passe à travers la musculature sans atteindre les organes voisins.

**T4a** : Le cancer est passé à travers la séreuse.

**T4b** : Le cancer a envahi les tissus ou les organes voisins.

### → Les catégories N pour le cancer colorectal

**N** indique si les ganglions lymphatiques avoisinants ont été envahis et si oui, combien de ganglions lymphatiques sont impliqués. Pour avoir une idée précise sur l'implication des ganglions lymphatiques, la plupart des études recommandent qu'au moins 12 ganglions lymphatiques soient enlevés pendant la chirurgie.

**Nx** : Aucune description sur l'envahissement des ganglions lymphatiques possible par manque d'informations.

**N0**: Pas de ganglion envahi.

**N1**: un à trois ganglions régionaux envahis.

- ✓ N1a: envahissement d'un ganglion lymphatique à proximité.
- ✓ N1b: envahissement de deux à trois ganglions lymphatiques régionaux.
- ✓ N1c: petits dépôts de cellules cancéreuses dans la graisse à proximité des ganglions lymphatiques, mais pas dans le ganglion lui-même.

**N2:** envahissement de quatre ou plusieurs ganglions lymphatiques régionaux.

- ✓ N2a: envahissement de quatre à six ganglions lymphatiques régionaux.
- ✓ N2b: envahissement de plus de sept ganglions lymphatiques régionaux.

**→ Les catégories M pour le cancer colorectal**

**M** indique s'il y a propagation du cancer (métastases) à des organes éloignés, tels que le foie, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés.

- ✓ **M0:** pas de métastase.
- ✓ **M1 :** métastase d'un organe à distance de la tumeur primitive ou envahissement d'un ensemble de ganglions lymphatiques éloignés.

**b. Stadification TNM [37] :**

Une fois les catégories T, N et M d'un patient ont été déterminées, ces informations sont combinées dans un processus appelé « stades TNM ». La stadification TNM est exprimé en chiffres romains de I à IV, certaines étapes sont subdivisées par des lettres.

Le cancer est dans les premiers stades. Il n'a pas augmenté au-delà de la couche interne (muqueuse) du côlon ou du rectum. Cette étape est également connue comme le carcinome in situ ou un cancer intramuqueux. Le cancer a augmenté à travers la muqueuse de la musculieuse

Le tableau 1 résume l'ensemble des stades TNM [37].

**Tableau 1 :Stadification TNM**

Stade 0	Tis, N0, M0
Stade I	T1-T2, N0, M0
Stade IIA	T3, N0, M0
Stade IIB	T4a, N0, M0
Stade IIC	T4b, N0, M0
Stade IIIA	L'un des cas suivants : T1-T2, N1, M0 T1, N2a, M0
Stade IIIB	Un des cas suivants. T3-T4a, N1, M0 T2-T3, N2a, M0 T1-T2, N2b, M0
Stade IV	Tout T, tout N mais M1

Pour le cancer du rectum, il faut préciser la nature des résections :

- ✓ R0 : pas de tumeur résiduelle ;
- ✓ R1 : tumeur résiduelle microscopique ;
- ✓ R2 : tumeur résiduelle macroscopique.

La décision thérapeutique doit se référer à la classification TNM plus que sur la classification de DUKE qui est actuellement dépassée [38].

Le rôle de l'anatomo-pathologie est primordial dans la prise en charge des cancers colorectaux, vu l'indication pronostic et thérapeutique de la stadification pTNM. Pour cela une fiche d'information exhaustive doit être remplie par le chirurgien puis par l'anatomo-pathologiste dont voici le modèle :



## HISTOLOGIE

- Adénocarcinome

- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié

- Composante colloïde muqueuse : ..... %

- Envahissement en profondeur :

Tis

T1

T2

T3

T4

- Résection chirurgicale : Limites longitudinales : Non envahies  Envahies  NP

Marge circonférentielle \_\_\_ mm:

- Extension

Nombre de ganglions prélevés :

Nombre de ganglions envahis :

Emboles vasculaires : Absents  Présents

Engainements péri nerveux : Absents  Présents

- Autres :.....  
.....

## CONCLUSION

- Stade pTNM

Tis  T1  T2  T3  T4

Nx  N0  N1  N2

Mx  M0  M1

Pour les cancers du rectum : Résidu tumoral R0  R1  R2

---

***MATERIELS  
ET  
METHODES***

---

## I. MATERIELS D'ETUDE

### I.1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 20 observations de patients ayant un cancer colorectal CM dans le Service de Chirurgie Viscérale II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sur une période de onze ans entre janvier 2004 et juin 2015. Nous avons inclus dans notre étude 20 malades ayant une preuve histologique d'un ADK colloïde muqueux recherchée sur les registres d'archive des comptes rendus d'anatomo-pathologie. L'étude des dossiers médicaux des patients qui s'est faite sur la base d'une fiche d'exploitation et aussi sur les comptes rendus d'anatomie pathologie qui montrent un chorion mucineux, la localisation tumorale, la taille selon le grand axe de la tumeur, son aspect macroscopique et la stadification pTNM. Les dossiers médicaux comportent aussi les comptes rendus opératoires qui nous informent sur l'opérabilité, la résécabilité, le déroulement de la chirurgie, si oui ou non un patient a reçu des traitements adjuvants ou néoadjuvants et aussi les traitements palliatifs. Les dossiers médicaux comportent aussi la mortalité péri-opératoire (décès 30 à 45 jours suivant l'intervention) et la morbidité post-opératoire.

### I.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus dans notre étude 20 malades ayant une preuve histologique d'un adénocarcinome colloïde muqueux colorectal répondant aux critères de définition de l'OMS, hospitalisés au Service de Chirurgie Viscérale II. Nous avons exclu de notre étude tous les carcinomes colorectaux non colloïdes muqueux.

### I.3. Méthodes d'étude

Pour réaliser ce travail, nous avons eu recours aux documents suivants:

- Registre de comptes rendus anatomo-pathologiques ;
- Registre des entrants et sortants ;
- Dossiers médicaux ;
- Registre de comptes rendus opératoires,
- Les fiches de suivi des patients assuré par les Médecins du Service de Chirurgie Viscérale II de l'HMIM V de Rabat.

Toutes ces données ont été rapportées sur une fiche d'exploitation préétablie dont voici le modèle :

## Fiche d'exploitation des ADK colloïdes muqueux colorectaux

- Date:
- Nom et Prénom : -Age : - Tél :
- Motif d'hospitalisation :
- Antécédents :
  - RCH :
  - Crohn :
  - Polypose :
  - Autres :
  - Familiaux de maladies rectocoliques :
- Clinique :
  - Le délai diagnostic :
  - Les rectorragies :
  - Les troubles de transit :
  - Le syndrome occlusif ou subocclusif :
  - La Masse abdominale :
  - Les douleurs abdominales :
  - L'altération de l'état général surtout la notion de perte de poids objective :  $\leq 10\text{kg}$  ou  $>10\text{kg}$
  - Le syndrome anémique :
  - Données de l'examen clinique :
- Paraclinique :
  - Les examens endoscopiques :
  - Examen Anatomo-pathologique d'éventuelle biopsie :
  - Echo endoscopie :
  - Echographie abdominale :
  - TDM(ou IRM) :
  - Radio pulmonaire :
  - Marqueurs tumoraux : ACE : CA19-9 :
  - Bilan biologique :
    - \* Groupage sanguin :
    - \* NFS : - Hb : - GB : - Plq :
    - \* TP :
    - \* TCA :
    - \* Protidémie :
    - \* Bilan hépatique et rénal :
- Traitement :
  - Néoadjuvant :
    - \* Chimiothérapie:
    - \* Radiothérapie:
  - Chirurgie :
    - \* Laparotomie exploratrice:
    - \* Résection:
    - \* Dérivation:
    - \* Gestes associés:
  - Suites immédiates
    - \* Morbidité:
    - \* Mortalité:
  - Examen anatomo-pathologique de la pièce de résection :
  - Traitement adjuvant:
- Suites lointaines :
  - Récidive locorégionale:
  - Métastases :si oui à préciser la localisation
  - Autres

---

# ***RESULTATS***

---

## I. EFFECTIFS

Entre janvier 2004 et juin 2015, vingt patients ont été hospitalisés pour adénocarcinome de type colloïde muqueux, faisant l'objet de notre étude.

## II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

### II.1. Fréquence

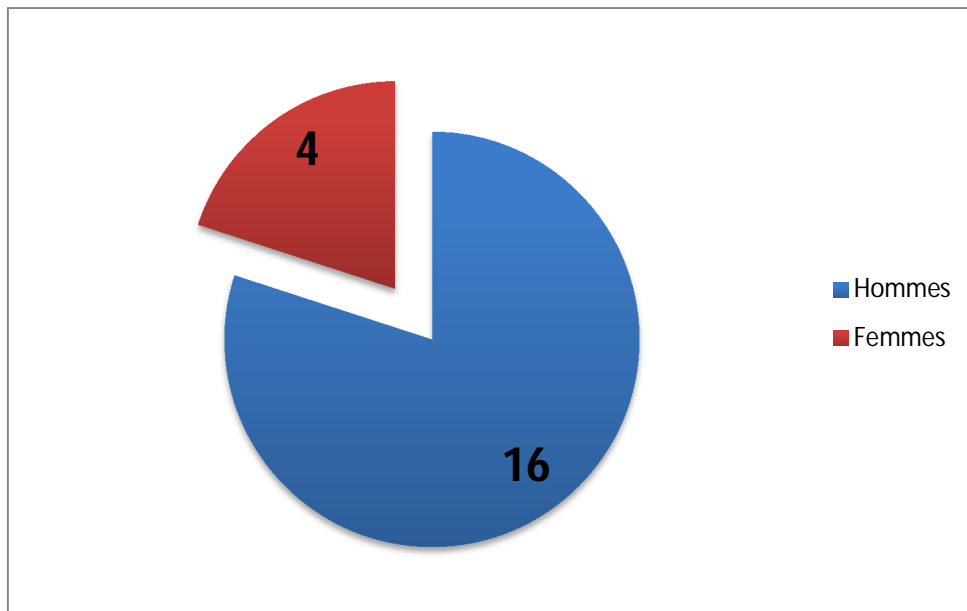
Les ADK colloïdes muqueux colorectaux constituent 20% versus 80% pour les non colloïdes muqueux.

### II.2. Age

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 54,4 ans avec des extrêmes allant de 12 à 68 ans.

### II.3. Répartition des cas par sexe

La figure 4 montre la répartition des cas par sexe. On note une nette prédominance masculine avec 16 hommes (80%) et 4 femmes (20%), ainsi le sexe ratio est de 4.

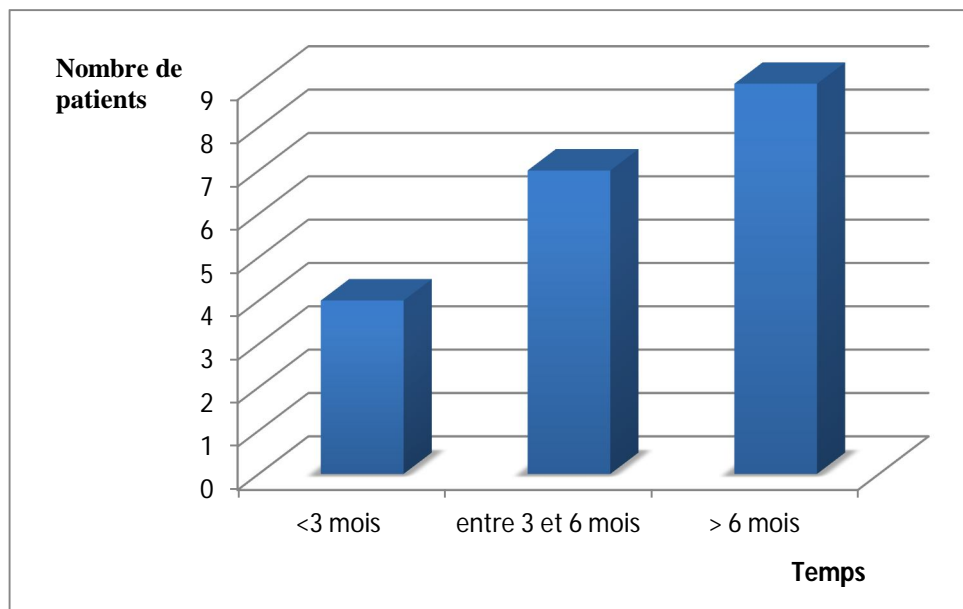


**Figure 4 : Répartition des cas par sexe**

### III. PRESENTATION CLINIQUE

#### III.1. Délai diagnostic

C'est l'intervalle du temps séparant l'apparition du premier symptôme du diagnostic de la maladie. Le délai diagnostic dans notre étude est de 5,66 mois avec des extrêmes allant de 2 à 12 mois. Presque la moitié de nos patients avaient un délai diagnostic supérieur à 6 mois (45%), alors que 35% entre 3 et 6 mois et 20% pour le délai diagnostic de moins de 3 mois (figure 5).



**Figure 5: Délai diagnostic du cancer colloïde muqueux**

#### III.2. Circonstances de découverte

Les principaux signes cliniques révélateurs du cancer colloïde muqueux colorectal dans notre étude avec leurs pourcentages correspondants sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 :Fréquence des signes cliniques révélateurs du cancer CM colorectal par ordre décroissant**

SIGNES CLINIQUES	Nombre de cas	Pourcentage
Rectorragies	11	55%
Amaigrissement	10	50%
Douleur abdominale	9	45%
Syndrome anémique	9	45%
Constipation	7	35%
Masse abdominale	6	30%
Syndrome rectal	4	20%
Syndrome occlusif	3	15%
Diarrhée	3	15%

**a. Rectorragies :**

Elles sont faites de sang rouge accompagnant ou indépendant des selles. Elles sont retrouvées dans 11 cas (55%).

**b. Amaigrissement :**

L'amaigrissement est un signe classique et objectif de la maladie cancéreuse, il a été retrouvé chez 10 patients (50%). Six patients avaient un amaigrissement inférieur à 10kg (60%) alors que quatre patients avaient un amaigrissement supérieur à 10kg (40%).

**c. Douleurs abdominales :**

Il s'agit le plus souvent de douleurs abdominales localisées essentiellement au niveau de la fosse iliaque droite, parfois des douleurs diffuses et vagues. Ce symptôme a été révélateur chez 9 patients (45%).

**d. Syndrome anémique :**

Le syndrome anémique clinique et biologique a été noté chez 9 patients (45%).

**e. Troubles du transit :**

Les troubles du transit ont été constatés chez 10 patients (50%). Ils sont à type de diarrhée ou de constipation. La constipation a été notée chez 7 malades (35%), tandis que la diarrhée a été retrouvée chez 3 malades (15%).

**f. Masse abdominale :**

La palpation a découvert une masse abdominale chez 6 patients (30%) surtout au niveau de la fosse iliaque droite.

**g. Syndrome rectal :**

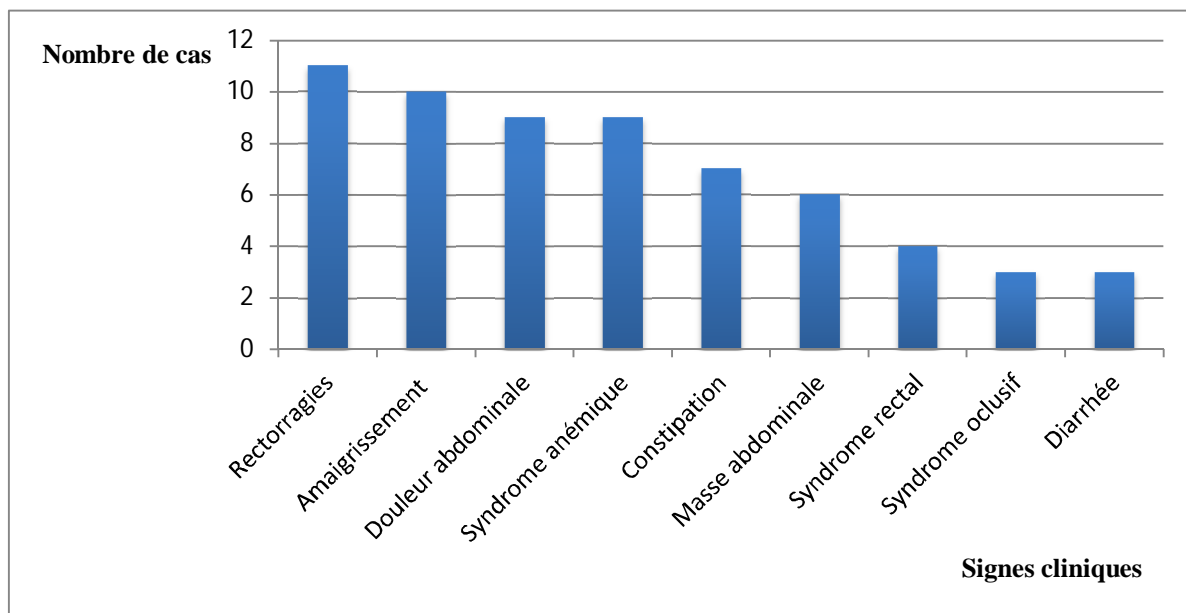
Le syndrome rectal se définit par des épreintes, des ténésmes et des faux besoins. Il a été constaté chez 4 patients (20%).

