



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



**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ENDOSCOPIQUE,
ANATOMOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE DES
CANCERS COLORECTAUX AU CHU HASSAN II FES**

Étude COLORECFEZ

Mémoire présenté par :

Docteur Abdesslam Salih

Né le 07 Mars 1986 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Hépto-gastro-entérologie

Sous la direction de :

Professeur EL ABKARI MOHAMMED

Session juin 2017

Sommaire

I. Résumé	2
II. Introduction.....	5
III. Objectif de l'étude.....	6
VI. Matériels et Méthodes	7
1. Type et période d'étude :.....	7
2. Inclusion des patients :.....	7
3. Modalités de l'étude :.....	7
4. Analyse statistique :.....	11
V. Résultats	12
VI. Discussion.....	40
VII. Conclusion.....	55
VIII. Références bibliographiques	56
IX. Annexes	63

Résumé

Introduction :

Le cancer colorectal est parmi les premiers cancers au Maroc (1^{er} cancer digestif selon le registre du grand Casablanca et le 2^{ème} sur le registre de Rabat et le 3^{ème} cancer après celui du sein et du poumon). Son incidence reste moins élevée que celle des pays occidentaux (2.5 à 3.3 /100 000 ha) mais rejoint celle des pays du Maghreb. Ce cancer se caractérise par un âge relativement jeune au pays du Maghreb par rapport aux pays occidentaux (en France âge moyen est de 70 ans). Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples du processus multi-étape de cancérogenèse. La connaissance des caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, radiologiques, immuno-histochimiques conditionnera certainement nos attitudes thérapeutiques.

But :

Le but de ce travail est de décrire les données épidémiologiques, clinico-biologiques, radiologiques, endoscopiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives du CCR et de mettre en place de nouveaux outils biologiques, anatomopathologiques, et génétique pour une meilleure prise en charge des patients atteints du CCR et de leurs familles. Cette approche multidisciplinaire permettrade rendre notre structure de pratiqueune des plateformes de prise en charge multidisciplinaire du cancer colorectal au Maroc.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une cohorte prospective descriptive et analytique ouverte entamée en Janvier 2010, réalisée au sein du CHU Hassan II de Fès par le laboratoire «**Pathologie humaine, biomédecine et environnement**» de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Cette étude inclus tous les adénocarcinomes colorectaux n'ayant pas encore reçu de thérapeutiques antérieures. L'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, et biopathologiques sont rapportées sur un dossier partagé au niveau de la plateforme informatique du CHU Hassan II de Fès. Sur le plan moléculaire une tumorothèque et une banque d'ADN tumoral constitutionnel et d'une banque d'ARN tumoral ont été mis en place. L'analyse des résultats a été réalisée par le logiciel SPSS.

Résultats :

595 patients ont été inclus jusqu'à Décembre 2016. L'âge moyen est de 53,05 (18–88 ans). Les sujets de moins de 50ans représentent 37.8% des cas. Le sexe ratio H/F est de 1,04. Le mode révélateur le plus important été les rectorragies dans 65,2% des cas puis les troubles de transit dans 32,1% des cas ; la tumeur a été accessible au toucher rectal dans 28,9 % des cas. La localisation rectale représente 48,9 % des cas, la coloscopie a mis en évidence un cancer synchrone dans 3,8% des cas. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome dans 88,9 % et la Tumeur était bien ou moyennement différenciées dans 93,7 % des cas. La tumeur est classée T3 – T4 dans 90% des cas. Dans 42% des cas le cancer colorectal était d'emblée métastatique. Sur le plan immuno-histochimique et moléculaire, 230 patients ont bénéficié de la recherche d'extinction des protéines MMR. La prévalence des cas MSI probable est de 10,4 %, il s'agissait dans 42.1% des cas de l'extinction MLH1–PMS2. Vingt pourcent des cancers colorectaux sont caractérisés par une surexpression de la

P53. La recherche de la mutation Kras (exon 2) a été réalisée chez 86 patients selon l'indication de la RCP, sa prévalence est de 29,06 %. Aucune mutation Braf n'a été détectée chez les 153 cas analysés. Les cas MSI sont caractérisés par une prédominance masculine ($p=0.0068$), siègent principalement dans le colon ascendant ($p=0,0002$), il s'agissait d'adénocarcinome mucineux, et de meilleur pronostic (absence de métastases ganglionnaire et de stade T4).

Conclusion :

Le cancer colorectal survient dans notre population chez des patients plus jeunes. Les rectorragies restent le mode révélateur le plus fréquent, 28,9 % de ces tumeurs restent accessibles au toucher rectal. Le cancer du rectum représente 48,9% des cas. A l'immunohistochimie le statut MSI est probable dans 10,4 % des cas. La prévalence de la mutation Kras est de 29,6 % Ces données permettront certainement d'adapter nos attitudes thérapeutiques pour une meilleure prise en charge du patient et de sa famille.

Introduction

Le cancer colorectal, en France se situe au troisième rang des cancers après le cancer de la prostate et du sein et il représente la deuxième cause de décès de l'ensemble des cancers (1).

Au Maroc et selon le registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008–2012, le CCR est le premier cancer digestif et le 3^{ème} cancer après celui du sein et du poumon avec une proportion de 6,7%(3)

Malgré les progrès réalisés pour son dépistage surtout sur le plan endoscopique et sa prise en charge, son pronostic reste sombre du fait du retard diagnostic, cependant, il se développe habituellement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui le rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace.

Ainsi, dans le cadre d'une meilleure connaissance des caractéristiques de ce type de cancer dans notre population, sous l'égide du laboratoire de«Pathologie humaine, biomédecine et environnement» de la faculté de médecine et pharmacie de Fès, a été entamée une étude prospective observationnelle ouverte incluant tous les patients admis au CHU Hassan II pour prise en charge d'un cancer colorectal naïf de tout traitement chirurgical ou médical. Cette étude dénommée '**COLOREC FEZ**' a démarré en janvier 2010 avec l'implication des différentes spécialités intervenantes dans la prise en charge des cancers colorectaux (Epidémiologie, Gastro–entérologie, Radiologie, Chirurgie, Oncologie médicale, Anatomo–pathologie et Génétique médicale).

Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude « COLORECFEZ » est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, biopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux dans notre population, et de mettre en place de nouveaux outils anatomopathologiques, et génétiques pour une meilleure prise en charge des patients atteints de CCR et des sujets à risque.

Matériels et Méthodes

1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, de tous les cas de carcinomes colorectaux répondant aux critères d'inclusion et colligés au sein du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 7 ans s'étalant du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2016.

2. Inclusion des patients :

a. Critères d'inclusion :

- Tout patient présentant un cancer colorectal type adénocarcinome à l'histologie quelque soit son stade au moment du diagnostic.
- Pris en charge au CHU HASSAN II.
- Dont l'âge est supérieur de 18 ans.

b. Critères d'exclusion :

- Tout patient ayant bénéficié avant son inclusion d'un traitement antérieur pour son cancer colorectal en dehors du CHU (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie...)
- Patients n'ayant pas de confirmation histologique du cancer colorectal.
- Patients ayant une atteinte diffuse type linitique

3. Modalités de l'étude :

L'étude a porté sur plusieurs volets :

a. Volet clinique et paraclinique :

Pour tous les malades, on a précis :

- Les données démographiques : Age, sexe, origine

- Les antécédents personnels et familiaux de cancer colorectal, d'autres cancers, de polype ou polypose, de consanguinité, d'agrégation familiale de cancer, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- Les données cliniques de circonstances de découverte du cancer, l'évolution des symptômes et les données de l'examen clinique.
- Sur le plan biologique, tous les patients bénéficient d'un bilan nutritionnel (albuminémie et protidémie) et des marqueurs tumoraux (ACE et CA9-9). Un prélèvement spécial pour biologie moléculaire a été réalisé sur tube citrate.

Dans le cadre du bilan d'extension, les patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, d'une IRM pelvienne dans certains cas pour les cancers du rectum et d'autres explorations selon le contexte

Sur le plan endoscopique : une endoscopie a été systématique chez tous les patients quelque soit le stade évolutif de la maladie. Sept biopsies sont réalisées sur la tumeur et deux sur tissu sain incluses dans le formol pour étude histopathologique et moléculaire (voir annexe 1).

b. Volet anatomopathologique et biopathologique :

Ont été précisés le type histologique, le degré de différenciation, la présence ou non d'une composante colloïde muqueuse ou de cellules indépendantes, le type du stroma et les lésions associées (polype ou tumeur).

Sur la pièce opératoire, on a précisé les limites de résection, le nombre de ganglions prélevés, envahies ou avec effraction capsulaire, l'engainement péri nerveux ou les embolies vasculaires et le niveau d'invasion de la tumeur. Pour les patients opérés, est précisé le stade TNM et pour les cancers du rectum opérés après radio chimiothérapie la classification de Dvorak est adoptée.

Sur le plan immunohistochimique, on a recherché pour 230 patients, au niveau du tissu tumoral et du tissu sain, fixes au formol et inclus en paraffine, l'expression des protéines de réparation de l'ADN : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et de l'expression tumoral du KI67 et de la P53 avec le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage, La perte de l'expression de la protéine étudiée est traduite par l'absence du 20 marquage nucléaire qui ne s'observe que dans les cellules tumorales. Il est donc nécessaire de disposer d'un témoin interne positif sur la coupe : La muqueuse intestinale normale, Les lymphocytes ou les cellules endothéliales. L'étude immunohistochimique est réalisée de façon automatisée sur automate de benchmark Ventana.

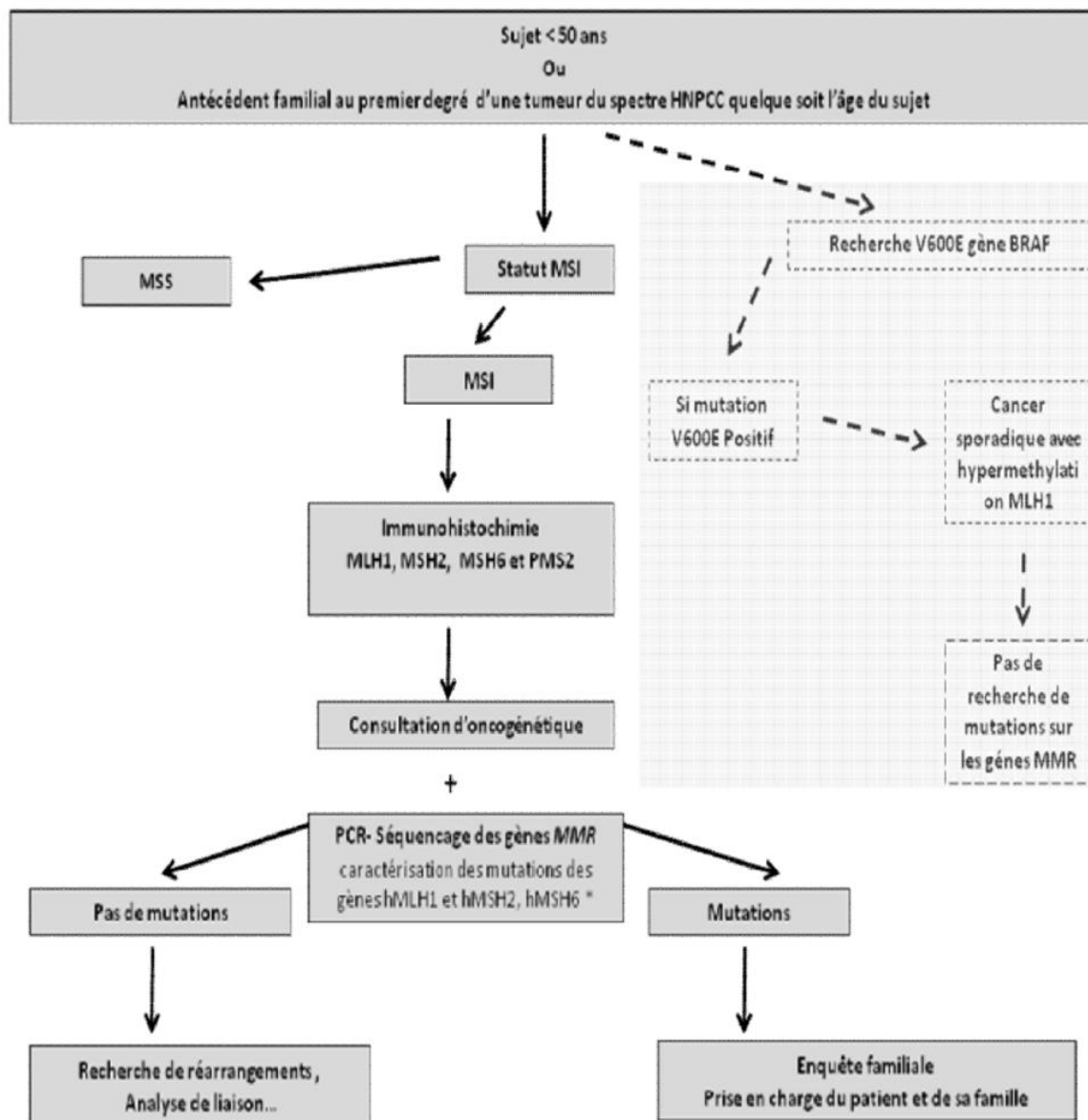
Sur le plan moléculaire : la recherche s'est effectuée sur ADN tumoral (génétiques somatiques) avec :

- Recherche de la mutation V600E du gène BRAF
- Recherche de la mutation du k-ras (génotypage k-ras) sur tumeur primitive ou métastase
- Recherche de l'instabilité microsatellitaire

L'extraction de l'ADN se fait à partir du matériel tumoral fixé au formol 10 % et inclus en paraffine. On privilégie les zones riches en cellules cancéreuses vivaces tout en précisant leur pourcentage par rapport à toutes les cellules présentes dans la zone prélevée

Les explorations moléculaires des différents gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 par PCR-Séquençage sont réalisées à la suite d'une consultation d'oncogénétique et aux résultats des différents tests : profil MSI et l'étude immunohistochnimique.

L'organigramme suivant résume les indications d'une prise en charge oncogénétique :



4. Analyse statistique :

Toutes les données ont été saisies sur un tableau Excel et analysées par le logiciel SPSS. Dans un premier temps, nous avons fait une description générale de notre échantillon en étudiant la distribution de toutes nos variables indépendantes. Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives, et la fréquence pour les variables qualitatives.

Par la suite nous avons effectué une comparaison entre :

- Le groupe de patients jeunes âgés de moins de 50 ans et le groupe de patients âgés de plus de 50 ans.
- Le groupe de patients avec expression conservée des protéines MMR et le groupe de patients avec perte d'expression des protéines MMR.

Et enfin nous avons analysé les courbes de survie sans maladie en fonctions des différents paramètres cliniques, histopathologiques et moléculaires. Pour chaque corrélation entre deux variables, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05. Les taux de survie étaient calculés par la méthode de Kaplan–Meier et les courbes de survie étaient comparées selon le test du log–rank

Résultats

1. Etude descriptive :

a. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades est de 53,05 ans avec un âge minimal de 18ans et un âge maximal de 88 ans, avec pourcentage de sujets jeunes de moins de 50 ans de 37,8 % des cas.

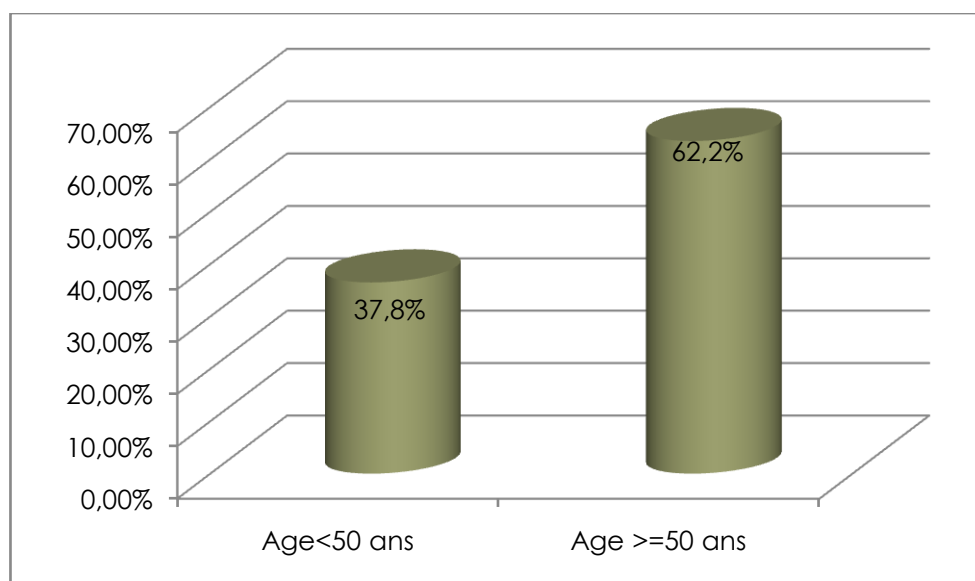


Figure 1 : Répartition des cas de CCR selon l'âge

b. Répartition selon le sexe :

Le sexe ratio femme/homme était de 1,04 sans nette prédominance masculine ou féminine aussi bien dans le cancer du côlon que du rectum

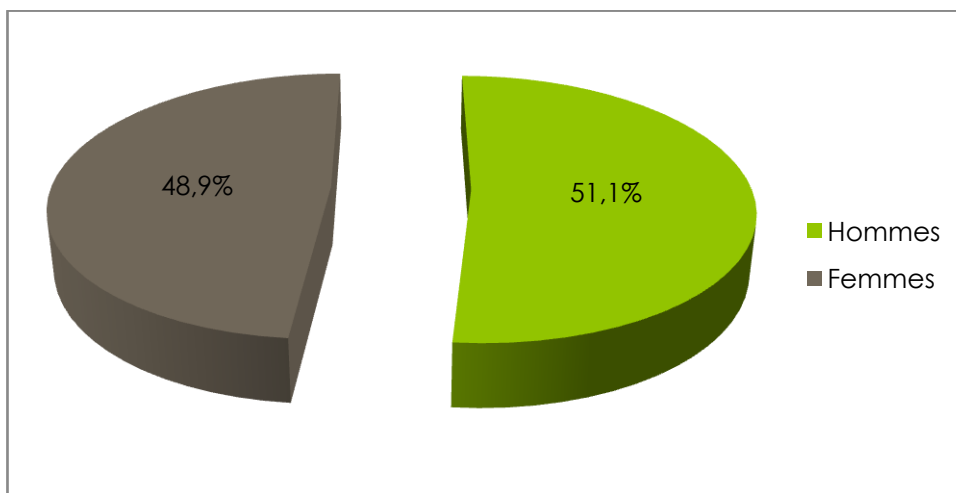


Figure 2 : Répartition du CCR selon le sexe

c. Répartition selon le milieu de provenance :

La plupart de nos patients sont issus d'un milieu urbain avec un mode de vie occidentalisé

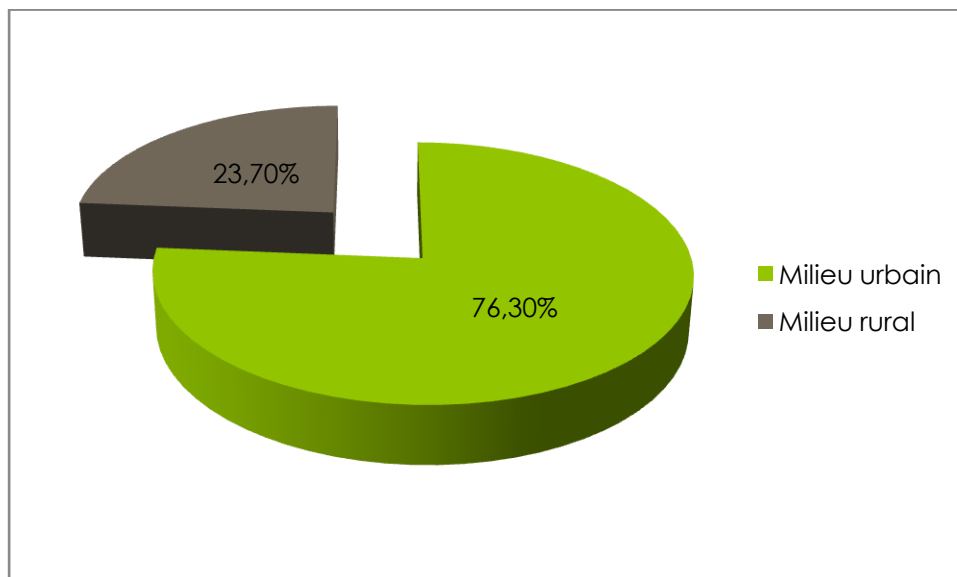


Figure 3 : Répartition selon le milieu de la provenance

d. Antécédents personnels et familiaux :

Les malades avec un antécédent personnel de polype colorectal représentent 2,8% des patients avec 4,8 % de malades avec antécédent personnel de cancer colorectal

L'antécédent familial de CCR a été retrouvé chez 6,05 % des patients, et 8 malades étaient suivis pour une maladie intestinale chronique inflammatoire dont 5 avaient une RCH et 3 malades une maladie de Crohn.

