

ASSOCIATION TUNISIENNE DE CHIRURGIE

**LES ADENOCARCINOMES COLIQUES
(ETUDE MULTICENTRIQUE)**

**Rapport présenté au 41ème Congrès National de Chirurgie
5,6 et 7 mars 2020**

Coordinateur : Affes Nejmeddine

Remerciements...

La prise en charge des adénocarcinomes coliques dans ses différentes formes cliniques a connu une évolution thérapeutique ses dernières années qu'une évaluation de notre pratique nous a paru nécessaire. Je tiens à remercier le bureau de l'Association Tunisienne de Chirurgie pour m'avoir fait l'honneur de me confier l'élaboration d'un rapport sur l'adénocarcinome colique. Ce travail n'a été mené à terme qu'avec les efforts des différents chefs de service et de leur équipe qui ont mis à notre disposition leurs dossiers.

Pr Ben Safta Z. Service de chirurgie A. hôpital la Rabta Tunis.

Pr Mzali R. Service de chirurgie générale. Hôpital Habib Bourguiba Sfax.

Pr Ben moussa M. Service de chirurgie A. hôpital Charles Nicolle Tunis.

Pr Ben Ali A. Service de chirurgie. Hôpital Sahloul Sousse.

Pr Ben Mammar A. Service de chirurgie. Hôpital Habib Thameur Tunis.

Pr Khalfallah MT. Service de chirurgie. Hôpital Mongi Slim Tunis.

Pr Houissa H. Service de chirurgie. Hôpital Ariana.

Pr Touinsi H. Service de chirurgie. Hôpital Nabeul.

Pr Ben slima M. Service de chirurgie B. Hôpital la Rabta Tunis.

Pr Chouchéne A. Service de chirurgie. Hôpital des FSI Tunis.

Pr Bouchoucha S. Service de chirurgie. Hôpital Bizerte.

Pr Nourira R. Service de chirurgie. Hôpital Charles Nicolle Tunis.

Dr Feriani N. Service de chirurgie. Hôpital Zaghouan.

Pr Essoussi H. Service de chirurgie. Hôpital militaire Tunis.

Pr Boudokhan M. Service de chirurgie. Hôpital Mahdia.

Pr Zouari K. Service de chirurgie. Hôpital Monastir

Pr Zoghlami A. Centre de traumatologie Ben Arous

Pr Abdelkafi Service de chirurgie. Hôpital Kairouan.

Pr Sakri J. Service de chirurgie. Hôpital Farhat Hached Sousse.

Pr Rahal K. Service de chirurgie Institut Salah Azaiez Tunis

Dr Mejri A. Service de chirurgie. Hôpital Jendouba.

Je remercie vivement Pr Jdidi Trabelsi Jihen pour sa précieuse participation aux différentes étapes de l'élaboration de ce travail et pour sa large contribution à l'étude statistique de la série.

Nous tenons à remercier pour leur participation active :

Les docteurs : Kardoun N., Zouari A., Kechaou Ah.

SOMMAIRE

▪ Introduction	[1]
▪ Cancer du côlon : étude descriptive « Kardoun N. »	[2]
▪ Cancer du côlon : étude analytique de la série « Zouari A. »	[18]
▪ La prise en charge de l'adénocarcinome colique en tunisie : vers une amelioration des resultats ? « Masmoudi Ab. »	[60]
▪ L'évolution de l'incidence du cancer colique « Yahmadi. A »	[64]
▪ Les donnes épidémiologiques du cancer du côlon en Tunisie au vue de la littérature « Mejrill A. »	[68]
▪ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancer colique « Maghrebi H. »	[72]
▪ La prise en charge chirurgicale de l'ADK colique en occlusion « Karim Ayed »	[80]
▪ Traitement des métastases hépatiques synchrones « Jallali M »	[86]
▪ La préparation colique avant la chirurgie colique élective « Bokal Z. »	[98]
▪ Place de la laparoscopie dans le traitement du cancer du côlon localement avancé « Sghaier A. »	[109]
▪ ADK du colon transverse « Changuel A. »	[118]
▪ Adénocarcinome de l'angle colique gauche : quels gestes choisir ? « Ferjaoui W. »	[127]
▪ L'adénocarcinome de la charnière rectosigmoïdienne « Ben Bader M »	[130]
▪ Les cancers coliques synchrones : Particularités cliniques et thérapeutiques « farhat W. »	[137]
▪ Cancer colique et obésité « Bilel FEÏDI »	[142]
▪ L'excision totale du mésocolon droit « Hasnaoui A. »	[149]
▪ La réhabilitation améliorée après chirurgie colique: Principes et intérêts « Ghariani W »	[155]
▪ Les complications post opératoires précoces de la chirurgie colique « Ben Dhaou A »	[160]
▪ Les récides locoregionales de l'ADK du colon après chirurgie curative « Dhouioui K. »	[171]
▪ Facteurs pronostiques prédictifs de récidence après une résection curative d'un cancer du côlon « Mansouri H. »	[177]
▪ Facteurs histo-pronostiques de l'ADK colique « Ghannouchi M »	[185]
▪ La chimiothérapie adjuvante dans les cancers coliques stade II et III « Sghaier S. »	[192]
▪ Carcinose d'origine colorectale et chimio-hyperthermie intrapéritonéale «Maghrebi H. »	[199]
▪ ADK du colon droit versus ADK du colon gauche « Ghannouchi M. »	[211]
▪ Cancer du côlon chez le sujet jeune « Feriani.N »	[219]
▪ Dépistage des cancers colorectaux (CCR) « Farhat W. »	[223]
▪ Le polype colique dégénère : prise en charge et suivi. « Yahmadi. A »	[229]
▪ L'apport réel du dépistage des cancers du colon « Helmi S. »	[233]

INTRODUCTION

Le cancer colique se développe à partir de l'épithélium colique. Le plus souvent, ce cancer provient d'un polype adénomateux bénin, qui évolue lentement et finit par devenir cancéreux. Le cancer du côlon peut être découvert à un stade précoce grâce à un dépistage de ce polype. C'est un cancer fréquent aussi bien chez l'homme que chez la femme, et il représente avec celui du rectum la deuxième cause de décès par cancer tous sexes confondus.

La survie des personnes atteintes d'un cancer colorectal s'est améliorée au cours du temps. Plusieurs facteurs de risque modifiables ayant trait au mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme, sédentarité, surpoids et obésité, alimentation avec une consommation faible en fibres, excessive de viande rouge ou de viandes transformées) ont été identifiés et ces cancers sont donc en partie évitables.

L'incidence de l'adénocarcinome colique se trouve volontiers élevée dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement où le taux est relativement bas. Seulement, dans les dernières décennies, on enregistre dans ces pays une augmentation marquée du cancer colorectal, tel le cas de la Tunisie inhérent essentiellement à de nombreux facteurs cancérogènes.

Comment détecter les facteurs responsables de la croissance rapide de l'incidence du cancer du colon en Tunisie ? Plusieurs hypothèses peuvent être suggérées et devraient être explorées afin d'identifier les conditions associées à la croissance rapide de l'incidence de l'adénocarcinome colique.

Il y a 20 ans que Pr Mohamed Fodha a réalisé le rapport national de l'adénocarcinome colique suivi de deux rapports celui de la chirurgie des métastases hépatiques coordonné par Pr Hamed Mestiri et le rapport du cancer du côlon en occlusion coordonné par Pr Foued Frikha on a choisi alors de revoir l'évolution de l'incidence de ce cancer et de ses résultats thérapeutiques. La chirurgie colique laparoscopique est régulièrement pratiquée par de multiples équipes depuis plus de 10 ans avec de bon résultat. Pourtant l'indication de cette voie d'abord reste limitée dans nos centres experts.

Le pronostic dépend largement du stade au diagnostic. Les chances de guérison sont meilleures si le cancer est découvert à un stade précoce. Le dépistage permet d'augmenter les chances de guérison grâce à une détection et à une prise en charge de ce cancer à un stade précoce. Il permet également d'éviter certains cancers grâce à la détection de lésions précancéreuses.

CANCER DU COLON : ETUDE DESCRIPTIVE

Kardoun N., Kechaou Ah., Zouari A., Daoud R., Kechaou A., Mejdoub Y.,
Baklouti S., Hentati W., Trigui A., Abid B., Ben Amar M., Affes N., Mzali R.

Service de chirurgie générale CHU Habib Bourguiba Sfax

Jedidi J., Trigui M., Damak J.

Département de médecine préventive CHU Hédi Chaker Sfax

1. METHODOLOGIE :

L'association tunisienne de chirurgie (ATC) nous propose de mener une étude multicentrique rétrospective concernant les adénocarcinomes coliques tous stades confondus colligés de 20 centres hospitalo-universitaire de chirurgie digestive.

À travers cette étude nous allons dégager les caractéristiques épidémiologiques de cette entité clinique et déterminer les stratégies thérapeutiques afin de tirer des recommandations d'ordre pratique tout en se basant sur les résultats de nos patients ayant un ADK colique observés sur une période de 5 ans allant de janvier 2013 à décembre 2017.

1.1 CRITERES D'INCLUSIONS :

- Tous les patients ayant un ADK colique avec une confirmation histologique par un examen anatomopathologique sur biopsie endoscopique ou sur pièce opératoire
- Les cancers de la Charnière recto-sigmoïdienne ont été inclus dans cette étude.

1.2 CRITERES DE NON INCLUSIONS :

- Tumeur colique autre que l'ADK.
- Patients réadmis pour poursuite évolutive ou récurrence pendant la période d'étude et diagnostiqués avant cette période.

1.3 RECUEIL DES DONNEES :

Les informations sont puisées dans chacun des dossiers des patients concernés et sont transcrits sur une fiche préétablie en papier contenant 520 variables. Les mêmes items figurent dans une fiche SPSS. Les fiches en papier et numériques dument remplies sont communiquées et centralisées pour étude statistique.

2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA SERIE :

2.1 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES CENTRES DE RECRUTEMENT :

Durant la période d'étude on a pu recenser 1460 patients répartis selon les centres comme suit :

CENTRES	EFFECTIFS	POURCENTAGE
MONGI SLIM	98	6,7
CHARLES NICOLE B23	127	8,7
LA RABTA A	159	10,9
LA RABTA B	47	3,2
HABIB TAHMEUR	76	5,2
ARIANA	41	2,8
NABEUL	47	3,2
MAHDIA	15	1,0
BEN AROUS	36	2,5
FARHAT HACHED	107	7,3
SAHLOUL	139	9,5
SFAX	165	11,3
FSI LA MARSA	44	3,0
CHARLES NICOLE A 21	89	6,1
MILITAIRE	73	5,0
MONASTIR	99	6,8
BIZERTE	49	3,4
SALAH AZAIEZ	8	,5
JANDOUBA	34	2,3
ZAGHOUAN	7	,5
TOTAL	1460	100,0

Tableau 1 : distribution des malades selon les centres de recrutement

2.2 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES ANNEES D'ETUDE :

Au fil des années l'effectif des malades a évolué comme suit :

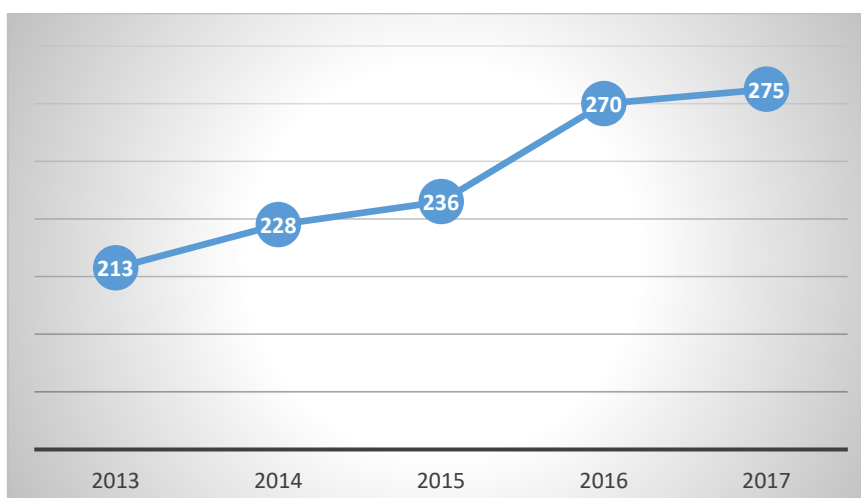


Figure 1 : répartition des malades selon les années d'étude

2.3 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LE SEXE :

Notre série était composée de 817 hommes et 643 femmes soit un sexe ratio de 1,27

2.4 AGE MOYEN :

L'âge moyen de nos patients était de 63 ans (écart type à 13,76).

La médiane d'âge était de 64 ans avec des extrêmes d'âge allant de 19 à 100 ans.

2.5 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LEURS HABITUDES :

HABITUDE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Tabagisme	414	28,4
Consommation d'alcool	125	8,6
Consommation excessive de viande rouge	188	12,9
Prise d'AINS	95	6,5

Tableau 2 : Distribution des malades selon leurs habitudes

2.6- DISTRIBUTION DES MALADES SELON LE SCORE ASA :

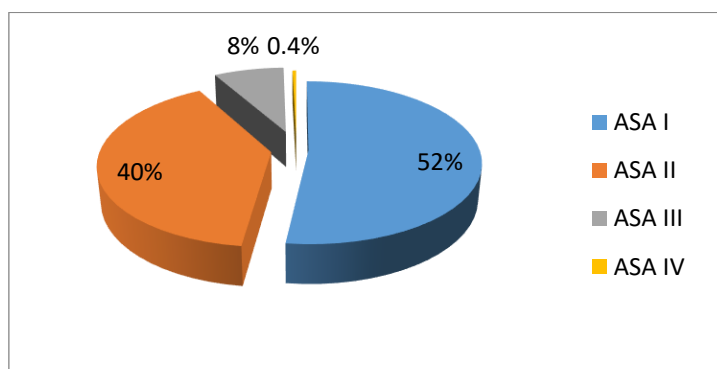


Figure 2 : Répartition des patients selon le score ASA

2.7 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES CO-MORBIDITES :

Tare	Effectif	Pourcentage
Diabète	306	21
HTA	421	28,8
Cardiopathie	129	8,8
Insuffisance rénale	21	1,4
Insuffisance respiratoire	38	2,6

tableau 3 : Distribution des malades selon les co-morbidités

2.8 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES ANTECEDENTS PERSONNELS COLORECTAUX ET ETATS PRE CANCEREUX :

Lésion	Effectif	Pourcentage
Polype	19	1,3
PAF	22	1,5
HNPCC	6	0,4
RCH	5	0,3
Cancer colo rectal	21	1,4

Tableau 4 : Distribution des malades selon les antécédents personnels colorectaux

Quarante et un patients ont été connus porteurs de polypes avant de développer un cancer.

