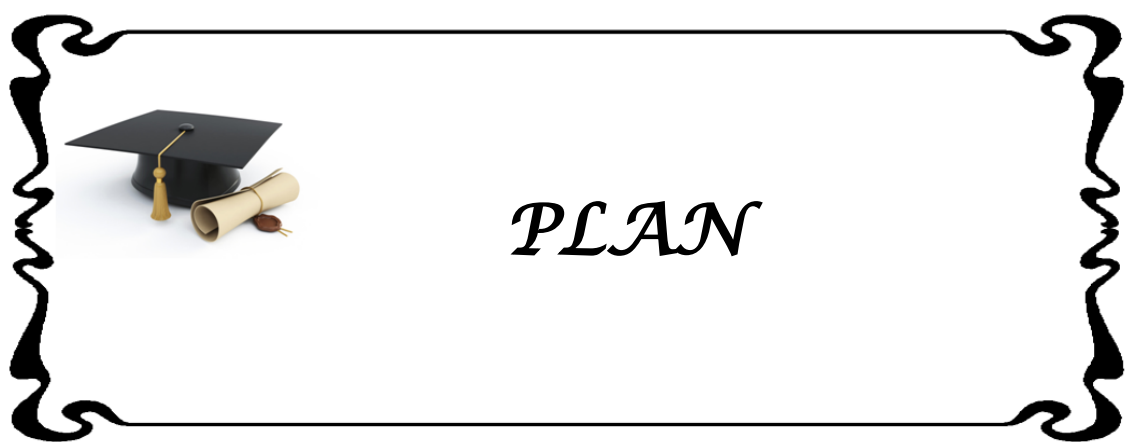




LISTE DES ABRÉVIATIONS

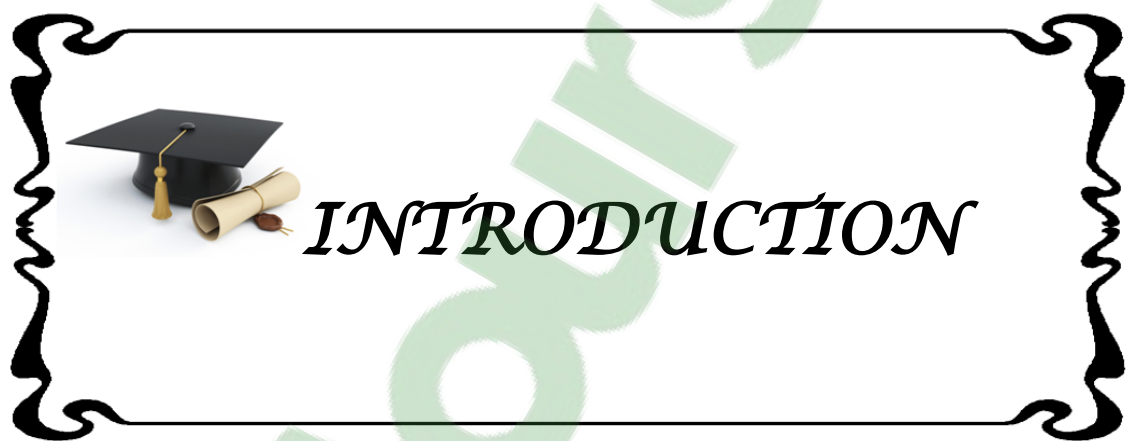
ACE	: Antigène CarcinoEmbryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CCR	: Cancer colorectal
CMS	: Consensus Molecular Subtype
CRS	: Charnière Recto-sigmoïdienne
CTC	: Computed tomographic colonography
EGFR	: Endothelial Growth Factor Receptor
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FU	: Fluorouracile
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tumor
HNPCC	: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IHC	: Immunohistochimie
LBDC	: Lavement baryté en double contraste
MA	: Marge anale
MSI	: Instabilité microsatellitaire
NAACR	: North American Association of Central Cancer Registries
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PAM	: Polypose associée au gène MYH
RCH	: Recto-colite hémorragique
SCNA	: Somatic copy number alteration
SEER	: National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	: Tomodensitométrie
TGFb	: Transforming growth factor bêta
TSOF	: Test de sang occulte fécal

UICC	: Union for International Cancer Control
USPSTF	: United States Preventive Services Task Force
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
WCRF	: World Cancer Research Fund International
WNT	: Wingless intergration site



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	4
I. Matériel d'étude	5
1. Période et type de l'étude	5
2. Recueil des données	5
3. Critères d'inclusion	5
4. Critères d'exclusion	6
II. Méthodes d'étude	6
1. Variables étudiées	6
2. Analyse des données	7
3. Difficultés rencontrées	7
RESULTATS	8
I. Résultats globaux	9
1. Fréquence du cancer colorectal	9
2. Evolution chronologique du taux du cancer colorectal	9
3. Répartition selon le sexe	10
4. Répartition selon l'âge	10
II. Résultats selon la localisation	10
1. Cancer du colon	10
2. Cancer du rectum	16
DISCUSSION	22
I. Aspects épidémiologiques	23
1. Place du cancer colorectal	23
2. Situation géographique	24
3. Répartition du cancer colorectal selon le sexe	26
4. Répartition selon l'âge	28
II. Facteurs de risque du cancer colorectal	30
1. Génétique et cancer colorectal	31
2. Les facteurs de risque environnementaux	33
3. Niveaux de risque du cancer colorectal	35
III. Distinction entre cancer du colon et du rectum	36
1. Distinction selon la localisation	36
2. Distinction selon le siège	38
IV. Aspects anatomopathologiques	39
1. Histogenèse du cancer colorectal	39
2. Aspects macroscopiques	41
3. Aspects microscopiques	42
V. Aspects thérapeutiques	47
1. Classification du cancer colorectal	47
2. Traitement	51
3. Surveillance après traitement du cancer colorectal	61

VI. Facteurs pronostiques et survie	62
1. L'âge.....	62
2. Le sexe.....	62
3. L'existence d'une complication.....	63
4. L'étude anatomopathologique.....	63
5. Les marqueurs tumoraux.....	64
6. La classification TNM.....	64
VII. Dépistage du cancer colorectal.....	65
1. Dernières recommandations pour le dépistage du cancer colorectal.....	65
2. Dépistage des personnes à risque accru de cancer colorectal.....	68
VIII. Prévention.....	69
1. Prévention primaire.....	69
2. Prévention secondaire.....	70
IX. Essor de la biologie moléculaire dans le cancer colorectal.....	71
 CONCLUSION.....	 74
 RESUMES.....	 77
 BIBLIOGRAPHIE.....	 81



Le cancer colorectal constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein. Près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année [1].

Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques, sa fréquence reste sous estimée et la mortalité élevée [2].

Son incidence varie d'un pays à l'autre du fait des différences dans le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire. Cependant, un constat est commun c'est que l'on commence à remarquer un rajeunissement de la population atteinte de ce type de cancer [3].

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent. Viennent en deuxième lieu d'autres variétés telles que les lymphomes, les tumeurs carcinoïdes ainsi que d'autres types histologiques beaucoup plus rares [4].

Les données épidémiologiques dans ce contexte ont longtemps été méconnues au Maroc mais actuellement commencent à se développer grâce à l'instauration des registres des cancers et aux nombreuses études qui s'intéressent à la cancérologie.

Dans ce sens, s'est dégagée la nécessité de réaliser une enquête d'épidémiologie descriptive dans l'objectif d'établir l'état des lieux des cancers coliques et des cancers rectaux dans la région de Marrakech Tensift Alhaouz. C'est une étape incontournable en amont de toute stratégie de dépistage des tumeurs colorectales.

Le but de notre travail du genre descriptif est de passer en revue les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et quelques aspects thérapeutiques des cancers coliques et des cancers rectaux dans la région de Marrakech Tensift Alhaouz à travers le recueil des cas de cancers colorectaux diagnostiqués avec preuve anatomopathologique dans les laboratoires d'histopathologie de la ville de Marrakech durant la période entre 1997 et 2015 .

Nos objectifs sont :

1. Evaluer la fréquence des différents cancers colique et rectal à partir des données recueillies des registres des laboratoires d'anatomie pathologique de Marrakech.
2. Décrire les types histologiques des différentes localisations.
3. Analyser les données recueillies et les comparer aux données nationales et internationales.
4. Etudier la faisabilité d'un registre du cancer colorectal dans la région de Marrakech Tensift AlHaouz.



I. Matériel d'étude

1. Période et type de l'étude:

Notre étude est descriptive rétrospective portant sur une période de 19 ans allant du 1^{er} Janvier 1997 au 31 Décembre 2015.

2. Recueil des données:

Nous avons recueillis tous les cas de cancers colique et rectal confirmés histologiquement qui ont été colligés dans les registres des laboratoires d'anatomopathologie au sein de la région de Marrakech Tensift ALHaouz et couvrant la période de notre étude. Le recueil des données aura duré 12 mois.

Les laboratoires ayant participé à cette étude sont :

- Le service d'anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI (2001–2015).
- Le service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire de Marrakech (1997–2015).
- Le laboratoire privé ZO HOUR (1997–2015).
- Le laboratoire privé TENSIFT (1997–2015).
- Le laboratoire privé IBN TOFAIL (1999–2015).
- Le laboratoire privé LE SUD (2003–2015).
- Le laboratoire privé DAFALI (2004–2015).
- Le laboratoire privé ALFADLE (2007–2015).
- Le laboratoire privé VICTOR HUGO (2014–2015).

3. Critères d'inclusion

Ont été retenus tous les diagnostics de cancers colique et rectal confirmés histologiquement.

4. Critères d'exclusion

Les cas recensés à deux ou plusieurs reprises, les carcinomes péritonéaux d'origine indéterminée et les prélèvements adressés d'autres laboratoires nationaux ont été exclus.

II. METHODES D'ETUDE

1. Variables étudiées:

Toutes les informations disponibles sur les registres des laboratoires d'anatomopathologie ont été utilisées :

- La date de prélèvement : en particulier l'année,
- L'âge,
- Le sexe,
- Les facteurs de risque ou les conditions précancéreuses
- La localisation,
- L'aspect macroscopique,
- La nature microscopique,
- Le degré de différenciation
- La nature du prélèvement : biopsie ou pièce opératoire
- L'analyse des pièces opératoires quant à elle selon :
- Le type de chirurgie faite,
- L'extension pariétale,
- L'envahissement ganglionnaire,
- L'état des marges de résection,
- L'étude immunohistochimique.

Le type de chirurgie faite a été très difficile à recueillir vu que dans beaucoup de cas il n'a pas été précisé sur le compte-rendu anatomopathologique surtout des patients adressés du secteur privé.

Aussi, les renseignements cliniques et para cliniques ont été exclus vu l'insuffisance voire l'absence de ces données dans la grande majorité des cas.

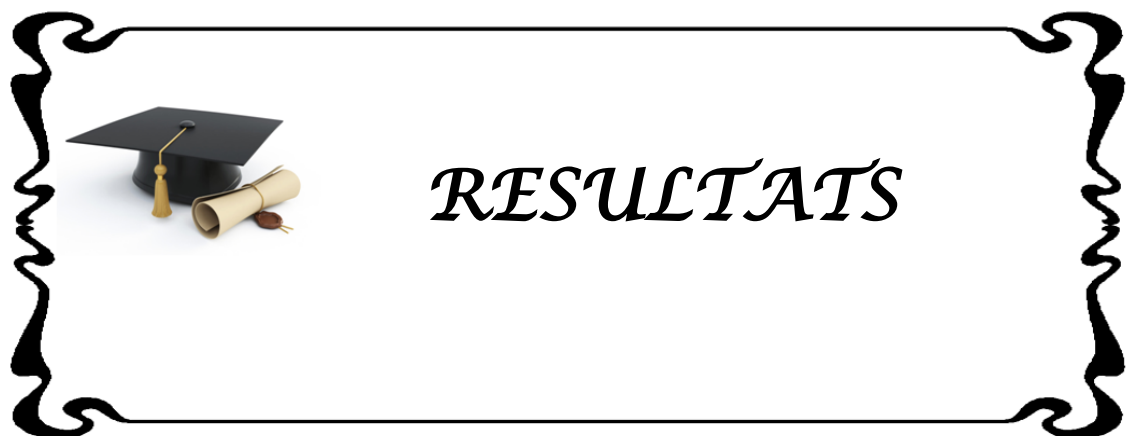
2. Analyse des données :

Les données ont été recueillies manuellement sous forme de tableaux sur Excel, puis elles ont été saisies et traitées sur le logiciel R.

3. Difficultés rencontrées :

Les principaux problèmes rencontrés ont été :

- L'absence de renseignements cliniques dans la plupart des cas recrutés.
- L'existence de cas appelés doublant (même cas retrouvé en biopsie simple, en chirurgie d'exérèse puis des fois en métastases ou récurrence) qui était un biais statistique de recrutement non négligeable et qu'on a essayé d'éviter au maximum.



I. Résultats globaux

1. Fréquence du cancer colorectal

Nous avons pu recueillir 2584 cas de cancers colorectaux, dont 1453 cas de cancers rectaux (56,2%) et 1131 cas de cancers coliques (43,8%).

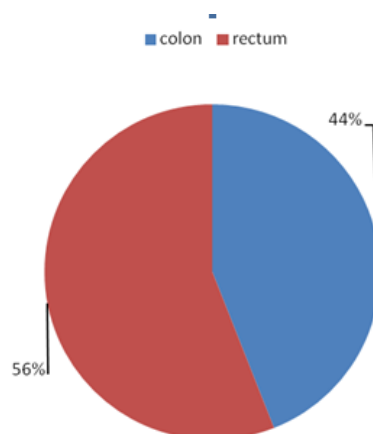


Figure 1 : Fréquence du cancer du colon et du rectum entre 1997 et 2015

2. Evolution chronologique du taux du cancer colorectal

Les cancers colorectaux ont connu une légère croissance du nombre des cas colligés durant les années depuis 1997 à 2015.

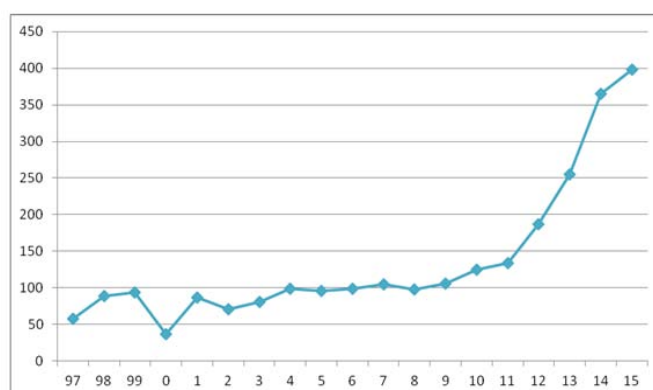


Figure 2 : Evolution du cancer colorectal en années de 1997 à 2015

3. Répartition selon le sexe :

Sur 2584 cas des cancers colorectaux, 1481 cas étaient de sexe masculin et 1103 étaient de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,34.

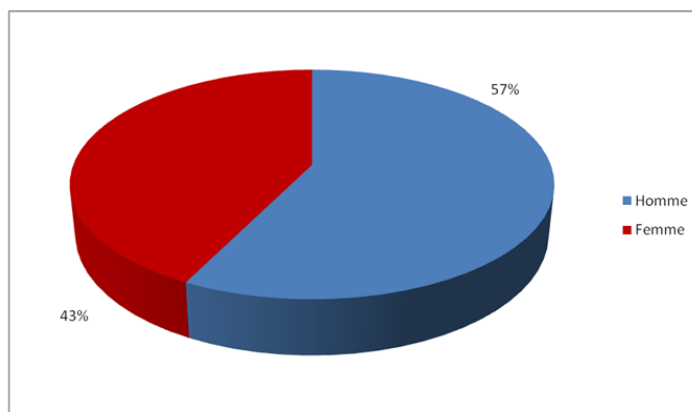


Figure 3 : Répartition du cancer colorectal selon le sexe

4. Répartition selon l'âge

Dans notre série, la moyenne d'âge des cancers colorectaux était de 55,4 ans tout sexe confondu avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 100 ans.

II. Résultats selon la localisation

1. Cancer du colon

1.1. Fréquence

Sur l'ensemble des cas recueillis, le nombre de cas de cancer colique était de 1131 cas, ce qui représentait 43,8% du cancer colorectal.

1.2. Evolution en années

Suivant les différentes données, nous remarquons que le cancer colique a connu une nette progression au fil des années atteignant une maximale de 188 cas en fin 2015.

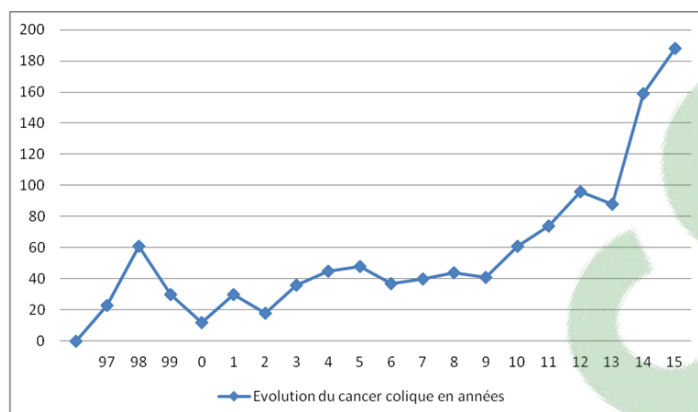


Figure 4 : Evolution du cancer du colon en années de 1997 à 2015

1.3. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des cancers coliques était de 55 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 19 à 85 ans.

1.4. Répartition selon le sexe

Le cancer colique est prédominant chez la population masculine avec un pourcentage de 53% (628 cas) contre seulement 47% chez les femmes (503 cas) ce qui nous fait un sexe ratio de 1,24.

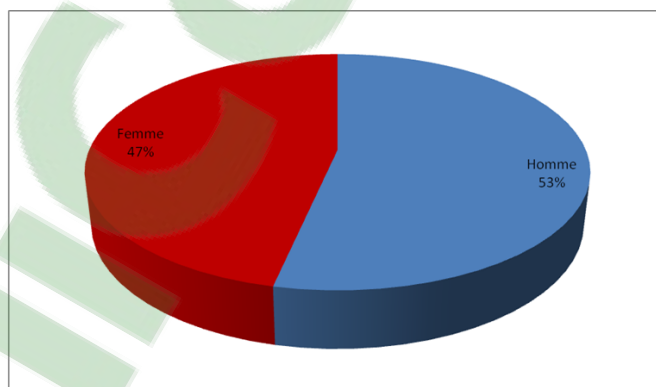


Figure 5 : Répartition du cancer colique selon le sexe

1.5. Facteurs de risque du cancer colique

Seules 248 fiches anatomopathologiques signalaient l'existence d'un état précancéreux. Le polype constitue la condition précancéreuse la plus fréquente suivi de l'adénome tubuleux.

A noter aussi quelques cas de cancers coliques développés sur un terrain héréditaire. Le tabac quand à lui serait incriminé dans la plupart des cas recensés.

Tableau 1 : Répartition des différents facteurs de risque du cancer colique dans notre série

Condition précancéreuse	Nombre	Pourcentage
Polype	63	25%
Adénome tubuleux	51	20%
PAF	48	19%
Tabac	43	17%
Terrain héréditaire	22	9%
Crohn	11	5,5%
Terrain d'autoimmunité	10	4,5%

1.6. Répartition selon la localisation

Au niveau du colon, le cancer s'est développé dans la majorité des cas au niveau du colon sigmoïde (43,7%), suivi du colon ascendant (23%) puis du reste colon gauche (20% des cas).

Des localisations plus rares ont été diagnostiquées comme les angles coliques droit et gauche ainsi qu'au niveau du colon transverse (3% des cas).

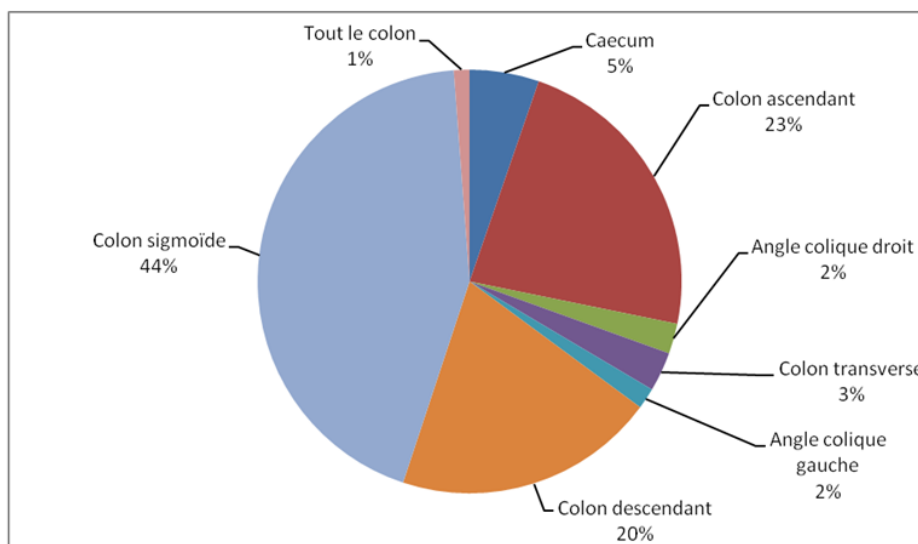


Figure 6 : Répartition du cancer colique selon les différentes localisations

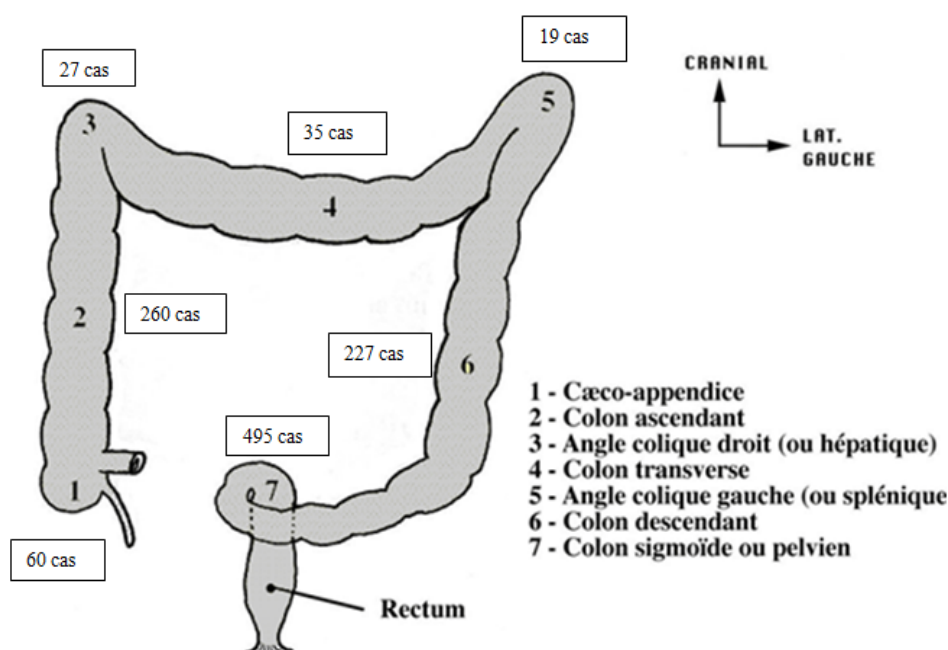


Figure 7 : Schéma illustrant la répartition du cancer colique selon les différentes localisations

1.7. Aspect macroscopique

Plusieurs aspects macroscopiques ont été retrouvés mais avec une nette prédominance de la forme ulcérobourgeonnante (537 cas) suivi de la forme infiltrée (261 cas).