Tableau I : Répartition des malades en fonction des antécédents

<u>Antécédent</u>	<u>Nombre de malade en (%)</u>
Antécédents personnels :	
– Polype	2,8
–CCR	4,8
–MICI	1,3
Antécédents familiaux :	
–Polype	0
–CCR	6,05
–Autres cancers	1,5

e. Mode révélateur de la maladie :

L'hémorragie digestive basse reste le symptôme révélateur le plus retrouvé dans notre série, 388 malades ont présenté des rectorragies soit 65,2 % de l'ensemble des patients, vient par la suite le trouble de transit retrouvé chez 191 des patients soit 32,1% des cas, avec alternance d'une diarrhée et constipation chez 163 patients soit 27,4% des cas et constipation d'apparition et d'aggravation récente chez 28 patients soit 4,7% des cas

Le cancer colorectal a été découvert chez 56 malades à la suite d'un bilan d'anémie ferriprive (9,4%) et 96 malades ont déclaré leur maladie à la suite d'une complication (16,3%).

Tableau II : tableau résumant les circonstances de découverte

<u>Circonstance de découverte</u>	<u>Nombre de malade en (%)</u>
Rectorragies	65,2
Trouble de transit :	32,1
▪ Alternance de diarrhée et constipation	27,4
▪ Constipation récente	4,7
Anémie	9,4
Complication révélatrice :	16,3
▪ Occlusion intestinale	14,3
▪ Perforation	1,2
▪ collections abcédés	0,8

f. Données de l'examen clinique :

Le toucher rectal a objectivé la présence de la tumeur chez 172 malades soit 28,9 % des cas, et la présence d'une masse abdominale a été retrouvée à l'examen chez 3,86 % des malades (N= 23 cas).

Tableau III : données de l'examen clinique

<u>Données de l'examen clinique</u>	<u>Nombre de malade en (%)</u>
Tumeur au toucher rectal	28,9
Masse abdominale	3,86
Hépatomégalie d'allure tumorale	1,17
Ascite	0,84
Syndrome occlusif	14,3

g. Données biologiques :

Le taux moyen d'hémoglobine chez nos patients est de 11,4 g/dl [4,7 –17].

Le CA 19-9 était augmenté chez 208 patients (34,0%), alors que l'ACE n'était élevé que dans 14,2 % des cas.

h. Evaluation nutritionnelle et de l'état général des patients :

La plupart des patients avaient un bon état général avec un OMS 0-1 dans 74,9% des cas, le poids moyen est de 61,2 kg [35-102] et un IMC moyen à 20,9 kg/m² [13-40].

La dénutrition a été notée chez 13,7% des malades avec une hypoalbuminémie < 35 g/l retrouvée chez 42,01 % des cas.

i. Données endoscopiques :

La coloscopie préopératoire a été réalisée chez 540 patients (90,7%). Elle a pu explorer l'ensemble du cadre colique chez 259 patients (47,9%). Chez 281 malades soit 52,1 % des patients la coloscopie été incomplète vu que la tumeur était sténosante, et parmi ces patients la tumeur était infranchissable chez 221 patients (40,1%). Parmi les patients bénéficiant ayant eu une coloscopie totale, une tumeur synchrone a été retrouvée chez 3,8% des malades.

Le siège rectal du CCR représente la localisation la plus fréquente avec 48,9% (N=291) des localisations. Et l'aspect macroscopique de la tumeur est dominé par la forme ulcéro-bourgeonnante retrouvé chez 84,5% des malades.

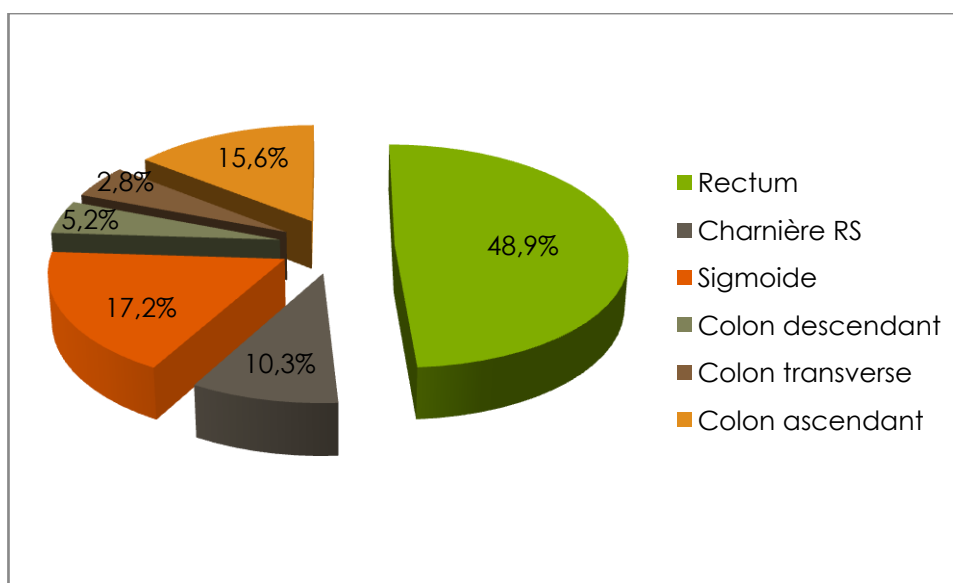


Figure 4 : Répartition selon la localisation

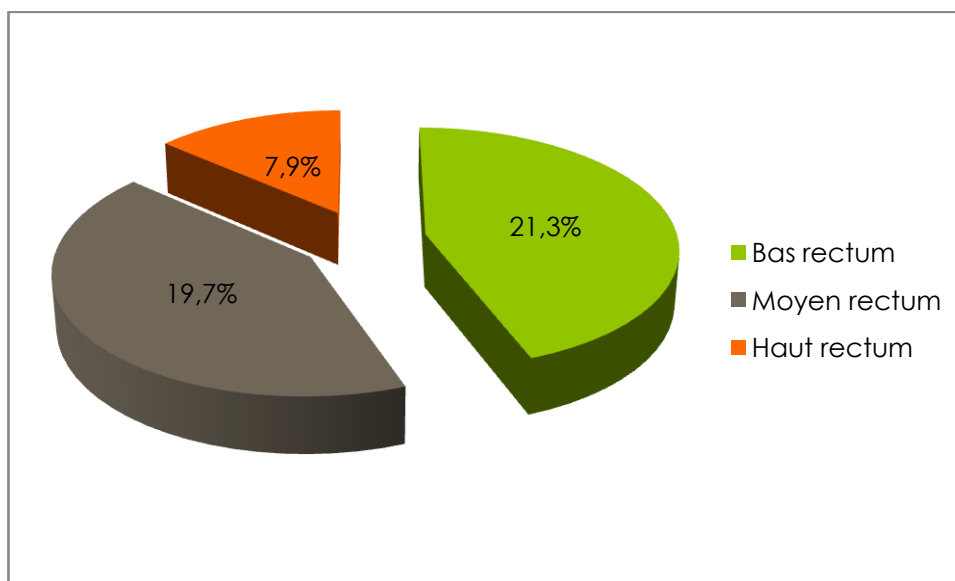


Figure 5 : Répartition selon le siège rectal

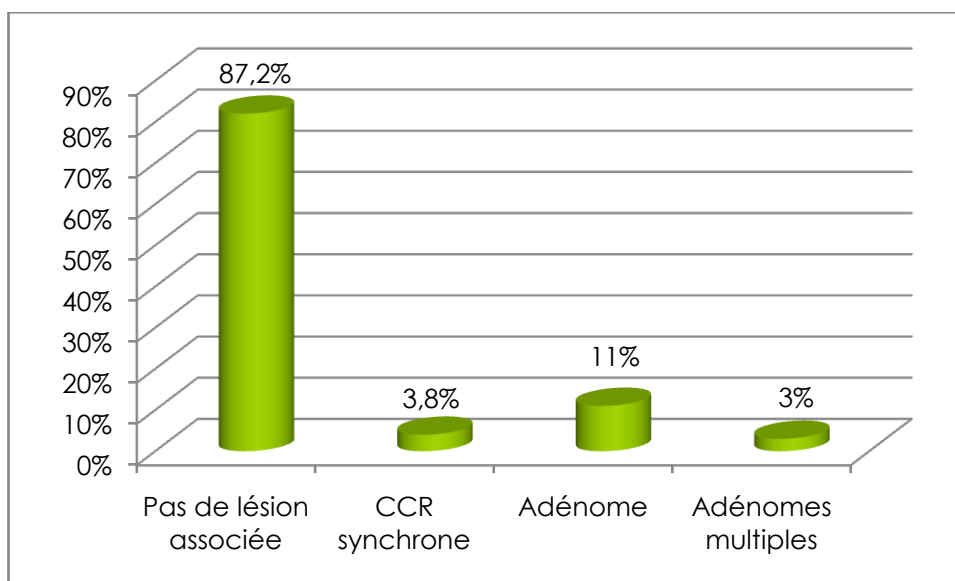


Figure 6 : Lésions associées

j. Bilan d'extension radiologique

Les métastases à distance détectées par la radiologie représentent 29,70 %, ces métastases touchent essentiellement le foie (72,5%), suivi du poumon (18,1%) et de l'ovaire (9,7 %).

k. Caractéristiques histologiques du CCR :

Tous nos malades ont eu une confirmation histologique soit sur biopsie soit sur pièce opératoire. Dans notre série l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (88,9%), suivi par le carcinome mucineux (7,8%) et en dernier lieu le carcinome a cellules indépendantes et le carcinome indifférencié avec respectivement des proportions de 2,9% et 0,4%. Dans notre série le carcinome à cellules indépendantes représentait 2,9 % des tumeurs. La Tumeur était bien ou moyennement différenciées dans 93,7% des cas et elle était indifférenciée dans 0,5 % des cas. L'envahissement pariétal sur pièce opératoire était T3-T4 dans 87% des cas et un envahissement ganglionnaire dans 40,6% des cas. Les embolies vasculaires ont été retrouvées chez 16,3% des cas, l'engainement péri nerveux dans 10 % des cas analysés, l'extension aux structures adjacentes est retrouvée dans 13,9% des cas, touchant essentiellement le grêle et la vessie. Avec Présence d'une localisation péritonéale confirmée histologiquement chez 15,6 % cas.

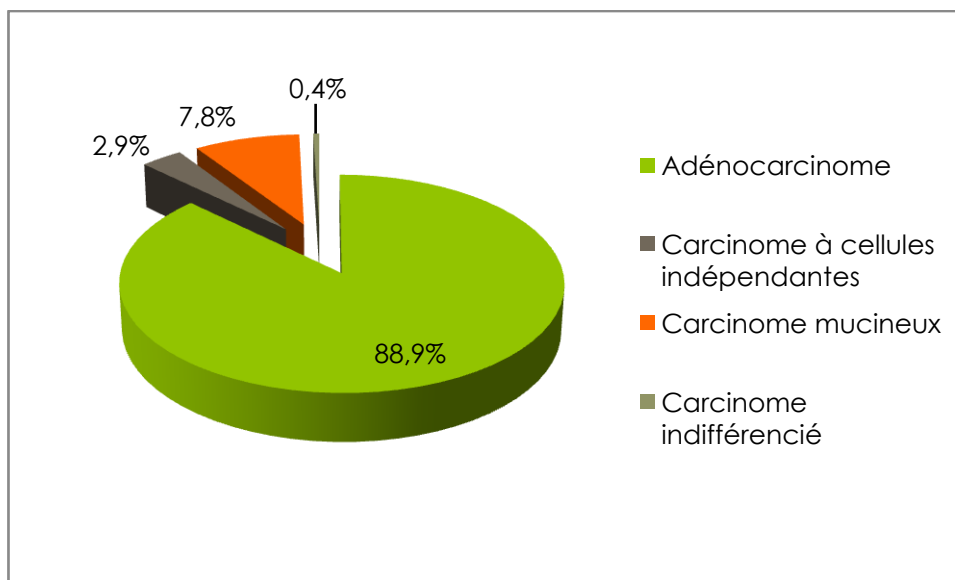


Figure 7 : Répartition selon le type histologique

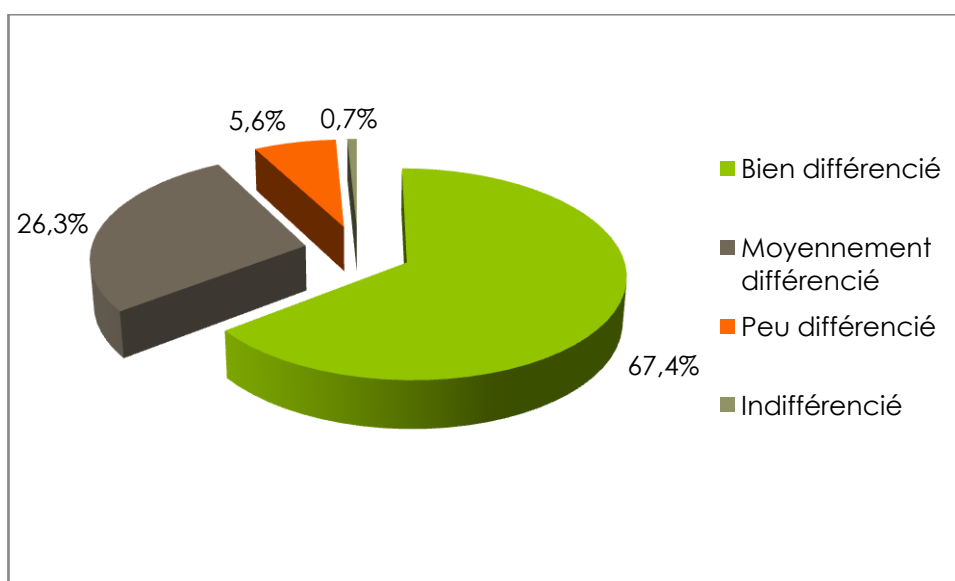


Figure 8 : Répartition selon le degré de la différenciation histologique

2. Résultat de l'étude immunohistochimique et biomoléculaire :

- Profil MSI :

L'extinction des protéines MMR à l'étude immunohistochimique a concerné 24 cas parmi les 230 cas étudiés, ce qui correspond à 10,4 %.

Sa répartition selon la ou les protéines atteintes est la suivante :

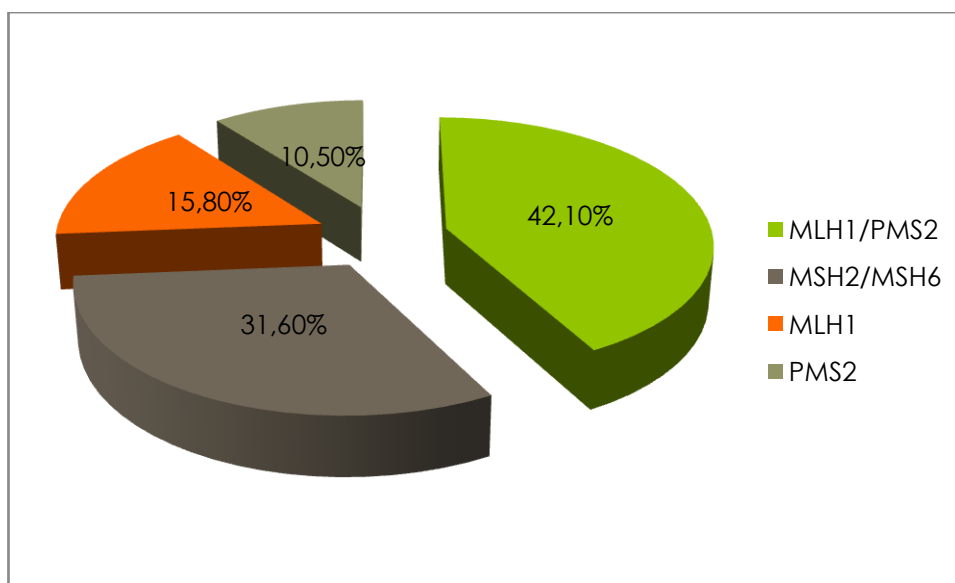


Figure 9 : Répartition selon la protéine atteinte

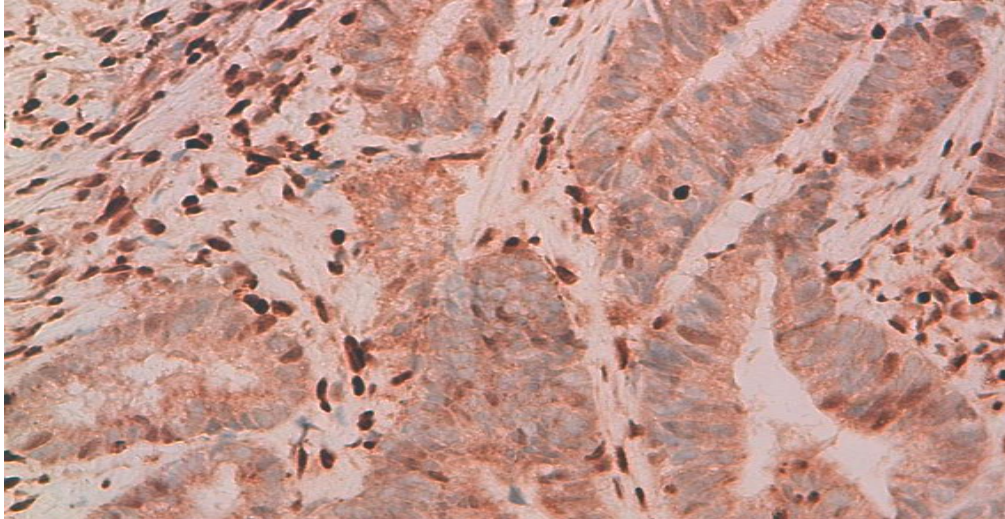
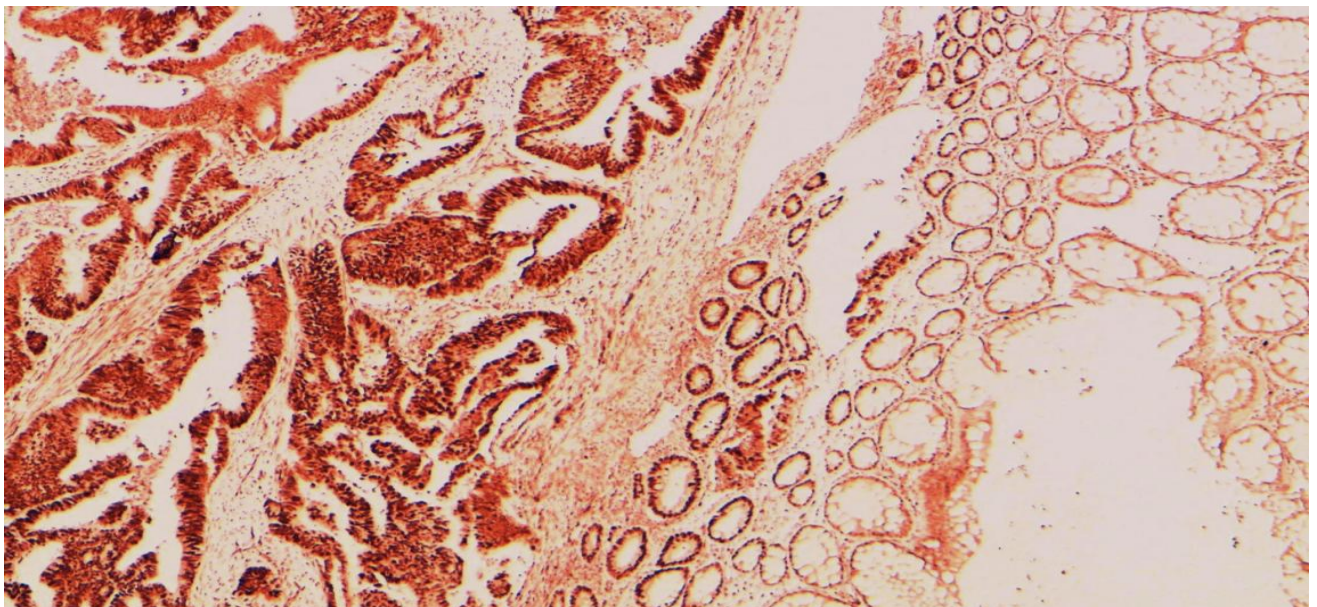