2.9 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES ANTECEDENTS CHIRURGICAUX :

Antécédent	Effectif	Pourcentage
Cholécystectomie	122	8,4
Chirurgie colo rectale	21*	1,4
Tumeurs extra digestives	28	1,9

Tableau 5 : Les antécédents chirurgicaux

*Les interventions ont été faites pour des cancers colo-rectaux métachrones et étaient réparties comme suit :

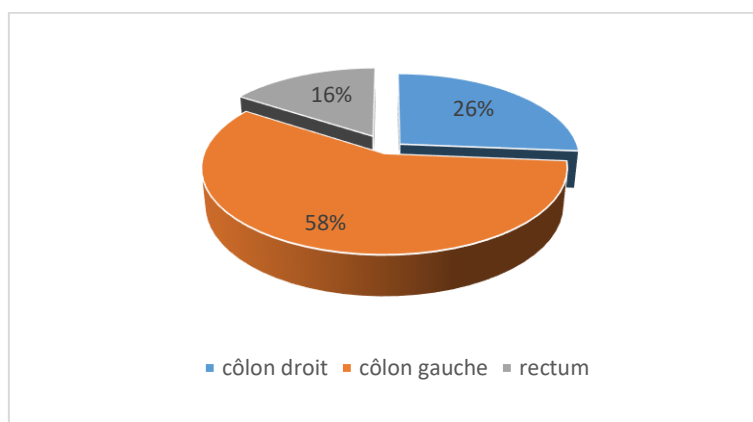


Figure 3 : Répartition selon le siège des anciens cancers

2.10 Distribution des malades selon les antécédents familiaux :

ANTECEDENT	EFFECTIF	POURCENTAGE
Cancers colo rectaux	62	4,2
PAF	14	1
Autres polyposes	5	0,3
HNPCC	6	0,4

Tableau 6 : Les antécédents familiaux

3. PRESENTATION CLINIQUE

3.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

	EFFECTIF	POURCENTAGE
Surveillance endoscopique	17	1,2
Dépistage	6	0,4
Fortuite	27	1,8
Cancer Symptomatique	1410	96,6
Total	1460	100

Tableau 7 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

3.2 SIGNES CLINIQUES :

SYMPTOMES	EFFECTIF	POURCENTAGE
Hémorragie (rectorragie, méléna)	353	24,2
Diarrhée	354	24,2
Constipation	641	43,9
Douleur abdominale	806	55,2
Complications : Occlusion	402	27,5
Péritonite	34	2,3
AEG*	711	48,7
Ictère	7	0,5

Tableau 8 : Distribution selon les signes cliniques

*AEG : Altération de l'Etat Général

3.3 EXAMEN PHYSIQUE :

SIGNE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Hépatomégalie	41	2,8
Ascite	34	2,3
Masse abdominale	153	10,5
Adénopathies périphériques	6	0,4
TR* : Polype rectal	21	1,4
Masse	9	0,6
Polypose	20	1,4

Tableau 9 : Distribution des patients selon l'examen physique

TR* : Toucher Rectal pathologique dans 50 cas 3,4%

Les masses retrouvées au TR sont des tumeurs coliques prolabbés dans le rectum et refoulables au toucher.

4. ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE :

Elle était pratiquée en préopératoire chez 1086 patients.

La coloscopie était complète dans 57.7% et incomplète dans 42.3% des cas.

4.1 COLORATIONS VITALES :

La coloration vitale était réalisée dans 3% des cas.

4.2 RESULTATS ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE :

4.2.1 CONSTATATIONS ENDOSCOPIQUES :

Constatation	Effectif	Pourcentage
Tumeur	941	86,7
Tumeur + polype	115	10,5
Polype dégénéré	30	2,8
Total	1086	100

Tableau 10 : Répartition selon constatations endoscopiques

4.2.2 SIEGE DES POLYPES :

Siège des polypes	Pourcentage
Côlon droit + transverse	23
Côlon gauche + rectum	59
Diffus	18

Tableau 11 : Distribution selon le siège des polypes

4.2.3 TYPE DE POLYPE :

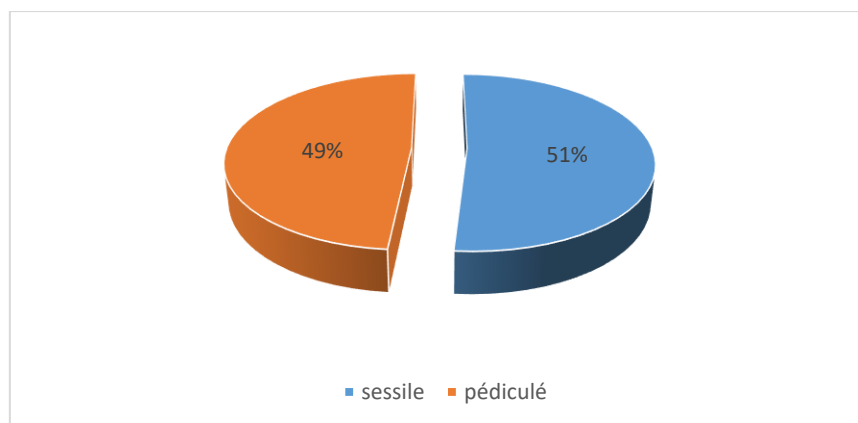


Figure 4 : Répartition selon type de polypes

5. EXPLORATION RADIOLOGIQUE :

5.1 TDM THORACO ABDOMINO PELVIENNE :

La TDM TAP a été pratiquée dans 93 % des cas.

5.1.1 DETECTION TUMEUR A LA TDM TAP :

La tumeur colique a été mise en évidence au scanner dans 97% des cas.

5.1.2 SIEGE DE LA TUMEUR A LA TDM :

SIEGE	POURCENTAGE
Côlon droit	27
Côlon transverse	6,1
Côlon gauche	66,3
Multiple	0,6

Tableau 12 : Répartition selon le siège à la TDM

5.1.3- BILAN D'EXTENSION A LA TDM TAP :

EXTENSION TUMORALE	POURCENTAGE
Envahissement d'organes de voisinage	8,1
Métastases hépatiques	16,4
Métastases pulmonaires	5,3
Carcinose péritonéale	3,3
Métastases osseuses	1,4
Autres métastases	1

Tableau 13 : Répartition selon le bilan d'extension à la TDM

5.2 IRM HEPATIQUE :

L'IRM hépatique a été pratiquée chez 74 patients et a objectivé des métastases hépatiques chez 40 patients soit dans 54,1 % des cas.

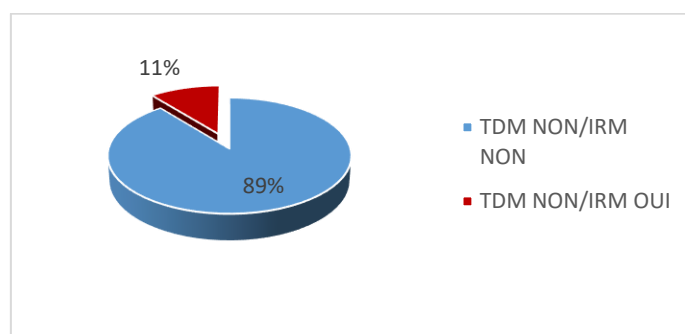


Figure 5 : Concordance entre la TDM et l'IRM dans la détection des métastases hépatiques

6. DUODENOSCOPIE LATÉRALE :

La duodénoscopie latérale a été pratiquée chez 17 patients porteurs de polypose et a objectivé des polypes duodénaux chez un patient.

7. CHIMIOTHÉRAPIE PRÉ OPÉRATOIRE :

La chimiothérapie pré opératoire était pratiquée chez 74 patients métastatiques elle était à visé curative dans 53% des cas et palliative dans 47% des cas.

8. CIRCONSTANCES DE L'INTERVENTION :

CIRCONSTANCE	POURCENTAGE
Programmée	67,9
Occlusion	25,1
Complication septique	6,8
Hémorragie non contrôlée	0,2

Tableau 14 : Répartition selon les circonstances de l'intervention

9. PRÉPARATION COLIQUE :

La préparation colique était étudiée chez 1056 patients comportant ceux qui ont une localisation au niveau du côlon transverse et colon gauche. 81% des patients ont eu une préparation colique préopératoire.

10. INTERVENTION CHIRURGICALE :

10.1 VOIE D'ABORD :

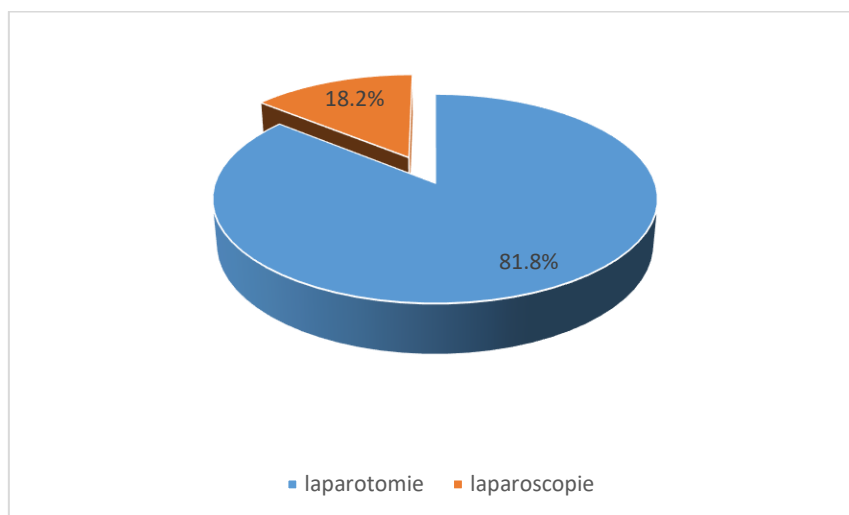


Figure 6 : Répartition selon la voie d'abord

10.2 EXPLORATION PER OPERATOIRE :

CONSTATATION	EFFECTIF	POURCENTAGE
Ascite	144	10
Métastases hépatiques	201	14
Carcinose	77	5,3
Envahissement locorégional	264	18,4
Occlusion	376	26,1
Perforation diastatique	31	2,2
Péritonite généralisée	49	3,4
Tumeur perforée	106	7,4

Tableau 15 : Répartition selon les constatations per opératoires

10.3 TAILLE DE LA TUMEUR EN PER OPERATOIRE :

La taille moyenne de la tumeur était de 6,01 cm avec une médiane de 5cm.

10.4 SIEGE DE LA TUMEUR EN PER OPERATOIRE :

SIEGE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Coecum	184	12,6
Côlon ascendant	121	8,3
Angle colique droit	100	6,8
Côlon transverse	70	4,8
Angle colique gauche	103	7,1
Côlon descendant	108	7,4
Sigmoïde	544	37,3
Charnière recto sigmoïdienne	206	14,1
Multiple	24	1,6

Tableau 16 : Répartition selon le siège de la tumeur en per opératoire

10.5 TYPE DE GESTE REALISE SUR LA TUMEUR PRIMITIVE

GESTE	POURCENTAGE
Colectomie droite	27,5
Colectomie transverse	0,7
Hémi colectomie gauche vraie	7,4
Colectomie segmentaire haute	4,5
Colectomie segmentaire basse	39,3
Colectomie totale	9
Coloproctectomie totale	1,6
Stomie de proche amant	10
Colectomie droite et transverse	0,001

Tableau 17 : Répartition Selon le type de geste réalisé

10.6 METASTASECTOMIE HEPATIQUE ASSOCIEE A LA COLECTOMIE:

Une métastasectomie hépatique associée à la colectomie était pratiquée chez 52 patients soit 25,8% des malades métastatiques opérés.

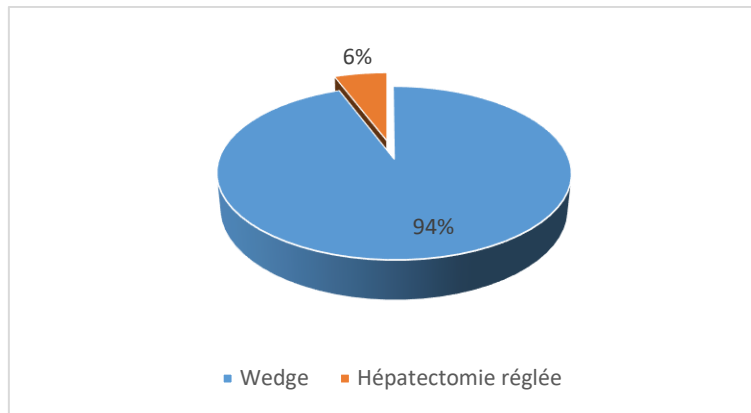


Figure 7 : Répartition selon le type de métastasectomie

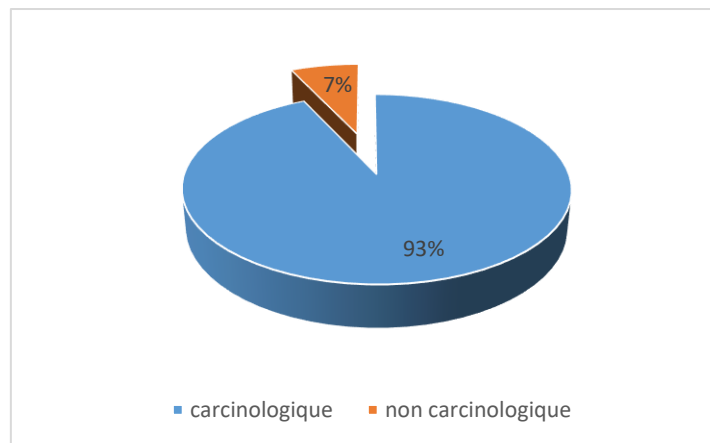
10.7 LIGATURE VASCULAIRE :

Figure 8 : Répartition selon le type de ligature vasculaire

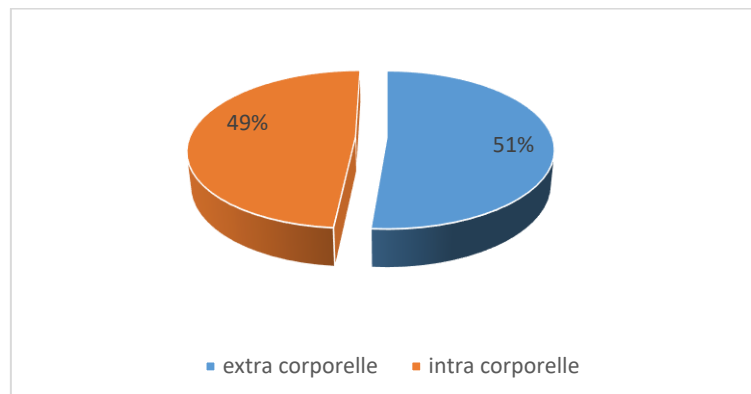
10.8- VOIE LAPAROSCOPIQUE :**10.8.1- ANASTOMOSE DIGESTIVE :**

Figure 9 : Répartition selon type d'anastomose digestive en coelioscopie

9.8.2 EXTRACTION DE LA PIECE OPERATOIRE :

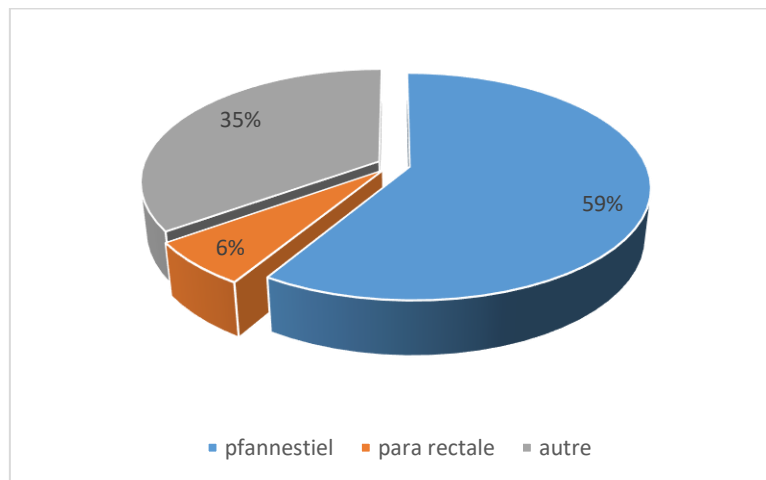


Figure 10 : Répartition selon le type d'incision pour extraction de la pièce

10.8.3 CONVERSION :

Une conversion a été faite chez 46 patients soit dans 22,7 % des cas dont les causes sont réparties comme suit :

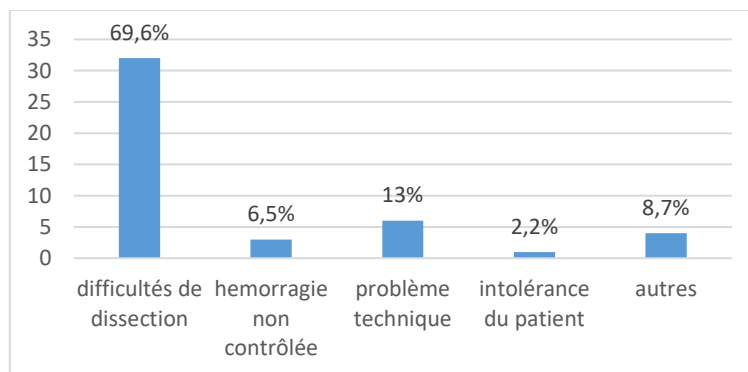


Figure 11 : Répartition selon les causes de conversion

10-8-4 DRAINAGE :

82% des patients ont été drainés (1188 cas) ; 45% ont eu un drainage passif et 37% ont eu un drainage actif.