Le cancer colique s'est par ailleurs révélé par un syndrome occlusif chez 72 patients.

Tableau 2 : les différents aspects macroscopiques du cancer colique dans notre série

Aspect macroscopique	Nombre	Pourcentage
Ulcérobourgeonnant	537	47%
Infiltré	261	23%
Ulcéré et infiltré	256	22%
Sténosant	72	6%
Ulcéré	5	2%

1.8. Aspect microscopique

Le cancer colique se présentait dans la plupart des cas sous forme d'adénocarcinome lieberkunien (87%) suivi du colloïde muqueux puis du cancer à composante mucineuse comme nous le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Les différents aspects microscopiques du cancer colique dans notre série

Aspect microscopique	Nombre	Pourcentage
Adk lieberkunien	984	87%
Adk colloide muqueux	87	7,6%
Adk mucineux	36	3,1%
Sarcome	7	0,7%
Carcinome indifférencié	6	0,6%
Lymphome	5	0,5%
Carcinome épidermoïde	4	0,4%
Adk bague à chaton	2	0,1%

1.9. Différenciation du cancer colique

Dans notre série, l'étude de la différenciation a révélé ce qui suit :

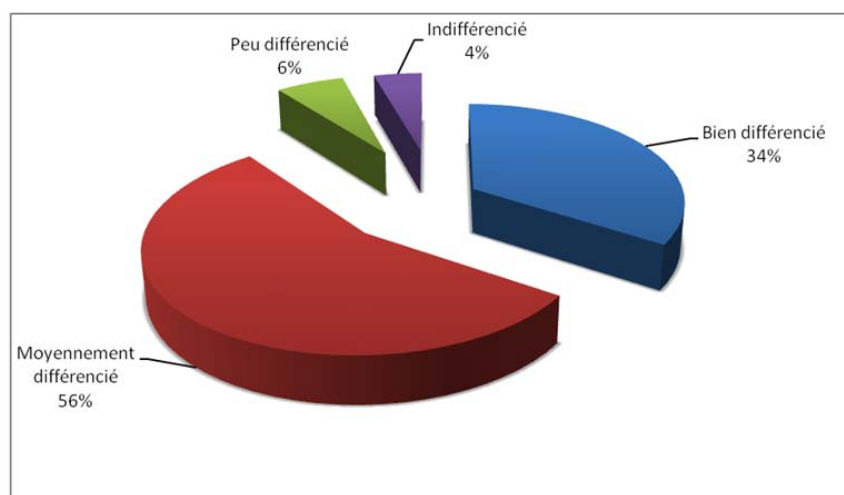


Figure 8 : Répartition de la différenciation du cancer colique dans notre série

Tableau 4 : Répartition de la différenciation du cancer colique dans notre série

Différenciation	Nombre	Pourcentage
Bien différencié	387	34,2%
Moyennement différencié	627	55,4%
Peu différencié	70	6,1%
Indifférencié	47	4,3%

Ainsi, le cancer colique étaient le plus souvent moyennement différencié (55,4% des cas) et le moins souvent indifférencié (4,3% des cas).

1.10. Résultats des biopsies et pièces opératoires

Dans l'ensemble des cas de cancers coliques, nous avons pu recueillir 470 cas de biopsies contre 661 pièces opératoires. Plusieurs types de résection ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur et de son évolutivité. Elles sont résumées comme suit :

Tableau 5 : Types de résections tumorales coliques réalisées

Type de résection	Nombre	Pourcentage
Résection sigmoïdienne	219	33,1%
Hémi-colectomie droite	215	32,5%
Hémi-colectomie gauche	213	18,8%
Colectomie totale	8	6,1%
Colectomie transverse	3	4,85%
Résection caecale	3	4,85%

1.11. Extension pariétale et ganglionnaire du cancer colique

Dans notre série, le cancer colique dépassait le plus souvent la musculuse et la séreuse avec une prédominance significative des tumeurs classées T3. Par ailleurs, il a été démontré dans la majorité des cas une extension ganglionnaire. Les différentes stadifications recensées ont été résumées dans le tableau qui suit :

Tableau 6 : Stades TNM des cancers coliques de notre série

Stadification	Nombre	Pourcentage
T1N0	16	2,4%
T2N0	48	7,2%
T2N1	48	7,2%
T2N2	33	4,9%
T3N0	225	34%
T3N1	118	17,8%
T3N2	83	12,5%
T4N0	16	2,4%
T4N1	22	3,3%
T4N2	43	6,5%
T4N3	9	1,8%

1.12. Marges d'exérèse

Sur les différentes pièces observées, les marges d'exérèses étaient saines dans 647 cas (98%) et non saines dans 14 cas colligés (2%).

1.13. Immunohistochimie

Le marquage immunohistochimique a été rarement réalisé. Les anticorps utilisés étaient du type : anti msh6, anti msh2, anti mlh1. Ils ont été recherchés dans 231 cas mais ils n'ont été positifs que chez 7 patients.

2. Cancer du rectum

2.1. Fréquence

Nous avons pu recueillir sur l'ensemble des registres d'anatomopathologie 1453 cas de cancers du rectum, ce qui représente 56,2% de l'ensemble du cancer colorectal.

2.2. Evolution en années

Dans notre série, on remarque une inflation des cas de cancers du rectum au fil des années et ceci est démontré par la courbe suivante :

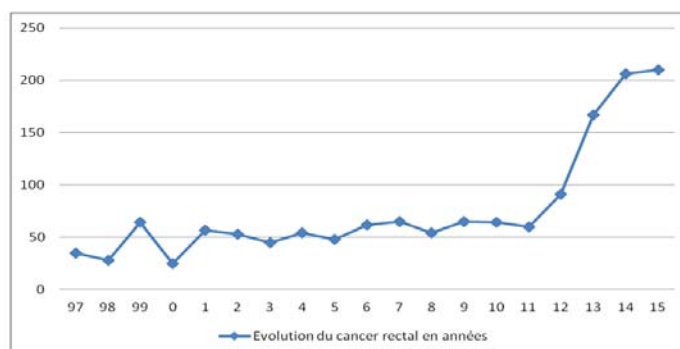


Figure 9 : Evolution du cancer rectal en années de 1997 à 2015

2.3. Répartition selon l'âge

Dans notre série, la moyenne d'âge des cancers rectaux était de 54 ans tout sexe confondu avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 100 ans.

2.4. Répartition selon le sexe

Concernant le cancer du rectum, le sexe masculin semblerait plus touché avec 59% des cas par rapport au sexe féminin qui ne représenterait qu'une part de 41%, ce qui nous mène à un sexe ratio de 1,64.

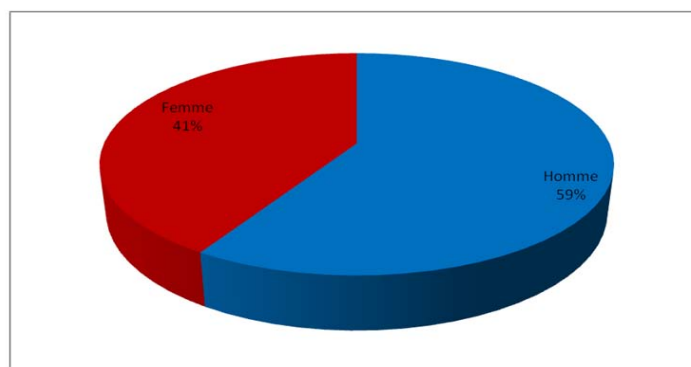


Figure 10 : Répartition du cancer rectal selon le sexe

2.5. Facteurs de risque du cancer rectal

Les facteurs de risques n'étaient précisés que sur 430 fiches. Le cancer s'est développé le plus souvent (53% des cas) sur adénome tubuleux et tubulo-villeux. Le polype quand à lui aurait participé dans 36% des cas au développement du cancer du rectum. Ce tableau résume l'ensemble des états précancéreux.

Tableau 7 : Répartition des différents facteurs de risque du cancer rectal dans notre série

Condition précancéreuse	Nombre	Pourcentage
Adénome tubuleux/villeux	225	52,3%
Polype	157	36,5%
Tabac	25	5,8%
Terrain héréditaire	9	2%
RCH	7	1,7%
PAF	4	0,9%
Crohn	3	0,8%

2.6. Répartition selon la localisation

Le bas rectum constitue le siège de prédilection pour le développement du cancer du rectum avec un taux de 32% suivi du moyen et du haut rectum.

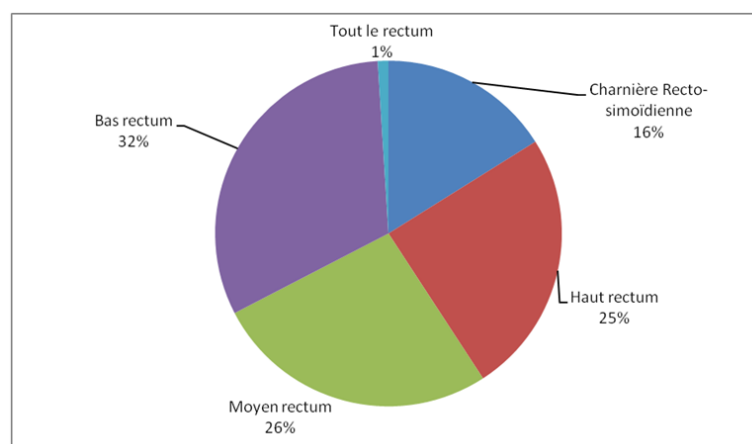


Figure 11 : Répartition du cancer rectal selon les différentes localisations

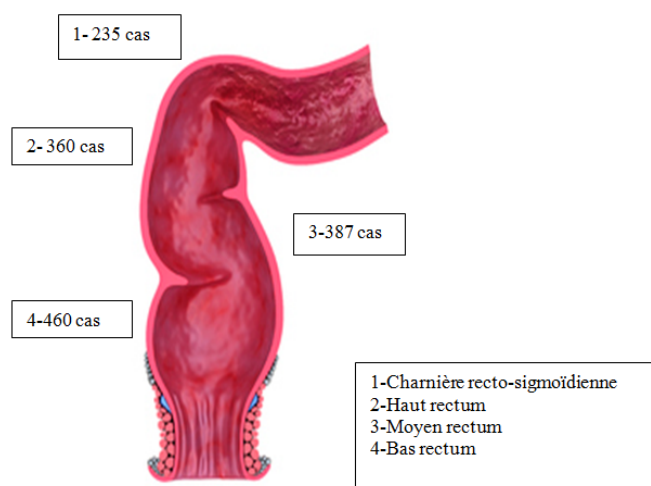


Figure 12 : Répartition du cancer rectal selon les différentes localisations

2.7. Aspect macroscopique

Dans notre série, le cancer du rectum est le plus souvent ulcérobourgeonnant (54,4%). Les autres formes macroscopiques sont classées par ordre au niveau du tableau qui suit :

Tableau 9 : les différents aspects macroscopiques du cancer rectal dans notre série

Aspect macroscopique	Nombre	Pourcentage
Ulcérobourgeonnant	791	54,4%
Infiltré	316	21,7%
Ulcéré et infiltré	274	18,8%
Sténosant	72	5,1%

2.8. Aspect microscopique

Le cancer du rectum était dans plus de 85% des cas un adénocarcinome lieberkunien. La forme mucineuse représentait 7,4% des cas suivie du carcinome épidermoïde et du colloïde muqueux avec respectivement 2,4% et 1,1% des cas.

Tableau 10 : les différents aspects microscopiques du cancer rectal dans notre série

Aspect microscopique	Nombre	Pourcentage
Adk lieberkunien	1262	86,8%
Adk mucineux	108	7,4%
Carcinome épidermoïde	36	2,4%
Adk colloïde muqueux	16	1,1%
Carcinome indifférencié	13	0,9%
Sarcome	7	0,5%
Mélanome	6	0,4%
Adk bague à chaton	3	0,3%
Lymphome	2	0,2%

2.9. Différenciation du cancer rectal

Dans notre série, l'étude de la différenciation a révélé ce qui suit :

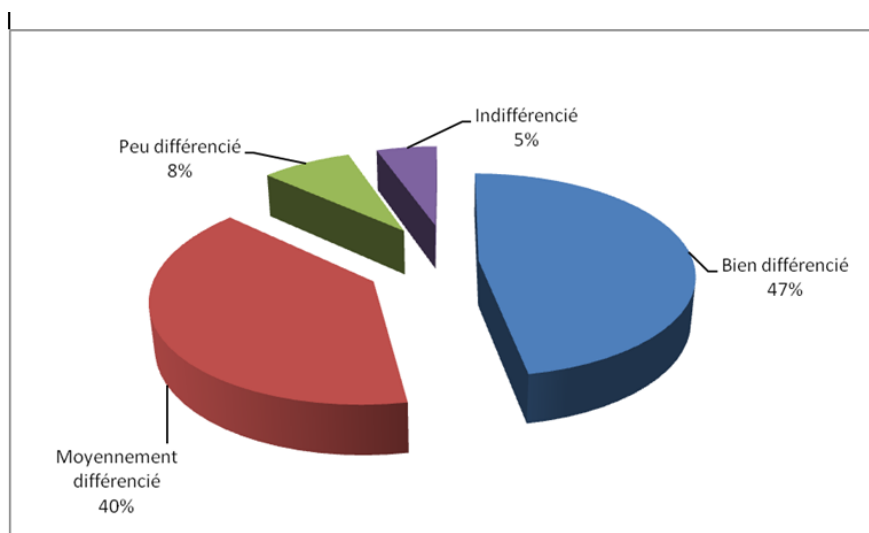


Figure 13 : Répartition de la différenciation du cancer rectal dans notre série

Tableau 11 : Répartition de la différenciation du cancer rectal dans notre série

Différenciation	Nombre	Pourcentage
Bien différencié	682	47,1%
Moyennement différencié	575	39,5%
Peu différencié	117	8%
Indifférencié	79	5,4%

A travers notre série, le cancer du rectum serait dans la majorité des cas (47%) bien différencié et moyennement différencié (39%).

2.10. Résultat des pièces opératoires

Le cancer rectal a été diagnostiqué par biopsie chez 1069 patients et sur pièce opératoire chez 384 patients répartis par ordre de fréquence comme suit :

Tableau 12 : Types de résections tumorales rectales réalisées

Type de résection	Nombre	Pourcentage
Résection antérieure	249	64,8%
Amputation abdominopelvienne	115	29,9%
Résection rectale	12	3,1%
Résection sigmoïdienne	8	2,2%

2.11. Extension pariétale et ganglionnaire du cancer rectal

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires montrait le plus souvent un dépassement de la séreuse rectale et la prédominance des métastases ganglionnaires. Ceci est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Stades TNM des cancers rectaux de notre série

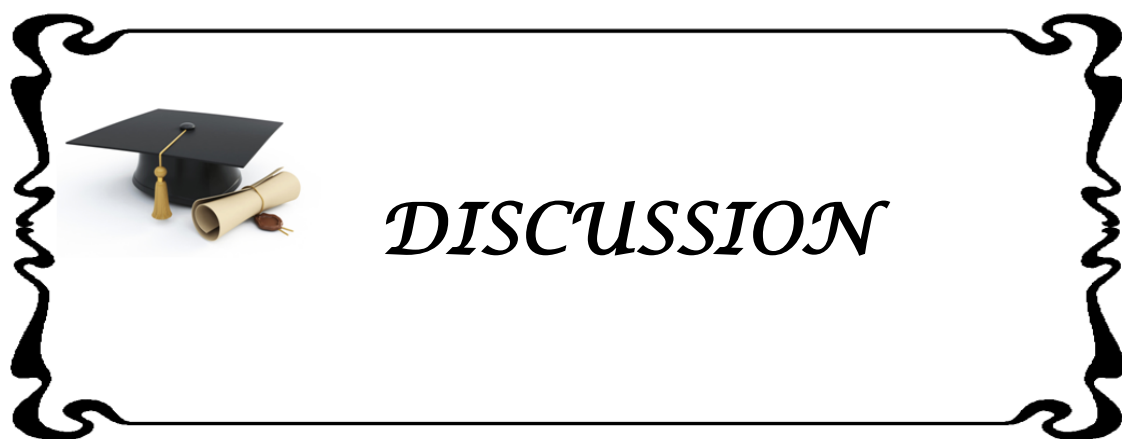
Stadification	Nombre	Pourcentage
T1N0	11	2,8%
T1N2	5	1,3%
T2N0	66	17,1%
T2N1	14	3,6%
T2N2	3	0,7%
T3N0	125	32,5%
T3N1	96	25%
T3N2	24	6,3%
T4N0	6	1,5%
T4N1	2	0,5%
T4N2	32	8,7%

2.12. Marges d'exérèse

Les marges d'exérèses étaient saines sur 375 pièces opératoires (98% des cas) et non saines sur 7 pièces (2%).

2.13. Immunohistochimie

Seul un patient a fait l'objet d'un marquage immunohistochimique et qui s'est d'ailleurs révélé positif pour les anticorps anti msh6, anti msh2, anti mlh1.



I. Aspects épidémiologiques

1. Place du cancer colorectal

Le cancer colorectal se présente comme le deuxième cancer en termes d'incidence dans le monde (environ 1, 234,000 cas à travers le monde selon GLOBOCAN en 2008 et 342,137 cas dans 27 pays d'Europe en 2012) [5] (Figure 14) et le quatrième cancer responsable de mortalité dans le monde (149,984 cas de décès en Europe) [6,7] (Figure 15).

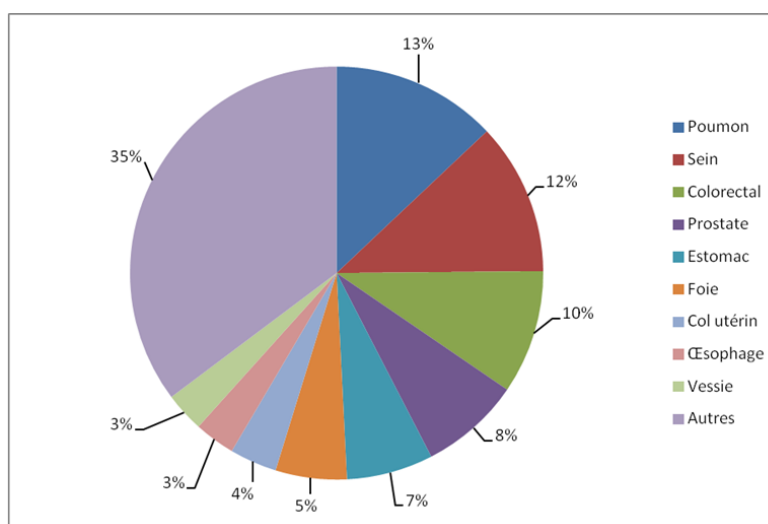


Figure 14 : Estimation de l'incidence des cancers dans le monde en 2012 [8]

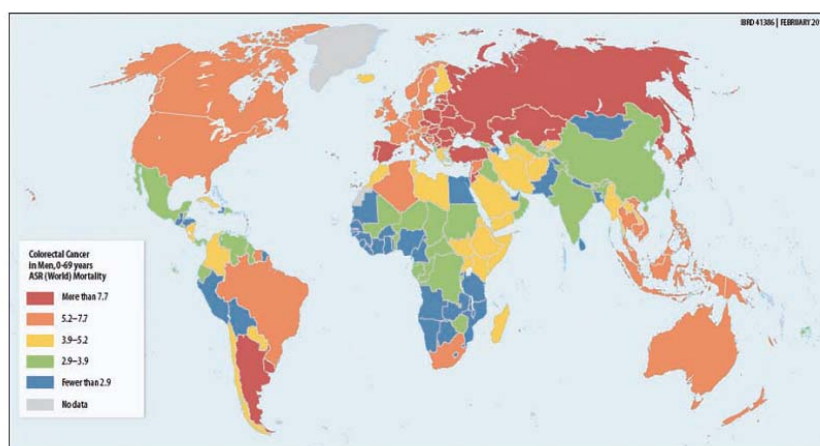


Figure 15 : Mortalité du cancer colorectal chez l'homme dans le monde en 2012 [9].

2. Situation géographique

Grâce au développement des registres de cancers à travers le monde, et au développement des méthodes d'épidémiologie descriptive, il est devenu possible de comparer des données d'incidence entre de nombreux pays. Il existe de très fortes variations d'incidence du cancer colorectal entre les différentes régions du monde.

Aux Etats Unis le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang de tous les cancers et le 2^{ème} cancer le plus meurtrier [10]. Différentes études avaient démontré qu'aux Etats Unis, Canada, Australie, Nouvelle Zélande et la plupart des pays Européens, l'incidence et la mortalité du cancer colorectal avait diminué depuis les années 70 ; Ceci aurait été expliqué par la diminution de l'exposition aux différents facteurs de risque, au dépistage précoce et ainsi une meilleure prise en charge [11–16]. Néanmoins, pour certains de ces pays qui auront connu une transition démographique comme l'Amérique centrale, l'Amérique du sud et les pays d'Europe de l'Est, l'incidence du cancer colorectal aurait nettement augmenté [12–19].

En France, avec 38 000 nouveaux cas par an, le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent derrière ceux de la prostate et du sein, ce qui représente 10% de l'ensemble des cancers [20]. En 20 ans, l'incidence a augmenté de 40 % [21–23]. Cela a été également observé en Suède [24].

En Algérie, il représente 7,8 % de tous les cancers et vient à la 2^{ème} place [25].

En Tunisie le cancer colorectal vient au 1^{er} rang de tous les cancers chez les 2 sexes, ce qui représente 8,2 % chez les hommes et 7,8 % chez les femmes [26]. Dans le centre de la Tunisie, l'incidence standardisée du cancer colorectal est de 6,5 sur 10 000 habitants par an chez l'homme et de 6,1 sur 100 000 habitants par an chez la femme. Au fil du temps, il y avait d'importantes tendances à la hausse de +2,6 % (IC 95 %: 0,1 %—5,1 %) et +5,3 % (IC 95 %: 2,7 %—7,9 %) pour les femmes et les hommes, respectivement [27,29].