**h. Syndrome occlusif :**

Ce syndrome a été révélateur chez 3 malades (15%).

En conclusion, les rectorragies, l'amaigrissement, les douleurs abdominales et le syndrome anémique constituent les principales manifestations révélatrices du cancer mucineux colorectal.

La figure 6 résume ces signes cliniques par ordre de fréquence décroissante :



**Figure 6 : Répartition des signes cliniques révélateurs des cancers CM colorectaux par ordre décroissant de fréquence**

## IV. DIAGNOSTIC POSITIF

### IV.1. ADK. Colloïde muqueux du rectum

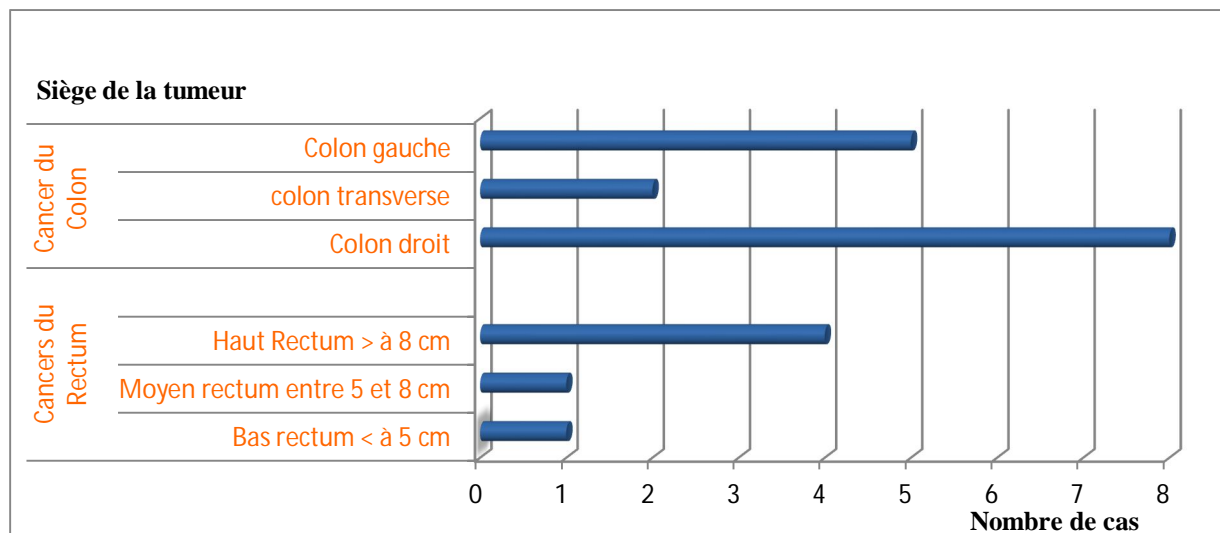
Nous avons retrouvé 6 cas de cancer CM rectal (30%), ces patients ont bénéficié systématiquement d'un examen proctologique (toucher rectal + rectoscopie) qui a permis de faire le diagnostic positif en précisant la localisation du processus tumoral (haut, moyen ou bas rectum) et son aspect macroscopique (ulcéro-bourgeonnant, bourgeonnant, infiltrant ou sténosant).

### IV.2. ADK. Colloïde muqueux coliques

Une coloscopie a été demandée devant des signes d'appel orientant vers une pathologie colique. Elle a permis de préciser le siège, l'aspect macroscopique du processus tumoral et d'éventuelles lésions associées (polypes surtout).

Au cours de l'examen endoscopique, des biopsies pour anatomo-pathologie ont été réalisées de façon systématique chez tous les malades.

Le siège des processus tumoraux est résumé dans le tableau 3 et la figure 7.



**Figure 7 : Répartition des cancers colloïde muqueux selon le siège**

**Tableau 3 : Répartition des cancers CM selon le siège**

		Nombre de cas	Pourcentages
<b>Cancers du Rectum</b>	Haut Rectum > à 8 cm	<b>4</b>	<b>19%</b>
	Moyen rectum entre 5 et 8 cm	<b>1</b>	<b>4,76%</b>
	Bas rectum < à 5 cm	<b>1</b>	<b>4,76%</b>
<b>Cancers du Côlon</b>	Côlon droit	<b>8</b>	<b>38%</b>
	Côlon transverse	<b>2</b>	<b>9,52%</b>
	Côlon gauche	<b>5</b>	<b>23,80%</b>

## **V. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES**

### **V.1. Siège de la tumeur**

Dans cette étude, l'adénocarcinome colloïde muqueux colorectal a été localisé surtout au niveau du côlon droit dans 8 cas (38%), suivi par le rectum dans 6 cas (28,57%) puis le côlon gauche à un taux plus faible de 23,80% (5 cas).

### **V.2. Aspect macroscopique**

L'aspect ulcéro-bourgeonnant est le plus fréquemment retrouvé (12 cas, 60%), suivi de l'aspect bourgeonnant (6 cas, 30 %) et l'aspect infiltrant dans un seul cas (5 %). 45 % des patients ont une forme sténosante soit 9 patients.

L'aspect circonférentiel n'a été précisé que dans un seul compte rendu d'anatomie pathologie.

### **V.3. Taille tumorale**

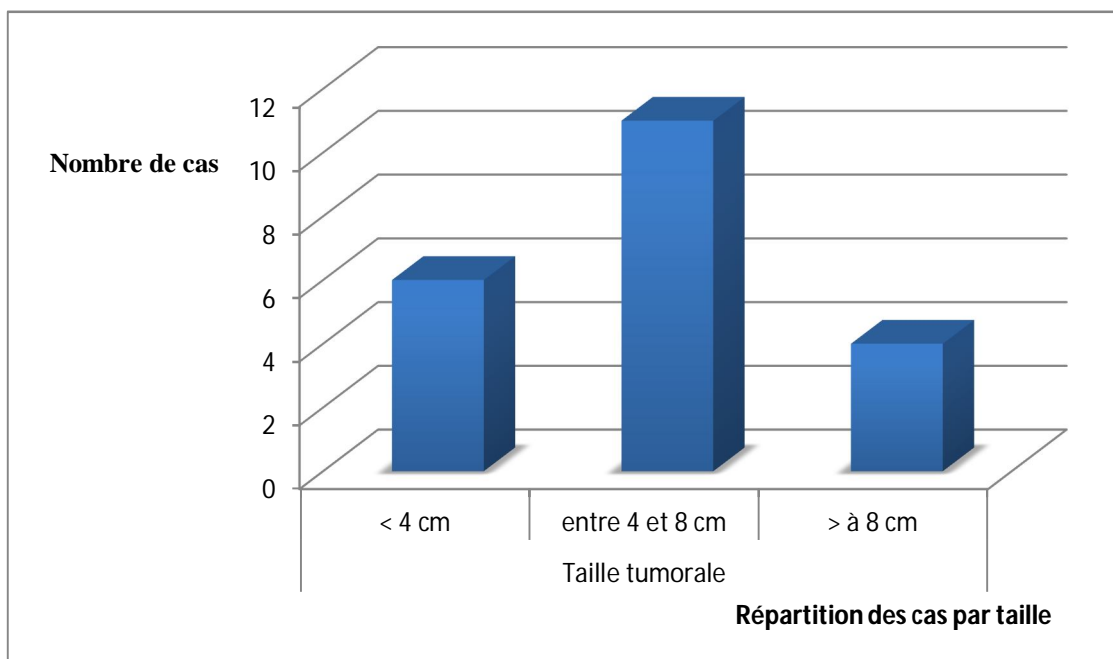
Ce paramètre a été évalué essentiellement et objectivement sur les pièces de résection opératoire, parfois grâce aux résultats des examens paracliniques (TDM et/ou IRM).

Il a été pris en compte que la taille selon le plus grand axe tumoral. Ainsi la taille tumorale moyenne est de 5,23 cm avec des extrêmes allant de 3,5 à 9 cm.

Ce paramètre a été classé selon trois catégories (figure 8) :

- Catégorie 1 : La taille tumorale  $\leq 4$  cm ;
- Catégorie 2 : La taille tumorale entre 4 et 8 cm ;
- Catégorie 3 : La taille tumorale  $\geq 8$  cm.

La deuxième catégorie a été la plus fréquente avec un taux de 55% (11 cas) suivie de la première catégorie 30% (6 cas) puis la troisième avec 20% (4 cas).



**Figure 8 : Répartition des cas d'ADK colloïde muqueux selon la taille**

#### V.4. Extension tumorale

L'étude de l'extension tumorale à travers la paroi colorectale, de l'envahissement ganglionnaire et de la dissémination à distance (métastases) ont été obtenues grâce à l'analyse du registre des comptes rendus anatomo-pathologiques des pièces de résections opératoires, les comptes rendus opératoires (exploration de la cavité abdominale : envahissement locorégional, carcinose péritonéale, métastases hépatiques macroscopiques...) et les résultats des bilans paracliniques

de l'extension tumorale locorégionale et à distance à savoir : l'échographie abdominale, la radiographie pulmonaire, la TDM abdomino-pelvienne et/ou l'IRM.

## V.5. Classification TNM

### a. Classification selon le T :

La classification des cancers CM colorectaux selon le T a révélé les résultats suivants :

- T1 : Aucun cas ;
- T2 : Un seul cas (5%) ;
- T3 : 15 cas (75%) ;
- T4 : 4 cas (20%).

Ainsi, on remarque que les classes avancées de T « T3 + T4 » représentent la majorité des cas étudiés : 19 cas (95 %) contre seulement un cas (5%) pour les classes limitées à la paroi rectocolique « T1 + T2 ».

### b. Classification selon le N :

L'envahissement ganglionnaire N+ a été constaté chez 13 patients (65%) contre 7 patients (35%) sans métastases ganglionnaires.

Selon le type de N+, on a :

- N0 : 6 cas (30%) ;
- N1 : 5 cas (25%) ;
- N2 : 2 cas (10%).

### c. Classification selon le M :

10 patients (50%) avaient des métastases à distance M+ au moment du diagnostic contre 10 patients (50%) sans métastases M0.

La répartition selon le type de métastases est comme suit :

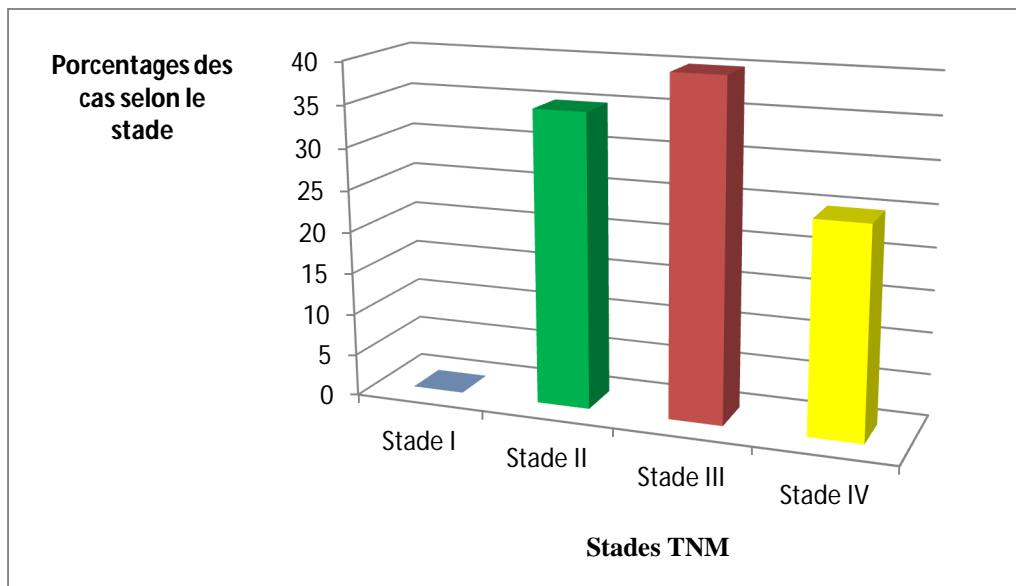
- Carcinose péritonéale : chez les 5 patients M+ (25%) ;
- Métastases hépatiques : chez 2 patients (10%) ;
- Métastases pulmonaires : chez un seul patient (5%).

#### d. Stadification TNM (figure 9) :

Par l'analyse des trois paramètres T, N et M, on déduit le stade TNM correspondant, ainsi les résultats sont comme suit :

- Stade I : aucun cas ;
- Stade II : 7 cas (35%) ;
- Stade III : 8 cas (40%) ;
- Stade IV : 5 cas (25%).

Par conséquent, les stades avancés « III et IV » prédominent avec 13 cas (65%), versus 7 cas (35%) pour les stades « I et II ».



**Figure 9 : Graphique montrant les pourcentages des cas selon les stades TNM**

## VI. TRAITEMENT ET EVOLUTION

### VI.1. Modalités thérapeutiques

**a- Opérabilité:** Tous nos patients avaient bénéficié d'un bilan d'opérabilité comprenant un examen cardio-vasculaire et électrocardiogramme, un examen pleuropulmonaire, un bilan biologique fait d'un groupage sanguin ABO et Rhésus, une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, un bilan hydro-électrolytique, une protidémie et un bilan hépatique et rénal. Au terme de ce bilan, il n'y avait aucune contre-indication d'ordre anesthésique.

**b- Résécabilité :** Parmi les quinze patients, seulement dix patients (66,66%) ont bénéficié d'une chirurgie à visée curative, alors qu'elle était palliative chez quatre patients. Le tableau4 précise les thérapeutiques accordées à nos malades :

**Tableau 4 : Modalités thérapeutiques des 20 patients de notre étude.**

Modalité thérapeutique	Nombre de cas
<b><u>Cancers coliques:</u></b>	<b>14</b>
Chirurgie curative:	
-Chirurgie exclusive	5
-Chirurgie + chimiothérapie adjuvante	6
Chimiothérapie palliative	3
<b><u>Cancers rectaux:</u></b>	<b>6</b>
Chirurgie curative :	
- Chirurgie exclusive	1
- Chirurgie + radio-chimiothérapie néoadjuvante + chimiothérapie adjuvante	2
- Chirurgie + Chimiothérapie adjuvante	1
Chimiothérapie palliative	1
Traitement symptomatique	1

## VI.2. Evolution

La surveillance de l'évolution à long terme des patients ayant bénéficié d'une résection curative a révélé la survenue de récurrences locorégionales dans 2cas, de métastases à distance dans 4 cas (3cas sous forme de métastases hépatiques et un cas pulmonaires, avec un seul patient avait à la fois de récurrence locorégionale et de métastases à distance). Deux malades, n'ayant pas bénéficié d'une résection curative, ont été décédés au cours de l'évolution, avec une moyenne de survie de 18mois.

---

# ***DISCUSSION***

---

## I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

### I.1. Incidence

L'incidence du cancer colorectal colloïde muqueux est variable d'un pays à l'autre et d'une étude à l'autre. Les séries occidentales ont rapporté une incidence variant entre 10 et 20% de l'ensemble des cancers colorectaux [2,39,40], alors que les séries japonaises, ont rapporté le taux d'incidence le plus faible fluctuant entre 4 et 16% [41,42,43,44].