11- SUITES OPERATOIRES :

11-1 SUITES OPERATOIRES IMMEDIATES :

78.4% avaient des suites immédiates simples et 21.6% ont eu des complications post opératoires.

11-2 COMPLICATIONS POST OPERATOIRE :

Complication	Effectif	Pourcentage
Morbidité globale	321	22
Complications médicales	165	11,3
Complications chirurgicales non spécifiques	113	7,7
Complications chirurgicales spécifiques	100	6,8

Tableau 18 : Les complications post opératoires

11-3 TYPES DE COMPLICATION SPECIFIQUE :

Complication spécifique	Pourcentage
Péritonite post opératoire	19
Hémorragie	6
Nécrose du côlon	1
Abcès intra péritonéal	33
Fistule anastomotique	51

Tableau 19 : répartition selon type de complications spécifiques

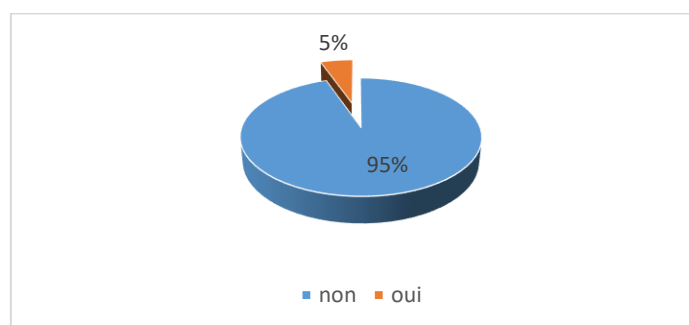
11-4 DECES POST OPERATOIRE IMMEDIAT :

Figure 12: Répartition selon le décès post opératoire immédiat

11-3 REPRISE CHIRURGICALE :

Une reprise chirurgicale a été faite chez 75 patients

Le délai moyen est de 9.97 jours (+/- 7,6 jours) avec des extrêmes allant de 1 à 36 jours

La cause de la reprise a été comme suit :

CAUSE	POURCENTAGE
Fistule anastomotique	58.8
Occlusion	11.9
Hémorragie	7,8
Complication stomiale	11.5

Tableau 20 : répartition selon la cause de reprise chirurgicale

14-CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Facteur Anapath	Pourcentage
T 0	1
1	1,7
2	10,2
3	57,7
4	29,4
N 0	50,8
1	29
2	20,2
M 0	84,1
1	15,9
Engainement péri nerveux	29,8
Emboles vasculaires	28,9
Emboles lymphatiques	17,5
Résection R0	95,7
R1/2	4,3
Polypes	8,6

Tableau 21 : Répartition selon le facteur anatomopathologique

15. STADE TNM :

Stade	Pourcentage
Stade 1	10.2
Stade 2	34.1
Stade 3	39.8
Stade 4	15.8

Tableau 22 : Répartition selon le stade

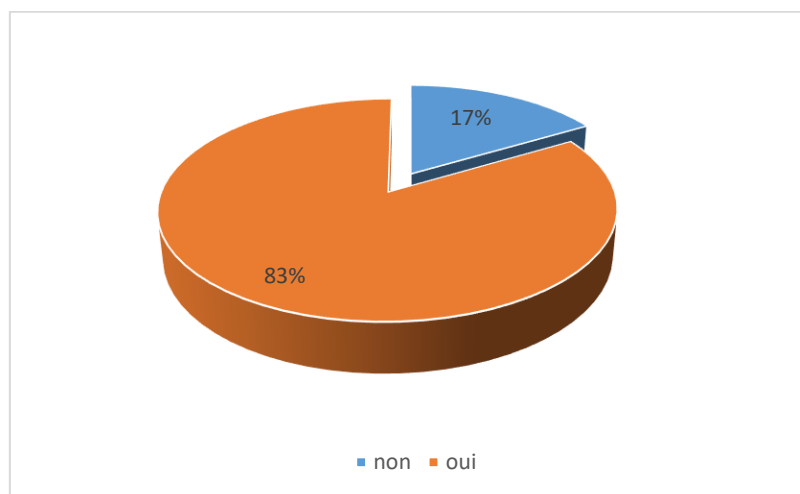
16 CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE :

Figure 13 : chimiothérapie adjudante

16.1 PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE :

PROTOCOLE	POURCENTAGE
FOLFOX	81,7
LV5FU2	2,4
Xeloda	7,1
Xelox	2,5
Folfiri	4,9
Folforinox	0,9
Folfoxiri	0,5

Tableau 23 : Répartition selon le protocole de chimiothérapie

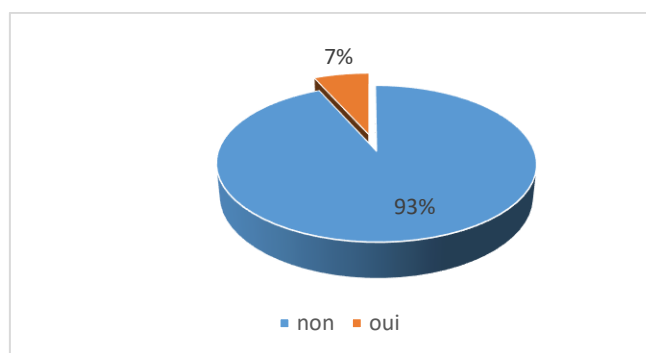
17. RECIDIVE :**17.1 RECIDIVE LOCO REGIONALE :**

Figure 14 : Répartition selon la récurrence loco régionale

17.1.1 DELAI DE RECIDIVE LOCO REGIONALE:

Le délai de récurrence locorégionale est estimé à 24.8 mois (+/- 17 mois)

17.1.2 CONDUITE A TENIR DEVANT UNE RECIDIVE LOCO REGIONALE :

PRISE EN CHARGE	POURCENTAGE
Abstention	17.2
Chirurgie	48.8
Radiothérapie	1.6
Chimiothérapie	32.8

Tableau 24 : répartition selon la prise en charge de la récurrence LR

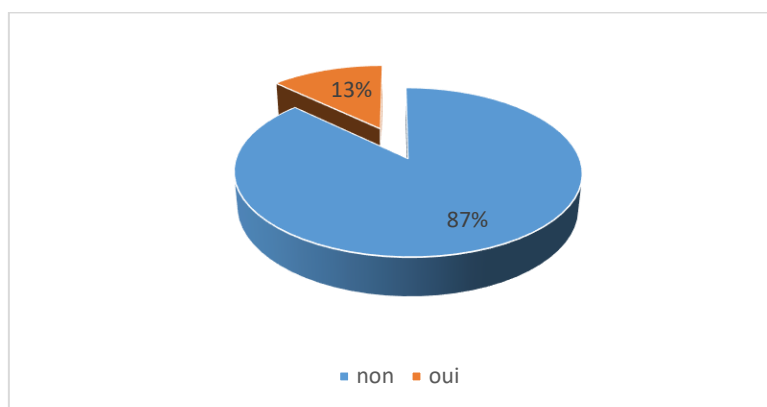
17.2 RECIDIVE A DISTANCE :

Figure 15 : Répartition selon la récidive à distance

17.2.1 DELAI DE LA RECIDIVE A DISTANCE :

Le délai de récidive locorégionale est estimé à 24.27 mois +/- 17 mois

17.2.2 TYPE DE LA RECIDIVE A DISTANCE :

Type	Pourcentage
Hépatique	65.7
Pulmonaire	29.6
Carcinose	52
Osseuse	6.3

Tableau 25 : répartition selon le type de la récidive à distance

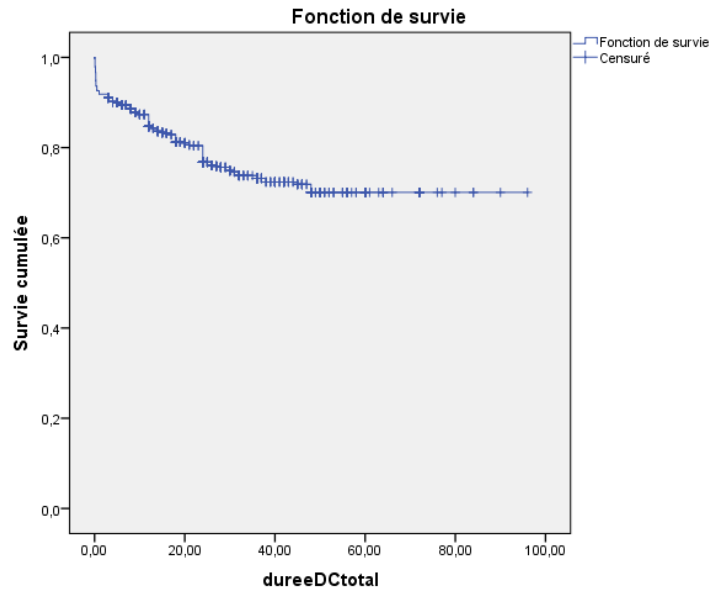
17.2.3 CONDUITE A TENIR DEVANT LA RECIDIVE A DISTANCE :

PRISE EN CHARGE	POURCENTAGE
Abstention	15.5
Chirurgie	17.5
Radiothérapie	1
Chirurgie + CT	1.9
Chimiothérapie seule	64.1

Tableau 26 : répartition selon la prise en charge de la récidive à distance

18. SURVIE GLOBALE :

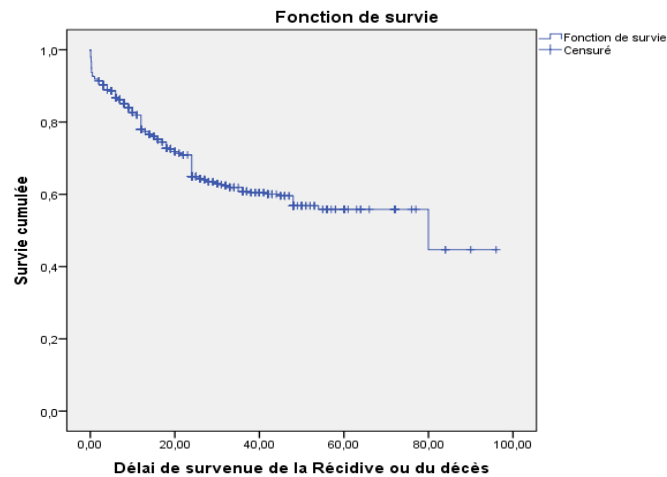
La survie globale est estimée à 73.2 % à trois ans et 70% à 5 ans.



Courbe 1 : survie globale

19. SURVIE GLOBALE SANS RÉCIDIVE :

La survie globale sans récurrence est estimée à 60.8% à 3 ans et 55.8% à 5 ans.



Courbe 2 : survie sans récurrence

CANCER DU COLON : ETUDE ANALYTIQUE DE LA SERIE

Zouari A., Kechaou Ah., Kardoun N., Akrouit A., Zribi I., Siala R., Rejab H., Ben Ameer H.,
Boujelben S., Affes N., Mzali R.

Service de chirurgie générale CHU Habib Bourguiba Sfax

Jedidi J., Trigui M., Damak J.

Département de médecine préventive CHU Hédi Chaker Sfax

1. Matériels et Méthodes

L'étude analytique de notre série comporte l'étude des résultats post opératoires immédiats et à long terme.

1.1. Résultats post opératoires immédiats :

- Mortalité post opératoire : survenue d'un décès au cours de l'hospitalisation ou dans les 30 jours post opératoires.
- Morbidité globale : survenue d'une ou plusieurs complications au cours de l'hospitalisation ou dans les 30 jours post opératoires.
- Morbidité médicale : survenue d'une ou plusieurs complications médicales au cours de l'hospitalisation ou dans les 30 jours post opératoires.
- Morbidité chirurgicale non spécifique (CNS) : survenue d'une ou plusieurs complications chirurgicales non spécifiques au cours de l'hospitalisation ou dans les 30 jours post opératoires.
- Morbidité chirurgicale spécifique (CS) : survenue d'une ou plusieurs complications chirurgicales spécifiques au cours de l'hospitalisation ou dans les 30 jours post opératoires.

1.2. Résultats à long termes :

- Survie globale, à 3 ans et à 5 ans.
- Survie Sans Récidive (SSR).

1.3. Critères d'inclusion :

- Les patients inclus sont ceux présentant un cancer du côlon avec une confirmation histologique par un examen anatomopathologique sur biopsie endoscopique ou sur pièce opératoire.
- Les cancers de la Charnière recto-sigmoïdienne ont été inclus dans cette étude.
- L'étude des facteurs pronostiques de survie avait inclus les patients suivis jusqu'à 5 ans post opératoires.

1.4. Critères d'exclusion :

- Tumeur colique autre que l'ADK.
- Patients réadmis pour poursuite évolutive ou récidive pendant la période d'étude et diagnostiqués avant cette période.

1.5. Etude statistique :

La saisie et l'analyse des données a été faite par le logiciel SPSS. 20.

La comparaison de deux ou plusieurs fréquences a été faite par le test de χ^2 de Pearson lorsque les conditions d'application étaient vérifiées. Dans le cas contraire, la comparaison de deux fréquences a été faite par le test de Fisher.

Pour l'étude multivariée, nous avons sélectionné des variables indépendantes ayant un $p < 0,2$.

Pour l'étude du pronostic à long terme, nous avons fixé la date de la première intervention comme date d'origine. La durée maximale de suivi a été fixée à 5 ans (60 mois). Pour le calcul du taux de survie (à 3 et à 5 ans), nous avons considéré comme évènement tout décès lié directement ou indirectement à la tumeur colique.

Pour l'estimation de la survie globale sans récurrence, nous avons considéré comme évènement l'ensemble des décès et des récurrences loco-régionales et/ou à distance. Pour la détermination des facteurs influençant la survenue de récurrence, nous n'avons considéré que l'évènement récurrence loco-régionale et/ou à distance après avoir éliminé les décès précoces (survie spécifique sans récurrence).

L'établissement des courbes de survie a été fait par la méthode de Kaplan Meyer. La comparaison de deux ou plusieurs courbes de survie a été faite par le test de Logrank.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

2. Résultats

L'étude analytique avait inclus 1460 patients après élimination des dossiers non exploitables vu le manque d'informations fondamentales.

2.1. Facteurs de risque de mortalité post opératoire en analyse univariée

2.1.1. En fonction du terrain

Terrain		Mortalité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Age	<65ans (N=766)	25	3.3%	<0.001
	≥65ans (N=694)	53	7.6%	
Sexe	H (N=817)	37	4.5%	0.12
	F (N=643)	41	6.4%	
Tabac	Oui (N=414)	19	4.6%	0.42
	Non (N=1046)	59	5.6%	
Alcool	Oui (N=125)	3	2.4%	0.12
	Non (N=1335)	75	5.6%	
Diabète	Oui (N=306)	27	8.8%	0.002
	Non (N=1154)	51	4.4%	
HTA*	Oui (N=421)	34	8.1%	0.003
	Non (N=1039)	44	4.2%	
Cardiopathie	Oui (N=129)	10	7.8%	0.2
	Non (N=1331)	68	5.1%	
Insuffisance Rénale	Oui (N=21)	3	14.3%	0.17
	Non (N=1439)	75	5.2%	
Pathologie Respiratoire	Oui (N=38)	5	13.2%	0.048
	Non (N=1422)	73	5.1%	
Score ASA	I,II (N=1340)	64	4.8%	0.001
	III, IV (N=120)	14	11.7%	
IMC** (kg/m ²)	≤25 (N=332)	22	6.6%	0.64
	>25 (N=280)	16	5.7%	

*: Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

En analyse univariée, l'âge ≥ 65 ans, le diabète, l'HTA, la pathologie respiratoire et le score ASA III-IV sont significativement liés à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeur <0.001 , 0.002 , 0.003 , 0.048 et 0.001 respectivement).