Au Maroc, vu la pauvreté des études épidémiologiques dans ce sens et des registres de cancer, seules quelques études ont permis une analyse approximative de l'état des lieux en

matière de cancer colorectal. Ainsi le registre des cancers digestifs de Casablanca aura placé le cancer colorectal en deuxième position chez l'homme et pôle position chez la femme après le cancer de l'estomac [30]. D'après l'étude de Pr. Guerbaoui, le cancer colorectal se positionne en 3ème place de tous les cancers (3,3 %) [31]. Selon le centre d'oncologie Al Azhar de Rabat, le nombre de cas colligés était de 433 nouveau cas sur une période allant de 1994 à 2004 et qui représente 49,6% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers digestifs décrits pendant cette période [32].

Concernant Fès, une étude réalisée par l'équipe du service d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU Hassan II de Fès entre 2004 et 2007, 432 cas de cancers digestifs ont été hospitalisés durant cette période, représentant 18,5% de l'ensemble des cancers, Le cancer colorectal a occupé la première place avec 166 cas [33].

Seuls quelques études ont été menées sur Marrakech dont l'étude réalisée par le service de chirurgie viscérale du CHU Med VI sur une période allant de 1995 à 2008, et a placé le cancer colorectal en deuxième position parmi les cancers digestifs soit 26,8% et sixième rang de tous les cancers soit 6,7% [34].

Tableau 14 : Comparaison de l'incidence du cancer du colon et du rectum à travers le monde [35].

Série	Période	Incidence standardisée du cancer du colon		Incidence standardisée du cancer du rectum	
		Homme	Femme	Homme	Femme
Etats-Unis	2004-2008	38,3	30,6	22,9	16,9
France	2005	37,7	24,5	20,2	8,7
Canada	2003-2004	34,8	29,9	34	6,7
Chine	1998-2002	23,8	18,9	22,3	10,6
Tunisie	1999-2003	6	5,3	4,9	4
Maroc	2005-2007	4,7	3,2	3,4	2,6

Tableau 15 : fréquence du cancer colorectal dans les différentes séries marocaines

Série	Période	Cas de cancers colorectaux	% des cancers du colon	% des cancers du rectum
Service d'anatomopathologie CHU Hassan II Fès [36]	2003-2004	17	52,9	47,1
Service de gastro-entérologie CHU Hassan II Fès [37]	2001-2006	116	31,9	68,1
Service de chirurgie C CHU Ibn Sina Rabat [38]	1981-2000	549	43,5	56,5
Service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd Casablanca [39]	1991-2000	174	47,7	52,3
Service de gastro-entérologie CHU Med VI Marrakech [40]	2001-2002	49	51	49
Services de gastro-entérologie et d'oncologie CHU Med VI Marrakech [41]	2003-2006	204	47,6	52,4
Notre série : Région de Marrakech Tensift ALHaouz	1997-2015	2584	43,8	56,2

3. Répartition du cancer colorectal selon le sexe

Plusieurs séries à travers le monde ont pu démontrer une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 [42]. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme, secondaire à une fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde [43].

Selon l'agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC), on estime qu'en 2015 le cancer colorectal représentera 9,7% de tous les cancers avec environ 814 000 nouveau cas chez l'homme et 664 000 chez les femmes [44, 45].

A partir d'une étude réalisée en Amérique et qui a inclut plusieurs états, nous remarquons que pour certains pays comme Cuba le nombre de cas ne dépasse pas le millier en 3 ans. Pourtant, en Brésil, ce nombre est vu multiplié par 10. Le sexe féminin majorait surtout pour les localisations coliques par contre les hommes se faisaient diagnostiquer beaucoup plus de

cancers rectaux. Ceci avait été expliqué comme pour certains pays Américain tels que le Brésil et l'Argentine, par le fait qu'ils mettaient à disposition des protocoles de dépistage allant d'un simple toucher rectal à la réalisation d'une colonoscopie au moindre doute [46]. La Tunisie rejoint elle aussi les mêmes statistiques avec une nette prédominance féminine [27].

En France, le cancer colorectal a connu une grande hausse en termes d'incidence avec une nette prédominance masculine faisant un sexe ratio à 1,22 [47]. Une autre étude poussée réalisée dans le Nord-Est de la France indique que, pour le cancer colorectal, le nombre estimé de cas incidents 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 [48].

Dans notre étude, le cancer colorectal connaît également une prédominance masculine, et survient avec un sexe ratio H/F de 1,34. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs pays.

Cette distinction homme/femme ne peut être qu'expliquée par des variations hormonales, les habitudes alimentaires, le tabagisme...etc.

Le tableau ci-dessous montre bien la prédominance masculine dans différentes régions du monde.

Tableau 16 : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays et différentes séries nationales.

Série	Période	% hommes	% femmes	Sexe Ratio
Cuba [46]	2004-2007	48	52	0,92
Brésil [46]	2003-2007	47	53	0,88
Argentine [46]	2003-2007	53	47	1,12
France [23]	2005-2012	55	45	1,22
Algérie [49]	2003	-	-	1,2
Tunisie [27]	2008-2010	41	59	0,69
Fès [50]	2000-2008	46	54	0,85
Rabat [51]	2002-2008	59	41	1,4
Marrakech [41]	2003-2006	45	55	0,81
Notre série: Région de Marrakech Tensift Haouz	1997-2015	57	43	1,34

4. Répartition selon l'âge

Le cancer colorectal est rare avant l'âge de 50 ans où il ne représente que 6 % [42]. L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge, en effet la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme [43]. Durant les dernières années l'incidence du cancer colorectal avait connu une diminution aux Etats Unis chez les sujets de plus de 50ans. Quoique le nombre de cas devrait augmenter pour les adultes jeunes de 29 à 49ans d'ici 2030, ce qui pourrait être expliqué par la fréquence de l'obésité chez les jeunes et les mauvaises habitudes alimentaires [52]. Chez les sujets de plus de 50ans la moyenne d'âge est de 69 pour les hommes et 73 pour les femmes, ceci concernant le cancer du colon. Ce qui est du cancer du rectum, la moyenne d'âge était de 63 pour les hommes et 65 pour les femmes [53] (Figure 16).

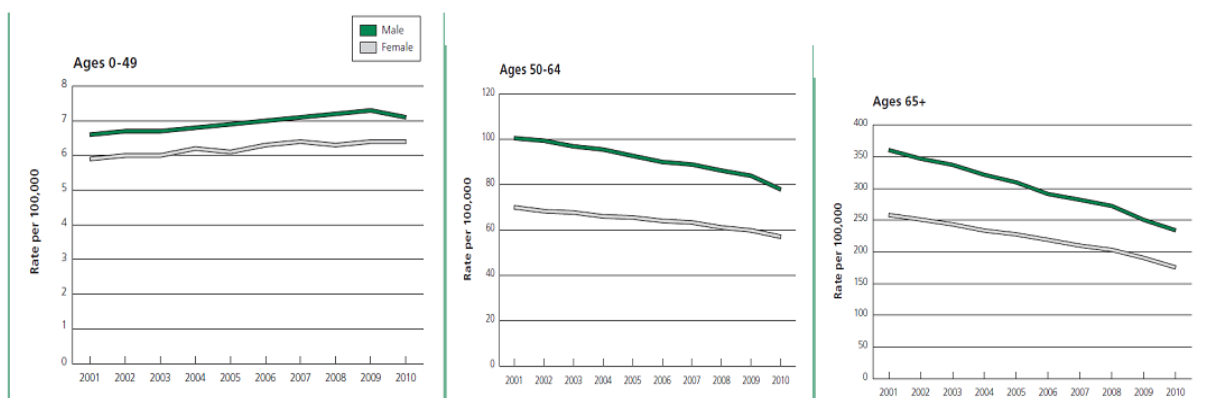


Figure 16 : Evolution de l'incidence du cancer colorectal en fonction de l'âge et du sexe aux Etats Unis entre 2001 et 2010 selon l'Association Nord Américaine des registres centraux de cancers (NAACR) 2013 [54].

Au Canada la moyenne d'âge était de 55ans avec la plus grande part de patients diagnostiqués (67,4%) avaient entre 50 et 69ans [55], ce qui rejoint les données relevées par une série Malaisienne [56].

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 passerait de 15,9% en 2000 à 28% en 2050 [57, 58].

Récemment en 2016 une étude à grande échelle a été réalisée. Les données et échantillons histologiques qui ont été recueillis étaient ceux de 11 études internationales où l'âge médian était de 66 ans (21– 98) avec 55% de participation du sexe masculin [59].

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 colon [27].

Au Maroc les études menées concluaient comme le démontre l'étude du centre d'oncologie Al Azhar à Rabat que l'âge moyen des patients diagnostiqués de cancer colorectal était de 54,2 ans (7,7% des patients avaient moins de 35ans, 81,3% avaient entre 35 et 69 ans et 11% des patients avaient plus de 70ans) [32]. Se joignent à ces statistiques les deux études, la première menée au service de gastro–entérologie de Rabat avec une moyenne d'âge de 55ans (18–95) [51], et celle menée en parallèle au niveau des service de gastro–entérologie de Fès et Rabat concluant à une moyenne d'âge de 52ans [50].

Conformément à ces différentes études, la moyenne d'âge dans notre série se situait à 55,4 ans avec des extrêmes allant de 18 à 100 ans.

Tableau 17 : Répartition du cancer colorectal selon l'âge dans plusieurs séries.

Série	Durée	Extrêmes d'âge	Moyennes d'âge
Tunisie [27]	2008-2010	28-90 ans	57,51
France [59]	2016	21-98ans	66
Californie [10]	1980-2010	-	68,2
Canada [55]	2007-2012	-	55
Rabat [32]	1994-2004	-	54,2
Fès [50]	2000-2008	17-90ans	52
Marrakech [60]	1996-2005	16-90ans	H 58 / F 54
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	1997-2015	18-100	55,4

L'étude de l'incidence du cancer colorectal chez les sujets de moins de 40ans dans différentes séries a permis de démontrer un rajeunissement de la population atteinte de ce type de cancer, surement en rapport avec le changement des modes de vie et d'alimentation des populations. Ainsi on remarque une forte incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, l'Italie avec 17%, le Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux cette fréquence est faible [3, 61,62]. Au Maroc les estimations vont pour 26,6% des patients qui sont âgés de moins de 40ans concernant le cancer du rectum [63].

II. Facteurs de risque du cancer colorectal

Le cancer colorectal est une maladie hétérogène se produisant au niveau du côlon et du rectum. Le colon est constitué de quatre parties : colon ascendant, transversal, descendant et le côlon sigmoïde siège de la plupart des cas de cancer colorectal. La majorité des cancers colorectaux se développent lentement à partir de polypes ou adénomes [64]. L'épithélium intestinal a un grand taux de multiplication cellulaire, ce qui le rend vulnérable aux transformations malignes. Vogelstein d'abord décrit le modèle de la cancérogenèse colorectale indiquant que les événements génétiques spécifiques pourraient être le résultat des changements morphologiques des tissus [65]. Ce modèle a été référencé depuis plus de 20 années et aujourd'hui plusieurs études suggèrent que le cancer colorectal résulte de la

conséquence d'une série de facteurs, qui sont non seulement hérités, mais aussi acquis au cours de la vie de l'individu comme l'environnement et le mode de vie de plus en plus occidental [66].

D'ailleurs, la présence de polypes colorectaux, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn ainsi que la génétique constituent un rôle important dans l'augmentation de l'incidence du cancer colorectal. L'âge également peut affecter la probabilité de développer ce type de cancer. Ce risque est d'environ 2 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes [67].

Les tumeurs ne sont pas identiques entre les patients, ce qui rend l'élaboration de moyens uniformes de traitements assez laborieuse et ainsi indique l'importance d'une prise en charge personnalisée.

1. Génétique et cancer colorectal

Dans certaines familles, il semble que certains cancers sont fréquents, cependant, quand ces cas sont analysés, les chercheurs doivent évaluer soigneusement si cette prévalence est liée à des causes héréditaires ou en raison de l'exposition similaire à des facteurs de risque entre les membres de la famille tels que la consommation d'alcool, le tabagisme et l'alimentation.

Certaines études de méta-analyse ont montré un risque familial du cancer colorectal associé à l'adénome chez les parents de premier degré montrant un RR (risque relatif) de 1,99 (IC à 95%: intervalle de confiance = 1.55– 2.55), et cela a également été confirmé dans d'autres études de dépistage chez les premiers parents [68, 69].

Concrètement, environ 5% des patients diagnostiqués d'un cancer colorectal auront hérité de cette prédisposition génétique [70].

Au cours des 20 dernières années, les scientifiques ont mis à la lumière différents syndromes génétiques impliqués dans la genèse du cancer colorectal, comme le cancer colorectal héréditaire sans polyposé (HNPCC ou syndrome de Lynch), la polyposé adénomateuse familiale (PAF) (Figure 17), la polyposé associée au gène MYH (PAM) et les syndromes de polyposé hamartomateuse (Peutz-Jeghers, la polyposé juvénile et la maladie de Cowden).



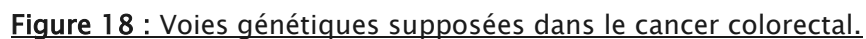
Figure 17 : Polypose adénomateuse colique [71]

La PAF et l'HNPCC constituent la majorité des syndromes héréditaires du cancer colorectal [72].

Les personnes qui souffrent du syndrome de Lynch ont un risque plus élevé de développer le cancer colorectal à cause des mutations dans des gènes tels que MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, PMS et TGFBR [23, 24]. Ce syndrome toucherait les hommes beaucoup plus précocement que les femmes [74].

Concernant le cancer colorectal sporadique, sa genèse est liée au mode de vie et les facteurs environnementaux qui peuvent générer une accumulation de mutations somatiques séquentielles conduisant à une instabilité génomique (Figure 18).

Certaines de ces modifications se produisent dans des voies de signalisation importantes, qui ont été étudiées afin d'identifier les biomarqueurs clés pour les thérapies novatrices ciblées [74].



Par ailleurs, une forte consommation de fibres alimentaires, de poisson, de calcium et de la vitamine D a également été associée à une diminution de l'incidence du cancer colorectal [80, 81].

En revanche, une forte consommation de viande peut être nocive. Cela est expliqué par le fait que la viande et la graisse peuvent induire des changements génétique et épigénétiques au niveau du côlon entraînant une instabilité du génome. Cela a été appuyé par nombreuses études de cohorte indiquant que la viande rouge augmentait le risque cancer colorectal, avec des incidences variables de 10–37% en fonction de la quantité de viande consommée par jour, en conduisant à des mutations dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs [82–84].

Le rapport du WCRF/IARC de 2011 a conclu à une diminution du risque de CCR liée à la consommation de lait avec un niveau de preuve probable. La méta-analyse dose-réponse a montré un risque réduit de CCR de 9 % pour chaque consommation de 200 g/j de lait, réduction similaire mais non significative pour le cancer du côlon et du rectum [85]. Cette association peut provenir du calcium. En se liant aux acides biliaires secondaires et aux acides gras ionisés, le calcium réduirait leur effet prolifératif dans l'épithélium du côlon. Le calcium pourrait également influencer les échanges intracellulaires conduisant à la différenciation et à l'apoptose dans les cellules tumorales. De plus, le calcium réduirait le nombre de mutation du gène KRAS, impliqué dans le cancer colorectal [86].

L'obésité abdominale joue également un rôle important. Selon Sikalidis et Varamini, l'obésité augmenterait le risque du CCR de façon dose-dépendante [87]. Les études montrent en plus un risque élevé de tumeurs avec une obésité de type abdominal [88]. Les mécanismes invoqués sont liés au fait que l'obésité augmente la réponse inflammatoire, la résistance à l'insuline et l'hyperlipidémie [89].

Associées aux différents facteurs cités, de nombreuses recherches ont examiné l'impact du tabagisme sur la santé. Une publication récente a montré que le tabagisme est associé à au moins l'inflammation de 10 marqueurs, ce qui pourrait conduire à différentes maladies [56]. La fumée du tabac contient plus de 7000 substances chimiques dangereuses comprenant des

agents cancérigènes qui peuvent affecter le bon fonctionnement de certains gènes tels que le gène p53 suppresseur de tumeur et les oncogènes KRAS et BRAF. Environ 20% des cancers colorectaux sont associés au tabagisme [90, 91]. Différentes études ont montré une association de la cigarette avec l'incidence la mortalité du cancer colorectal [92–98].

Quant à l'association entre la consommation d'alcool et le cancer colorectal, une revue a analysé 103 études de cohorte et a montré que les personnes qui consomment le plus d'alcool avaient 60% de risque accru de développer le cancer colorectal par rapport aux non ou légers buveurs [99].

Il a été également démontré que les femmes qui utilisent les traitements hormonaux post ménopausiques ont des taux plus bas de cancer colorectal que celles qui ne les utilisent pas [100]. Les œstrogènes peuvent prévenir le cancer colorectal par la diminution de la production des acides biliaires et insuline-like growth factor ou par un effet direct sur l'épithélium colique ou la combinaison tout ces mécanismes [101].

Cependant, l'utilisation de ces traitements augmente le risque du cancer du sein et d'autres cancers, ainsi que les maladies cardiovasculaires, ainsi il n'est pas recommandé pour la prévention du cancer colorectal [100,102].

Enfin, une prise prolongée d'aspirine (ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) réduit le risque de cancer colorectal. Mais ce bénéfice de l'aspirine ne devient significatif que pour des durées de prise supérieures à 10 ans et pour des doses de plus de 14 comprimés (de 325 mg) par semaine donc nettement plus élevées que celles recommandées pour la prévention cardiovasculaire (et attention au risque d'hémorragie digestive en fonction de la dose) [103].

3. Niveaux de risque du cancer colorectal

L'importance relative des différents facteurs de risque varie selon les cas et l'on décrit classiquement 3 niveaux de risque pour le cancer colorectal :

–Risque moyen : Ce niveau est défini comme étant celui des hommes et des femmes de plus de 50 ans, sans facteur de prédisposition connu. 80 % des CCR surviennent dans un

tel contexte. Dans ce cas, le rôle essentiel des facteurs environnementaux (hygiène de vie, aspirine, anti-inflammatoires, Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause), principalement de l'alimentation, est bien démontré : un migrant acquiert le niveau de risque de son pays d'accueil en 10 à 20 ans. Le rôle de l'aspirine et des traitements hormonaux de la ménopause est plus accessoire [104].

- Risque élevé : Les personnes concernées ont un risque 1,5 à 5 fois supérieur au risque moyen. Ce risque élevé est la conséquence soit d'une prédisposition génétique en cas d'antécédent familial de CCR ou d'adénome chez un parent proche (père, mère, frère, sœur) [105] soit d'une inflammation chronique en cas de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn après de nombreuses années d'évolution. Ce contexte de sur-risque n'est présent que dans moins de 20 % des CCR [106–108].
- Risque très élevé : Un tel niveau de risque n'est atteint que lors de maladies héréditaires rares : Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et Syndrome de Lynch. 80 à 100 % des personnes atteintes auront un CCR au cours de leur vie. Dans ces maladies, la prédisposition génétique joue un rôle quasi exclusif. Ces 2 maladies ne sont responsables que de 2 à 3 % des CCR [109–111]. Aux Etats-Unis, Greenstein a récemment estimé l'incidence du cancer colorectal à environ 100 cas par an au cours de la maladie de Crohn et à 1 000 cas par an au cours de la RCH, l'incidence du cancer sporadique étant de 140 000 cas par an [106].

III. Distinction entre cancer du colon et du rectum

1. Distinction selon la localisation

Le cancer du colon et le cancer du rectum sont le plus souvent décrits sous un seul terme celui du cancer colorectal vu les similitudes épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques quoique plusieurs études préfèrent maintenir cette distinction et ainsi communiquer séparément les résultats sur le cancer du colon et du rectum [112].

Il n'existe pas de parallélisme strict entre les taux d'incidence du cancer du colon et ceux du cancer du rectum dans les régions à haut risque. Les taux d'incidence du cancer du colon sont plus élevés en Amérique du Nord qu'en Europe Occidentale, alors que ceux du cancer du rectum ont tendance à être plus élevés en Europe Occidentale. En Amérique du Nord et en Australie, les rapports des taux d'incidence colon/rectum se situent entre 1,5 et 2,0 pour les hommes, et entre 2,0 et 2,5 pour les femmes. Le fait que dans les différentes régions le sex-ratio des cancers du colon d'une part, des cancers du rectum, d'autre part, soient identiques va à l'encontre d'une explication incriminant des artefacts de classification à l'origine des différences dans les rapports colon/rectum dans les pays à haut risque [113].

Dans plusieurs séries, le cancer du rectum représentait le plus grand pourcentage par rapport au cancer du colon. Ceci est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18 : Répartition selon la localisation du CCR dans différentes séries

Série	Période	% cancer du colon	% cancer du rectum
France [23]	2009–2010	70,3	29,7
Tunisie [114]	1990–2002	56	44
Suède [24]	1960–1999	63	37
Fès [50]	2000–2008	31	69
Rabat [32]	1994–2004	48,7	51,3
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	1997–2015	43,8	56,2

Les taux de survie relative à 5 ans sont passés de 50 à 61,9% pour le cancer du côlon et de 48,5 à 61,7% pour le cancer du rectum [115]. Jusqu'à présent le cancer du rectum a toujours eu un moins bon taux de survie relatif à 5 ans par rapport au cancer du côlon, cependant, le cancer du rectum a une meilleure survie relative à la première et deuxième année par rapport au cancer du côlon [116,117]. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients diagnostiqués de cancer du colon le sont le plus souvent à un stade tardif et métastatique [115].

2. Distinction selon le siège

Après avoir mis l'accent sur l'atteinte rectale du cancer plus fréquente par rapport à celle du colon, plusieurs études ont démontré que le colon distal (colon descendant et sigmoïde) était le plus touché, suivi du rectum et en dernier lieu le colon proximal (caecum et colon ascendant) [118, 119].

Ceci du fait que les lésions colorectales distale et proximale ont des caractéristiques moléculaires distinctes [120, 123]. Toutes ces différences entre les deux sites sont principalement dues au tissu embryonnaire d'où ils proviennent et le style de vie et habitudes des individus [124].

Des études antérieures ont révélé que les tumeurs du colon droit surviennent la plupart du temps à un âge plus avancé. L'étude immunologique des tumeurs proximales est également différente par rapport à celle du côlon distal [125, 126].

Dans une étude menée en Iran entre 2008 et 2013 [127], l'étude anatomique et la distribution des tumeurs était similaire au niveau du colon gauche (32,6%) et du colon droit (29,5%).

Omranipour et al. ont mené une étude sur 442 patients porteurs de CCR dont 157 (35,5%) étaient des cancers du côlon et 285 (64,5%) des cancers du rectum, et ont montré que 43,3% des cancers du côlon étaient situés sur le colon droit et 56,7% ont sur le colon gauche [128]. En revanche, Mahmodlou et al. ont signalé un nombre important de tumeurs situées dans le côlon droit, à savoir, 192 (35%), suivie du côlon gauche, à savoir, 110 (20%) [129].

