



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2018

THESE N° 35

**LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL
METASTATIQUE : EXPERIENCE DU CENTRE
D'ONCOLOGIE HEMATOLOGIE CHU MOHAMMED VI
MARRAKECH**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/04/2018

PAR

Mr. Ouassim MANSOURY

Né le 10 Octobre 1991 à Tinghir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

Cancer colorectal, Métastatique, Prise en charge, chimiothérapie

JURY

M.	A.LOUZI Professeur de chirurgie générale	PRESIDENT
Mme.	R.BELBARAKA Professeur agrégé d'oncologie	RAPPORTEUR
Mme.	M.KHOUCHANI Professeur agrégé de radiothérapie	
M.	A.FAKHRI Professeur agrégé d'anatomie pathologique	JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِمُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LALYA Issam	Radiothérapie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire
HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique		

DEDICACES



Au Bon Dieu

Le tout puissant, le très miséricordieux

Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin,

Je vous dois ce que je suis devenue,

Soumission, louanges et remerciements,

Pour votre clémence et miséricorde.

À MES CHERS PARENTS : Nacer Mansoury et Malika Sadikaoui

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MES CHERS ET ADORABLES FRÈRE ET SŒUR : Faiza et Jaouad

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon cher petit neveu Mohamed Reda

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur.

A mon grand-père Lahcen sadikaoui et ma grand-mère kaltoume chamsaoui et tous mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses, à mes chers cousins et cousines

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A la mémoire de mon grand-père Mohamed Mansouri et ma grand-mère Fatima chamsaoui

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

À MES AMIS DE TOUJOURS : ADIL, MOHAMED, BADIAA, MERIEM

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A TOUS mes amis et collègues de la FMPM : Mohsaine Naime, Ghita khalfi ,Boujemaa razouq, Noura falahi , Hassan ouaya, Mustapha ghazoui, Yassine saouab, rihame makhouad , abidine lkbir, Nahid maher, youness aabdi , ikram zaanik, yassine meghraoui , hajar mouflih, Firdaous mohtarim ...

Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour votre amitié et vos encouragements. Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.

A tous mes amis de l'association de communication éducative ; hassan mohach , Omar ouhra , yassine jaber, mohamed allali, driss boutaaymou, Mohamed amgran...

A TOUS MES ENSEIGNANTS :

Depuis ceux qui m'ont appris à écrire mon nom, en signe de vive gratitude et reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse

Pr. ABDELOUAHED LOUZI

Professeur de l'enseignement supérieur en chirurgie générale

CHU Mohammed VI Marrakech

Il nous a chaleureusement accueilli dans son service. Nous sommes très touchés par ses qualités professionnelles et humaines. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissant de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements

À notre maître et rapporteur de thèse : Pr. Rhizlane Belbaraka

*Professeur agrégé et chef du service d'oncologie médical au centre d'oncologie
hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech*

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Vous m'avez fait le grand honneur de me confier ce travail et d'accepter de le diriger en consacrant de votre temps précieux pour le parfaire.

Ce travail est le fruit de vos efforts. Soyez-en remercié du fond du cœur et recevez, cher maître, mes sincères sentiments de reconnaissance, de respect et de profonde sympathie. Merci pour tout ce que vous avez fait. Merci d'avoir été si patient avec moi et de m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.

À notre maître et juge de thèse

Pr. MOUNA KHOUCHANI

Professeur agrégée de Radiothérapie

CHU MOHAMMED VI de Marrakech

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Pr. Anass Fakhri

Professeur agrégé en anatomie pathologique

CHU Mohammed VI Marrakech

Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.

Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.

A Docteur I. ESSAADI chef du service d'oncologie de l'Hôpital militaire

Merci pour tout ce que vous avez fait. Merci d'avoir été si patient avec moi et de m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.

A Docteur Salma ouarzazi résidente au service d'Oncologie au CHU Mohammed VI Marrakech

A tout le personnel du service d'oncologie au CHU Mohammed VI Marrakech

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations:

ACE: Antigène carcino-embryonnaire

ACS: American Cancer society

ADK: Adénocarcinome

ADP : Adénopathie

AEG : Altération de l'état général

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASA: Society of Anesthesiology

CA : Chimiothérapie adjuvante

CA 19-9 : Antigène carbohydate 19-9

CCR : Cancer colorectal

CCRM : Cancer colorectal métastatique

CM : chimiothérapie métastatique

CNA : chimiothérapie néo-adjuvante

EER : Echographie endorectale

HNPCC : Cancer colorectal sans polypose héréditaire

HPM : Hépatomégalie

HTA : hypertension artérielle

IRM : imagerie par résonance magnétique

IARC : Agence internationale pour la recherche sur le cancer

LDH: Lactate déshydrogénase

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NFS : numération formule sanguine

PAL : polypose adénomateuse familiale

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

RCH : recto-colite hémorragique

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RxT : Radiothérapie

SPM : Splénomégalie

TR : Toucher rectal

TNM : Tumor Nodes Metastasis

TEP : Tomographie par émission de positons

TP: Taux de Prothrombine

TCK: Temps de céphaline kaolin

TDM : Tomodensitométrie

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

PLAN

INTRODUCTION	1
Matériels et Méthodes	4
I. Type, période et lieu d'étude :	5
II. Population étudiée :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. Sources des données :	6
IV. Les variables étudiées :	6
RESULTATS	7
I. Données épidémiologiques :	8
1. Age :	8
2. Le sexe :	9
3. Origine géographique :	10
ii. Antécédents:	10
III. Clinique :	11
1. Délai entre le début des symptômes et la 1ère consultation :	11
2. Signes fonctionnels :	12
3. Examen clinique :	13
IV. Examens para-cliniques :	14
1. Bilan à visé diagnostique :	14
2. Bilan radiologique d'extension :	18
3. Bilan biologique :	20
V. Traitement :	22
1. Les Moyens	22
2. Les protocoles :	24
3. Complications :	25
4. Stratégie thérapeutique :	25
VI. L'évolution :	26
1. La réponse thérapeutique	26
2. La survie	26
DISCUSSION	28

I. Epidémiologie des cancers colorectaux métastatiques :	29
1. La fréquence :	29
2. Sex-ratio :	32
3. L'Age :	33
4. Distribution géographique :	37
5. Facteurs de risque	39
II. Aspects cliniques des cancers colorectaux métastatiques :	40
1. Délai entre la 1ère consultation et les signes cliniques :	40
2. Les signes cliniques :	41
III. Coloscopie/Rectosigmoidoscopie :	45
IV. Anatomopathologie :	48
1. Aspect macroscopique :	48
2. Aspect microscopique :	49
V. Explorations pré thérapeutiques des cancers colorectaux métastatiques	55
VI. Traitement :	58
1. Traitement de la tumeur primitive :	59
2. Traitement des métastases :	60
VII. Surveillance post-thérapeutique:	76
1. En situation curative :	76
2. En situation palliative :	76
VIII. L'évolution et les facteurs pronostiques :	77
1. La réponse thérapeutique :	77
2. La survie	79
3. Les facteurs pronostiques :	80
IX. Dépistage et prévention :	81
1. Dépistage :	81
2. La prévention :	83
CONCLUSION	85
RESUME	87
ANNEXES	93
BIBLIOGRAPHIE	107

INTRODUCTION

Introduction :

Le cancer colorectal constitue un véritable problème de santé publique dans le monde entier, il représente 9.7 % de l'ensemble des cancers, et occupe la troisième place en terme de fréquence après celui du poumon et du sein, et le quatrième rang en terme de mortalité après les cancers pulmonaires, hépatiques et gastriques [1].

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment retrouvé chez les hommes (746 000 cas, 10,0% du total) et le second chez les femmes (614 000 cas, 9,2% du total) dans le monde. Près de 55% des cas surviennent dans les pays développés [2].

A l'échelle nationale, et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca(registre représentatif de la population marocaine), le cancer colorectal représentait 6,7% des cas de cancers enregistrés entre 2008 et 2012 et occupe le troisième rang des cancers après le cancer du poumon et celui du sein[3].

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas (synchrones dans 25 % des cas). Malgré le progrès des thérapeutiques médicales (la chimiothérapie et les thérapies ciblées), seules la résection ou la destruction des lésions secondaires restent un traitement potentiellement curatif [4].

Le foie est le site métastatique électif du cancer colorectal : 15 à 25 % des patients ont déjà des métastases hépatiques lors du diagnostic du cancer du côlon et 20 % en auront secondairement [5].

Le traitement du cancer colorectal (CCR) a connu un progrès considérable et son pronostic s'est nettement amélioré ces dernières années dans les pays développés, mais il reste néanmoins sombre dans notre pays à cause du retard diagnostique ; d'où l'intérêt d'instaurer une politique de dépistage afin d'améliorer cette situation.

Les objectifs de ce travail sont :

- Rapporter l'expérience du centre d'oncologie hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, en matière de prise en charge des CCRM et de la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

- Essayer de dresser le profil épidémiologique de cette entité pathologique.

Matériels et Méthodes

I. Type, période et lieu d'étude :

Notre étude est rétrospective, concernent 44 patients suivis et traités au centre d'oncologie et d'hématologie du CHU Mohammed VI à Marrakech durant la période entre Janvier 2015 et Décembre 2015.

II. Population étudiée :

1. Critères d'inclusion :

-Critère histologique : tous les cas de cancers colorectaux métastatiques histologiquement prouvés

-Siège primitif de la tumeur : tous les cancers situés au niveau du colon et/ou rectum.

-Métastases constatées de manière synchrone ou métachrone.

2. Critères d'exclusion :

Sont exclus :

-Les cancers colorectaux non métastatiques

-les dossiers incomplets

III. Sources des données :

-Les registres des consultations et de l'hôpital de jour de service d'oncologie.

-Les dossiers cliniques des malades comportant l'observation clinique, les examens para cliniques, les comptes rendus d'anatomie-pathologique, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi des patients.

IV. Les variables étudiées :

Les données recueillies ont été rapportées sur une fiche d'exploitation préétablie (annexe N°1)

Les données ont été saisies et traitées par le logiciel Excel 2010, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologique, clinique et para clinique des patients porteur du CCRM

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Age :

-L'âge moyen de nos malades est de 54.45 ans avec des extrêmes d'âge de 30 et 76 ans.

-La proportion d'âge inférieur à 40 ans est de 18.2%.

-La tranche d'âge de 51 à 60 ans est la plus touchée et représente 34.1%.

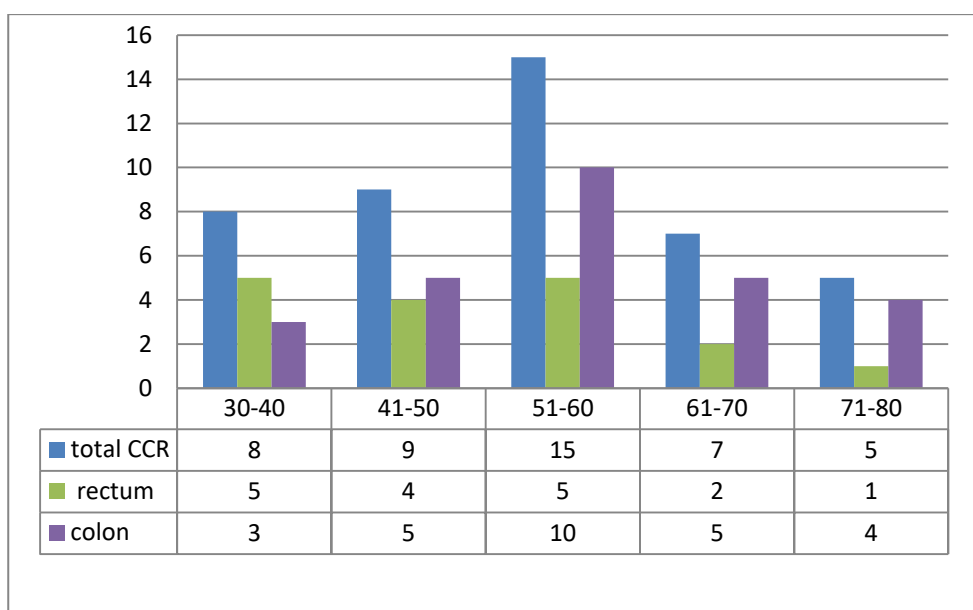


FIGURE 1 : Répartition des malades selon l'âge 1.

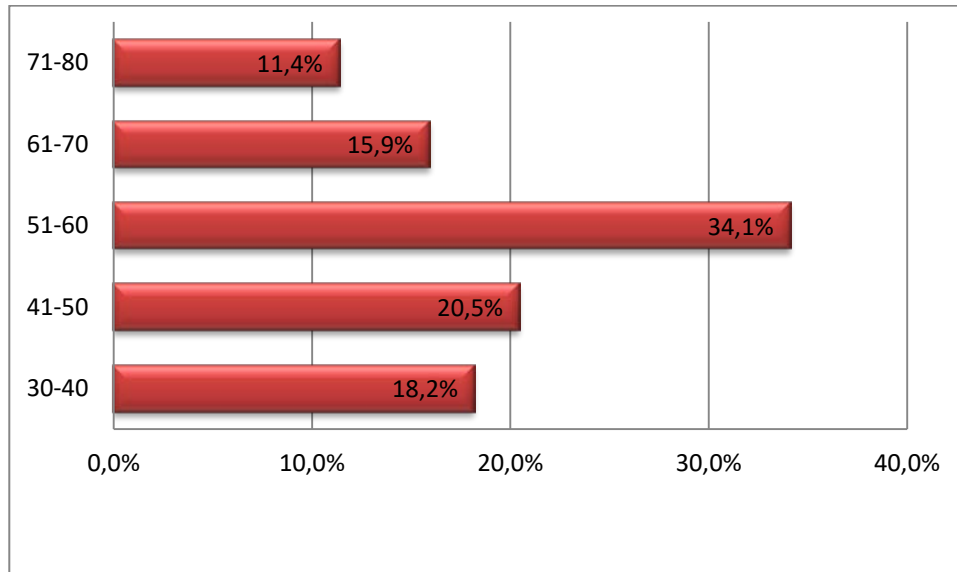


Figure 2 : Répartition des malades selon l'âge 2.

2. Le sexe :

On note une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 1.31 (Soit 25 Femmes pour 19 hommes).

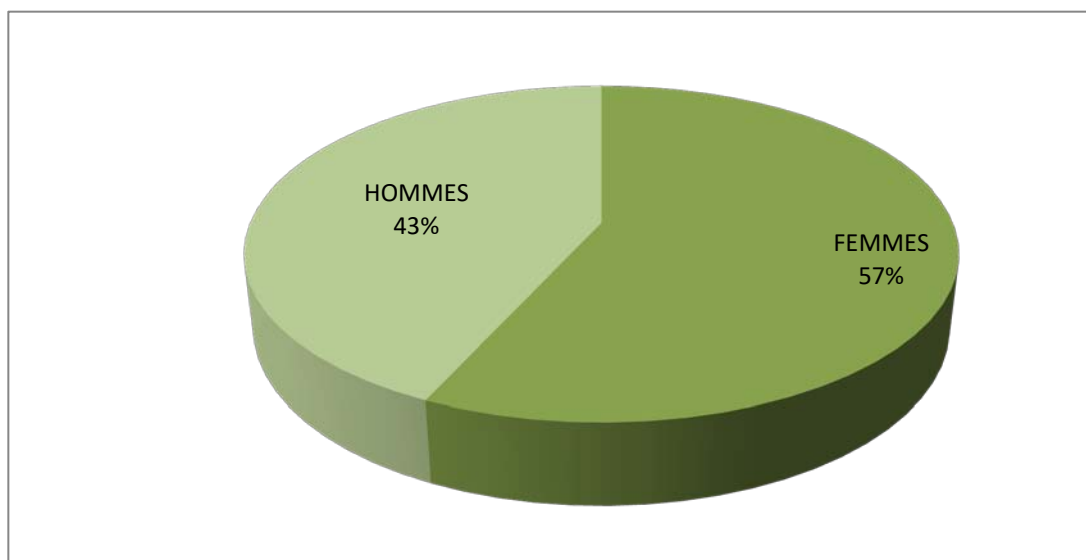


FIGURE 3: Répartition des malades selon le sexe.

3. Origine géographique :

-24 de nos malades sont d'origine urbaine soit 55 %

-20 de nos malades sont d'origine rurale soit 45 %

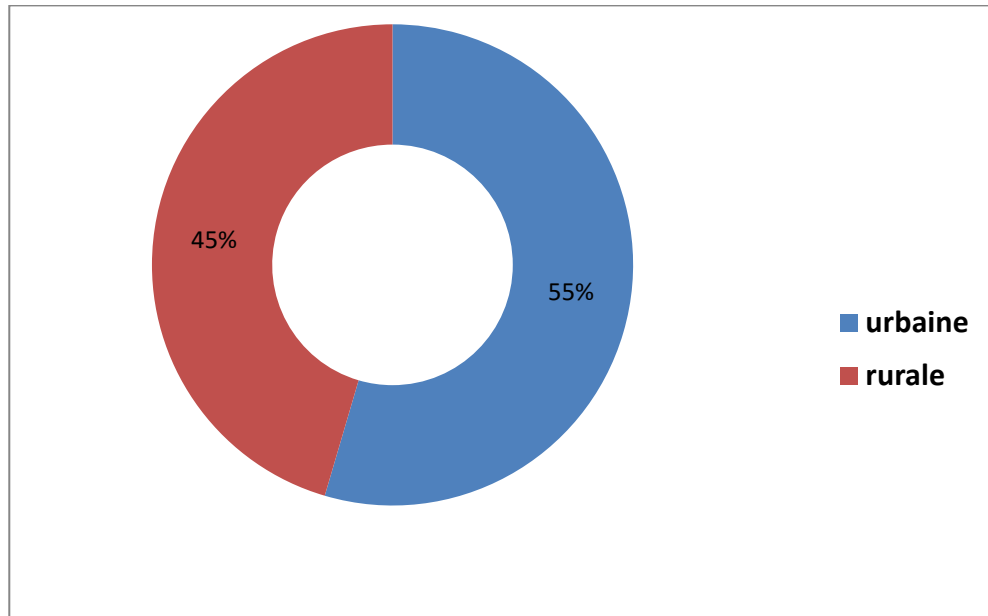


Figure 4 : Répartition des malades selon l'origine géographique.

II. ANTECEDENTS:

Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant :

Tableau I : Répartition selon les antécédents des patients

ATCDs pathologiques	effectifs	pourcentage
ATCDs personnels :		
✓ Cholécystectomie	5	11.36%
✓ Cancer de l'ovaire	2	4.54%
✓ Cancer de sein	1	2.27%
✓ CCR	0	
✓ Polypose	0	
✓ Rectorragie	0	
✓ MICI	0	
✓ Hémorroïdes	0	
✓ Cancer de l'utérus	0	
Comorbidités :		
✓ Diabète	8	18%
✓ HTA	4	9%
✓ Cardiopathies	1	2.27%
✓ Dysthyroïdies	1	2.27%
✓ Asthme	1	2.27%
ATCDs familiaux :		
✓ PAF	0	
✓ CCR	5	11.36%
✓ Autres cancers	5	11.36%
Toxiques :		
✓ Tabac	7	16%
✓ Alcool	3	6.81%
Sans antécédents particuliers	17	38.63%

III. Clinique :

1. Délai entre le début des symptômes et la 1ère consultation :

-Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte du cancer est variable

-Dans notre série, nous avons constaté que seulement 17 malades ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois alors que le délai diagnostique chez la majorité de nos patients était inférieur ou égale à 6 mois.

-Le délai moyen était de 8.5 mois (avec un maximum de 48 mois et un minimum de 1 mois).

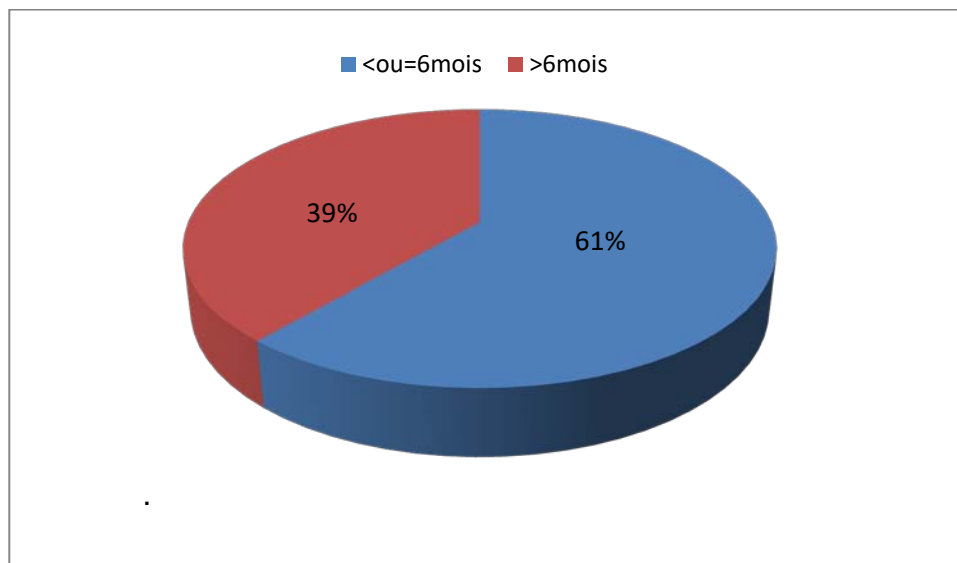


FIGURE 5 : délai entre le début des symptômes et la première consultation

2. Signes fonctionnels :

Les signes cliniques étaient dominés par l'altération de l'état général, les rectorragies et les douleurs abdominales chroniques retrouvés respectivement dans 57.7 %, 51.11% et 55.55 % des cas. Les différents signes cliniques notés dans cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous

Tableau II : Les signes fonctionnels

Signes révélateurs	Effectif	Pourcentage
Altération de l'état général	26	57.77%
Douleurs abdominale :		
➤ Chroniques	25	55.55 %
➤ aigues	0	0 %
Troubles du transit :		
➤ constipation	13	28.88%
➤ diarrhées Glairo-sanglante	6	13.33%
➤ alternance Diarrhée/constipation	5	11.11%
Rectorragies	23	51.11%
Syndrome rectal	10	22.22%
Syndrome occlusif	9	20%
Pâleur	8	17.77%
Mélena	4	8.88%
Nausées/vomissements	3	6.66%
Signes urinaires	1	2.22%
Pas de données	1	2.22%

3. Examen clinique :

L'examen était normal ou pauvre dans la majorité des cas. Les données retrouvées sont schématisées dans la figure N°6 :

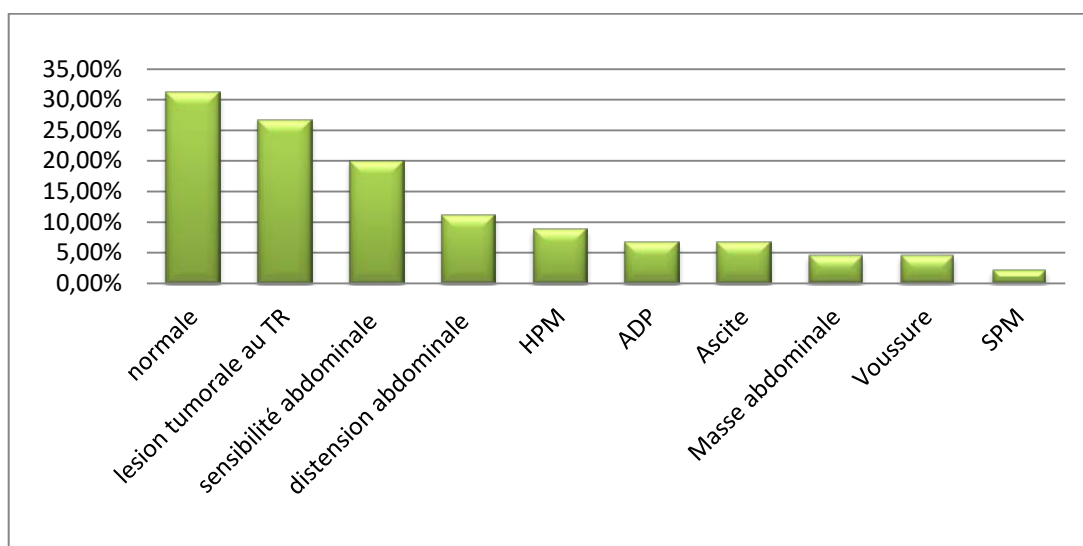


FIGURE 6 : les signes physiques

IV. Examens para-cliniques :

Notre bilan para clinique a comporté :

-Un bilan endoscopique et morphologique à visée diagnostique.