2.1.2. En fonction de la localisation tumorale

Localisation tumorale		Mortalité	Pourcentage (%)	p
Coecum	Oui (N=184)	9	4.9%	0.771
	Non (N=1276)	69	5.4%	
Colon ascendant	Oui (N=121)	4	3.3%	0.29
	Non (N=1339)	74	5.5%	
Angle colique droit	Oui (N=100)	7	7%	0.44
	Non (N=1360)	71	5.2%	
Colon transverse	Oui (N=70)	3	4.3%	0.67
	Non (N=1390)	75	5.4%	
Angle colique gauche	Oui (N=103)	11	10.7%	0.012
	Non (N=1357)	67	4.9%	
Colon descendant	Oui (N=108)	3	2.8%	0.21
	Non (N=1352)	75	5.5%	
Sigmoïde	Oui (N=544)	26	4.8%	0.46
	Non (N=916)	52	5.7%	
CRS*	Oui (N=206)	14	6.8%	0.31
	Non (N=1254)	64	5.1%	
Multiples	Oui (N=24)	1	4.2%	1
	Non (N=1436)	77	5.4%	

* CRS: Charnière recto-sigmoïdienne

En analyse uni variée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche est significativement lié à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeur à 0.012).

2.1.3. En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Mortalité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Amaigrissement	Oui (N=711)	44	6.2%	0.16
	Non (N=749)	34	5.4%	
Hémorragie digestive	Oui (N=353)	11	3.1%	0.04
	Non (N=1107)	67	6.1%	
Occlusion	Oui (N=402)	32	8%	0.006
	Non (N=1058)	46	4.3%	
Péritonite	Oui (N=34)	10	29.4%	<0.001
	Non (N=1426)	68	4.8%	
Métastase hépatique*	Oui (N=216)	20	9.3%	0.001
	Non (N=1105)	45	4.1%	
Métastase à distance*	Oui (N=273)	23	3.2%	0.06
	Non (N=1048)	42	1.7%	

*: Constatation scanographique

En analyse uni variée, la présence d'une occlusion, d'une péritonite, et d'une métastase hépatique sont significativement liées à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs à 0.006, <0.001, 0.001 respectivement).

En revanche, la présence d'hémorragie digestive est significativement liée à un taux moins élevé de mortalité post opératoire (p valeur à 0.004).

2.1.4. En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

Préparation colique		Mortalité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Préparation	Oui (N=202)	5	0.5%	0.036
	Non (N=851)	53	5%	

En étude uni variée, la préparation colique faite est un facteur significativement protecteur de la survenue de décès post opératoire (p valeur à 0.036).

2.1.5. En fonction des constatations per opératoire

Constatations per opératoire		Mortalité	Pourcentage (%)	p
Épanchement intra péritonéale	Oui (N=144)	15	10.4%	0.005
	Non (N=1295)	63	4.9%	
Localement avancée	Oui (N=264)	27	10.2%	<0.001
	Non (N=1173)	50	4.3%	
Tumeur perforée	Oui (N=106)	19	17.9%	<0.001
	Non (N=1332)	59	4.4%	
Métastase hépatique	Oui (N=206)	21	10.2%	0.001
	Non (N=1233)	57	4.6%	
Carcinose	Oui (N=77)	9	11.7%	0.025
	Non (N=1361)	69	5.1%	

En étude uni variée, la présence en per opératoire d'un épanchement intra péritonéal, d'une tumeur localement avancée, d'une tumeur perforée, de métastases hépatiques et d'une carcinose péritonéale est significativement liée à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs à 0.005, <0.001, <0.001, 0.001, 0.025 respectivement).

2.1.6. En fonction du type de geste

Type de geste		Mortalité	Pourcentage (%)	p
Colectomie droite vraie	Oui (N=388)	14	3.6%	0.09
	Non (N=1050)	63	6%	
Colectomie gauche vraie	Oui (N=102)	2	2%	0.16
	Non (N=1336)	75	5.6%	
Colectomie segmentaire haute	Oui (N=62)	10	16.1%	<0.001
	Non (N=1376)	67	4.9%	
Colectomie segmentaire basse / RA*	Oui (N=548)	22	4%	0.09
	Non (N=890)	55	6.2%	
Colectomie totale	Oui (N=122)	11	9%	0.06
	Non (N=1316)	66	5%	
Coloproctectomie totale	Oui (N=23)	4	17.4%	0.01
	Non (N=1415)	73	5.2%	
Colectomie transverse	Oui (N=10)	1	10%	0.51
	Non (N=1428)	76	5.3%	
Stomie de proche amont	Oui (N=142)	10	7%	0.34
	Non (N=1296)	67	5.2%	
Colectomie+ résection hépatique	Oui (N=43)	3	7%	0.72
	Non (N=396)	74	5.3%	

*: Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure

En étude uni variée, la colectomie segmentaire haute et la coloproctectomie totale sont significativement liées à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs <0.001 et 0.01 respectivement).

2.1.7. En fonction de la survenue de complication

Complication		Mortalité	Pourcentage (%)	p
Morbidité médicale	Oui (N=165)	43	26.1%	<0.001
	Non (N=1295)	35	2.7%	
Morbidité chirurgicale non spécifique	Oui (N=113)	10	8.8%	0.08
	Non (N=1347)	68	5%	
Morbidité chirurgicale spécifique	Oui (N=100)	12	12%	0.002
	Non (N=1360)	66	4.9%	

En étude uni variée, la morbidité médicale et chirurgicale spécifique sont significativement liées à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs <0.001 et 0.002 respectivement).

2.1.8. En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Mortalité	Pourcentage (%)	p
T	T1,2et3 (N=765)	30	3.9%	0.20
	T4 (N=318)	18	5.7%	
N	N0 (N=526)	17	3.2%	0.28
	N1 (N=300)	13	4.3%	
	N2(N=209)	12	5.7%	
Engainement péri nerveux	Oui (N=380)	24	6.3%	0.012
	Non (N=896)	29	3.2%	
Emboles vasculaires	Oui (N=368)	23	6.3%	0.017
	Non (N=907)	30	3.3%	
Emboles lymphatiques	Oui (N=195)	19	9.7%	<0.001
	Non (N=944)	19	2.2%	
Résection	R0 (N=1219)	43	3.5%	<0.001
	R1,2 (N=55)	9	16.4%	

En étude uni variée, la présence d'engainement péri nerveux, d'emboles vasculaires et lymphatiques, et d'une résection non R0 est significativement lié à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs à 0.012, 0.017, <0.001 et <0.001 respectivement).

2.2. Facteurs de risque de mortalité post opératoire en analyse multi variée

Facteurs de mortalité post opératoire	OR	Intervalle de confiance	P valeur
Localisation : Angle colique gauche	3.594	[1.34 ; 9,60]	0.011
Age >= 65 ans	3.975	[1.67 ; 9.42]	0.002
Péritonite per opératoire	6.326	[1.83 ; 21.82]	0.003
Complications médicales post opératoire	12.256	[5.95 ; 25.23]	<0.001
Emboles lymphatiques	4.117	[1.98 ; 5.55]	<0.001
Constante	0.003		<0.001

En étude multi variée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche, l'âge >= 65 ans, la présence de péritonite en per opératoire, la présence de complications médicales en post opératoire et la présence d'emboles lymphatiques sont significativement liés à un taux élevé de mortalité post opératoire (p valeurs à 0.011, 0.002, 0.003, <0.001 et <0.001 respectivement).

2.3. Facteurs de risque de morbidité globale en analyse univariée

2.3.1. En fonction du terrain

Terrain		Morbidité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Age	<65ans (N=766)	150	19.6%	<0.02
	≥65ans (N=694)	171	24.6	
Sexe	H (N=817)	177	21.7 %	0.74
	F (N=643)	144	22.4%	
Tabac	Oui (N=414)	108	26.1%	0.017
	Non (N=1046)	213	20.4%	
Alcool	Oui (N=125)	35	28%	0.09
	Non (N=1335)	286	21.4%	
Diabète	Oui (N=306)	81	26.5%	0.033
	Non (N=1154)	240	20.8%	
HTA*	Oui (N=421)	105	24.9%	0.83
	Non (N=1039)	216	20.8%	
Cardiopathie	Oui (N=129)	46	35.7%	<0.001
	Non (N=1331)	275	20.7%	
Insuffisance Rénale	Oui (N=21)	6	28.6%	0.47
	Non (N=1439)	315	21.9%	
Pathologie Respiratoire	Oui (N=38)	12	31.6	0.15
	Non (N=1422)	309	21.7	
Score ASA	I,II (N=1340)	276	20.6%	<0.001
	III, IV (N=120)	45	37.5%	
IMC** (kg/m2)	≤25 (N=332)	75	22.6%	0.48
	>25 (N=280)	70	25%	

* : Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

En étude uni variée, l'âge ≥ 65 ans, le tabagisme, le diabète, la cardiopathie et le score ASA III et IV sont significativement liés à un taux élevé de morbidité globale (p valeurs à 0.02, 0.017, 0.033, <0.001 et < 0.001 respectivement).

2.3.2. En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Morbidité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Coecum	Oui (N=184)	31	16.8%	0.07
	Non (N=1276)	290	22.7%	
Colon ascendant	Oui (N=121)	25	20.7%	0.71
	Non (N=1339)	296	22.1%	
Angle colique droit	Oui (N=100)	23	23%	0.8
	Non (N=1360)	298	21.9%	
Colon transverse	Oui (N=70)	15	21.4%	0.91
	Non (N=1390)	306	22%	
Angle colique gauche	Oui (N=103)	35	34%	0.002
	Non (N=1357)	286	21.1%	
Colon descendant	Oui (N=108)	16	14.8%	0.06
	Non (N=1352)	305	22.6%	
Sigmoïde	Oui (N=544)	105	19.3%	0.056
	Non (N=916)	216	23.6%	
Charnière recto-sigmoïdienne	Oui (N=206)	60	29.1%	0.008
	Non (N=1254)	261	20.8%	
Multiples	Oui (N=24)	11	45.8%	0.004
	Non (N=1436)	310	21.6%	

En étude uni variée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche, au niveau de la charnière recto sigmoïdienne et la localisation multiple sont significativement liées à un taux élevé de morbidité globale (P valeurs à 0.002, 0.008 et 0.004 respectivement).

2.3.3. En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Morbidité	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Amaigrissement	Oui (N=711)	176	24.8%	0.013
	Non (N=749)	145	19.4%	
Hémorragie digestive	Oui (N=353)	87	24.6%	0.16
	Non (N=1107)	234	21.1%	
Occlusion	Oui (N=402)	115	28.6%	<0.001
	Non (N=1058)	206	19.5%	
Péritonite	Oui (N=34)	14	41.2%	0.006
	Non (N=1426)	307	21.5%	
MTS hépatique*	Oui (N=216)	65	30.1%	0.003
	Non (N=1105)	230	20.8%	
MTS à distance*	Oui (N=273)	76	27.8%	0.014
	Non (N=1048)	219	20.9%	

*: Constatation scanographique

En étude uni variée, l'amaigrissement, l'occlusion, la péritonite, les métastases hépatiques et de métastases à distance sont significativement liés à un taux élevé de morbidité globale (p valeurs à 0.013, <0.001, 0.006, 0.003 et 0.014 respectivement).

2.3.4. En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

Préparation colique		Morbidité	Pourcentage (%)	p
Préparation	Oui (N=202)	50	4.7%	0.5
	Non (N=851)	192	18.2%	

En étude uni variée, la préparation colique n'a aucune influence sur la morbidité globale.

2.3.5. En fonction des constatations per opératoire

Constatations per opératoire		Morbidité	Pourcentage (%)	p
Epanchement intra péritonéale	Oui (N=144)	34	23.6%	0.7
	Non (N=1295)	287	22.2%	
Localement avancée	Oui (N=264)	72	27.3%	0.028
	Non (N=1173)	247	21.1%	
Tumeur perforée	Oui (N=106)	37	34.9%	0.001
	Non (N=1332)	284	21.3%	
MTS* hépatique	Oui (N=206)	68	33%	<0.001
	Non (N=1233)	253	20.5%	
Carcinose	Oui (N=77)	20	26%	0.42
	Non (N=1361)	300	22%	

*MTS : Métastase

En étude uni variée, la présence en per opératoire d'une tumeur localement avancée, d'une tumeur perforée et de métastases hépatiques est significativement liée à un taux élevé de morbidité globale (P valeurs à 0.028, 0.001 et <0.001 respectivement).

2.3.6. En fonction du type de geste

Type de geste		Morbidité	Pourcentage (%)	p
Colectomie droite vraie	Oui (N=388)	72	18.6%	0.04
	Non (N=1050)	249	23.7%	
Colectomie gauche vraie	Oui (N=102)	22	21.6%	0.85
	Non (N=1336)	299	22.4%	
Colectomie segmentaire haute	Oui (N=62)	23	37.1	0.004
	Non (N=1376)	298	21.7	
Colectomie segmentaire basse/RA*	Oui (N=548)	108	19.7%	0.07
	Non (N=890)	213	23.9%	
Colectomie totale	Oui (N=122)	41	33.6%	0.002
	Non (N=1316)	280	21.3%	
Coloproctectomie totale	Oui (N=23)	10	43.5%	0.01
	Non (N=1415)	311	22%	
Colectomie transverse	Oui (N=10)	2	20	0.86
	Non (N=1428)	319	22.3	
Stomie de proche amont	Oui (N=142)	29	20.4%	0.56
	Non (N=1296)	292	22.5%	
Colectomie+ résection hépatique	Oui (N=43)	14	32.6%	0.1
	Non (N=396)	306	21.9%	

* : Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure

En étude uni variée, la colectomie droite, la colectomie segmentaire haute et la coloproctectomie totale sont significativement liées à un taux élevé de morbidité globale (p valeurs à 0.04, 0.004 et 0.01 respectivement).

2.3.7. En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Morbidité	Pourcentage (%)	p
T	T1,2et3 (N=765)	164	21.4	0.096
	T4 (N=318)	83	26.1	
N	N0 (N=526)	116	22.1%	0.9
	N1 (N=300)	70	23.3%	
	N2(N=209)	46	22%	
Engainement péri nerveux	Oui (N=380)	107	28.2	<0.001
	Non (N=896)	167	18.6	
Emboles vasculaires	Oui (N=368)	94	25.5%	0.028
	Non (N=907)	181	20%	
Emboles lymphatiques	Oui (N=195)	58	29.7%	0.001
	Non (N=944)	183	19.4%	
Résection	R0 (N=1219)	254	20.8%	0.14
	R1,2 (N=55)	16	29.1%	

En étude uni variée, l'engainement péri nerveux, la présence d'embolies vasculaires et la présence d'embolies lymphatiques sont significativement liés à un taux élevé de morbidité globale (p valeurs à <0.001, 0.028 et 0.001 respectivement).

2.4. Facteurs de risque de morbidité globale en analyse multivariée

Facteurs de morbidité globale	OR	Intervalle de confiance	P valeur
Antécédents de cardiopathie	1.675	[1.05 ; 2.65]	0.028
ASA III et IV	1.626	[1.01 ; 2.6]	0.042
Localisation : Coecum	0.616	[0.4 ; 0.95]	0.03
Localisation : Sigmoidé	0.656	[0.5 ; 0.86]	0.003
Hémorragie digestive	1.665	[1.22 ; 2.27]	0.001
Occlusion	1.721	[1.28 ; 2.3]	<0.001
Abscès para néoplasique	2.245	[1.21 ; 4.15]	0.01
Métastases hépatiques per opératoire	1.900	[1.36 ; 2.65]	<0.001
Colectomie totale	1.722	[1.15 ; 2.57]	0.008
Tumeur perforée	1.731	[1.09 ; 2.75]	0.020
Constante	0.187		<0.001

En étude multi variée, la présence de cardiopathie aux antécédents, le score ASA, la présence d'hémorragie digestive, la présence d'occlusion, la colectomie totale et la présence en per opératoire d'abcès para néoplasique, de métastases hépatiques et de tumeur perforée sont significativement liés à un taux élevé de morbidité globale (p valeurs à 0.08, 0.042, 0.001, <0.001, 0.008, 0.01, <0.001 et 0.02 respectivement). Cependant, les localisations tumorales au niveau du coecum et au niveau du sigmoïde sont significativement liées à un taux plus faible de morbidité globale (p valeurs à 0.03 et 0.003 respectivement).