En France [59], sur 4151 cas de CCR recensés en 2016, le colon gauche venait en pôle position avec 45% des cas suivi du colon droit et du rectum avec respectivement 41% et 14% des cas.

Le colon transverse quand à lui n'est que rarement recensé vu la rareté de cette localisation. Il représente environ 10 % des cancers colorectaux. Son diagnostic est souvent tardif. Il se révèle sous une forme compliquée dans 30 à 50 % des cas (occlusion, perforation, fistule interne) [21].

L'atteinte rectale est quand à elle dominée par l'atteinte du bas rectum [130].

Nos résultats rejoignent toutes les données citées ci-dessous.

Tableau 19 : Répartition selon le siège du cancer colique et rectal dans les séries marocaines

Série	Durée	Colon	Rectum
Bellefquih et al. [130]	2007–2010	–	Haut 13% Moyen 16% Bas 71%
Fadloullah et al. [131]	2009	Droit 2,5% Transverse 2,5% Gauche 10% Sigmoïde 15%	70%
Mrini et al. [51]	2001–2008	Droit 35,5% Transverse 6,5% Gauche 11% Sigmoïde 45%	Haut 70% Moyen et bas 30%
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	1997–2015	Droit 30% Transverse 3% Gauche 22% Sigmoïde 44%	Haut 25% Moyen 26% Bas 32% CRS 16%

IV. Aspects anatomopathologiques

1. Histogenèse du cancer colorectal

Le cancer colorectal se développe généralement lentement, sur une période de 10 à 20 ans [132]. La plupart des cas de CCR se développent à partir d'une prolifération tumorale bénigne appelée polype qui naît au dépend de la paroi interne du côlon ou du rectum [133] (Figure 19). La forme la plus commune de polype retrouvée est appelée adénome ou polype adénomateux. Les adénomes proviennent de cellules glandulaires, qui produisent du mucus afin de lubrifier le segment digestif colorectal. On estime qu'un tiers à la moitié de tous les individus finiront par développer un ou plusieurs adénomes [134, 135].

Bien que tous les adénomes aient la capacité de devenir cancéreux, seuls moins de 10% progresseront vers un cancer invasif [136, 137]. Plus l'adénome se développe et grandit plus cela augmente le risque de développer un cancer [138].



Figure 19 : Séquence adénome-cancer colorectal

La forme histologique la plus fréquente du CCR (environ 96%) est l'adénocarcinome [139]. Une fois que le cancer prend place dans la paroi interne du gros intestin, il peut se propager dans l'épaisseur de la paroi (figure 20). Ainsi, il peut aussi pénétrer les vaisseaux sanguins ou les lymphatiques. Les cellules cancéreuses se répartissent généralement d'abord dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Les cellules cancéreuses peuvent également se propager dans les vaisseaux sanguins du foie ou des poumons, dans le bassin et la cavité abdominale vers d'autres organes et tissus, tels que le péritoine et l'ovaire.

Dans notre série l'adénocarcinome représentait également la forme histologique la plus fréquente avec plus de 90% des cas.

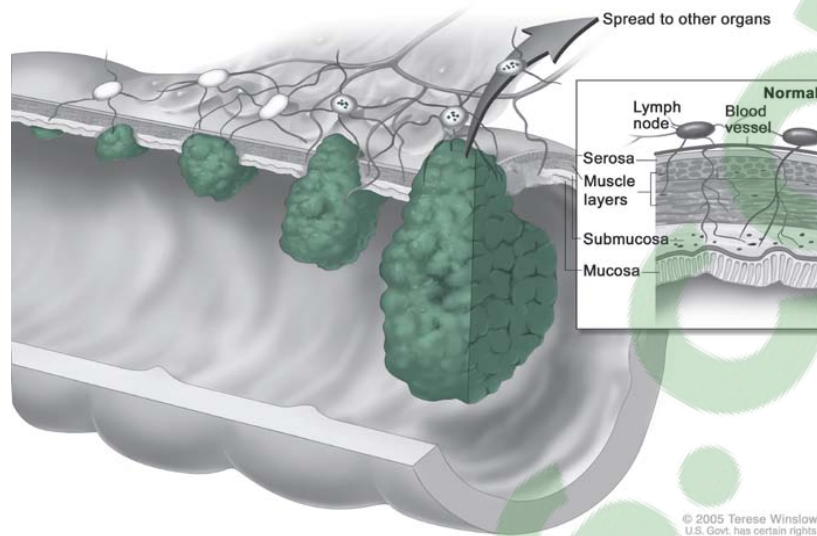


Figure 20 : Histogenèse du cancer colorectal

2. Aspects macroscopiques

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 végétants 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.

Ainsi on distingue :

- Formes bourgeonnantes ou végétantes : ce sont des masses exophytiques sessiles, faisant saillie dans la lumière colique, d'aspect souvent vilieux, souvent érodées en surface (Figure 21).

Cette forme histologique représentait 55% au niveau du rectum et 47% au niveau du colon.

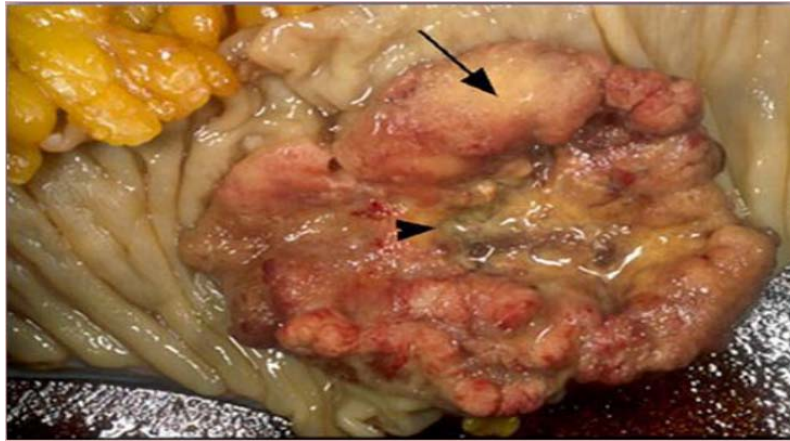


Figure 21 : Adénocarcinome colique (macroscopie)
Aspect bourgeonnant (flèche) et ulcéré (tête de flèche)

- 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.

3. Aspects microscopiques

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 se trouver dans le rectum [141–144]. L'incidence de chacune de ces formes est difficile à calculer.

Selon les données de 2005 à 2009 de la SEER, sur 183 000 cas de cancers colorectaux (excluant les lymphomes), 94,3% étaient des adénocarcinomes, 1,7% d'autres types de

carcinomes, 3,3% des tumeurs carcinoïdes, 0,5% des carcinomes épidermoïdes, 0,1% des sarcomes, et 0,1% d'autres types histologiques [4].

Toutes ces tumeurs présentent de différentes caractéristiques par rapport aux adénocarcinomes, ce qui rend également leur traitement et pronostic très différent.

- **L'adénocarcinome** : Les adénocarcinomes représentent 94% des cancers colorectaux. Le grade histologique de malignité défini par le degré de différenciation est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique [145] (Figure 22).

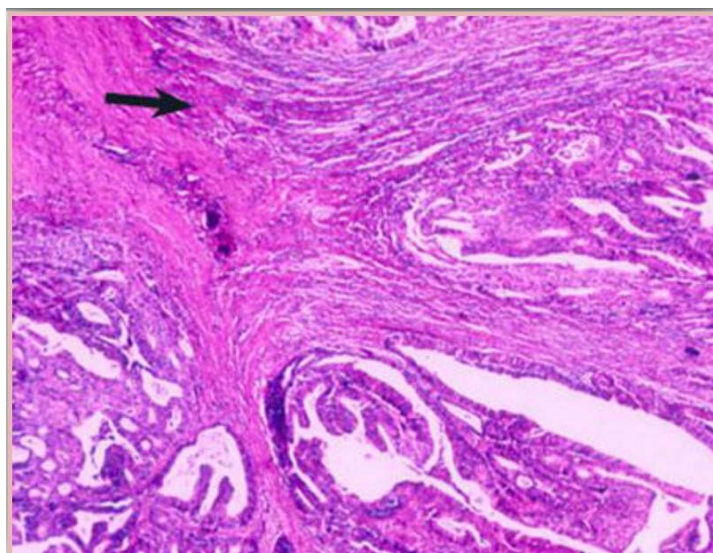


Figure 22 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen)
Envahissement de la muqueuse (flèche)

Tableau 20 : fréquence de l'adénocarcinome dans les différentes séries marocaines

Série	Durée	% de l'adénocarcinome	
		Cancer du colon	Cancer du rectum
Bellefquih et al. [130]	2007–2010	–	75%
Mrini et al. [51]	2001–2008	80%	96%
Sentissi et al. [50]	2000–2008	84%	
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	1997–2015	97,7%	96,6%

Concernant la différenciation, l'adénocarcinome se voit distingué en 4 entités selon la richesse en tubes glandulaires, la stroma-réaction et le nombre de mitoses. Ainsi il peut être bien, moyennement, peu ou indifférencié allant d'un meilleur à un moins bon pronostic [146] (figures 23, 24, 25, 26). La présence d'une composante colloïde muqueuse s'avère de pronostic péjoratif avec la fréquence des récidives locales et la réduction du taux de survie à 5ans à 19% [147].

L'adénocarcinome se voit le plus souvent bien et moyennement différencié. Ceci a été confronté par l'étude menée à Taharan en Iran où le CCR était majoritairement bien différencié (43% des cas), moyennement et peu différencié dans respectivement 30,6% et 19,8% des cas et indifférencié dans 6,6% des cas [127]. Pareils résultats dans une étude Tunisienne où l'adénocarcinome CR était bien différencié dans 46 % des cas, moyennement différencié dans 33,3 % des cas et indifférencié dans 11,3 % des cas [114]. Les séries marocaines rapportent les mêmes résultats [51, 130, 131].

Tableau 21 : Répartition du CCR selon sa différenciation

Série		Bien différencié	Moyennement différencié	Peu différencié	Indifférencié
Iran [127]		43%	30,6%	19,8%	6,6%
Tunisie [114]		46%	33,3%	–	11,3%
Rabat [51]		60%	26%	10%	4%
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	Colon	34,2%	55,4%	6,1%	4,3%
	Rectum	47,1%	39,5%	8%	5,4%

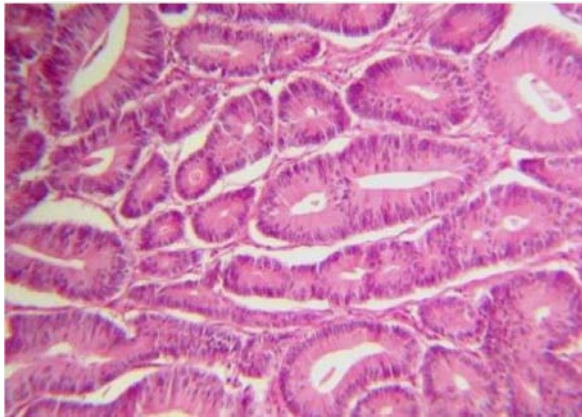


Figure 23 : Adk bien différencié

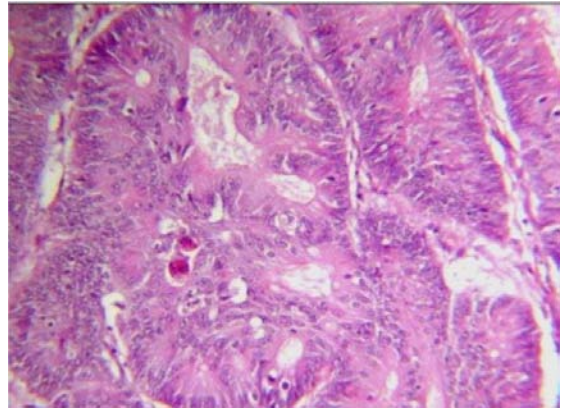


Figure 24 : Adk moyennement différencié

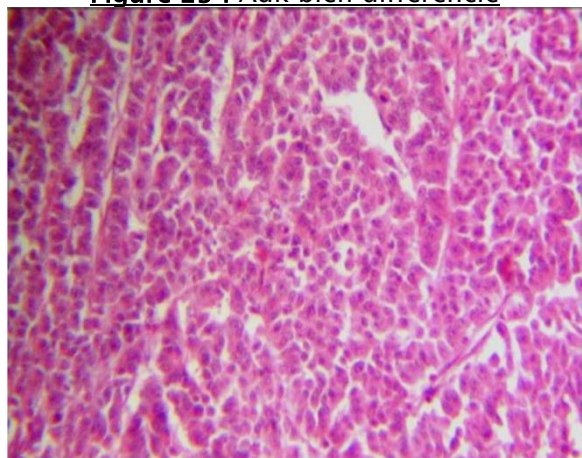
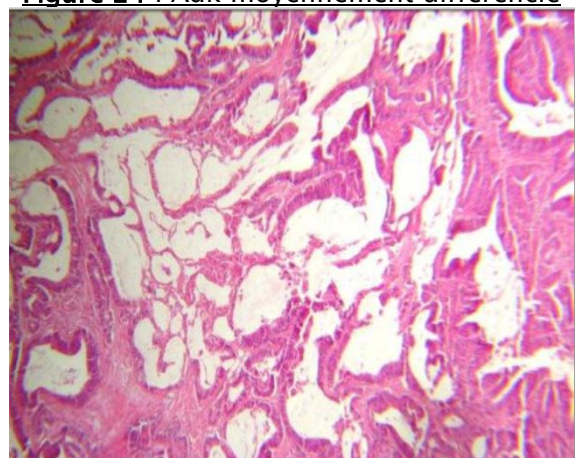


Figure 25 : Adk peu différencié



**Figure 26 : Composante mucineuse
d'un Adk bien différencié**

- **Les tumeurs endocrines** : Les tumeurs neuroendocrines sont d'origine épithéliale [148]. Elles peuvent être situées dans différents organes. Elles sont classées [149, 150] selon leur degré de différenciation et leur grade histologique (G1, G2 et G3) en fonction du nombre de mitoses et de l'index Ki67 [148,151–153] (Figure 27).

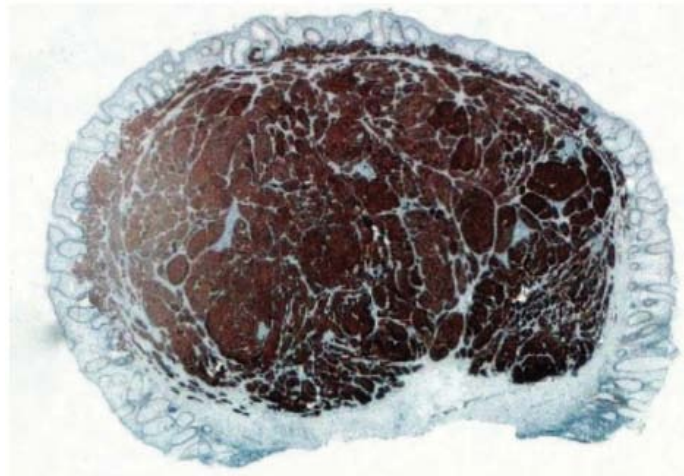


Figure 27 : tumeur neuroendocrine rectale avec étude IHC à la synaptophysine.

- **Les sarcomes** : Jusque dans les années 1990, la plupart des tumeurs mésenchymateuses intestinales étaient de type léiomyome ou léiomyosarcome, mais avec le développement des techniques d'immunohistochimie, ces tumeurs ont été regroupées sous un seul nom : les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) [154, 155]. Cette forme représentait dans notre série 0,7% des cas de cancers coliques et 0,5% des cas de cancers rectaux.
- **Les lymphomes** : L'implication colorectale est rare. Ce lymphome est considéré primaire quand il n'y a pas d'atteinte systémique [156, 157]. Cette forme représentait dans notre série 0,5% des cas de cancers coliques et que 0,2% des cas de cancers rectaux.
- **Le carcinome épidermoïde** : tumeur rare. Ce type histologique est surtout retrouvé au niveau de l'œsophage et du canal anal. Dans de nombreux cas, supposés spinocellulaires, sont en réalité, une extension d'un carcinome anal vers le rectum [158]. Cette forme représentait dans notre série 0,4% des cas de cancers coliques et 2,4% des cas de cancers rectaux.
- **Le mélanome** : Le tube digestif est la localisation la plus fréquente après la peau et l'œil. Il représente dans notre série 0,4% des cas de cancers rectaux.

- **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 [147]. Cette forme ne représentait dans notre série que 0,1% des cas de cancers coliques et 0,3% des cas de cancers rectaux.

V. Aspects thérapeutiques

1. Classification du cancer colorectal

L'extension intrapariétale de la tumeur et l'existence de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants. Ceci a donné lieu à plusieurs classifications histopronostiques [159]. Celle de Dukes pour les cancers du rectum et transposée par Simpson pour le côlon, est la plus simple et la plus ancienne (1932) mais actuellement dépassée. La classification la plus récente est celle proposée par l'AJCC et UICC en 2010. C'est la classification TNM. La classification TNM est la classification qui précise au mieux l'envahissement pariétal et ganglionnaire. Elle est indiscutablement la meilleure classification histopronostique. Elle fait l'objet d'un consensus international et est sensiblement identique dans tous les segments du tube digestif (Figure 28).

1.1. La classification de Dukes

- Stade A : atteinte de la muqueuse, ou de la sous-muqueuse ou de la musculature sans atteinte de la sous-séreuse.
- Stade B : atteinte transpariétale au-delà de sous-séreuse.
- Stade C : envahissement ganglionnaire.
- Stade D : métastase viscérale.

1.2. La classification internationale TNM de l'AJCC et UICC 2010

T : Tumor

- Tis Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.
- T1 : tumeur envahissant la sous muqueuse sans la dépasser.
- T2 : tumeur envahissant la musculature sans la dépasser.
- T3 : tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse, la sous séreuse, La séreuse ou la graisse péricolique non péritonisé.
- T4 : atteinte de la cavité péritonéale à travers la séreuse ou extension par contigüité à un organe de voisinage à travers la séreuse.
 - T4a – tumeur qui perce le péritoine viscéral
 - T4b – tumeur qui envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon ou du rectum par la séreuse (envahissement du côlon sigmoïde par un carcinome du caecum)

N : nodes

- N0 : absence de métastases ganglionnaire régionale.
- N1 : métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques)
 - N1a : un seul ganglion
 - N1b : 2 à 3 ganglions
 - N1c : ganglions péricoliques
- N2 : métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux (péricoliques).
 - N2a : 4 à 6 ganglions
 - N2b : plus de 7 ganglions
- Nx : statut ganglionnaire non évaluable.

M : Metastasis

– M0 : absence de métastases.

– M1 : présence de métastases

M1a– un seul organe

M1b– plus de un organe ou atteinte du péritoine

– Mx : statut métastatique méconnu.

1.3. Regroupement par stades

Tableau 22 : regroupement par stades du CCR [160]

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Stade I	T1–T2	N0	M0 (Dukes A)
Stade II			
IIa	T3	N0	M0 (Dukes B)
IIb	T4a		
IIc	T4b		
Stade III			
IIIa	T1 ou T2	N1	M0 (Dukes C)
	T1	N2a	
IIIb	T3 ou T4a	N1	
	T2 ou T3	N2a	
	T1 ou T2	N2b	
IIIc	T4a	N2a	
	T3 ou T4a	N2b	
	T4b	N1 ou N2	
Stade IV			(Dukes D)
IVa	Quel que soit le T	Quel que soit le N	M1a
IVb			M1b

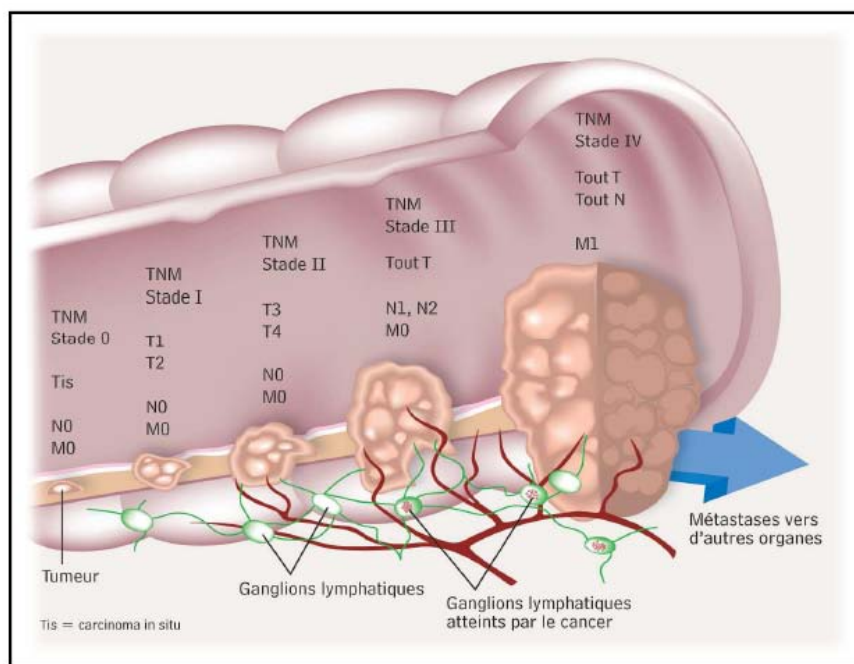


Figure 28 : Stades TNM du cancer colorectal [161]

Dans notre série, la majorité des CCR ont été diagnostiqués à un stade avancé.

L'envahissement à distance n'a pas été évalué dans notre étude vu que les renseignements sur ce sens manquaient dans la plupart des cas.

Ces mêmes résultats sont trouvés dans plusieurs séries nationales et internationales représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 23 : Répartition du CCR selon le stade en se référant à la classification AJCC et UICC 2010

Série	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Tunisie [117]	4%	40,7%	34%	21,3%
Malaisie [56]	6,7%	24%	37,3%	32%
Angleterre [162]	17%	36%	26%	21%
France [59]	11%	38%	41%	10%
USA [2]	41,7%	13,3%	27,9%	17,1%
Iran [127]	10,5%	48,8%	33%	7,7%
Rabat [131]	–	45%	20%	32,5%
Notre série : Région de Marrakech Tensift AlHaouz	14,7%	35,3%	50%	–

2. Traitement

La chirurgie reste l'élément essentiel du traitement des cancers colorectaux. En ce qui concerne les cancers du côlon, le traitement chirurgical a peu évolué et les principes carcinologiques concernant notamment l'extension de l'exérèse digestive en fonction du siège de la tumeur et l'étendue du curage ganglionnaire, ont été établis depuis longtemps, et ne font plus l'objet de controverse. En revanche, pour le cancer du rectum, une meilleure connaissance de l'extension locorégionale et l'amélioration des techniques chirurgicales (avec notamment le développement de pinces automatiques permettant la réalisation d'anastomoses très basses) ont permis de diminuer le risque de récurrence locale après exérèse chirurgicale, d'augmenter les chances de conservation sphinctérienne et de diminuer les séquelles fonctionnelles de l'exérèse rectale [163]. Enfin, malgré l'optimisation chirurgicale, les traitements néo-adjuvants ont un rôle essentiel pour la diminution du risque de récurrence locale.