Au Maroc une étude sur les profils épidémiologiques et anatomo-cliniques des patients atteints de cancers colorectaux à propos de 132 cas en 2015 a montré une incidence de 10% des adénocarcinomes colloïdes muqueux colorectaux [13]. Cette différence d'incidence peut être expliquée par l'absence de critères uniformes et standards dans l'inclusion des malades ayant ce type de cancer, vu la diversité des définitions d'adénocarcinomes colloïdes muqueux qui prennent en compte comme critère majeur le pourcentage du contingent mucoïde extracellulaire. En effet, depuis la première description de cette entité histologique par Parham en 1923 [13], les auteurs étaient en désaccord sur le minimum de pourcentage du contingent mucoïde pour retenir le diagnostic de tumeur mucineuse colorectale. Symonds *et al.* [2] n'ont inclus dans leur étude que les tumeurs dont le pourcentage de mucus extracellulaire était supérieur à 60%. Umpleby *et al.* [39] ont séparé les adénocarcinomes dont le pourcentage de mucus est modéré c'est-à-dire entre 60 et 80% et des adénocarcinomes dont le pourcentage de mucus extracellulaire était supérieur à 80% de la tumeur. Sasaki *et al.* [41] ont défini l'adénocarcinome colloïde muqueux comme toute tumeur dont le contingent mucoïde extracellulaire est supérieur ou égale à 75%. Dans le but de standardiser et d'uniformiser les critères d'inclusion des patients dans les études, l'OMS a fourni des critères simples, uniformes et facilement interprétables pour définir l'ADK colloïde muqueux colorectal. Ainsi, une tumeur est dite mucineuse quand le contingent colloïde muqueux extracellulaire est supérieur ou égale à 50% [5].

C'est la définition la plus retenue par la plupart des études récentes. Le tableau 5 montre les différences du taux d'incidence du cancer CM colorectal selon les pays.

**Tableau 5 : Taux d'incidence du cancer colloïde muqueux colorectal selon les pays.**

PAYS	INCIDENCE	SOURCES
UK	11%	[39]
USA	15%	[2]
ITALIE	14,5%	[45]
ARGENTINE	13,5%	[39]
JAPON	6%	[41,42,43,44]
JORDANIE	26%	[46]
ZAIRE	31%	[116]
MAROC	10%	[13]
Notre étude	18%	

## I.2. Age

Les carcinomes colorectaux surviennent avec un maximum de fréquence au cours de la 5<sup>ème</sup> et de la 6<sup>ème</sup> décennie et la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 62 ans. Comparé à l'ensemble des cancers colorectaux (CCR), il a été rapporté que l'ADK colloïde muqueux survient le plus souvent à un jeune âge, même quand l'âge moyen est similaire entre les séries de cancers CM et les non colloïdes muqueux (NCM), l'analyse comparative des différentes tranches d'âge montrait une prédilection du colloïde muqueux chez les sujets jeunes [39,41,42,44,47]. Dans une étude effectuée au Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca, le cancer colloïde muqueux colorectal chez le sujet jeune de moins de 40 ans constituait 27% de l'ensemble des types histologiques [105]. Dans un travail semblable effectué au Service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital

Avicenne de Rabat, il a été rapporté une fréquence de 20,9% de l'ADK colloïde muqueux chez les patients de moins de 40 ans ayant un CCR [48]. Chez le sujet de moins de 20 ans, le CCR est très rare (incidence 1/10 millions), mais il est dans 80 à 90% des cas de type CM [49,50].

Odone *et al.* [49] ont analysé 24 cas de CCR chez les sujets de moins de 20 ans, 21 cas étaient de type CM. L'incidence importante de l'ADK mucineux en Jordanie et au Zaïre, a été mise sur le compte de la jeunesse de leur population [46,116], ainsi 34% des cas du cancer CM en Jordanie sont diagnostiqués chez les sujets de moins de 35 ans. Dans notre étude, l'âge moyen est de 54,4 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 68 ans. Il est inférieur à celui retrouvé dans la majorité des études de la littérature occidentale, ceci est vraisemblablement le reflet de la jeunesse de la pyramide des âges de la population marocaine par rapport à la population européenne et américaine, alors qu'il est étroitement proche des résultats des études orientales surtout asiatiques. Le tableau 6 élucide les moyennes d'âge retrouvées dans les principaux travaux occidentaux et orientaux.

**Tableau 6 : Moyennes d'âge des différentes études**

ETUDE	AGE MOYEN(ans)	SOURCE
Symonds	67	[2]
Minsky	69	[26]
Tadahiro Nozoe	62,2	[23]
Green	67	[22]
Chen-Shyong	53	[24]
Won-Suk Lee	52,5	[25]
EL Housse	54,5	[13]
Notre étude	54,4	

### I.3. Sexe

Dans la présente étude, on note une nette prédominance masculine : 80% contre 20% pour les femmes, ainsi le sexe ratio est de 4. Ce résultat ne concorde pas avec la littérature où la plupart des études ont montré une légère prédominance masculine [24,51,52,53] ou parfois un sexe ratio égale à un [54], alors que d'autres ont conclu que le cancer colorectal CM était plus fréquent chez les femmes que chez les hommes par rapport aux NCM [25]. Cette disparité entre notre résultat et les données de la littérature pourrait bien être expliquée par le mode de recrutement du service où la plupart des patients sont des militaires de sexe masculin.

## II. PRESENTATION CLINIQUE

Peu d'études se sont intéressées à analyser les particularités du tableau clinique des ADK colloïdes muqueux par rapport aux autres types de néoplasies colorectales. Dans notre étude, les malades consultaient tardivement, (45% au-delà de six mois), ceci pourrait expliquer les stades avancés au moment du diagnostic. Les rectorragies, l'amaigrissement, les douleurs abdominales et les anémies (55%, 50%, 45% et 45% respectivement) constituaient les principaux motifs de consultation de nos patients. Les rectorragies, malgré leur fréquence dans notre étude, constituent un mode de révélation tardif de la maladie tumorale, ceci est d'autant plus vrai chez le sujet jeune, où le diagnostic de néoplasie est le plus souvent écarté, le toucher rectal n'est pas fait systématiquement et le diagnostic des hémorroïdes est le plus souvent retenu à tort. Dans l'étude d'Umpleby *et al.*[39] les rectorragies ont été retrouvées chez 39% des malades avec un ADK colloïde muqueux colorectal, alors qu'Adell *et al.*[55] avaient noté que l'anémie était le symptôme le plus fréquent dans leur étude. Le retard diagnostic chez nos malades est encore plus matérialisé par le pourcentage des cas diagnostiqués au stade de syndrome occlusif, témoignant d'un stade localement, au moins, très évolué. Ainsi, 15% des tumeurs mucineuses coliques

dans notre travail, ont été révélées par un tableau d'occlusion. En effet, il a été rapporté que le risque de faire une occlusion en cas de cancer CM colorectal est multiplié par 3,3.

La fréquence élevée des adénocarcinomes CM colorectaux chez le sujet jeune, ainsi que la localisation préférentielle au niveau du côlon droit font penser que ce type de cancer représente non seulement une entité anatomo-pathologique distincte, mais aussi une entité génétique à part.

### **III. CARCINOGENESE COLORECTALE**

#### **III.1. Mécanismes de la carcinogénèse colorectale**

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis d'individualiser différents mécanismes moléculaires de carcinogénèse colorectale. On distingue aujourd'hui deux principaux mécanismes de cancérogenèse colorectale [56,113] : l'instabilité chromosomique (CIN: Chromosomal Instability ou LOH: Loss Of Heterozygosity) impliquée dans environ 80 % des CCR et l'instabilité microsatellitaire (IMS) impliquée dans 12 à 15 % des CCR. Plus récemment, un troisième mécanisme a été identifié : l'instabilité épigénétique, associé à une hyperméthylation de l'ADN au niveau de certaines régions promotrices de plusieurs gènes (CIMP: CpG Island Methylation Phenotype) induisant une inactivation transcriptionnelle des gènes suppresseurs de tumeurs.

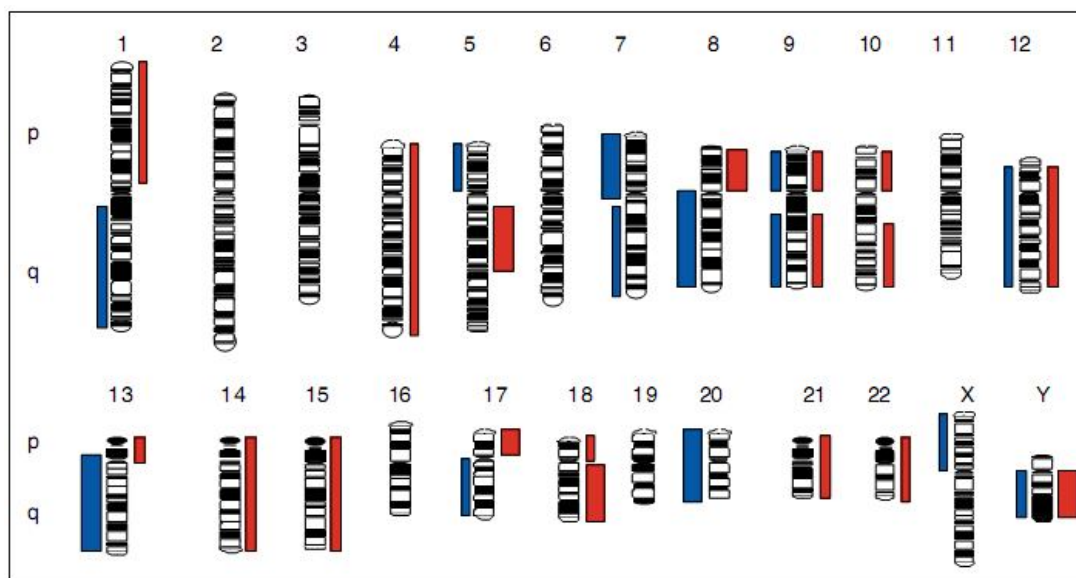
##### **III.1.1. Instabilité chromosomique**

La voie de l'instabilité chromosomique (CIN ou LOH: loss of heterozygosity), est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, APC, SMAD4...) et participent ainsi à l'inactivation bi-allélique de ces gènes. L'instabilité chromosomique permet de distinguer deux types de phénotypes dans les CCR [57,58,59] :

- CIN+ ou bien LOH+ : CCR avec instabilité chromosomique ;

➤ CIN- ou bien LOH- : CCR sans instabilité chromosomique.

La figure 10 [134,135] représente un récapitulatif des anomalies chromosomiques dans les tumeurs colorectales.



**Figure 10 : Principales anomalies chromosomiques dans les tumeurs colorectales primitives. (■ Délétions, ■ Gains)**

### III.1.2. Instabilité des microsatellites (IMS)

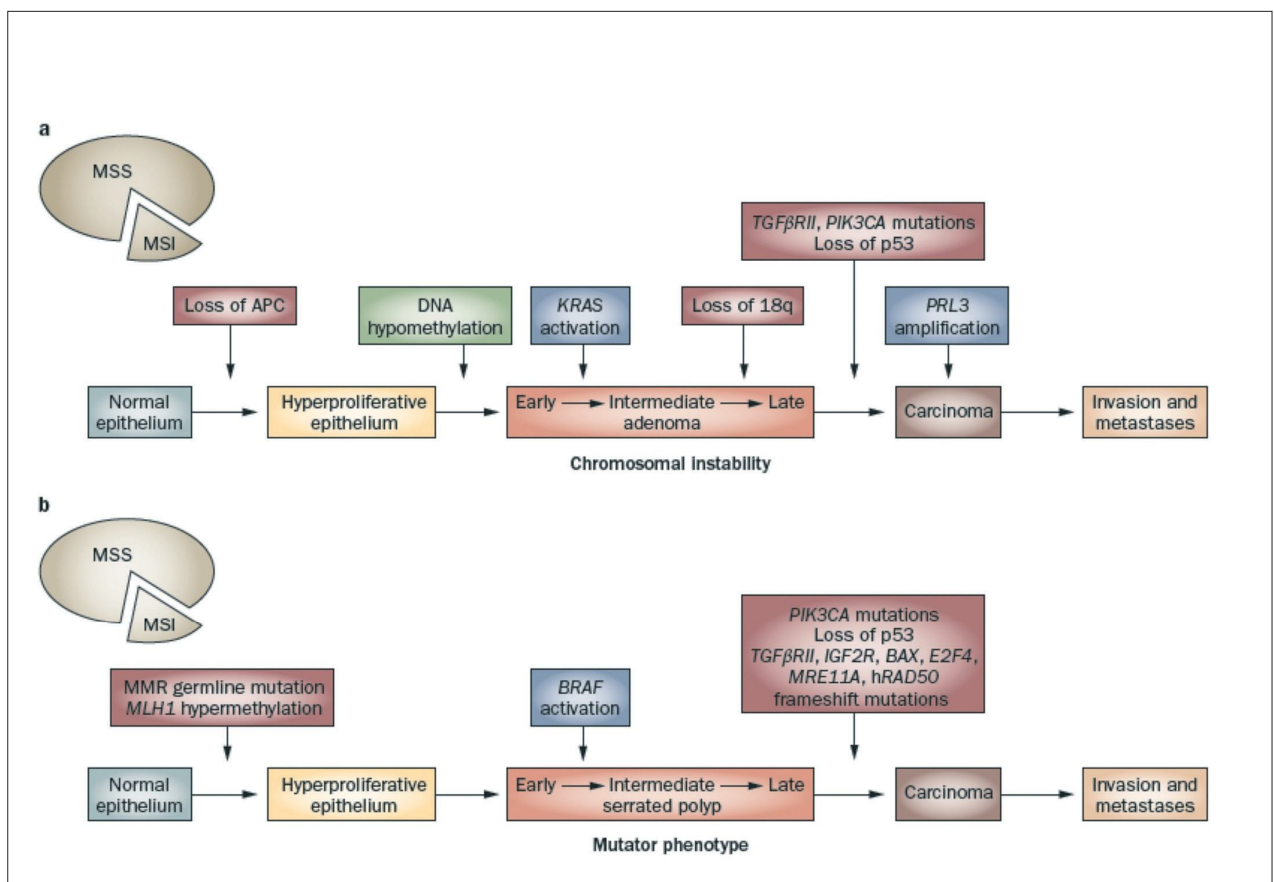
La voie de l'IMS est caractérisée par la présence d'une instabilité des microsatellites [57,58,59,60]. Les microsatellites sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de la réplication de l'ADN. Normalement ces erreurs sont réparées par un complexe de protéines appartenant au système MMR (Mismatch Repair) comprenant les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. L'IMS est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenus au cours de la réplication. Ce défaut de réparation est lié à une inactivation bi-allélique des gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Cette inactivation est le plus souvent due à une hyperméthylation de la région promotrice du gène MLH1. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (TGF $\beta$ RII, BAX, TCF-4...).

La voie IMS est impliquée dans la genèse de 12 à 15 % des CCR sporadiques.

Ce mécanisme d'instabilité des microsatellites permet de définir 3 phénotypes :

- Les tumeurs avec microsatellites hautement instables MSI-High (**MSI-H**) ;
- Les tumeurs à instabilité intermédiaires MSI-Low (**MSI-L**) ;
- Les tumeurs avec microsatellites stables (**MSS**).

La détermination du phénotype MSI se fait par biologie moléculaire ou bien par immunohistochimie [86,87]. La figure 11 [63] montre les deux principales voies de carcinogénèse colorectale.



**Figure 11 : Les deux principales voies de carcinogénèse colorectale :**

a) Voie CIN (ou LOH) ; b) voie MSI.