2.5. Facteurs de risque de morbidité médicale en analyse univariée

2.5.1. En fonction du terrain

Terrain		Morbidité Médicale	Pourcentage (%)	p
Age	<65ans (N=766)	66	8.6%	0.001
	≥65ans (N=694)	99	14.3%	
Sexe	H (N=817)	79	9.7%	0.026
	F (N=643)	86	13.4%	
Tabac	Oui (N=414)	54	13%	0.18
	Non (N=1046)	111	10.6%	
Alcool	Oui (N=125)	19	15.2%	0.15
	Non (N=1335)	146	10.9%	
Diabète	Oui (N=306)	44	14.4%	0.056
	Non (N=1154)	121	10.5%	
HTA*	Oui (N=421)	56	13.3%	0.124
	Non (N=1039)	109	10.5%	
Cardiopathie	Oui (N=129)	30	23.3	<0.001
	Non (N=1331)	135	10.1	
Insuffisance Rénale	Oui (N=21)	4	19%	0.26
	Non (N=1439)	161	11.2%	
Pathologie Respiratoire	Oui (N=38)	5	13.2%	0.72
	Non (N=1422)	160	11.3%	
Score ASA	I,II (N=1340)	136	10.1%	<0.001
	III, IV (N=120)	29	24.2%	
IMC** (kg/m2)	≤25 (N=332)	43	13M	0.2
	>25 (N=280)	27	9.6%	

* : Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

En étude uni variée, l'âge ≥ 65 ans, le sexe féminin, la cardiopathie et le score ASA III et IV sont significativement liés à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs 0.001, 0.028, <0.001 et <0.001 respectivement).

2.5.2. En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Morbidité Médicale	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Coecum	Oui (N=184)	15	8.2%	0.15
	Non (N=1276)	150	11.8%	
Colon ascendant	Oui (N=121)	15	12.4%	0.7
	Non (N=1339)	150	11.2%	
Angle colique droit	Oui (N=100)	10	10%	0.67
	Non (N=1360)	155	11.4%	
Colon transverse	Oui (N=70)	4	5.7%	0.13
	Non (N=1390)	161	11.6%	
Angle colique gauche	Oui (N=103)	20	19.4%	0.007
	Non (N=1357)	145	10.7%	
Colon descendant	Oui (N=108)	9	8.3%	0.31
	Non (N=1352)	156	11.5%	
Sigmoïde	Oui (N=544)	49	9%	0.033
	Non (N=916)	116	12.7%	
Charnière recto-sigmoïdienne	Oui (N=206)	37	18%	0.001
	Non (N=1254)	128	10.2%	
Multiples	Oui (N=24)	6	25%	0.045
	Non (N=1436)	159	11.1%	

En étude univariée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche, du sigmoïde, de la charnière recto sigmoïdienne et la localisation multiple sont significativement liées à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs à 0.007, 0.033, 0.001 et 0.045 respectivement).

2.5.3. En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Morbidité Médicale	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Amaigrissement	Oui (N=711)	98	13.8%	0.004
	Non (N=749)	67	8.9%	
Hémorragie digestive	Oui (N=353)	41	11.6%	0.83
	Non (N=1107)	124	11.2%	
Occlusion	Oui (N=402)	67	16.7%	<0.001
	Non (N=1058)	98	9.3%	
Péritonite	Oui (N=34)	12	35.3%	<0.001
	Non (N=1426)	153	10.7%	
Métastase hépatique*	Oui (N=216)	38	17.6	0.001
	Non (N=1105)	110	10	
Métastase à distance*	Oui (N=273)	43	15.8%	0.007
	Non (N=1048)	105	10%	

*: Constataction scanographique

En étude univariée, l'amaigrissement, la péritonite, l'occlusion et la présence au scanner de métastases hépatiques ou de métastases à distance, sont significativement liés à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs à 0.004, <0.001, <0.001, 0.001 et 0.007 respectivement).

2.5.4. En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

Préparation colique		Morbidité Médicale	Pourcentage (%)	p
Préparation	Oui (N=202)	25	2.4%	0.8
	Non (N=851)	100	9.5%	

En étude univariée, la préparation colique n'a pas d'influence sur la morbidité médicale.

2.5.5. En fonction des constatations per opératoire

Constatations per opératoire		Morbidité Méd	Pourcentage (%)	p
Epanchement intra péritonéale	Oui (N=144)	23	16%	0.075
	Non (N=1295)	142	11%	
Localement avancée	Oui (N=264)	43	16.3%	0.005
	Non (N=1173)	120	10.2%	
Tumeur perforée	Oui (N=106)	26	24.5%	<0.001
	Non (N=1332)	139	10.4%	
MTS* hépatique	Oui (N=206)	37	18%	0.002
	Non (N=1233)	128	10.4%	
Carcinose	Oui (N=77)	10	13%	0.65
	Non (N=1361)	154	11.3%	

*MTS: Métastase

En étude univariée, l'âge ≥ 65 ans, la présence en per opératoire d'une tumeur localement avancée, d'une tumeur perforée et de métastases hépatiques est significativement liés à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs 0.005, <0.001 et 0.002 respectivement).

2.5.6. En fonction du type de geste

Type de geste	Morbidity Méd		Pourcentage (%)	p
Colectomie droite vraie	Oui (N=388)	35	9%	0.77
	Non (N=1050)	130	12.4%	
Colectomie gauche vraie	Oui (N=102)	15	14.7	0.28
	Non (N=1336)	150	11.2	
Colectomie segmentaire haute	Oui (N=62)	11	17.7%	0.15
	Non (N=1376)	154	11.2%	
Colectomie segmentaire basse/ RA*	Oui (N=548)	51	9.3%	0.05
	Non (N=890)	114	12.8%	
Colectomie totale	Oui (N=122)	21	17.2%	0.04
	Non (N=1316)	144	10.9%	
Coloproctectomie totale	Oui (N=23)	7	30.4%	0.004
	Non (N=1415)	158	11.2%	
Colectomie transverse	Oui (N=10)	1	10%	0.88
	Non (N=1428)	164	11.5%	
Stomie de proche amont	Oui (N=142)	19	13.4%	0.45
	Non (N=1296)	146	11.3%	
Colectomie+ résection hépatique	Oui (N=43)	5	11.6%	0.96
	Non (N=396)	159	11.4%	

* : Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure

En étude univariée, la colectomie totale et la coloproctectomie totale sont significativement liées à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs à 0.04 et 0.004 respectivement). En revanche, la colectomie segmentaire basse/RA a significativement un taux moindre de morbidité médicale (p valeur à 0.05).

2.5.7. En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Morbidity Méd	Pourcentage (%)	p
T	T1,2et3 (N=765)	74	9.7%	0.022
	T4 (N=318)	46	14.5%	
N	N0 (N=526)	51	9.7%	0.21
	N1 (N=300)	41	13.7%	
	N2(N=209)	25	12%	
Engainement péri nerveux	Oui (N=380)	56	14.7%	0.003
	Non (N=896)	81	9%	
Emboles vasculaires	Oui (N=368)	47	12.8%	0.13
	Non (N=907)	90	9.9%	
Emboles lymphatique	Oui (N=195)	34	17.4%	<0.001
	Non (N=944)	81	8.6%	
Résection	R0 (N=1219)	127	10.4%	0.33
	R1,2 (N=55)	8	14.5%	

En étude univariée, la classe T4, l'engainement péri nerveux et la présence d'emboles lymphatiques sont significativement liés à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs à 0.022, 0.003 et <0.001 respectivement).

2.6. Facteurs de risque de morbidité médicale en analyse multivariée

Facteurs de morbidité médicale	OR	Intervalle de confiance	P valeur
Antécédents de cardiopathie	3.363	[1.97 ; 5.73]	<0.001
Sexe féminin	2.312	[1.32 ; 4.04]	0.003
Tabagisme	2.201	[1.23 ; 3.92]	0.007
Occlusion	1.975	[1.28 ; 3.05]	0.002
Tumeur perforée	2.320	[1.20 ; 4.46]	0.012
Tumeur localement avancée	1.835	[1.12 ; 3]	0.015
Emboles lymphatiques	1.694	[1.05 ; 2.73]	0.031
Charnière recto-sigmoïdienne	1.923	[1.17 ; 3.15]	0.01
Constante	0.026		<0.001

En étude multi variée, la présence de cardiopathie aux antécédents, le sexe féminin, le tabagisme, la présence d'occlusion, de tumeur perforée, d'une tumeur localement avancée, d'emboles lymphatiques et la localisation tumorale au niveau de la charnière recto sigmoïdienne sont significativement liés à un taux élevé de morbidité médicale (p valeurs à <0.001, 0.002, 0.012, 0.003, 0.007, 0.015, 0.031 et 0.01 respectivement).

2.7. Facteurs de risque de morbidité chirurgicale non spécifique (CNS) en analyse univariée

2.7.1. En fonction du terrain

Terrain		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Age	<65ans (N=766)	61	8%	0.73
	≥65ans (N=694)	52	7.5%	
Sexe	H (N=817)	68	8.3%	0.34
	F (N=643)	45	7%	
Tabac	Oui (N=414)	36	8.7%	0.39
	Non (N=1046)	77	7.4%	
Alcool	Oui (N=125)	11	8.8%	0.64
	Non (N=1335)	102	7.6%	
Diabète	Oui (N=306)	27	8.8%	0.42
	Non (N=1154)	86	7.5%	
HTA*	Oui (N=421)	34	8.1%	0.76
	Non (N=1039)	79	7.6%	
Cardiopathie	Oui (N=129)	11	8.5%	0.73
	Non (N=1331)	102	7.7%	
Insuffisance Rénale	Oui (N=21)	3	14.3%	0.25
	Non (N=1439)	110	7.6%	
Pathologie Respiratoire	Oui (N=38)	6	15.8	0.067
	Non (N=1422)	107	7.5	
Score ASA	I,II (N=1340)	102	7.5%	0.33
	III, IV (N=120)	12	10%	
IMC** (kg/m ²)	≤25 (N=332)	22	6.6%	0.026
	>25 (N=280)	33	11.8%	

* : Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

En étude univariée, L'IMC > 25 kg/m² est significativement lié à un taux élevé de morbidité chirurgicale non spécifique (p valeur à 0.026).

2.7.2. En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Coecum	Oui (N=184)	14	7.6%	0.94
	Non (N=1276)	99	7.8%	
Colon ascendant	Oui (N=121)	9	7.4%	0.9
	Non (N=1339)	104	7.8%	
Angle colique droit	Oui (N=100)	10	10%	0.38
	Non (N=1360)	103	7.6%	
Colon transverse	Oui (N=70)	3	4.3	0.26
	Non (N=1390)	110	7.9	
Angle colique gauche	Oui (N=103)	9	8.7%	0.7
	Non (N=1357)	104	7.7%	
Colon descendant	Oui (N=108)	5	4.6%	0.21
	Non (N=1352)	108	8%	
Sigmoïde	Oui (N=544)	40	7.4%	0.67
	Non (N=916)	73	8%	
Charnière recto-sigmoïdienne	Oui (N=206)	20	9.7	0.25
	Non (N=1254)	93	7.4	
Multiples	Oui (N=24)	3	12.5%	0.34
	Non (N=1436)	110	7.7%	

En étude univariée, aucune influence de la localisation tumorale sur le taux de complications chirurgicales non spécifiques.

2.7.3. En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Amaigrissement	Oui (N=711)	58	8.2%	0.56
	Non (N=749)	55	7.3%	
Hémorragie digestive	Oui (N=353)	30	8.5%	0.54
	Non (N=1107)	83	7.5%	
Occlusion	Oui (N=402)	37	9.2%	0.19
	Non (N=1058)	76	7.2%	
Péritonite	Oui (N=34)	2	5.9%	0.93
	Non (N=1426)	111	7.8%	
Métastase hépatique*	Oui (N=216)	17	7.9%	1
	Non (N=1105)	87	7.9%	
Métastase à distance*	Oui (N=273)	22	8.1%	0.9
	Non (N=1048)	82	7.8%	

*: Constatation scanographique

En étude univariée, le tableau clinique et les métastases hépatiques et à distances n'ont aucune influence sur la morbidité chirurgicale non spécifique.

2.7.4. En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

Préparation colique		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Préparation	Oui (N=202)	23	2.2%	0.024
	Non (N=851)	57	5.4%	

En étude univariée, la préparation colique faite est un facteur protecteur contre les complications chirurgicales non spécifiques (p valeur à 0.024).

2.7.5. En fonction des constatations per opératoire à la résection

Constatations per opératoire		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Epanchement intra péritonéale	Oui (N=144)	11	7.6%	0.92
	Non (N=1295)	102	7.9%	
Localement avancée	Oui (N=264)	19	7.2	0.7
	Non (N=1173)	93	7.9	
Tumeur perforée	Oui (N=106)	11	10.4%	0.31
	Non (N=1332)	102	7.7%	
MTS* hépatique	Oui (N=206)	17	8.3	0.82
	Non (N=1233)	96	7.8	
Carcinose	Oui (N=77)	6	7.8%	0.98
	Non (N=1361)	107	7.9%	

En étude univariée, Les constatations per opératoires n'ont aucune influence sur la survenue de complications chirurgicales non spécifiques.

2.7.6. En fonction du type de geste

Type de geste		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	p
Colectomie droite vraie	Oui (N=388)	29	7.5	0.74
	Non (N=1050)	84	8	
Colectomie gauche vraie	Oui (N=102)	5	4.9	0.25
	Non (N=1336)	108	8.1	
Colectomie segmentaire haute	Oui (N=62)	6	9.7%	0.58
	Non (N=1376)	107	7.8%	
Colectomie segmentaire basse/ RA	Oui (N=548)	42	7.7%	0.83
	Non (N=890)	71	8%	
Colectomie totale	Oui (N=122)	14	11.5%	0.12
	Non (N=1316)	99	7.5%	
Coloproctectomie totale	Oui (N=23)	4	17.4%	0.08
	Non (N=1415)	109	7.7%	
Colectomie transverse	Oui (N=10)	1	10%	0.8
	Non (N=1428)	112	7.8%	
Stomie de proche amont	Oui (N=142)	7	4.9%	0.17
	Non (N=1296)	106	8.2%	
Colectomie+ résection hépatique	Oui (N=43)	5	11.6%	0.35
	Non (N=396)	108	7.7%	

* : Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure

En étude univariée, le type de geste réalisé n'a aucune influence sur la morbidité chirurgicale non spécifique.

2.7.7. En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Morbidité CNS	Pourcentage (%)	p
T	T1,2et3 (N=765)	64	8.4%	0.68
	T4 (N=318)	29	9.1%	
N	N0 (N=526)	45	8.6%	0.67
	N1 (N=300)	21	7%	
	N2(N=209)	15	7.2%	
Engainement péri nerveux	Oui (N=380)	41	10.8	0.011
	Non (N=896)	59	6.6	
Emboles vasculaires	Oui (N=368)	35	9.5%	0.18
	Non (N=907)	66	7.3%	
Emboles lymphatique	Oui (N=195)	24	12.3%	0.028
	Non (N=944)	71	7.5%	
Résection	R0 (N=1219)	94	7.7	0.71
	R1,2 (N=55)	5	9.1	

En étude univariée, l'engainement péri nerveux et la présence d'emboles lymphatiques sont significativement liés à un taux élevé de morbidité chirurgicale non spécifique (p valeurs à 0.011 et 0.028 respectivement).