2.1. Chirurgie

La chirurgie est historiquement le premier traitement cancérologique et reste aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique dont elle constitue fréquemment le premier temps. Toutefois, la place de la chirurgie a considérablement évolué à la fois dans le sens d'une contribution diagnostique éminente parfois exclusive mais aussi dans son adaptation aux autres thérapies oncologiques au fur et à mesure de leur émergence et de l'amélioration de leurs performances [164].

a. Au niveau du colon

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

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. Pour cette raison, dans tous les cas, une portion saine du côlon (au moins 5 centimètres) doit être retirée de part et d'autre de la tumeur pour assurer une marge de sécurité et réduire le

risque de récurrence. En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs interventions peuvent être réalisées: une hémicolectomie, sigmoïdectomie voire colectomie totale.

Ces interventions peuvent s'effectuer par deux types de chirurgie qui sont alors possibles [165]: (figures 29, 30)

- Chirurgie par laparoscopie (ou coelioscopie): Cette technique, bien connue pour l'ablation de la vésicule biliaire, est maintenant aussi employée avec succès pour la résection du colon.
- Chirurgie par laparotomie (voie ouverte): c'est l'opération classique. Elle est utilisée dans des cas particuliers ou si la technique laparoscopie ne permet pas d'obtenir le résultat désiré [166].



Figure 29:Malade opéré par laparotomie [167]



Figure 30:Malade opéré par laparoscopie [167]

- Si la tumeur est située au niveau du colon droit (caecum, colon ascendant, angle colique droit), on procède à une hémicolectomie droite (Figure 31).
- Si la tumeur est située au niveau du colon gauche, on procède à une hémicolectomie gauche (Figure 32).

- Si la tumeur est située au niveau du colon transverse, on procède à une colectomie transverse (Figure 33).
- Si la tumeur est située au niveau du sigmoïde, juste avant le rectum, le chirurgien retire le côlon sigmoïde. On parle de sigmoïdectomie (Figure 34).
- Dans des cas plus rares, la totalité du côlon est enlevée (colectomie totale).

Une fois la portion du côlon atteinte enlevée, le chirurgien réalise une anastomose, à l'aide de fils (on parle d'anastomose manuelle) ou de pinces mécaniques (on parle d'anastomose mécanique). Cette étape de l'intervention permet de rétablir la continuité digestive [168].

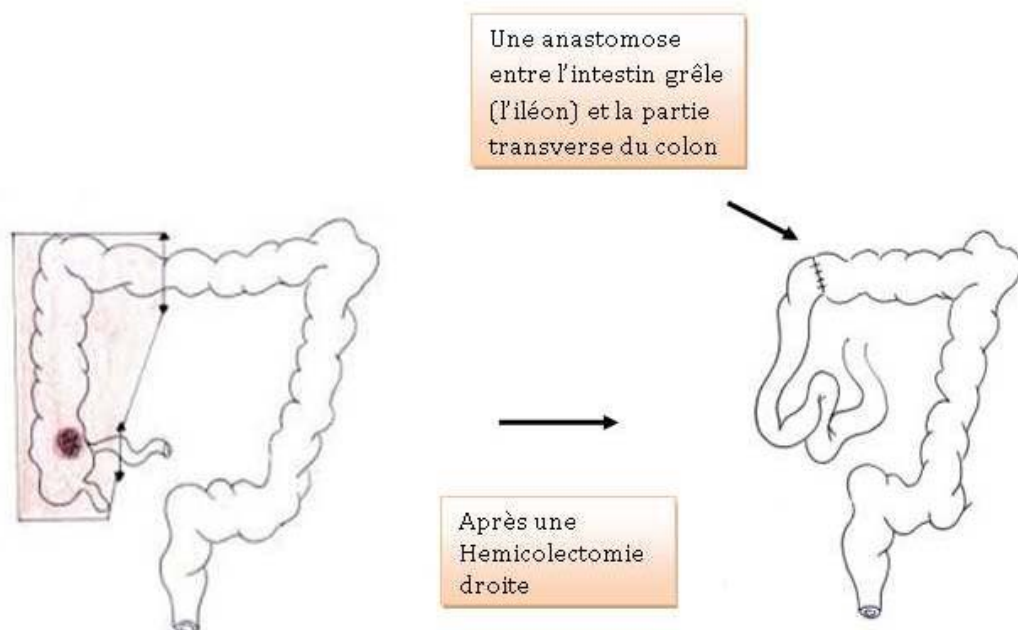


Figure 31 : hémicolectomie droite avec anastomose

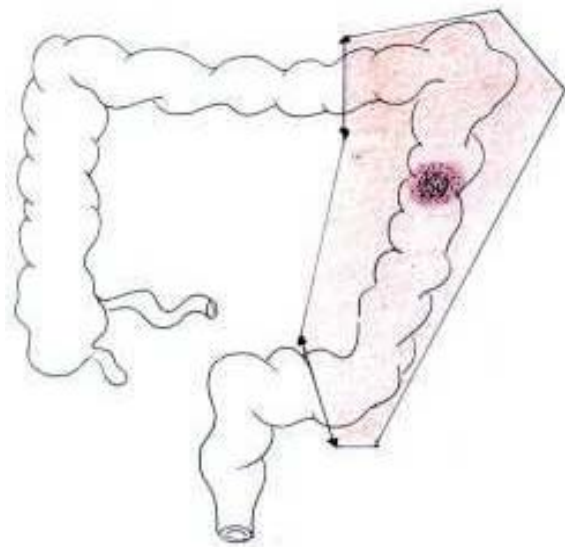


Figure 32 : hémicolectomie gauche.

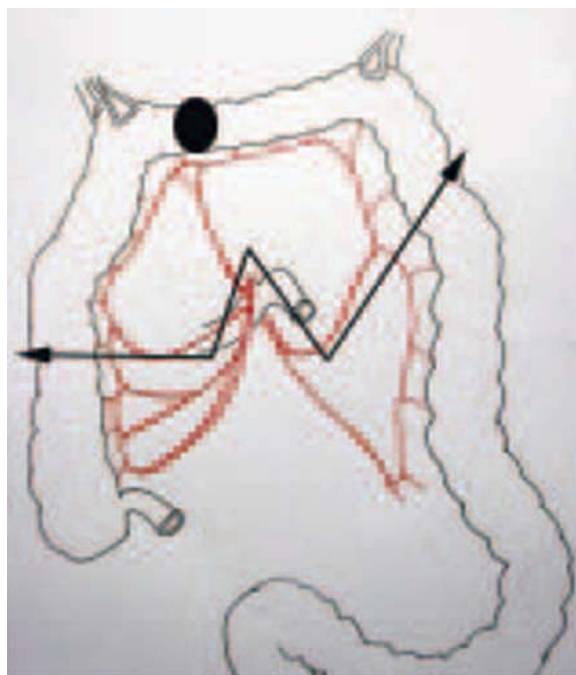


Figure 33 : colectomie transverse vraie [17]

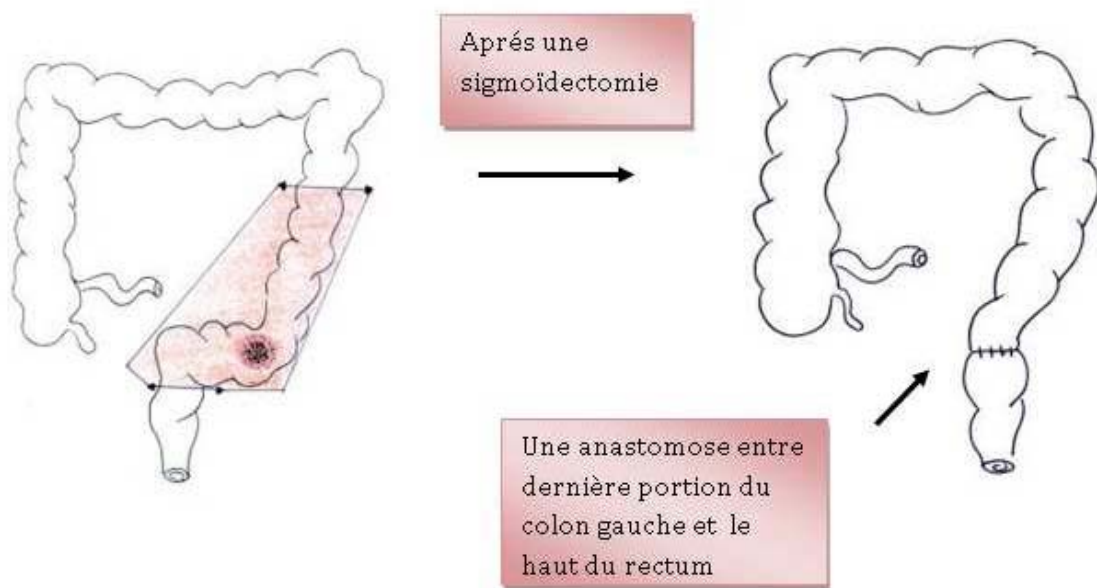


Figure 34 : sigmoïdectomie avec une anastomose

b. Au niveau du rectum

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

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

- On distingue des tumeurs du haut rectum (10 à 15cm de la MA), où il y a retrait du côlon sigmoïde et le tiers supérieur du rectum en enlevant une marge de tissu sain sous la tumeur (au moins 5 centimètres). On parle de résection antérieure. La continuité digestive est rétablie par une anastomose, réalisée entre le côlon et le rectum restant. Le plus souvent, il n'est pas nécessaire de réaliser une stomie.

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

Après un délai de 6 à 12 semaines, une nouvelle opération est programmée pour refermer la stomie et permettre d'évacuer à nouveau les selles par la voie naturelle.

– En cas de tumeurs du bas rectum (moins de 5cm de la MA), l'amputation abdomino-périnéale du rectum avec exérèse totale du mésorectum est habituellement la seule solution. Elle peut être soit en sablier ou cylindrique (figures 35, 36) [169]. Dans ce cas, une colostomie ou, le plus souvent, une iléostomie définitive est donc réalisée. La tumeur peut se propager aux organes voisins comme la vessie ou l'urètre, la prostate, les ovaires, le vagin ou l'utérus. Dans ce cas, le chirurgien enlève, simultanément et en un seul bloc, la tumeur du rectum, les organes voisins touchés et les ganglions lymphatiques proches [170–172].

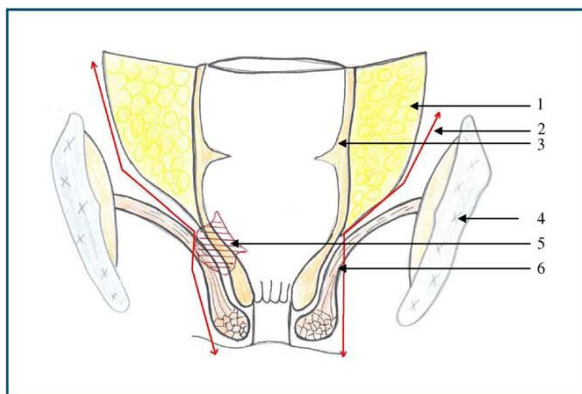


Figure 35 : Schéma d'AAP en sablier ;
1 : mésorectum ; 2 : limites d'exérèse ;
3 : rectum ; 4 : os iliaque ; 5 : tumeur ;
6 : releveur de l'anus

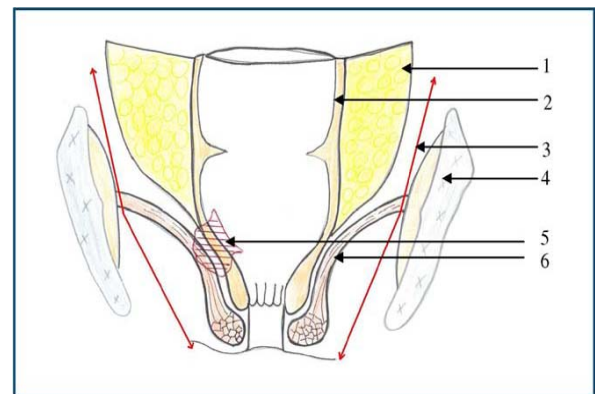


Figure 36 : Schéma d'AAP cylindrique ;
1 : mésorectum ; 2 : rectum ;
3 : limites d'exérèse ; 4 : os iliaque ;
5 : tumeur ; 6 : releveur de l'anus

c. Cas des métastases

En cas de métastases, certaines peuvent être retirées par chirurgie. Le déroulement de l'intervention dépend de la localisation et du nombre de métastases. Si les métastases sont situées au niveau du péritoine et qu'elles sont peu nombreuses et très localisées, elles peuvent être retirées en même temps que la tumeur primitive. Si les métastases sont situées au niveau du foie, elles sont parfois retirées en même temps que la tumeur primitive, mais le plus souvent une deuxième intervention est programmée deux ou trois mois plus tard pour les retirer. Dans ce cas, une chimiothérapie est proposée entre les deux opérations pour faire diminuer la taille des métastases et faciliter leurs exérèses.

En cas de métastases résécables au niveau des poumons, l'intervention chirurgicale est toujours réalisée en deux temps avec une chimiothérapie entre les deux opérations. Si les métastases ne sont pas opérables en raison de leur nombre ou de leur inaccessibilité, des traitements médicaux sont proposés [168, 171].

2.2. Chimiothérapie et thérapies ciblées

Beaucoup de produits cytotoxiques utilisés dans la chimiothérapie sont mis sur le marché parmi lesquels il y a ceux utilisables par voie intraveineuse comme le produit de référence 5-Fluorouracile, la lévamisole, l'acide folinique, l'irinitotecan, l'oxaliplatine et d'autres utilisables per os, et qui sont récemment commercialisés. Ils ont obtenu l'AMM en première ligne dans les cancers colorectaux métastatiques [165,168].

Concernant les thérapies ciblées, grâce au progrès de la biologie moléculaire, plusieurs protéines ont pu être identifiées comme jouant un rôle clé dans l'initiation et/ou la progression du CCR. Elles peuvent être classées en 2 groupes :

- Les Anticorps monoclonaux
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

En inhibant ces protéines, ils bloquent la transduction du signal qui participe à la prolifération cellulaire, la différenciation, l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la néo-angiogenèse, mécanismes aboutissant, à la fin, à la croissance tumorale [146].

a. Cas du cancer du colon non métastatique

L'utilité ainsi est que l'efficacité des traitements anticancéreux médicaux dépendent du stade du cancer.

Les stades I ou II de bas grade ont un faible risque de récurrence, la chirurgie peut suffire à elle seule à guérir le cancer. En revanche, les stades III et IV ont un risque de récurrence et justifient pour cela d'une indication de chimiothérapie adjuvante.

Selon les cas, elle peut être administrée après la chirurgie, entre deux opérations, ou comme traitement principal si aucune chirurgie n'est possible [168,173].

A savoir que l'impact de la chimiothérapie sur la survie sans récurrence et la survie globale est aujourd'hui parfaitement démontré depuis 1990 pour les cancers du côlon, et en dehors des contre indications habituelles tout malade atteint d'un cancer avec atteinte ganglionnaire doit bénéficier d'une chimiothérapie postopératoire [174].

Les dernières recommandations se basent comme chimiothérapie sur l'association de 5-Fluorouracile et la lévamisole pendant un an ce qui peut réduire le risque de rechute de 40% et le risque de décès de 33% [175].

Par la suite, les résultats du 5FU ont été améliorés par l'adjonction d'acide folinique qui agit comme stimulant de l'efficacité du 5FU sur la cellule tumorale. L'association 5FU-acide folinique pendant 6 mois est devenue à partir de 1996 le «gold standard» international des cancers coliques stade III [176].

Puis, quelques années après, les résultats de cette association 5FU + acide folinique ont encore été améliorés par l'adjonction d'oxaliplatine (protocole Folfox). L'oxaliplatine a démontré une efficacité non seulement dans le traitement du cancer du colon métastatique mais également dans le traitement adjuvant du cancer du colon [165, 177].

b. Cas du cancer du colon métastatique

Le traitement médical du cancer colorectal métastatique a été transformé par étapes successives au cours de 20 dernières années. L'arrivée du 5-Fluorouracile (5-FU) a permis d'observer un premier effet thérapeutique par son action antimitotique. Les années 1970-1980

permirent l'optimisation de l'effet pharmacologique du 5-FU, par l'allongement de la durée de perfusion, la modulation par l'acide folinique, la chronomodulation et l'escalade de dose. Puis on a décrit l'arrivée de deux nouveaux cytotoxiques efficaces, de mécanisme d'action original: l'oxaliplatine qui provoque des lésions de l'ADN et l'irinotécan qui est un poison de topoisomérase. L'utilisation en bithérapies séquentielles ou en trithérapie combinée de ces trois médicaments confirma qu'un gain d'efficacité antitumorale résulte de l'action sur des cibles pharmacologiques distinctes. La polychimiothérapie cytotoxique peut surmonter ainsi certaines résistances observées en monothérapie [178-180].

Mais aujourd'hui avec les thérapeutiques ciblées, ce sont des améliorations en termes de survie qui ont été obtenues modifiant profondément en l'espace de deux ans les standards de traitement. Les associations avec des traitements per os ont fait leur apparition, avec des résultats similaires à la voie systémique [165].

Le panitumumab, autre anticorps anti-EGFR, a été plus récemment introduit dans l'arsenal thérapeutique [181, 183].

c. Cas du cancer de rectum

L'adénocarcinome du rectum présente les mêmes caractéristiques épidémiologiques, histologiques et moléculaires que l'adénocarcinome du côlon.

Le traitement des métastases des adénocarcinomes du côlon et du rectum est identique et repose sur l'utilisation de chimiothérapies associés ou non aux thérapies ciblés. Au début du XXI^e siècle, le traitement de référence de l'adénocarcinome du rectum localement évolué (classé T3-4 et/ou atteignant les ganglions) était une radiothérapie à la dose de 25 Gy en cinq fractions puis une résection chirurgicale avec exérèse du mésorectum. Dans d'autres localisations néoplasiques, l'association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie a montré une efficacité supérieure à la radiothérapie seule.

La première molécule associée à la radiothérapie dans cette indication a été le 5FU. Or une chimiothérapie adjuvante n'a jamais été formellement démontrée dans le cancer du rectum. Plusieurs études (parmi elles l'étude de l'EORTC) n'ont pas montré d'amélioration de la survie

globale pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique à dose diminuée [184, 185].

2.3. Radiothérapie

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs: pour guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses ou pour réduire la taille de la tumeur et limiter la dissémination tumorale.

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être donnés en même temps qu'une radiothérapie, car ils rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et augmentent ainsi leur efficacité [186].

a. Cancer du rectum

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

La radiothérapie est associée à la chirurgie lorsque la tumeur a atteint ou franchit la paroi du rectum, présence de ganglions ou une tumeur du bas rectum qui est associée à un risque de rechute locale élevé en cas de chirurgie seule [187].

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

Généralement la radiothérapie comme la chirurgie est un traitement local.

Toutes les études réalisées sur la radiothérapie des cancers du rectum qu'elle soit pré ou postopératoire, qu'elle soit courte (25Gy) ou qu'elle soit longue (50Gy), qu'elle soit associée ou non à la chimiothérapie, n'ont pas montré de bénéfice en terme de survie mais uniquement en terme de récurrence locale [188].

b. Cancer du colon

Concernant le cancer du colon il n'y a aucune indication courante de la radiothérapie dans ce type de cancer. On administre une radiothérapie comme traitement du cancer du rectum, mais on le fait rarement pour traiter le cancer du côlon [189, 190].

3. Surveillance après traitement du cancer colorectal

La surveillance post chirurgicale ou après chimio ou radiothérapie reste primordiale et constitue la clé pour assurer un grand taux de survie chez les patients cancéreux. La fréquence de la surveillance clinique et des examens réalisés est adaptée à chaque patient. Le protocole de surveillance est basé sur des avis d'experts. Ainsi la 'National Comprehensive Cancer Network' a établi en 2015 les recommandations à suivre après résection chirurgicale du CCR [191].

Tableau 24 : Dernières recommandations pour la surveillance du CCR

	1 à 2 ans après chirurgie	2 à 5 ans après chirurgie
Cancer du colon		
Examen clinique	3–6 mois	6 mois
ACE	3–6 mois	6 mois
TDM TAP	6–12 mois	6–12 mois
Coloscopie	Si adénome : 1 an Si pas d'adénome : 1 an puis 3 et 5 ans	
Cancer du rectum		
Examen clinique	3–6 mois	6 mois
ACE	3–6 mois	6 mois
TDM TAP	3–6 mois	6–12 mois
Rectosigmoïdoscopie	3–6mois	6mois
Coloscopie	Si adénome : 1 an Si pas d'adénome : 1 an puis 3 et 5 ans	

VI. Facteurs pronostiques et survie

L'étude des facteurs pronostiques permet au clinicien de sélectionner les patients pour un traitement donné et pour un protocole de surveillance adapté.

Si le principal facteur pronostique reste le stade évolutif de la tumeur au moment du diagnostic [192], il est important de définir des facteurs pronostiques conditionnant la survie au sein d'un même stade. Ces facteurs dans les ACR sont cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques.

Le caractère indifférencié de l'ACR et un taux élevé d'ACE restent des facteurs pronostiques indépendants [193–195].

Parmi les facteurs pronostiques cliniques largement étudiés dans la littérature on trouve : l'âge, le sexe et l'existence d'une complication.

1. L'âge

L'âge est un facteur pronostique très discutable, six études parmi 15 évaluant ce facteur avaient conclu que la survenue d'un ACR chez un sujet âgé, était un facteur de mauvais pronostic [196].

Le mauvais pronostic de l'ACR chez le sujet âgé peut être expliqué par sa découverte généralement à un stade tardif à l'intervention, de facteurs de comorbidité et l'abstention vis à-vis du sujet âgé quant à un traitement adjuvant notamment la chimiothérapie [197].

D'un autre côté, plusieurs auteurs s'accordent pour souligner la gravité des ACR chez les sujets jeunes âgés de moins de 40 ans du fait de la fréquence des formes histologiquement agressives telles que les formes colloïdes muqueuses et les formes indifférenciées [198].

2. Le sexe

Selon certains auteurs, la survie globale après résection d'un ACR est meilleure chez la femme [199, 200].

3. L'existence d'une complication

Le pronostic des ACR opérés au stade de complications est plus péjoratif que les cancers opérés de façon élective [201], en effet, la survie à cinq ans est quatre à sept fois inférieure à celle des cancers de même stade opérés à froid.

Toutefois, les données de la littérature varient qu'il s'agisse d'une perforation ou d'une occlusion [202].

L'occlusion est un facteur de mauvais pronostic. Ce mauvais pronostic est expliqué essentiellement par la fréquence élevée des métastases viscérales ou péritonéales qui accompagnent les formes occlusives, l'occlusion favoriserait l'extension tumorale lymphatique et veineuse.