Figure 10 : d'expression de MLH1 au niveau de la tumeur = MSI probable



**Figure 11 : Conservation de l'expression de MSH2 aussi bien au niveau du tissu sain
que de la tumeur**

La confirmation de l'instabilité des microsatellites par étude génétique a été faite à l'institut Berbognié-Bordeaux (France) et 7 cas présentant une extinction des protéines MMR en immunohistochimie ont été confirmés par biologie moléculaire (Figures 10 et 11).

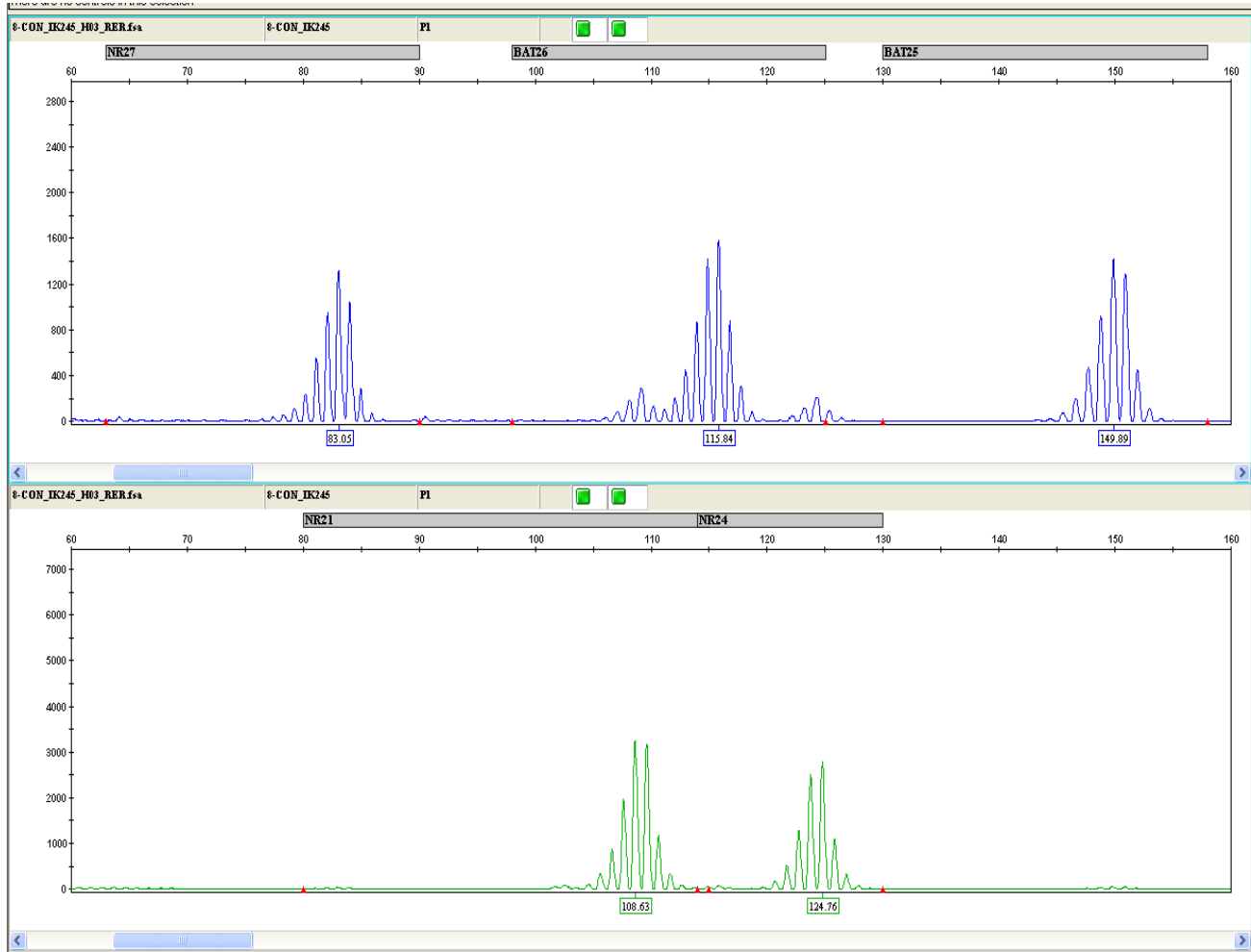


Figure 12 : analyse de fragments d'ADN montrant un profil MSS

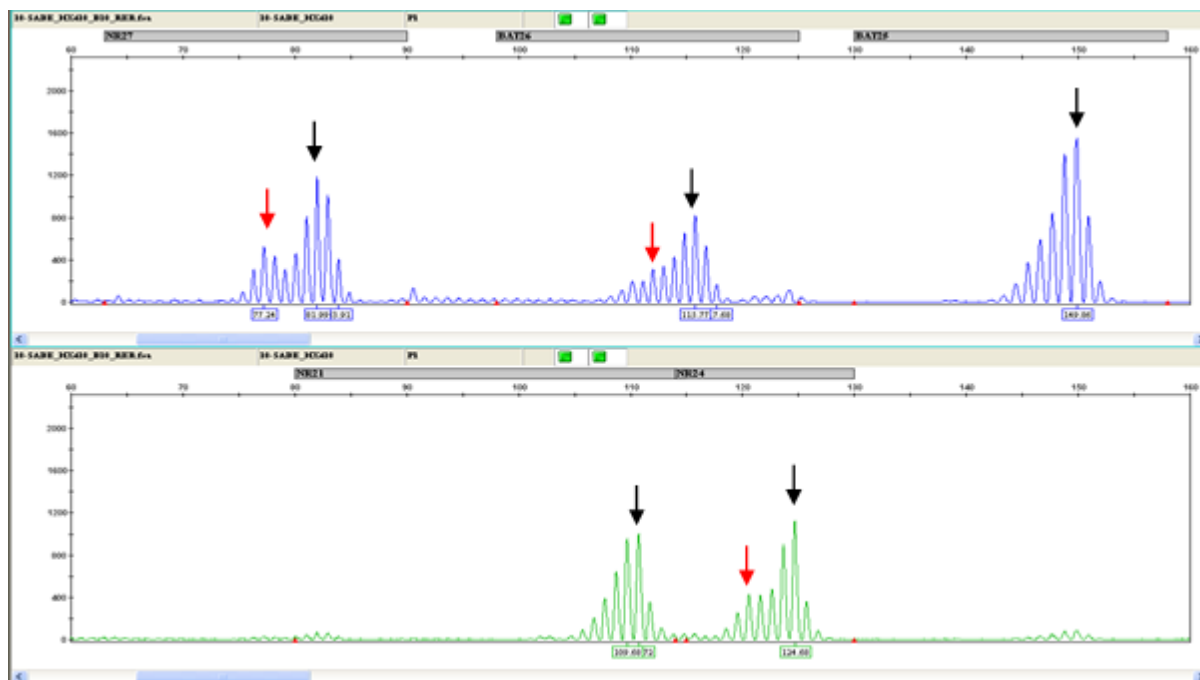
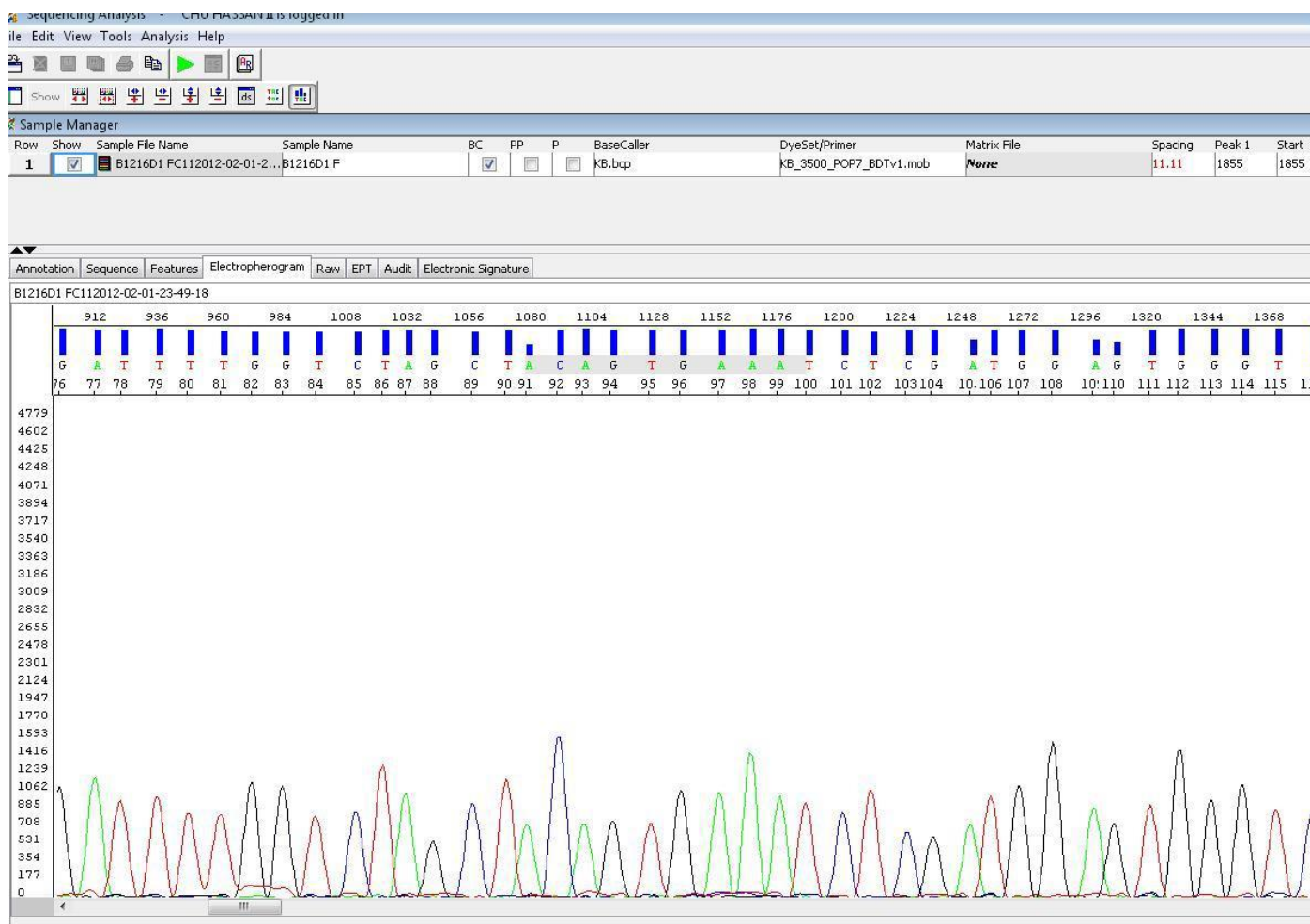


Figure 13 : analyse de fragments d'ADN montrant un profil MSI-H
(Pic surnuméraire au niveau de 3 marqueurs)

- Recherche de la mutation BRAF et KRAS

La recherche de la mutation BRAF a été réalisée chez 153 patients, ne révélant pas de mutation au niveau du V600E (Figure 14)



La recherche de la mutation KRAS faite chez 86 malades a retrouvé une mutation au niveau de l'exon 2 du gène KRAS chez 29% des cas (Figure 15).

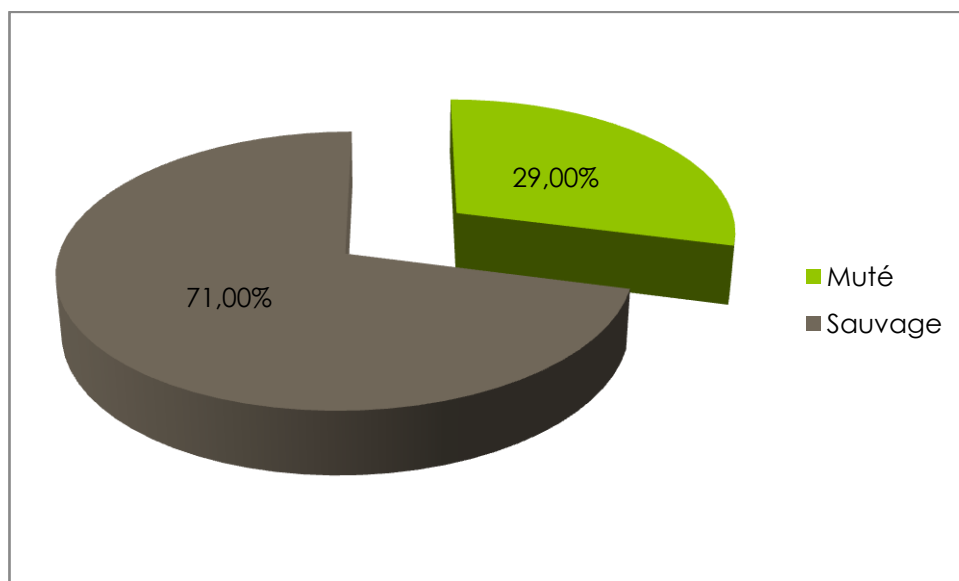


Figure 15 : Recherche de mutation KRAS

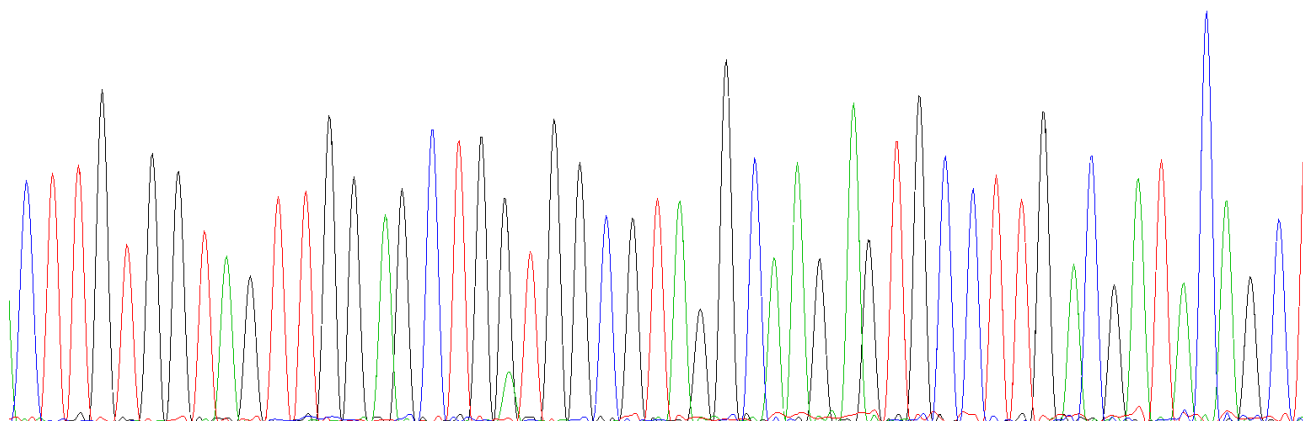


Figure 16: Le séquençage du gène KRAS montrant la mutation CGT>GAT

I. Evolution des malades :

Le suivi a été assuré pour 182 patients diagnostiqués aux différents stades de la maladie, ayant tous reçu un traitement chirurgical curatif portant sur la tumeur initiale et sur les localisations métastatiques en cas d'existence, associé ou non à un traitement adjuvant. La plupart des patients sont perdus de vue ou suivis dans un autre établissement. Les patients dont la durée du suivi est inférieure à 6 mois sont exclus. Les récurrences locales sont observées chez 27 patients, alors que les métastases sont survenues chez 63 patients, touchant essentiellement le foie et le poumon. La moyenne de survie sans maladie était de 28,43 mois, significativement corrélée au stade TNM, à l'extension locorégionale et à la présence ou non de perforation.