2.8. Facteurs de risque de morbidité chirurgicale non spécifique (CNS) en analyse multivariée :

Facteurs de morbidité CNS	OR	Intervalle de confiance	P valeur
CRS	2.066	[1.04 ; 4.07]	0.036
Obésité	2.040	[1.15 ; 3.62]	0.015
Abcès péri-néoplasique	3.282	[1.15 ; 9.32]	0.026
Constante	0.055		<0.001

En étude multivariée, la localisation tumorale au niveau de la charnière recto sigmoïdienne, l'obésité et la présence d'abcès para néoplasique sont significativement liées à un taux élevé de morbidité chirurgicale non spécifique (p valeurs à 0.036, 0.015 et 0.026 respectivement).

2.9. Facteurs de risque de morbidité chirurgicale spécifique (CS) en analyse univariée

2.9.1. En fonction du terrain

Terrain		Morbidité CS	Pourcentage (%)	p
Age	<65ans (N=766)	48	6.3	0.35
	≥65ans (N=694)	52	7.5	
Sexe	H (N=817)	60	7.3	0.4
	F (N=643)	40	6.2	
Tabac	Oui (N=414)	36	8.7%	0.08
	Non (N=1046)	64	6.1%	
Alcool	Oui (N=125)	12	9.6	0.2
	Non (N=1335)	88	6.6%	
Diabète	Oui (N=306)	22	7.2	0.8
	Non (N=1154)	78	6.8	
HTA*	Oui (N=421)	33	7.8	0.34
	Non (N=1039)	67	6.4	
Cardiopathie	Oui (N=129)	12	9.3%	0.24
	Non (N=1331)	88	6.6%	
Insuffisance Rénale	Oui (N=21)	1	4.8%	0.7
	Non (N=1439)	99	6.9%	
Pathologie Respiratoire	Oui (N=38)	4	10.5	0.56
	Non (N=1422)	96	6.8	
Score ASA	I,II (N=1340)	89	6.6%	0.29
	III, IV (N=120)	11	9.2%	
IMC** (kg/m²)	≤25 (N=332)	24	7.2%	0.65
	>25 (N=280)	23	8.2%	

* : Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

En étude univariée, les propriétés du terrain n'ont aucune influence sur la morbidité chirurgicale spécifique.

2.9.2. En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Morbidité CS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Coecum	Oui (N=184)	7	3.8%	0.08
	Non (N=1276)	93	7.3%	
Colon ascendant	Oui (N=121)	6	5%	0.4
	Non (N=1339)	94	7%	
Angle colique droit	Oui (N=100)	9	9%	0.38
	Non (N=1360)	91	6.7%	
Colon transverse	Oui (N=70)	9	12.9%	0.05
	Non (N=1390)	91	6.5%	
Angle colique gauche	Oui (N=103)	9	8.7%	0.43
	Non (N=1357)	91	6.7%	
Colon descendant	Oui (N=108)	4	3.7%	0.18
	Non (N=1352)	96	7.1%	
Sigmoïde	Oui (N=544)	36	6.6%	0.78
	Non (N=916)	64	7%	
Charnière recto-sigmoïdienne	Oui (N=206)	17	8.3	0.4
	Non (N=1254)	83	6.6	
Multiples	Oui (N=24)	3	12.5%	0.27
	Non (N=1436)	97	6.8%	

En étude univariée, la localisation tumorale au niveau du côlon transverse est significativement liée à un taux élevé de morbidité chirurgicale spécifique (p valeur à 0.05).

2.9.3. En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Morbidité CS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Amaigrissement	Oui (N=711)	54	7.6%	0.27
	Non (N=749)	46	6.1%	
Hémorragie digestive	Oui (N=353)	32	9.1%	0.06
	Non (N=1107)	68	6.1%	
Occlusion	Oui (N=402)	30	7.5%	0.56
	Non (N=1058)	70	6.6%	
Péritonite	Oui (N=34)	1	2.9	0.57
	Non (N=1426)	99	6.9	
MTS hépatique*	Oui (N=216)	18	8.3	0.54
	Non (N=1105)	79	7.1	
MTS à distance*	Oui (N=273)	24	8.8	0.3
	Non (N=1048)	73	7	

*: Constatation scanographique

En étude uni variée, le tableau clinique et la présence de métastases hépatiques et à distances n'ont aucune influence sur la morbidité chirurgicale spécifique.

2.9.4. En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

Préparation colique		Morbidité CS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Préparation	Oui (N=202)	16	1.5%	0.75
	Non (N=851)	62	5.9%	

En étude univariée, la préparation colique n'a aucune influence sur la morbidité chirurgicale spécifique.

2.9.5. En fonction des constatations per opératoire à la résection

Constatations per opératoire		Morbidité CS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Epanchement intra péritonéale	Oui (N=144)	7	4.9%	0.3
	Non (N=1295)	93	7.2%	
Localement avancée	Oui (N=264)	24	9.1	0.13
	Non (N=1173)	76	6.5	
Tumeur perforée	Oui (N=106)	6	5.7%	0.58
	Non (N=1332)	94	7.1%	
MTS* hépatique	Oui (N=206)	21	10.2%	0.048
	Non (N=1233)	79	6.4%	
Carcinose	Oui (N=77)	6	7.8%	0.76
	Non (N=1361)	94	6.9%	

*En étude univariée, la présence en per opératoire de métastases hépatiques est significativement liée à un taux élevé de morbidité chirurgicale spécifique (*p* valeurs à 0.048).*

2.9.6. En fonction du type de geste

Type de geste		Morbidité CS	Pourcentage (%)	<i>p</i>
Colectomie droite vraie	Oui (N=388)	23	5.9%	0.35
	Non (N=1050)	77	7.3%	
Colectomie gauche vraie	Oui (N=102)	2	2%	0.04
	Non (N=1336)	98	7.3%	
Colectomie segmentaire haute	Oui (N=62)	9	14.5%	0.017
	Non (N=1376)	91	6.6%	
Colectomie segmentaire basse/ RA	Oui (N=548)	41	7.5%	0.53
	Non (N=890)	59	6.6%	
Colectomie totale	Oui (N=122)	10	8.2%	0.57
	Non (N=1316)	90	6.8%	
Coloproctectomie totale	Oui (N=23)	2	8.7%	0.74
	Non (N=1415)	98	6.9%	
Colectomie transverse	Oui (N=10)	0	0%	0.63
	Non (N=1428)	100	7%	
Stomie de proche amont	Oui (N=142)	7	4.9%	0.31
	Non (N=1296)	93	7.2%	
Colectomie+ résection hépatique	Oui (N=43)	6	14%	0.07
	Non (N=396)	94	6.7%	

* : Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure

En étude univariée, la colectomie segmentaire haute est significativement liée à un taux élevé de morbidité chirurgicale spécifique (p valeur à 0.017). En revanche, la colectomie gauche vraie a significativement un taux moindre de morbidité chirurgicale spécifique (p à 0.04).

2.9.7. En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Morbidité CS	Pourcentage (%)	p
T	T1,2et3 (N=765)	57	7.5%	0.76
	T4 (N=318)	22	6.9%	
N	N0 (N=526)	41	7.8%	0.61
	N1 (N=300)	18	6%	
	N2(N=209)	14	6.7%	
Engainement péri nerveux	Oui (N=380)	32	8.4	0.12
	Non (N=896)	54	6	
Emboles vasculaires	Oui (N=368)	31	8.4	0.15
	Non (N=907)	56	6.2	
Emboles lymphatique	Oui (N=195)	16	8.2	0.37
	Non (N=944)	61	6.5	
Résection	R0 (N=1219)	78	6.4%	0.18
	R1,2 (N=55)	6	10.9%	

En étude univariée, les constatations anatomopathologiques n'ont aucune influence sur la morbidité chirurgicale spécifique.

2.10. Facteurs de risque de morbidité chirurgicale spécifique (CS) en analyse multivariée :

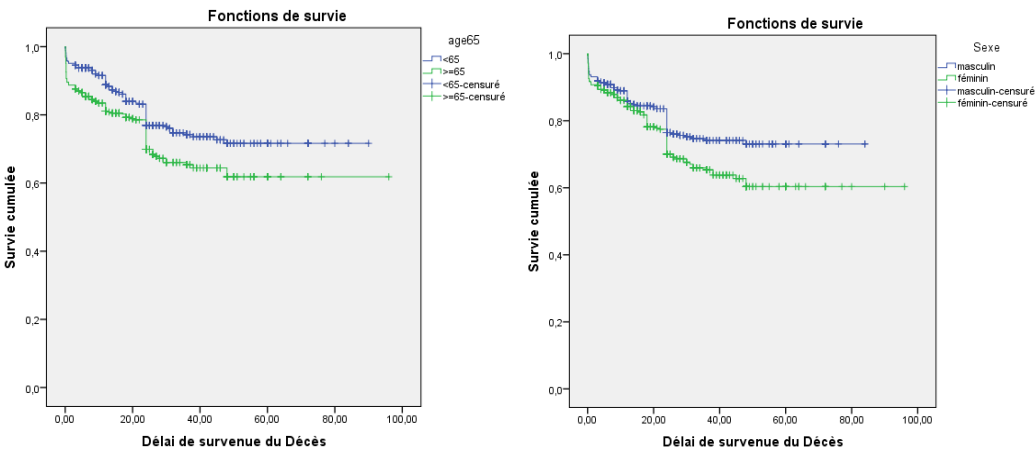
Facteurs de morbidité CS	OR	Intervalle de confiance	P valeur
Localisation côlon transverse	2.123	[1.01 ; 4.46]	0.047
Hémorragie digestive	1.627	[1.04 ; 2.53]	0.031
Colectomie segmentaire haute	2.252	[1.06 ; 4.76]	0.034
Constante	0.054		<0.001

En étude multivariée, la localisation tumorale au niveau du côlon transverse, l'hémorragie digestive et la colectomie segmentaire haute sont significativement liées à un taux élevé de morbidité chirurgicale spécifiques (p valeurs à 0.047, 0.031 et 0.034 respectivement).

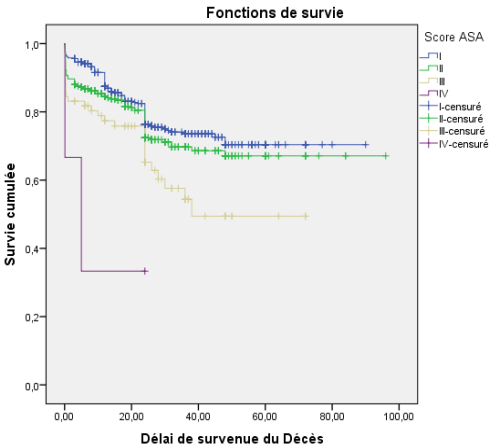
2.11. Facteurs pronostics de survie :

2.11.1. En fonction du terrain

Terrain		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	<i>p</i>
Age	<65ans	74%	71.6%	0.002
	≥65ans	65%	61.8%	
Sexe	H	74,2	73	0.01
	F	63.8	60	
Score ASA	I	73,6%	70.4%	0.001
	II	69.7%	67,1%	
	III	54.4%	49,4%	
	IV	33%	0%	



Courbe 1: Survie globale en fonction de l'âge et du sexe



Courbe 2: Survie globale en fonction du score ASA

En analyse univariée, l'âge >= 65 ans, le sexe féminin et le score ASA III et IV altèrent significativement la survie globale (*p* valeurs à 0.002, 0.01 et 0.001 respectivement).

Les autres facteurs, en rapport avec le terrain, analysés n'étaient pas associés à une modification du taux de survie globale, à 3ans et à 5 ans.

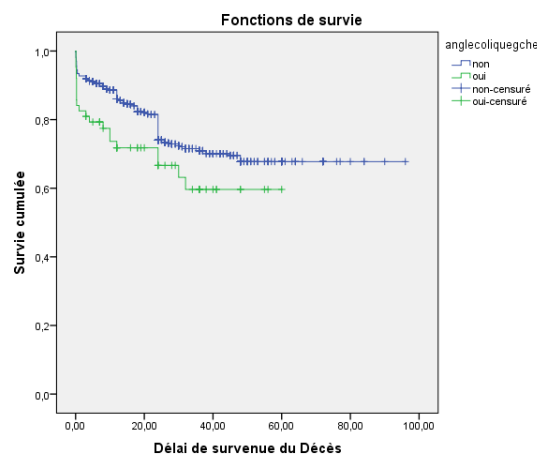
TERRAIN	P
Tabac	0.774
Alcool	0.77
Diabète	0.586
HTA*	0.094
Cardiopathie	0.52
Insuffisance rénale	0.23
Pathologie respiratoire	0.75
IMC** (kg/m2)	0.242

* : Hypertension artérielle

** : Indice de masse corporelle

2.11.2.En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	p
Angle colique gauche	Oui	59.6%	59.6%	0.03
	Non	70.9%	67.8%	



Courbe 3: Survie globale en fonction de la localisation tumorale : Angle colique gauche

En analyse univariée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche altère significativement la survie globale (p valeur à 0.03).

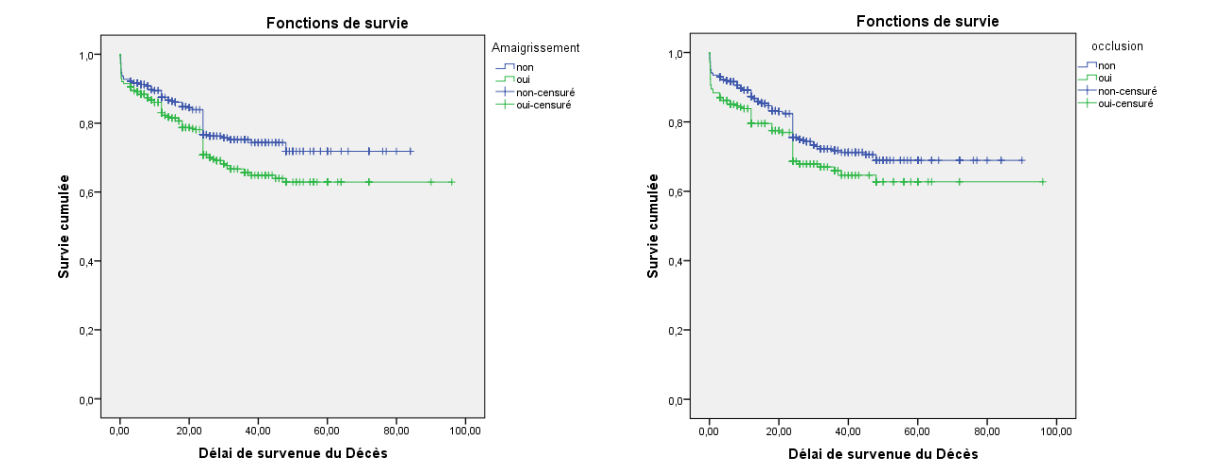
Les autres facteurs, en rapport avec la localisation tumorale, analysés n’étaient pas associés à une modification du taux de survie globale, à 3ans et à 5 ans.