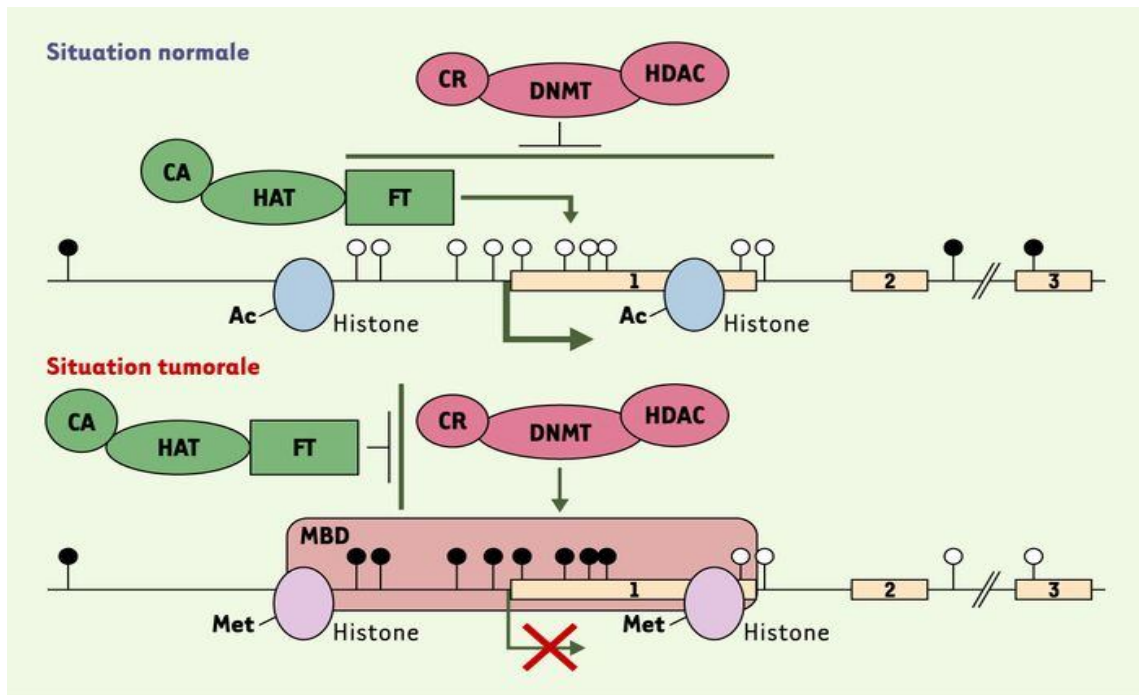
### III.1.3. Mécanismes épigénétiques

L'épigénétique est définie comme « l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN » [59,64,65,66].

Des changements épigénétiques majeurs sont associés à la cancérogenèse, notamment des méthylations aberrantes de l'ADN au niveau des dinucléotides CpG et des modifications post-traductionnelles des extrémités aminotermiales des histones faisant saillie hors du nucléosome.

Les dinucléotides CpG sont répartis de façon non uniforme dans le génome, avec une sous-représentation générale, mais un enrichissement dans de courtes régions, appelées îlots CpG, positionnées au niveau du promoteur et/ou du premier exon de plus de 60 % des gènes humains [67].

La plupart des gènes présentent au niveau de leur promoteur et/ou de leur premier exon, un nombre élevé de dinucléotides CpG regroupés dans des zones nommées îlots CpG. Dans une situation normale, la plupart des CpG en dehors des îlots sont méthylés (cercles noirs), tandis que les CpG des îlots ne sont pas méthylés (cercles blancs). Dans cette région promotrice, l'acétylation des histones permet de maintenir la chromatine dans un état « relâché », accessible aux complexes de transcription constitués notamment de facteur de transcription (FT), de protéines acétylant les histones (HAT) et de coactivateurs transcriptionnels (CA). Dans une situation tumorale, les profils de méthylation sont inversés, avec une hypométhylation des CpG répartis le long du génome et dans les régions codantes et une hyper-méthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs. Ces CpG méthylés sont reconnus par des protéines à domaine MBD (methyl-CpG binding domain), responsables du recrutement, notamment, des enzymes de modifications post-traductionnelles des histones (désacétylation [HDAC] et méthylation), des protéines responsables de la méthylation de l'ADN (DNMT) et des corépresseurs transcriptionnels (CR). Cette zone devient alors inaccessible aux complexes de transcription, empêchant ainsi l'expression du gène [68]. La figure 12 montre l'aspect de la chromatine au niveau de gènes compresseurs en situation normale et en situation tumorale.



**Figure 12 : Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale.**

L'épigénétique ouvre des perspectives fascinantes pour l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques : la thérapie épigénétique [69,70,71].

## III.2. Caractéristiques génétiques et épigénétiques des cancers colloïdes muqueux colorectaux

### III.2.1. Instabilité des microsatellites

Plusieurs auteurs ont montré une augmentation de la fréquence de l'instabilité des microsatellites liée dans la majorité des cas à l'inactivation du gène hMLH1 par hyperméthylation des îlots CpG. Cette instabilité est plus fréquente au cours des tumeurs mucineuses par rapport aux tumeurs non mucineuses [72,73,74,75,76,77,106], donc le phénotype pourrait influencer directement la production du mucus dans les carcinomes CM en altérant les gènes impliqués dans la synthèse ou la dégradation des mucines. Les cancers NCM sont majoritairement MSS ou MSI-L. La survie des adénocarcinomes CM avec instabilité des microsatellites est meilleure que ceux avec des microsatellites

stables [107,109]. Cette différence est expliquée par le bas grade au moment du diagnostic, l'infiltrat lymphocytaire péritumorale (Crohn's-like reaction) et une meilleure réponse à la chimiothérapie. Cette conclusion a été controversée par d'autres études montrant l'effet délétère de la chimiothérapie en cas d'instabilité des microsatellites.

Les mutations d'autres gènes, les pertes alléliques et le contenu anormal en ADN est souvent absent en cas de phénotype MSI. L'ADK colorectal CM a été fréquemment associé à l'instabilité des microsatellites [107,108].

### III.2.2. Gène p53

Le gène p53 [53,55,78,79,80,82,83], localisé en 17p13, est l'un des gènes les plus explorés en oncologie. Le rôle de la protéine P53 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 bruns) 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 pas 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'inactivation 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'inactivation du gène TP53 est retrouvée dans environ 60 % à 80 % des cancers colorectaux de phénotype LOH+. Les mutations du gène TP53 sont significativement moins fréquentes dans les cancers colorectaux de phénotype MSI+.

D'autres publications font état de résultats opposés. Il paraît cependant difficile de comparer les résultats d'innombrables publications parues qui étudient des malades n'ayant pas reçu le même traitement (chirurgie seule, associée à une radiothérapie ou une chimiothérapie variée), des classifications différentes et des méthodes d'études différentes du statut p53. Pour les cancers CM, il y a une baisse de la fréquence des mutations de ce gène associé également à une diminution de l'expression de la protéine p53 par rapport aux cancers NCM.

### **III.2.3. Gène KRAS**

C'est un gène pro-oncogène localisé sur le chromosome 12 qui code pour la protéine p21 (nommée ainsi pour son poids moléculaire 21kDa) localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale grâce à un résidu cystéine. Elle appartient à la classe des molécules qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Elles transmettent

l'information apportée par l'interaction hormone-récepteur à des systèmes effecteurs intracellulaires [74,78,84]. La prévalence des mutations de l'oncogène KRAS dans la littérature sont concordantes, environ 40% des cancers colorectaux sont mutés. Cet événement mutationnel survient probablement précocement dans la carcinogenèse colorectale puisqu'on retrouve la même prévalence des mutations parmi les adénomes de grande taille. Dans le cancer colorectal CM, la fréquence de cette mutation est également élevée. Cette augmentation a été non seulement observée dans les cancers mucineux colorectaux mais également au cours des cancers ovariens à phénotype mucineux.

La connaissance du statut KRAS est devenue incontournable pour définir la stratégie thérapeutique des malades métastatiques, dès qu'un anticorps anti-EGFR (epidermal growth factor receptor), cetuximab (Erbitux®) ou panitumumab (Vectibix®), est prescrit. La présence d'une mutation KRAS est en effet liée à l'absence de réponse à ces thérapeutiques ciblées et à une moins bonne survie.

#### III.2.4. Gènes MUC

Les gènes « MUC » codant d'une part les mucines sécrétées, impliquées dans la formation du gel de mucus et d'autre part les mucines membranaires, impliquées dans la signalisation cellulaire, les interactions cellule-cellule et les interactions cellule-matrice extracellulaire [53,79,83,85].

Ces gènes sont exprimés de manière aberrante dans ce type de cancer, ce qui suggère fortement que les mucines pourraient être utilisées en tant que marqueurs diagnostic et pronostic dans les cancers épithéliaux. Les promoteurs et les régions introniques des gènes MUC sont particulièrement riches en nucléotides GC et, pour la plupart, sont caractérisés par la présence d'un, ou plusieurs, îlot(s) CpG et par conséquent, ils font l'objet des mécanismes d'hyperméthylation. Dans les CCR, le gène MUC2 est le plus fréquemment étudié, son expression est constamment présente dans les cas de cancers CM et ce indépendamment de son phénotype MSI, contrairement aux cancers NCM, dont le degré de mucosécrétion

dépendrait étroitement du type tumoral (dysplasie de bas ou de haut grade ou bien au stade de cancer) et le phénotype MSI.

## **IV. FACTEURS PREDISPOSANTS AUX CANCERS COLLOÏDES MUQUEUX COLORECTAUX**

### **IV.1. Syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou syndrome de LYNCH**

C'est une maladie héréditaire autosomique dominante, elle est due à une mutation germinale ou constitutionnelle d'un des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN dit Mismatch repair (MMR) touchant essentiellement hMSH1 ou hMLH1 et plus rarement hMSH6. La mutation de ces gènes conduit à une accumulation de mutations délétères au niveau de différents gènes contenant des séquences nucléotidiques répétées dans leurs séquences codantes (c'est-à-dire instabilité de leurs microsatellites MSI-H). Près de 5% des CCR surviendraient dans le cadre du syndrome HNPCC. Ils se caractérisent par leur survenue précoce vers 40 à 50 ans, atteignant le plus souvent le côlon droit, ils sont multiples, synchrones ou métachrones et s'associent très souvent à d'autres cancers (estomac, intestin grêle, endomètre et ovaires). Un pourcentage élevé des tumeurs mucineuses a été observé dans plusieurs groupes de patients atteints du syndrome HNPCC : Parmi 77 patients atteints de ce syndrome, 20% ont fait un adénocarcinome colloïde muqueux versus 8% dans le groupe de contrôle [86]. Jass *et al.* [87] ont également rapporté que 19% des tumeurs mucineuses parmi 140 patients étaient atteints d'HNPCC versus 8% dans le groupe des tumeurs non colloïde muqueuses.

### **IV.2. Association avec les MICI**

Les malades atteints de la maladie de Crohn présentent un risque de cancer colorectal plus élevé par rapport à la population générale [44,73]. Hamilton en 1985 [54] et Zelig [85] en 1994, ont rapporté que 50% ou 29% respectivement

dans les deux études, des cancers en cas de maladie de Crohn sont de type colloïde muqueux, alors que d'autres groupes n'ont pas observé une augmentation de la fréquence des tumeurs mucineuses chez les malades ayant un Crohn. Inversement, l'analyse de 120 cas de cancers colorectaux colloïdes muqueux a montré que seulement 15 tumeurs étaient associées aux MICI [2]. Ces données indiquent que le processus inflammatoire faciliterait le développement des tumeurs mucineuses sans être indispensable.

### **IV.3. Augmentation de l'incidence des cancers mucineux colorectaux après irradiation ionisante**

Les sujets traités par radiothérapie abdominale ont un risque plus élevé que la population générale de développer un cancer colique. Les adénocarcinomes colloïdes muqueux représentent 26 à 58% des tumeurs post-radiques. La survenue des tumeurs mucineuses a été également observée dans 47% des rats après irradiation du côlon par une dose unique de 45 Gray [44,73].

Rullier *et al.* [88] avaient observé que les adénocarcinomes colorectaux de stades T3-T4 ou N+, traités par une radiothérapie néoadjuvante, avec ou sans chimiothérapie concomitante, présentaient une dégénérescence colloïde dans 20% des cas sous forme de flaques colloïdes paucicellulaires supérieur à 80% de la tumeur. Cette réponse particulière à la radiothérapie ne devrait pas être considérée comme une réponse optimale, puisque la survie était intermédiaire chez les patients qui ont présenté une telle réponse. Il est possible que l'irradiation intestinale soit un facteur facilitant le développement du cancer colloïde muqueux.

## **V. INTERET DE L'IMAGERIE DANS LA DISTINCTION ENTRE LES CANCERS CM ET LES CANCERS NCM COLORECTAUX**

Plusieurs études ont essayé de différencier les cancers CM et les cancers NCM à partir des résultats de l'imagerie de la TDM ou de l'IRM, permettant ainsi de prédire la nature colloïde ou non des carcinomes colorectaux (CCR). En pratique

courante, ces deux examens morphologiques sont souvent demandés pour des CCR déjà diagnostiqués pour évaluer l'extension locorégionale et les métastases à distance. Malgré l'importance de la biopsie dans le diagnostic histologique des carcinomes colloïdes muqueux, parfois les résultats des rapports anatomopathologiques peuvent être inexacts en concluant pour un cancer NCM, alors que l'examen histologique définitif de la pièce de résection opératoire prouverait la nature mucineuse du cancer. L'interprétation des résultats de l'imagerie (TDM et l'IRM) des carcinomes colorectaux dont le type histologique étant déjà établi, permet de définir les principaux paramètres et caractéristiques de chaque type histologique.

### V.1. Tomodensitométrie (TDM)

Une étude menée par Young *et al.* [89] portant sur une large série de 191 cas de CCR (86 CM et 105 NCM), a permis d'identifier un ensemble de paramètres et d'éléments de distinction entre les cancers CM et ceux NCM en analysant les images d'acquisition TDM [89] (tableau 7).

**Tableau 7 : Principaux paramètres de distinction entre les cancers CM et NCM, en précisant leur sensibilité, spécificité et précision correspondantes.**

Caractères analysés	Sensibilité	Spécificité	Précision
Epaississement de la paroi intestinale	50,7%	72,2%	58,2%
Epaississement pariétal excentré (non circonférentiel et ne réduisant pas la lumière intestinale)	21,9%	66,7%	62,2%
Hétérogénéité du renforcement tumorale	82,6%	55,9%	62,8%
Prise de contraste faible du contingent solide du Cancer	39,5%	59,6%	60,7%
Hypodensité étendue du cancer (>2/3 de la tumeur)	37,2%	65,3%	62,8%
Calcifications intratumorales	20,9%	78,2%	61,8%

Le degré de précision de ces paramètres distinctifs entre les carcinomes CM et NCM varie entre 58,2% et 62,8% selon le nombre des paramètres analysés. La sensibilité allait de 23,3 % à 93% avec 50,5 % à 87% de spécificité.

Les deux paramètres le plus souvent analysés sont le caractère hétérogène et l'étendu de l'hypodensité (>2/3 du volume de la tumeur).

Il faut noter qu'une vaste plage hypodense pourrait également être en rapport avec des images de nécrose tumorale ou de fibrose, mais une prise de contraste tardive (>5minutes après l'injection du produit de contraste) permettrait de les différencier du caractère colloïde du cancer (figure 13).

- Le renforcement du contingent solide est supérieur ou égale à celui de la paroi intestinale normale en cas de cancer NCM, alors qu'il est inférieur en cas de cancer CM.



**Figure 13 : TDM d'un cancer CM rectal montrant une lésion rectale hypodense**

Les lésions mucineuses ont une grande propension à se calcifier parfois de façon massive, tant au niveau des métastases hépatiques que dans les atteintes lymphatiques canalaire et ganglionnaires comme le montre la figure 14 :



Figure 14 A

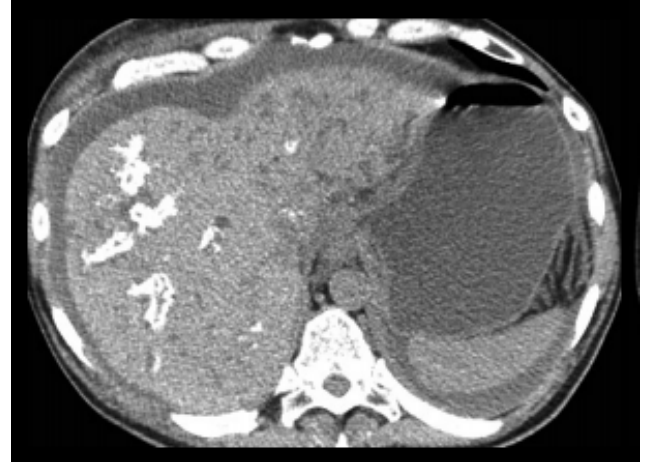


Figure 14 B

**Figure 14 : (A+B) Images TDM chez le même patient montrant l'évolution vers la calcification des lésions hépatiques après 2 ans d'évolution sous traitement**

## V.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Le signal hyperdense en T2 des images IRM des cancers colloïdes muqueux colorectaux (figure 15), en rapport avec la mucine extracellulaire et qui est proportionnel à la fraction du contingent colloïde, constitue le paramètre de distinction par rapport aux cancers non colloïdes muqueux. Telles images peuvent être confondues avec des collections pelviennes, des récives néoplasiques après résection ou des métastases à distance mais l'injection de gadolinium dans le cas des métastases peut redresser le diagnostic dans la majorité des situations.