-Un bilan d'extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne, Radiographie thoracique, échographie abdominale et autres selon les données de l'examen clinique.

-un bilan biologique pré chimiothérapie

1. Bilan à visée diagnostique :

-la recto-coloscopie complète constitue l'élément principal du diagnostic positif. Elle a été réalisée chez 32 malades, et a permis :

✚ de visualiser la lésion, préciser sa localisation son aspect macroscopique et d'effectuer multiples biopsies pour étude anatomopathologique.

-les données endoscopiques manquaient dans 4 dossiers, alors que le diagnostic a été effectué à posteriori après étude anatomopathologique de la pièce opératoire chez 8 malades

✓ Topographie :

Dans notre série, la localisation de la tumeur primitive était colique dans 32 cas soit 73% et rectale dans 12 cas soit 27%,

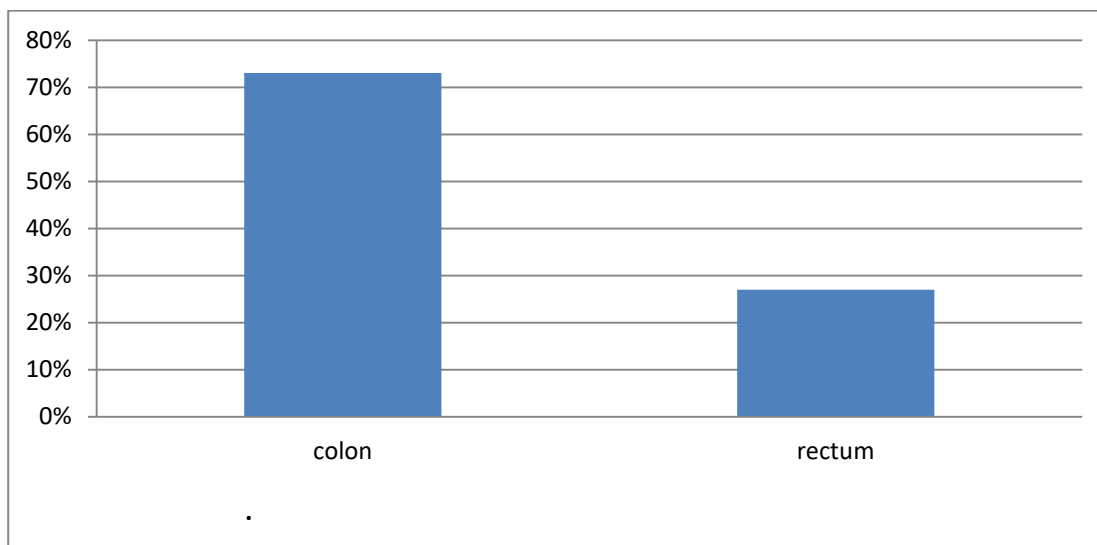


FIGURE 7 : Répartition selon la localisation

Pour la localisation rectale, la tumeur primitive siégeait au niveau du bas rectum dans 5 cas, au niveau du haut rectum dans 3 cas et de moyen rectum dans 4 cas.

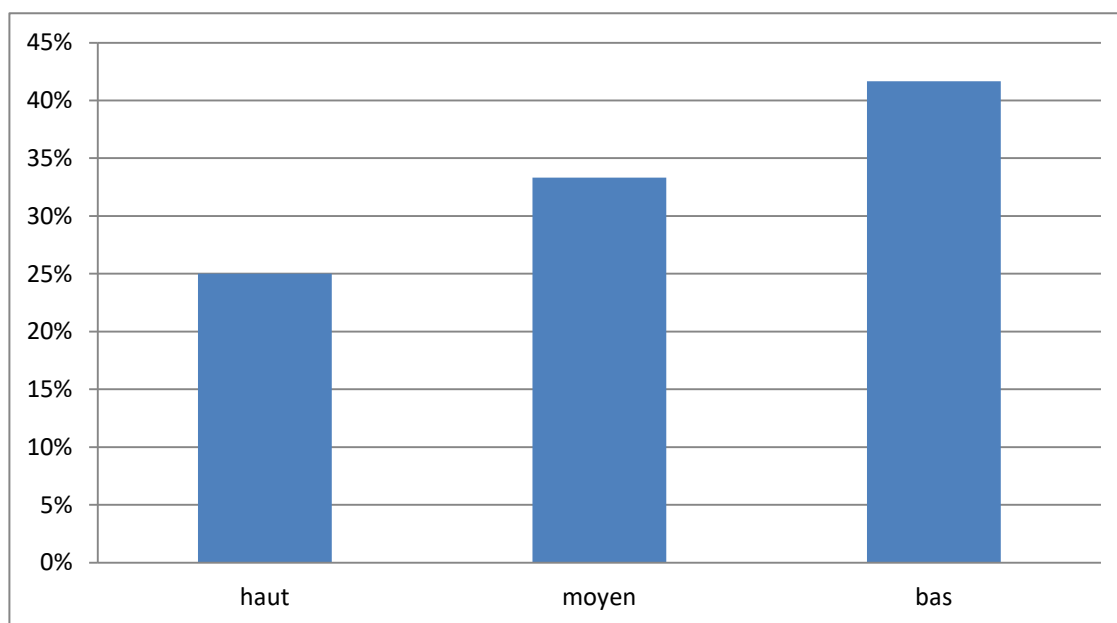


FIGURE 8 : Répartition des tumeurs rectales.

Pour la localisation colique, la tumeur primitive était au niveau du sigmoïde chez 10 patients, au niveau du colon droit chez 9 patients, au niveau de la charnière

recto-sigmoïdienne(CRS) chez 7 patients, au niveau du colon gauche chez 4 patients, et au niveau du transverse chez 2 patients.

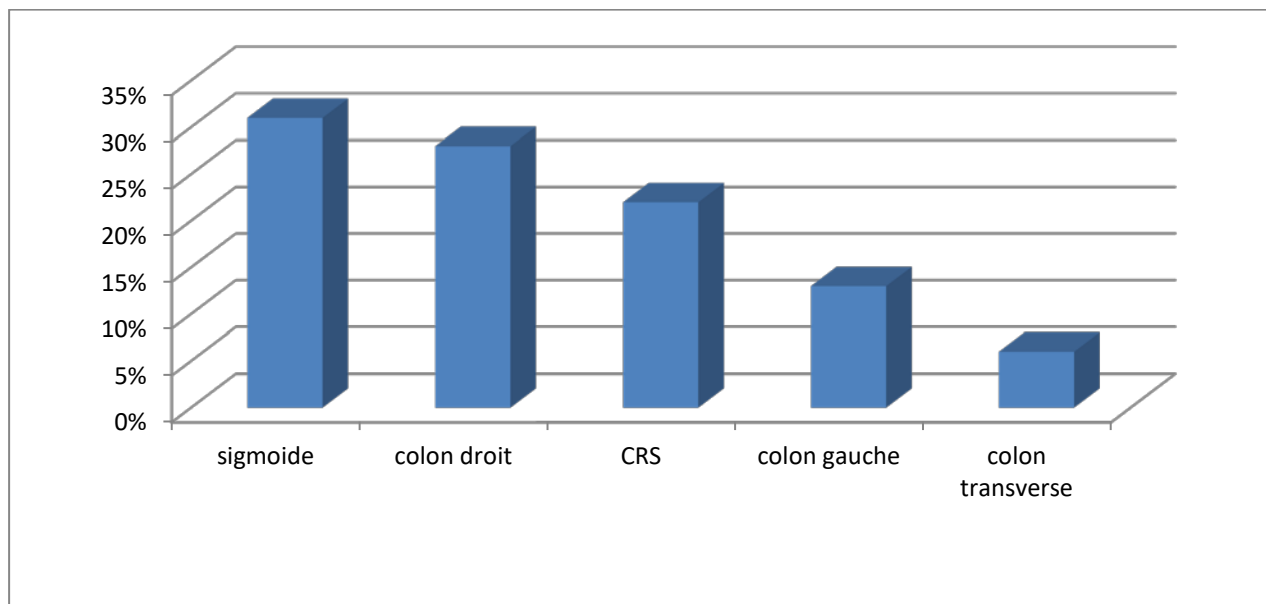


FIGURE 9 : répartition des tumeurs coliques

✓ **Aspect macroscopique :**

Tableau III : l'aspect macroscopique des tumeurs

Aspects macroscopiques	Nombre de cas/32 malades bénéficiant de l'endoscopie	Pourcentage
Ulcéro-bourgeonnant	15	46.87%
Sténosant :	12	37.5%
✓ Franchissable	4	12.5%
✓ Infranchissable	8	25%
Infiltrant	4	12.5%
Non précisé	10	31.25%

✓ **Etude anatomopathologique :**

Elle a été pratiquée sur des biopsies per endoscopiques ou sur des pièces opératoires.

La confirmation histologique d'adénocarcinome a été obtenue chez les 44 malades étudiés.

Tableau IV : Répartition des tumeurs selon le type histologique

Type histologique	Nombre de cas
ADK lieberkuhnien :	38
✓ Bien différencié	4
✓ Moyennement différencié	30
✓ Peu différencié	3
✓ Indifférencié	1
ADK à cellule en bague à châton	2
ADK colloïde muqueux (mucineux)	4
Total	44

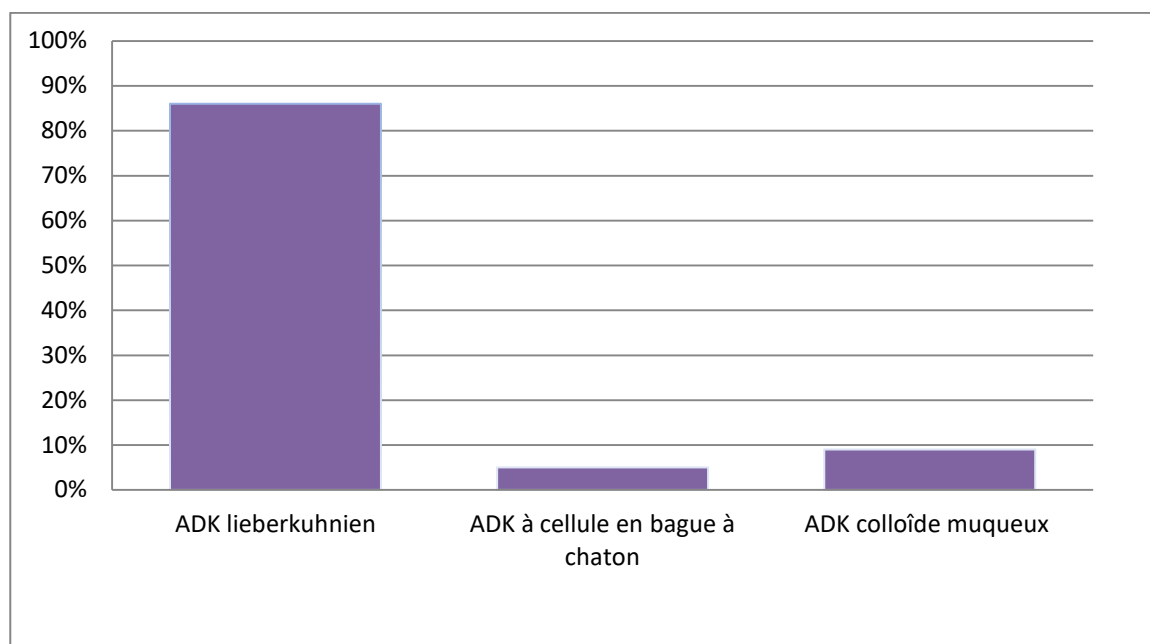


FIGURE 10 : les types histologiques.

2. Bilan radiologique d'extension :

-L'imagerie était réalisée systématiquement chez tous les malades ayant un CCRM métastatique, soit dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance, soit dans le cadre du suivi évolutif au cours d'un bilan pré ou post thérapeutique

-Les examens radiologiques réalisés étaient comme suit :

-Une radiographie du thorax réalisée chez tous les

-Une échographie abdominale chez 23 malades soit 52.27 %.

-Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) systématiquement indiquée chez tous les malades de notre série.

-Une tomodensitométrie cérébrale chez 5 malades soit 11.36%

-Une imagerie par résonance magnétique chez 5 malades soit 11.36 %

✓ **Les résultats :**

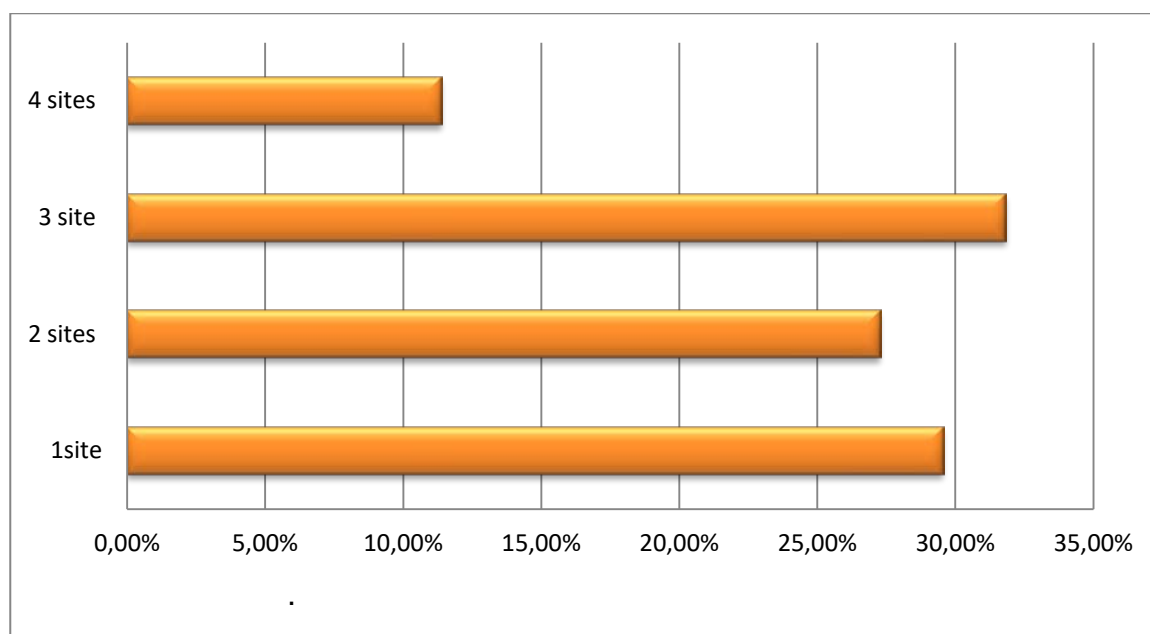


FIGURE 11 : Nombre de sites metastatiques

Tableau V : Répartition selon le siège des métastases

Siège de métastases	Nombre de cas	Pourcentage
Hépatique :	28	63.6%
✓ <3	9	20.4%
✓ 3 à 5	7	15.9%
✓ >5	5	11.3%
✓ Non précisé	7	15.9%
Pulmonaire	26	59%
Ganglionnaire	18	40.9%
Envahissement de la graisse pérectale ou péricolique	17	38.6%
Péritonéal	9	20.45%
Osseux	6	13.6%
Cérébral	2	4.54%
Rénal	1	2.27%
Splénique	1	2.27%
Pancréatique	1	2.27%

✓ **Classification TNM :**

La classification TNM définit chaque tumeur selon 3 paramètres correspondant aux 3 lettres de l'acronyme :

- T ou Tumor: correspond au niveau d'infiltration pariétale de la tumeur primitive;
- N ou Node: définit le statut ganglionnaire;
- M ou Métastases: renseigne sur l'existence ou pas de métastases à distance

Symbole c (cTNM) : correspond à la classification clinique pré thérapeutique, résultat de l'imagerie de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et des autres examens complémentaires.

Symbole p (pTNM) : correspond à la classification histologique post-opératoire

La classification cTNM est la plus utilisée, elle a été réalisée chez 36 patients

Le paramètre T :

Le stade T3 est le plus fréquent avec 68.18 % des cas.

Tableau VI : niveau d'infiltration pariétale de la tumeur primitive

Stade	Effectif	Pourcentage
T1	1	2.27%
T2	1	2.27%
T3	30	68.18%
T4	12	27.28%
Total	44	100%

Le paramètre N :

Tableau VII : le statut ganglionnaire

Stade	Effectif	Pourcentage
N0	16	36.36%
N1	7	15.9%
N2	12	27.27%
Nx	9	20.45%
Total	44	

3. Bilan biologique :

✓ **NFS :**

Une NFS a été réalisée chez tous les patients :

-retrouvée normale chez 34 malades avec un pourcentage de 77 %.

-Une anémie a été découverte chez 10 patients représentant 23 % des cas.

✓ **Bilan hépatique :**

Une augmentation du taux des PAL, de GGT et une hypertransaminasémie sont les perturbations les plus observées.

Tableau VIII : répartition des patients selon le résultat du bilan hépatique

Bilan hépatique	Effectif	Pourcentage
Bilan hépatique correct	35	79.54%
Bilan hépatique perturbé	9	20.45%
Total	44	100%

✓ **Taux d'ACE (Antigène carcino-embryonnaire) :**

Ce paramètre a été étudié chez tous les malades ; il était positif chez 34 cas avec un pourcentage de 77.27 %.

Tableau IX : répartition des patients selon le Taux d'ACE

Taux d'ACE	Fréquence	Pourcentage
Elevé (>5 µg/L)	34	77.27%
Normal (<5 µg/L)	10	22.73%
Total	44	100%

✓ **Taux de CA 19-9 (Antigène carbohydrate 19-9) :**

Ce paramètre a été étudié chez 37 malades, il était élevé chez 14 patients avec un pourcentage de 37.83 %.

Tableau X : répartition des patients selon le Taux de CA19-9

Taux DE CA19-9	Fréquence	Pourcentage
Normal (<35UI/ml)	23	62.17 %
Elevé (>35UI/ml)	14	37.17 %
Total	37	100%

V. Traitement :

1. Les Moyens

1.1. Chirurgie :

1.1.1. Chirurgie de la tumeur primitive :

-En fonction du siège de la tumeur primitive et de son extirpabilité, le traitement chirurgical était radical ou palliatif.

-Parmi les 44 patients, une intervention chirurgicale a été réalisée chez 34 patients ce qui représente un taux d'opérabilité de 77.27 %

Tableau XI : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité

Taux d'opérabilité	Nombre	Pourcentage
Malades opérables	34	77.27%
Malades inopérables	10	22.73%
Total	44	100%

Parmi les 34 patients opérés, 28 ont été réséqués ce qui représente un taux de résécabilité de 82.35 %.

Tableau XII : Répartition des malades selon le taux de résécabilité

Taux de résécabilité	Nombre	Pourcentage
Tumeurs reséquées	28	82.35%
Colon	20	58.82%
Rectum	5	14.70%
CRS	3	8.83%
Tumeurs non reséquées	6	17.65%
Total	34	100%

Plusieurs types de résection (Tableau 13) ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur, sa taille et son évolutivité.

Tableau XIII : les types de résection réalisée

Technique	Nombre	Pourcentage
Hémi-colectomie droite	7	25%
Colectomie transverse	1	3.57%
Hémi-colectomie gauche	4	14.28%
Sigmoïdectomie	5	17.85%
Colectomie totale	3	10.71%
Résection recto-sigmoïdienne	3	10.71%
Résection antérieur	2	7.14%
Amputation abdomino-périnéale	3	10.71%
Total	28	100%

Les tumeurs non réséquées ont bénéficié d'une colostomie de décharge

1.1.2. Chirurgie des métastases :

Dans notre série, deux patients avec des métastases hépatiques ont été d'emblée résécable (1 cas de cancer colique et 1 cas de cancer recto-sigmoïdien) ils ont bénéficié d'une hépatectomie segmentaire pour métastases synchrones.

Alors que le reste des patients a été classés jamais résécable, et le traitement chirurgical de leurs métastases n'a pas été fait.

1.2. Chimiothérapie :

Tous les patients de notre série ont bénéficié de chimiothérapie sauf un malade vu son contexte infectieux clinique et biologique,

Il s'agit soit d'une :

 Chimiothérapie première précédant la chirurgie

✚ Chimiothérapie adjuvante après chirurgie curative

✚ Chimiothérapie palliative

1.3. Radiothérapie :

8 patients atteints du cancer rectal ont bénéficié d'une radiothérapie soit dans le cadre d'une RCC (radio-chimiothérapie concomitante) sur la tumeur primitive ou radiothérapie décompressive en cas de métastases osseuses compressives.