Localisation	P
Coecum	0.187
Colon ascendant	0.32
Angle colique droit	0.974
Colon transverse	0.686
Colon descendant	0.412
Sigmoïde	0.957
Charnière recto-sigmoïdienne	0.784
Multiples	0.931

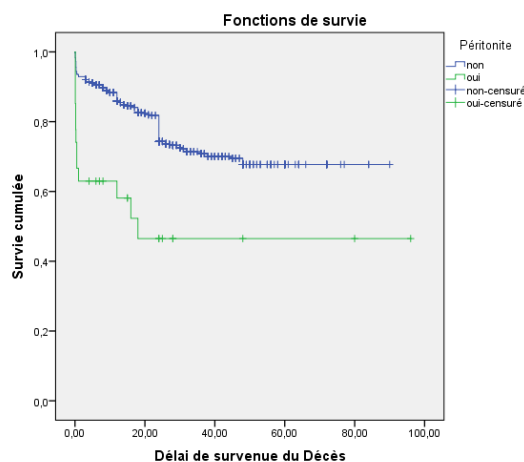
2.11.3.En fonction du tableau Clinique

Tableau clinique		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	p
Amaigrissement	Oui	65.6%	63%	0.013
	Non	75.2%	71.8%	
Occlusion	Oui	66%	62.9%	0.024
	Non	71,8%	68.9%	
Péritonite	Oui	46%	46%	<0.001
	Non	71,8%	67.7%	
MTS hépatique*	Oui	40.3%	37%	<0.001
	Non	76.5%	74%	
MTS à distance*	Oui	38.5%	35.5%	<0.001
	Non	79%	76.4%	

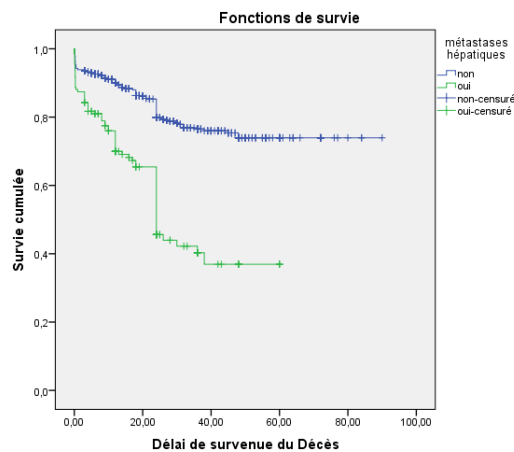
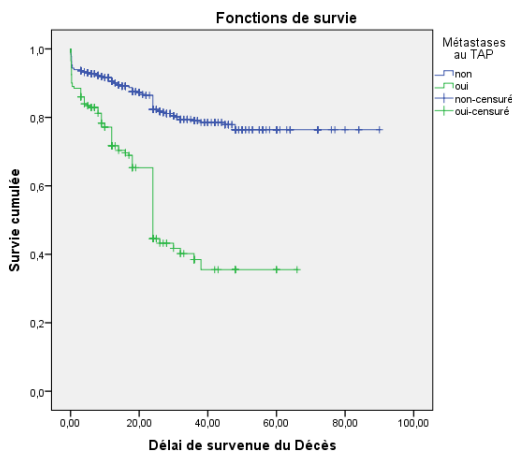
*: Constatation scanographique



Courbe 4: Survie globale en fonction de la présence d’amaigrissement et d’occlusion en préopératoire



Courbe 5: Survie globale en fonction de la présence d’une péritonite à la TDM préopératoire



Courbe 6: Survie globale en fonction de la présence de métastases à la TDM préopératoire

En analyse univariée, la présence d’un amaigrissement, d’occlusion, de péritonite, de métastases hépatiques et de métastases à distance altère significativement la survie globale (p valeurs à 0.013, 0.024, <0.001 , <0.001 et <0.001 respectivement).

Le facteur, en rapport avec la présence d’une hémorragie digestive, analysé n’était pas associé à une modification du taux de survie globale, à 3ans et à 5 ans.

Tableau clinique	p
Hémorragie digestive	0.452

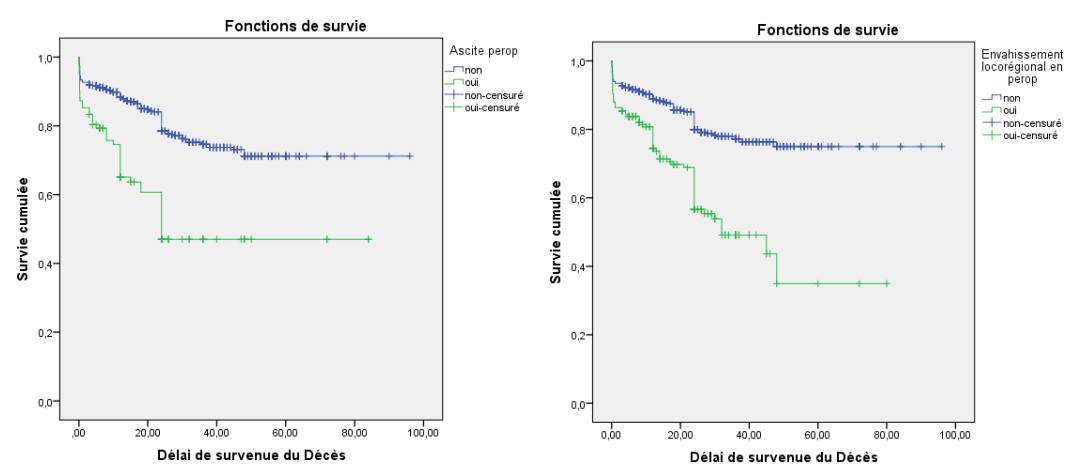
2.11.4.En fonction de la préparation colique pré opératoire pour le colon gauche et le colon transverse

PREPARATION COLIQUE PRE OPERATOIRE	P
PREPARATION	0.362

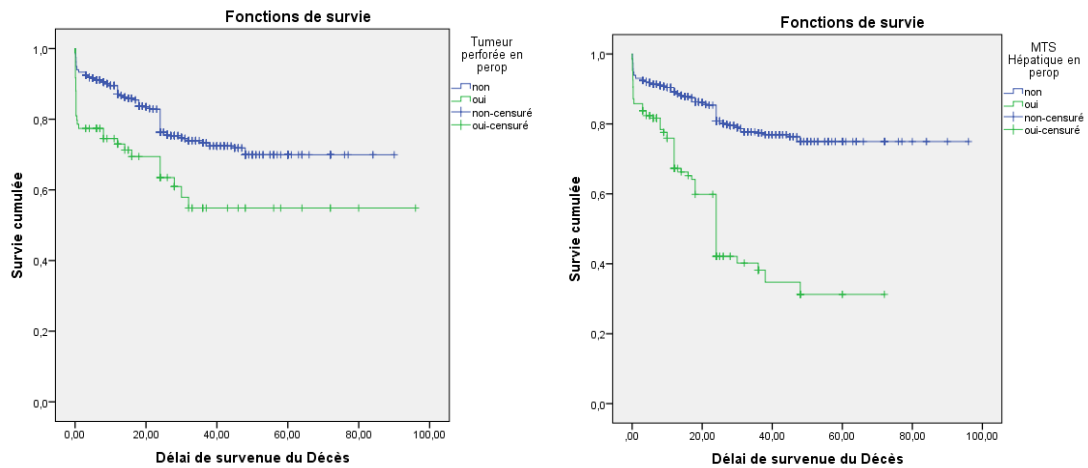
En analyse univariée, la préparation colique n’a aucun effet sur la survie globale.

2.11.5.En fonction des constatations per opératoire à la résection

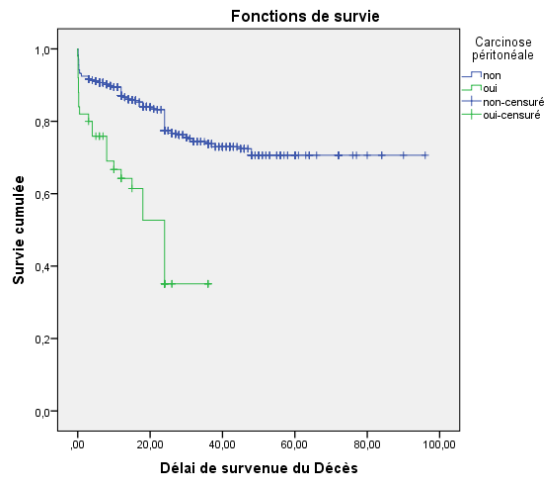
Constatations per opératoire		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	p
Epanchement intra péritonéale	Oui	46%	46%	<0.001
	Non	72%	68%	
Localement avancée	Oui	49.1%	35%	<0.001
	Non	77.2%	75%	
Tumeur perforée	Oui	55%	55%	<0.001
	Non	73.3%	70%	
MTS* hépatique	Oui	34%	30%	<0.001
	Non	74%	72%	
Carcinose	Oui	34%	0%	<0.001
	Non	70%	68%	



Courbe 7: Survie globale en fonction de la présence d'épanchement et d'envahissement locorégional en per-opératoire



Courbe 8: Survie globale en fonction de la présence d'une tumeur perforée et de métastases hépatiques en per-opératoire



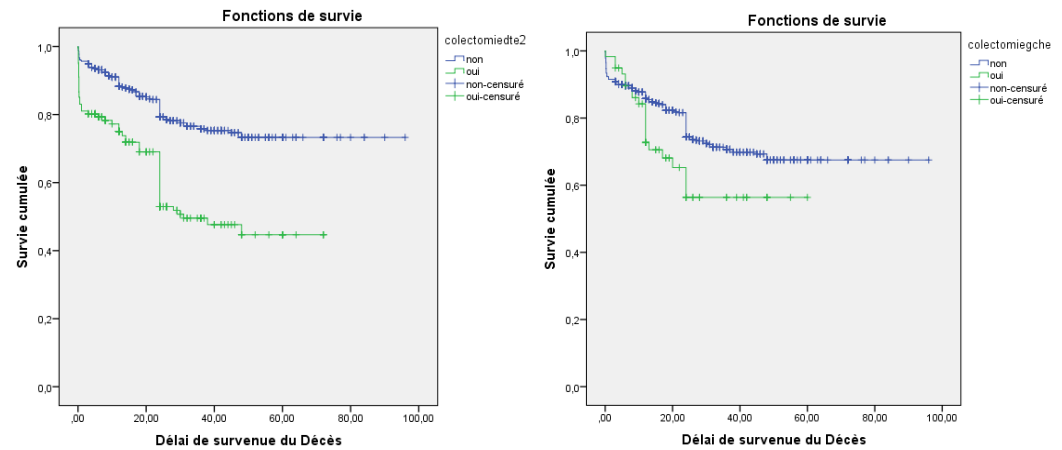
Courbe 9: Survie globale en fonction de la présence d'une carcinose péritonéale en per-opératoire

En analyse univariée, la présence en per opératoire d'un épanchement intra péritonéal, d'une tumeur localement avancée, d'une tumeur perforée, de métastases hépatiques et de carcinose péritonéale altèrent significativement la survie globale (p valeurs à <0.001 pour tous).

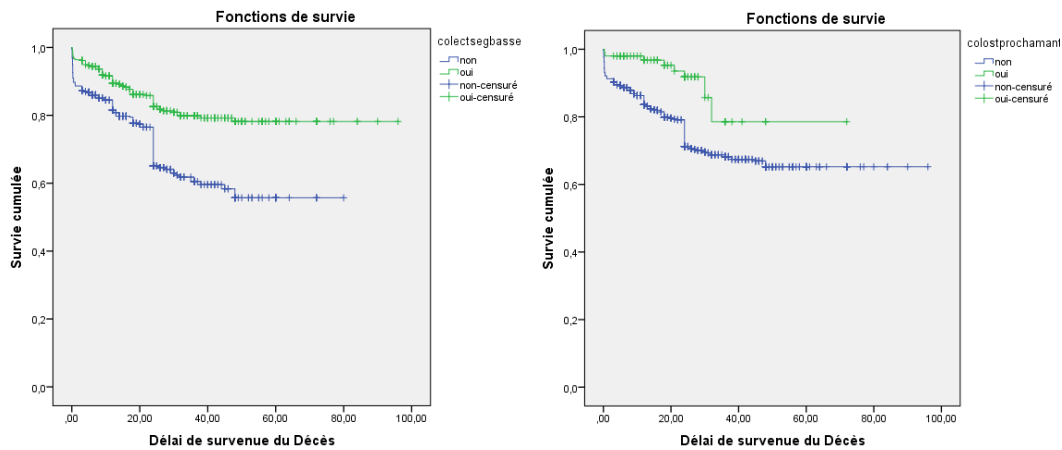
2.11.6.En fonction du type de geste

Type de geste		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	p
Colectomie droite vraie	Oui	46%	42%	<0.001
	Non	78%	72%	
Colectomie gauche vraie	Oui	56%	56%	0.024
	Non	70%	66%	
Colectomie segmentaire basse / RA*	Oui	80%	78%	<0.001
	Non	60%	56%	
Stomie de proche amont	Oui	78%	78%	<0.001
	Non	66%	62%	

* : Colectomie segmentaire basse/Résection antérieure



Courbe 10: Survie globale en fonction de types de résection : Colectomie droite et colectomie gauche



Courbe 11: Survie globale en fonction de types de résection : Colectomie segmentaire basse et colostomie de proche amont

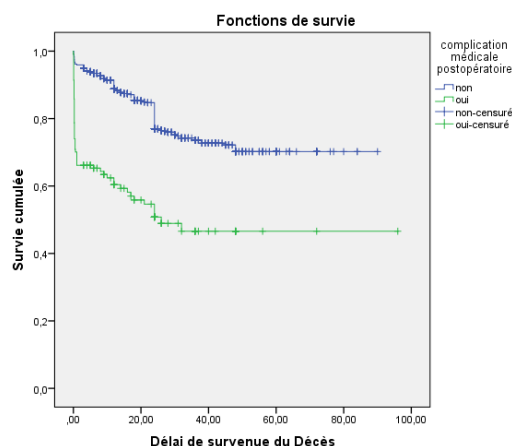
En analyse uni variée, la colectomie droite et la colectomie gauche altèrent significativement la survie globale (p valeurs à <0.001 et 0.024 respectivement). En revanche, la résection segmentaire basse/RA et la stomie de proche amant ont une survie significativement meilleure par rapport aux autres gestes (p valeurs à <0.001 et 0.001 respectivement.)

Les autres facteurs, en rapport avec le type de geste : colectomie segmentaire haute, colectomie totale, coloproctectomie totale, colectomie transverse et la colectomie associée à une métastasectomie hépatique, analysés n'étaient pas associés à une modification du taux de survie globale, à 3ans et à 5 ans.

Type de geste	P
Colectomie segmentaire haute	0.59
Colectomie totale	0.308
Coloproctectomie totale	0.06
Colectomie transverse	0.68
Colectomie + métastasectomie	0.53

2.11.7. En fonction de la survenue de complication

Complication		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	P
Morbidité médicale	Oui	46%	46%	<0.001
	Non	70%	68%	



Courbe 12: Survie globale en fonction des complications médicales post opératoires

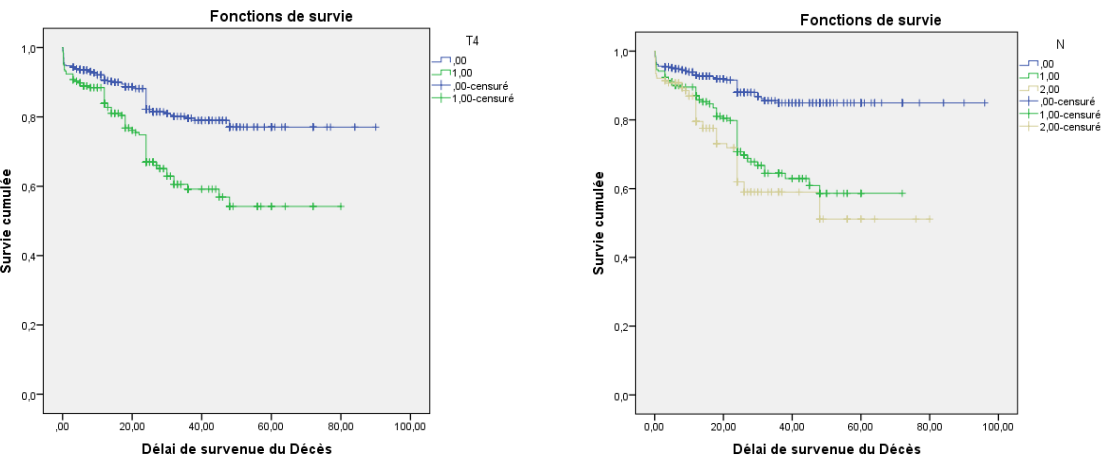
En analyse univariée et la morbidité médicale altèrent significativement la survie globale (p valeurs à <0.001 et <0.001 respectivement).

Les autres facteurs, en rapport avec la morbidité chirurgicale non spécifique et la morbidité chirurgicale spécifique, analysés n’étaient pas associés à une modification du taux de survie globale, à 3ans et à 5 ans.