3. Etude analytique :

A. Etude comparative des caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques du CCR chez les patients de moins de 50 ans contre les patients de plus de 50 ans :

A-1 Comparaison selon le sexe : $p = 0,13$ (Figure 17) :

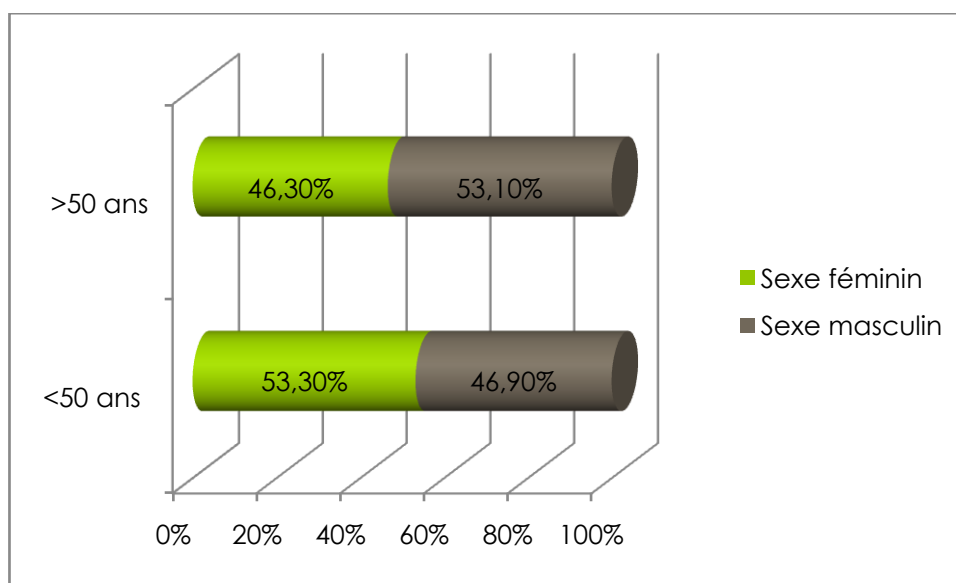


Figure 17

A.2. Comparaison selon la localisation : $p = 0,019$ (Figure 18)

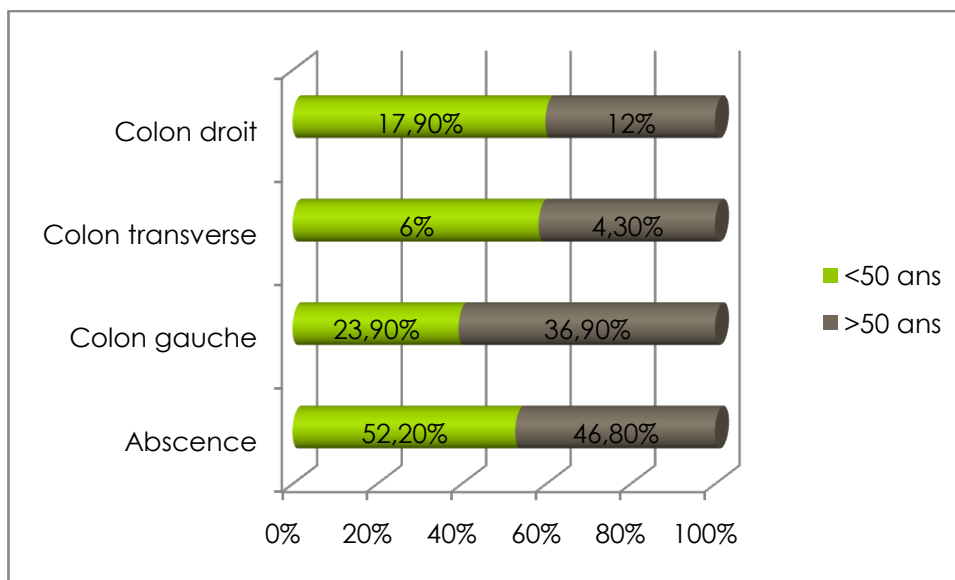


Figure 18

A.3. Comparaison selon la présence de lésions associées $p = 0,29$ (Figure 19)

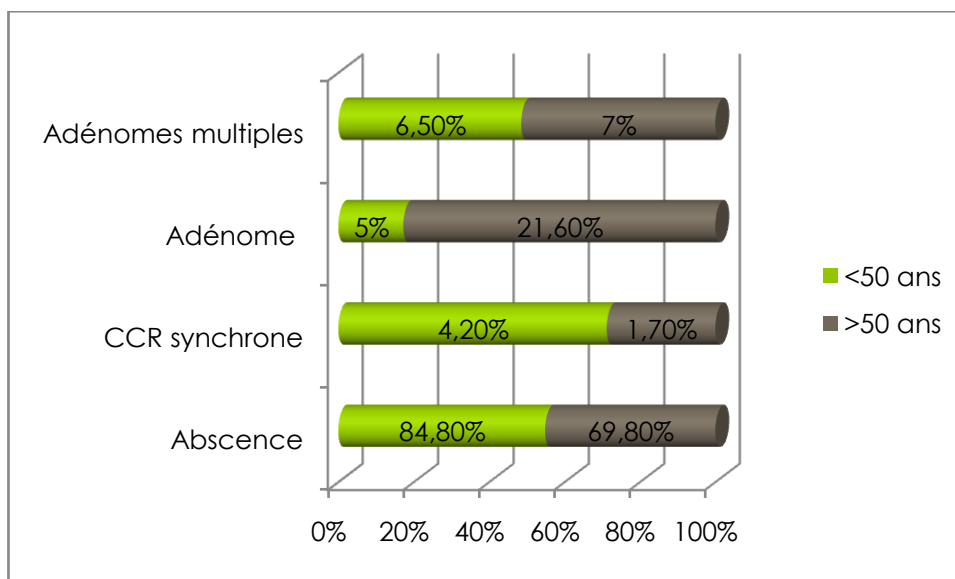


Figure 19

A.4. Comparaison selon le type et le degré de différenciation histologique : $p=0,016$ (Figure 20)

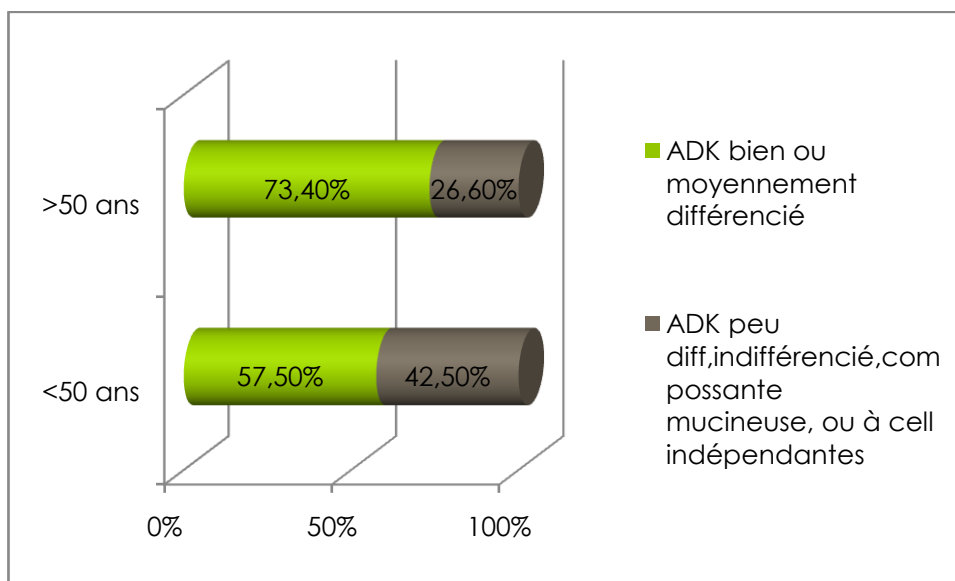


Figure 20

A.5. Comparaison selon le stade p T : $p= 0,052$ (Figure 21) :

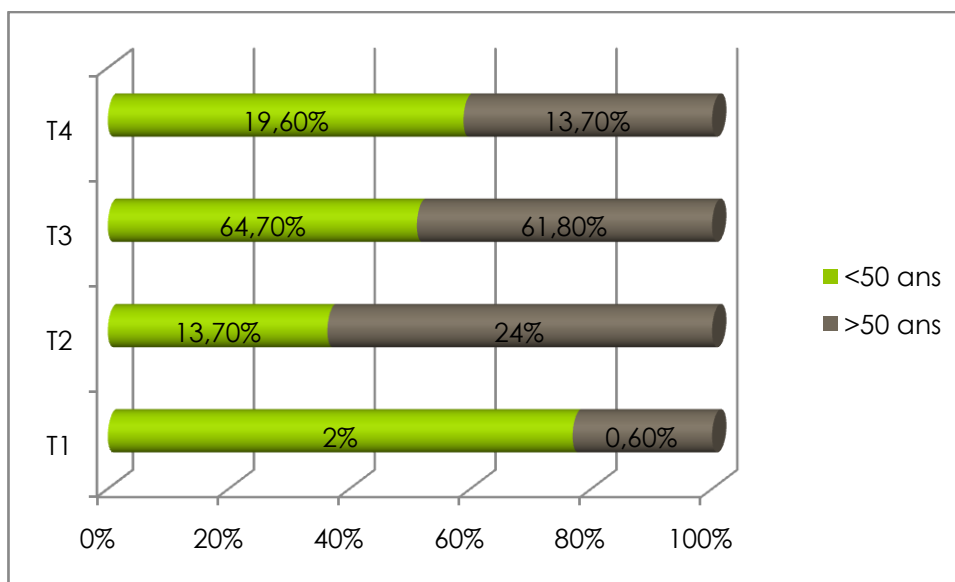


Figure 21

A.6. Comparaison selon le stade p N : $p = 0,55$ (Figure 22)

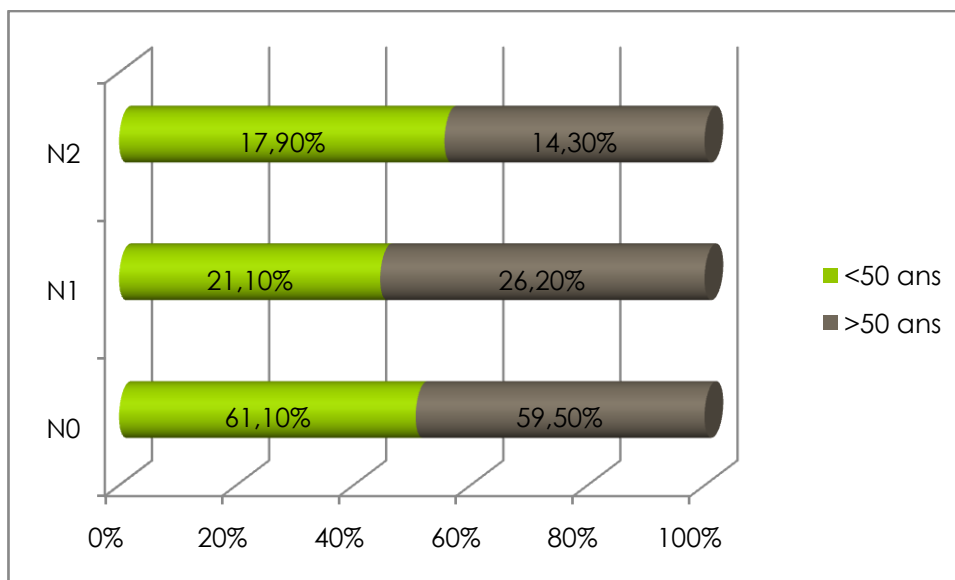


Figure 22

A.7. Comparaison selon la présence d'extension péritonéale : $p = 0,008$ (Figure 23) :

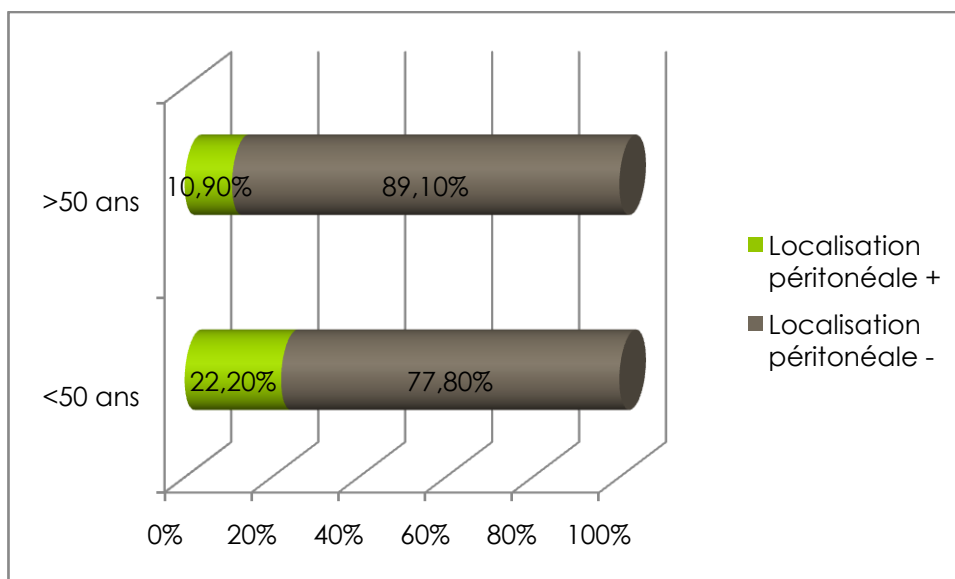


Figure 23

Tableau IV : tableau comparatif entre les sujets jeunes et les sujets âgés

variables	Sujets < 50 ans	Sujets >50 ans	p
Sexe ration (H/F)	0,87	1,13	0,13
Localisation droite	17,9 %	12%	0,019
Lésions associées	15,2%	30,2%	0,29
ADK peu différencié, indifférencié, mucineux ou à cell indépendantes	42,5%	26,6%	0,016
Stade p T4	19,6%	13,7%	0,052
Présence de métastases ganglionnaires	39%	40,5%	0,55
Présence de métastases péritonéales	22,2%	10,9%	0,008

Les sujets jeunes de moins de 50 ans sont caractérisés par une fréquence plus élevée des localisations coliques droites, des types histologiques peu différenciés, de l'extension péritonéale et d'un stade pT plus avancé.

B. Etude comparative de caractéristiques cliniques et histologiques et immunohistochimiques du cancer colorectal avec extinction de protéine(s) MMR par rapport au cancer colorectal avec conservation de protéine(s) MMR

B-1 Comparaison selon l'âge : $p = 0,52$ (Figure 24)

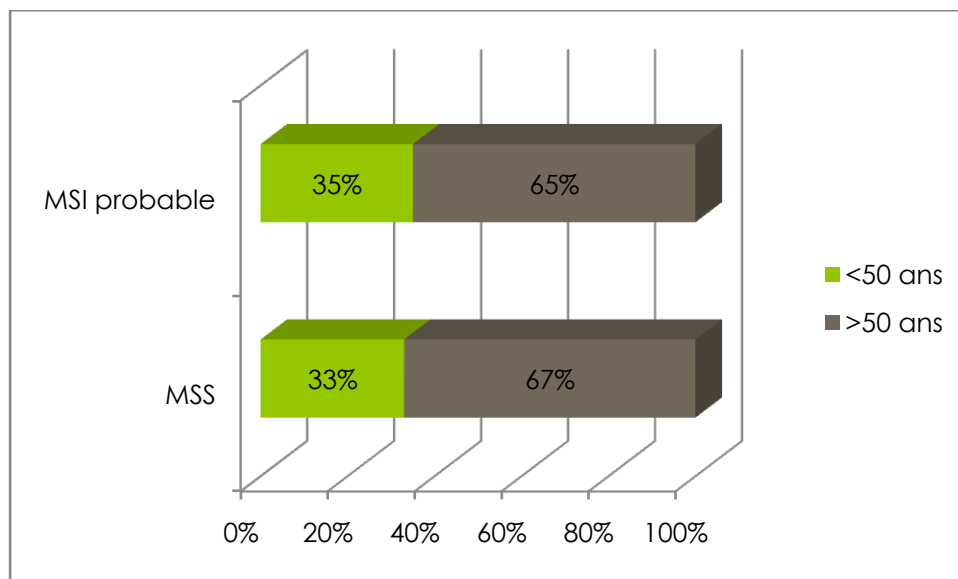


Figure 24

B-2 Comparaison selon le sexe : $p = 0,0068$ (Figure 25) :

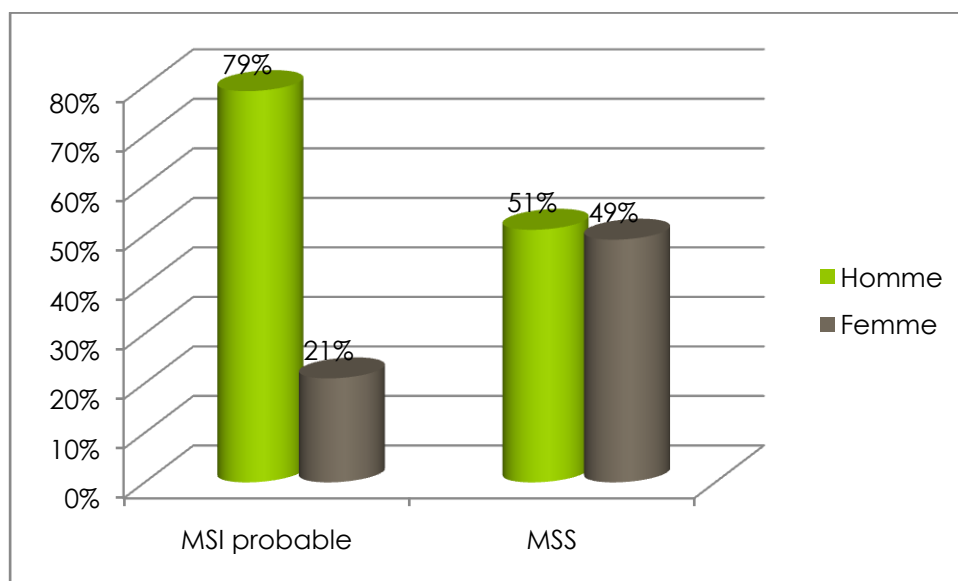


Figure 25

B-3 Comparaison selon la présence d'un antécédent personnel ou familial d'un cancer appartenant au spectre du syndrome de lynch: $p = 0,001$ (Figure 26) :

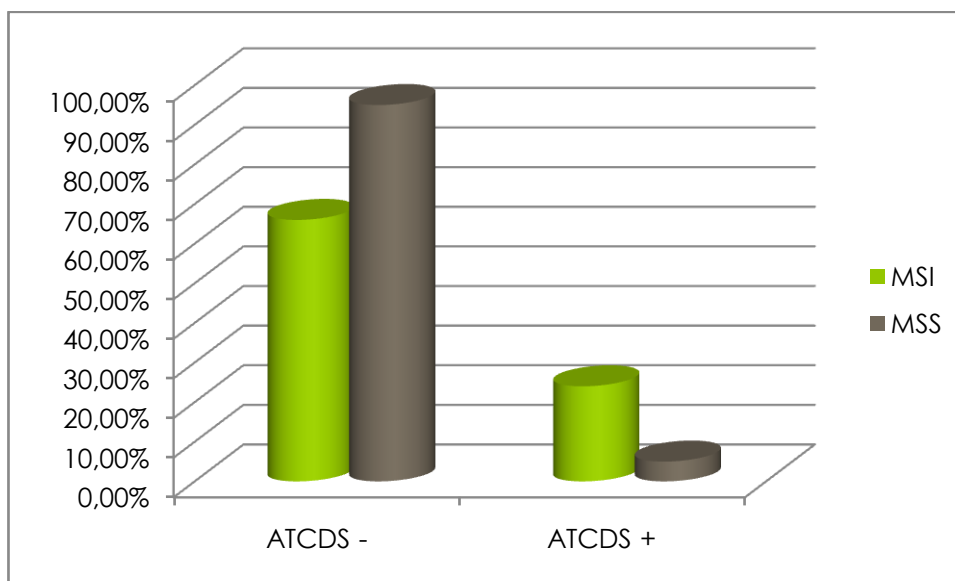


Figure 26

B.4. Comparaison selon la localisation : $p=0,0002$ (Figure 27)

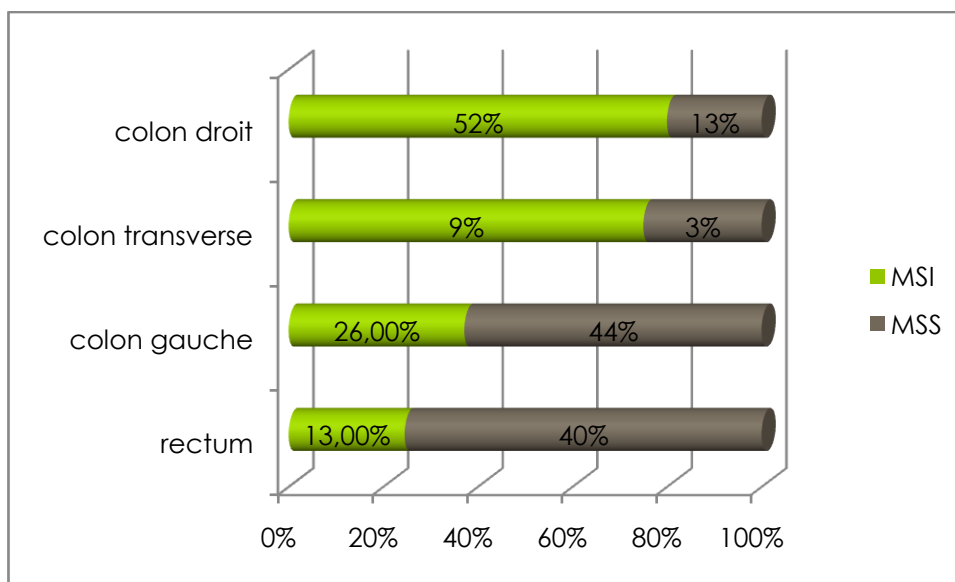


Figure 27

B.5. Comparaison selon la taille tumorale : $p = 0,0000$

La taille tumorale moyenne pour les cas MSS est de 4,87 cm, contre 8,1 cm pour les cas MSI probable. Cette différence est statistiquement significative.