**Figure 15 : Image d'une IRM en signal T2 d'un carcinome colloïde muqueux du rectum**

## **VI. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES**

### **VI.1. Siège**

Les études analysant les caractères épidémiologiques, cliniques pathologiques et génétiques des CCR, ont déduit qu'il y a une différence dans la race, le sexe, l'âge, l'étiologie, la pathologie, la morbidité, la mortalité et les anomalies génétiques selon la localisation de la tumeur. Ainsi les mécanismes de carcinogénèse des tumeurs colloïdes muqueuses semblent être différents de la carcinogénèse des tumeurs non colloïdes muqueuses. En effet, certains auteurs ont rapporté une augmentation significative des localisations proximales (côlon droit) des cancers CM rectocoliques, à l'inverse des tumeurs NCM qui étaient plutôt localisées au niveau des parties distales du gros intestin (côlon gauche et rectum) [2,22,23,24,26,39,53,74,120]. Cette constatation concorde avec les données de la carcinogénèse colorectale suggérant que les cancers du côlon proximal sont le plus souvent sans instabilité chromosomique CIN-, méthylés

CIMP+ avec des microsatellites hautement instables MSI-H et de type colloïde muqueux sur le plan histologique [57].

Umpleby *et al.* [39] ont trouvé que les tumeurs mucineuses dont le contingent mucoïde est modéré (60 à 80% du volume de la tumeur), avaient la même distribution anatomique que les tumeurs NCM ; alors que celles avec un pourcentage important de mucus extracellulaire (supérieur à 80% du volume tumoral) étaient significativement plus localisées au niveau du côlon droit et rarement au niveau du rectum. Minsky *et al.* [26] avaient un résultat semblable en démontrant que l'augmentation du contingent mucoïde de la tumeur est directement proportionnelle à la fréquence de localisation au niveau du côlon droit. D'autres études par contre ont conclu que l'analyse du nombre total des tumeurs montre que la localisation rectale est plus fréquente dans les deux groupes de cancers CM et NCM, mais l'incidence des tumeurs mucineuses au niveau du côlon droit est significativement plus élevée par rapport aux tumeurs NCM [2,42,44]. Ainsi une tumeur sur cinq au niveau du côlon droit est CM et une tumeur sur dix au niveau du côlon gauche est CM [73]. Les résultats de notre série sont assez concordant avec les deux constatations (fréquence augmentée au niveau du côlon droit et du rectum) en montrant une localisation préférentielle au niveau du côlon droit (47,5%), suivie par le rectum (28,5%), puis le côlon gauche à un taux plus faible (23,8%). Le tableau 8 montre la répartition des résultats selon la localisation des ADK colloïdes muqueux dans la littérature, comparés à ceux de notre étude.

**Tableau 8 : Répartition anatomique des cancers CM dans la littérature et dans notre étude**

	Côlon droit	Rectum	Côlon gauche
Nozoe [23]	66,7%	22,2%	11,1%
Yamamoto [44]	34%	48%	19%
Papadopoulos [53]	35,8%	36,7%	27,5%
Won-Suk Lee [25]	44,2%	33,7%	22,1%
Fabrizio [45]	38%	31%	27,5%
Cheng-Shyong Wu [24]	38%	49%	13%
Arfaoui [120]	18%	65,9%	15,6%
<b>Notre étude</b>	<b>47,5%</b>	<b>28,5%</b>	<b>23,8%</b>

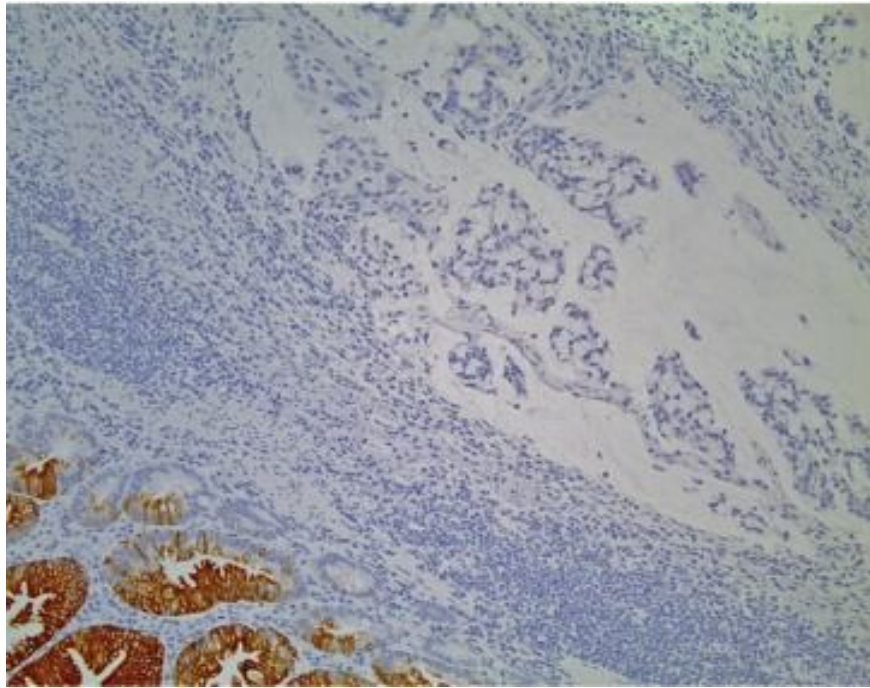
### VI.2. Aspect macroscopique

Dans la présente étude, l'aspect ulcéro-bourgeonnant était l'aspect macroscopique le plus fréquent avec un taux de 60%, expliquant la fréquence des formes sténosantes (45%) qui pourraient entraîner un tableau d'occlusion aigu. Une étude japonaise a montré que les ADK colloïdes muqueux colorectaux se développaient selon un mode bourgeonnant, alors que les tumeurs NCM se développent selon le mode infiltrant [74].

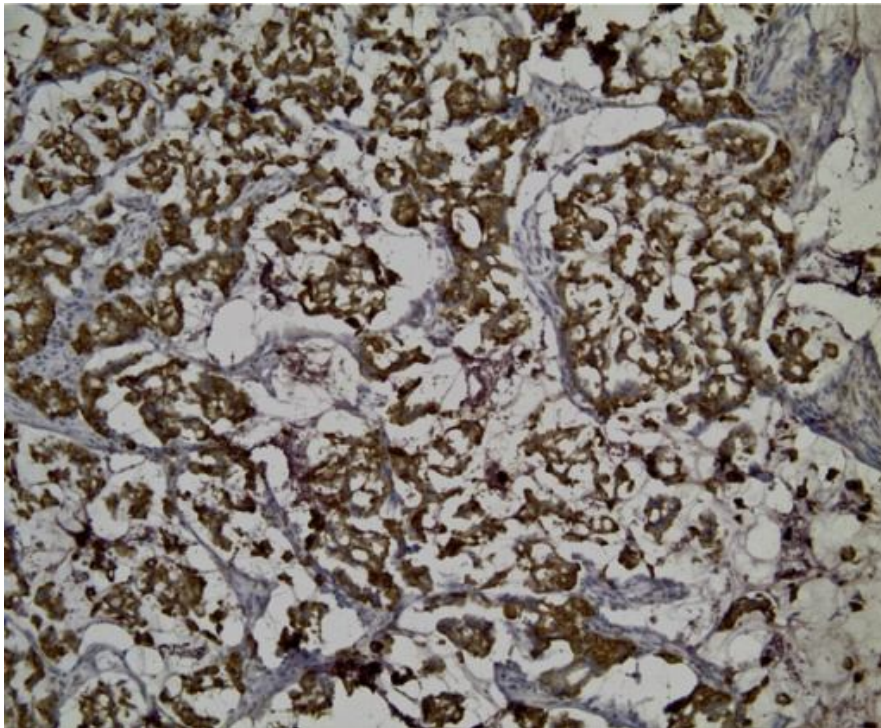
### VI.3. Immunohistochimie

Dans les carcinomes colorectaux, la CK20 est positive dans la plupart des cas. Les ADK colloïdes muqueux sont fréquemment associés à une MSI, ce qui est responsable d'une variabilité accrue de l'expression de la CK7, CK20 et de la CDX2. L'expression de la CDX2 est constamment positive dans les carcinomes colorectaux à l'exception de ceux présentant une MSI.

L'expression de CK20 peut manquer dans les adénocarcinomes colloïdes muqueux (Figure 16).



**Figure 16 :Immunohistochimique montrant la négativité de la CK20 dans le cancer colorectal colloïde muqueux**



**Figure 17 :Image immunohistochimique montrant l'expression de MUC2 dans l'adénocarcinome colloïde muqueux**

Dans les cancers colorectaux CM le MUC2 et le MUC5AC sont exprimés respectivement dans environ 90 % et 50 % des cas[142,143] (tableau 9).

**Tableau 9 : Différents marqueurs immunohistochimiques différenciant entre le carcinome colorectal et son sous type colloïde muqueux**

	CK7	CK20	CDX2	MUC1	MUC2	MUC5AC
Carcinome NCM	–	+	+	–/+	–/+	–/+
Carcinome CM	+/-	+/-	+/-	–/+	+/-	–/+

**Légende :**

- : Négatif la plupart des cas (Positif dans 10% des cas).
- /+ : Positivité dans 10 à 50% des cas.
- +/- : Positif dans la plupart des cas (Positivité entre 50 et 90%).
- + : Positif dans plus de 90% des cas.

Le recours à la CK7 est indiqué pour éliminer une localisation secondaire d'un ADK mucineux ovarien (La CK7 est négative pour les cancers colorectaux). Le TTF1 (thyroid transcription factor-1) est positif dans les localisations colorectales d'un ADK mucineux d'origine pulmonaire [141]. Actuellement l'IHC est devenue un outil incontournable dans la recherche du phénotype MSI en utilisant les AC anti-MLH1, AC anti-MSH2 et l'AC anti-MSH6.

Le développement de nos connaissances sur la carcinogénèse et les thérapies ciblées, impose la recherche de nouveaux marqueurs immunohistochimiques pour la localisation de la tumeur primitive.

### VI.3. Taille tumorale

Peu d'auteurs se sont intéressés à analyser ce paramètre dans leurs études, mais la majorité des travaux qui l'ont étudié étaient d'accord sur la tendance de ces tumeurs à être plus volumineuses que les cancers NCM. Dans la série de Nozoe *et al.* [23] la taille moyenne des tumeurs CM était significativement plus élevée que celle des tumeurs NCM (7 +/- 2,9cm versus 5,1 +/- 2,1cm).

Adell *et al.* [55] ont trouvé les mêmes résultats (6,2 +/- 2,5 cm versus 4,7 +/- 2 cm). Cette supériorité du volume a été expliquée par le retard du diagnostic en cas de cancer CM, donc un intervalle de temps additionnel pour la croissance tumorale. Dans notre étude la taille tumorale était de 5,23 cm avec des extrêmes allant de 3,5 à 9 cm.

#### VI.4. Extension tumorale

La majorité des études avaient montré que les ADK colloïdes muqueux étaient souvent diagnostiqués, par rapport à ceux non colloïdes muqueux, à un stade avancé avec envahissement ganglionnaire et dissémination métastatique à distance [24,44,53,110,111,115]. Parham [7], premier descripteur de ce type de cancer, avait suggéré que les ADK mucineux étaient moins agressifs. Cependant, la plupart des travaux ultérieurs ont controversé cette hypothèse. Dans notre travail, deux tiers de nos patients (65%) présentaient un stade avancé au moment du diagnostic (stades « III et IV » de la classification TNM).

Le tableau 10 montre les principales études en précisant la proportion des stades avancés par rapport aux stades limités à la paroi :

**Tableau 10 : Proportion des stades avancés selon les différentes études**

Etudes	% des stades avancés
Symonds <i>et al.</i> [2]	51%
Umpleby <i>et al.</i> [39]	72%
Minsky <i>et al.</i> [26]	45%
Green <i>et al.</i> [22]	50%
Cheng-Shyong Wu <i>et al.</i> [55]	68%
Nozoe <i>et al.</i> [23]	77,8%
Won-Suk Lee <i>et al.</i> [25]	55,1%
Takanori <i>et al.</i> [52]	75%
Consorti <i>et al.</i> [45]	62,1%
Yamamoto <i>et al.</i> [105]	86%
<b>Notre étude</b>	<b>65%</b>

Un grand nombre d'études appuient l'idée que les tumeurs mucoïdes rectocoliques infiltrent plus rapidement les couches pariétales du gros intestin, dans ce cadre, il a été rapporté que sur les pièces de résection opératoires contenant les deux types de cancers (CM et NCM), le contingent mucoïde était toujours localisé au niveau des couches profondes de la paroi intestinale [42]. D'autre part, les cancers colorectaux CM paraissent être beaucoup plus associés à un envahissement locorégional, ceci a été expliqué par la ténacité de mucus « pouvoir disséquant du mucus » qui arrive à vaincre la résistance des tissus avoisinants et entraînerait un clivage pariétal responsable de la propagation des cellules néoplasiques dans la cavité abdominale (métastases péritonéales) et donc un envahissement et une adhérence accrue aux organes de voisinage [116]. Dans le but d'expliquer l'agressivité des tumeurs colloïde muqueuse, Yaron *et al.* [81] avaient montré, que les cellules productrices de substance mucoïde étaient associées à une croissance tumorale plus rapide et à un potentiel invasif accru par rapport à celles non productrices de mucines. Dans une série d'études expérimentales sur des animaux pour le même auteur [81] il a été rapporté que l'agressivité tumorale et la fréquence d'envahissements locorégionaux et de disséminations à distance étaient directement corrélées au degré de production mucineuse par les cellules néoplasiques. Cho *et al.* [117] avaient montré que les adénocarcinomes CM produisaient cinq fois plus de mucus que les ADK moyennement différenciés, avec une sécrétion concomitante accrue de collagénase. Cette dernière est douée d'une activité protéolytique élevée facilitant la dissolution de la paroi intestinale et par conséquent l'invasion tissulaire et la progression tumorale locorégionale.

Plusieurs études cliniques concernant les cancers colorectaux ont suggéré qu'il existe des différences dans l'évolution métastatique entre les sous-types histologiques.

## VII.TRAITEMENT

Le traitement du cancer colorectal s'est rapidement amélioré au cours de ces dernières décennies et à la fin du siècle passé [90], notamment par l'amélioration des techniques d'imagerie surtout l'IRM et la connaissance des thérapies adjuvantes tels que la radiothérapie, la chimiothérapie et la radiochimiothérapie [12,13,91]. Ce qui a permis une meilleure évaluation de l'invasion tumorale en profondeur et d'avoir une meilleure approche chirurgicale.

Le traitement relève avant tout d'une exérèse chirurgicale radicale, seule capable d'assurer la guérison définitive de la maladie.

### VII.1. Traitement chirurgical

Avant toute intervention chirurgicale, il faut évaluer l'opérabilité du patient et la résécabilité de la tumeur.

#### VII.1.1. Traitement chirurgical du rectum

Depuis les travaux de Heald [98,99,100,101,102,103], il a été démontré que pour faire une bonne résection de la tumeur CM à localisation rectale, il fallait faire une exérèse totale du mésorectum (ETM). L'ETM a permis de diminuer le taux de récurrences locales et les séquelles génito-urinaires ont régressé grâce à la dissection et à la préservation des nerfs pelviens. Enfin, les séquelles fonctionnelles ont diminué grâce à la confection des réservoirs coliques. Les techniques de dissection intersphinctérienne ont minimisé les indications de l'amputation abdomino-périnéale AAP mais au prix de séquelles fonctionnelles grevant parfois la qualité de vie [104].

On oppose des interventions mutilantes (amputation abdominopérinéale) qui se terminent par une colostomie définitive à des interventions conservatrices qui conservent l'appareil sphinctérien anal et une continence normale.

La décision de faire une amputation abdominopérinéale ou une intervention conservatrice se pose essentiellement pour les cancers les plus bas situés, proches de la jonction anorectale. Elle doit être prise avant de débiter un éventuel

traitement néoadjuvant. Ce sont les recommandations qui avaient été faites après la Conférence de Consensus de 1994 sur le choix des thérapeutiques du cancer du rectum. [114].