Si le pronostic des ACR perforés reste péjoratif dans l'immédiat du fait du sepsis, les données de la littérature concernant le pronostic à long terme des formes opérées au stade de perforation ne sont pas parfaitement claires, seulement une étude parmi cinq a montré un effet négatif de la perforation sur la survie [203]. La perforation tumorale reste une cause théorique de dissémination des cellules néoplasiques.

4. L'étude anatomopathologique

Plusieurs facteurs pronostiques anatomopathologiques sont rapportés dans différentes études, ces facteurs sont macroscopiques et histologiques [204].

En comparant la survie des différentes localisations tumorales, les ACR du bas rectum avaient le taux de survie le plus faible (35,7 % à deux ans) tandis que les ACR du côlon droit avait le meilleur taux de survie (77,9 % à deux ans) [205].

Le degré de différenciation cellulaire est un facteur pronostique reconnu depuis 1928 et de nombreuses études multivariées ont établi son caractère indépendant du stade évolutif tumoral [194, 206, 207].

L'envahissement veineux histologique, l'engainement périnerveux, le mode d'infiltration tumorale, le stroma tumoral et l'angiogenèse représentent également un facteur pronostique indépendant [208].

5. Les marqueurs tumoraux

Parmi les marqueurs tumoraux, l'ACE est le marqueur le plus utilisé dans la pathologie tumorale colorectale. L'élévation du taux de l'ACE en préopératoire est un facteur de mauvais pronostic [208].

6. La classification TNM

Reste le 'Gold standard' pour l'évaluation du pronostic qui est directement lié au stade anatomo-clinique de la tumeur (tableau XXV) [209].

Tableau 25: Pourcentage de survie à 5 ans en fonction des stades TNM

Stade AJCC 2010	Survie à 5 ans
Stade I	93,2%
Stade IIa	84,7%
Stade IIb	72,2%
Stade IIIa	83,4%
Stade IIIb	64,1%
Stade IIIc	44,3%
Stade IV	8,1%

VII. Dépistage du cancer colorectal

La croissance lente du polype précancéreux vers un cancer invasif offre une occasion unique pour le dépistage, la prévention et la détection précoce du CCR [132]. Ceci peut, grâce à la détection et la suppression des tumeurs précancéreuses, ainsi que la détection du cancer à un

stade précoce, mener un traitement plus efficace. Le dépistage réduit la mortalité liée au CCR à la fois en diminuant l'incidence de la maladie et en augmentant le taux de survie.

1. Dernières recommandations pour le dépistage du cancer colorectal

En 2008, l'American Cancer Society a collaboré avec l'American College of Radiology et la Task Force US Multi-Society sur le cancer colorectal pour publier des lignes directrices de consensus pour le dépistage du cancer colorectal [210]. Ces lignes directrices établissent une distinction entre les tests de dépistage qui détectent principalement le cancer et ceux qui sont plus susceptibles de détecter le cancer et les tumeurs précancéreuses. Les recommandations soulignent que la prévention du cancer devrait être le principal objectif du dépistage du cancer colorectal. Pour atteindre cet objectif, les examens qui sont conçus pour détecter le cancer à un stade précoce et les polypes et adénomes précancéreux devraient être encouragés si les ressources sont disponibles et si les patients sont prêts à subir un test invasif [210].

1.1. Les tests qui sont le plus susceptibles de détecter à la fois le cancer et les polypes adénomateux

- **La sigmoïdoscopie flexible:** elle fournit un examen visuel du rectum et du colon sigmoïde [210]. S'il existe un polype ou une tumeur, le patient est renvoyé pour une coloscopie afin que l'ensemble du colon puisse être exploré. La sigmoïdoscopie est associée à une réduction de 21% de l'incidence du CCR et une réduction de 26% en mortalité [211] (Figure 37).

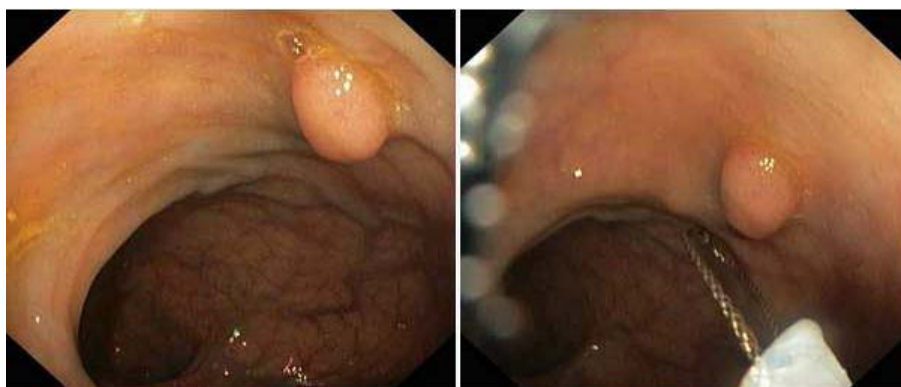


Figure 37 : Rectosigmoïdoscopie montrant un polype du colon sigmoïde

- **La coloscopie:** C'est l'examen du côlon le plus performant sur le plan diagnostique pour les formes non aiguës. Comme la sigmoïdoscopie, cette procédure permet un examen visuel direct du côlon et du rectum. Elle permet de réaliser des biopsies et si un polype est retrouvé, il peut être retiré au cours de la procédure. Des études montrent que la coloscopie est la méthode la plus sensible pour la détection du cancer colorectal ou des polypes adénomateux [212]. Les patients à qui des adénomes ont été enlevés pendant la coloscopie avaient un risque de 53% plus faible de décès par cancer colorectal par rapport à la population générale [213]. Si l'examen est normal, il n'a pas besoin d'être répété pendant 10 ans chez les patients à risque moyen.
- **Le lavement baryté:** Aussi appelé lavement baryté en double contraste (LBDC) (Figure 38), est devenu très rare en raison de la disponibilité et la fiabilité meilleure de la coloscopie. Cette méthode est moins sensible que la colonoscopie pour visualiser les petits polypes.

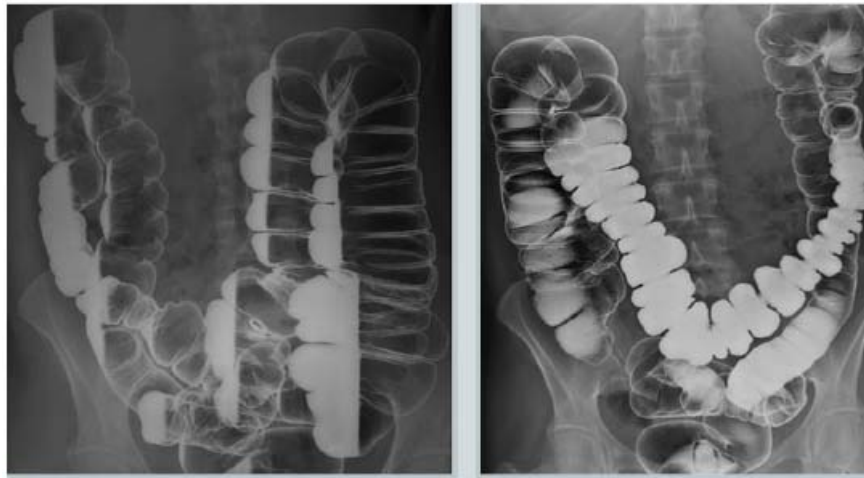


Figure 38 : Lavement baryté en double contraste

- **Computed tomographic colonography (CTC):** Aussi appelée coloscopie virtuelle par scanner, cette procédure d'imagerie a été introduite dans les années 1990 [210]. Des études ont montré que la performance de la CTC est similaire à la colonoscopie pour la détection du cancer invasif et des polypes de plus de 1cm [214, 215] (Figure 39).

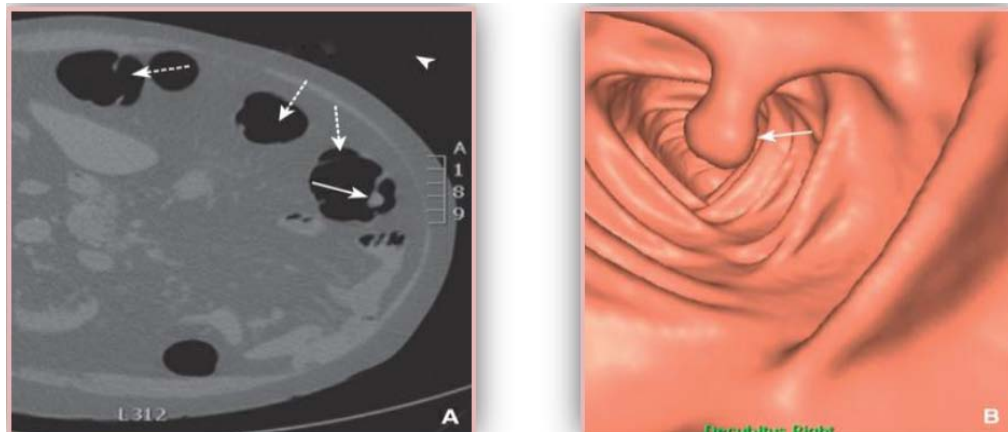


Figure 39 : Exemple de polype vu en coloscopie virtuelle.

A : Un polype est visible sur la coupe (flèche).

B : Reconstruction tridimensionnelle endoscopique de la lumière colique qui montre un polype pédiculé qui pend dans la lumière (flèche)

1.2. Les tests qui sont principalement efficaces pour détecter le cancer

Bien que les tests de selles permettent de détecter certains polypes précancéreux, le degré de prévention est à la fois limité et accessoire et ne peut être l'objectif principal de dépistage [216–218].

- **Test de sang occulte fécal (TSOF) ou hémoculte:** Les tumeurs cancéreuses et certains gros polypes saignent par intermittence dans l'intestin. Les patients qui ont un test positif doivent être reconduits pour une coloscopie pour exclure la présence de polypes ou de cancer. Récemment des études ont montré que l'utilisation régulière du TSOF a réduit le risque de décès par cancer colorectal de 32% après 30 ans de suivi [219]. Il est important de souligner que l'efficacité du TSOF dépend des tests répétés au fil du temps.
- **Le test ADN dans les selles :** Les tumeurs cancéreuses et les polypes potentiellement cancéreux éliminent des cellules dans le gros intestin. Elles contiennent de l'ADN modifié qui peut être détecté dans des échantillons de selles.

Toutes les options recommandées ci-dessus sont utiles dans le dépistage du cancer colorectal chez les adultes à risque moyen. Chacun de ces tests a des forces et des limites liées à la précision, au degré de prévention, au coût et aux risques.

2. Dépistage des personnes à risque accru de cancer colorectal

Certaines personnes qui sont à risque élevé de développer le CCR devraient commencer le dépistage avant l'âge de 50 ans. La coloscopie reste la méthode de dépistage recommandée pour la plupart des individus dans ces groupes à haut risque [210].

Plusieurs études ont été menées pour comprendre pourquoi les taux de dépistage du cancer colorectal restent faibles. Les facteurs les plus fortement et systématiquement associés au dépistage inadéquat du cancer colorectal se rapportent au coût et à un manque général d'accès aux soins de santé [220, 221].

Tous ces tests sont résumés dans le tableau ci-dessous selon les dernières recommandations de 2015.

Tableau 26: recommandations 2015 pour le dépistage CCR selon la USPSTF [191]

	Recommandations 2008	Recommandations 2015
Rectosimoïdoscopie	5 ans	5 ans puis 10 ans
Coloscopie	10 ans	10 ans
Lavement baryté	5 ans	Non recommandé
CTC	5 ans	5 ans
Test fécal Hémoculte	1 an	1 an
Test ADN dans les selles	Intervalle incertain	1–3 ans

VIII. Prévention

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

1. Prévention primaire

1.1. Habitudes alimentaires et mode de vie

Les cancers digestifs représentent un problème majeur de santé publique de par leur fréquence et leur gravité. Or la connaissance des causes des cancers est nécessaire, à la mise en place d'une politique de prévention [222].

Il est recommandé selon l'OMS de baisser la consommation des graisses qui ne doit pas dépasser les 20 % de l'apport calorique total.

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

L'activité physique a un effet sur la prévention du cancer du côlon. Cependant cet effet protecteur de l'activité physique pour le cancer du côlon n'est pas en revanche retrouvé pour le cancer du rectum [223, 224].

1.2. Effet de l'aspirine

Depuis plus de dix ans, l'aspirine a été l'objet de nombreuses études épidémiologiques qui ont suggéré une prévention du cancer colorectal, voire d'autres cancers tels que le cancer du sein et du poumon.

Une étude réalisée sur 662424 hommes et femmes a montré que l'utilisation de l'aspirine au moins 16 fois par mois a été associée à un risque de mortalité par cancer du colon réduit de 40%. Une analyse actualisée de cette cohorte a observé que l'utilisation quotidienne d'au moins 325 mg pendant au moins 5 ans a été associée à une incidence plus faible de cancer colorectal par rapport aux non-utilisateurs ainsi que la diminution des risques d'autres cancers [225, 226].

2. Prévention secondaire

La prévention secondaire consiste à détecter à un stade infra-clinique les maladies qui n'ont pu être évitées par la prévention primaire. Son but est de permettre un diagnostic et une

thérapeutique précoces, visant donc à améliorer le pronostic et l'état de santé de la population (sa mortalité mais aussi sa morbidité et ses séquelles).

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

Le dépistage est un acte essentiel de prévention secondaire en se basant sur les techniques habituelles utilisées (voire la partie dépistage du CCR).

1. Être examiné régulièrement.
2. Maintenir un poids correct tout au long de la vie.
3. Adopter un mode de vie actif.
4. Consommer une alimentation saine en mettant l'accent sur les aliments végétaux, plus précisément:
 - Choisir des aliments et des boissons en quantités qui aident à atteindre et maintenir un poids de santé.
 - Limiter la consommation de viande rouge et viande transformée.
 - Manger au moins 2 ½ tasses de légumes et de fruits chaque jour.
 - Choisir des graines entières
5. Si vous buvez des boissons alcoolisées, limiter leur consommation.
6. Consommer des aliments riches en calcium.
7. Éviter le tabac.

Figure 40 : Recommandations pour réduire le risque de cancer colorectal [54]

IX. Essor de la biologie moléculaire dans le cancer colorectal

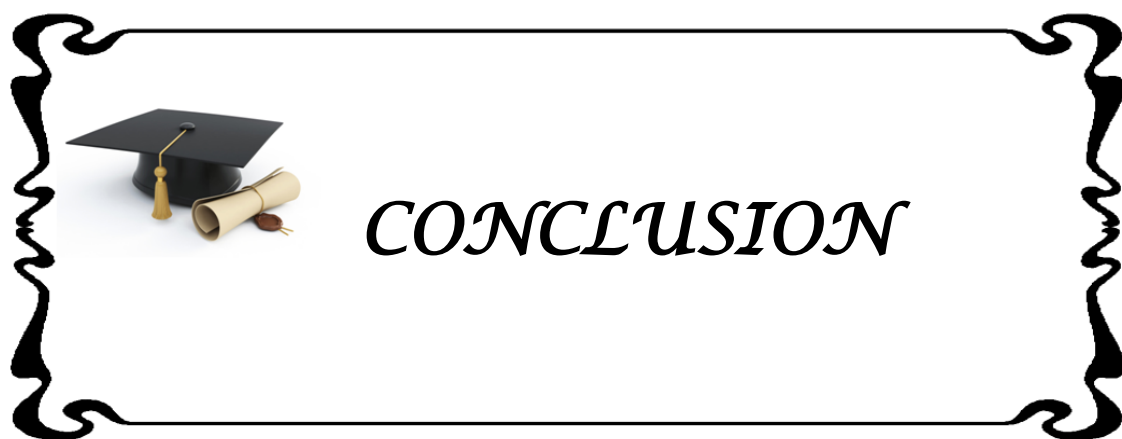
L'essor récent de la biologie moléculaire permet une analyse plus précise des tumeurs, autorisant l'établissement de nouvelles classifications. Dans le cancer colorectal, 50 à 70 % des patients sont guéris par la chirurgie +/- une chimiothérapie adjuvante de type fluoropyrimidines +/- oxaliplatine [227]. Ces classifications moléculaires pourront peut-être aider à établir des classifications pronostiques plus fiables que le TNM, et définir des populations à

haut risque de rechute, sur lesquelles il sera possible d'évaluer de nouvelles thérapeutiques adaptées au sous-type moléculaire en question. Dans le cancer colorectal, certains facteurs comme le statut MSI, peuvent être plus fréquents (environ 20 %) et de bon pronostic pour les patients ayant un cancer de stades II ou III, et être beaucoup plus rares, environ 5 % des cas, en cas de stade métastatique, où la maladie est plus grave qu'en cas de statut MSS [228–230].

Une étude réalisée dans ce sens a permis de classifier le CCR en 4 sous types biologiquement distincts nommés Consensus Molecular Subtype (CMS) ayant des implications pronostiques [59] :

- Le groupe CMS1 : concernait majoritairement des femmes âgées atteintes d'un cancer du colon droit, et ses caractéristiques biologiques étaient majoritairement une instabilité des microsatellites (MSI), avec parfois une mutation de BRAF (gène situé sur le chromosome 7) et une hyperméthylation de certains gènes, avec une activation immunitaire.
- Le groupe CMS2 : concernait plutôt des patients avec un cancer du côlon gauche, et ses caractéristiques biologiques consistaient en un type épithélial avec une importante instabilité chromosomique reflétée par un taux élevé de somatic copy number alteration (SCNA), l'existence de statut MSS, une mutation de TP53, et une activation de la voie WNT/MYC (voie de signalisation du proto-oncogène Myc).
- Le groupe CMS3 : était caractérisé par un type épithélial, MSS (90 %) ou MSI (10 %), RAS muté (protéines proto-oncogènes) avec une amplification de MYC, avec un taux faible de SCNA.
- Le groupe CMS4 : Le groupe CMS4 concernait plutôt des patients jeunes, ayant un cancer de stades III ou IV, et une hyperactivation de gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse, lui conférant un type mésenchymateux, avec une infiltration stromale, un taux élevé de SCNA, un statut MSS, une activation de la voie TGFb/VEGF, et une surexpression de NOTCH3.

Dans l'avenir, il faudra regarder si cette classification permet de différencier les patients avec tumeur MSI qui répondent ou ne répondent pas à une immunothérapie par anticorps anti-PD-1, tel que le pembrolizumab. Il semble néanmoins que la détection d'une anomalie moléculaire isolée soit dans la plupart des cas insuffisante pour adapter le traitement mais nécessite d'être mise en relation avec l'ensemble des particularités moléculaires d'une tumeur donnée pour pouvoir définir la thérapeutique. En pratique, plusieurs essais ont tenté de mettre en évidence l'intérêt de biomarqueurs moléculaires pour adapter le traitement à un groupe de patients donnés [231–233]. Dans certains cas, cela a permis de réserver certaines thérapies ciblées à des profils particuliers de tumeurs, comme les anticorps anti-EGFR pour les tumeurs colorectales n'ayant pas de mutation de RAS, mais ces exemples restent limités et il reste le plus souvent difficile de relier les thérapies ciblées à un driver moléculaire précis [234]. Plusieurs équipes se sont intéressées à la « médecine personnalisée », permettant d'adapter un traitement antitumoral à une anomalie moléculaire plutôt qu'au type de tumeur primitive. Cette approche de médecine personnalisée se heurte à plusieurs difficultés, notamment techniques avec la nécessité de disposer de techniques standardisées pour les biomarqueurs, utilisés en routine [231]. Par ailleurs, il est nécessaire de préciser le choix de l'anomalie moléculaire à cibler, devant l'association fréquente de plusieurs anomalies au sein d'une même tumeur, et du fait de l'impact pouvant être très différent d'une tumeur à l'autre pour une même anomalie moléculaire (exemple de la mutation BRAF, prédictive de l'efficacité des inhibiteurs de BRAF dans les mélanomes mais pas dans les cancers colorectaux). Enfin, lorsque l'on cible une voie moléculaire par un inhibiteur spécifique, le risque est de voir l'apparition de résistances secondaires notamment par le développement de voies de signalisation accessoires [59].



Le cancer colorectal constitue un fardeau de santé publique. C'est le 2ème cancer en termes d'incidence dans le monde et le 3ème cancer au Maroc.

Les prédispositions génétiques, le niveau socioéconomique des pays et les habitudes de vie des populations ont fait qu'il y ait une grande hétérogénéité dans la répartition de ce cancer à travers le monde.

Le cancer colorectal touche plus fréquemment le sexe masculin à partir de 50 ans.

La coloscopie reste l'examen de choix pour l'exploration du colon et du rectum et la réalisation de biopsies.

L'étude anatomopathologique permet de poser le diagnostic.

La forme histologique prédominante reste l'adénocarcinome.

Le choix du traitement à instaurer se fait idéalement en concertation pluridisciplinaire entre chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues et oncologues afin de proposer une prise en charge personnalisée selon les différents profils de cancers colorectaux et profils des patients.

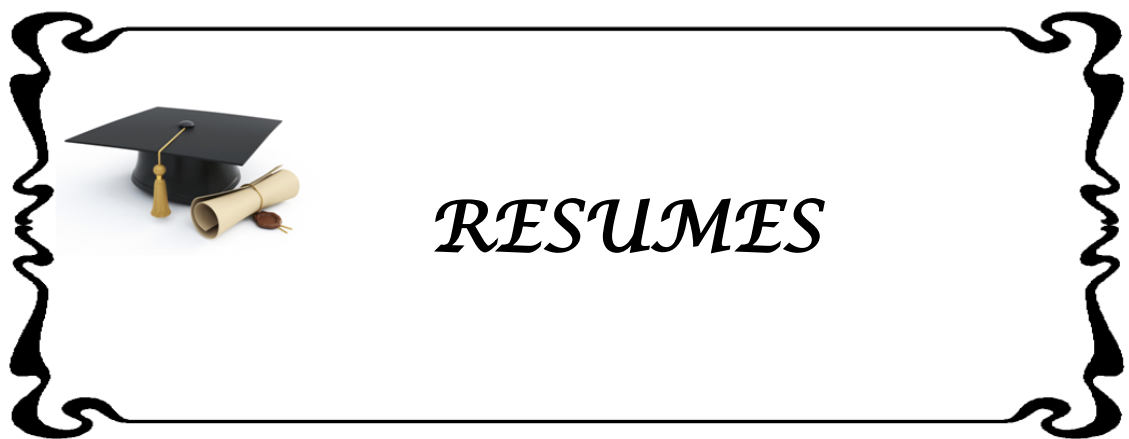
Le pronostic du cancer colorectal s'est vu nettement amélioré grâce au dépistage, au diagnostic précoce et au développement des techniques chirurgicales et des traitements associés surtout avec l'essor des thérapies ciblées, mais il reste fâcheux dans notre contexte vu que le diagnostic est souvent établi à des stades tardifs.