B.6. Comparaison selon la présence de lésions associées : $p=0,0001$ (Figure 28)

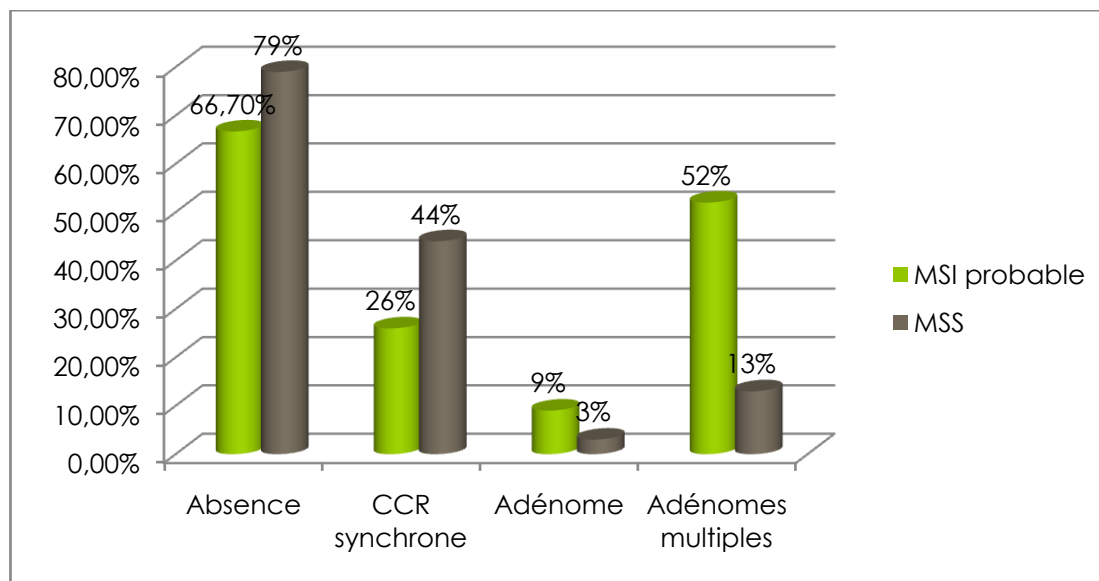


Figure 28

B.7. Comparaison selon le stade p T : $p = 0,48$ (Figure 29 et Figure 30)

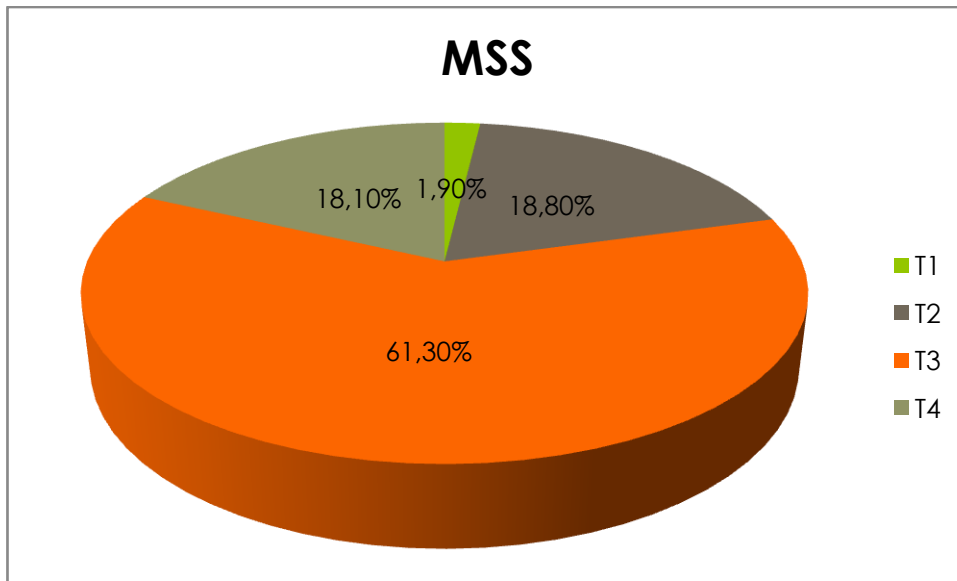


Figure 29

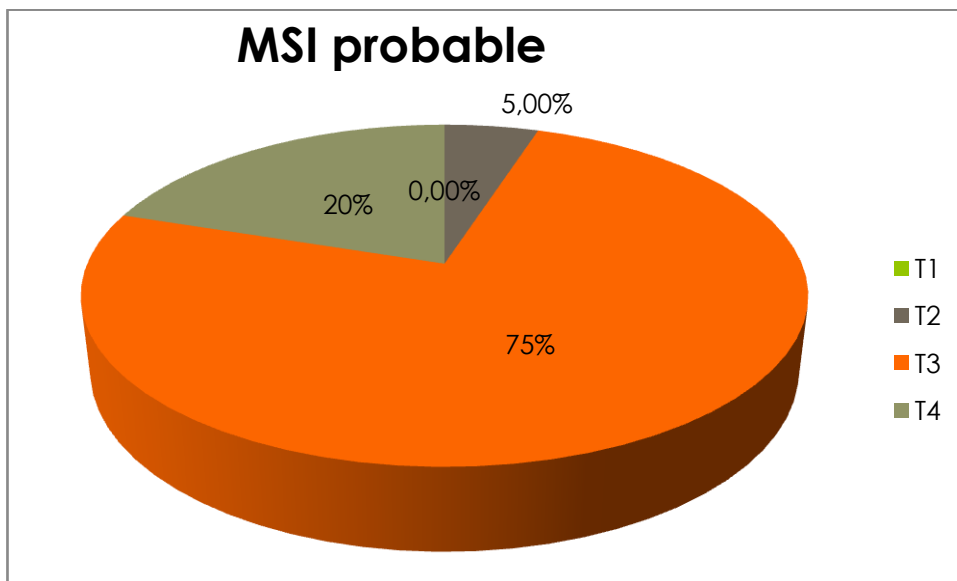


Figure 30

B.8. Comparaison selon le stade p N : $p= 0,04$ (Figure 31 et figure 32)

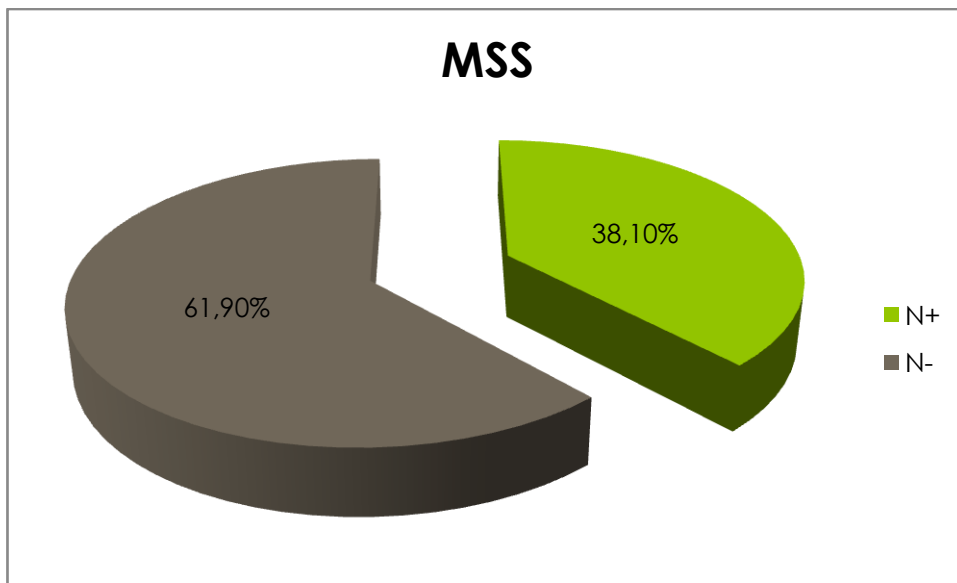


Figure 31

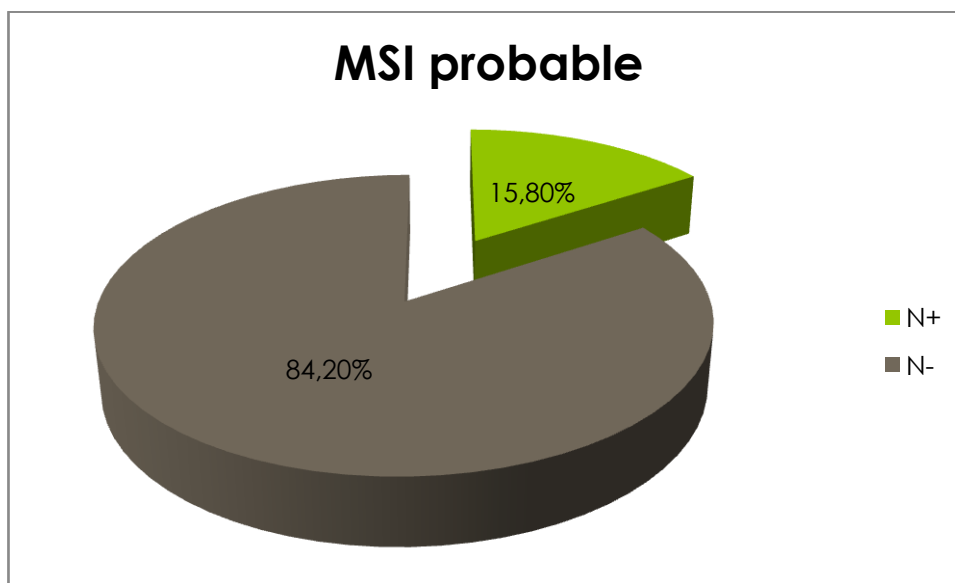


Figure 32

B.9. Comparaison selon la présence de localisation métastatique : $p = 0,04$

(Figure 33 et figure 34) :

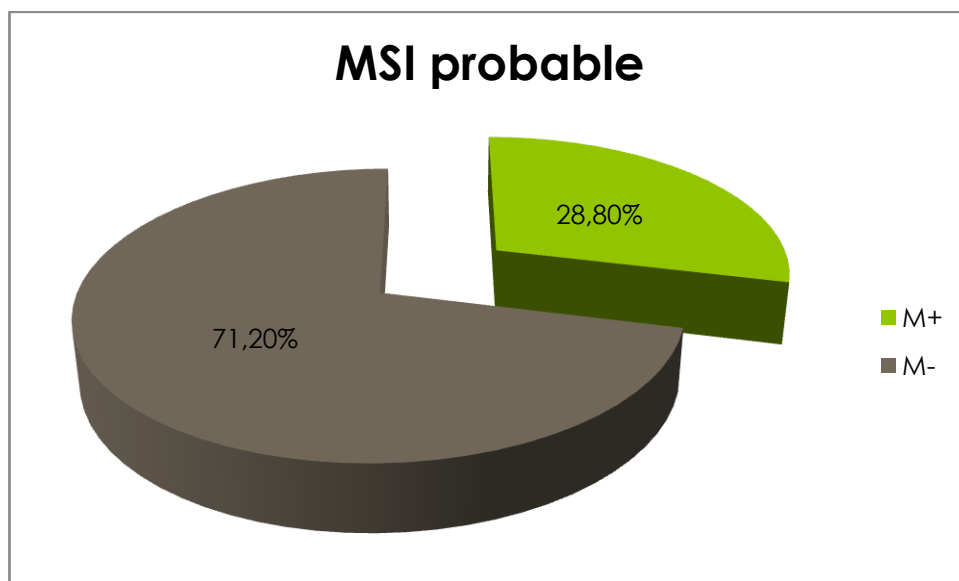


Figure 33

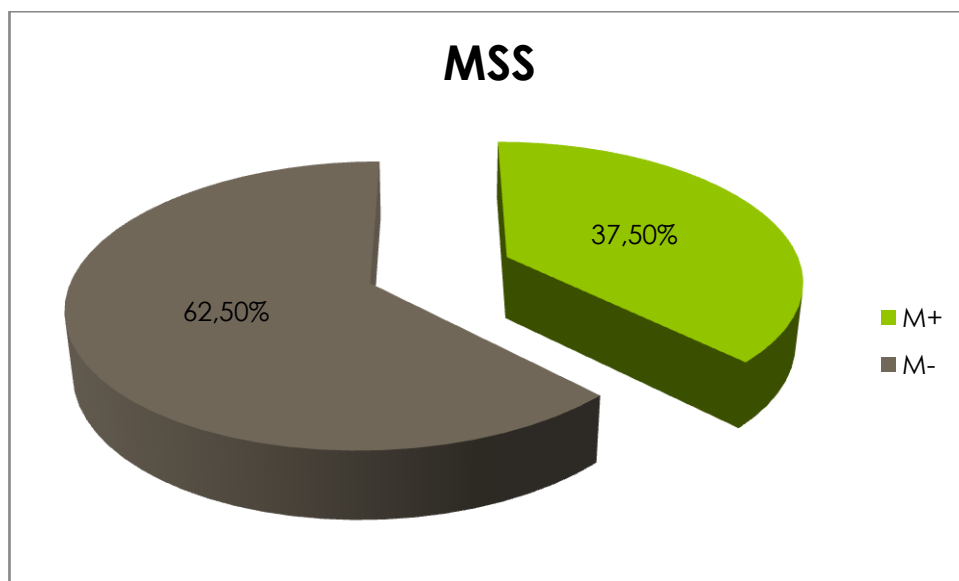


Figure 34

B.10. Etude Multi variée

Dans l'étude multivariée seule la localisation colique droite et l'antécédent personnel ou familial d'un cancer du spectre HNPCC semble avoir une corrélation significative avec la perte de l'expression des protéines MMR (Tableau V).

Tableau V : l'analyse uni et multivariée des différents paramètres par rapport au statut MSI :

Paramètres	Perte de l'expression des protéines MMR	de Conservation d'expression des protéines MMR	Analyse Univariée (P)	Analyse multivariée (P)
Nombre de cas	24	206		
Sexe	3,7	1,04	0.0068	0,3
Histoire personnelle ou familiale d'un cancer du spectre HNPCC	24	5	0,0001	0,01
Localisation colique droite	52	13	0.002	0.02
Cancer colique synchrone	0,6	14,3	0,0001	0.44
Type histologique et différenciation Adénocarcinome bien ou moyennement différencié	62,5	76,7	0.07	0.31
Présence de métastases ganglionnaires	15,8	38,1	0.04	0,1
Présence de métastases Viscérales	28,8	37,5	0.04	0,21

Nous avons constaté que le groupe des malades avec un statut MSI sont caractérisés et de façon significative par une localisation colique droite prédominante, une prédominance du sexe masculin, une taille tumorale plus importante, une association relativement fréquente d'un CCR synchrone et une association rare avec les adénomes, avec moins de métastases ganglionnaires et viscérales

En outre, d'autres différences non significatives ont été observées entre ces deux groupes concernant d'autres paramètres. En effet, le phénotype MSI probable est plus fréquent dans les types histologiques peu différenciées et chez les patients d'âge plus jeunes

Discussion

1. Epidémiologie :

a. Incidence et répartition géographique :

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent au monde avec environ 1,36 millions de nouveaux cas par an, 5% de la population occidentale développera un CCR au cours de la vie. C'est la deuxième principale cause de décès dans les pays occidentaux, On a noté 694 000 décès en 2012 (1).

Au Maroc on ne dispose pas de registre national de cancer colorectal de ce fait son incidence est mal connue, cependant de nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'incidence du CCR est comparable au niveau des trois pays du Maghreb (Maroc, Tunisie et Algérie, excepte la Lybie) (2) alors qu'elle reste plus faible par rapport aux pays industrialisés (3) (Tableau VI)

Tableau VI : Comparaison des taux d'incidence du CCR au Maroc avec celle des autres pays (Pour 100,000 habitants) :

	Homme	Femme
USA (2004–2008) (4)	38,3	30,6
France (Francim) 2005 (5)	37,7	24,5
Canada 2003 – 2004 (6)	34,8	29,9
Chine (Hong Kong) 1998 – 2002 (7)	23,8	18,9
Algérie (Oran) 1996 – 2004 (8)	4	3,4
Tunisie (Nord Tunisie) 1999 – 2003 (9)	6	5,3
Maroc RCRC 2005 – 2007	4,7	3,2

Dans une étude rétrospective menée au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Fès de 2004 à 2012, les CCR représentent représentant 7,55% de l'ensemble des cancers. Il occupe le troisième rang des cancers, en termes de fréquence, après les cancers cutanés et le cancer du sein. C'est le premier cancer digestif (41,28%) et représente le troisième cancer masculin (8%), et le quatrième cancer chez les femmes (7,79%) (10). Ces données sont +/- similaires aux données de la littérature. Cependant ce qui diffère notre population de la population occidentale, en plus de l'incidence faible, c'est la fréquence de ce type de cancer chez les sujets jeunes, prédominant au niveau rectal.

b. Age et sexe :

Dans notre série, on constate que le cancer colorectal apparaît à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature. En effet, l'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 53,05 ans dans notre série contre un âge moyen qui se situe entre 65 et 75 ans dans la littérature occidentale, (11). En Europe le CCR reste moins fréquent avant 50 ans, 6% de la population occidentale (13), Une étude rétrospective réalisée par K.Bouزيد et al sur une série de 1186 patients porteurs d'un cancer colorectal admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre l'année 1994 et 2002, a trouvé un âge moyen voisin de celui de notre série (55 ans). (13). Cette fréquence des sujets jeunes était aussi remarquée dans d'autres registres marocains, notamment le registre régional de Rabat, où la moitié des cas de cancer du côlon survient entre 25 et 54 ans (14). Il a été remarqué que l'incidence du CCR augmente avec l'âge. La proportion de cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes, L'augmentation de l'incidence du cancer colique pourrait être liée au vieillissement de la population. (15,

16,1). Dans notre série, les patients âgés de moins de 50 ans représentent 37,8 % de l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal. Dans les pays occidentaux comme les Etats Unis, la France et l'Ecosse, le cancer colorectal du sujet jeune ne représente que 1% à 4% (18,19). Le cancer colorectal du sujet jeune serait beaucoup plus fréquent dans les pays du Moyen Orient : 18% en Turquie (20), 38% en Egypte (21). En Egypte, on attribue principalement, cette fréquence particulièrement élevée du cancer colorectal chez le sujet jeune à la distribution naturelle de la pyramides des âges, avec seulement 5,7% de la population de plus de 60 ans. Il est possible que cette explication soit valable dans notre étude (22).