2. Les protocoles :

Tableau XIV : Les protocoles de chimiothérapie (annexe 2)

Traitement	Patients		Cycles		
	Effectif	Taux	Moyenne	min	max
Chimiothérapie néo adjuvante =FOLFOX	1	2.27%	3	3	3
Chimiothérapie adjuvante :	6	13.63%			
✓ FOLFOX	3	6.81%	7.33	4	10
✓ XELOX	3	6.82%	8	8	8
Chimiothérapie 1ère ligne métastatique	43	97.72%			
✓ XELOX Bevacizumab	19	43.18%	5.78	2	11
✓ FOLFOX Bevacizumab	8	18.18%	9.25	4	15
✓ FOLFIRI Bevacizumab	9	20.46%	6.88	1	12
✓ XELIRI Bevacizumab	4	9.09%	6.25	1	12
✓ FOLFIRI	1	2.27%	6	6	6
✓ XELODA (XELOX)	1	2.27%	9	9	9
✓ FOLFOX	1	2.27%	10	10	10
Chimiothérapie > ou = à 2ème ligne métastatique	17	38.63%			
✓ FOLFIRI Bevacizumab	6	13.63%	3.16	1	6
✓ XELOX Bevacizumab	5	11.36%	5.8	1	16
✓ XELIRI Bevacizumab	4	9.10%	4.25	2	6
✓ FOLFIRI	1	2.27%	7	7	7
✓ Irinotécan	1	2.27%	3	3	3

3. Complications :

18 patients ont présenté des complications au cours du traitement par chimiothérapie.

Ces complications sont en fonction de chaque protocole :

Tableau XV : les complications en fonction de chaque protocole

Complications	Xelox- Bévacizumab	Folfox- Bévacizumab	Folfiri- Bévacizumab	Xeliri- Bévacizumab
Neutropénie	2 cas	1 cas	2 cas	
Nausées/vomissements	3 cas		2 cas	
Diarrhées	1 cas		1 cas	1 cas
Neuropathie périphérique	2 cas			
Stomatite	1 cas	1 cas	1 cas	
Réaction allergique	1 cas			
Thrombopénie		1 cas		

4. Stratégie thérapeutique :

Tableau XVI : Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique

Stratégie	Effectif	Pourcentage
Chirurgie + chimiothérapie métastatique	15	34%
Chimiothérapie métastatique exclusive	15	34%
RCC+ chirurgie+ chimiothérapie métastatique	3	7%
RxT(ou RCC) + chirurgie + CA +CM	2	5%
Chirurgie + CA + CM	4	9%
RxT+chirurgie + CM	3	7%
CNA + chirurgie + CM	1	2%
Aucun traitement	1	2%
Total	44	100%

VI. L'évolution :

1. La réponse thérapeutique

Tous les malades ont été suivis en consultation. La surveillance a reposé sur l'examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, et un bilan biologique comprenant le dosage des marqueurs tumoraux.

Tableau XVII : Répartition des patients selon la réponse thérapeutique

Réponse thérapeutique	effectif	Pourcentage
Progression	25	57%
Régression	10	23%
Stabilité	9	20%
Total	44	100%

2. La survie

8 patients dans notre étude sont décédés alors que 29 ont été perdus de vue. L'évaluation de ce paramètre n'a pu être effectué que chez les malades que nous a avons surveillé jusqu'à leur dernier rendez-vous de consultation ou après leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.

La survie globale médiane des patients était de 24.35 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 9 à 80 mois.

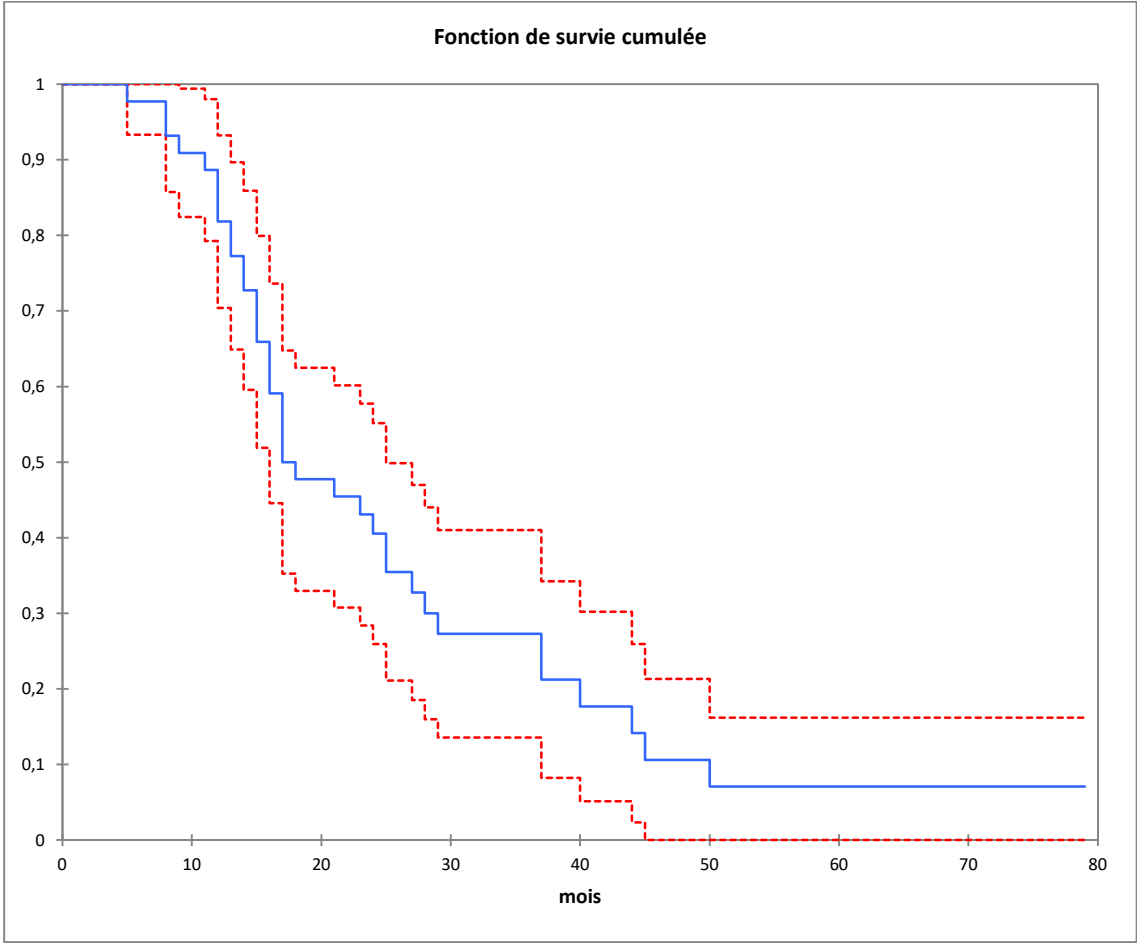


FIGURE 12 : estimation de la survie des patients

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES :

1. La fréquence :

Au niveau mondial, les cancers du côlon et du rectum représentaient environ 1,4 million de nouveaux cas en 2012 (9,7% du total mondial) (figure n°13), en terme d'incidence, le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes (746 000 cas, 10,0% du total) et le deuxième chez les femmes (614 000 cas, 9,2% du total). Dans le monde près de 55% des cas surviennent dans des régions les plus développées[1].

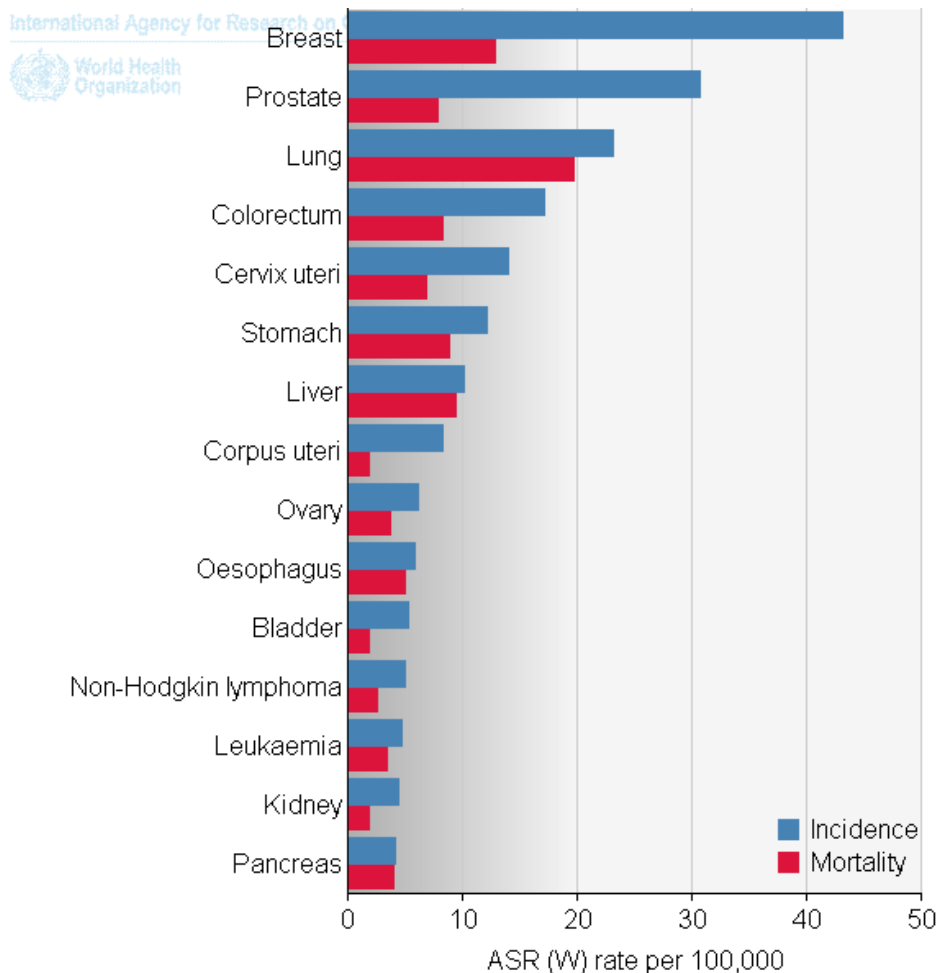


FIGURE 13 : Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers dans le monde en 2012

En France, le cancer colorectal est le troisième cancer de l'homme, après ceux de la prostate et du poumon. Il représente 11,2 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers masculins. Chez la femme, ce cancer est le deuxième plus fréquent après le cancer du sein (11,3 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins)[6].

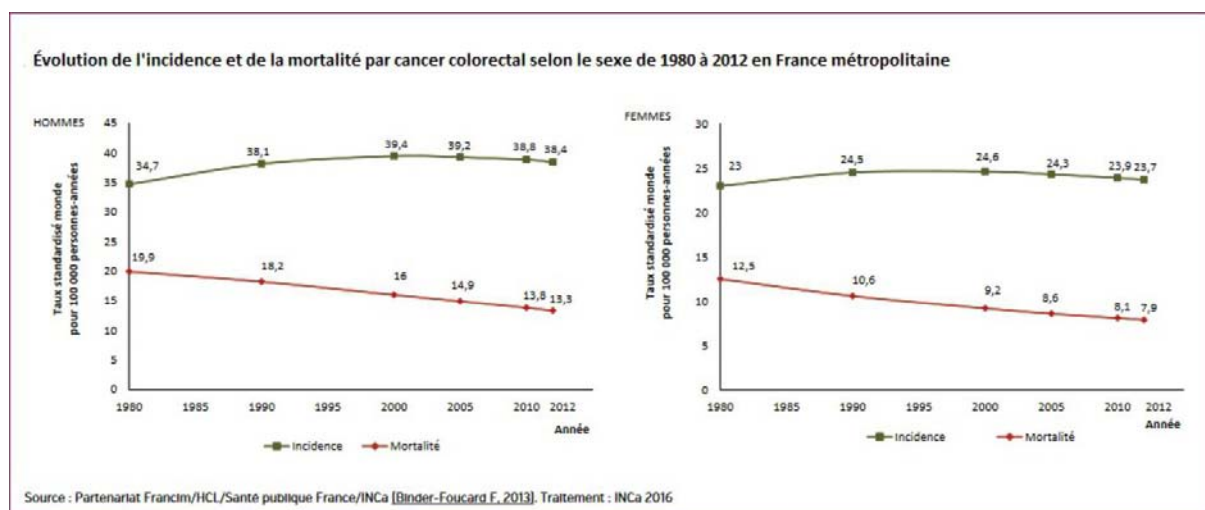


FIGURE 14 : l'incidence et la mortalité du cancer colorectal en France

En Europe, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent (447 000 nouveaux cas), et il représente la deuxième cause de décès par cancer (215 000 décès)[7].

Selon les dernières données de l'American Cancer society (ACS), le CCR est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme, avec environ 135 430 nouveaux cas et 50 260 décès estimés en 2017[8].

Au Canada, plus de la moitié des cas de cancers nouvellement diagnostiqués sont des cancers du poumon, des cancers colorectaux, des cancers de la prostate et des cancers du sein. Le CCR se situe au deuxième rang chez l'homme et au troisième chez la femme[9].

A l'échelle nationale et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer colorectal représente 6,7% des cas de cancer enregistrés entre 2008 et 2012 et occupe le troisième rang des cancers après ceux du poumon et du sein[3].

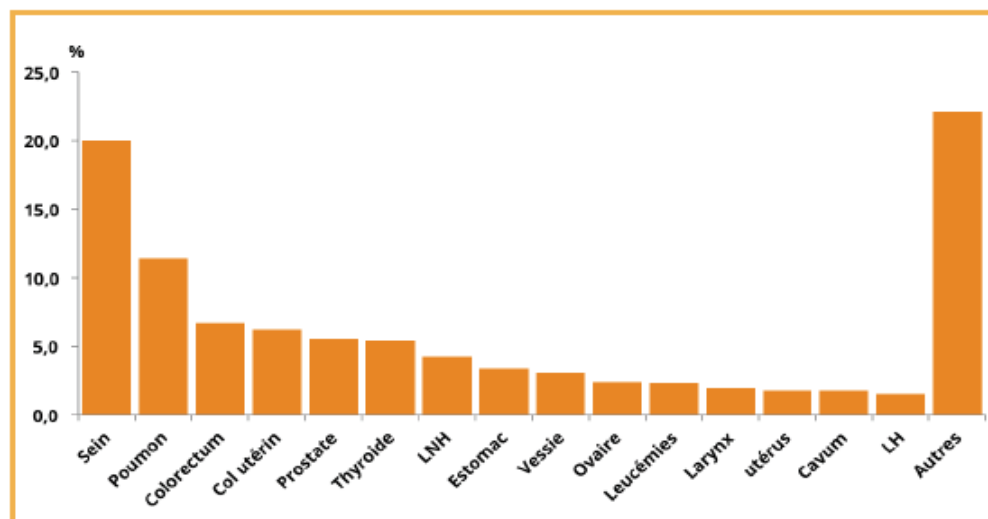


FIGURE 15 : Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondu [3]

Selon le registre de rabat de (2006–2008), le cancer colique représente le premier cancer digestif (28% des cancers digestifs)[25].

Dans une étude rétrospective étalée sur une période de 10 ans s'étendant de Janvier 2006 à Décembre 2015 qui concernait des malades hospitalisés au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, le CCR a représenté 42,21% de la totalité des cas de cancers digestifs hospitalisés tandis que le CCR métastatique (CCRM) a représenté 20,82% des CCR et 8,79% de tous les cas des cancers digestifs hospitalisés[10].

D'après une étude descriptive intitulée « les aspects épidémiologiques des cancers au CHU HASSAN II de Fès » réalisée au sein du service d'anatomie pathologique pendant une période s'étalant du 1er Octobre 2003 au 30 Juin 2004 , les cancers colorectaux occupaient la

deuxième place des cancers digestifs après les cancers gastriques avec une fréquence de 29,6% et représentant 4,7% de l'ensemble des cancers. La série comportait 17 cas de cancers colorectaux dont 9 cas (52,9%) au niveau du colon[11].

2. Sex-ratio :

Selon l'agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC), une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.21 au niveau mondial est notée, de même pour les pays les plus et les moins développés une légère prédominance masculine a été retrouvée dans les deux cas avec un sex-ratio respectivement de 1.18 et de 1.25[1].

En France, le cancer colorectal a connu une grande hausse en terme d'incidence avec une nette prédominance masculine faisant un sexe ratio de 1,22[12]. Une autre étude poussée réalisée dans le Nord-Est de la France indique que, pour le cancer colorectal, le nombre estimé de cas incident est pour les femmes en augmentation moyenne de 31% tous les dix ans et pour les hommes en augmentation moyenne de 65%. Ces résultats concordent avec d'autres travaux, menés en Europe et dans le monde[13].

Les taux d'incidence du cancer colorectal sont environ de 30% plus élevés chez les hommes que chez les femmes, alors que les taux de mortalité sont d'environ 40% plus élevé. Cette disparité n'est entièrement comprises, mais elle est expliquée en partie par l'exposition aux facteurs de risque (paquet Fumer) et aux hormones sexuelles, ainsi que des interactions complexes entre ces influences[14].

Les différentes études marocaines rapportent une légère prédominance masculine.[15]

Selon l'étude réalisée au sein du service de chirurgie C de l'hôpital Avicenne de Rabat, une prédominance masculine a été retrouvée avec un sex-ratio =1,66[16].

L'étude épidémiologique effectuée au sein de service des urgences chirurgicales viscérales du CHU ibn Rochd a retrouvé une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,14[17].

Dans notre étude, on note une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 1.31 (soit 25 femmes pour 19 hommes). Ceci concorde avec une étude épidémiologique effectuée au sein du centre d'oncologie Hassan II d'Oujda qui a retrouvé une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 1.27[18].

3. L'Age :

Le cancer colorectal est rare avant 45 ans[19], Il devient ensuite fréquent et son incidence augmente avec l'âge. Les données permettent de définir, comme sujets à risque moyen, les individus de plus de 50 ans des 2 sexes. La proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans chez les hommes et chez les femmes. L'âge moyen du diagnostic est de 69,5 pour les hommes et de 72,8 ans pour les femmes. L'incidence est identique pour les 2 sexes jusqu'à 60 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes. Le ratio d'incidence entre les deux sexes augmente régulièrement entre 55 ans et 75 ans, passant de 1,0 à 1,7, puis il diminue ensuite[20].

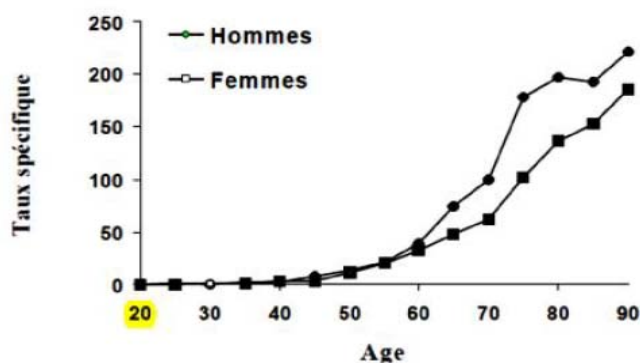


FIGURE 16 : incidence selon l'âge du diagnostic

En France, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome colorectal se situe autour de la septième décennie. Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimé était de 32 257 malades dont 11 332 (31,2%) survenaient chez des malades âgés de 65 à 74 ans et 15 427 (42,5%) chez des malades âgés de 75 ans et plus[21].

D'après les données des registres des tumeurs digestives en France, la proportion de cancers colorectaux survenant chez les sujets de 75 ans et plus est passée de 38,4% pour la période 1976-1979 à 45,2% pour la période 1992-1995. Compte tenu de l'évolution démographique attendue au cours des prochaines années avec un vieillissement de la population, cette proportion va encore augmenter et la question de la prise en charge des cancers des sujets âgés va devenir un problème de santé publique. On prévoit que la population âgée de plus de 65 ans passe de 15,9% en 2000 à 28% en 2050[21].

Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs, comme étant la "frontière" définissant la population "jeune" chez laquelle ce cancer reste rare. L'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une forte incidence en

Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, en Italie avec 17%, au Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux, cette fréquence est faible[22] [21] [23].

En Tunisie, dans une étude cas témoin impliquant 100 patients, les extrêmes d'âge allaient de 28ans à une maximale de 90ans faisant une moyenne de 57,5. La tranche d'âge la plus représentative était celle de 40 à 69ans avec 26% de cas de cancers du rectum et 40% de cas de cancer du côlon[24].

Au Maroc, selon le registre du grand Casablanca, les classes d'âge les plus touchées par le cancer colorectal sont représentées par la classe comprise entre 50 et 54 ans suivie par celle comprise entre 60 et 64 ans chez les femmes. Chez les hommes, c'est la classe d'âge comprise entre 55 et 59 ans qui est la plus touchée suivie par celle comprise entre 60 et 64[3].

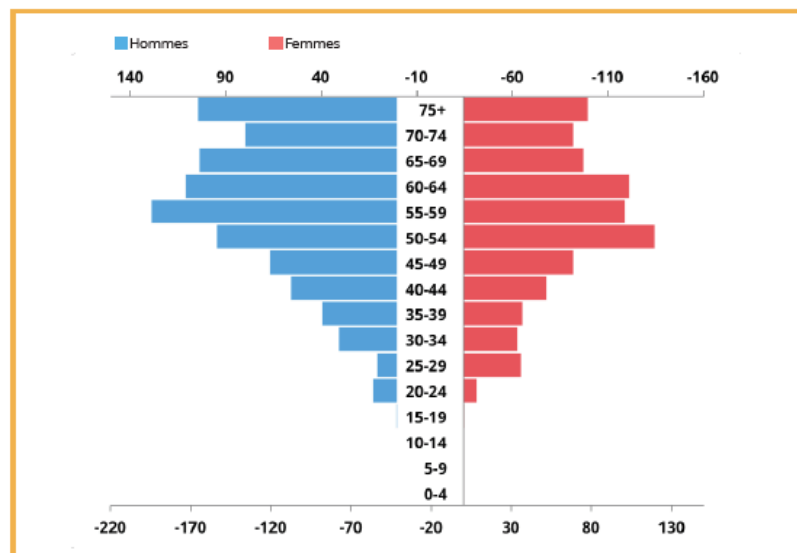


FIGURE 17 : Répartition du nombre des cas du cancer colorectal par sexe et par tranches d'âge.[3]

Selon le registre de Rabat (2006–2008) la tranche d'âge comprise entre 55 et 64 ans est la plus touchée chez la femme alors que chez l'homme la tranche d'âge comprise entre 65 et 74 ans est la plus atteinte[25].