Cette étude incite donc :

- A la sensibilisation aux facteurs de risque du cancer colorectal,
- Au développement de méthodes plus sensibles au diagnostique,
- A la généralisation du dépistage du cancer colorectal,
- Aux campagnes éducatives pour la prévention du cancer colorectal,
- A l'amélioration de l'accès aux soins,

- A l'encouragement des recherches dans les domaines de la génétique et des thérapies ciblées,
- Au développement impératif d'un registre de cancer colorectal comprenant les données provenant des deux secteurs publique et privé.

Ceci permettrait certainement, dans un futur proche, la diminution considérable de la mortalité et la morbidité liées à cette pathologie au Maroc.



Résumé

Jusqu'au 20ème siècle le cancer colorectal était assez rare et son incidence a rapidement augmenté parallèlement au développement économique. Actuellement il est considéré parmi les tumeurs malignes les plus fréquentes mais aussi les plus graves. Au Maroc, ce cancer reste sous-estimé du fait du manque de dépistage et du retard de diagnostic. Cette étude vient pour évaluer les différents aspects tant épidémiologiques qu'anatomopathologiques du cancer colorectal au niveau de la région de Marrakech. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur les différents cas de cancer colorectal colligés dans la région de Marrakech entre 1997 et 2015. Nous avons pu recenser 2584 cas de cancers colorectaux avec 44% de cancers coliques et 56% de cancers rectaux. Le sexe masculin prédominait avec un ratio de 1,34. L'âge moyen dans notre série était de 55,4 ans avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 100ans. Les polypes et adénomes représentaient le principal facteur de risque dans la genèse du cancer colorectal. Le colon sigmoïde représentait 44% des différentes localisations du cancer colique et le bas rectum était quant à lui le siège de prédilection des atteintes rectales avec 32% des cas. L'adénocarcinome lieberkunien se distinguait des autres formes histologiques avec 87% de tous les cas de cancer colorectal talonné par la forme mucineuse. Le diagnostic était souvent fait à des stades tardifs (50% des cas se présentaient au Stade III). De ces différents résultats se découle la nécessité d'élaborer des stratégies de dépistage et de prévention à l'échelle régionale et surtout nationale en se basant sur les données d'un registre de cancer. Ceci constitue le point de départ d'un mouvement de masse dans le but d'améliorer l'accès aux soins et la prise en charge des patients cancéreux au Maroc.

Abstract

Up to the 20th century colorectal cancer used to be quite scarce and its incidence has increased at the same rate as the economic development. Currently it is considered amongst the most frequent and the most acute malignant tumors. In Morocco, that cancer remains underestimated because of the lack of screening and the delayed diagnosis. We have made this study to evaluate the different epidemiological as much as the anatomopathological aspects of colorectal cancer in Marrakech. This is a retrospective descriptive study of the different cases of colorectal cancer collected in Marrakech between 1997 and 2015. We could identify 2584 cases of colorectal cancer, 44% of whom have colonic cancer and 56% with rectal cancer. The male gender is predominant with a ratio of 1.34. The mean age in our series was 55.4 years with extreme ages ranging from 18 to 100 years. Polyps and adenomas were the major risk factor in the development of colorectal cancer. The sigmoid colon represented 44% of the different localizations of colon cancer while the lower rectum was the site of predilection of the rectal affections with 32% of the cases. The Lieberkunien adenocarcinoma was distinguished from other histological forms with 87% of all cases of colorectal cancer followed by the mucinous form. Diagnosis was often made at advanced stages (50% of the cases occurred in Stage III). From these results, rises the need for the development of screening and prevention strategies at regional and especially national levels based on data from a cancer registry. This is the starting point of a mass movement aiming to improve the patients' access to health care and to medical support.

ص خ لم

إلى غاية القرن العشرين، كان سرطان المستقيمي القولوني نادرا، لكن نسبته قد تزايدت مؤخرا بشكل مواز مع التطور الإقتصادي للبلدان. حاليا يعتبر سرطان المستقيمي القولوني من بين الأورام الخبيثة الأكثر شيوعا و الأكثر خطورة.

في المغرب يبقى هذا النوع من السرطان ذا خطورة غير مكشوفة بسبب عدم وجود فحص مبكر و تأخر التشخيص.

تأتي هذه الدراسة في صدد تقييم للجوانب الوبائية و التشريحية للسرطان المستقيمي القولوني بمنطقة مراكش. تعد دراسة وصفية استعادية لمختلف الحالات التي تم رصدها بسجلات التشريح المرضي بمنطقة مراكش بين سنتي ١٩٩٥ و ٢٠١٥.

لقد تمكنا من إحصاء ٢٥٨٤ حالة إصابة بالسرطان المستقيمي القولوني حيث شكلت حالات سرطان القولون ٤٤٪ من الحالات، بينما شكل سرطان المستقيمي ٥٦٪ من الحالات. كان الجنس الذكري سائدا إذ بلغت نسبة الجنس ١،٣٤. السن المتوسط للإصابة في سلسلتنا هو ٥٥،٤ سنة مع أعمار قياسية تتراوح بين ١٨ و ١٠٠ سنة. تعتبر أورام الغدد العامل الرئيسي لتطور السرطان المستقيمي القولوني.

شكل القولن السيني ٤٤٪ من جميع حالات القولون بينما شكل المستقيم السفلي أكثر حالات المستقيمي بنسبة ٣٢٪.

تميزت الحالات السرطانية الليبيركونية عن جميع الأشكال النسيجية الأخرى بنسبة ٨٧٪ متبوعة بحالات السرطان الغدية من نوع كولويد.

تم التشخيص في معظم الأحيان في مراحل متقدمة من المرض (٥٠٪ من الحالات شخصت في المرحلة الثالثة من المرض).

أخذا باعتبار لهذه النتائج، تأتي الضرورة لوضع استراتيجيات للفحص المبكر و الوقاية على المستوى الإقليمي و خاصة الوطني إستنادا لبيانات سجل السرطان.

و ستعد هذه نقطة إنطلاقة لحركة جماعية من أجل تحسين فرص الحصول إلى الرعاية الصحية و الدعم الطبي لمرضى السرطان بالمغرب.



BIBLIOGRAPHIE

1. **T Lecomte, T André, Y Panis, P Laurent-Puig, F Bibeau, J Taieb.** «Cancer du côlon». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 11–2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>
2. **Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N.** Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989–2007 – Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. [rapport et synthèse]
3. **Kabouri K.** Cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. CHU Ibn Sina, Rabat, 2000.
4. **Alustiza, J. E., Basany, E. E., & Duarte, Á. R. (2014).** Rare Tumors of the Rectum. Narrative Review. *Cirugía Española (English Edition)*, 92(9), 579–588.
5. **Van de Velde, C. J., Aristei, C., Boelens, P. G., Beets-Tan, R. G., Blomqvist, L., Borrás, J. M., ... & Espin, E. (2013).** EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *European Journal of Cancer*, 49(13), 2784–2790.
6. **Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893–2917.
7. **Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... & Bray, F. (2013).** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 49(6), 1374–1403.
8. **Siegel, R., DeSantis, C., & Jemal, A. (2014).** Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(2), 104–117.
9. **Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., & Horton, S. (2015).** *Cancer Pain Relief--Cancer: Disease Control Priorities, (Volume 3)*. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank.
10. **Samadder, N. J., Curtin, K., Wong, J., Tuohy, T. M., Mineau, G. P., Smith, K. R., ... & Provenzale, D. (2014).** Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(12), 2078–2084.

11. **Stewart, B., & Wild, C. P. (2016).**
World cancer report 2014. *World*. 2016
12. **Center, M. M., Jemal, A., & Ward, E. (2009).**
International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(6), 1688–1694.
13. **Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A., & Ward, E. (2009).**
Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(6), 366–378.
14. **Bosetti, C., Malvezzi, M., Chatenoud, L., Negri, E., Levi, F., & La Vecchia, C. (2005).**
Trends in cancer mortality in the Americas, 1970–2000. *Annals of Oncology*, 16(3), 489–511.
15. **Jemal, A., Thun, M. J., Ries, L. A., Howe, H. L., Weir, H. K., Center, M. M., ... & Ajani, U. A. (2008).**
Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(23), 1672–1694.
16. **Edwards, B. K., Ward, E., Kohler, B. A., Ehemann, C., Zauber, A. G., Anderson, R. N., ... & van Ballegooijen, M. (2010).**
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*, 116(3), 544–573.
17. **Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012).**
Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*, 13(8), 790–801.
18. **Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2016).**
Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, gutjnl–2015.
19. **Sierra, M. S., & Forman, D. (2016).**
Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44, S74–S81.
20. **Lafay, L., & Ancellin, R. (2015).**
Alimentation et cancer colorectal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50(5), 262–270.

21. **Le, P., Mehtari, L., & Billey, C. (2006).**
Les tumeurs du colon transverse. *Journal de Chirurgie*, 143(5), 285–293.
22. **Belot, A., Velten, M., Grosclaude, P., Bossard, N., Launoy, G., Remontet, L., ... & Chérié-Challine, L. (2008).**
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 (p. 132). Saint-Maurice (France): Institut de veille sanitaire.
23. **Kudjawu, Y. C., Eilstein, D., Decool, E., De Maria, F., Beltzer, N., & Chatellier, G. (2015).**
Time to first treatment after colonoscopy in patients suffering from colon or rectum cancer in France. *Cancer epidemiology*, 39(6), 877–884.
24. **Birgisson, H., Talbäck, M., Gunnarsson, U., Pahlman, L., & Glimelius, B. (2005).**
Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 31(8), 845–853.
25. **Tlemsani. H. Janati. R. Sahib H.**
Registre des cancers Sétif Algérie 1993–1997. Publication 2004
26. **Abid. A.**
Registre des cancers Nord Tunisie 1995–1998. Publication 2004.
27. **Kassab, A., Landolsi, S., Miled, A., Ahmed, S. B., & Olfa, G. (2013).**
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-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(5), 327–334.
28. **Gharbi, O., Chabchoub, I., Limam, S., Hochlef, M., Fatma, L. B., Landolsi, A., ... & Letaief, R. (2010).**
Facteurs pronostiques et survie des cancers colorectaux métastatiques au CHU de Sousse (Tunisie): Étude comparative de deux périodes de traitement de 200 patients. *Bulletin du Cancer*, 97(4), 445–451.
29. **Missaoui, N., Jaidaine, L., Abdelkader, A. B., Trabelsi, A., Mokni, M., & Hmissa, S. (2011).**
Colorectal cancer in central Tunisia: increasing incidence trends over a 15-year period. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(4), 1073–6.
30. **Benider.A., M.Bennani Othmani, M.Katomi, A.Quessar, S.Sahraoui.**
Registre des cancers de la région grand Casablanca. Année 2004 Edition 2007.
31. **Guerbaoui M.**
Le cancer au Maroc: épidémiologie descriptive de 1950 à 1980. El Jadida: Najah, 1ere edition 2000; 250 p: 119–25

32. **Ayoujil A., Hami H., Habib F., Soulaymani A., Mokhtari A., Quyou A.**
Colorectal cancer in Morocco: a retrospective study. *European Journal of Cancer* 50, suppl. 1 (2014) S9-S15
33. **Amarti A.**
Thèse : Les cancers digestifs au CHU HASSAN II Fès, Service d'anatomopathologie de Fès 2008
34. **El ouarradi, M. H.**
Thèse : Epidémiologie des cancers colorectaux dans la région de Marrakech durant la période 1995-2008. (2010)
35. **Benider. A, Harif.M, Karkouri.M, Quessar.A, SAhraoui.S, Sqali.S, Bendahhou. K, et al.**
Registre du cancer colorectal De la région Grand Casablanca Edition 2012 ; p. 43-50
36. **Chbani M.**
Thèse : Les aspects épidémiologiques des cancers au centre hospitalier HASSAN II de Fès. Rabat 2005.
37. **Benseddik N.**
Thèse : Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux (A propos de 116 cas). Service d'Hépatogastroentérologie.CHU Hassan II Fès, 2008.
38. **Boutaalla J.**
Thèse : Etude épidémiologique descriptive. A propos de 549 cas de cancer colorectal colligés au service de chirurgie « C » IBN SINA. Rabat 2005.
39. **Goujil B.**
Thèse : Le cancer du colon, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2000.
40. **Akka L.**
Thèse : Les aspects épidémiologiques du cancer du rectum. Service de gastro-entérologie CHU Mohammed VI Marrakech, 2003.
41. **Baich H.**
Thèse : La prise en charge du cancer rectal CHU Mohammed VI, Marrakech 2007.
42. **Rougier, P. (2004).**
Cancers du côlon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter. *La Revue du praticien*, 54, 133-142.
43. **Viguiet, J. , Bourlier, P., Karsenti, D., et al.**
Cancer du côlon. *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 2003, p. 9-068.

44. Aran, V., Victorino, A. P., Thuler, L. C., & Ferreira, C. G. (2016). Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clinical colorectal cancer*.
45. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359–E386.
46. Sierra, M. S., & Forman, D. (2016). Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44, S74–S81.
47. Belot, A., Velten, M., Grosclaude, P., Bossard, N., Launoy, G., Remontet, L., ... & Chérié-Challine, L. (2008). *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005* (p. 132). Saint-Maurice (France): Institut de veille sanitaire.
48. Thomann G. Robotique chirurgicale. Institut national de sciences appliquées de Lyon. 2014
49. Hammouda D, Ait hamadouche N . Registre des Tumeurs d'Alger année 2004.
50. Sentissi, S., Galab, M., Amrani, L., Chaoui, Z., Kabbaj, N., Guedira, M., ... & Aqodad, N. (2009).(004) Epidemiological characteristics profile of the colorectal cancer: A multicentric study. *Arab Journal of Gastroenterology*, 10(2), AB11.
51. Mrini, K., Essamri, O., Benbelbarhdadi, I., Ajana, F. Z., Afifi, R., Benazzouz, M., & Essaid, A. (2009). (049). Epidemiologic characteristics of rectal cancer: About a Moroccan experience from teaching hospital. *Arab Journal of Gastroenterology*, 10(2), AB27.
52. Bailey, C. E., Hu, C. Y., You, Y. N., Bednarski, B. K., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M., ... & Chang, G. J. (2015). Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA surgery*, 150(1), 17–22.
53. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013.

54. **Siegel R, Jemal A.**
Colorectal cancer screening prevalence among adults age 50 years and older by state, 2012. Colorectal cancer facts and figures. 2014–2016. p. 1–25
55. **McConnell, Y. J. (2016).**
Surgical management of rectal carcinoids: trends and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1988 to 2012). *The American Journal of Surgery*, 211(5), 877–885.
56. **Veettil, S. K., Lim, K. G., Chaiyakunapruk, N., Ching, S. M., & Hassan, M. R. A. (2016).**
Colorectal cancer in Malaysia: Its burden and implications for a multiethnic country. *Asian Journal of Surgery*.2016.
57. **Aparicio T, Mittr Y E, Cunma , Giprad L.**
Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroenterol clin biol* 2005 ; 29 : 1014–23
58. **Penna C. Cancers du rectum. EMC, AKOS**
Ecylopédie pratique de médecine ,4–0524,2002 , 5p
59. **Dreyer, C., Afchain, P., Trouilloud, I., & André, T. (2016).**
Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac: vers un traitement à la carte ?. *Bulletin du Cancer*, 103(7), 643–650.
60. **Ait Erraïsse M.**
Thèse : Répartition des cancers dans la région de Marrakech 1996–2005, CHU Mohammed VI, Marrakech 2008.
61. **Pocard, M., Gallot, D., De rycke, Y., & Malafosse, M. (1997).**
Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterol Clin Biol*, 21, 955–9.
62. **Kam, M. H., Eu, K. W., Barben, C. P., & Seow-Choen, F. (2004).**
Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorectal disease*, 6(3), 191–194.
63. **Lak K.**
Thèse : Le cancer du rectum, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2006.
64. **Levine, J. S., & Ahnen, D. J. (2006).**
Adenomatous polyps of the colon. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2551–2557.

65. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., ... & Bos, J. L. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*, 319(9), 525–532.
66. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69–90.
67. Freedman, A. N., Slattery, M. L., Ballard-Barbash, R., Willis, G., Cann, B. J., Pee, D., ... & Pfeiffer, R. M. (2009). Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5), 686–693.
68. Johns, L. E., & Houlston, R. S. (2001). A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology*, 96(10), 2992–3003.
69. Cottet, V., Pariente, A., Nalet, B., Lafon, J., Milan, C., Olschwang, S., ... & ANGH Group. (2007). Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology*, 133(4), 1086–1092.
70. Burt, R., & Neklason, D. W. (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*, 128(6), 1696–1716.
71. Galiatsatos, Polymnia et Foulkes, William d. Familial adenomatous polyposis. *The American journal of gastroenterology*, 2006, vol. 101, no 2, p. 385–398.
72. Fearon, Eric R. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2011, vol. 6, p. 479–507.
73. Froggatt, N. J., Green, J., Brassett, C., Evans, D. G. R., Bishop, D. T., Kolodner, R., & Maher, E. R. (1999). A common MSH2 mutation in English and North American HNPCC families: origin, phenotypic expression, and sex specific differences in colorectal cancer. *Journal of medical genetics*, 36(2), 97–102.
74. Armaghany, T., Wilson, J. D., Chu, Q., & Mills, G. (2012). Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, 5(1), 19.

75. Orlich, M. J., Singh, P. N., Sabaté, J., Fan, J., Sveen, L., Bennett, H., ... & Herring, R. P. (2015).
Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA internal medicine*, 175(5), 767–776.
76. Key, T. J., Appleby, P. N., Crowe, F. L., Bradbury, K. E., Schmidt, J. A., & Travis, R. C. (2014).
Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *The American journal of clinical nutrition*, 100(Supplement 1), 378S–385S.
77. Lee, C. G., Hahn, S. J., Song, M. K., Lee, J. K., Kim, J. H., Lim, Y. J., ... & Kang, H. W. (2014).
Vegetarianism as a protective factor for colorectal adenoma and advanced adenoma in Asians. *Digestive diseases and sciences*, 59(5), 1025–1035.
78. Tantamango-Bartley, Y., Jaceldo-Siegl, K., Fan, J., & Fraser, G. (2013).
Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(2), 286–294.
79. Zhu, B., Sun, Y., Qi, L., Zhong, R., & Miao, X. (2015).
Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*, 5.
80. Gonzalez, C. A., & Riboli, E. (2010).
Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European journal of cancer*, 46(14), 2555–2562.
81. Aune, D., Chan, D. S., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011).
Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj*, 343, d6617.
82. Alexander, D. D., Miller, A. J., Cushing, C. A., & Lowe, K. A. (2010).
Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 19(5), 328–341.
83. Cross, A. J., Ferrucci, L. M., Risch, A., Graubard, B. I., Ward, M. H., Park, Y., ... & Sinha, R. (2010).
A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer research*, 70(6), 2406–2414.

84. Raskov, H., Pommergaard, H. C., Burcharth, J., & Rosenberg, J. (2014). Colorectal carcinogenesis—update and perspectives. *World J Gastroenterol*, 20(48), 18151–18164.
85. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. Colo-rectal cancer 2011 report. AICR; 2011. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/colorectal-bowel-cancer>
86. Lamprecht, S. A., & Lipkin, M. (2001). Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 952(1), 73–87.
87. Sikalidis, A. K., & Varamini, B. (2011). Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathology & Oncology Research*, 17(4), 785–790.
88. Botma, A., Nagengast, F. M., Braem, M. G., Hendriks, J. C., Kleibeuker, J. H., Vasen, H. F., & Kampman, E. (2010). Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(28), 4346–4353.
89. Payer, J., Jackuliak, P., & Nagyová, M. (2010). [Obesity and a risk of carcinoma]. *Vnitřní lékařství*, 56(10), 1082–1087.
90. Derry, M. M., Raina, K., & Agarwal, R. (2013). Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Frontiers in oncology*, 3, 119.
91. US Department of Health and Human Services. (2014). The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 17.
92. Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 300(23), 2765–2778.
93. Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2008). Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(2), 388–395.

94. Jensen, K., Afroze, S., Munshi, M. K., Guerrier, M., & Glaser, S. S. (2012). Mechanisms for nicotine in the development and progression of gastrointestinal cancers. *Translational gastrointestinal cancer*, 1(1), 81.
95. Zhu, Y., Yang, S. R., Wang, P. P., Savas, S., Wish, T., Zhao, J., ... & Squires, J. (2014). Influence of pre-diagnostic cigarette smoking on colorectal cancer survival: overall and by tumour molecular phenotype. *British journal of cancer*, 110(5), 1359–1366.
96. Liang, P. S., Chen, T. Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124(10), 2406–2415.
97. Yang, B., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Stevens, V., & Campbell, P. T. (2015). Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *Journal of clinical oncology*, 33(8), 885–893.
98. Fedewa, S. A., Sauer, A. G., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2015). Prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(4), 637–652.
99. Huxley, R. R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C. L., & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International journal of cancer*, 125(1), 171–180.
100. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288: 321–333.
101. Fabre, E., Spano, J. P., Atlan, D., Braud, A. C., Mitry, E., Panis, Y., & Faivre, J. (2000). Le cancer du côlon: mise au point. *Bulletin du cancer*, 87(9), 5–20.
102. Chlebowski, R. T., Wactawski-Wende, J., Ritenbaugh, C., Hubbell, F. A., Ascensao, J., Rodabough, R. J., ... & Adams-Campbell, L. L. (2004). Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 350(10), 991–1004.
103. Flossmann, E., & Rothwell, P. M. (2007). Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *The Lancet*, 369(9573), 1603–1613.

104. **Ducreux M , Elias D.**
Tumeurs du colon et du rectum Rev prat , 2005, 55, 11, 1241–1247
105. **Bouvier, A. M., Faivre, J., & Lejeune, C. (2002).**
Stratégie de dépistage des cancers colorectaux chez les sujets à risque élevé. *Acta endoscopica*, 32(4), 623–631.
106. **Flourie, B., Moussata, D., Nancey, S., Bonvoisin, S., Benahmed, M., & Descos, L. (2003).**
Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: Maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(3), 1S104–1S111.
107. **Doll R., Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland.**
Colorectal carcinoma. The New England Journal of Medicine 2001; 32–148–186.
108. **Legaux J L, Lehur P A, Penna C, Calais G, Roseau G , Decalan L.**
Cancer du rectum Thesaurus de cancérologie digestive SNFGE 2006.
109. **Frebourg, T., Mauillon, J., Thomas, G., & Olschwang, S. (2003).**
Le cancer colorectal héréditaire non polyposique: définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(8–9), 708–714.
110. **Laurent–Puig, P., Carayol, J., Zinzindouhou, F., & Cugnenc, P. H. (2002).**
Les formes familiales de cancers du colon PAF HNPCC et les autres. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 26(5; SUPP), B74–B77.
111. **Olschwang, S., Bonaïti, C., Feingold, J., Frébourg, T., Grandjouan, S., Lasset, C., ... & Thomas, G. (2005).**
Le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer): identification et prise en charge. *La Revue de médecine interne*, 26(2), 109–118.
112. **Benchimol D , Rahili A**
Tumeurs du colon et du rectum Rev prat , 2002, 52 , 10, 1105–1114
113. **Doyon C, Sancho–garnier H.**
Incidence and mortality of colorectal cancer in USA. World J Gastroenterol 2006 January 7; 12(1):17–20.
114. **Arfa, N., Hamdani, I., Gharbi, L., Abid, S. B., Ghariani, B., Mannai, S., ... & Mzabi, S. R. (2006).**
Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni–et multifactorielle de 150 cas. In *Annales de chirurgie* (Vol. 131, No. 2, pp. 104–111). Elsevier Masson.