### VII.1.2. Traitement chirurgical du côlon

Le problème de la marge de résection de part et d'autre de la tumeur colique est beaucoup moins important que pour le cancer du rectum, dans la mesure où une résection colique n'entraîne pas de séquelles fonctionnelles importantes. La colectomie doit emporter la tumeur avec des marges de résection d'au moins 5 cm de part et d'autre de la tumeur, le mésocôlon et les ganglions correspondants au territoire des vaisseaux ligaturés à leur origine.

Le curage ganglionnaire doit permettre au pathologiste d'examiner au moins 12 ganglions selon les recommandations de l'AJCC [37].

Le ganglion-sentinelle et le premier ganglion recueillant le drainage le plus direct du site tumoral et ayant le plus grand risque de contenir des micrométastases occultes.

Quel que soit le type de résection colique effectué, le rétablissement de la continuité digestive est nécessaire et l'anastomose doit obéir à un certain nombre de règles :

- Sutures bien vascularisées et congruentes ;
- Anastomose sans traction ;
- Environnement favorable (hémostase parfaite et milieu aseptique).

Les différents types de colectomie sont :

- Hémi-colectomie droite ;
- Colectomie transverse segmentaire ;
- Hémi-colectomie gauche vraie ;
- Colectomie segmentaire gauche haute ;
- Colectomie segmentaire gauche basse.

L'exérèse des cancers du côlon et du haut rectum par voie laparoscopique a été validée en 2005.

## **VII.2. Particularités thérapeutiques des adénocarcinomes CM**

Les modalités thérapeutiques sont fonction de l'extension tumorale et de l'existence éventuelle d'une complication révélatrice.

Le sous type histologique colloïde muqueux n'était pas considéré comme facteur indépendant pour la survie [92,93]. Des lignes directrices établies par « National Comprehensive Cancer Network » NCCN[94,95], affirmaient que le sous type histologique colloïde muqueux n'était pas un facteur qui devait influencer sur l'algorithme thérapeutique. Numata *et al.*[96] a effectué une analyse rétrospective de 2817 cas de cancers colorectaux dont 144 patients atteints d'ADK colloïdes muqueux colorectaux, dans le but d'identifier les caractéristiques clinicopathologiques des cancers CM et de pouvoir établir une stratégie thérapeutique optimale. Numata *et al.* ont divisé tous les cas en trois groupes selon les stades TNM et ont analysé le taux de survie dans chaque groupe. Cette étude a montré que la survie à 5 ans au stade I et II était la même pour les CM et les non colloïdes muqueux, alors qu'il était défavorable pour les ADK colloïdes muqueux au stade III et IV par rapport aux carcinomes non colloïdes muqueux. Plusieurs études ont confirmé ce résultat [45,121,122]. Selon ces résultats et ceux de notre étude nous avons supposé que le mauvais pronostic des carcinomes CM était dû à la forte incidence des stades III et IV (65% dans notre étude). Numata *et al.* ont aussi analysé la récurrence de la maladie de stade III, dont laquelle l'incidence des récurrences locales et des métastases péritonéales était significativement plus élevée chez les patients CM que chez ceux NCM. En outre tous les cas de récurrence locale dans le groupe CM avaient une localisation rectale.

### **VII.2.1. Contribution de la radiothérapie à court terme**

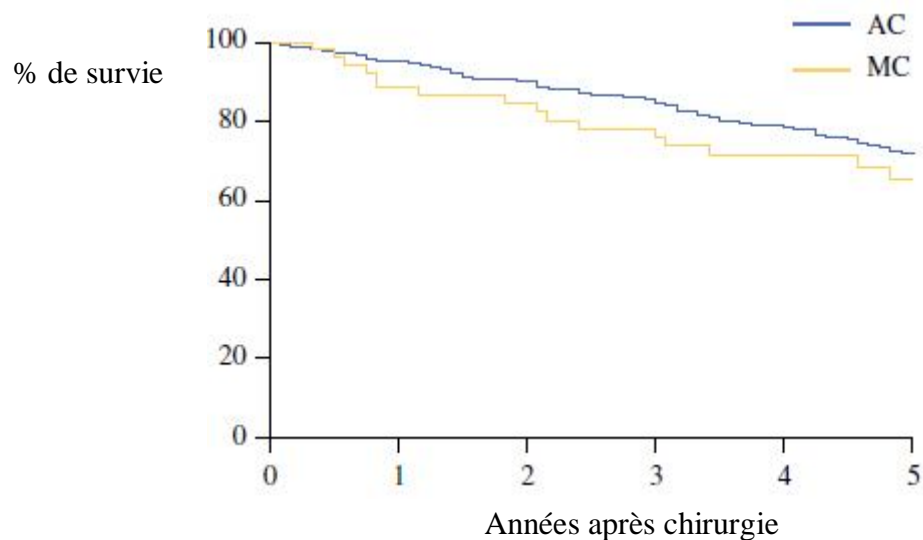
En 2015, Hugen *et al.*[114] ont réalisé une étude cohorte entre 1998 et 2013 sur 540 patients à l'Hôpital Catharina d'Eindhoven et au Centre Hospitalier

Universitaire de Radbound, dans le but d'analyser les bénéfices du traitement néoadjuvant sur le cancer CM du rectum en comparaison avec les cancers non CM. Parmi 103 cas de carcinomes colloïdes muqueux du rectum, les uns ont subi un traitement chirurgical seul (exérèse totale du mésorectum ETM) et les autres une association TME + radiothérapie (47 et 56 respectivement). La marge de résection était positive (MRP) à l'examen anatomo-pathologique dans 34,5% pour les carcinomes CM du rectum contre 9,8% pour les non colloïdes muqueux. Le taux le plus élevé de MRP des carcinomes colloïdes muqueux a été observé pour les tumeurs de stade pT3 et pT4.

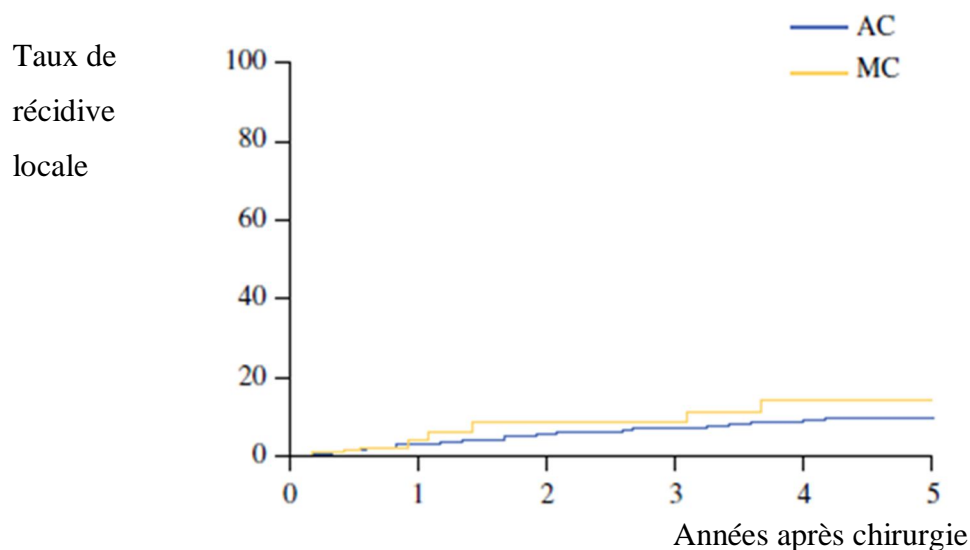
Cette étude a aussi démontré que la radiothérapie n'a pas d'effet significatif sur l'amélioration de la survie des patients atteints de carcinome CM (survie à 10 ans de 44,7% vs 49,4% après radiothérapie). Toutefois, le taux de récurrence locale pour les carcinomes colloïdes muqueux était plus bas chez les patients ayant été traités par radiothérapie par rapport à ceux traités par chirurgie seule [114,123].

### **VII.2.2. Contribution de la radio-chimiothérapie**

Hugen *et al.* [114] indiquaient qu'il n'y avait pas de différence dans le taux de survie entre l'adénocarcinome CM et NCM et que le bénéfice de la radio-chimiothérapie préopératoire était le même pour les deux sous-types.



**Figure : 18A**



**Figure : 18 B**

**Figure 18 : Comparaison du taux de survie (A) et des taux de récurrence locale (B) entre les patients atteints d'adénocarcinome colloïde muqueux(MC) et non colloïde muqueux (AC) traités par radio-chimiothérapie**

Plusieurs études ont indiqué qu'il y avait une résistance relative à la radiochimiothérapie des carcinomes colloïdes muqueux [124]. Ainsi la survie des patients non CM restait supérieure aux carcinomes CM (figure 18A). Les

récidives locales étaient plus fréquentes dans les ADK colloïdes muqueux par rapport aux NCM (figure 18B).

### VII.2.3. Contribution de la chimiothérapie

Une étude a analysé le cas de patients qui avait un cancer colorectal avancé et ont été traités avec une chimiothérapie de première ligne contenant l'irinotecan et/ou l'oxaliplatine avec du fluoropyrimidines. Le taux de survie à un an des adénocarcinomes CM était nettement inférieur à celui des tumeurs NCM (53,1% et 77,4% respectivement).

Dans le cancer colorectal avancé, la réactivité à la chimiothérapie néoadjuvante était moindre dans les tumeurs CM par rapport aux tumeurs NCM [125]. Les cancers colorectaux colloïdes muqueux avaient un taux de réponse à la chimiothérapie sur la base-oxaliplatine de 18,4% comparativement à 49% pour les tumeurs NCM. Les mécanismes qui conduisent à cette différence significative de sensibilité des tumeurs colloïdes muqueuses à l'irinotecan, l'oxaliplatine et la fluoropyrimidine par rapport aux tumeurs non colloïdes muqueuses sont inconnus. Les tumeurs CM sont caractéristiques sur le plan génétique et biologique, ce qui expliquerait en partie le comportement différent par rapport à celui des tumeurs NCM. Les carcinomes colorectaux colloïdes muqueux ont une incidence plus élevée de l'instabilité des microsatellites (MSI-H) [109,126,127,128,131], de la mutation KRAS [127,129,130], de la mutation BRAF [126,127,128] et une expression moindre de p53 [127,130], par rapport aux cancers colorectaux non colloïdes muqueux. Étant donné l'importance de l'hétérogénéité du cancer colorectal colloïde muqueux, il semble difficile de trouver des explications possibles pour la chimiorésistance relative de ces tumeurs. Il est reconnu que les erreurs à type de mésappariements lors de la réplication de l'ADN (MMR) conduisent à la résistance à plusieurs médicaments antinéoplasiques, tels que des antimétabolites, des agents d'alkylation et de platine et des inhibiteurs de topoisomérase. Il y a quelques études *in vitro* qui suggèrent

une corrélation entre la réponse au 5-FU, à l'oxaliplatine et à l'irinotecan et l'instabilité des microsatellites [133,134]. D'autres études [135,136] ont contredit cette hypothèse. Par conséquent, l'utilisation de la MSI comme marqueur de réponse à la chimiothérapie peut-être d'une utilité limitée.

Une étude récente première du genre évaluant l'implication pronostic de l'histologie CM du cancer colorectal chez les patients traités par FOLFOX (5-fluorouracile + levamisole + oxaliplatine) [3]. Cette étude a inclus 521 patients atteints de carcinome colorectal de stade II et III traités par FOLFOX de 2005 à 2011, dont 68 patients d'histologie colloïde muqueuse. Les cas de tumeurs du rectum ayant reçu des séances de radiothérapie pré ou post-opératoire ont été exclus de cette étude.

Les résultats de cette étude montrent que FOLFOX avait un impact pronostic seulement sur les tumeurs rectales dont le contingent colloïde muqueux était supérieur à 50%.

L'intégration des agents cytotoxiques classiques avec de nouveaux agents biologiques (Thérapeutiques ciblées : cetuximab, panitumumab) amélioreraient l'efficacité des agents cytotoxiques classiques [138]. Cependant nous manquons réellement des données concernant les patients atteints de cancer colorectal CM traités par ces thérapeutiques ciblées.

#### **VII.2.4. Caractéristiques des métastases du carcinome CM**

Dans une étude qui a analysé les tumeurs colorectales métastatiques, dans le sous type histologique colloïde muqueux [125], un tiers des patients présentait des métastases, surtout péritonéale et hépatique, dont la moitié était synchrone avec la tumeur primitive, tandis que les tumeurs non colloïdes muqueuses avaient des métastases hépatiques et pulmonaires. Ces résultats ont également été trouvés dans des études antérieures [26,39]. Les cancers CM du côlon et du rectum présentaient la même fréquence des métastases hépatiques. Tandis que les tumeurs coliques ont été associées à des métastases intra-abdominales, les

tumeurs rectales généraient préférentiellement des métastases extra-abdominales (pulmonaires principalement). Ce qui pourrait être expliqué par le drainage veineux du rectum contournant le foie directement dans la veine cave inférieure.

La présence de métastases dans plus d'un emplacement était plus fréquente dans les tumeurs CM que dans les tumeurs NCM. Les métastases hépatiques ont été observées presque toujours en combinaison avec d'autres métastases.

Glasgow *et al.*[139] ont montré que le polymorphisme des gènes impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN ou le métabolisme des sels de platine (GSTP1) pouvait influencer la survie des patients recevant une chimiothérapie par FOLFOX pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Les auteurs ont constaté une surexpression de TS (thymidylate synthase) et GSTP1 (Gluthatione S-transférase) des gènes dans les tumeurs CM. On pourrait s'attendre à ce que la surexpression des gènes TS et GSTP1 dans les tumeurs colloïde muqueuse soit responsable de la résistance au traitement avec le 5-FU et l'oxaliplatine. Cependant, il n'existe pas ou peu de données concernant l'impact du polymorphisme de ces gènes sur la réponse au FOLFOX en situation adjuvante.

La connaissance des voies de carcinogenèse des carcinomes colloïdes muqueux colorectaux par l'analyse génétique aide à développer de nouvelles molécules thérapeutiques utilisées dans la chimiothérapie systémique afin de diminuer le risque de métastases et d'augmenter le taux de survie des patients atteints de carcinome colloïde muqueux.

La chirurgie curative est une option principalement limitée aux métastases hépatiques.

### **1. Métastases hépatiques résécables**

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète R0 ou R1 « de nécessité » est possible (en 1 ou 2 temps). En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0 [154].

- **En cas de résecabilité de classe I**

La résecabilité de classe 1 définit les métastases connues en préopératoire d'accès facile avec exérèse mineure. Dans ce cas la chimiothérapie néoadjuvante à base de FOLFOX doit être envisagée.

- **En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :**

Une résection hépatique doit être faite 2 à 3 mois après l'exérèse colique sauf si la métastase est connue en préopératoire et d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et la tumeur primitive non compliquée.

Possibilité d'une résection en un temps de la tumeur primitive et de la métastase.

La stratégie inversée (chirurgie hépatique première éventuellement précédée d'une chimiothérapie et chirurgie de la tumeur primitive) [193] peut être envisagée notamment lorsque la tumeur primitive n'est pas symptomatique.

- **En cas de métastases pulmonaires résécables associées :**

Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.

- **En cas de métastases progressant sous chimiothérapie :**

La progression sous chimiothérapie est un critère de mauvais pronostic qui limite l'indication de résection.

## 2. **Métastases extra-hépatiques résécables**

Pour les carcinomes péritonéaux, une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale.

Pour les métastases pulmonaires, la chirurgie ne peut être envisagée seulement si l'exérèse complète est possible. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être discutée.

### **3. Métastases à la limite de la résecabilité :**

Ce cas de figure ne concerne en général que les métastases exclusivement hépatiques.

Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure à la chimiothérapie. La détermination du statut du gène KRAS est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique. En cas de métastases non résécables traitées par chimiothérapie avec une excellente réponse permettant d'envisager secondairement une résection, il est recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de chimiothérapie et de respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie avant d'opérer.

### **4. Métastases « jamais résécables » :**

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile :

- Les métastases chez des patients inopérables de supporter l'acte chirurgical du fait des comorbidités ;
- Métastases dans des sites non résécables ;
- Métastases trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites ;
- Envahissement ganglionnaire massif.