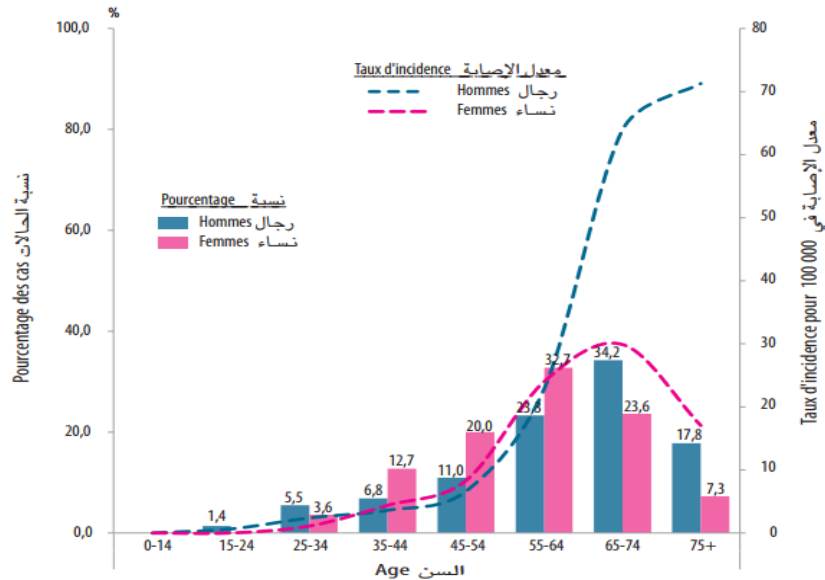


FIGURE 18 : Répartition du nombre des cas du cancer colique par sexe et par tranches d'âge [25]

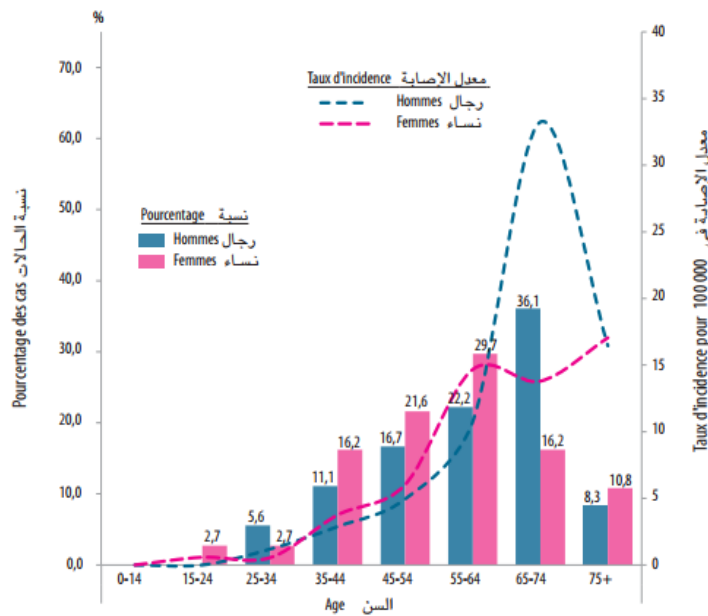


FIGURE 19 : Répartition du nombre des cas du cancer rectal par sexe et par tranches d'âge [25]

Selon notre analyse statistique, l'âge moyen était de 54,45 ans avec des extrêmes de 30 et 76 ans. Ce résultat était proche des données des études maghrébines[26] [27] [28]. Par contre, on note un rajeunissement de la population atteinte du CCRM en comparant notre étude aux séries des pays occidentaux[29] [30].

Tableau XVIII : Répartition des cas de CCRM selon le l'âge dans différentes études.

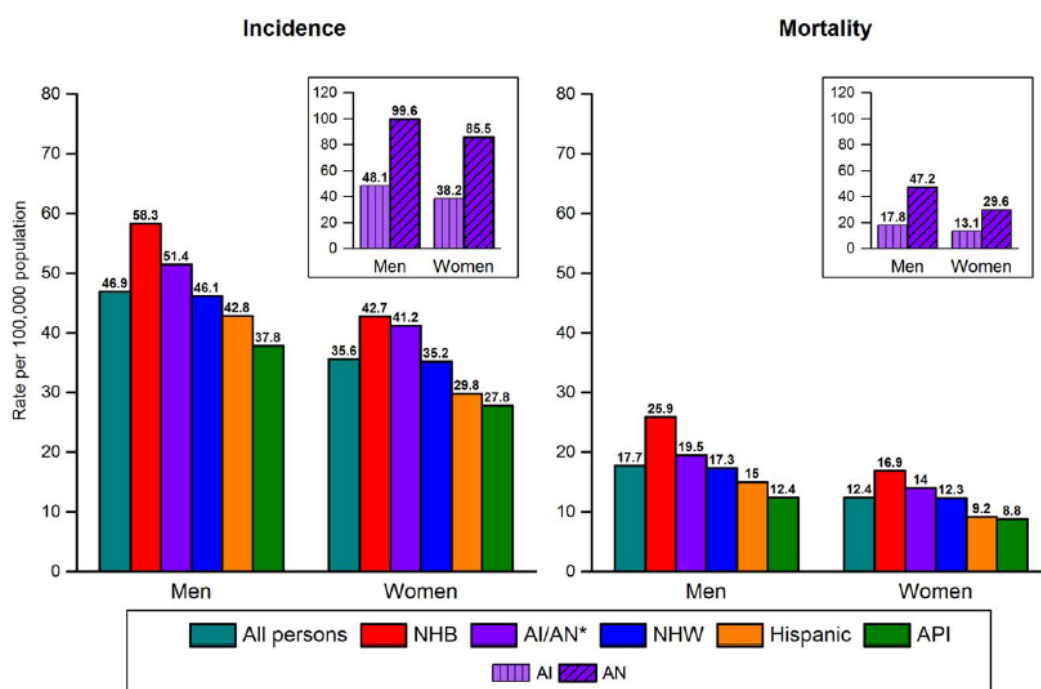
Série	Nombre de cas	Extrêmes d'âge	Moyennes d'âge
Bennouna[29]	737	25-88	64.5
Hansen TF [30]	88	32-79	65
Oukkal M[26]	47	22-74	52.7
Khanfir A[28]	130	14-81	55.5
Ducreux M[31]	37	-	64
Calcagno F[32]	29	40-83	68
MBM Oussama[27]	36	36-85	56.8
Notre série	44	30-76	54.45

4. Distribution géographique :

L'incidence la plus élevée du CCR (30 à 50/100.000), pour les deux sexes, est notée dans les régions d'Amérique du Nord (Etats- Unis et Canada), Australie, l'Europe de l'Ouest et le Japon. Cette incidence baisse en se déplaçant vers l'Afrique, l'Asie dans des pays comme l'Inde, la Thaïlande, et l'Amérique du Sud, arrivant jusqu'à 3-7 /100 000 habitants [33]. Ces différences d'incidence d'une région à l'autre sont beaucoup plus marquées pour le cancer du côlon que pour le cancer du rectum. Le CCRM suit la même répartition[20].

Cela peut être expliqué par différents facteurs, dont les plus importants sont les facteurs génétiques et environnementaux, la différence dans les méthodes de collecte des données, l'accès aux services de santé, et les techniques de diagnostic et de dépistage[33] [34].

Aux états unis, 40% de la disparité socio-économique dans l'incidence du CCR est attribuée à une prévalence plus élevée des facteurs de risque, tels que l'obésité, l'alimentation malsaine, et le tabagisme[35], alors que les différences dans le dépistage sont estimées représenter 40% de la disparité raciale.[8] La plus grande disparité de mortalité reflète les inégalités dans les comorbidités, l'accès aux soins et aux traitements[36], et vraisemblablement un suivi tardif des patients [37].



AI / AN indique Indiens d'Amérique / Autochtones de l'Alaska; API, Asie-américaine / Pacifique; NHB, noir non hispanique; NHW, blanc non hispanique. Les taux sont ajustés selon l'âge

FIGURE 20 : Incidence du cancer colorectal (2009–2013) et taux de mortalité (2010–2014) selon la race / l'ethnicité et le sexe, États-Unis[8]

5. Facteurs de risque [38] :

Les CCR sporadiques représentent 88 à 94 % des CCR, alors que les cancers héréditaires représentent 5 à 10 % ; les CCR survenant dans le cadre des maladies inflammatoires intestinales chroniques représentent 1 à 2 %.

5.1. CCR sporadique :

Les principaux facteurs de risque sont :

- Âge avancé, le sexe masculin, la Cholécysectomie, l'Anastomose urétéro-colique
- Facteurs hormonaux: nulliparité, retard de la première grossesse, ménopause précoce
- Facteurs environnementaux
- Régime riche en viande et en graisse, pauvre en fibres, en acide folique et en calcium
- La sédentarité, l'obésité, le diabète sucré ,le tabagisme ,l'alcoolisme

Irradiation précédente

- Risques professionnels (p. Ex. Exposition à l'amiante)
- Antécédents personnels de tumeurs sporadiques
- Histoire des polypes colorectaux
- Antécédents de cancer colorectal (le risque est de 1.5-3%) pour un deuxième cancer de ce type au cours des 5 premières années)
- Antécédents de cancer de l'intestin grêle, de l'endomètre, du sein ou de l'ovaire

Dans notre série, 7 patients étaient tabagiques chroniques (16%) 3 éthyliques (7%) 8 diabétiques (18%), et 5 cas avaient un antécédent de cholécystectomie (11%).

5.2. CCR héréditaires :

La présence des antécédents familiaux de CCR est l'un des principaux facteurs de risque actuellement identifiés. L'existence d'un gène prédisposant, pour ainsi parler des cancers héréditaires, doit être systématiquement évoquée devant l'une de ces trois situations : l'âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic, antécédents tumoraux personnels ou antécédents familiaux de CCR ou cancer sur d'autres sites (sein, ovaire, utérus).

Environ 5 à 10% de tous les cancers colorectaux se développent à partir des syndromes héréditaires de cancers définis. Les deux les formes principales sont le cancer colorectal sans polypose héréditaire (HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (FAP) .4 Divers syndromes de polypose hamartomateuse sont également associés à un risque accru de cancer, tel que Syndrome de Peutz–Jeghers, syndrome de polypose juvénile, et le syndrome de Cowden

Dans notre série, 5 cas avaient des antécédents familiaux de CCR (11%), et 3 avaient des antécédents personnels de cancers gynéco–mammaires (6.81%)

5.3. CCR sur une maladie inflammatoire intestinale chronique :

- Maladie de Crohn.
- La recto–colite hémorragique (RCH).

Nous n'avons noté aucun cas avec une maladie inflammatoire intestinale chronique.

II. Aspects cliniques des cancers colorectaux métastatiques :

1. Délai entre la 1ère consultation et les signes cliniques :

Le délai avant la consultation a été toujours considéré comme un facteur pronostic ; plus il est court, plus la survie est longue. Des études européennes ont montré que plus de 70% des

patients consultent avant 6 mois[39], tandis que des études marocaines montrent que plus de 60% des patients consultent tardivement au-delà de 6 mois[40], Ce retard est peut-être dû à la négligence des patients qui ne sont pas alarmés par les symptômes et faute des médecins qui tardent à demander les examens nécessaires pour poser le diagnostic[41].

Dans notre série, nous avons constaté que seulement 17 malades ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois alors que le délai diagnostique chez la majorité de nos patients était inférieur ou égale à 6 mois.

Le délai moyen était de 8.5 mois (avec un maximum de 48 mois et un délai minimum de 1 mois).

2. Les signes cliniques :

2.1. Tumeur primitive :

Dans notre série les signes cliniques étaient dominés par l'AEG, les rectorragies et les douleurs abdominales chroniques. Selon l'étude de Missaouia faite sur 1443 patients atteints de CCR, les signes les plus fréquents étaient les rectorragies et les douleurs abdominales[42].

2.1.1. Cancer colique :[43]

L'interrogatoire précise les antécédents carcinologiques personnels et familiaux à la recherche d'une maladie héréditaire, et permet la réalisation d'un arbre généalogique.

Le cancer du côlon est précédé par des signes avant-coureurs sans gravité dans 70 à 75 % des cas : troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux), hémorragies intestinales et douleurs abdominales.

Parfois, ce sont d'emblée des signes plus inquiétants qui orientent vers le diagnostic : une anémie exprimant une fuite digestive, une altération de l'état général, une masse abdominale palpable et une métastase viscérale.

Le diagnostic est réalisé dans un contexte d'urgence dans 15 à 20 % des cas, plus fréquemment chez les sujets âgés, devant une occlusion intestinale ou, plus rarement, un abcès péri-tumoral ou une perforation colique.

2.1.2. Cancer rectal :[44],[45]

Les signes révélateurs du cancer du rectum sont variés, trop souvent banalisés et négligés par le patient retardant ainsi le diagnostic. Souvent ce sont les rectorragies ou le syndrome rectal qui attirent l'attention.

-Rectorragies :

Elles sont isolées, sans caractère spécifique, souvent minimes, réduites à quelques filets de sang entourant les selles. Elles représentent le meilleur signe d'alarme, et doivent impérativement faire pratiquer une rectoscopie même s'il existe des hémorroïdes évidentes.

-Syndrome rectal :

Il est lié au volume de la tumeur et à son développement dans la lumière rectale. Ce syndrome est fait de :

Ecoulements anormaux de glaires ou de sécrétions muco-purulentes.

Faux besoins : ce sont des poussées impérieuses et répétées, sensation de pesanteur, de corps étranger intra-rectal.

Manifestations douloureuses : ténesmes et épreintes.

-Troubles du transit :

Ils sont à type de constipation alternant avec l'émission de selles liquides (fausse diarrhée).

-troubles atypiques :

Il peut s'agir de signes moins caractéristiques tels que des troubles urinaires, des douleurs pelviennes ou périnéales.

Des complications peuvent révéler le cancer du rectum, résultants habituellement de la négligence, se présentant ainsi sous différents tableaux :

- ✚ Complications aiguës : occlusion, rare en raison du diamètre de l'ampoule rectale, hémorragie abondante, abcès sous péritonéale et perforation tumorale.
- ✚ Fistule : recto-vaginale ou recto-vésicale (cystite, pneumaturie, fécalurie).

Métastases : ganglionnaires (sus claviculaire gauche, plus rarement inguinale), hépatiques, ascite par carcinose péritonéale, pulmonaires, osseuses, cérébrales ou d'une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie témoignant d'un cancer déjà évolué.

2.2. Métastases hépatiques : [46] [47] [48]

Les métastases intra abdominales se traduisent par des douleurs de l'hypochondre droit évocatrices lorsqu'elles s'associent à des irradiations postérieures et à une inhibition respiratoire. Parfois la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines

sus hépatiques, veine cave inférieure) par la métastase ou des adénopathies pédiculaires peut entraîner un ictère cholestatique, une hypertension portale, une ascite, des oedèmes des membres inférieurs ou un syndrome de Budd–Chiari.

Outre ces signes, l'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale.

Dans notre série, l'examen clinique des patients atteints de CCRM a mis en évidence une hépatomégalie dans 8.88 % des cas.

2.3. Métastases pulmonaires : [49] [50]

Elles se traduisent le plus souvent par des douleurs thoraciques, rarement par des signes respiratoires. Elles sont découvertes généralement lors du bilan de surveillance. Ces mêmes données ont été retrouvées dans notre série.

2.4. Métastases péritonéales [51]

Outre la palpation de masse à l'examen abdominal ou de granulation lors des touchers pelviens, il n'y a pas de signe spécifique de la carcinose péritonéale. Elle peut également être découverte fortuitement lors d'une intervention chirurgicale. Les patients avec une importante atteinte péritonéale vont fréquemment présenter une ascite massive et réfractaire, des signes d'obstruction intestinale et une asthénie marquée. Cette présentation est habituellement celle des patients connus porteurs d'une tumeur non résécable, mais elle peut aussi survenir comme présentation initiale ou lors de la surveillance. La douleur abdominale peut devenir importante et invalidante.

Dans notre série, la carcinose péritonéale a été découverte par l'ascite dans un cas alors que la découverte été fortuite chez les 8 patients restants.

2.5. Métastases osseuses : [52]

Cliniquement, la symptomatologie est non spécifique : tuméfaction osseuse, douleur, compression nerveuse périphérique, compression médullaire, hypercalcémie. Les fractures spontanées semblent rares.

Dans notre série, les six patients avec de métastases osseuses ont été diagnostiqués suite à des douleurs osseuses qui ont incité à réaliser un bilan d'extension para clinique.

2.6. Autres :

L'examen ganglionnaire doit rechercher la présence du ganglion de Troisier.

Un examen neurologique permet la recherche de signes neurologiques orientant vers une localisation cérébrale.

Les signes généraux sont rarement révélateurs et peu spécifiques. Il peut s'agir d'une altération de l'état général, d'une fièvre isolée ou de troubles digestifs mineurs.

Il faudra également apprécier le retentissement sur l'état général qui conditionnera largement les indications thérapeutiques.

III. Coloscopie/Rectosigmoidoscopie :

La rectosigmoidoscopie doit être systématiquement pratiquée devant des signes d'appel ano rectaux, elle permet d'explorer jusqu'à 60 cm de la marge anale, la découverte d'une lésion nécessite la réalisation d'une coloscopie totale[53].

La coloscopie représente l'examen diagnostique de référence du cancer colique, avec une sensibilité de 96.7% et une spécificité de 98%. Elle visualise directement la muqueuse colique, permet de faire des prélèvements et la résection des lésions pré néoplasiques ou néoplasiques. Elle explore la totalité du colon dans 80% à 95% des cas[54].

La coloscopie était pratiquée dans 73 % des cas dans notre série, 87% des cas dans la série de MS YOUSSEF[55], 74% dans la série Keli [56].

La littérature rapporte une incidence plus élevée du cancer colique par rapport au cancer rectal. Ceci concorde avec les données de notre étude puisque la localisation colique représente 73% contre 27% pour la localisation rectale.

Tableau XIX : Répartition des cas de CCRM selon la localisation dans différentes études

Auteurs	Nombre de cas	Siège		
		Rectum(%)	Colon(%)	Charnière recto-sigmoïdienne(%)
Bannouna J [29]	737	25.2	57	16.7
Skali H [10]	66	39.39	51.52	9.09
BEN YOUNESS L [57]	172	53	28	19%
Douillard [58]	302	39.8	58.6	-
Sastre [59]	158	20.9	67.7	-
Huang [60]	52	25	75	-
Kishiki [61]	79	44.3	55.7	-
Notre série	44	27	73	-

✓ **Colon :**

Dans notre série, la tumeur primitive était au niveau du sigmoïde chez 10 patients, au niveau de la CRS chez 7 patients, au niveau du colon droit chez 9 patients, au niveau du colon gauche chez 4 patients, et au niveau du transverse chez 2 patients, ceci concorde avec les données de la littérature (tableau 19)

Tableau XX : Répartition des tumeurs selon la localisation

localisation	Colon droit	Colon transverse	Colon gauche	Sigmoïde
Skali H [10]	29%	5.8%	21.2%	44%
Adraoui A [62]	23.8%	4.7%	19.2%	52.3%
Adloff [63]	26.3%	5.5%	11%	45%
Pocard [64]	38%	8.5%	12.7%	40%
Notre série	28.12%	6.25%	12.5%	31.25%

✓ **Rectum :**

Dans la littérature, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente.[65]

La localisation au bas rectum est la plus fréquente aussi bien dans l'étude de SDRATI Y [55] que dans l'étude dans l'étude de AKAMMAR A[66] , et représente respectivement 62% et 58.4% de l'ensemble des cancers rectaux

Dans notre série, la localisation au bas rectum est aussi la plus fréquente et a été objectivée chez 42% de nos malades contre 33% pour le moyen rectum et 25% pour le bas rectum.

IV. Anatomopathologie :

1. Aspect macroscopique :

Les aspects macroscopiques sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) [140]. A droite, les cancers sont végétant et exophytiques, peu ulcérés, souvent très volumineux. Dans le transverse et le colon descendant, de diamètre étroit, une virole est rapidement constituée. Dans le rectum, ils forment le plus fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale.

✓ **Forme ulcéro-bourgeonnante** :

Dans la littérature elle représente 65% des cas[67]. Selon une étude faite en Tunisie, l'aspect de la tumeur était dominé par le Caractère ulcéro-bourgeonnant retrouvé dans 67,3% des cas[68].

Les mêmes données ont été notée dans les séries marocaines, dont l'étude de BEN YOUNESS L[69] où cette forme représente 64%, et représente 91.2% dans celle de BM OUSSAMA[27].

C'est la forme la plus fréquente dans notre série, elle représente 46.87 % des Cas.

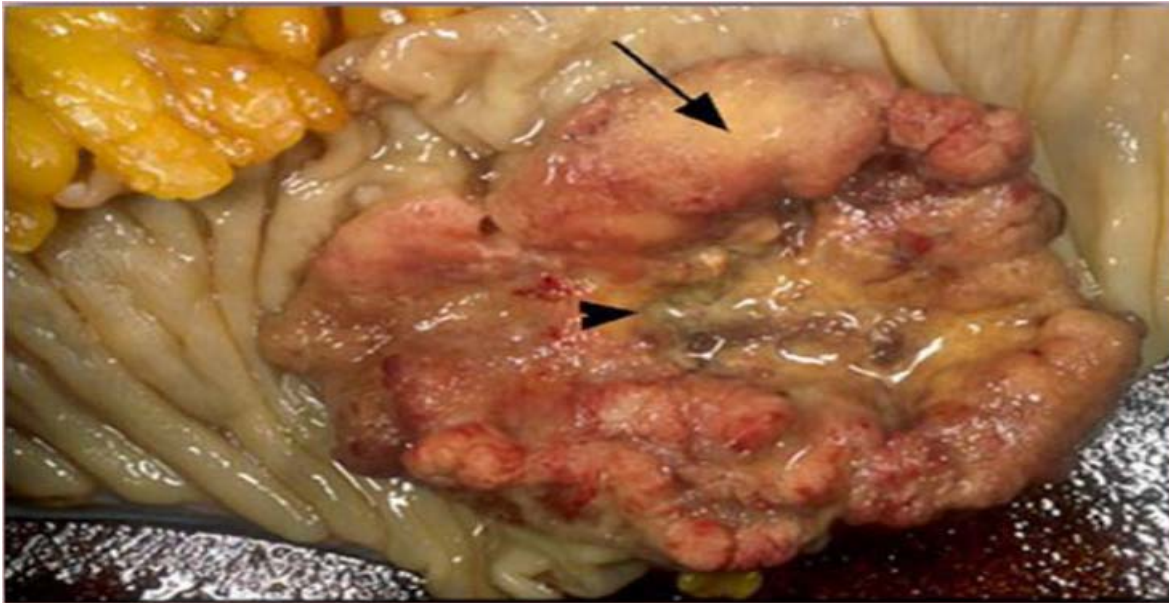


FIGURE 21 : Adénocarcinome colique (macroscopie) Aspect bourgeonnant (flèche) et ulcéré (tête de flèche) [70]

- ✓ **Formes ulcéro-infiltrantes** : elles sont faites d'une ulcération entourée d'un bourrelet d'extension grossièrement circulaire, et constituent ainsi la virole qui peut atteindre la circonférence aboutissant à une sténose de la lumière.
- ✓ **Formes mixtes** : elles sont fréquentes
- ✓ **Linite plastique** : est souvent secondaire à une linite gastrique, cependant il existe quelques formes primitives : 50% sont rectales, les autres coliques gauches. Elles réalisent un segment épaissi et rigide de plusieurs centimètres.