115. **Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al.**
SEER cancer statistics review, 1973–1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2002
116. **Berrino, F., Capocaccia, R., Coleman, M. P., Esteve, J., Gatta, G., Hakulinen, T., ... & Verdecchia, A. (2003).**
Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE–3 study [Journal supplement issue]. *Annals of Oncology*, 14(Supplement 5), v1–v155.
117. **Holm, L. E., Rosén, M., Ericsson, J., et al.**
Digestive organs. *Acta Oncologica*, 2005, vol. 34, no sup4, p. 11–37.
118. **Menegoz, F., Black, R. J., Arveux, P., Magne, V., Ferlay, J., Buemi, A., ... & Grosclaude, P. (2000).**
Cancer incidence and mortality in France in 1975–95. *European journal of cancer prevention*, 6(5), 442–466.
119. **Gao, J. D., Shao, Y. F., & Shan, Y. (2004).**
[Clinical analysis of surgery for rectal cancer in 122 elderly patients]. *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer*, 23(3), 296–298.
120. **Bufill, J. A. (2000).**
Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Annals of internal medicine*, 113(10), 779–788.
121. **Iacopetta, B. (2002).**
Are there two sides to colorectal cancer?. *International journal of cancer*, 101(5), 403–408.
122. **Weiss, J. M., Pfau, P. R., O'Connor, E. S., King, J., LoConte, N., Kennedy, G., & Smith, M. A. (2011).**
Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results–Medicare data. *Journal of Clinical Oncology*, JCO–2011.
123. **Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2012).**
Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992–2008. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21(3), 411–416.
124. **Toyomura, K., Yamaguchi, K., Kawamoto, H., Tabata, S., Shimizu, E., Mineshita, M., ... & Kono, S. (2004).**
Relation of cigarette smoking and alcohol use to colorectal adenomas by subsite: The self-defense forces health study. *Cancer science*, 95(1), 72–76.

125. **Hansen, I. O., & Jess, P. (2012).**
Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer—a systematic review. *Dan Med J*, 59(6), A4444–A4444.
126. **Derwinger, K., & Gustavsson, B. (2011).**
Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer research*, 31(6), 2347–2350.
127. **Kashfi, S. M. H., Mojarad, E. N., Pourhoseingholi, M. A., Aghdaei, H. A., Anaraki, F., & Zali, M. R. (2015).**
Evaluation of the left-to-right shift of colon tumors in Iran: Is the trend changing?. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 20(10), 978.
128. **Omranipour, R., Doroudian, R., & Mahmoodzadeh, H. (2012).**
Anatomical distribution of colorectal carcinoma in Iran: a retrospective 15-yr study to evaluate rightward shift. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(1), 279–282.
129. **Mahmodlou, R., Mohammadi, P., & Sepehrvand, N. (2012).**
Colorectal cancer in northwestern Iran. *ISRN gastroenterology*, 2012.
130. **Bellefqih, S., Khalil, J., Mezouri, I., Lahdiri, I., Nejjar, I., Hassouni, K., ... & Benjafaar, N. (2012).**
Cancer du rectum chez le sujet de moins de 40ans. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5), 555.
131. **Fadlouallah, M., Benzzoubeir, N., Errabih, I., Krami, H., Ahallat, M., Ouazzani, L., & Ouazzani, H. (2009). (054).**
Colorectal carcinoma in patients younger than 40years of age: About 40 cases. *Arab Journal of Gastroenterology*, 10(2), AB29.
132. **Winawer, S. J., & Zauber, A. G. (2002).**
The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 12(1), 1–9.
133. **Stryker, S. J., Wolff, B. G., Culp, C. E., Libbe, S. D., Ilstrup, D. M., & MacCarty, R. L. (2007).**
Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*, 93(5), 1009–1013.
134. **Bond, J. H. (2000).**
Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *The American journal of gastroenterology*, 95(11), 3053.
135. **Schatzkin, A., Freedman, L. S., Dawsey, S. M., & Lanza, E. (2004).**
Interpreting precursor studies: what polyp trials tell us about large-bowel cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(14), 1053–1057.

136. **Levine, J. S., & Ahnen, D. J. (2006).**
Adenomatous polyps of the colon. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2551–2557.
137. **Risio, M. (2010).**
Reprint of: the natural history of adenomas. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 24(4), 397–406.
138. **Pickhardt, P. J., Kim, D. H., Pooler, B. D., Hinshaw, J. L., Barlow, D., Jensen, D., ... & Cash, B. D. (2013).**
Assessment of volumetric growth rates of small colorectal polyps with CT colonography: a longitudinal study of natural history. *The lancet oncology*, 14(8), 711–720.
139. **Stewart, S. L., Wike, J. M., Kato, I., Lewis, D. R., & Michaud, F. (2006).**
A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer*, 107(S5), 1128–1141.
140. **F Potet.**
Histopathologie du tube digestif Edition Masson (2eme) (2005)
141. **Cuffy, M., Abir, F., & Longo, W. E. (2006).**
Management of less common tumors of the colon, rectum, and anus. *Clinical colorectal cancer*, 5(5), 327–337.
142. **Kang, H., O'Connell, J. B., Leonardi, M. J., Maggard, M. A., McGory, M. L., & Ko, C. Y. (2007).**
Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *International journal of colorectal disease*, 22(2), 183–189.
143. **Reickert CA.**
Uncommon colorectal neoplasms. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24:127–8.
144. **Peralta, E. A. (2009).**
Rare anorectal neoplasms: gastrointestinal stromal tumor, carcinoid, and lymphoma. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(02), 107–114.
145. **Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle P R, Büchler MW.**
Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153–65
146. **Sedkaoui Ch.**
Thèse : Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Faculté de médecine Tizi-Ouzou. 2015

147. **Hamilton, S. R., Aaltonen, L. A., et al. (ed.).**
Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000.
148. **Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010).**
The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 39(6), 707–712.
149. **Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, editors.**
WHO classification of tumors of the digestive system Lyon, France: IARC Press; 2010.
150. **Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J. M., ... & Scoazec, J. Y. (2007).**
TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*, 451(4), 757–762.
151. **Caplin, M., Sundin, A., Nillson, O., Baum, R. P., Klose, K. J., Kelestimur, F., ... & Pascher, A. (2011).**
ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*, 88–97.
152. **Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, et al.**
Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:724–64.
153. **Fort Washington.**
Neuroendocrine tumors. Version 1. 2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
154. **DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D., Mudan, S. S., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (2000).**
Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*, 231(1), 51.
155. **Katz, S. C., & DeMatteo, R. P. (2008).**
Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Journal of surgical oncology*, 97(4), 350–359.
156. **Dionigi, G., Annoni, M., Rovera, F., Boni, L., Villa, F., Castano, P., ... & Dionigi, R. (2007).**
Primary colorectal lymphomas: review of the literature. *Surgical oncology*, 16, 169–171.
157. **Stanojevic, G. Z., Nestorovic, M. D., Brankovic, B. R., Stojanovic, M. P., Jovanovic, M. M., & Radojkovic, M. D. (2011).**
Primary colorectal lymphoma: An overview. *World J Gastrointest Oncol*, 3(1), 14–18.

158. **Yeh, J., Hastings, J., Rao, A., & Abbas, M. A. (2012).**
Squamous cell carcinoma of the rectum: a single institution experience. *Techniques in coloproctology*, 16(5), 349–354.
159. **Mallem D. (2010).**
Les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna étude épidémiologique clinique et thérapeutique (doctoral dissertation, université de Batna).
160. **Compton, C. C., & Greene, F. L. (2004).**
The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA: a cancer journal for clinicians*, 54(6), 295–308.
161. **Association canadienne du cancer colorectal.**
Vous et le cancer colorectal : un guide pour les personnes vivant avec le cancer colorectal. Edition 2008 ; 64 : pages 14–15
162. **Allemani, C., Rachet, B., Weir, H. K., Richardson, L. C., Lepage, C., Faivre, J., ... & Lombardo, C. (2013).**
Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ open*, 3(9), e003055.
163. **Nordlinger, B., & Benoist, S. (2004).**
Les cancers colorectaux: chirurgie des formes localisées du côlon et du rectum. *Pathologie Biologie*, 52(3), 117–118.
164. **Billion-Rey, F. (2009).**
Suivi médical du patient traité pour un cancer. De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville, N. Daly-Schveitzer. Elsevier Masson, Paris (2008). 302 pp., 39€, ISBN: 978-2-294-70540-3. *Le Pharmacien Hospitalier*, 44(4), 208.
165. **Madelaine.I, Faure.P, BErthou.J.**
Pharmacie clinique et thérapeutique ; pages : 629–630. Elsevier Masson ; 2008
166. **Service de chirurgie viscérale,**
Centre hospitalier universitaire Vaudois. Hémicolectomie. Edition 2009–2010
167. **Brouquet A, Penna C. Cancers du rectum.**
EMC – Traité de Médecine Akos 2013;8(3):1–9 [Article 4-0524].
168. **Institut National du Cancer.**
Les traitements du cancer de colon ; pages : 17– 23–26–29. Edition Mars 2010

169. **Mauvais, F., Sabbagh, C., Brehant, O., Viart, L., Benhaim, T., Fuks, D., ... & Regimbeau, J. M. (2011).**
Amputation abdomino-périnéale dans la prise en charge des cancers du bas rectum (1): problématique carcinologique et technique d'exérèse. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 148(2), 98-107.
170. **Société de recherche du le cancer.**
Cancer du colon et rectum- Traitements. Edition 2010
171. **Institut National du Cancer.**
Les traitements du cancer de rectum ; pages : 9-16-24-27-30-42- 80. Edition Juillet 2010
172. **Societe national francaise de gastroenterologie.**
Tumeurs du colon et tu rectum ; pages : 10-11. Edition Avril 2009
173. **Esch, A., Coriat, R., Perkins, G., Brezault, C., & Chaussade, S. (2012).**
Existe-t-il une alternative à la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX dans les cancers coliques de stade III?. *La Presse Médicale*, 41(1), 51-57.
174. **Brezault.C, Chaussade.S.**
Traitement adjuvant des cancers du colon. Edition Février 2004
175. **Becouarn, Y., Senesse, P., Thezenas, S., Boucher, E., Adenis, A., Cany, L., ... & Ychou, M. (2007).**
A randomized phase II trial evaluating safety and efficacy of an experimental chemotherapy regimen (irinotecan+ oxaliplatin, IRINOX) and two standard arms (LV5-FU2+ irinotecan or LV5-FU2+ oxaliplatin) in first-line metastatic colorectal cancer: a study of the Digestive Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Annals of oncology*, mdm379.
176. **Seitz.j-F, Dahan.L, Ries.P, Hardzigsen.J.**
Actualités thérapeutique : Traitements adjuvants et néo-adjuvants perspectives. Edition 2004, page 106
177. **Comite scientifique du programme de gestion therapeutique des medicaments.**
Oxaliplatine pour le traitement adjuvant du cancer du colon. Edition 30 Septembre 2005, page 10
178. **Cunningham.D, Atkin.W, Lenz. H-J, Lynch. H-T, Minsky. B, Nordlinger.B et al.**
Colorectal cancer. *Lancet*, 2010; 375: 1030-47

179. **Lévi, F., Zidani, R., & Misset, J. L. (2000).**
Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *The Lancet*, 350(9079), 681–686.
180. **Goldwasser, F. (2012).**
Traitement du cancer colorectal métastatique: une illustration de l'évolution des concepts fondateurs de la cancérologie. *La Presse Médicale*, 41(1), 46–50.
181. **Ducreux, M., Boige, V., Malka, D., & Burtin, P. (2009).**
Le traitement médical des cancers colorectaux métastatiques en 2009: quels traitements pour quels patients?. In *Post'U FMC-HGE* (pp. 56–64). Springer Paris.
182. **Goldwasser, F. (2012).**
Traitement du cancer colorectal: des révolutions en marche. *La Presse Médicale*, 41(1), 44–45.
183. **Tournigand.C, Bengrine-Lefevre.B.**
Quelles nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec les biothérapies ? *La Rev de la Méd Intern*, 23 février 2009 ; 411 :411–415
184. **Michel.p, Fiore.F.D.**
Chimiothérapie du cancer du rectum. *Cancer-Radiothérapie*, 2011 ; 436 : 436–439
185. **Morere.J-F, Mornex.F, Soulieres.D.**
Thérapeutique du cancer. Springer, Avril 2011 ; 371 : 359–387
186. **Institut National du Cancer.**
Comprendre la radiothérapie. *Cancer info*, Octobre 2009 ; 8,9 :1–108
187. **Association Recherche Traitement Enseignement Cancérologie.**
Traitement du cancer du rectum. Edition 09 Septembre 2011
188. **Winawer, S. J. (2006).**
The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 21(6), 1031–1048.
189. **Société Canadienne du Cancer.**
Radiothérapie du cancer colorectal. Edition Novembre 2011
190. **Haute autorité de Santé.**
Guide affection de longue durée. Edition Février 2008 ; 14 : 5–25

191. **Obuch, J. C., & Ahnen, D. J. (2016).**
Colorectal Cancer: Genetics is Changing Everything. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(3), 459–476.
192. **Pfannschmidt, J., Muley, T., Hoffmann, H., & Dienemann, H. (2003).**
Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 126(3), 732–739.
193. **Hermanek Jr. P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer B, Hermanek P.**
langzeitergebnisse der chirurgischen therapie des colon carcinoms. *Chirurg* 2004;65:287–97.
194. **Deans, G. T., Patterson, C. C., Parks, T. G., Spence, R. A., Heatley, M., Moorehead, R. J., & Rowlands, B. J. (2004).**
Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 76(1), 59.
195. **Carriquiry, L. A., & Piñeyro, A. (2000).**
Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? . *Diseases of the colon & rectum*, 42(7), 921–929.
196. **Lasser, P., Mankarios, H., Elias, D., Bognel, C., Eschwege, F., Wibault, P., ... & Rougier, P. (2003).**
Etude pronostique unit et multi-factorielle de 400 adéno-carcinomes rectaux réséqués. *Journal de chirurgie*, 130(2), 57–65.
197. **Le Néel, J. C., Lasserre, P., Letessier, E., Jurczak, F., Bernard, P., Mauchien, C., & Armstrong, O. (2000).**
Traitement chirurgical des cancers coliques après 75 ans. Étude d'une série de 240 patients. *Chirurgie*, 124(6), 670–674.
198. **Kanemitsu, Y., Kato, T., Hirai, T., Yasui, K., Morimoto, T., Shimizu, Y., ... & Yamamura, Y. (2003).**
Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Diseases of the colon & rectum*, 46(2), 160–167.
199. **Umpleby, H. C., Bristol, J. B., Rainey, J. B., & Williamson, R. C. N. (2004).**
Survival of 727 patients with single carcinomas of the large bowel. *Diseases of the colon & rectum*, 27(12), 803–810.

200. Jass, J. R., Atkin, W. S., Cuzick, J., Bussey, H. J. R., Morson, B. C., Northover, J. M. A., & Todd, I. P. (1999).
The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology*, 10(5), 437–459.
201. McDermott FT, Hugues ESR, Pihl E, Milne BJ, Price AB.
Comparative results of surgical management of the colon and rectum: a series of 1939 patients managed by one surgeon. *Br J Surg* 2000;68:850–5.
202. Ratto, C., Sofo, L., Ippoliti, M., Merico, M., Doglietto, G. B., & Crucitti, F. (2000).
Prognostic factors in colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 41(8), 1033–1049.
203. Adloff, M., Arnaud, J. P., Ollier, J. C., & Schloegel, M. (2006).
Les cancers du côlon: étude portant sur 1122 malades opérés. *Journal de chirurgie*, 127(12), 565–571.
204. Malassagne, B., Valleur, P., Serra, J., Sarnacki, S., Galian, A., Hoang, C., & Hautefeuille, P. (2005).
Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Diseases of the colon & rectum*, 36(7), 645–653.
205. Spano JP, Bouillet T, Morere JF, Breau JL.
Intérêt de la radiothérapie dans le cancer du rectum. *Presse Med* 2003;32:315–22.
206. Hermanek, P., Guggenmoos-Holzmam, I., & Gall, F. P. (2008).
Prognostic factors in rectal carcinoma. *Diseases of the colon & rectum*, 32(7), 593–599.
207. Moreaux, J., & Catala, M. (2009).
Carcinoma of the colon: long-term survival and prognosis after surgical treatment in a series of 798 patients. *World journal of surgery*, 11(6), 804–808.
208. Wang, W. S., Lin, J. K., Chiou, T. J., Liu, J. H., Fan, F. S., Yen, C. C., ... & Chen, P. M. (2000).
Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Japanese journal of clinical oncology*, 30(1), 12–16.
209. O'Connell, J. B., Maggard, M. A., & Ko, C. Y. (2004).
Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(19), 1420–1425.

210. Levin, B., Lieberman, D. A., McFarland, B., Smith, R. A., Brooks, D., Andrews, K. S., ... & Pickhardt, P. (2008).
Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*†. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(3), 130–160.
211. Schoen, R. E., Pinsky, P. F., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., Church, T., Laiyemo, A. O., ... & Fouad, M. N. (2012).
Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *New England Journal of Medicine*, 366(25), 2345–2357.
212. Rockey, D. C., Paulson, E., Niedzwiecki, D. E., Davis, W., Bosworth, H. B., Sanders, L., ... & Sanyal, A. (2005).
Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *The Lancet*, 365(9456), 305–311.
213. Zauber, A. G., Winawer, S. J., O'Brien, M. J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B. F., ... & Stewart, E. T. (2012).
Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *New England Journal of Medicine*, 366(8), 687–696.
214. Johnson, C. D., Chen, M. H., Toledano, A. Y., Heiken, J. P., Dachman, A., Kuo, M. D., ... & Fidler, J. L. (2008).
Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *New England Journal of Medicine*, 359(12), 1207–1217.
215. Pickhardt, P. J., Choi, J. R., Hwang, I., Butler, J. A., Puckett, M. L., Hildebrandt, H. A., ... & Schindler, W. R. (2003).
Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *New England Journal of Medicine*, 349(23), 2191–2200.
216. Zauber, A. G., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A. B., Wilschut, J., van Ballegooijen, M., & Kuntz, K. M. (2009).
Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals.
217. Gellad, Z. F., Stechuchak, K. M., Fisher, D. A., Olsen, M. K., McDuffie, J. R., Østbye, T., & Yancy, W. S. (2011).
Longitudinal adherence to fecal occult blood testing impacts colorectal cancer screening quality. *The American journal of gastroenterology*, 106(6), 1125–1134.

218. Liss, D. T., Petit-Homme, A., Feinglass, J., Buchanan, D. R., & Baker, D. W. (2013). Adherence to repeat fecal occult blood testing in an urban community health center network. *Journal of community health*, 38(5), 829–833.
219. Shaukat, A., Mongin, S. J., Geisser, M. S., Lederle, F. A., Bond, J. H., Mandel, J. S., & Church, T. R. (2013). Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 369(12), 1106–1114.
220. Beydoun, H. A., & Beydoun, M. A. (2008). Predictors of colorectal cancer screening behaviors among average-risk older adults in the United States. *Cancer Causes & Control*, 19(4), 339–359.
221. Holden, D. J., Jonas, D. E., Porterfield, D. S., Reuland, D., & Harris, R. (2010). Systematic review: enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. *Annals of internal medicine*, 152(10), 668–676.
222. Fabre, E., Spano, J. P., Atlan, D., Braud, A. C., Mitry, E., Panis, Y., & Faivre, J. (2000). Le cancer du côlon: mise au point. *Bulletin du cancer*, 87(9), 5–20.
223. Leport, J.
Du symptôme à la prescription en médecine générale. Edition 2009, Pages 834–836
224. Duclos, M.
Activité physique et cancer du sein et du côlon: l'activité physique basée sur les preuves scientifiques. Science & sports, 2009, vol. 24, no 6, p. 273–280.
225. Mabro, M. et De Gramont, A.
L'aspirine contre le cancer. La Revue de médecine interne, 2000, vol. 21, p. S60–S67.
226. Garcia-Akbeniz, X., Chan, A.-T.
Aspirin for the prevention of the colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011 August; 25(0): 461–472.
227. Waddell, N., Pajic, M., Patch, A. M., Chang, D. K., Kassahn, K. S., Bailey, P., ... & Quinn, M. C. (2015). Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*, 518(7540), 495–501.

228. André, T., De Gramont, A., Vernerey, D., Chibaudel, B., Bonnetain, F., Tijeras-Raballand, A., ... & Banzi, M. (2015).
Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC Study. *Journal of Clinical Oncology*, JCO-2015.
229. Sargent, D. J., Marsoni, S., Monges, G., Thibodeau, S. N., Labianca, R., Hamilton, S. R., ... & Ribic, C. (2010).
Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(20), 3219–3226.
230. Venderbosch, S., Nagtegaal, I. D., Maughan, T. S., Smith, C. G., Cheadle, J. P., Fisher, D., ... & Meijer, G. A. (2014).
Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clinical Cancer Research*, 20(20), 5322–5330.
231. Le Tourneau, C., Kamal, M., Tsimberidou, A. M., Bedard, P., Pierron, G., Callens, C., ... & Rouzier, R. (2016).
Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(4), djv362.
232. Tourneau, C., Delord, J. P., Gonçalves, A., Gavoille, C., Dubot, C., Isambert, N., ... & Armanet, S. (2015).
Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The lancet oncology*, 16(13), 1324–1334.
233. Buzyn, A., Blay, J. Y., Hoog-Labouret, N., Jimenez, M., Nowak, F., Le Deley, M. C., ... & Vassal, G. (2016).
Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology*.
234. Lee, J., Tran, P., & Klempner, S. J. (2016).
Targeting the MET Pathway in Gastric and Oesophageal Cancers: Refining the Optimal Approach. *Clinical Oncology*.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 001

سنة 2017

السرطان المستقيمي القولوني بجهة مراكش : حصول 19 سنة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 05 / 01 / 2017

من طرف

الآنسة جهان حكم

المزودة في 06 أبريل 1991 بأكادير

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم الوبائيات – سرطان – القولون- المستقيمي – سرطان غدي – مراكش.

اللجنة

الرئيس

ع. لوزي

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

خ. الرباني

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

ح. رايس

السيدة

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

ر. البرني

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

الحكام