### **VII.2.5. Surveillance post-thérapeutique**

La surveillance post thérapeutique consiste en :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2ans ;
- Echographie abdominale ou scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans ;
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique tous les ans pendant 5 ans (TDM tous les 6 mois pendant 3 ans si métastases pulmonaires réséquées) ;

- Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale ;
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

#### **VII.2.6. Traitement des récurrences métastatiques**

En cas de récurrence de métastases, il faut discuter la résectabilité et l'opérabilité

Si résectables et opérables les résections itératives permettent d'obtenir des résultats comparables aux premières résections ; une nouvelle hépatectomie est justifiée sur les mêmes critères que la première résection.

---

# ***CONCLUSION***

---

# CONCLUSION

---

L'Adénocarcinome colloïde muqueux colorectal est défini par l'OMS par une sécrétion de Mucus supérieur ou égal à 50% du champ microscopique.

Ce sous type histologique, représente seulement 10% de l'ensemble des cancers colorectaux au Maroc [13] contre 20 % selon la présente étude réalisée au Service de Chirurgie Viscérale II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

L'adénocarcinome colloïde muqueux survient généralement chez des sujets jeunes, de localisation préférentielle au niveau du côlon droit et du haut rectum.

Dans la littérature, le sexe ratio est de 1, alors que dans notre travail les hommes représentent 80% des cas, ce qui est expliqué par le déroulement de l'étude dans l'Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V, dont la plupart des patients sont des Hommes.

Au moment du diagnostic, la majorité des patients étaient au stade pT3 minimum (95%).

L'adénocarcinome colloïde muqueux Colorectal est corrélé à une fréquence élevée de récurrences locales et de métastases à distances, ce qui suggèrent un pronostic défavorable par rapport aux carcinomes non colloïde muqueux.

Les résultats de notre étude concordaient le plus souvent avec les données de la littérature.

L'adénocarcinome colloïde muqueux constitue une entité clinique et anatomo-pathologique et génétique distincte, qui requiert une prise en charge thérapeutique particulière pouvant améliorer le pronostic.

Des études ont démontré qu'il y avait une relation entre le cancer colorectal colloïde muqueux avec le cancer de l'endomètre dans le cadre du syndrome de Lynch.

De nouvelles études sont en cours sur la mutation du gène KRAS et son rôle dans la prévention du cancer colorectal.

---

# ***RESUMES***

---

# RESUME

---

**Titre** : Adénocarcinome colorectal colloïde muqueux

**Auteur** : Tarek BEQQALI

**Rapporteur** : Professeur A. EHIRCHIOU

**Mots clés** : Adénocarcinome Colorectal - Colloïde muqueux -Traitement –Evolution.

**Introduction** : L'adénocarcinome colloïde muqueux (CM) est défini par une sécrétion de mucus extracellulaire  $\geq$  à 50% du volume tumoral sur le champ microscopique.

Survient surtout chez des sujets jeunes et à un stade avancé avec comme siège de prédilection le côlon droit et le haut rectum. Cette tumeur est diagnostiquée avec un taux élevé d'envahissements ganglionnaires, de métastases à distance, ce qui limite les possibilités de résection et par conséquent un pronostic défavorable.

Cependant, le risque de métastases, de récurrences locorégionales est d'autant plus élevé dans le cancer du rectum.

**Matériels et méthodes** : Nous avons étudiés rétrospectivement 20 cas [16 Hommes et 4 Femmes] de patients atteints d'adénocarcinome colloïde muqueux, hospitalisés au Service de Chirurgie Viscérale II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, entre janvier 2004 et juin 2015. Notre travail consiste à décrire le profil épidémiologique, anatomoclinique, thérapeutique, évolutif et pronostic des adénocarcinomes CM.

**Résultats** : Ce cancer représente 18% des cancers colorectaux avec un âge moyen de 54,4 ans et un sexe ratio de 4, avec comme siège de prédilection le côlon droit.

Le délai diagnostic était de 5,6 mois avec des extrêmes allant de 2 à 12 mois. Les circonstances de découverte ont été dominées par les rectorragies, l'amaigrissement et les douleurs abdominales. La taille tumorale moyenne était de 5,23 cm avec des extrêmes allant de 3,5 à 9 cm. Nous avons remarqués que la majorité des sujets soit 65% des cas, présentaient un stade avancé au moment du diagnostic (stade III et IV de la classification TNM) et 50% avaient des métastases à distances au moment du diagnostic.

Tous nos patients étaient opérables, avec un taux de résecabilité à 75%.

**Conclusion** : L'adénocarcinome colloïde muqueux est non seulement une entité clinique et anatomo-pathologique distincte, mais aussi une entité génétique à part, nous permettant d'individualiser des particularités thérapeutiques et pronostic.

# ABSTRACT

---

**Title:** Colorectal mucinous adenocarcinoma

**Author:** Tarek BEQQALI

**Reporter:** Professor A. EHIRCHIOU

**Keywords:** Colorectal Adenocarcinoma - mucin - Treatment - Prognosis

**Introduction:** Colorectal mucinous adenocarcinoma is a histological subtype of colorectal adenocarcinomas in which more than 50 % of the tumor is composed of pools of extracellular mucin.

Most authors reported that mucinous adenocarcinoma usually is associated with proximal location of tumor, a young age and an advanced stage at diagnosis.

Patients with colorectal mucinous adenocarcinoma are reported to have a poorer prognosis compared to patient with non-mucinous adenocarcinoma because the greater frequency of lymph node involvement and metastasis.

**Materials and Methods:** We retrospectively studied 20 patients [16 men and 4 women] of patients achieved mucosal adenocarcinoma colloid, hospitalized between January 2004 and June 2015 in Visceral Surgery Department II of Military Hospital Instruction Mohammed V of Rabat, Our work is to describe the epidemiological profile, clinicopathological, therapeutic, and prognosis evolutionary adenocarcinomas CM.

**Results:** The incidence of this cancer was 18% of colorectal cancers, with a mean age of 54.4 years and a sex ratio of 4, with the preferential location at the right colon and rectum,

The average diagnosis delay was 5.6 months with extremes ranging from 2 to 12 months. The circumstances of discovery were dominated by rectal bleeding, weight loss and abdominal pain. The average tumor size was 5.23 cm. We noticed that the majority of the subjects (65% of the cases) showed an advanced stage at diagnosis (stage III and IV of the TNM classification) and 50% metastatic forms

All patients were operable, with a rate of 75% resectability.

**Conclusion:** Adenocarcinoma mucous colloid is not only a clinical entity and distinct pathological, but also a separate genetic entity, enabling us to individualize therapeutic features and prognosis.

# ملخص

**العنوان:** السرطان المستقيمي القولوني الغرواني

**الكاتب:** طارق بهالي

**المقرر:** الأستاذ عبد القادر إهريشيو

**كلمات البحث:** السرطان المستقيمي القولوني - الغرواني - العلاج - التطور

**تعريف:** غدية الغروانية المخاطية هي نوع فرعي نسيجي لسرطانات الغدد القولون والمستقيم، التي يحددها إفراز المخاط خارج الخلية أكثر من 50% من الحقل المجهري.

وأفاد باحثون، أن معظم غدد المخاطية الغروانية عادة ما تلحق الشباب وفي مراحل متقدمة وغالبا في القولون الأيمن والمستقيم الصحيح العلوي.

يتم تشخيص سرطان المخاطي الغروي، بنسبة عالية من غزو العقد الليمفاوية والانبثاث البعيد، الأمر الذي يحد من إمكانيات الاستئصال وبالتالي فقر التكهّن.

ومع ذلك، فإن خطر الانبثاث والتكرار الإقليمي والجهوي هو أعلى في سرطان المستقيم.

**المواد والطرق:** قد أجريت الدراسة لدينا في مصلحة جراحة الأحشاء 2 بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط.

وكان الهدف من أبحاثنا دراسة وتشخيص سرطان الغدد المخاطية للقولون والمستقيم.

درسنا بأثر رجعي 20 مريضا [16 رجلا و 4 نساء] مصابين بسرطان المخاطي الغروبيبين يناير 2004 ويونيو 2015.

**النتائج:** كان معدل المدة الفاصلة بين المرض و التشخيص هي 5.6 أشهر مع النقيضين تتراوح من 2 إلى 12 شهرا. سيطر علامات سريرية توحى غدية للمخاطية الغروانية: نزيف المستقيم، وفقدان الوزن وألم في البطن.

الورم لديه ميل للقولون الأيمن.

كان متوسط حجم الورم 5.23 سم، مع مجموعة 3،5-9 سم. لاحظنا أن معظم المرضى (65% من الحالات) تقدم مراحل متقدمة عند التشخيص (المرحلة الثالثة والرابعة من تصنيف TNM)، وكان 50% الانبثاث عن بعد عند التشخيص.

وكان جميع المرضى قابلون للجراحة، وذلك بنسبة 75% من الاستئصال.

اختتام غدية القولون والمستقيم المخاطية ليست مجرد كيان سريري و مرضي، ولكن أيضا كيان منفصل وراثي، مما يمكننا من تفريد ميزات علاجية وتشخيصية

---

# ***BIBLIOGRAPHIE***

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] **Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P et al:** Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010:134-46.
- [2] **Symonds DA, Vickery and al:** Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 1976; 37 (4): 1891-1900.
- [3] **W Lee D, W Han SH, Lee Y, Rhee JY, Bae JM et al:** Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Chemotherapy British Journal of Cancer*. 2013; 108: 1978–1984.
- [4] **De Guillebon E, Frouin E et Tougeron D:** Cancer colique avec instabilité des microsatellites: faut-il traiter et avec quelle chimiothérapie traiter en adjuvant? *Hépto-Gastro &Oncologie Digestive*, 2015; 22(2): 103-111.
- [5] **Hynstrom, John R, HU, Chung-Yuan, XING, Yan et al:** Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, *Annals of surgical oncology*. 2012; 19: 2814-2821.
- [6] **Gaudier E et Hoebler C:** Rôles physiologiques des mucines dans la barrière colique. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2006; 30 (8): 965-974.
- [7] **Parham D:** ColloidCarcinoma. *Annals of surgery*, 1923; 77: 90–105.
- [8] **Porchet N et Aubert JP :** Les gènes MUC. *Medecine/Sciences*, 2004; 20: 569-74.
- [9] **Byrd JC et Bresalier RS:** Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2004; 23(1-2): 77-99.
- [10] **Buisine MP, Desreumaux P, Leteurtre E, Copin MC et al:** Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's disease. *Gut*.2001; 49: 544-51.
- [11] **Agrawal B, Gendler SJ et Longenecker BM:** The biological role of mucins in cellular interactions and immune regulation: prospects for cancer immunotherapy. *Molecular medicine today*, 1998; 4(9): 397-403.
- [12] **Fung Peter YS et Longenecker BM:** Specific immunosuppressive activity of epiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine mammary adenocarcinoma (TA3-HA). *Cancer research*, 1991; 51(4): 1170-1176.
- [13] **El Housse, Ajbara, Amsaguine et al :** Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 2015; 7(2): 95-99.
- [14] **Zhang KE, Baeckström Dan, Brevinge Hans et al:** Secreted MUC1 mucins lacking their cytoplasmic part and carrying sialyl-Lewis a and x epitopes from a tumor cell line and sera of colon carcinoma patients can inhibit HL-60 leukocyte adhesion to E-selectin-expressing endothelial cells. *Journal of cellular biochemistry*, 1996; 60(4): 538-549.
- [15] **Kim JA, Dayton, MA, Aldrich W et al:** Modulation of CD4 cell cytokine production by colon cancer-associated mucin. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 1999; 48(9): 525-532.
- [16] **Kühnel W :** Atlas de poche d'histologie-3ème édition. éd. *Flammarion Médecine-Sciences*, 2003.

- [17] **Zrihan-Licht Sheila, Baruch Amos, Elroy-Stein Orna et al:** Tyrosine phosphorylation of the MUC1 breast cancer membrane proteins cytokine receptor-like molecules. *FEBS letters*, 1994; 356(1): 130-136.
- [18] **Hollingsworth MA and Swanson BJ:** Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nature Reviews Cancer*, 2004; 4(1): 45-60.
- [19] **WesselingJelle, Van Der Valk, Sylvia W, Vos, Hans L et al:** Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components. *The Journal of cell biology*, 1995; 129(1): 255-265.
- [20] **WesselingJelle, Van Der Valk, Sylvia W andHilkensJ:** A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucine pisialin/MUC1. *Molecular Biology of the Cell*, 1996; 7(4): 565-577.
- [21] **Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM et al:** The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. *Cancer research*, 1996; 56(8): 4244-4249.
- [22] **Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT et al:** Mucinous carcinoma-just another colon cancer? *Diseases of the colon & rectum*, 1993; 36(1): 49-54.
- [23] **Nozoe, Tadahiro, Anai, Hideaki, Nasu, Shinji et al:** Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Journal of surgical oncology*, 2000; 75(2): 103-107.
- [24] **Wu, Cheng-Shyong, Tung, Shui-Yi, Chen, Pang-Chi et al:** Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 1996; 11(1): 77-81.
- [25] **Lee Won-Suk, Chun Ho-Kyung, Lee Woo Yong et al:** Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. *The American Journal of Surgery*, 2007; 194(3): 294-298.
- [26] **Minsky MD, Bruce D:** Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 1987; 60: 3103-3112.
- [27] **Zhang, Baeckström, Dan, Brevinge, Hans et al:** Comparison of sialyl-Lewis a-carrying CD43 and MUC1 mucins secreted from a colon carcinoma cell line for E-selectin binding and inhibition of leukocyte adhesion. *Tumor biology*, 1997; 18(3): 175-187.
- [28] **Spicer AP, Rowse GJ, Lidner TK et al:** Delayed mammary tumor progression in Muc-1 null mice. *Journal of Biological Chemistry*, 1995; 270(50): 30093-30101.
- [29] **Nakamori Ota, David M, Cleary, Karen R et al:** MUC1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinoma. *Gastroenterology-baltimore then philadelphia*, 1994; 106: 353-353.
- [30] **Baldus SE, Mönig SP, Huxel S et al:** MUC1 and nuclear  $\beta$ -catenin are coexpressed at the invasion front of colorectal carcinomas and are both correlated with tumor prognosis. *Clinical cancer research*, 2004; 10(8): 2790-2796.
- [31] **Jang Kee Taek, Chae, Seoung Wan, Sohn, Jin Hee et al:** Coexpression of MUC1 with p53 or MUC2 correlates with lymph node metastasis in colorectal carcinomas. *Journal of Korean medical science*, 2002; 17(1), p. 29.
- [32] **Velcich, Anna, Yang, Wancai, Heyer, Joerg et al:** Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin Muc2. *Science*, 2002; 295(5560): 1726-1729.

- [33] **Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK et al:** Liver colonization by human colon cancer cells is reduced by antisense inhibition of MUC2 mucin synthesis. *Gastroenterology*, 1999; 116(2): 363-371.
- [34] **Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M:** Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*, 2000 ; 47: 589-94.
- [35] **Roujeau J, Chellou N :** Anatomie pathologie spéciale : 2<sup>ème</sup> édition.
- [36] **Amy E Noffsinger, Gramt, Stemmermann N:** Gastrointestinal pathology: second edition Cecilia M. pp: 909-1068
- [37] **Edge SB, & Compton CC:** The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, 2010;17(6):1471-1474.
- [38] **Byrd, David R, Compton, Carolyn C, Fritz, AG et al:** AJCC cancer staging manual. New York: Springer, 2010. pp 143-64.
- [39] **Umpleby HC, Ranson D.L. Williamson RC:** Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma: *Br. J. Surg.* 1985; 72: 715-718.
- [40] **Phil E, Nairn RC, Hughes ESR:** Mucinous colorectal carcinoma: immunopathology and prognosis. *Pathology*, 1980; 12: 439-447.
- [41] **Sasaki K, Tsutsui T, Akiyama M:** A study on mucinous colorectal carcinoma. *J. Gastroenterologic. surg.* 1989; 22: 814-818.
- [42] **Okuno M, Ikehara T, Nagayama M:** Mucinous colorectal carcinoma: Clinical pathology and prognosis. *Annal Surg.* 1988; 54: 681-685.
- [43] **Takashi Okuyama, Masatoshi Oya and Masahiko Yamaguchi:** Budding as a useful prognostic marker in colorectal mucinous Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2002; 32: 412-416
- [44] **Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T et al:** Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 1993; 166(3):257-61.
- [45] **Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G:** Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *J. Surg. Oncol.* 2000; 73:70-74.
- [46] **Dajani YF, Izayid DA, Malatjalian, Kamal MF:** Colorectal cancer in Jordan and Nova Scotia: a comparative epidemiologic and histopathologic study *Cancer*, 1987; 46:420-426.
- [47] **Beckman EN:** A potentially brighter prognosis for colon carcinoma in the third and fourth decades *Cancer*. 1984;54: 1478-1481.
- [48] **Kabouri K:** Cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas, Thèse de médecine de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat N° 80 année 2000.
- [49] **Odone V, Chang L:** The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. *Cancer*, 1982; 49: 1716-1720.
- [50] **Angel C, Pratt C, Parham D:** Carcinoembryonic antigen and carbohydrate 19-9 antigen as markers for colorectal carcinoma in children and adolescents. *Cancer*, 1992; 69: 1487-1491
- [51] **Du W, Mah JT, Lee J, Sankila R, Sankaranarayanan R, Chia KS:** Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Rectum*, 2004; 47(1): 78-85.