En ce qui concerne le sexe ; dans notre série, le nombre de cas de cancer colorectal chez les hommes dépasse légèrement le nombre des cas de CCR chez les femmes, Le sexe ratio est proche de 1 (1,04). Cette différence n'est pas statistiquement significative, un résultat similaire a été obtenu dans la série d'Abid et al (23) avec un sex-ratio de 1,1. Tandis que dans la littérature, occidentale la prédominance masculine est plus marquée : sexe ratio compris entre 1,5 et 2. (13)

2. Predisposition génétique et antécédents du malade :

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas. (24).

Dans notre étude, les antécédents familiaux de cancer colorectaux chez nos patients sont retrouvés dans 6,05 % des cas. Ce taux reste inférieur à celui rapporté dans la littérature qui estime la proportion des patients aux antécédents familiaux de cancer colorectal à 15%–20% (25).

Le cancer colorectal non polyposique (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou HNPCC) ou syndrome de Lynch représente très probablement la forme la

plus fréquente de cancer colorectal (CCR) héréditaire, il représente 2 à 4 % des cancers colorectaux (26). Dans notre série, l'HNPCC a été fortement suspecté chez 7 patients (1,17%) chez qui l'instabilité micro-satellitaire retrouvée à l'immunohistochimie a été confirmée à la biologie moléculaire.

La polypose adénomateuse familiale explique dans la littérature 1% des CCR (27), dans notre série deux cas de PAF ont été retrouvés.

3. Mode révélateur et circonstances de découverte :

Dans notre série, le diagnostic de cancer colorectal a été porté dans tous les cas (100%) devant des symptômes. Dans la littérature, la proportion des cancers colorectaux diagnostiqués à la phase asymptomatique dans les pays occidentaux grâce au dépistage est estimée à 27%. C'est-à-dire à un stade précoce où le pronostic est de loin meilleur. On explique l'absence de diagnostic à la phase asymptomatique dans notre série, par l'absence d'enquêtes endoscopiques (coloscopie) et/ou génétiques dans les familles des patients qui présentent un risque très élevé d'une forme familiale de cancer colorectal (patients atteints de polypose colorectale, les patients jeunes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal), et d'une façon plus globale, elle s'explique par l'absence d'une politique nationale de dépistage de masse des cancers accessibles dont le cancer colorectal fait partie (13).

Le délai avant la consultation a été toujours considéré comme un facteur de pronostic, plus il est court plus la survie est longue. Des études européennes ont montré que plus de 70% des patients consultent avant 6 mois, tandis que des études marocaines montrent que plus de 60% des patients consultent tardivement au-delà de 6 mois (2,1), ce retard est peut-être dû à la négligence des patients qui ne sont pas alarmés par les symptômes et à cause des médecins qui tardent à demander les examens nécessaires pour poser le diagnostic (28).

Pour le symptôme révélateur, les rectorragies ont été retrouvées dans 70% des cas dans la littérature. Ce chiffre rejoint à peu près celui retrouvé dans la série tunisienne de S.TebraMrad et al avec un pourcentage de 82% (29), et aussi dans la série Boutaalla où les rectorragies représentent 86,5% des symptômes révélateurs (30). Dans notre série les rectorragies ont été retrouvées chez 65,2% des malades.

Les troubles du transit représentent également un motif fréquent de révélation du cancer colique, ils étaient les signes les plus fréquents dans la série de Diallo Owonoet al (31), et dans la série de Kabouri (32), ils étaient présents dans 70% des cas. Dans notre série, 32,1% des patients accusaient des troubles du transit.

Les saignements microscopiques révélés par une anémie restent rares (9,4% dans notre série).

Le CCR est la cause la plus fréquente d'occlusion colique. Ce mode de révélation représente entre 15 et 25 % des diagnostics de CCR à travers la littérature. Dans la série d'Abid et al (23) 11 cas d'occlusion intestinale aiguë révélatrice ont été rapportées sur 101 cancers du côlon. Dans la série de Dendane et al l'occlusion intestinale aiguë a été retrouvée chez 17 % des malades (28) et dans notre série le CCR a été révélé par une occlusion chez 14,3 % des cas. On attribue, essentiellement ces formes compliquées du cancer du côlon dans notre contexte au retard important du diagnostic qui fait que beaucoup de patients aboutissent à cette complication qui a une valeur pronostique péjorative, ce sont des malades avec un cancer souvent localement avancé avec une survie moins bonne.

4. Intérêt diagnostique et pronostique des marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux n'ont pas de valeur diagnostique au cours du CCR ils ne sont ni sensibles ni spécifiques. Cependant une augmentation de l'ACE est évocatrice d'une maladie évoluée ou métastatique, quant au CA 19-9 il garde un intérêt limité, il peut être un outil de dépistage précoce des récidives (28).

Dans notre série 14,2 % des CCR ont un ACE élevé au moment du diagnostic.

5. Cancer colorectal et état nutritionnel :

L'état général était bon chez la plupart de nos malades (74,6 % des cas), le retentissement du cancer colorectal se résume à l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie, 13,4 % de nos patients uniquement étaient dénutris ce qui rejoint à peu près la série de Dendane et al (28) où la dénutrition a été noté chez 19 % des cas.

La maladie cancéreuse peut produire une dénutrition selon deux mécanismes qui en général se conjuguent : une réduction des apports nutritionnels, des perturbations métaboliques et une production éventuelle de facteurs favorisant la dénutrition. Les perturbations métaboliques peuvent être responsables d'une augmentation des besoins énergétiques, et d'une inefficacité de l'apport nutritionnel (32). La cachexie du cancer aboutit à une réduction des masses musculaires et graisseuses. Pour les patients hospitalisés, la fréquence de la dénutrition varie de 30 à 80% selon les études. On a peu de données sur la dénutrition des patients cancéreux à domicile. (32-33).

Sur le plan nutritionnel actuellement il est important de relever la relation entre l'obésité ainsi que la nature de l'alimentation avec la cancérogénèse colorectale. Pour une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m², le pourcentage

d'augmentation du risque de cancer colorectal a été estimé à 15 %. Chez une personne obèse (IMC > 30 kg/m²) l'augmentation du risque est de 33 % par comparaison à une personne ayant un IMC compris entre 18 et 25 kg/m²). Une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale. Les mécanismes en jeu sont l'augmentation des taux endogènes de certaines hormones et facteurs de croissance (insuline, hormones sexuelles, leptine, insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) qui sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules. L'obésité induit un état inflammatoire chronique (augmentation des taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α [TNF α], l'interleukine 6 [IL-6], la protéine C-réactive ainsi que de la leptine) qui favorisent la prolifération cellulaire

article 2. Dans notre étude la prévalence de l'obésité au moment du diagnostic était de 6,6 %, ce chiffre est certainement sous-estimé vu l'amaigrissement non chiffré rapporté par les patients.

Pour la nature de l'alimentation, il a été démontré que la consommation de viandes rouges et de la charcuterie augmente le risque de cancer colorectal. Le risque est augmenté de 29 % par portion de viande consommée de 100 g/j et de 21 % par portion de 50 g de charcuterie/j. Les mécanismes en jeu sont liés à un apport de sels nitrés (charcuterie) ou à la production de composés N-nitrosés cancérogènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique. Les nitrites ingérés sont classés dans le groupe 2 des agents probablement cancérogènes pour l'homme (24). Une étude prospective vient d'être entamée par le laboratoire de «**Pathologie humaine, biomédecine et environnement**» en collaboration avec la société marocaine des maladies de l'appareil digestif pour étudier la relation

entre le cancer colorectal et la nature d'alimentation et dont les résultats sont en cours.

6. caractéristiques endoscopiques et localisation du CCR :

Les registres occidentaux rapportent une incidence plus élevée du cancer colique par rapport au cancer rectal (34). Ceci n'a pas été confirmé dans notre série puisque la localisation rectale représente 48,9 %des CCR, le même constat a été retrouvé dans la série de Dendane et al ou le siège rectal de la tumeur a été noté chez 53% des malades (28). Une localisation synchrone est présente dans la littérature dans 2-5% des cas (35-36), dans notre série un cancer synchrone a été noté chez 3,8% des malades, un taux qui reste plus important que celui retrouvé dans la série de Dendane et al ou l'atteinte était multiple uniquement dans 2,7% des cas (28) L'aspect de la tumeur est essentiellement ulcérobourgeonnant (84,5% des cas dans notre série).

7. Caractéristiques anatomopathologiques, biomoléculaires et génétiques du CCR :

Dans notre série, l'adénocarcinome liberkunien est la forme histologique, de loin, la plus fréquente. Elle représente 88,9 %de l'ensemble des adénocarcinomes. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature (80%) (37). En revanche, la proportion des adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux) est bien inférieure (7,8%) à celle rapportée dans la littérature qui varie souvent entre 10% et 15% (38). Les autres formes rares et particulières d'adénocarcinomes comme l'adénocarcinome avec composante à cellules indépendantes a été retrouvé chez 2,9 % des cas dans notre série.

Les adénocarcinomes bien différenciés, comme dans la littérature, sont majoritaire dans notre série, ils représentent 67,4 % (70% à 75% dans littérature) (38). Il en est de même pour les adénocarcinomes moyennement et peu différenciés, dont les proportions sont voisines de celles de la littérature. Elles sont respectivement : 26,3% et 5,6% contre 10% et 5% dans la littérature (39). L'engainement péri nerveux n'était présent que chez 10 % versus 58% dans la série d'Arfaoui (40) probablement expliqué par la fréquence des formes avancées et des adénocarcinomes mucineux. L'invasion vasculaire était retrouvée dans 16,3%des cas dans notre série versus 40% dans celle d'Arfaoui et al (40).

Depuis plus de 20 ans, des progrès considérables ont été faits dans la compréhension des altérations génétiques des cancers colorectaux (26) et selon le contexte de survenue du cancer, deux aspects de la génétique doivent être distingués:

- Les altérations acquises aux tours de la cancérologie sporadique.
- La reconnaissance d'une maladie héréditaire prédisposant au cancer (PAF et HNPCC) (26)

De ce fait le cancer colorectal actuellement est considéré comme une maladie génétique mais qui n'est pas toujours héréditaire.

Dans un petit groupe de tumeurs (hereditary non polyposis colorectal cancer : l'HNPCC et 15 % des cancers sporadiques), sans instabilité chromosomique dans la majorité des cas, il est observé une instabilité au niveau des loci de type microsatellites (41–42). Les microsatellites sont des séquences répétées mono- à tétranucléotiques largement répandues dans le génome, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication (43,44). Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées

grâce au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR). Ce système de réparation reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN grâce aux protéines MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, MLH3, PMS1 et PMS2. L'instabilité des microsatellites (MSI ou MIN, pour « microsatellite instability ») est due à l'inactivation d'un des gènes impliqués dans le système de réparation de ces mésappariements (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6) (45). Le syndrome HNPCC est dû à une mutation germinale dans l'un de ces gènes (essentiellement hMSH2 ou hMLH1, plus rarement hMSH6). Les tumeurs sporadiques avec instabilité des microsatellites sont pour la majorité d'entre elles dues à une inactivation somatique des deux allèles du gène hMLH1 via une hyperméthylation de l'îlot CpG de la région promotrice de ce gène (46). L'inactivation biallélique d'un des gènes de réparation des mésappariements dans le syndrome HNPCC et dans les tumeurs sporadiques conduit à une accumulation de mutations délétères.

L'instabilité de type microsatellite est un événement très précoce dans la carcinogenèse colorectale puisqu'elle est observée dans les polypes adénomateux des patients HNPCC et dans 30 % des polypes festonnés associés à une tumeur sporadique avec instabilité des microsatellites (44–46). Quinze pourcent des cancers colorectaux sporadiques présentent une instabilité microsatellitaire. Dans notre étude cette instabilité a été recherchée par immunohistochimie chez 230 malades et 24 d'entre eux avaient une extinction de l'expression des protéines MMR ce qui correspond à 10,4 % de l'ensemble des malades, la recherche de l'instabilité par PCR a été faite chez 7 patients ayant eu un statut MSI probable sur l'immunohistochimie. Notre résultat concorde avec les données de la littérature où on trouve 10–15% des CCR présentant un statut MSI.

Durant notre étude nous nous sommes intéressés à comparer le groupe de malades avec statut MSI probable par rapport au groupe MSS et nous avons constaté que le groupe des malades avec un statut MSI sont caractérisés et de façon significative par une localisation colique droite prédominante, une prédominance du sexe masculin, une taille tumorale plus importante, une association relativement fréquente d'un CCR synchrone et une association rare avec les adénomes, avec moins de métastases ganglionnaires et viscérales ce qui est habituel pour ce groupe de malades avec statut MSI (47) qu'ils ont par ailleurs un meilleur pronostic et une meilleure survie à stade égal (46–48).

En outre, d'autres différences non significatives ont été observées entre ces deux groupes concernant d'autres paramètres. En effet, le phénotype MSI probable est plus fréquent dans les types histologiques peu différenciées et chez les patients d'âge plus jeunes. Ils sont associés à une survie sans maladie plus prolongée. Ceci peut être expliqué par l'instabilité génétique de la tumeur, la rendant plus vulnérable à l'apoptose.

Dans cette étude, nous n'avons trouvé aucun cas de CCR avec, à la fois, une perte de l'expression des protéines MMR et de la mutation BRAF. Ce résultat confirme celui d'une autre étude antérieure réalisée aussi dans notre CHU. Sur 62 échantillons provenant de patients atteints d'adénocarcinomes colorectaux sporadiques recrutés au laboratoire de pathologie du CHU Hassan II de Fès, seulement 1,6% présente une mutation V600E du gène BRAF, ce qui est largement inférieure aux données de la littérature occidentale (10–15%) (49). Dans une autre étude réalisée dans notre pays, plus précisément à Casablanca, étudiant la fréquence des mutations KRAS et BRAF chez 92 patients atteints d'un cancer colorectal diagnostiqué à un stade avancé. La mutation BRAF ne dépassait pas 5,43% de l'ensemble de l'échantillon, avec une

fréquence de mutation KRAS estimée à 23,91% (50), dans notre série la mutation du gène KRAS a été retrouvée chez 29 % des cas et la recherche de la mutation du gène BRAF chez 153 malades n'a retrouvé aucune mutation au niveau du V600E.

En Tunisie, un pays dont la population est similaire à la nôtre, une étude incluant 51 patients atteints de CCR, a trouvé aussi une fréquence plus élevée des sujets jeunes (49%) et des localisations rectales (41,2%). Sur le plan moléculaire, un seul patient avec une mutation somatique du gène BRAF est noté. Sa tumeur avait un statut MSS. Une analyse plus poussée de l'état de méthylation du promoteur du gène MLH1 a été réalisée chez quatre patients présentant un phénotype MSI-H avec perte de l'expression de la protéine MLH1, n'a pas détecté de méthylation aberrante écartant ainsi l'hypothèse de cancers sporadiques dus à l'inactivation épigénétique du gène MLH1 (51)

Dans un autre pays africain (Ghana), où l'incidence de ce cancer est aussi faible, et la fréquence de l'atteinte des sujets jeunes et des localisations rectales sont aussi élevées (40% et 50% respectivement), le pourcentage de l'instabilité microsatellitaire, sur un échantillon de 90 patients, était légèrement élevé par rapport à la littérature (20%), confirmée par PCR. Cependant aucun cas de mutation BRAF n'a été détectée (52).

Cette fréquence basse de mutation BRAF dans notre population, et dans les populations dont les données épidémiologiques sont similaires aux nôtres, délimite sa recherche systématique avant d'instaurer un traitement anti-EGFR, et écarte la fréquence de méthylation du promoteur du gène MLH1 chez les patients présentant une perte de l'expression des protéines MMR. Il est possible que ces tumeurs MSI-H sans mutations du gène BRAF dans notre étude soient des cas présentant un syndrome de Lynch. Cette hypothèse est soutenue par l'âge jeune de nos patients et

par l'association significative de la perte de l'expression des protéines MMR et l'antécédent personnel ou familial d'un cancer appartenant au spectre HNPCC.

L'âge est un facteur de risque important dans le développement du cancer colorectal (53). La cause de la méthylation aberrante liée à l'âge n'est pas encore connue, mais on pense qu'elle liée à la sénescence. Environ la moitié des gènes qui montrent une méthylation liées à l'âge sont impliqués dans la pathogenèse du cancer du côlon, ce qui suggère le rôle de ces gènes dans l'augmentation de la susceptibilité au cancer qui est liée au vieillissement (54)

Notre population est relativement jeune par rapport aux pays développés. Par exemple, en 2010, le taux de sujets âgés de plus de 60 ans était de 8,4% au Maroc (55), contre 20,9% en France (56). En outre, en 2012, l'espérance de vie à la naissance au Maroc était de 70,64 ans, contre 82, 57 ans en France. La relative faible espérance de vie dans notre contexte pourrait expliquer la rareté de la voie d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 (57). Cette jeunesse de notre population pourrait également expliquer la forte proportion de jeunes patients de moins de 50 ans. Contrairement au cancer du côlon, le cancer du rectum ne présente pas de mutation du gène BRAF. Gaedcke et ses collègues n'ont détecté aucune mutation V600E chez 94 patients atteints de cancer du rectum. Cette mutation ne semble jouer aucun rôle dans la pathogenèse de cancer dans cette localisation (58). Nous avons trouvé que 49% de CRC sont situés dans le rectum, ce qui est très élevé par rapport à ce qui est observé en Europe, où il varie entre 20 et 35%. La rareté de la voie d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et de la mutation du gène BRAF pourrait expliquer la fréquence relativement élevée de cette localisation dans notre contexte, grâce à une réduction du nombre de patients atteints de localisation droite. Cela contribuerait également en partie à une diminution globale du taux d'incidence de ce cancer dans

notre contexte et donc expliquer son incidence relativement faible par rapport à la littérature occidentale.

8. Facteurs pronostiques :

L'identification des facteurs de risque qui conditionnent la survie à long terme des cancers colorectaux revêt une importance capitale. Car elle permet au clinicien de sélectionner les patients pour un traitement donné et leur adapter un protocole de surveillance.