2. Aspect microscopique :

2.1. Tumeurs primitives :

Le CCR se présente généralement sous la forme histologique d'adénocarcinome.

Néanmoins, d'autres types histologiques existent mais sont beaucoup moins fréquents, tels que les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les sarcomes, et carcinomes spinocellulaires, qui

peuvent également être retrouvés dans le rectum [71] [72]. L'incidence de chacune de ces formes est difficile à calculer.

2.1.1. Adénocarcinomes :

✚ Adénocarcinome lieberkunien :

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkunien est la forme histologique, de loin, la plus fréquente. Elle représente 86 % de l'ensemble des adénocarcinomes. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature (95%)[73].

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

- ✚ tumeurs bien différenciées (A) : ayant une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.
- ✚ tumeurs moyennement différenciées (B) : comportent des tubes glandulaires, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins.
- ✚ tumeurs peu ou indifférenciées (C, D) : Ils n'ont que de rares structures glandulaires, avec de très nombreuses mitoses au sein de cellules pluristratifiées et une mucosécrétion réduite.

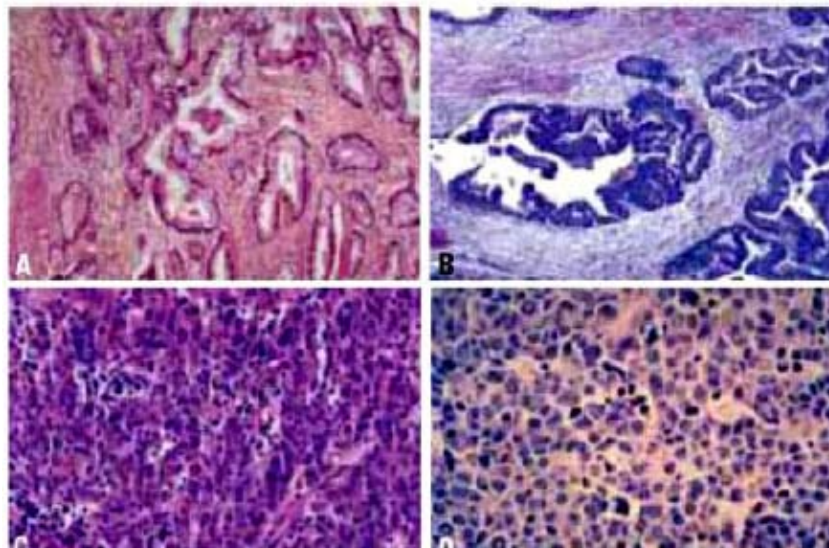


FIGURE 22 : les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux[74]

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

Tableau XXI : Comparaison des différents types histologiques

Série	ADK bien différencié	ADK moy différencié	ADK peu ou indifférencié
Skali H [10]	37.09%	56.45%	3.22%
Adraoui A [62]	40%	47.5%	5%
Adloff [63]	62.5%	22.5%	15%
Pocard [64]	39%	47%	14%
Notre série	9%	68%	9%

🚩 Adénocarcinome colloïde muqueux ou mucineux:

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

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

Il est présent dans seulement 9 % des cas dans notre série, 3.22 % des cas dans la série de Skali H[10] , et dans 2.5% des cas dans la série de Adraoui A[62].

✚ **L'adénocarcinome en bague à chaton :**

Appelé aussi carcinome à cellules isolées. Plus de 50% des cellules tumorales sont des cellules indépendantes avec une gouttelette de mucus intra cytoplasmique. Cette forme est rarement primitive. Elle survient particulièrement chez les sujets jeunes [74]. Cette forme ne représentait dans notre série que 4.5 % des cas,

2.1.2. Carcinoïdes :

Elles représentent 1,5 % des tumeurs gastro-intestinales et leur degré de malignité est très variable. Les localisations coliques ont un pronostic plus défavorable que les autres avec une survie de 50 % à 5 ans avec un site de prédilection dans le caecum[75].

Aucun cas n'a été noté dans notre série.

2.1.3. Lymphomes :

Les lymphomes primitifs du tube digestif représentent la première localisation extra ganglionnaire des lymphomes malins non hodgkiniens (30 à 40%). Dans les pays occidentaux, les localisations gastriques sont les plus fréquentes, suivies de celles du grêle, du colon et du rectum[76].

2.1.4. Mélanomes malins :

Ce sont des tumeurs malignes rares. Elles se développent à partir des mélanocytes de la région anorectale. C'est la troisième localisation du mélanome malin après le mélanome cutané et oculaire. Les immunomarqueurs de prolifération spécifique du mélanome anorectal constituent des moyens de diagnostic permettant ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique (PS100, Melan A et HMB45)[77].

2.2. Métastases : [78] [79] [80]

Histologiquement, leur aspect est similaire à celui de la tumeur primitive. Les formes de diagnostic facile correspondent aux nodules enchâssés dans le parenchyme qu'elles détruisent ou le refoulent sans aucun aspect de transition avec les hépatocytes et conservent la structure et l'activité sécrétoire de la tumeur d'origine.

Les cas difficiles sont les métastases de cancers peu ou pas différenciés. L'immunohistochimie intervient en permettant de détecter l'ACE et orienter vers l'origine colorectale de la maladie.

Dans 90% des cas, les métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR) ont une structure glandulaire plus ou moins bien différenciée. Plus rarement, l'origine est une tumeur carcinoïde, dont les métastases sont souvent multi-nodulaires, volumineuses, jaunâtres plus ou moins ombiliquées ; leur structure est parfois difficile à distinguer d'une tumeur hépatique primitive.

La classification TNM :

Une classification a été adoptée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer), TNM 7ème édition, applicable depuis janvier 2010. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC.

Tableau XXII : Classification TNM/AJCC 2010 du CCR[81]

T Tumeur primitive
<p>Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive</p> <p>T0 Pas de signes de tumeur primitive</p> <p>Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria</p> <p>T1 Tumeurs envahissant la sous muqueuse</p> <p>T2 Tumeur envahissant la musculature</p> <p>T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-colorectaux non péritonéalisés</p> <p>T4 T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures</p>
N Adénopathies régionales
<p>Nx Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales</p> <p>N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux</p> <p> N1a Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional</p> <p> N1b Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p> N1c Nodule(s) tumoraux c.-à-d. satellite(s) dans la sous séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N2 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus</p> <p> N2a : métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux</p> <p> N2b : métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux</p>
M Métastase à distance
<p>M0 Pas de métastase à distance</p> <p>M1 Métastase à distance</p> <p> M1a métastase localisé à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional)</p> <p> M1b métastase dans plusieurs organes ou péritonéales</p>

L'UICC et l'AJCC regroupent les données de la classification TNM en stades dans le tableau 24.

Tableau XXIII : Classification par stades de l' UICC/AICC [81]

Stade T N M	T	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1-2	N0	M0
Stade IIA	pT3	N0	M0
Stade IIB	pT4a	N0	M0
Stade IIC	pT4b	N0	M0
Stade IIIA	pT1-T2	N1-N1c	M0
	pT1	N2a	M0
Stade IIIB	pT3-T4a	N1-N1c	M0
	pT2-T3	N2a	M0
	pT1-T2	N2b	M0
Stade IIIC	pT4a	N2a	M0
	pT3-T4a	N2b	M0
	pT4b	N1-N2	M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b

La présence de métastases fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1[83].

V. Explorations pré thérapeutiques des cancers colorectaux métastatiques

- ❖ Examen clinique comportant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires, la prise de la tension artérielle, l'examen des pouls périphériques et l'évaluation de l'état général (accord d'experts)
- ❖ Bilan biologique : NFS, TP, TCK, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines (accord d'experts) ; ACE en particulier si maladie non mesurable (recommandation : grade C), LDH totales (accord d'experts)

❖ Examens paraclinique :

La coloscopie totale doit être pratiquée dans le cadre du bilan d'extension du cancer rectal. Dans notre étude, aucun cas de cancer rectal n'avait une tumeur colique synchrone.

Une radiographie thoracique permet de rechercher des métastases pulmonaires dans moins de 5% des cas, elle peut être complétée par une TDM thoracique au moindre doute (Il est recommandé de réaliser la TDM thoracique au même temps que l'exploration abdomino-pelvienne)[84].

L'échographie abdominale transpariétale est un examen simple, anodin, facilement accessible et opérateur dépendant .Elle détecte, avec une sensibilité de 94%, des métastases de plus de 2 cm, et diminue ensuite avec la taille des lésions. Cet examen peut déceler des MH, péritonéales, ovariennes ou ganglionnaires rétro-péritonéales[84] [85] [86].

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est le premier examen utilisé dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance du CCR. C'est un examen utile pour évaluer la taille et le siège de la tumeur, l'extension tumorale, ganglionnaire, hépatique et péritonéale. Elle peut ainsi visualiser un éventuel envahissement loco régional et évaluer la résecabilité [87]. La TDM abdominale a une sensibilité entre 75 et 85% pour la détection des MH, Sa spécificité pour le diagnostic des MH reste pourtant bonne, comprise entre 85 et 97 %[84].

L'imagerie par résonance magnétique pelvienne est considérée comme la méthode de choix pour la stadification locale et pour déterminer le stade T des cancers du rectum[88]. Elle permet de confirmer une atteinte du sphincter anal ou des parties molles périnéales dans les

cancers localement avancés du bas rectum [89]. Elle est utilisée en cas de grosse tumeur suspectée T3 ou T4 et dont la résecabilité n'est pas certaine à l'issue des explorations précédentes [90]. Par ailleurs, l'IRM hépatique a une sensibilité voisine de la TDM dans la détection des MH, elle est même supérieure dans la caractérisation de ces lésions après injection de produit de contraste, et dans la détection d'un envahissement vasculaire [91].

Les métastases cérébrales synchrones sont extrêmement rares. Motivée par la présence de signes neurologiques, leur recherche repose sur la TDM cérébrale après injection de produit de contraste et de plus en plus souvent sur l'IRM cérébral[92].

La recherche de métastases osseuses s'impose devant des douleurs osseuses, de fractures ou tassements vertébraux pathologiques en associant les clichés radiologiques standards à la scintigraphie osseuse.

La Tomoscintigraphie par émission de positons est une méthode diagnostique non invasive plus sensible et plus spécifique que le scanner, l'IRM ou l'immunoscintigraphie pour le diagnostic de récurrence des CCR. Il est possible qu'à l'avenir l'utilisation de la TEP réduise les indications des autres examens, ainsi que le nombre des interventions chirurgicales [93].

- ❖ les localisations métastatiques secondaires dans les différentes séries marocaines sont dominées par la localisation hépatique

Tableau XXIV : les localisations secondaires dans les différentes études

	Foie	Poumon	Ganglions	Péritoine	Os	Autres
ADRAOUI A [62]	85%	15%	10%	15%	2.5%	
KELI Z [56]	28%	4%	17%	1%		10%
SAYKOUK F [94]	70.83%	8.3%	12.5%	20.85%	4.16%	4.16%
Notre série	63.6%	59%	40.9%	20.45%	13.6%	11.35%

La comorbidité est appréciée en présence du médecin anesthésiste-réanimateur. Il est recommandé d'utiliser la classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA) [95].

VI. Traitement :

Le bilan d'extension et les comorbidités du patient sont indispensables pour la discussion de la stratégie médico-chirurgicale : données de l'examen clinique (état général, état nutritionnel...), scanner thoraco-abdomino-pelvien, biologie (hépatique, créatininémie, coagulation, ACE) et éventuellement IRM, volumétrie hépatique et/ou TEP scan[96].

Les taux de LDH, des leucocytes et des phosphatases alcalines ont une valeur pronostique péjorative lorsqu'ils sont élevés. Le statut du gène KRAS tumoral (et plus largement l'examen anatomopathologique) doit être disponible puisque les anti-EGFR font partie de la stratégie thérapeutique[96].

Les éventuelles séquences thérapeutiques antérieures (chirurgie, radiothérapie, radiofréquence, chimiothérapie) et leur toxicité, notamment neurologique, sont également nécessaires pour discuter en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire)[96].

1. Traitement de la tumeur primitive :

✚ Si l'objectif est curatif

L'exérèse de la lésion primitive est en général le premier temps du traitement chirurgical. Ce geste permet une exploration chirurgicale abdominale et un éventuel premier temps thérapeutique hépatique (destruction par radiofréquence, métastasectomie, ligature portale droite...). Dans certaines situations, la séquence peut être inversée, avec la résection de la tumeur primitive effectuée dans un deuxième temps après chimiothérapie et chirurgie hépatique première[97].

✚ Si l'objectif est définitivement palliatif :

La stratégie va dépendre des symptômes en rapport avec la tumeur primitive, de l'état général et de l'extension métastatique :

- si la tumeur primitive est symptomatique, il conviendra de discuter selon l'état général et le terrain, soit une chirurgie, soit la pose d'une endoprothèse (si sténose sans anémie)

- si la tumeur primitive est asymptomatique, la stratégie est à discuter au cas par cas en RCP car les données de la littérature sont contradictoires[98].

Les résultats d'une étude de registre et d'une méta analyse récente suggèrent un bénéfice en terme de survie globale en cas de résection de la tumeur primitive[99] [98].

2. Traitement des métastases :

1.1. Molécules de chimiothérapie systémique et de la thérapie ciblée :

Le 5-fluorouracil (5-FU)

Introduit il y a déjà plusieurs décennies, demeure le pilier principal d'un traitement systémique, mais une monothérapie par 5-FU n'est acceptable que dans des situations bien précises. Actuellement, on utilise des régimes avec le 5-FU administré en perfusion continue sur 24 à 48 heures, précédé ou non d'une dose intraveineuse en bolus.[100] La dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD) est l'une des enzymes clés dans l'élimination du 5-FU.

Ses effets aderses principaux sont hématologiques, cutanéomuqueux (mucite, syndrome pieds-mains), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), cardiaques (spasme coronaire, ce qui le contre indique en cas de coronaropathie) [101].

La capécitabine (Xeloda)

Est un antimétabolite de type fluoropyrimidine métabolisé en fluorouracil dans la cellule tumorale par la thymidine phosphorylase. L'activité de la thymidine phosphorylase est plus élevée dans le tissu tumoral que dans le tissu normal. Il semblerait également que cette activation sélective dans les cellules tumorales soit encore plus marquée lorsque de la radiothérapie est administrée en même temps, comme c'est le cas pour les tumeurs rectales[102].

La capécitabine et le 5-fluorouracil ont la même efficacité et la même toxicité, si ce n'est une augmentation de la fréquence du syndrome mains/pieds avec la capécitabine. Cette dernière

a cependant l'avantage d'apporter un confort pour le patient de par son administration orale. Il peut donc avoir le choix entre ces deux produits et participer ainsi à la décision thérapeutique[103].

L'oxaliplatine (Eloxatin)

Est un agent alkylant agissant sur l'ADN et causant des ponts sur la double hélice, ce qui interfère avec sa réplication et sa transcription. Lors de l'administration de doses cumulatives supérieures ou égales à 540 mg/m², on constate un risque accru de neuropathie périphérique (en général réversible avec le temps) qui peut être assez débilante[104]. A noter que certains patients peuvent cependant présenter des signes cliniques d'atteinte neurologique précocement et à des doses bien inférieures. Parfois la récupération neurologique n'est pas complète.

L'irinotécan (Campto) :

Est un inhibiteur de la topoisomérase qui provoque des fractures de l'ADN. Lors de son administration, un syndrome cholinergique aigu peut apparaître avec principalement des diarrhées, transpirations, crampes abdominales, myosis, larmoiements et/ou hyper salivation et pour lequel une prémédication par l'atropine est indiquée. Lorsque des réactions de type cholinergique se sont déjà manifestées lors d'une cure précédente, l'administration prophylactique d'atropine est recommandée lors des cures ultérieures avec l'irinotécan. La dose initiale doit être réduite chez les patients présentant un syndrome de Gilbert. Il faut être particulièrement attentif aux diarrhées importantes qui se déclarent plus tardivement pouvant

amener à une déshydratation rapide, mais qui répondent bien à une prescription de loperamide.

Une origine infectieuse concomitante doit rapidement être écartée

Le bévacizumab (Avastin)

N'est pas un agent de chimiothérapie mais fait partie des thérapies dites ciblées. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF. Le VEGF est une molécule fortement impliquée dans la stimulation de la néo-angiogenèse des tumeurs. Tant dans les modèles précliniques que chez les patients, l'administration de bévacizumab provoque une régression vasculaire rapide[105], Le bévacizumab est en général très bien toléré mais il est nécessaire de contrôler l'apparition d'une hypertension artérielle ou d'une protéinurie en cours de traitement. Une augmentation du risque thromboembolique existe, notamment chez des patients âgés, et son utilisation chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires doit être considérée avec soin[106].

Le cétuximab (Erbix)

Est aussi une thérapie ciblée. C'est un anticorps monoclonal murin chimérique dirigé contre l'EGFR. Si administré seul, le cétuximab a une activité antitumorale[107]–[108] et il potentialise l'effet cytotoxique de la chimiothérapie[109] et de la radiothérapie. L'effet secondaire le plus invalidant est cutané avec l'apparition d'une éruption acnéiforme. Il ne s'agit pas d'une acné classique. Son traitement nécessite une prise en charge utilisant parfois des tétracyclines systémiques.[110]. D'autres manifestations cutanées gênantes sont la xérose et les paronychies douloureuses.

1.2. Détermination de la stratégie thérapeutique :

La définition d'un objectif et d'une stratégie de traitement (potentiel) est importante pour l'intégration initiale d'un traitement multimodal et pour le choix d'une stratégie de traitement systémique (première ligne et dernière ligne) dans le cadre d'un «continuum de soins». Les facteurs pertinents pour la détermination de l'objectif du traitement sont [111] :

Les caractéristiques liées à la tumeur et à la maladie, telles que la présentation clinique et les modèles de biologie tumorale (par exemple les métastases limitées au foie et / ou au poumon, la dynamique de progression, les symptômes et les marqueurs moléculaires ou biochimiques pronostiques);

Les facteurs liés au patient (comorbidité, facteurs socio-économiques et les attentes du patient);

Les facteurs liés au traitement tels que la toxicité

Tableau XXV : Les facteurs pertinents pour la détermination de l'objectif du traitement[111]

Caractéristiques liées à la tumeur	Caractéristiques liées au patient	Caractéristiques liées au traitement
Présentation clinique : -Localisation -Taille de la tumeur	Age	Profil de toxicité
Marqueurs tumoraux	Performance	Flexibilité de l'administration du traitement
Statut de mutation RAS	Fonctions d'organes	Facteurs socio-économiques
Statut de mutation BRAF	Comorbidités, l'attitude du patient, l'attente et la préférence	Qualité de vie

La stratégie thérapeutique optimale pour chaque patient est déterminée après un examen clinique, la numération sanguine, la détermination de paramètres de la fonction hépatique et rénale, mesure du marqueur tumoral [le plus pertinent étant l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)], une tomodensitométrie et une IRM abdominale et thoracique, évaluation de l'état clinique général du patient (santé), indépendamment de leur maladie maligne[111].

L'état général et l'état de performance d'un patient sont parmi les facteurs pronostiques et prédictifs forts pour la chimiothérapie. Le classement du patient comme «apte» ou «inapte» est maintenant utilisé pour déterminer si oui ou non ils seront affectés à un traitement intensif (combinaison de 2 ou 3 cytotoxiques avec un biologique) ou moins intensif avec les conducteurs classiques de traitement le choix étant la tumeur, en plus des caractéristiques citées dans le tableau [111].

Historiquement, les patients « aptes » avec un CCRM ont été classés en fonction du précédent consensus ESMO en quatre groupes (0, 1, 2 et 3) pour déterminer l'approche de traitement[112] [113].

Tableau XXVI : Les facteurs pertinents pour la détermination de l'objectif du traitement

	G 0 : Resécable d'emblée	G 1 : Potentiellement resécable	G 2 : Non resécable	G 3 : Définitivement non resécable
Présentation clinique	Clairement resécable (foie et/ou poumon)	Resécable après réponse à la thérapie de conversion	-Multiples sites métastatiques -lié à la tumeur -symptômes Capable de résister à la thérapie intensive	Métastases asymptomatiques multiples Jamais capable de subir une résection. Ne convient pas à la thérapie intensive. comorbidités
But thérapeutique	Cure	Retrait tumoral maximal	-Retrait tumoral cliniquement significatif -Contrôle de la maladie	-Arrêt/ ralentissement de la progression tumorale -Rétrécissement de la tumeur -Tolérabilité la plus pertinente
Traitement	Chirurgie : -immédiate -après chimiothérapie (folfox)	Traitement intensif		traitement moins intensif -Traitement sélectionné selon préférence du patient -Approche séquentielle (commencer avec agent unique ou doublet avec faible toxicité) -FOLFOX une exception
		Le régime combiné le plus actif d'avance	Combinaison active initiale (au moins doublet de chimiothérapie)	

1.2.1. Métastases non résécables :

Tableau XXVII : contre-indications techniques et oncologiques de la résécabilité [114]

Category	Contraindication
Technical (A)	
1. Absolute	Impossibility of R0 resection with $\geq 30\%$ liver remnant Presence of unresectable extrahepatic disease
2. Relative	R0 resection possible only with complex procedure (portal vein embolisation, two-stage hepatectomy, hepatectomy combined with ablation ^a) R1 resection
Oncological (B)	
1.	Concomitant extrahepatic disease (unresectable)
2.	Number of lesions ≥ 5
3.	Tumour progression

Patients should be categorised as A1 or A2/B1, B2 or B3.
^aAll methods, including radiofrequency ablation.