- [52] **TakanoriGoi, Shinsuke Obata, Takeshi Inoue and al:** Clinicopathological study of the colorectal mucinous carcinomas. *Int. Surg*, 2006; 91: 352-357.
- [53] **Papadopoulos Vn, Michalopoulos A. and al:** Prognosis significance of mucinous component in colorectal Carcinoma. *Tech. Coloproctol*, 2004; 8: S123-S125.
- [54] **Hamilton S.** Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1985; 89: 398-407.
- [55] **Adell R, Marcote E, Segarra MA, Pellicer V, Gamón R, Bayón AM, Canales M, Torner A:** Is mucinous colorectal adenocarcinoma a distinct entity? *Gastroenterol Hepatol*. 2002, 25(9): 534-40.
- [56] **Laurent-Puig P, Agostini J, Maley K :** Oncogénèse colorectale. *Bulletin du Cancer*, 2010; 97(11): 1311-21.
- [57] **Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Radvany H :** Carcinogénèse colorectale : Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux, *J. Chir.* 2007,144, N°2 : 2007. Elsevier Masson.
- [58] **Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P :** L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon, Immuno-analyse et biologie spécialisée.2006; 21: 211–222.
- [59] **Baba Y, Noshok K, Shima K, Goessling W, Chan AT, Ng K, and Ogino S:** Overexpression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, independent of CpG island methylator phenotype. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2010; 19(3): 822-831.
- [60] **PARAF F :** Comment et quand rechercher une instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux en 2008 ? *Ann. Pathol*, 2007;27 : 433-8.
- [61] **Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S:** Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med*, 2003; 349(3): 247-57.
- [62] **De Guillebon, É, Frouin, É, Tougeron, D:** Cancer colique avec instabilité des microsatellites: faut-il traiter et avec quelle chimiothérapie traiter en adjuvant? *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2015; 22(2): 103-111.
- [63] **VilarE, Gruber S Betal:** Microsatellites instability in colorectal cancer - the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 2010; 7(3): 153-62.
- [64] **Jones PA, Baylin SB:** The fundamental role of epigenetic events in cancer, *Nat. Rev. Genet*. 2002; 3: 415-428.
- [65] **Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG:** CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999; 96:8681-8686.
- [66] **Wollfe AP, Matzke MA:** Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 1999; 286: 481-6.
- [67] **Bird A:** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes. Dev.*, 2002; 16 : 6-21.
- [68] **Deltour S, Chopin V and Leprince D :** Modifications épigénétiques et cancer. *M/S : médecine sciences*, 2005; 21(4): 405-411.
- [69] **Villar-Garea A, Esteller M:** DNA demethylating agents and chromatin-remodelling drugs: which, how and why. *Curr. Drug. Metab*, 2003; 4: 11-31.

- [70] **Claus R, Lübbert M:** Epigenetic target in hematopietic malignancies. *Oncogene*, 2003;22: 6489-96.
- [71] **Gius D, Cui H, Bradbury CM et al:** Distinct effects on gene expression of chemical and genetic manipulation of the cancer epigenome revealed by a multimodality approach. *Cancer Cell*, 2004; 6: 361-71.
- [72] **Sanjay Kakar, SaimeAksoy, Lawrence J, Burgat Thomas C:** Mucinous carcinoma of the colon: correlation of loss mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Medern Pathology*, 2004; 17: 696-700.
- [73] **Hanski C and al:** Is mucinous carcinoma of the colorectum a distinct genetic entity? *Br. J. Cancer*, 1995; 72: 1350-1356.
- [74] **Zhang H, Evertsson, Sun XF:** Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Inter. J. Oncol.*, 1999; 14: 1057-1061.
- [75] **Messerini L, Vitelli F, DeVitis LR, Mori S:** Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinicopathological variables. *J. Pathol.*, 1997; 382-384.
- [76] **Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X. et al:** Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *jama*, 2005; 293: 1986-94.
- [77] **Chang SC, Lin JK, Yang SH, Wang HS, Li AF et al:** Relationship between genetic alterations and prognosis in sporadic colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 1721-55.
- [78] **Satoshi Ikeda, Yosuke Shimizu, Masahiko Fujimori, YasuyoIshizaki et al:** Immunohistochemical and Mutational Analyses of  $\beta$ -catenin, Ki-ras, and p53 in Two Subtypes of Colorectal Mucinous Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2003; 9:5660-5665.
- [79] **Tozawa E, Ajioka Y, Watanabe H, Nishikura K. et al:** Mucin expression, p53 overexpression, and pérítumorale lymphocytic infiltration of advanced colorectal carcinoma with mucus component: Is mucinous carcinoma a distinct histological entity? *Pathology-Rescerch and Practice*, 2007; 203:567-574.
- [80] **Hanski C, Bornhoeft G, Shimoda T, Hanski ML, Lane DP et al:** Expression of p53 protein in invasive colorectal carcinomas of different histologic types, *Cancer (Phila.)*, 1992; 70:2772-2777.
- [81] **Yaron Niv MD:** Mucin and Colorectal Cancer, *IMAJ*, 2000; 2:775-777.
- [82] **Campo E, Miquel O, Palacin R, Romero A. and al:** Loss of heterozygosity of p53 gene and p53 protein expression in human colorectal carcinomas. *Cancer Res*, 1991; 51: 4436-4442.
- [83] **Chiang Jy-Ming, YehChien-Yuh, Changchien Chung, Rong et al:** Mucinous adenocarcinoma showing different clinicopathological and molecular characteristics in relation to different colorectal cancer subgroups, *International journal of colorectal disease* 2010; 25(8): 941-947.
- [84] **Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Validire P:** Association of Kras mutation with differentiation and tumor formation pathways in colorectal carcinoma. *Int. J. Cancer*, 1991; 49:220-223.
- [85] **Zelig M.P, Choi P.M:** Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*, 1994; 35: 950-954.

- [86] **Howe G, Aronson K.J, 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.
- [87] **Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M et al:** « Meat, fish, and colorectal cancer risk. The european prospective investigation into cancer and nutrition ». *J. Natl. Cancer inst.*, 2005; 15: 906-16.
- [88] **Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Le Bail B et al:** La dégénérescence colloïde influence-t-elle la survie des cancers du rectum traités par radiothérapie ? *Ann. Pathol.*, 2004; 24: 125-126.
- [89] **Eun Young KO, Hyun Kwon HA, Young Kim AH, Kwon HA Yoon, Chang Sick Yoo et al:** CT Differentiation of Mucinous and Nonmucinous Colorectal Carcinoma. *AJR*, 2007; 188: 785–791.
- [90] **Martling AL, Holm T, Rutqvist LE et al:** Effect of a surgical training program on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm colorectal cancer study group, Basingstoke bowel cancer research project. *Lancet*, 2000; 356(9224): 93–6.
- [91] **Shin US, Yu CS, Kim JH et al:** Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann. Surg. Oncol.*, 2011; 18(8): 2232–9.
- [92] **Purdie CA, Piris J:** Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology*, 2000; 36: 121–126.
- [93] **Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP et al:** American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*, 2000; 88: 1739–1757.
- [94] **Hildebrandh U, Feiffel G:** « Preoperative staging of rectal cancer by intra-rectal ultrasound. *Dis Colon Rectum*, 1985; 28 :42 - 46.
- [95] **Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ et al:** « A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer US women » *J. Natl. Cancer Ins.*, 1994; 2: 192 -9.
- [96] **Numata, Masakatsu, Shoozawa, Manabu, Watanabe et al:** The clinicopathological features of colorectal mucinous adenocarcinoma and a therapeutic strategy for the disease. *World J. Surg. Oncol.*, 2012; 10, p.109.
- [97] **Goéré D, Elias D, Pocard M et al:** Actualités dans le traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Hépto-Gastro &Oncologie Digestive*, 2008; 14(2): 38-44.
- [98] **Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH et al:** The mesorectum in rectal cancer surgery? the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery*, 1982; 69 (10): 613-616.
- [99] **Heald RJ et Ryall RDH:** Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*, 1986; 327 (8496): 1479-1482.
- [100] **Macfarlane JK, Ryall RDH et Heald RJ et al:** Mesorectal excision for rectal cancer. *The lancet*, 1993; 341(8843): 457-460.
- [101] **Heald RJ, Moran, Brendan J, RYALL, Roger DH et al:** Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of Surgery*, 1998; (133): 894-898.
- [102] **Karanjia ND, Corder AP, Bearn P et al:** Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *British Journal of Surgery*, 1994; 81(8): 1224-1226.

- [103] **Cecil, Thomas D, Sexton, Rosemary, Moran, Brendan J et al:** Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 2004; (47) 7: 1145-1150.
- [104] **Lasser P :** Débats actuels sur le cancer rectal : *Gastroenterol Clin. Biol.* 2002; 26: B78-B85.
- [105] **Sahraoui S, Acharki A, Tawfiq N, Juhadi H, Bouras N et al:** Cancers rectocoliques chez le sujet de moins de 40 ans : *Cancer/Radiother* 2000 ; 4: 428-32.
- [106] **Kakar S, Deng G, Smyrk T.C, Cun L, Sahai V, Kim Y.S.et al:** Loss of heterozygosity, aberrant methylation, BRAF mutation and KRAS mutation in colorectal signet ring cell carcinoma. *Mod. Pathol.*, 2012; 7: 1040-7.
- [107] **Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B et al:** Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann. Surg. Oncol*, 2008; 15(5): 1429-39.
- [108] **Langner C, Harbaum L, Pollheimer M.J, Kornprat P, Lindtner RA et al:** Mucinous differentiation in colorectal cancer--indicator of poor prognosis? *Histopathology*, 2012; 60(7): 1060-72.
- [109] **Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ, Smyrk TC et al:** Mucinous carcinoma of the colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod. Pathol*, 2004; 17(6): 696-700.
- [110] **Sundblad AS, Paz RA:** Mucinous carcinoma of the colon and rectum and their relation to Polyps. *Cancer*, 1982; 50: 2504-2509.
- [111] **Secco G.B, Fardelli R, Campora E:** Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of the colon and rectum. *Oncology*, 1994; 51:30-34.
- [112] **Giovannucci E, Colditz G.A, Stampfer M.J et al:** « Physical activity, obesity, and risk for colon cancer adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control*, 1996; 7: 253–263.
- [113] **Lièvre A, Laurent-Puig P:** « Mécanismes de la cancérogenèse colorectale, acquisitions récentes, *La Revue du Praticien*.2004; 54: 143–150.
- [114] **HugenNiek, Van De Velde, Cornelis J, Bosch, Steven L et al:** Modern Treatment of Rectal Cancer Closes the Gap Between Common Adenocarcinoma and Mucinous Carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2015; 1-8.
- [115] **Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA:** Colorectal carcinoma: evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. *J. Surg. Oncol*, 1982; 21: 143-148.
- [116] **Sugarbaker PH:** Mucinous colorectal carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 2001; 77: 282-283.
- [117] **Cho M, Dahiya R, Choi R, Siddiki B et al:** Mucins secreted by cell lines derived from colorectal mucinous carcinoma and adénocarcinome. *Eur. J. Can*, 1997; 33: 931-941.
- [118] **Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein Kranenbarg E, Steup WH et al:** Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1998; 24: 528-535.
- [119] **Connelly JH, Robey-Cafferty SS, Cleary KR:** Mucinous carcinomas of the colon and rectum: an analysis of 62 stage B and C lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1991; 115: 1022–1025.
- [120] **Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari, Ahlem Lahmer et al :** *La Tunisie Médicale*, 2010 ; 88 (1): 12–17.

- [121] **Xie L, Villeneuve PJ, Shaw A:** Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada. *Int. J. Oncol.*, 2009; 34: 1109–1115.
- [122] **Du W, Mah JT, Lee J, Sankila R, Sankaranarayanan R, Chia KS et al:** Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum*, 2004; 47:78–85.
- [123] **Van Gijn W1, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H et al:** Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12(6): 575-82.
- [124] **Shin US, Yu CS, Kim JH et al:** Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann. Surg. Oncol.*, 2011; 18: 2232–2239.
- [125] **Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D et al:** Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2005; 16: 1305–1310.
- [126] **Song GA, Deng G, Bell I, Kakar S, Sleisenger MH et al:** Mucinous carcinomas of the colorectum have distinct molecular genetic characteristics. *Int. J. Oncol.*, 2005; 26: 745–750.
- [127] **Ogino S, Brahmandam M, Cantor M, Clark JW, Ryan DP et al:** Distinct molecular features of colorectal carcinoma with signet ring cell component and colorectal carcinoma with mucinous component. *Mod.Pathol.*,2006; 19: 59–68.
- [128] **Tanaka H, Deng G, Matsuzaki K, Kakar S, Kim GE et al :** BRAF mutation, CpG island methylator phenotype and microsatellite instability occur more frequently and concordantly in mucinous than non-mucinous colorectal cancer. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 2765–2771.
- [129] **Bazan V, Migliavacca M, Zanna I, Tubiolo C, Grassi N et al:** Specific codon 13 K ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 Kras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann. Oncol.*2002; 13:1438–1446.
- [130] **Zhang H, Evertsson S, Sun X :**Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Int. J. Oncol.*, 1999; 14: 1057–1061.
- [131] **Sarli L, Bottarelli L, Azzoni C, Di Cola G, Barilli AL et al:** Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008; 15: 1429–1439.
- [132] **Magrini R, Bhonde MR, Hanski ML, Notter M, Scherübl H et al:** Cellular effects of CPT-11 on colon carcinoma cells: dependence on p53 and hMLH1 status. *Int. J. Cancer*, 2002; 101: 23–31.
- [133] **Arnold CN, Goel A, Boland CR:** Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int. J. Cancer.*, 2003; 106: 66–73.
- [134] **Warusavitarne J, Schnitzler M:** The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis*, 2007; 22: 739–748.
- [135] **Braun MS, Richman SD, Quirke P, Daly C, Adlard JW et al:** Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J ClinOncol.* 2008; 26: 2690–2698.
- [136] **Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, Andre N, Arnold D et al:** Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated

with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int. J. Colorectal Dis*, 2008; 23: 1033–1039.

- [137] **Popat S, Hubner R, Houlston RS**: Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 609–618.
- [138] **Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB et al**: The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 2007; 12: 38–50.
- [139] **Glasgow SC, Yu J, Carvalho LP, Shannon WD, Fleshman JW et al**: Unfavourable expression of pharmacologic markers in mucinous colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2005; 92: 259–264.
- [140] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/anapath.pdf>. Anatomiepathologique. Dernière consultation le 06/07/15 à 22h00.
- [141] **Taliano RJ, Le golvan M and Resnick MB**: Immunohistochemistry of colorectal carcinoma: current practice and evolving applications. *Human pathology*, 2013; 44(2): 151-163.
- [142] **Park SY, Lee HS, G. Choe, J.H. Chung, W.H. Kim**: Clinicopathological characteristics, microsatellite instability, and expression of mucin core proteins and p53 in colorectal mucinous adenocarcinomas in relation to location *Virchows Arch*, 449 (2006), pp. 40-47.
- [143] **Ajioka Y, Allison LJ, Jass JR**: Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J. Clin. Pathol*, 1996; 49: 560-564.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .

## السرطان المستقيمي القولوني الغرواني

(تجربة مطحة جراحة الأحشاء II بالمستشفى العسكري

الدراسي محمد الخامس)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد: طارق بقالبي

المزاد في: 30 يونيو 1986 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان المستقيمي القولوني - الغرواني - العلاج - التطور

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عزيز زنطار  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: عبد القادر إهريشيو  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: عبد المنعم أيت علي  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: رحال مسروري  
أستاذ في الجراحة العامة  
السيد: حسن الصديق  
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي  
السيد: محمد أقبلي  
أستاذ في التشريح الدقيق