Dans notre série, le suivi a été assuré pour 182 patients diagnostiqués aux différents stades de la maladie, ayant tous reçu un traitement chirurgical curatif portant sur la tumeur initiale et sur les localisations métastatiques en cas d'existence, associé ou non à un traitement adjuvant. La plupart des patients sont perdus de vue ou suivis dans un autre établissement. Les patients dont la durée du suivi est inférieure à 6 mois sont exclus. Les récurrences locales sont observées chez 27 patients, alors que les métastases sont survenues chez 63 patients, touchant essentiellement le foie et le poumon. La moyenne de survie sans maladie était de 28,43 mois, significativement corrélée au stade TNM, à l'extension locorégionale et à la présence ou non de perforation. D'autres paramètres semblent augmenter la survie sans maladie mais sans signification statistique. En revanche, la survie est plus prolongée en cas d'une tumeur bien ou moyennement différenciée, en cas d'une composante mucineuse < 50%, en cas d'absence d'invasion vasculaire et/ou périnerveuse, en cas de limites chirurgicales saines, en cas de perte de l'expression des protéines MMR et en cas de l'absence de mutation KRAS, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

En comparant la moyenne de survie dans notre série par rapport à la littérature on constate qu'elle reste moins importante, dans la série de Hamdi et al (13) elle est de 39,8 mois et dans une étude tunisienne consacrée à la survie en fonction des

facteurs pronostiques qui influencent la survie dans les cancers colorectaux, qui a inclus 150 patients entre 1990 et 2002, N. Arfa et al (59) ont trouvé que la survie globale à 5 ans des cancers colorectaux est de 26,3%. Dans les pays développés, la survie des patients présentant un cancer colorectal est beaucoup plus importante. Aux États-Unis, selon les données des registres SEER (60), la survie à 5 ans a progressé entre 1975 et 2002 passants de 50,2% à 65,4% chez l'homme et de 52,3% à 66,3% chez la femme. En France, le taux de survie relatif à 5 ans est 56% chez les hommes et 58% chez les femmes pour l'année 2005 (61). On explique cette différence de survie entre les pays développés et les pays en voie de développement par un diagnostic plus précoce du cancer colorectal, et par les progrès de la chirurgie et par un meilleur accès aux protocoles de chimiothérapie les plus performants dans les pays développés (13).

Conclusion

Le cancer colorectal est une affection grave, représente un problème majeur de santé publique, est une pathologie fréquente et dont la mortalité reste élevée malgré les progrès de dépistage et thérapeutiques dans ce domaine. Ce cancer, très souvent précédé par une tumeur bénigne dont l'exérèse permet d'éviter la transformation cancéreuse, son pronostic demeure sombre avec un taux de survie à 5 ans, tous stades confondus ne dépassant pas les 50% dans les pays occidentaux.

A travers notre étude qui comporte 595 cas de cancer colorectal de la période allant du 1^{er} Janvier 2010 au 31 décembre 2016, on constate que le cancer colorectal touche dans notre population les sujets plus jeunes (53.05 ans) avec une prédominance des localisations rectales (48,9%). Les sujets jeunes de moins de 50 ans représentent 37,8%. Ils sont caractérisés par une fréquence plus élevée des localisations coliques droites, des types histologiques peu différenciés, de l'extension péritonéale et d'un stade pT plus avancé. A l'immunohistochimie, l'extinction de l'expression d'une ou de plusieurs protéines MMR est retrouvée dans 10,4 % des cas.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces afin d'améliorer le pronostic du CCR.

Références bibliographiques

1. Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Dépistage organisé du cancer colorectal en France ; 13 janvier 2009 / numéro 2-3
2. Registre des cancers de rabat : incidence des cancers 2005
3. Registre des cancers de la région du grand Casablanca: édition 2012
4. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. National Cancer Institute.
5. Belot A et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005
6. Cancer incidence in Canada 2003-2004. Second edition
7. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, eds (2007), IARC Scientific Publications N°160.
8. Registre du cancer d'Oran (Algérie). 13ème rapport Mars 2006 Résultats 1996 - 2004.
9. Registre des cancers Nord-Tunisie: 1999 - 2003.
10. Mémoire de fin d'étude: mise en place du registre hospitalier des cancers - chu Hassan II Fès-années 2004-2012
11. BoutronRuault MC, LaurantPuig P « Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal »Traité de gastro-entérologie. Deuxième édition Flammarion. 2005 : 538 - 550.
12. J Viguier, P Bourlier, D Karsenti, L de calan, E Danquechin Dorval. Cancer du côlon. Encyclopédie médico-chirurgicale, Gastro-entérologie ,9-068-6-10, 2003,18p.

13. Hamdi et al : Thèse pour obtention de doctorat en médecine : les cancers colorectaux dans les wilayas de Batna étude épidémiologique clinique et thérapeutique à propos de 144 cas, (2001–2005)
14. M.A. Tazi, N. Benjaafar, A. Er-raki. Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat année 2005. Edition 2009
15. G. Gatta, R. Capocaccia, M. Sant, C. M. Bell, J. W. Coebergh, Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. Gut 47 (4):533–538, 2000.
16. E. Mitry, A. M. Bouvier, J. Esteve, and J. Faivre. Improvement in colorectal cancer survival: A population-based study. Eur.J.Cancer 41 (15):2297–2303, 2005.
17. Li Hsu, Jihyoun Jeon: A Model to Determine Colorectal Cancer Risk Using Common Genetic Susceptibility Loci: YGAST 59608 (10 February 2015).
18. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY « Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults » Am Surg 2003 ; 69 (10) : 866 – 72.
19. Steele GD « The national cancer data base report on colo-rectal cancer » Cancer 1994;74: 1979– 89
20. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E « Colorectal cancer in young patients : characteristics and outcome » Tohoku j Exp Med 2003 ; 199 (2) : 85–93
21. AbouZied AA, Khafagy W, Marzouk DM, Alaa A, Mostapha I, Ela MA « Colorectal cancer in Egypt » Dis Colon Rectum 2002 ; 45 (9) : 1255 – 60.
22. Philippe Rougier « Cancers du côlon et du rectum : Mieux les dépister et mieux les traités » La Revue du Praticien 2004 ; 54 : 133 – 142.

23. Abid I, Ali Benamara F, Bouaza A, Lachouri A « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas » Santé Maghreb. Com
24. HAS : Dépistage et prévention du cancer colorectal :Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Juin 2013
25. Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du côlon » EncyclmédChir, Gastro-entérologie, 9-068-A-10, 2003 18 p
26. RJ Salmon et le groupe N calon>> de l'institut Curie : Apports de la génétique en gastro entérologie. Les progrès en génétique ont-ils changé la prise en charge thérapeutique des cancers colorectaux ? 1998; 123: 304-8
27. Karim Bougatef, Ahmed Krichene, Raja Marrakchi, Nadia Kourda, Yannick Blondeau.Do we know all there is to know about Familial Adenomatous Polyposis? Gastroentérologie Clinique et Biologique, Volume 31, Issue 12, Décembre 2007, Pages 1062-1066
28. Mémoire de fin d'étude : Etude cilinico-épidemiologique du cancer colorectal au CHU de Tlemcen présenté par O. Dendane et al (année universitaire 2013-2014)
29. TebraMerad S, Harrabi I, Beljouza S, Chaouache k, Bouaouina N « Le cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : à propos de 165 cas ». Annales de Chirurgie 2006. ; Volume 131 : 104 - 111.
30. Boutaalla J. Etude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de cancer colorectal colliges au service de chirurgie C Ibn Sina .Thèse Rabat 2005 ; N 296
31. DIALLO OWONO (F.K.) et al : Aspects épidémiologiques et diagnostiques des cancers colorectaux à Libreville (Gabon) MEDECINE TROPICALE, vol. 71, n° 6, 2011, pages 605-607, 17 réf., ISSN 0025-682X, FRA

32. S. Lecleire, P. Déchelotte Nutrition du patient cancéreux : la pratique clinique Cahiers de Nutrition et de Diététique, Volume 39, Issue 4, August 2004, Pages 247–252
33. Ben Sahra I.; Le Marchand Brustel Y; Tanti J.–F. ; Bost F. ; Obésité et cancers ducôlon et de la prostate : implication des adipokines = Obesity and colon and prostate cancer: role of adipokines. Obésité2008, vol. 3, no2, pp. 72–77.
34. GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008, <http://globocan.iarc.fr/>
35. Fabre E, Spano J P, Altan D. Le cancer du côlon: mise au point. Bulletin du cancer 2000 ; 87 : 5–20
36. Benchimol D, RahiliA. Tumeurs du colon et du rectum. Rev Prat, 2002 ; 52,10 1105–1114
37. Bouyry M, Rambaud J-C « Tumeurs intestinales » Traité de Médecine, 4ème édition Flammarion Médecine-Science 2004. Chapitre 375 : 1439 –1443
38. Barth X, Leclercq T « Cancer du côlon » La Revue du Praticien 1997 ; 47 : 1575– 1581
39. Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du côlon » EncyclmédChir, Gastro-entérologie, 9–068–A–10, 2003 18 p.
40. Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari. Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques de l'adénocarcinome colorectal mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients) LatunisieMedicale – 2010 ; Vol 88 (n°01) : 12 – 17
41. M. Karoui, C. Tresallet, A. Brouquet, H. Radvanyi , C. Penna Carcinogènèse Colorectale. J Chir 2007,144, N°2 –2007.

42. Pierre Laurent-Puig , Bruno Landi , Astrid Lièvre . Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellitaire des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:657–658
43. Lipkin SM, Rozek LS, Rennert G, et al. The MLH1 D132H variant is associated with susceptibility to sporadic colorectal cancer. *Nat Genet* 2004;36:694–699.
44. C Chapusot, L Martin, N Mungra, D Rageot, F Piard, AM Benhamiche, J Faivre
Détermination du phénotype MSI (rer) dans les carcinomes colorectaux : relation entre l'expression des protéines hMLH1 et hMSH2 et les caractéristiques anatomo-cliniques. A propos de 273 cas. Abstract snfge2001
45. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:792362
46. Zaanani A, Meunier K, Sangar F, Fléjou JF, Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr).* 2011 Apr 12.
47. Kloor M, Staffa L, Ahadova A, von Knebel Doeberitz M. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Sep 19.
48. Cecilia Guastadisegni, Mauro Colafranceschi, Laura Ottini, Eugenia Dogliotti. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy:
A meta-analysis of colorectal cancer survival data .*European Journal of Cancer*, Volume 46, Issue 15, October 2010, Pages 2788–2798
49. B. Bennani, S. Gilles, F. Fina, I. Nanni, A. Ibrahimi, A. Amarti Riffi, L'Houcine Ouafik and Al., Mutation analysis of BRAF exon 15 and

KRAS codons 12 and 13 in Moroccan patients with colorectal cancer; *Int J Biol Markers* 2010; 25(4): 179 – 184

50. N. Marchoudi, H. Amrani, F.Jouali, J. Fekkak, H. Rhaissi. Distribution of KRAS and BRAF mutations in Moroccan patients with advanced colorectal cancer, *PathologieBiologie* 2013; 61:273–276.
51. S. Aissi, MP. Buisine, F. Zerimech, N.Kourda, A. Moussa, M. Manai, N. Porchet, Somatic molecular changes and histo–pathological features of colorectal cancer in Tunisia, *World J Gastroenterol* 2013; 19(32): 5286–5294.
52. L. Raskin, J.Dakubo, N. Palaski, JK. Greenson, SB. Gruber. Distinct molecular feautres of colorectal cancer in Ghana. *Cancer Epidemiology* 2013; 37: 556–561.
53. Ahuja N, Issa JP. Aging, methylation and cancer. *Histology and Histopathology*. 2000; 15:835–842
54. Wilson VL, Jones PA. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983;220:1055–1057.
55. Les indicateurs sociaux du Maroc 2010. Le Haut–Commissariat au Plan du Maroc.
56. Institut national français de la statistique et des études économiques
57. Statistiques sanitaires mondiales 2013, l'Organisation mondiale de la Santé
58. Gaedcke J, Grade M, Jung K, et al. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *RadiotherOncol* 2010;94:76–81
59. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, Mestiri H, Khalfallah MT, Mazabi SR « Survie et facteurs pronostiques des

adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni et multifactorielle de 150 cas » Annales de chirurgie 2006 ; 131 : 104 -111.

60. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Public Use, CD-ROM (1973 – 1997), National Cancer statistics Branch, released April 2000, based on the August 1999 submission
61. Bouvier AM « Dépistage organisé du cancer colorectal en France » Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) 2009 ; Institut de veille sanitaire ; N° 23

Annexes

Annexe 1 :



CRF des patients atteints de cancers colorectaux

ETUDE COLORECFEZ

FICHE D'EXPLOITATION N° ..

Identité :

Nom et prénom :.....

Date de naissance :..... Age :

Lieu de naissance... ..

IP

Sexe : M /F

Origine :

Milieu : Urbain ☐ Rural ☐

Date de la consultation :.....

Adresse complète :... .

Fès.....

.....

Numéros de téléphones : GSM :

Fix :

	Mère	Père
Nom et prénom		
Date et Lieu de naissance		
Origine		

ATCD Pathologiques

ANTECEDENTS :

	ATCD personnels	ATCD Familiaux
Polypes		
Cancer colorectal si oui age du diagnostic		
Autres cancers : si oui préciser		
Colite inflammatoire		

INDICATIONS A LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE :

1. *Oui*

2. *Non*

Si OUI , indications :

- ☐ *Cancers colorectal moins de 45 ans*
- ☐ *Cancers colorectaux synchrones*
- ☐ *Polypes 5 sans polypose retenue*
- ☐ *Polypose vraie*
- ☐ *Consanguinité*
- ☐ *Cancer colorectal familial*
- ☐ *Aggrégation familiale de cancers*
- ☐ *Phénotype MSI-H*
- ☐ *autres*

COMORBIDITES :

- ☐ *diabète*
- ☐ *HTA*
- ☐ *Cardiopathies*
- ☐ *Pathologies pulmonaires*
- ☐ *Autres :*

Données cliniques

Circonstances diagnostiques :

- ☐ *Altération de l'état général.*
- ☐ *Douleurs abdominales.*
- ☐ *Diarrhée*
- ☐ *Constipation*
- ☐ *Syndrome anémique ou anémie ferriprive*
- ☐ *Masse abdominale.*
- ☐ *Rectorragies.*
- ☐ *Occlusion intestinale aiguë.*
- ☐ *Perforation.*
- ☐ *Abcès péricolique.*
- ☐ *Syndrome rectal.*
- ☐ *Autres :*

Date d'apparition des premiers symptômes : 15/02/11

EXAMEN CLINIQUE :

Paramètres vitaux *OMS : 1*

- ☐ *Poids : 81 Taille : 1.75 cm IMC :*
- ☐ *TA= 11/7mmHg*
- ☐ *Examen clinique*
 - a. normal*
 - b. anormal*
- ☐ *si anormal :*
 - ☐ *AEG*
 - ☐ *AMG de Kg*
 - ☐ *Masse abdominale*
 - ☐ *Ascite.*

- ☐ *Hépatomégalie.*
- ☐ *ADP périphériques : Ganglion de Troisier*
- ☐ *Syndrome occlusif*
- ☐ *TR : données à remplir conjointement avec le chirurgien*

a. Lésion tumorale du rectum :

- *Siège : Haut Moyen Bas*
- *Antérieure postérieure*
- *Circonférentielle oui non*
- *Distance par rapport à la MA : cm*
- *Fixée : oui non*
- *Cloison rectovaginale infiltrée oui non*
- *Sphincter continent oui non*

b. Nodule de carcinose.

BIOLOGIE :

NFS : *Hb*= *Pq*= *GB*=

Ionogramme sanguin : *Na+* *K+* :

Urée = *créatinine*=

Calcémie = , *glycémie*=

TP= , *TCA*= , *ALAT* , *ASAT* *bilT*= *bil conjuguée*=

PAL= *GGT*=

Bilan nutritionnel : *protidémie*= *albuminémie*=

Marqueurs tumoraux=

ACE= *ng/ml* *CA19-9*= *ui/ml*

ENDOSCOPIE

DATE :

RECTOSCOPIE N°.....

COLOSCOPIE N°.....

SIEGE :

☐ *Caeco-ascendant.*

☐ *Côlon transverse*

☐ *Côlon descendant*

☐ *Sigmoïde*

☐ *Charnière RS*

☐ *Rectum : Haut rectum* ☐ *Moyen Rectum* ☐ *Bas Rectum* ☐

☐ *Multiples (Cancers synchrones) :* *Oui* ☐ *Non* ☐

Si oui, préciser :

☐ *Polypes associés :* *Oui* ☐ *Non* ☐

Si oui, préciser :

Nombre :

Siège :

ASPECT MACROSCOPIQUE :

☐ *Végétant*

☐ *Ulcéro-Bourgeonnant*

☐ *Infiltrant.*

☐ *Lésion plane*

☐ *Sténosant :* *Oui* ☐ *Non* ☐

Si oui : Sténose franchissable ☐ *Sténose infranchissable* ☐

ETENDUE : *cm,* ☐ *Non précisée*

CIRCONFERENCE :

☐ *Circonférentiel*

☐ *Hémi-circonférentiel*

☐ *1/3 de la circonférence*

☐ *1/4 de la circonférence*

☐ *Non précisée*

CHROMOENDOSCOPIE : *Oui* ☐ *Non* ☐

Si oui, Résultats :

Autres endoscopies complémentaires : *date :* *examen n° :*

Résultat :

Imagerie

□ **MOYENS D'IMAGERIE**

- RT + Echographie abdominale 1
- TAP(AP) 2 le : N°:
- IRM rectale : 3 le N° :
- echoendoscopie rectale : 4
- Autres :coloscanner à l'eau 5, C. virtuelle 6,, PET scan 7 :

□ **DIAGNOSTIC POSITIF ET INITIAL :**

- Polype 1
- Masse tumorale :2
- Taille
- Description :ulcéro bourgeonnant (1) infiltrant (2) sténosant (3)
- Siège : CD 1 CT 2 CG 3 SIG 4 Rectum 5
- Nombre (localisation synchrone) :
- Complication : perforation1 surinfection 2 saignement 3 occlusion 4

□ **BILAN PRETHERAPEUTIQUE : STAGING :**

- Extension à la paroi 1
- Extension à la graisse2
- Engorgement des vaisseaux3
- Extension aux organes de voisinages4

- *Complication5 : perforation1 surinfection2saignement3 occlusion4*
- *Adénomégalies 6 : locorégionales1 à distance2*
- *Carcinose péritonéale7 : ascite1 nodules2*
Epaississement3
- *Métastases à distance : siège, nombre, taille(définir lésions cibles)*
 - *Foie :*
 - *Poumon :*
 - *Os :*
 - *Autre :*

Si localisation anorectale (IRM pelvienne) :

** marge latérale:*

** distance par rapport aux sphincters :*

**extension locorégionale*

CLASSIFICATION TNM (rd)

Autres :

.....

□ ***SUIVI DES PATIENTS TRAITES :***

- *chimio (Rdttt) néoadjuvante : Down staging (TAP/IRM si anorectal)*
- *Bilan préchimio adjuvante :*

TAP BASELINE : le N°

RESULTATS :

Réponse (RECIST) : définir le NADIR

Réponse1 : Répon

se2 :

.....

.....

.....

.....

▪ *RESULTATS à long terme :*

○ *Guérison*

○ *Récidive*

○ *rechute*

Données anatomopathologiques

BIOPSIES

Référence Anapath :

Nombre : Taille :mm Fixateur : formol

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸

Type histologique : adénocarcinome¹, adénocarcinome mucineux², carcinome à cellules indépendantes³, carcinome adénoquameux⁴, carcinome médullaire⁵, carcinome indifférencié⁶.

Degré de différenciation : bien¹ / moyen ² / peu³/ indifférencié⁴

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone², adénome³, adénomatose⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, sdpeutz jehgers⁹, MICI¹⁰, ulcération(s)¹¹, autres¹²

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸, multiples⁹.