1.2.1.1. Traitement de première ligne :

La première ligne du cancer colorectal en situation métastatique repose sur une polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine à laquelle on associe soit l'oxaliplatine soit l'irinotecan. Aucune étude n'a démontré une supériorité d'un protocole vis-à-vis d'un autre. Le choix se fait en fonction des effets secondaires attendus, des désirs du patient et du terrain sous-jacent[111].

Selon les Recommandations de European Society for Medical Oncology (ESMO) [115] les combinaisons de traitement systémique de première intention selon l'agent ciblé utilisé :

Les agents biologiques (agents ciblés) sont indiqués dans le traitement de première intention chez la plupart des patients, sauf contre-indication

L'anticorps anti-VEGF bevacizumab doit être utilisé en association avec:

Les doublets cytotoxiques FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI

° Le triplet cytotoxique FOLFOXIRI chez des patients sélectionnés et motivés où la cytoréduction (rétraction tumorale) est l'objectif – et potentiellement aussi patients porteurs de mutations tumorales BRAF [II, B]

° Fluoropyrimidine en monothérapie chez les patients incapables de tolérer un traitement agressif [I, B]

• Les anticorps anti-EGFR devraient être utilisés en association avec:

° FOLFOX / FOLFIRI [I, A]

Les régimes à base de capécitabine et de bolus 5-FU ne doivent pas être associés à des anticorps anti-EGFR.

❖ **Chimiothérapie à base d'oxaliplatine :**

✓ **Le Protocole FOLFOX**

L'essai qui a permis l'AMM de ce protocole en première ligne métastatique est paru dans le Journal of Oncology en 2000 [116]. Cette étude incluant 420 patients, comparait le FOLFOX au Leucovorin-Fluorouracil.

L'Eude a permis de mettre en avant une supériorité significative du taux de réponse du FOLFOX, avec un taux de 21,9% (95% IC, 17,9–25,9%) contre 50% (95% IC, 46,1–54,9%) ($p=0,001$). Cette amélioration du taux de réponse a permis à un plus grand nombre de patients de bénéficier d'une intervention chirurgicale ayant pour but une rémission complète (7 chirurgies dans le bras FOLFOX contre 3 dans le bras de référence). De manière anecdotique, la

diminution de plus de 50 % ou la normalisation de l'ACE était aussi plus fréquente chez les patients sous FOLFOX puisqu'elle était de 34,5% (57 patients sur 165) dans le groupe sans oxaliplatine contre 62,6% (107 patients sur 171) dans le bras FOLFOX ($p=0,0001$). Ces réponses tumorales majorées par l'oxaliplatine se traduisaient par une amélioration significative de la SSP puisqu'elle passait de 6 mois (26,1 semaines) à 8,2 mois (35,6 semaines) dans le groupe FOLFOX ($p=0,003$). La SG était améliorée dans le bras FOLFOX (14,7 mois–69,9 semaines– contre 16,2 mois–70,6 semaines) mais ce bénéfice était non significatif ($p=0,12$).

Dans notre étude, le protocole FOLFOX a été fait chez 9 patients soit 20.45 % (18.18% en association avec la bevacizumab)

✓ **Le protocole XELOX**

Ce protocole de chimiothérapie a été testé notamment dans une étude de phase II multicentrique incluant 96 patients [117]. Une médiane de 8 cycles de XELOX a été administrée aux patients (allant de 1 à 26 cycles). On observait une réponse complète pour 2 patients (2%), une réponse objective pour 53 d'entre eux (55%,95 %IC : 45% à 65%) et pour 30 patients une stabilisation de la maladie (31%, IC : 95% : 22% à 42%). Le temps médian avant progression était de 7,7 mois (IC 95% : 6,4% à 8,6%). La SG médiane était de 19,5 mois (IC 95% : 15,3% à 21,6%) avec un taux de survie à 1 an de 70% et de 30% à 2 ans.

Le XELOX a montré une efficacité similaire au FOLFOX dans une étude de non infériorité incluant 2035 patients [118].

Dans notre étude, le protocole XELOX a été fait chez 19 patients soit 43.18 %.

❖ Chimiothérapie à base de l'irinotecan :

✓ Le protocole FOLFIRI :

L'irinotecan est un inhibiteur de Topo-isomérase I qui inhibe la division cellulaire. Une étude de phase III a permis de montrer un intérêt de l'irinotecan en association au fluorouracil et folinate de calcium chez des patients en première ligne métastatique [119].

Dans cette étude, deux modes d'administration étaient réalisés : l'un hebdomadaire et le second tous les quinze jours. Du fait de l'utilisation préférentielle en France de ce second mode d'administration, nous nous intéresserons principalement à celui-ci. Les patients recevaient du fluorouracil en bolus à 400mg/m² à J1 puis de manière continue pendant 22h à la posologie de 600 mg/m² ainsi que du leucovorin à la posologie de 200mg/m² à J1 et J2, En plus de ce traitement les patients recevaient, lors du J1, soit un placebo soit de l'irinotecan à la posologie de 180mg/m². Au total 288 patients ont été inclus avec 143 patients dans le groupe sans irinotecan N et 145 dans le groupe irinotecan.

Les résultats étaient en faveur du traitement par FOLFIRI avec un taux de réponse significativement supérieur (33,1% vs 21%, p=0,021). Il en était de même pour le temps jusqu'à progression, avec un temps médian de 3,7 mois dans le groupe sans irinotecan contre 6,5 mois pour le groupe avec irinotecan (p=0,001). En termes de SG, le bénéfice était en faveur du bras FOLFIRI puisque la SG médiane était de 13 mois dans le bras sans irinotecan contre 17,4 mois pour les patients qui ont reçu le traitement testé (p=0,0098).

Dans notre étude, le protocole FOLFIRI a été fait chez 9 patients soit 20.46 % en association avec la bevacizumab , et seul chez 1 un patient soit 2.27 %.

✓ **Le protocole XELIRI :**

Le protocole XELIRI a été conçu selon le même modèle que le protocole XELOX. Les patients recevaient la capécitabine à la posologie de 2000mg/m²/j de J1 à J15 ainsi qu'une injection d'irinotecan à la posologie de 250mg lors du premier jour du cycle. Les cycles se répétaient tous les 21 jours. Très peu d'études se sont intéressées à ce type de traitement seul. Nous pouvons néanmoins citer l'étude de Réa et al [120] qui évaluait ce traitement lors d'un essai de phase I/II. Nous nous intéresserons surtout aux 57 patients inclus dans cette étude de phase II.

Dans cette cohorte, il a été observé 2 réponses complètes et 22 réponses partielles. Le taux de réponse était de 42% (95% IC, 29%-56%) et le temps médian jusqu'à progression était de 8,3 mois (95% IC, 5,8-10).

Dans notre étude, le protocole XELIRI a été fait chez 4 patients soit 9.09 %.

❖ **Chimiothérapie combinant l'oxaliplatine et l'irinotecan : protocole FOLFIRINOX**

Un dernier protocole peut être utilisé mais reste débattu du fait notamment des toxicités qu'il engendre et ne doit être administré qu'à des patients sélectionnés. De plus le FOLFIRINOX a montré une efficacité divergente selon les études.

Falcone et al [121] ont montré, dans une étude comportant 244 patients, un effet favorable du FOLFIRINOX par rapport au FOLFIRI tant sur le plan du taux de réponse (66% contre

41% p=0,0002), de la SSP (9,8 mois contre 6,9 mois p=0,006) que de la SG (22,6 mois contre 16,7 mois p= 0.032). A l'inverse Souglakos et al [122] ne démontraient pas de bénéfice du FOLFIRINOX par rapport au FOLFIRI tant pour le taux de réponse, qui était l'objectif principal de l'étude (43% vs 33,6% p=0,168), que pour la SG (21,5 mois contre 19,5 mois p=0,337) et pour la SSP (8,4 mois contre 6,9 mois p=0,17). Cette discordance au niveau des études peut venir de la posologie de l'irinotecan utilisé qui est de 150mg/m² dans l'étude négative contre 165mg/m² dans l'étude positive. Aucun patient de notre étude n'a été traité par ce protocole.

❖ Place de la thérapie ciblée selon les différentes études : [123]

✚ Taux de réponse objective :

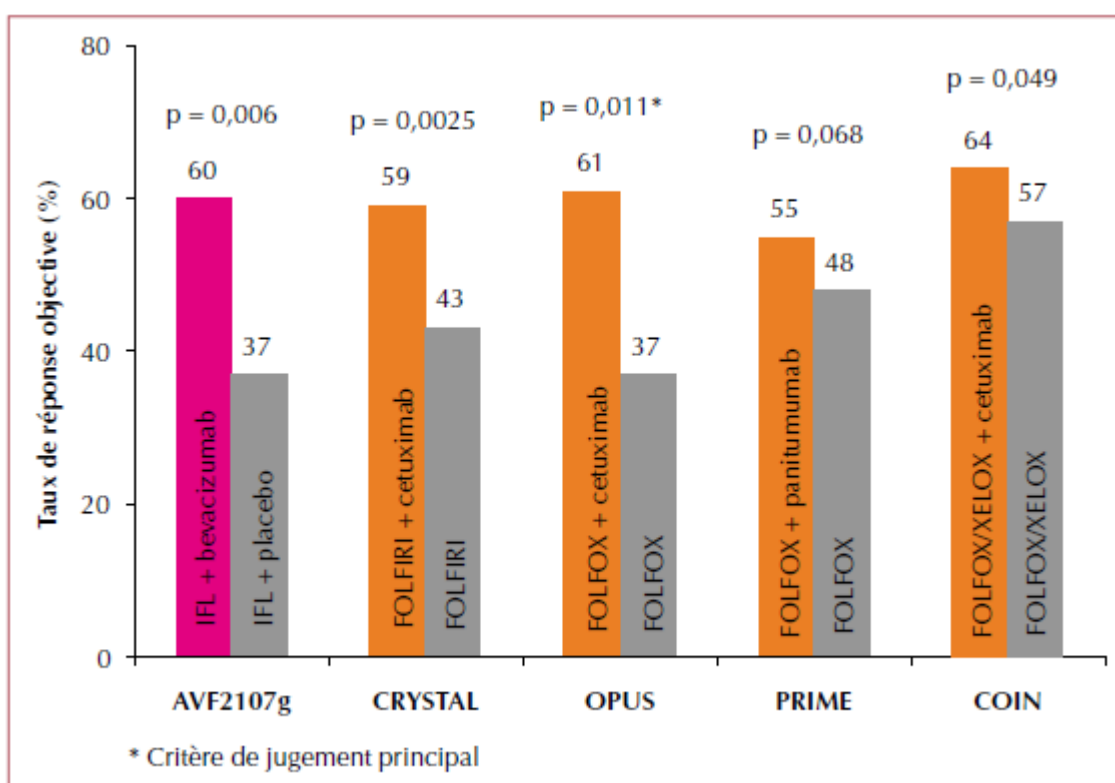


FIGURE 23 : Essais contrôlés randomisés de chimiothérapie plus bevacizumab ou anti-EGFR : taux de réponse en cas de statut tumoral KRAS sauvage (d'après [[124], [125], [126]-[127]]).

✚ La survie sans progression :

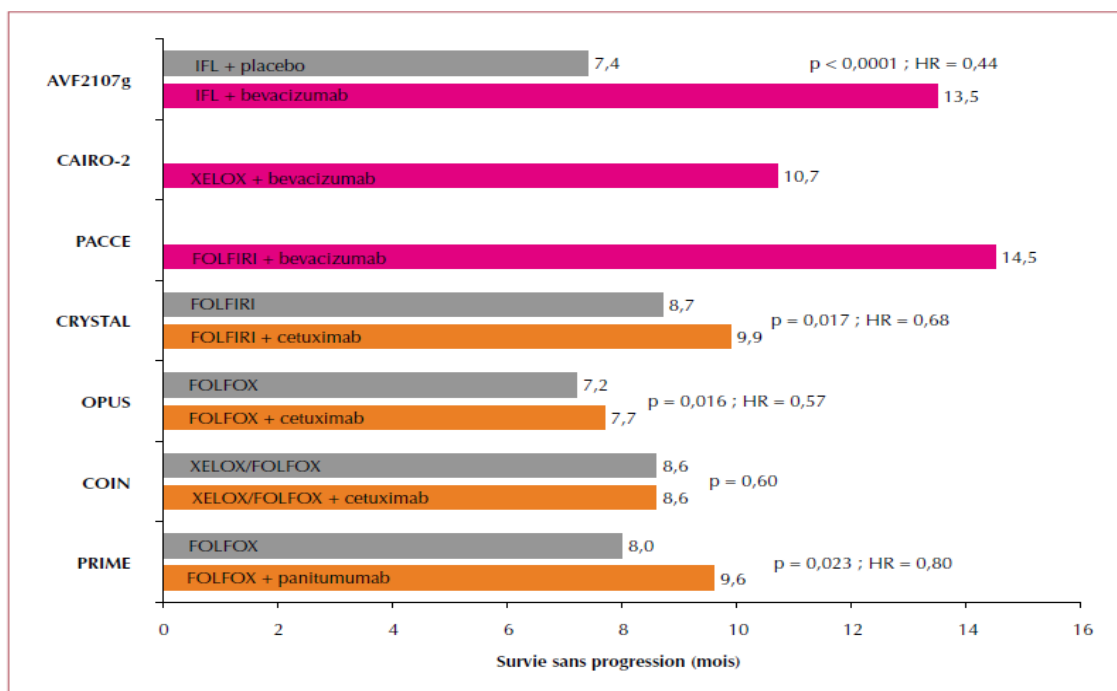


FIGURE 24 : Essais contrôlés randomisés de chimiothérapie plus bevacizumab ou anti-EGFR : survie sans progression en cas de statut tumoral KRAS sauvage (d'après [[124]-[128], [126]-[127]]).

Dans notre étude, le bevacizumab a été utilisé en première ligne métastatique en association avec différents protocoles

Tableau XXVIII : les protocoles associés à la bevacizumab en première ligne dans notre étude

Protocole	Pourcentage
XELOX + bevacizumab	43.18%
FOLFIRI+ bevacizumab	20.46%
FOLFOX + bevacizumab	18.18%
XELIRi+ bevacizumab	9.09%

1.2.1.2. Traitement de deuxième ligne :

La thérapie de deuxième ligne décrit la thérapie reçue à partir du moment que la chimiothérapie de première ligne doit être changée, principalement après l'échec d'une stratégie de première ligne, et devrait être offerte à autant de patients que possible. La thérapie de deuxième ligne est normalement proposée pour les patients avec un bon état de performance et une fonction d'organe adéquate, et dépend du choix de thérapie de première ligne.

✓ échec sous 5-FU / leucovorine :

Les patients pouvant tolérer doivent être traités par chimiothérapie associant l'irinotécan ou l'oxaliplatine comme FOLFIRI, FOLFOX ou éventuellement irinotécan/oxaliplatine [129] [130]. Les patients recevant FOLFIRI à l'avance devraient recevoir FOLFOX et les patients recevant FOLFOX à l'avance devraient recevoir un régime contenant de l'irinotécan, de préférence FOLFIRI, avec une preuve précoce de l'efficacité de cette stratégie fournie par l'essai de Tournigand et al[131].

✓ Si bevacizumab non reçus en première ligne :

Devrai être considéré pour le traitement avec une deuxième ligne anti-angiogénique (bevacizumab ou aflibercept). L'utilisation de l'aflibercept doit être limitée à l'association FOLFIRI chez les patients qui progressent sous un régime contenant de l'oxaliplatine [132] [133] [134].

✓ Les patients qui ont reçu bevacizumab en première ligne

Doivent être considérés pour le traitement avec:

- ° Stratégie de post-continuation du Bevacizumab. [133] [135]

° Aflibercept ou ramucirumab (en association avec FOLFIRI) lorsqu'il est traité en première ligne avec de l'oxaliplatine[136] [137].

° Anticorps anti-EGFR en association avec FOLFIRI / irinotecan pour les patients atteints de la maladie de type sauvage RAS (type sauvage BRAF) [138] [139].

1.2.1.3. Traitement de troisième ligne :

Chez les patients RAS de type sauvage et de type sauvage BRAF n'ayant jamais été traités avec des anticorps de l'EGFR, le traitement par le cetuximab ou le panitumumab doit être envisagé[140] [141].

.Le régorafenib est recommandé chez les patients prétraités fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan, bevacizumab et chez les patients RAS de type sauvage porteurs d'anticorps anti-EGFR [142] [143].

.Trifluridine / tipiracil (TAS 102) est recommandé pour les patients prétraités avec les fluoropyrimidines, l'oxaliplatine, l'irinotécan, le bevacizumab et chez les patients RAS de type sauvage avec des anticorps anti-EGFR[144].

1.2.2. Métastases d'emblée résécables/potentiellement résécables :

Chez les patients présentant une maladie clairement résécable et des critères pronostiques favorables, le traitement péri opératoire peut ne pas être nécessaire et la résection initiale est justifiée[145].

Chez les patients atteints d'une maladie techniquement résécable et dont le pronostic est incertain ou probablement défavorable, la chimiothérapie périopératoire devrait être l'approche

thérapeutique de choix. La chimiothérapie périopératoire dans ce groupe devrait comprendre 3 mois de chimiothérapie avant la chirurgie et 3 mois de chimiothérapie post-opératoire seulement. Le traitement préféré dans ce contexte doit être FOLFOX [ou encore capécitabine avec oxaliplatine (CAPOX)] tel que rapporté pour l'essai EPOC [145]. Les agents ciblés ne doivent pas être utilisés chez les patients résécables dont l'indication pour un traitement péri opératoire est de nature pronostique[146].

Dans les situations où les critères de pronostic et de résécabilité ne sont pas clairement définis, un traitement péri opératoire doit être envisagé (dans le cadre d'un continuum de traitement) .Les patients avec l'apparition synchrone des métastases devraient être affectés à ce groupe et à la voie thérapeutique[145].

Chez les patients ayant des critères oncologiques et techniques (chirurgicaux) favorables et n'ayant pas reçu de chimiothérapie péri opératoire, il n'y a pas de preuves solides pour soutenir la chimiothérapie adjuvante [147] , alors que les patients avec des critères défavorables peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant[148].

Chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, un traitement adjuvant avec FOLFOX ou CAPOX est recommandé (sauf si les patients ont été récemment exposés à une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine) [148].

La prise de décision devrait inclure les caractéristiques des patients et préférences.

VII. Surveillance post-thérapeutique: [149] [150]

1. En situation curative :

Chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie :

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Échographie 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 (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métastase pulmonaires réséquées)

- Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale :

- sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villositaire => à 1 an

- sauf si syndrome HNPCC => tous les 2 ans

- sauf si exploration colique préopératoire incomplète => dans les 3 à 6 mois suivant la colectomie.

- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

2. En situation palliative :

Examen clinique (poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab)

NFS + plaquettes (plus bilirubinémie si irinotécan ; plus clairance de la créatinine si capécitabine ; plus transaminases si capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévacizumab) : tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie / 14 j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie / 21 j)

Scanner avec injection avec mesure des masses comparatives des métastases mesurables (critères RECIST 1.1[151]).

Échographie abdominale si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative)

Radiographie thoracique F+P si métastases pulmonaires (mesure comparative)

ACE en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique [152]

- CA19-9 si élevé initialement et ACE normal.

VIII. L'évolution et les facteurs pronostiques :

1. La réponse thérapeutique : [151]

Critères de réponse au traitement :

📌 Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cibles ou non-cibles), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation \geq 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observés durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

NB : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm

Réponse incomplète – Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Tableau XXIX : Réponse globale

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

Tableau XXX : Répartition des patients de notre étude selon la réponse thérapeutique

Réponse thérapeutique	effectif	Pourcentage
Progression	25	57%
Régression	10	23%
Stabilité	9	20%
Total	44	100%

2. La survie

la survie médiane des patients avec CCRM se situe entre 17 et 22 mois. Les nouvelles molécules apparues ont actuellement une efficacité prouvée sur le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale [119] [153]

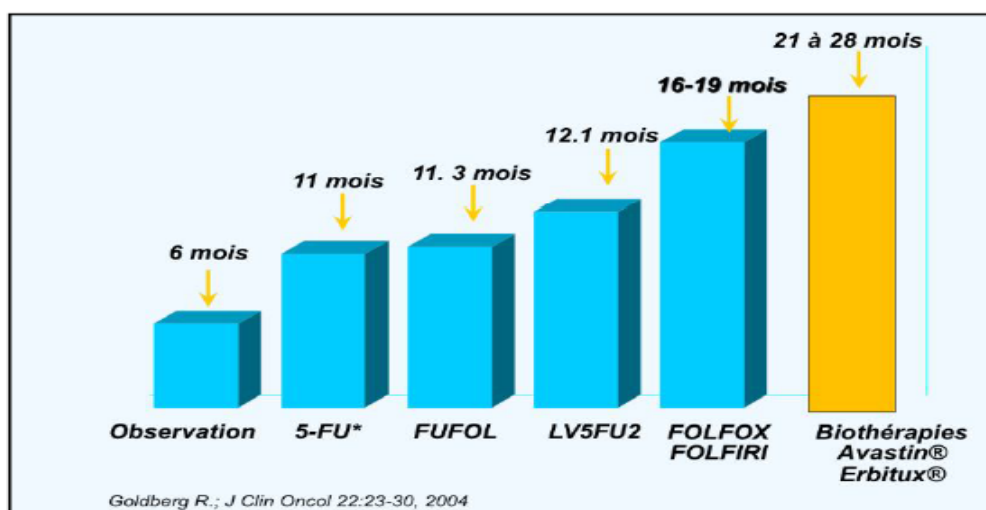


FIGURE 25 : Evolution de la survie globale du CCRM[154]

Dans notre étude la survie globale était de 24.35 mois.

3. Les facteurs pronostiques :

Dans l'étude de Fong et al [155] et a partir des critères suivants, Ils ont défini un score de risque clinique (SRC) :

- L'intervalle libre < 12 mois
- Nombre de lésions > 1
- ACE > 200 ng/ml
- le statut ganglionnaire initial
- Et la taille de la plus volumineuse lésion > 5cm.

Chaque critère compte pour un point Le score est donc compris entre 0 et 5. Dans leur étude, le taux de survie actuariel à 5 ans était de 60 % pour les patients avec un score de 0 alors qu'il était de 14 % pour les patients avec un score de 5 points .Leur conclusion était que les patients avec un SRC compris entre 0 et 2 devaient bénéficier d'une chirurgie hépatique car ils ont un pronostic favorable, les patients avec un SRC de 3 ou 4 pourraient bénéficier d'un traitement chirurgical mais probablement associé à un traitement adjuvant et les patients avec un SRC de 5 ne pourraient pas bénéficier d'une résection sans traitement adjuvant complémentaire ou en dehors d'essais thérapeutiques.[155]

Les marges chirurgicales semblent être également un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. L'étude de Cady retrouve une augmentation de risque lorsque les marges macroscopiques sont inférieures à 1cm [156]. Les marges microscopiques apparaissent comme

un important déterminant de la survie à long terme [157] [158]. Dans l'étude de Altendorf-Hofmann et Scheele, la médiane de survie était de 14 mois en cas de résection R1 ou R2 contre 44 mois pour les résections R0 [158]

IX. DEPISTAGE ET PREVENTION :

1. Dépistage : [159] [160] [161] [162]

– un dépistage de routine s'adresse au sujet > 50 ans dit de « risque moyen » c'est à dire n'ayant ni histoire personnelle ni familiale de CCR ni polypes ni MICI. Cette méthode se base sur la recherche de saignement occulte dans les selles par le test «Hémocult». Sa sensibilité pour la détection des cancers et des adénomes avancés est de 86,7% et 87,5%, respectivement, avec une spécificité de 87,5% pour les deux. Ce test doit être répété annuellement et tout résultat positif se doit d'être suivi d'une coloscopie. L'utilisation de l'Hémocult pour le dépistage des CCR dans les pays industrialisés a permis une réduction de 15% à 33% du taux de mortalité liée à ces cancers.

Les effets bénéfiques de ce dépistage sur la mortalité n'ont pas été observés chez le jeune adulte vu qu'il n'y est soit pas inclus. Au fait, ce dernier s'intègre souvent dans les catégories de patients dit «à risque élevé» voir «très élevé» vu qu'il existe souvent une histoire familiale, un contexte héréditaire voir une MICI sous-jacente au CCR chez ces patients jeunes et chez qui la surveillance doit être endoscopique et programmée(voir ci-dessous)

– Un dépistage programmé :

Indiqué chez le groupe à risque élevé et à risque très élevé, il repose essentiellement sur la coloscopie, d'autres examens tels que la coloscopie virtuelle 108 ou la vidéocapsule endoscopique peuvent être utilisés chez certains patients (refusant l'endoscopie ou ayant des contre-indications).

Pour les sujets à risque élevé :

=> Coloscopie tous les 5 ans à partir de 40 ans ou 5 ans avant le cas le plus précoce.

Pour les sujets à risque très élevé :

- Pour l'HNPCC : Coloscopie tous les ans ou tous les 2 ans au plus, à partir 20–25 ans ou 10 ans avant le plus jeune cas dans la famille (et surveillance annuelle de l'endomètre par écho/hystéroscopie à partir de 30 ans)

- Pour la PAF : Rectosigmoidoscopie à partir de l'âge de 10–20ans puis coloscopie tous les ans dès l'apparition du premier polype. Une colectomie préventive est indiquée si le diagnostic de PAF est posé, puis surveillance annuelle du rectum restant en débutant 6 mois après la chirurgie en cas d'anastomose iléo–rectale et surveillance à 6 mois, à 1 an puis tous les ans en cas d'anastomose iléo–anale.

Pour les sujets porteurs de MICI :

On recommande une surveillance endoscopique avec des biopsies étagées à partir de 8–10 ans après le début des symptômes. Si le diagnostic de dysplasie de haut grade ou encore de malignité est porté ; une colectomie totale devrait être discutée.

Avant de conclure, nous n'insisterons jamais assez sur l'importance que doit attribuer le médecin aux signes cliniques et surtout au toucher rectal qui doit être systématique devant toute symptomatologie rectale et sur le fait qu'il faut toujours avoir la hantise d'un CCR même chez un sujet jeune et de ne pas s'arrêter au diagnostic de facilité –notamment les hémorroïdes– devant toutes rectorragies et qu'il ne faut pas hésiter à avoir recourt à l'endoscopie en cas de TR normal.

2. La prévention : [163]

Les mesures préventives sont assez coûteuses et demandent une motivation et un suivi minutieux.

Dans cette démarche on distingue :

La prévention primaire : On agit sur les causes du cancer pour prévenir son apparition. C'est la stratégie à privilégier chaque fois que les causes de cancer sont connues.

La prévention secondaire : C'est de détecter et de traiter les états précancéreux, complétée par le dépistage des cancers au début, à un stade où ils sont guérissables. [48]

Dans le cadre de la prévention primaire : On peut recommander de ne pas fumer, de boire raisonnablement, de manger beaucoup de légumes et de fruits frais (5 à 6 portions par jour), d'éviter les excès alimentaires et d'avoir une activité physique dans le cadre de son travail et de ses loisirs . On n'a pas de données permettant de préciser l'effet de ces mesures. Il est probable qu'elles diminuent d'au moins un tiers le risque de CCR. Il reste à identifier dans notre

patrimoine génétique ce qui fait que les individus sont plus au moins sensibles à tel facteur favorisant ou à tel facteur protecteur.

A court terme, une politique de dépistage et de prévention secondaire représente le moyen le plus sûr de faire évoluer le problème que pose le cancer du rectum. Il s'agit d'une démarche validée, malgré ses limites.

CONCLUSION

Le cancer colorectal constitue un véritable problème de santé public, aussi bien au Maroc que dans le monde entier par sa fréquence et sa mortalité importante.

La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) nécessite un bilan diagnostique initial très complet, une intégration des comorbidités du patient, de son état général et surtout, de ses désirs quant aux options thérapeutiques proposées. L'attitude thérapeutique doit être décidée de manière concertée entre tous les acteurs, dans le cadre de réunions multidisciplinaires.

Les progrès obtenus durant ces dernières années dans le traitement systémique du cancer colorectal métastatique sont très encourageants. Ils sont la conséquence d'une meilleure utilisation des substances classiques de chimiothérapies comme les fluoropyrimidines, l'oxaliplatine et l'irinotécan, mais également de l'utilisation de nouveaux agents ciblant des structures moléculaires précises comme le bévacizumab, le cétuximab et le panitumumab.

Malgré ce progrès considérable en termes de diagnostic et de prise en charge, son pronostic reste sombre et seuls les malades bénéficiant d'une résection chirurgicale complète de leurs métastases ont des survies prolongées.

Notre travail est étude jeune réalisée au centre d'oncologie et d'hématologie de CHU Mohamed VI a Marrakech, et qui a permis de dresser l'état des lieux de cancer colorectal métastatique.

Au terme de notre étude, nous encourageons la discussion pluridisciplinaire de tous les cas de CCR métastatique afin d'optimiser les résultats thérapeutiques en combinant le traitement systémique et la chirurgie des métastases.

RESUME

Le cancer colorectal constitue un véritable problème de santé publique, il vient en troisième rang des cancers en termes de fréquence à l'échelle nationale et mondiale. Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas. Notre travail est une étude rétrospective, elle a comme objectif de préciser le profil épidémiologique et de rapporter l'expérience de centre d'oncologie hématologie de CHU Mohamed VI en mettant le point sur la prise en charge médicale et de la mettre en perspective par rapport aux données de la littérature. Nous avons pu recenser 44 cas, l'âge moyen de nos malades est de 54.4 ans (30-76 ans), la tranche d'âge comprise entre 51 et 60 ans est la plus touchée, nous notons une légère prédominance féminine, 24 patients est d'origine urbaine ce qui représente 55 %, l'examen clinique est pauvre et la recherche d'ATCDS personnels et familiaux est primordial. L'AEG, Les rectorragies et les douleurs abdominales chroniques dominent les signes fonctionnels. La recto-coloscopie complète constitue l'élément principal du diagnostic positif elle a été réalisée chez 32 patients alors que le diagnostic a été réalisé a posteriori après étude anatomopathologique de la pièce opératoire chez le reste des malades, la localisation colique était prédominante et représente 73 % des cas. L'adénocarcinome Lieberkuniense se distinguait des autres formes histologiques avec 86% de tous les cas de cancer colorectal. Le bilan d'extension se fait principalement par une TDM TAP (réalisé chez 100% de nos malades); la Radiographie thoracique et l'échographie abdominale vient ensuite, autres examens en fonction de la localisation et des signes cliniques. Le foie est le principal site métastatique suivi du poumon puis des ganglions. La prise en charge se fait après un examen pré thérapeutique et une réunion de concertation pluridisciplinaire, la chirurgie de la tumeur primitive est réalisée chez 82.35% des patients alors que la chirurgie des

métastases est rarement envisageable, la chimiothérapie a permis d'améliorer la survie des patients grâce à l'avènement de la thérapie ciblée associée aux molécules de chimiothérapie classique. La survie globale de nos malades était de 24,35 mois en moyenne. Mais malgré ces progrès son pronostic reste sombre d'où l'intérêt d'élaborer un plan de dépistage et de prévention à l'échelle nationale.

Abstract

Colorectal cancer is a real public health problem, it is the third most common cancer in terms of frequency nationally and globally, metastases are observed in 40 to 60% of cases. Our work is a retrospective study with the objective of clarifying the epidemiology profile and reporting the experience of the Hematology Oncology Center of Mohamed VI University Hospital Center by highlighting the medical care and putting it in perspective with respect to data from the literature. We could identify 44 cases, the average age of our patients is 54.4 years (30–76 years), the age group between 51 and 60 is the most affected, there is a slight female predominance, 24 patients is of urban origin which represents 55%, the clinical examination is poor and the search for personal and familial ATCDS is essential. AEG, rectorrhagia and chronic abdominal pain dominate functional signs. The complete recto–colonoscopy is the main element of positive diagnosis it was carried out in 32 patients whereas the diagnosis was made a posteriori after anatomopathologic study of the operative specimen in the rest of the patients, the colonic localization was predominant and represents 73 % of cases, The adenocarcinoma lieberkunien was distinguished from other histological forms with 86% of all cases of colorectal cancer. The extension assessment is mainly done by a TAP CT (performed in 100% of our patients); Chest X–ray and abdominal ultrasound then comes other examinations depending on the location and clinical signs. The liver is the main metastatic site followed by the lungs and then ganglia. Management is done after a pre–therapeutic examination and a multidisciplinary consultation meeting; primary tumor surgery is performed in 82.35% of patients whereas surgery for metastases is rarely feasible, chemotherapy has improved survival patients through the

advent of targeted therapy associated with conventional chemotherapy molecules. The overall survival of our patients was 24.35 months on average. But despite these advances, its prognosis remains gloomy, hence the importance of developing a national screening and prevention plan.

ملخص

سرطان القولون والمستقيم هو مشكلة صحية عمومية حقيقية، هو ثالث سرطان الأكثر شيوعا من حيث التردد على الصعيدين الوطني والعالمي، لوحظ الانبثاات في 40 إلى 60% من الحالات. عملنا هو دراسة إسترجاعية بهدف توضيح ملامح الجانب الوبائي والإبلاغ عن تجربة مركز أمراض الدم والأورام في المركز الإستشفائي محمد السادس بمراكش من خلال تسليط الضوء على الرعاية الطبية و مقارنتها بالدراسات المقامة في الموضوع . تمكنا من تحديد 44 حالة، متوسط عمر مرضانا هو 54.4 سنة (30-76 سنة)، والفئة العمرية بين 51 و 60 هي الأكثر تضررا، وهناك هيمنة طفيفة للاناث ، 24 مريضا من أصل حضري يمثل 55 %، الفحص السريري والبحث عن السوابق الشخصية والعائلية أمر ضروري.تدهور الحالة العامة، دم في البراز وآلام مزمنة في البطن تهيمن على الاعراض. التنظير القولوني المستقيمي الكامل هو العنصر الرئيسي في التشخيص الإيجابي الذي تم إجراؤه ل 32 مريضا في حين تم إجراء التشخيص بعد الدراسة التشريحية للعينة لبقية المرضى، كان توطين القولون الغالب ويمثل 73% من الحالات، وقد تم تمييز غدية ليبركونيان من الأشكال النسيجية الأخرى مع 86% من جميع حالات سرطان القولون والمستقيم. يتم تقييم التمديد بشكل رئيسي بالماصح الضوئي (100% من مرضانا). الصدر بالأشعة السينية والموجات فوق الصوتية في البطن ثم تأتي الفحوصات الوظيفية الأخرى اعتمادا على الموقع والعلامات السريرية. الكبد هو الموقع المنتشر الرئيسي تليها الرئتين ثم العقد. وتجري الإدارة بعد فحص مسبق للعلاج واجتماع تشاوري متعدد التخصصات؛ يتم إجراء جراحة الورم الأولية في 82.35% من المرضى في حين أن جراحة الانبثاات نادرا ما يكون ممكنا، العلاج الكيميائي مكن من تحسين أمد حياة المرضى من خلال ظهور العلاج المستهدفة المرتبطة جزيئات العلاج الكيميائي التقليدية. وبلغ معدل البقاء الكلي لمرضانا 24.35 شهرا في المتوسط. ولكن على الرغم من هذه التطورات، لا يزال تشخيصها قائما، ومن هنا تأتي أهمية وضع خطة وطنية للوقاية و الكشف المبكر للمرض.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Donnés épidémiologiques :

Nom: _____ Prénom: _____ IP : _____
Age : _____ Sexe : F M
Origine géographique : _____ rural urbain

Antécédents :

ATCD personnels :

Polypose : oui non toxiques : tabac : alcool :
Rectorragie : oui non cancers : oui non
MICI : oui non
Hémorroïdes : oui non

ATCD familiaux :

PAF : oui non
Cancer colorectal : oui non
Autres cancers :

Comorbidités :

Diabète : HTA : Cardiopathies : obésité : autres :

Clinique :

Délai début symptômes /1^{er} consultation :

Signes fonctionnels :

AEG : oui non asthénie anorexie amaigrissement
Douleur : aigue chronique
Troubles de transit : diarrhées constipation alternance D/C
Nausées : oui non Vomissements : oui non
Rectorragies : oui non
Méléna : oui non
Syndrome occlusif : arrêt des matières arrêt des gaz
Syndrome rectal : ténesmes épreintes faux besoins
Pâleur : oui non

Signes généraux :

Poids : _____ IMC : _____
TA : _____ cmhg T° : _____
FC : _____ FR : _____

Signes physiques :

Inspection :

Distension abdominale : oui non
Cicatrice : oui non
Voissure : oui non
CVC : oui non

Autres :

Palpation :

Sensibilité : oui non

Défense : oui non

Contracture : oui non

Masse abdominale : oui non

HPM : oui non SPM : oui non

Percussion : ascite : oui non

TR :

Tonicité sphinctérienne :

Lésion tumorale :

Distance par rapport à la marge anale : cm

Circonférentielle : oui non

Pole supérieur :

Consistance :

Sensibilité :

Ampoule rectal : vide : oui non

Doigtier : rien sang matière glaire

Aires ganglionnaires :

ADP : oui non Troisier : oui non

Reste de l'examen clinique :

Examens

paracliniques :

Recto-coloscopie complète :

- Distance/marge anale : cm
- Siege : coeco-ascendant : transverse : descendant
Sigmoides : charnière R-S rectal : h m b
Multiples : oui non
- Polypes associés : oui non
- Aspect macroscopique :
Végétant : ulcéro-bourgeonnant : infiltrant :
Lésion plane : sténosant : oui non
Si oui : franchissable infranchissable
- Taille :cm non précisé
- Circonférence :
Circonférentiel héli-circonférentiel non précisé

- Biopsie : oui non
- diagnostic histologique :
 - ✓ date : / /
 - ✓ résultat :

Imagerie :

- ASP : oui non
- Rx thorax : oui non
- Echo-abd : oui non
- TDM TAP : oui non
- TDM cérébral : oui non
- IRM : oui non
 - Siege Tm :
 - Extension locale :
 - Métastase : Foie : non oui → nombres : <3 3-5 >5 NP
Poumon Os gg cerveau autres

Biologie :

- NFS : correct : perturbé :
Ionogramme : correct : perturbé :
Bilan hépatique : correct : perturbé :
Bilan nutritionnel : correct : perturbé : ND :
Marqueurs tumoraux : ACE : CA19-9 :

**Diagnostic
final :**

Classification TNM :

.....

Localisations métastatiques : Foie Poumon Os gg cerveau
Plusieurs

Rectum :

Stomie : oui non

Evolution :

Réponse totale :

Réponse partielle :

Progression :

Date de dernier suivie :

Annexe 2 : les protocoles de chimiothérapie systémique

PROTOCOLE FOLFOX4

Durée : 4h30min

Cycle :

Durée cycle : J1= J15

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta ou adj

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP,

OXALIPLATINE : 85mg/m² J1
ACIDE L-FOLINIQUE : 200 mg/m² en 2h
5 FU bolus : 400 mg/m² en 10 min
5FU infusion continue : 2400 mg/m² en 46h

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0+30min	Antiémétiques Setron IV Primperan 10 mg IV	8mg (1x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+45min	Oxaliplatine (dans 250ml de SG5%)		120 min	
H0+45min	Elvorine (dans 250ml SG5%) En Y avec oxaliplatine		120 min	
H0+2h45	Rinçage NaCl 0,9%	125ml	10min	
H0+2h45	5FU bolus (dans 125ml de NaCl 0.9%)		10 min	
H0+2h55	5FU en PC		46h	

PROTOCOLE XELOX

Durée : 2h25min

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta ou adj

BB au départ : NFP, Iono sg, fet rénale, BH, ECG, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP,

OXALIPLATINE : 130mg/m² J1

CAPECITABINE : 1000 mg/m² matin et soir pdt 14j et arrêt 7j

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : *Poids :*

Taille : *SC :*

Température : *TA :*

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Antiémétiques Solumedrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120mg 8mg (2x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+15min	Oxaliplatine (dans 250ml de SG5%)		120 min	
H0+2h15	NaCl 0,9% en rinçage	125ml	10 min	
	Xeloda 500 mg cp		J1-J14	

PROTOCOLE FOLFOX4 BEVACIZUMAB

Durée : 3h

Cycle :

Durée cycle : J1= J15

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, TA, avis cardio si ATCD, protU 24h,

Avant chaque cure : NFP, BU, TA

BEVACIZUMAB : 5mg/kg J1
 OXALIPLATINE : 85mg/m² J1
 ACIDE L-FOLINIQUE : 200 mg/m² en 2h
 5 FU bolus : 400 mg/m² en 10 min
 5FU infusion continue : 2400 mg/m² en 46h

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : *Poids :*

Taille : *SC :*

Température : *TA :*

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Avastin (dans 125 ml NaCl 0,9%) IV Pas de SG+++		90 min C1 60 min C2 30min>C2	
H0+30min	Antiemétiques Solunédrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120mg 8mg (2x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+45min	Oxaliplatine (dans 250ml de SG5%)		120 min	
H0+45min	Elvorine (dans 250ml SG5%) En Y avec		120 min	
H0+2h45	Rinçage 0,9% SS	125ml	10min	
H0+2h55	5FU bolus (dans 125ml de NaCl 0.9%)		10 min	
H0+2h55	5FU en PC		46h	

PROTOCOLE XELOX BEVACIZUMAB

Durée : 3h

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, TA, avis cardio si

ATCD, protU 24h,

Avant chaque cure : NFP, BU, TA

BEVACIZUMAB : 7,5mg/kg J1

OXALIPLATINE : 130mg/m² J1

CAPECITABINE : 1000 mg/m² matin et soir pdt 14j et arrêt 7j

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : *Poids :*

Taille : *SC :*

Température : *TA :*

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Avastin (dans 125 ml NaCl 0,9%) IV Pas de SG+++		90 min C1 60 min C2 30min>C2	
H0+30min	Antiémétiques Solumedrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120mg 8mg (2x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+45min	Oxaliplatine (dans 250ml de SG5%)		120 min	
H0+2h45	NaCl 0,9% en rinçage	125ml	10 min	
J1	Xeloda 500mg cp			

PROTOCOLE FOLFIRI BEVACIZUMAB

Durée : 6h30min

Cycle :

Durée cycle : J1= J15

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si

ATCD, profU 24h,

Avant chaque cure : NFP, TA, BU

BEVACIZUMAB : 5mg/kg J1

IRINITECAN : 180mg/m2 J1

ACIDE L-FOLINIQUE : 200 mg/m2 en 2h J1

5 FU bolus : 400 mg/m2 en 10 min J1

5FU infusion continue : 2400 mg/m2 en 46h

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : *Poids :*

Taille : *SC :*

Température : *TA :*

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Avastin (dans 125 ml NaCl 0,9%) IV Pas de SG+++		90 min C1 60 min C2 30min>C2	
H0+30min	Antiemétiques Solumedrol IV Setron IV Prinperan 10 mg IV Atropine s/cut	120mg 8mg (1x si besoin) 1 amp 1 amp	15 min	
H0+45min	Irinotecan (dans 250ml de SG5%) Protection contre lumière		90 min	
H0+45min	Acide L-folinique (dans 250ml SG5%) En Y avec irinotecan		120 min	
H0+2h 15	Rinçage NaCl 0,9%	125ml	10min	
H0+2h45	5FU bolus (dans 125ml de NaCl 0.9%)		10 min	
H0+2h55	5FU en PC		46h	

PROTOCOLE XELIRI

Durée : 2h00min

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si

ATCD,

Avant chaque cure : NFP,

IRINOTECAN : 240mg/m² J1

**CAPECITABINE : 1000 mg/m² matin et soir pdt 14j
et arrêt 7j (J2-15)**

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Antiémétiques Sohumedrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV Atropine s/cut	120mg 8mg (1x si besoin) 1amp 1 amp	15 min	
H0+15min	Irinotecan (dans 250ml de SG5%)		90min	
H0+1h45	NaCl 0,9% en rinçage	125ml	10 min	
	Xeloda 500 mg cp			

PROTOCOLE XELODA

Durée : Cycle :

Durée cycle : J1= J21 Prochaine cure le :

Indication : CCR adj, ou méta chez sujet âgé

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si

ATCD,

Avant chaque cure : NFP,

CAPECITABINE : 1250 mg/m² matin et soir pdt 14j et arrêt 7j

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age : *Poids :*

Taille : *SC :*

Température : *TA :*

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Xeloda 500 mg cp		J1-14	

LEU INSTITUTUM VU BRUSSELLES

PROCOLE FOLFIRI

Durée : 4h30min

Cycle :