PIECE CHIRURGICALE

Référence Anapath :

Référence du prélèvement tumoral frais :

Macroscopie :

Type de résection : Dimensions : L :cm

Aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnante¹, Ulcéro-bourgeonnante² infiltrante³,
ulcéro-infiltrante⁴, ulcérée⁵, pédiculée⁶

Taille tumorale : cm Circonférence : $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{3}{4}$ 4/4

Limite radiaire (clearance):mm

Limite périphérique :mm

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoides⁴, Charnière
Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸

Limites longitudinales : proximale :cm, distale :cm.

Perforation : oui¹ / non²

Obstruction : oui¹ / non²

Dilatation proximale : oui¹ / non²

Etat de la muqueuse à distance : saine¹, congestive², hémorragique³, ulcérée⁴, polype⁵,
polypose ⁶

Extension aux structures adjacentes : oui¹/non² (si oui laquelle ?) :

Nombre de ganglions lymphatiques prélevés :

Histologie :

Type histologique : adénocarcinome¹, adénocarcinome mucineux², carcinome à cellules
indépendantes³, carcinome adénosquameux⁴, carcinome médullaire⁵, carcinome
indifférencié⁶.

Degré de différenciation : bien¹ / moyen ² / peu³/ indifférencié⁴

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non² (si oui quel est son% :.....%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Présence d'**emboles vasculaires** : oui¹/non².

Présence d'**engainements péri nerveux** : oui¹ /non²

Etat des limites chirurgicales : Proximale : saine¹/tumorale²,

Distale : saine¹/ tumorale².

Niveau d'invasion : muqueuse¹ / sous muqueuse² / musculuse³ / sous séreuse⁴ / péritoine⁵/ structures adjacentes⁶.

Nombre de **ganglions métastatiques** :..... sur.....ganglions

Présence d'**effraction capsulaire** : oui¹/non², nombre de ganglions avec effraction capsulaire.....

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone², adénome³, adénomatoze⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, sdpeutz jeghers⁹, MICI¹⁰, ulcération(s)¹¹, autres¹²

En cas de polype ou de tumeur le Siège est:Coeco–ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoide⁴, Charnière Recto–sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸, multiples⁹.

Présence d'une localisation péritonéale : oui¹, non²

En cas de traitement néo–adjuvant : **Réponse thérapeutique** : Dvorak ^{1, 2, 3, 4}

IMMUNOHISTOCHIMIE :

IMMUNOHISTOCHIMIE :

MLH1 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

MSH2 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

MSH6 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

PMS2 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

Ki67 : (% des cellules marquées).

P53 : (% des cellules marquées.....Intensité : 0 / ¹ / ² / ³)

Liquide d'ascite ou de lavage

Nature du liquide : ascite¹, lavage péritonéal²

Quantité :ml

Aspect : clair¹, jaune citrin², hémorragique³, gélatineux⁴, purulent⁵

Résultat: absence de cellules suspectes¹, présence de cellules
carcinomateuses², présence de cellules suspectes³

Classifications cliniques et pathologiques

cT N M..... stade I..... II..... III..... IV.....

Sites métastatiques si M+:.....

(y) pTN....M....

Sites métastatiques si M+

Compte rendu de la RCP

Date de la RCP :

---/---/---

Nom du médecin qui présente le dossier :

.....

Motif de la RCP :

Avis diagnostic ☐

Décision de traitement ☐

Suivi (ajustement thérapeutique) ☐

☐ Surveillance (après traitement)

Autres ☐

Statut thérapeutique de la maladie :

Non traitée antérieurement ☐

En cours de traitement ☐

Déjà traitée ☐

Chirurgie ☐

Chimiothérapie ☐

Radiothérapie ☐

RCC ☐

Rechute

Oui ☐

non ☐

Siège de la tumeur primitive

Colon ☐

Bas rectum ☐

Moyen rectum ☐

Haut rectum ☐

Proposition de prise en charge :

Type de proposition faite à la fin de la RCP :

Examens complémentaires à visée diagnostique ☐

Mise en traitement ☐

Surveillance ☐

Décision reportée ☐

Abstention thérapeutique ☐

Recours à une RCP étrangère ☐

Type de traitement proposé

Application référentiel ☐

Traitement hors référentiel ☐

Essai clinique ☐

Stratégie thérapeutique :

.....

CHIRURGIE DES CANCERS COLORECTAUX

FICHE D'EXPLOITATION DES COMPTES RENDUS OPERATOIRES

Items devant être renseignés dans le compte-rendu opératoire

Nom (_____) N°CCR (_____) IP
(_____)

AVANT L'OPERATION

Dates d'opérations : Stomie____ /____/____, Exérèse//____ /____/____, RC____ /____/____

Bloc (__) Central(0)/ des Urgences(1)

Type d'opération (__) Programmée(0) / Urgente : Occlusion(1), Perforation(2), Hémorragie(3), Infection(4)

Chirurgie en (__) temps 1_temps(1), 2_temps(2), 3_temps(3)

En Préop (____)(____) Rien(0), Chimio(1), Radiottt(2), Radio-Chimio(3), Stent(4)

PENDANT L'OPERATION

Operateurs :

(_____)

Anesthésistes :

(_____)

Exploration : oui(1), non(0)

- (☒)Epanchement Quantité (____)cc (☒)Cytologie péritonéale
 - Nature (____) Séreux(1) Hématique(2) Louche(3) Purulent(4) Fécaloïde(5) Bilieux(6) Lactescent(7)
- Tumeur :
 - Siège (____)Appendice(1), Caecum(2), C Ascendant(3), Angle D(4), Transverse(5), Angle G(6), C Descendant(7), Sigmoidé(8), Charnière RectoSig(9), Rectum péritonéal(10), Rectum sous-péritonéal(11), Très Bas Rectum-Anus(12)
 - (☒)Tumeur rectale fixe(____) en_Post(1), en_Ant(2), à_Dte(3), à_Gche(4)

- Distance MA-Tm (____)cm
- Taille : Longueur (____)cm Grands axes (_____/_____)cm
- Complication tumorale (____) Sans(0), Sténose(1), Hémorragie(2),
Perforation_libre(3), Perforation_colmatée(4), Perforation diastatique(5),
Fistule(6)_avec(_____), Abscès(7), Invagination(8)
- Infiltration (__)Tm Intraluminaire(1), Séreuse non atteinte(2), Séreuse dépassée(3)
- Envahissement
locorégional (Localisation/Extempo)(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/
___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ; (___/___) Péritoine_dougllassien(1),
Epiploon(2), Foie(3), Vésicule(5), Pédicule_hépatique(6), Rate(7), Pancréas(8), Estomac(9),
Duodénum(10), Grêle(11), Appendice(12), Colon(13), Rectum(14), Rein_D(15), Rein_G(16),
Uretère_D(17), Uretère_G(18), Vessie(19), Urètre(20), Prostate(21), Vésicule_séminale_D(22),
Vésicule_séminale_G(23), Vagin(24), Utérus(25), Annexes_D(26), Annexes_G(27),
Sphincter_Anal(28), Périnée(29), Paroi_Abdominale(30), Psoas_D(31), Psoas_G(32), Sacrum(33),
Mésentère(34), Mésosigmoïde(35), Gros_Vaisseaux(36), Diaphragme(37)Extempo: Positive(+),
Négative(-), Non_fait(nf)
- ()Carcinose péritonéale suspectée/ Confirmée à l'extempo()
- ()ADP (Localisation/Extempo)
(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;
(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) ;(___/___) Mésentériques_Sup(1)_Inf(2),
Cœliaques(3), Mésocoliques_D(4)_G(5), Mésorectales(6), Inguinales_D(7)_G(8),
Pelviennes_D(9)_G(10)Extempo : Positive(+), Négative(-), Non_fait(nf)
- Métastases ()Vue avec échographie

**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ENDOSCOPIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE
DES CANCERS COLORECTAUX AU CHU HASSAN II FES**

Siège FoieSegt1(1), FoieSegt2(2), FoieSegt3(3), FoieSegt4(4), FoieSegt5(5), FoieSegt6(6), FoieSegt7(7), FoieSegt8(8), Rate(9), SurrénaleD(10), SurrénaleG(11), ReinD(12), ReinG(13), OvairesD(14), OvaireG(15), Autres(16)										
Nombre										
Taille(mm)										

Exérèse(), Aller-retour() Cause(_____) *oui(1), non(0)*

- () A visée curative
- Type d'exérèse (_____) *Coloproctectomie_Totale(1), Colectomie_Totale(2),
Hémi-coléctomie_D(3), Colectomie_Transverse(4), Hémi-coléctomie_G_Totale(5), _ Sigmoidienne(6), _
Angulaire(7), Proctectomie_Totale(8), _Partielle(9), _Résection Antérieure(10), AAP(11)*
- **(oui) Exérèse élargie (___)(___)(___)(___)(___)** *Péritoine_Douglassien(1), Epiploon(2), Foie(3),
Vésicule(5), Pédicule_Hépatique(6), Rate(7), Pancréas(8), Estomac(9), Duodénum(10), Grêle(11),
Appendice(12), Colon(13), Rectum(14), Rein_D(15), Rein_G(16), Uretère_D(17), Uretère_G(18), Vessie(19),
Urètre(20), Prostate(21), Vésicule_séminale_D(22), Vésicule_séminale_G(23), Vagin(24), Utérus(25),
Annexes_D(26), Annexes_G(27), Sphincter_Anal(28), Périnée(29), Paroi_Abdominale(30), Psoas_D(31),
Psoas_G(32), Sacrum(33), Mésentère(34), Mésosigmoïde(35), Gros_Vaisseaux(36), Diaphragme(37)*
- **Heure d'envoi de la pièce au labo d'anapath : _____h _____min**
- **Résection selon le RR scoring R(____) R0 :** *Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie négative
et marge de résection négative ; R1 : Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie positive ou marge de
résection positive ; R2a : Nodules tumoraux < ou = 0,5cm ; R2b : Nodules tumoraux de 0,5 à 2cm ; R2c :
Nodules tumoraux > 2cm*
- () **Anastomoses digestives (___) :** *Reconstruction(1), By-pass palliatif(2)*
- **Gestes complémentaires**
 - () Jéjunostomie d'alimenta°
 - () Lymphadenectomie pelvienne latérale
 - () Péritonectomie pariétale (_____) *Complète(1), Localisée(2)*
 - () Résection de métastases
 - () Ligature de la veine porte Dte

- () Radiofréquence
- () Alcoolisation

APRES L'OPERATION

- Suivi à distance de l'exérèse

Consultations à () mois po	1	3	6	12	24	36	48	60
Poids (kg)								
TR : <i>RAS(0) - Non fait(1) - Sang(2) - Glaires(3) - Récidive(4) - Hypotonie(5)</i>								
Nbre de selles/24h								
Sd de resec° rectale= <i>Fréquence Augmentée(1) + Impériosité(2) +Fractionnement de selles(3) // RAS(0)</i>								

Récidive Loco-régionale								
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Mortalité	à J po		Cause	
-----------	--------	--	-------	--



Radiothérapie

Radiothérapie exclusive :

Dose total :

Fractionnement :

Date de début :

Fin de la radiothérapie :

Interruption de traitement :

Oui ☐

Non ☐

Si oui

Date :

Cause :

Toxicité ☐

Préciser :

Progression ☐

Autres ☐

Préciser :

Radio-chimiothérapie concomitante :

Dose totale :

Fractionnement :

Date de début :

Fin de la radiothérapie :

Type de chimiothérapie :

Nombre de cycles :

Interruption de traitement :

Oui ☐

Non ☐

Si oui

Date :.....

Cause :

Toxicité ☐

Préciser :.....

Progression ☐

Autres ☐

Préciser:.....



Chimiothérapie

Adjuvante ☐

néo-adjuvante ☐

pseudo-adjuvante ☐

Palliative ☐

Ligne de chimiothérapie : n°

Protocoles :

☐LV5FU 2

☐Fufol

☐Folfox4

☐Folfox6

☐Folfox+ bevacizumab

☐Folfox+ cetuximab

☐Folfiri

☐Folfiri+bevacizumab

☐Folfiri+ cetuximab

☐Xeloda

☐Xelox

☐Xeliri

☐Xelox+bevacizumab

☐Xelox+cetuximab

☐Irinotecan

☐Irinotecan+ cetuximab

☐Raltitrexed

☐Folfirinox

☐Autres :.....

Traitements concomitants :

Corticoïdes ☐

Sétron ☐

Aprépitant ☐

Métoclopramide ☐

Traitements antalgiques : ☐

Paracétamol ☐

AINS ☐

Paracétamol+codéine ☐

Tramadol ☐

Antispasmodiques ☐

Anxiolytiques ☐

Fentanyl transdermique ☐ morphine à LI

☐ Morphine LP ☐

Antidépresseurs tricycliques ☐

Antiépileptiques ☐

Autres :

.....

.....

.....

Les Cibles thérapeutiques :

Cliniques :

.....

.....

.....

.....

.....

Radiologiques :

.....

.....

.....

.....
.....
.....

Biologiques :.....
.....
.....
.....



Fiche de traitement par chimiothérapie

Protocole :

Doses :

.....

.....

CHIMIOThERAPIE		SC : __ , __ __ m ²
	CYCLE N °	CYCLE N °
Date		
Poids/ Indice de performance	__ __ __ Kg/ __	__ __ __ Kg/ __
TA/ T°/ SaO2	__ __ / __ __ cmHg/ __ __ °C / __ __	__ __ / __ __ cmHg/ __ __ °C / __ __
ECG		
Neutrophiles (/mm ³)	__ __ __ __ __	__ __ __ __ __
Plaquettes (10 ³ /mm ³)/ Hb (g/dl)	__ __ __ / __ __ , __	__ __ __ / __ __ , __
Créatinémie / Cl de créatinine		
Bilirubine		
Protéinurie de 24h		
ACE		
Autres		

**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ENDOSCOPIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE
DES CANCERS COLORECTAUX AU CHU HASSAN II FES**

Report (jours/raison)	_ _ _ /	_ _ _ /
CHIMIOThERAPIE (dose/m²)	CHIMIOThERAPIE (DOSE TOTALE PRESCRITE)	
	J _ _ _ _ _ _ _ _	J _ _ _ _ _ _ _ _
	J _ _ _ _ _ _ _ _	J _ _ _ _ _ _ _ _
	J _ _ _ _ _ _ _ _	J _ _ _ _ _ _ _ _
	J _ _ _ _ _ _ _ _	J _ _ _ _ _ _ _ _
	J _ _ _ _ _ _ _ _	J _ _ _ _ _ _ _ _
Adaptation de doses: Causes:		
Antiémétiques		
Signature du médecin		
Toxicité (Grade NCI-CTC)	Description Grade	Description Grade
Neutrophiles	_ _	_ _
Plaquettes	_ _	_ _
Hémoglobine	_ _	_ _
Nausées	_ _	_ _
Vomissements	_ _	_ _
Mucite	_ _	_ _
Diarrhée	_ _	_ _
Cutanée	_ _	_ _

**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ENDOSCOPIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET MOLECULAIRE
DES CANCERS COLORECTAUX AU CHU HASSAN II FES**

Neurologique	__	__
Alopécie	__	__
HTA	--	--
protéinurie		
Autres :	__	__
Hospitalisation (jours/cause)	__ __ /	__ __ /
Traitement concomitants	Transfusion __ FCH __ j	Transfusion __ FCH __ j

Fiche d'évaluation

Date :

Nombre de cycles :

Ligne de traitement N° :

Clinique :

OMS : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Poids :Kg Taille :cm SC :m²

Perte de poids ☐ Chiffré à :Kg (par rapport au poids à l'admission)

Stable ☐

Prise de poids ☐ Causes:.....

IMC:.....

Douleurs : EVA.....

Cibles cliniques :

Réponse radiologique (RECIST):

RR....% (par rapport à la baseline)

RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD ☐

Réponse biologique:

ACE:.....VS..... (baseline)

CA 19-9:.....VS..... (baseline)

Décision thérapeutique:

.....
.....

Arrêt prématuré de la chimiothérapie

Date:

Cause :

Toxicité ☐ type:.....

Progression ☐

Décès ☐

Autres:.....

En cas de Décès :

Date :.....

Causes

Cancer CCR ☐ toxicité ☐

TRAITEMENT PALLIATIF

1-Endoscopique : pose de prothèse colique oui non

Date de la pose de la prothèse :

Résultat :

2-traitement symptomatique oui non

3-chimiothérapie palliative :

Oui non

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE ET SOMATIQUE

CANCER COLORECTAL

I-Prélèvements :

ADN constitutionnel (génétiques constitutionnelles)

- Gène *APC* (Polypose familiale liée au gène APC)
- Gène *MYH* (Polypose associée à MYH (MAP))
- Gènes MMR (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)
- Autres genes

Prélèvement sanguine (2 tube EDTA de 5ml) fait le :

Reçu au laboratoire par : DNA thèque (référence banque) :.....

ADN tumoral (génétiques somatiques) :

- Recherche de l'instabilité microsatellitaire
- Recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* (Indication 'colon sporadiques ayant un statut MSI-H')
- Recherche de la mutation du *k-ras* (génotypage *k-ras*) sur tumeur primitive ou métastase

○ **Extraction d'ADN sur un fragment des tissus tumoraux/sains**

Type de tissu	N° Ana-path	Stockage
Tissu fixé dans le formol et inclus en paraffine ¹		
Tissu congelé ²		Tumorotheques (Réf. Banque) :
Tissu fixé dans le Bouin et inclus en paraffine ³		

○ **ADN tumoral**

ADN tumoral	DNAtèque (Réf. Banque)
Fragment «tissu tumoral»	
Fragment «tissu sain»	

II-RESULTATS DES EXPLORATIONS MOLECULAIRES SOMATIQUES

- ☐ **Instabilité des microsatellites**
 - Phénotype MSI-H (MSI-High) 1
 - Phénotype MSS (MicroSatelliteStability).2
- ☐ **Mutation V600E du gène *BRAF*** Oui : 1 Non : 2
- ☐ **Mutation du *k-ras*** Oui : 1 Non : 2

III-RESULTATS DES EXPLORATIONS MOLECULAIRES CONSTITUTIONNELLES

- ☐ **Gène *APC*** (Polypose familiale liée au gène APC) Oui : 1 Non : 2
- ☐ **Gène *MYH*** (Polypose associée à MYH (MAP)) Oui : 1 Non : 2
- ☐ **Gènes MMR :**
 - **MLH1** Oui : 1 Non : 2
 - **MSH2** Oui : 1 Non : 2
 - **MSH6** Oui : 1 Non : 2
 - **PMS2** Oui : 1 Non : 2
- ☐ **Autres gènes** Oui : 1 Non : 2

IV-CONSEILS DE PRISE EN CHARGE

☐ **Du propositus** Oui : 1 Non : 2

Pec Colorectal 1

Pec des autres organes 2

☐ **Des apparentés** Oui : 1 Non : 2

<i>Nom</i>	<i>Prénom</i>	<i>N°DG</i>	<i>IP</i>	<i>Conseil génétique et prise en charge</i>

Suivi et surveillance des patients

Annexe

PREFIXES :

- *cTNM: TNM clinique ou préthérapeutique*
-
- *pTNM: TNM anatomo-pathologique, le plus souvent post chirurgical*
- *rTNM: récidence tumorale sur le même site*
- *yTNM: TNM après traitement néo(adjuvant*

Plusieurs préfixes possibles ! (ex: ypTNM pour exérèse rectale après radio-chimio)