Durée cycle : J1= J15

Prochaine cure le :

Indication : CCR méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si

ATCD,

Avant chaque cure : NFP,

IRINITECAN : 180mg/m² J1

ACIDE L-FOLINIQUE : 200 mg/m² en 2h

5FU bolus : 400 mg/m² en 10 min

5FU infusion continue : 2400 mg/m² en 46h

Patient :

Nr dossier :

Nom :

Age :

Poids :

Taille :

SC :

Température :

TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Antiémétiques Setron IV Primperan 10 mg IV Solumedrol IV Atropine s/cut	8mg (1x si besoin) 1 amp 120 mg 1 amp	15 min	
H0+15min	Irinotecan (dans 250ml de SG5%) Protection contre lumière		90 min	
H0+15min	Acide L-folinique (dans 250ml SG5%) En Y avec irinotecan		120 min	
H0+2h15	Rinçage NaCl 0,9%	125ml	10 min	
H0+2h25	5FU bolus (dans 125ml de NaCl 0.9%)		10min	
H0+2h55	5FU en PC		46h	

BIBLIOGRAPHIE

1. **Cancer IA for R on. GLOBOCAN 2012:**
Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
Globocan Iarc FrPagesfactsheetspopulation Aspx Accessed January 2016;5.
2. **Fact Sheets by Cancer**
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (accessed November 2, 2017).
3. **Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008–2012**
<http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casab-3/> (accessed November 8, 2017).
4. **Thésaurus national de cancerologie digestive. Cancer colorectal métastatique**
<http://www.tncd.org/> (accessed November 1, 2017).
5. **Chiche L.**
Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. J Chir (Paris) 2003;140:77–89.
6. **Leone N, Voirin N, Roche L, Binder–Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, et al.**
Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapp Tech St–Maurice Fra Inst Veille Sanit 2015.
7. **Ferlay J, Steliarova–Foucher E, Lortet–Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al.**
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374–1403.
8. **Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al.**
Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:177–93.
doi:10.3322/caac.21395.
9. **Statistiques et facteurs de risque – Société de recherche sur le cancer**
<https://www.societederecherchesurlecancer.ca/page.aspx?pid=1714> (accessed November 2, 2017).
10. **SKALI MH.**
Cancer colorectal métastatique 2017.
11. **Chraïbi M.**
Thèse □ Les aspects histologiques et immunohistochimiques des CCR (à propos de 131 cas) CHU HASSAN II FES, 2008, N° 34

- 12. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remonet L, et al.**
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut de veille sanitaire Saint-Maurice (France); 2008.
- 13. Thomann G.**
Méthodologies de conception de systèmes dans le médical: prise en compte des spécificités utilisateurs.
Communauté Université Grenoble Alpes, 2016.
- 14. American Cancer Society.**
Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019
- 15. GUERBAOUI M.**
Le cancer au Maroc. El Jadida : Najah, 1ère édition 2000, 250 : 119–25.
- 16. Boutaalla M.**
Étude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de CCR colligés au service de chirurgie <<C>> Ibn Sina Rabat, Thèse de doctorat en médecine, Rabat 2005, N°296
- 17. NASSIM M.**
Cancer du rectum Thèse de doctorat en médecine, Casablanca 2011, N°207
- 18. K Zaineb – 2013 –**
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL DANS LA REGION ORIENTALE
- 19. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al.**
Cancer incidence in five continents, vol. IX. Lyon: IARC, 2007. IARC Sci Publ
- 20. Faivre J.**
Epidémiologie et prévention du cancer colorectal. Springer Science & Business Media; 2001.
- 21. Aparicio T, Mitry E, Cunha AS, Girard L.**
Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. Gastroentérologie Clin Biol 2005;29:1014–1023.
- 22. Kabouri K.**
Thèse : cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. CHU Ibn Sina, Rabat, 2000, N 80

- 23. POCARD M, GALLOT D, DE RYCKE Y, MALAFOSSE M.**
Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:955-9.
- 24. Kassab A, Landolsi S, Miled A, Ahmed SB, Olfa G.**
Existe-t-il une relation entre les habitudes alimentaires en Tunisie et le cancer colorectal? Éléments de réponse à partir d'un échantillon de population. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2013;28:327-334.
- 25. le registre de Rabat (2006-2008)**
incidence des cancers à rabat
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737118/>
- 26. Oukkal M, Djilat K, Hadjam RM, Mahgoun M, Bentabak K, Graba A, et al.**
Treatment of advanced and/or metastatic colorectal cancer with bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy (Folfox7 regimen). *Bull Cancer (Paris)* 2010;97:469-474.
- 27. Oussama MBM.**
PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL (A PROPOS DE 36 CAS)
- 28. Khanfir A, Feki J, Zidi Z, Masmoudi S, Bayrouiti MI, Daoud J, et al.**
[Prognostic factors in metastatic colorectal cancer in Tunisia: A retrospective study of 130 patients]. *Tunis Med* 2015;93:11-5.
- 29. Bennouna J, Phelip J-M, André T, Asselain B, Koné S, Ducreux M.**
Observational Cohort Study of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Initiating Chemotherapy in Combination With Bevacizumab (CONCERT). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:129-140.
- 30. Hansen TF, Andersen RF, Olsen DA, Sørensen FB, Jakobsen A.**
Prognostic importance of circulating epidermal growth factor-like domain 7 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab. *Sci Rep* 2017;7.
- 31. Ducreux M, Bennouna J, Adenis A, Conroy T, Lièvre A, Portales F, et al.**
Efficacy and safety of nab-paclitaxel in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase II COLO-001 trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:9-16.

- 32. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al.**
Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer* 2017;116:1271–1278.
- 33. Pakzad R, Moudi A, Pournamdar Z, Pakzad I, Mohammadian-Hashejani A, Momenimovahed Z, et al.**
Spatial analysis of colorectal cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:53–8.
- 34. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al.**
Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544–573.
- 35. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, et al.**
Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence
<https://academic.oup.com/jnci/article/104/18/1353/919243>
- 36. Coughlin SS, Blumenthal DS, Seay SJ, Smith SA. Toward**
Toward the elimination of colorectal cancer disparities among African Americans
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-015-0174-z>
- 37. Laiyemo AO, Doubeni C, Pinsky PF, et al.**
Race and colorectal cancer disparities: health-care utilization vs different cancer susceptibilities
<https://academic.oup.com/jnci/article/102/8/538/2516512>
- 38. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW.**
Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl* 2005;365:153–65. doi:10.1016/S0140-6736(05)17706-X.
- 39. Bouvier A-M.**
Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. *BEH* 2009;23:14–6.
- 40. Registre des cancers de rabat :**
incidence des cancers 2005
- 41. DENDANE AO, GHELLAI A.**
Etude clinicoépidémiologique du cancer colorectal au chu de Tlemcen. 2014.

- 42. Missaouia N, Jaidaine L, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, Hmissa S.**
Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2010;11:1719–1722.
- 43. Labar M, Desmoulière A.**
Cancer du côlon: prévention, dépistage et suivi des patients à l'officine. *Actual Pharm* 2015;54:30–35.
- 44. Lazorthes F.**
Cancer du rectum: Epidémiologie, Anatomie pathologique, Diagnostic, Evolution, principes du traitement et prévention. *Rev Prat* 1998;48:2151–2155.
- 45. Lasser P, Ellias D.**
Cancer du Rectum. *Encycl Méd Chir, Appareil digestif* 2000, 9–084–A–10, p1– 21.
- 46. C Tournigand, F Carbonnel.**
Cancer du colon 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS
- 47. Issa JP.**
Colon cancer: *Clin Cancer Res* 2008;14:5939–40.
- 48. L. Ricca, E. Vibert.**
Traitement des métastases hépatiques de cancer du côlon et du rectum 2014
- 49. Pass HI, Donington JS.**
Metastatic cancer to the lung. *Cancer Princ Pract Oncol* 5th Edn Lippincott–Raven Phila 1997:2536–2551.
- 50. Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL, Frank JA, Adams GW, Chang AE.**
Liver metastases: detection with MR imaging at 0.5 and 1.5 T. *Radiology* 1989;170:149–153.
- 51. DANJON–THOMAS C.**
Thèse en médecine : Carcinomes péritonéaux traités par résection et chimiohyperthermie intra-péritonéale : Résultats d'une étude multicentrique de phase II. Faculté de médecine et de pharmacie, université de LIMOGES. 2012.
- 52. Fadli AR, Azmi MN, David O, Hassan MZM.**
Isolated metacarpal bone metastasis from advanced rectosigmoid carcinoma. *Int Med J Malays* 2012;11.

53. Viguier J.

Colorectal cancer screening in France: progress report and prospects. *Hepato-Gastro* 2008;15:8-13.

54. Chaput U, Oudjit A, Coriat R, Bensoussan M, Chaussade S, Prat F.

Alternatives à la coloscopie, état des lieux en 2009. *Hépatogastro Oncol Dig* 2009;16:271-280.

55. YOUSSEF MS.

CANCER COLORECTAL ETUDE DESCRIPTIVE (A propos de 162 cas).

56. Zaineb K.

Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale. Thèse de doctorat en médecine, Fès, 2013.

57. YOUNESS MLB.

Les aspects anatomopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux et leurs facteurs histo-pronostiques.

58. Douillard J-Y, Zemelka T, Fountzilias G, Barone C, Schlichting M, Heighway J, et al.

FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:14-26.

59. Sastre J, Vidaurreta M, Gómez A, Rivera F, Massutí B, López MR, et al.

Prognostic value of the combination of circulating tumor cells plus KRAS in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:280-286.

60. Huang M-L, Kan J-Y, Ma C-J, Huang C-W, Chen F-M, Chuang C-H, et al.

An observational study of bevacizumab combined with FOLFIRI as the first-line treatment in metastatic colorectal cancer. *Genomic Med Biomark Health Sci* 2012;4:122-127.

61. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N, et al.

Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Am J Surg* 2013;206:234-240.

62. ADRAOUI A.

Cancer colorectal métastatique (étude rétrospective à propos de 40 cas). 2014.

63. Adloff M, Arnaud JP, Ollier JC, Schloegel M.

Les cancers du côlon: étude portant sur 1122 malades opérés. J Chir (Paris) 1990;127:565-571.

64. Marc POCARD, Denis GALLOT, Yann DE RYCKE, Michel MALAFOSS.

Adénocarcinome colorectal chez le sujet moins de 40 ans Gastroentérol biol clin, 1997, 21, 955-959

65. Anca A, Frei A, ALI AL Wafa A, Kessler-Brondolo V, Dorta G.

Dépistage du cancer colorectal; surveillance après résection de polypes coliques ou d'un cancer colorectal.

Rev Médicale Suisse 2008;4.

66. AKAMMAR A.

LES CANCERS DU RECTUM: N° Thèse 020/16. ETUDE ANALYTIQUE

67. Benseddik N.

Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux Thèse de doctorat en médecine, Fès 2008, N°060

68. A.N.GORDAH, A.HLALI, M.ELGHOUL, M.KHALIFA, M.H.MANAI,, M.ESSOUSSI.

L'ADENOCARCINOME RECTAL : LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ATTITUDES TERAPEUTIQUES. A PROPOSDE 49 CAS. La tunisie Medicale - 2010 ; Vol 88 (n°04)

69. BEN YOUNESS L.

Les aspects anatomopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux et leurs facteurs histo-pronostiques (à propos de 172 cas).

70. Mlle. Jihane HAKAM.

Le cancer colorectal dans la région de Marrakech : bilan de 19 ans.

71. Peralta EA.

Rare anorectal neoplasms: gastrointestinal stromal tumor, carcinoid, and lymphoma. Clin Colon Rectal Surg 2009;22:107-114.

72. Cuffy M, Abir F, Longo WE.

Management of less common tumors of the colon, rectum, and anus. Clin Colorectal Cancer 2006;5:327-337.

73. Missaouia N, Jaidaine L, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, Hmissa S.

Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia. Asian Pac J Cancer Prev APJCP 2010;11:1719-1722.

74. Hamilton SR, Aaltonen LA.

Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World 2000;14.

75. Barbary C, Corby S, Tissier S, Michel N, Meyer-Bish L, Régent D.

Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif: points clés et images pièges de l'imagerie en coupe. Feuille Radiol 2005;45:49-60.

76. Landolsi A, Chabchoub I, Limem S, Gharbi O, Chaafai R, Hochlef M, et al.

Les lymphomes primitifs du tube digestif (LPTD) dans le centre tunisien: étude anatomoclinique et résultats thérapeutiques à propos de 153 cas. Bull Cancer (Paris) 2010;97:435-443.

77. Maamouri F, Debbabi B, Goucha A, Khomsi F, Mna NB, Bouzeine H, et al.

Mélanome primitif anorectal à propos de 19 cas. Ann. Pathol., vol. 26, Elsevier Masson; 2006, p. 148-149.

78. Nordlinger B, Quilichini M, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C.

Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. Ann Surg 1987;205:256.

79. Penna C, Nordlinger B.

TRAITEMENT DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX: JUSQU'OU ALLER? Gastroentérologie Clin Biol 1998;22:1046-1047.

80. Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Schaal JC.

Résection chirurgicale des métastases hépatiques: enquête de l'Association Française de Chirurgie. Monogr L'Association Française Chir Trait Metastases Hepatiques Cancer Color Paris Springer 1992:129-146.

81. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C.

TNM: Classification des tumeurs malignes (7^{éd.}), 2010.

82. the American Society of Clinical Oncology

ASCO ANSWERS GUIDES colorectal cancer

83. THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE

www.tncd.org

84. Gallix B.

Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique? Critères de qualité et résultats attendus 2003.

- 85. Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie. Digestive(FFCD).**
Que faire devant un cancer digestif en 2003? Gastroenterol Clin Biol 2002;26:1140-1164.
1140
- 86. Seitz JF, Houvenaeghel G, Dahan L.**
Les Tumeurs du colon et du rectum (148).
Faculté de médecine de Marseille Juin 2005, (mise à jour 2006 - 2007).
- 87. Atlan D, Fabre E, Maingon P, Penna C, Rougier P.**
Les cancers du rectum: mise au point.
Bull Cancer (Paris) 2000;87:21-32.
- 88. Barral M, Eveno C, Hoeffel C, Boudiaf M, Bazeries P, Foucher R, et al.**
L'IRM de diffusion dans les cancers colorectaux.
J Chir Viscérale 2016;153:376-385.
- 89. Joosten FB, Jansen JB, Joosten HJ, Rosenbusch G.**
Staging of rectal carcinoma using MR double surface coil, MR endorectal coil, and intrarectal ultrasound: correlation with histopathologic findings. J Comput Assist Tomogr 1995;19:752-758.
- 90. Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, et al.**
Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery.
The Lancet 2001;357:497-504.
- 91. Penna C, Nordlinger B.**
Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux.
Encycl Méd Chir
- 92. Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E.**
Cancer du côlon.
Encycl méd Chir, Gastro-entérologie, 9-068-A-10, 2003.
- 93. Taieb J, Boige V, DUCREUX M, LUMBROSO J.**
La tomographie par émission de positons en cancérologie digestive.
Gastroentérologie Clin Biol 2002;26:463-470.
- 94. Fadwa SAYKOUK.**
Conduite pratique et actualités dans le cancer du côlon métastatique.

95. American Society of Anaesthesiology

ASA Physical Status Classification System.

96. Bouché O, Volet J.

Stratégies thérapeutiques médicales du cancer colorectal métastatique (CCRm)

97. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Beets GL, et al.

The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB* 2011;13:745-752.

98. Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, Bouche O, Douillard J-Y, Adenis A, et al.

Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials.

American Society of Clinical Oncology; 2012.

99. Cook AD, Single R, McCahill LE.

Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005;12:637-645.

100. Meyerhardt JA, Mayer RJ.

Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-487.

101. Montemurro M, Ahtari L, Roth A, Halkic N, Luthi F, Ozsahin M, et al.

Traitements systemiques du cancer colorectal metastatique.

Rev Med Suisse 2008;1254-1257.

102. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H.

X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts.

Clin Cancer Res 1999;5:2948-2953.

103. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al.

Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.

104. Cersosimo RJ.

Oxaliplatin-associated neuropathy: a review.

Ann Pharmacother 2005;39:128-135.

- 105. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al.**
Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer.
Nat Med 2004;10:145.
- 106. Montemurro M, Ahtari L, Roth A, Halkic N, Luthi F, Ozsahin M, et al.**
Traitements systémiques du cancer colorectal métastatique.
Rev Med Suisse 2008;1254-1257.
- 107. Lenz H-J, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al.**
Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines.
J Clin Oncol 2006;24:4914-4921.
- 108. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer Sr PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ.**
Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor.
J Clin Oncol 2004;22:1201-1208.
- 109. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al.**
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345.
- 110. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al.**
Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption.
J Clin Oncol 2007;25:5390-5396.
- 111. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer**
- 112. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.**
ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making.
Ann Oncol 2012; 23: 2479-2516.
- 113. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al.**
Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up.
Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3)

- 114. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al.**
The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus.
The Oncologist 2012;17:1225-1239.
- 115. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al.**
ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.
Ann Oncol 2016;27:1386-1422.
- 116. de Gramont A de, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al.**
Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.
J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.
- 117. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al.**
XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol 2004;22:2084-2091.
- 118. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al.**
Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol 2008;26:2006-2012.
- 119. Douillard Jy, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al.**
Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.
The Lancet 2000;355:1041-1047.
- 120. Rea DW, Nortier JWR, Ten Bokkel Huinink WW, Falk S, Richel DJ, Maughan T, et al.**
A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer.
Ann Oncol 2005;16:1123-1132.
- 121. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al.**
Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.
J Clin Oncol 2007;25:1670-1676.

- 122.Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al.**
FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5 fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG).*Br J Cancer* 2006;94:798-805.
- 123.Malka D.**
Cancer colorectal métastatique: quel traitement en première ligne?
Hépto-Gastro Oncol Dig 2010;17:3-12.
- 124.Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al.**
Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol 2008;27:663-671.
- 125.Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, et al.**
Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial.
Eur J Cancer 2009;7.
- 126.Maughan T, Adams RA, Smith CG, Seymour MT, Wilson R, Meade AM, et al.**
6LBA Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN).
Eur J Cancer Suppl 2009;7:4-5.
- 127.Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O.**
The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer.
The Oncologist 2009;14:22-28.
- 128.Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al.**
Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med 2009;360:563-572.
- 129.Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller Jr WH, Bodoky G, et al.**
Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma.
J Clin Oncol 2008;26:4544-4550.

- 130. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al.**
Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial.
The Lancet 2007;370:143–152.
- 131. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al.**
FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229–237.
- 132. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al.**
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.
J Clin Oncol 2007;25:1539–1544.
- 133. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al.**
Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol 2013;14:29–37.
- 134. Lièvre A, Samalin E, Mitry E, Assenat E, Boyer-Gestin C, Lepère C, et al.**
Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study.
BMC Cancer 2009;9:347.
- 135. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al.**
Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial.
Ann Oncol 2015;26:724–730.
- 136. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al.**
Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.
J Clin Oncol 2012;30:3499–3506.
- 137. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al.**
Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study.
Lancet Oncol 2015;16:499–508.

- 138. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al.**
Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol 2010;28:4706-4713.
- 139. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al.**
Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial.
Lancet Oncol 2013;14:749-759.
- 140. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al.**
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med 2004;351:337-345.
- 141. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyan S, et al.**
Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer 2007;110:980-988.
- 142. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al.**
Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol 2015;16:619-629.
- 143. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.**
Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
The Lancet 2013;381:303-312.
- 144. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al.**
Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med 2015;372:1909-1919.
- 145. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al.**
Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol 2013;14:1208-1215.

- 146.Primrose J, Falk S, Finch–Jones M, Valle J, O’Reilly D, Siriwardena A, et al.**
Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial.
Lancet Oncol 2014;15:601–611.
- 147.Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al.**
Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials.
J Clin Oncol 2008;26:4906–4911.
- 148.Kemeny N, Capanu M, D’angelica M, Jarnagin W, Haviland D, Dematteo R, et al.**
Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5–fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer.
Ann Oncol 2009;20:1236–1241.
- 149.Conférence de consensus: Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon.**
http://www.apremas.org/assets/files/pdf/conference_consensus_colorectal.pdf.
- 150.Conroy T, Adenis A.**
Standards, Options et Recommandations pour la surveillance après traitement d’un cancer du côlon. Bull Cancer (Paris) 1998;85:152–0.
- 151.Critères RECIST version 1.1**
http://www.cepd.fr/CUSTOM/RECIST_1.1.pdf
- 152.Iwanicki–Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, et al.**
Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer.
J Clin Oncol 2008;26:3681–3686.
- 153.de Gramont A de, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al.**
Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first–line treatment in advanced colorectal cancer.
J Clin Oncol 2000;18:2938–2947.
- 154.Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al.**
A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol 2004;22:23–30.

155.Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH.

Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.

Ann Surg 1999;230:309.

156.Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al.

Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome.

Ann Surg 1998;227:566.

157.Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA.

Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases.

The Oncologist 2008;13:51-64.

158.Altendorf-Hofmann A, Scheele J.

A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma.

Surg Oncol Clin 2003;12:165-192.

159.Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al.

Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States).

Cancer Causes Control 1994;5:38-52.

160.Saurin J Ch. Saurin J Ch

Le syndrome HNPCC EN 2006

161.Hampel H, Peltomaki P.

Hereditary colorectal cancer: risk assessment and management.

Clin Genet 2000;58:89-97.

162.Laurent-Puig P, Carayol J, Zinzindouhou F, Cugnenc P-H.

Les formes familiales de cancers du colon PAF HNPCC et les autres.

Gastroentérologie Clin Biol 2002;26:B74-B77.

163.ROUGIER P, DANCOURT V, FAIVRE J, DROMAIN C. DUCREUX M, LIEVRE A, et al.

Monographie : cancers du colon et du rectum.

Rev Prat 2004 ; 54 (2) : 133-83

قسم الطبيب

أقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإدلا رعايتي للطبّيةَ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبّيةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد

تجربة مركز :سرطان القولون و المستقيم الانبثاثي
علاج أمراض الدم والسرطان
المستشفى الجامعي مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/04/03
من طرف

السيد وسيم منصوري

المزداد في 10 أكتوبر 1991 بتتغير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

العلاج الكيميائي - انبثاث -سرطان القولون و المستقيم

اللجنة

الرئيس

السيد ع. لوزي

المشرفة

أستاذ في الجراحة العامة

السيدة غ. بلبركة

أستاذة مبرزة في أمراض السرطان

السيدة م. الخوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

الحكام

السيد أ. فخري

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