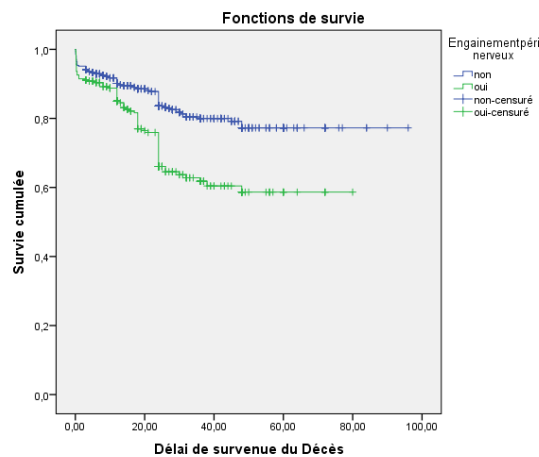
Complications	P
Morbidité chirurgicale non spécifique	0.46
Morbidité chirurgicale spécifique	0.16

2.11.8.En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

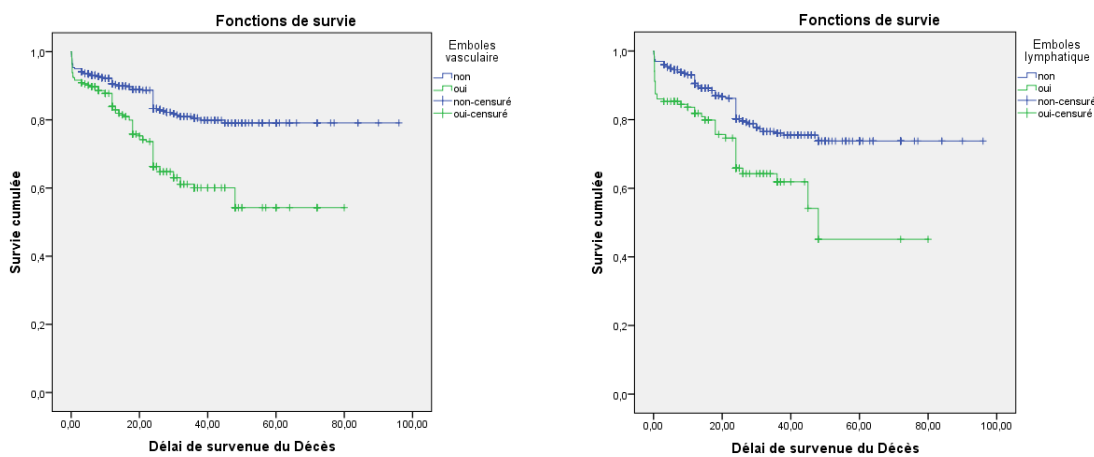
Etude anatomopathologique		Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)	p
T	T1,2et3	80%	75%	<0.001
	T4	58%	52%	
N	N0	85%	85%	<0.001
	N1	64.5%	58.6%	
	N2	59%	51.1%	
Engainement péri nerveux	Oui	61.8%	58.6%	<0.001
	Non	80%	77.3%	
Emboles vasculaires	Oui	60%	54.2%	<0.001
	Non	80.5%	79.1%	
Emboles lymphatiques	Oui	62%	45%	<0.001
	Non	76.1%	73.7%	
Résection	R0	72%	70%	<0.001
	R1,2	46%	0%	



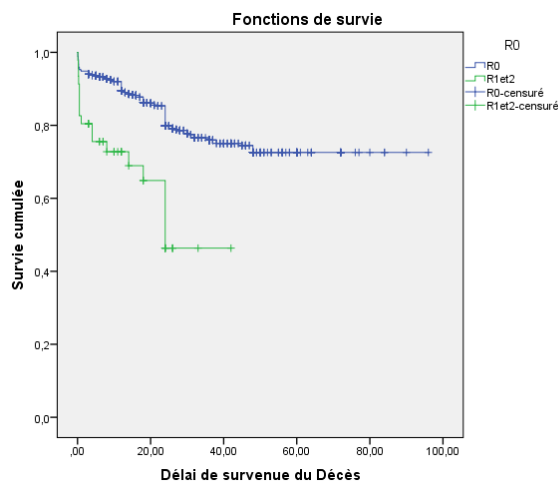
Courbe 13: Survie globale en fonction des tumeurs T4/T1,2et3 et N2/N1/N0



Courbe 14: Survie globale en fonction de la présence d'engainements p_{éri}-nerveux



Courbe 15: Survie globale en fonction de la présence d'emboles vasculaires et lymphatiques

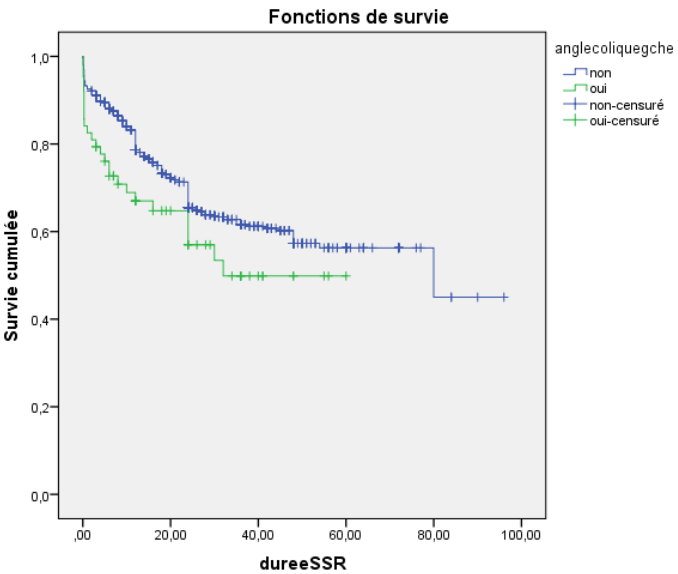


Courbe 16: Survie globale en fonction de la qualité de résection : R0/R1,2

En analyse univariée, la classe T4, les classe N1 et N2, l'engainement péri nerveux, la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques et la résection R1 ou R2 altèrent significativement la survie globale (p valeurs <0.001 pour tous).

2.12. Facteurs pronostics de survie sans récidive
2.12.1. En fonction de la localisation tumorale

Localisation		Taux de survie sans récidive à 5 ans (%)	p
Angle colique gauche	Oui	49.9%	0.038
	Non	56.3%	



Courbe 17: Survie sans récidive en fonction de la localisation : Angle colique gauche

En analyse uni variée, la localisation tumorale au niveau de l'angle colique gauche altère significativement la survie sans récidive (p valeur à 0.038).

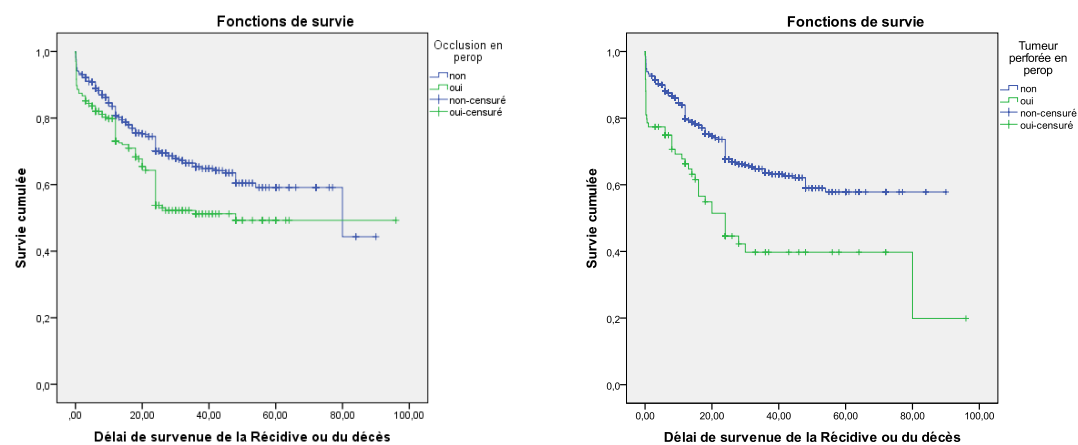
Les autres facteurs, en rapport avec la localisation tumorale, analysés n'étaient pas associés à une modification du taux de survie sans récurrence à 5 ans.

<i>Localisation</i>	<i>P</i>
Coecum	0.488
Colon ascendant	0.276
Angle colique droit	0.761
Colon transverse	0.856
Colon descendant	0.86
Sigmoïde	0.554
Charnière recto-sigmoïdienne	0.875
Multiples	0.1

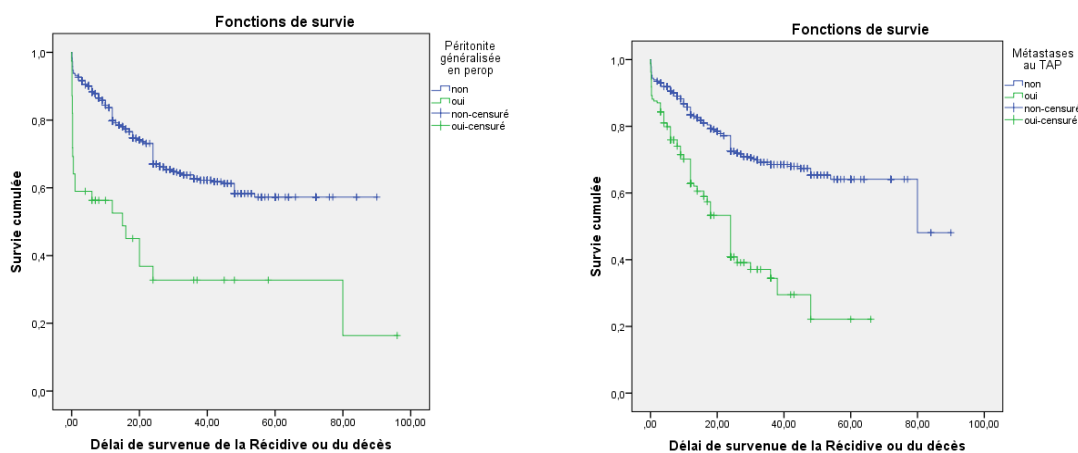
2.12.2. En fonction du tableau Clinique

Terrain		Taux de survie à 5 ans (%)	<i>p</i>
Occlusion	Oui	49.2	<0.001
	Non	59.7	
Tumeur perforée*	Oui	39.8	<0.001
	Non	57.8	
Péritonite	Oui	32.8	<0.001
	Non	57.3	
Métastases	Nui	61%	<0.001
	Non	22.1	

* : Tumeur perforée en per-opératoire sans péritonite généralisée



Courbe 18: Survie sans récidence en fonction du tableau clinique : Occlusion et tumeur perforée



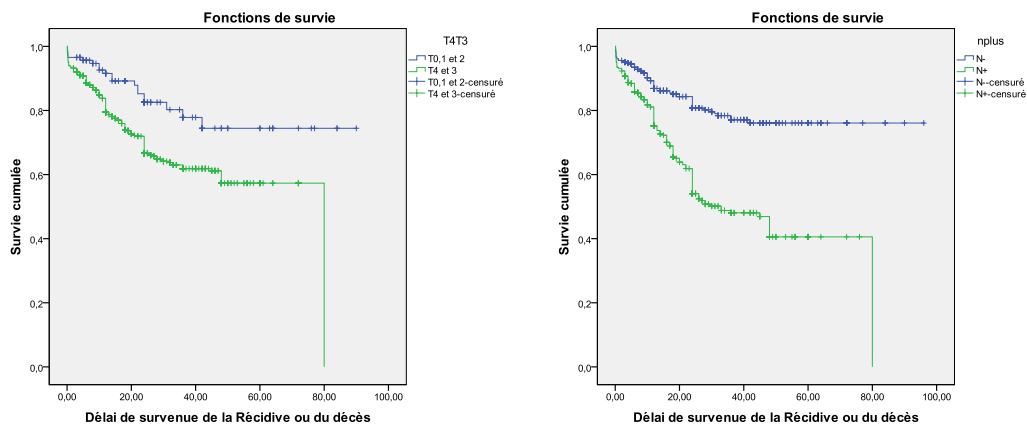
Courbe 19: Survie sans récidence en fonction du tableau clinique : Péritonite généralisée et la présence de métastases

En analyse uni variée, la présence d’occlusion, de péritonite, de tumeur perforée et de métastases à distance altère significativement la survie globale sans récidence (*p* valeurs à <0.001 pour tous).

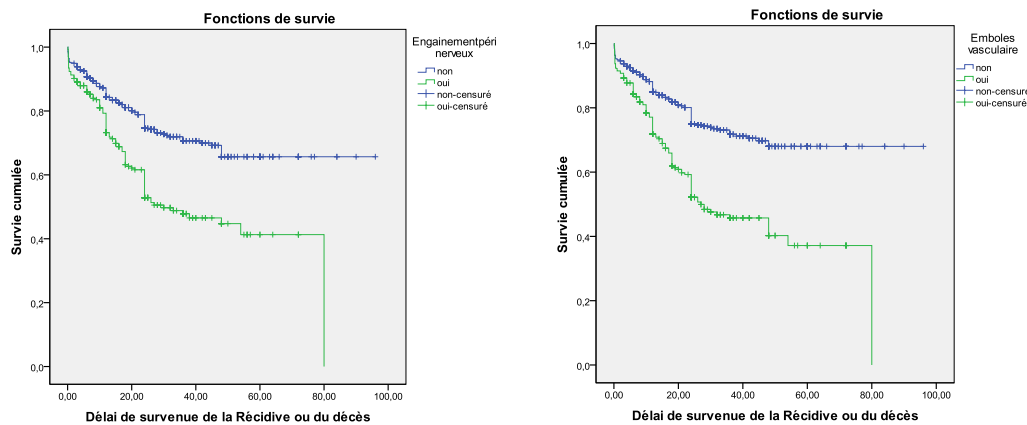
2.12.3.En fonction des données anatomopathologiques de la pièce opératoire

Etude anatomopathologique		Taux de survie sans récidive à 5 ans (%)	p
T	T1 et 2	47.4%	0.002
	T3 et 4	57.3%	
N	N-	40.6%	<0.001
	N+	76.1%	
Engainement péri nerveux	Oui	41.3%	<0.001
	Non	65.7%	
Emboles vasculaires	Oui	37.2%	<0.001
	Non	68%	
Emboles lymphatique	Oui	17.9%	<0.001
	Non	64.5%	
Résection	R0	59.6%	<0.001
	R1,2	30.6%	
Nbr de ganglions/N0*	>=12	81.6	<0.001
	<12	58.4	

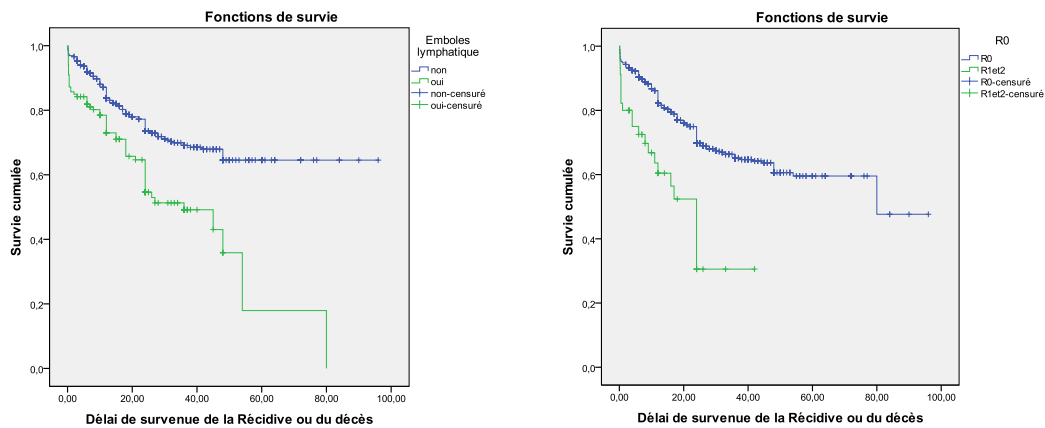
* : Nombre de ganglions prélevés chez les patients N0



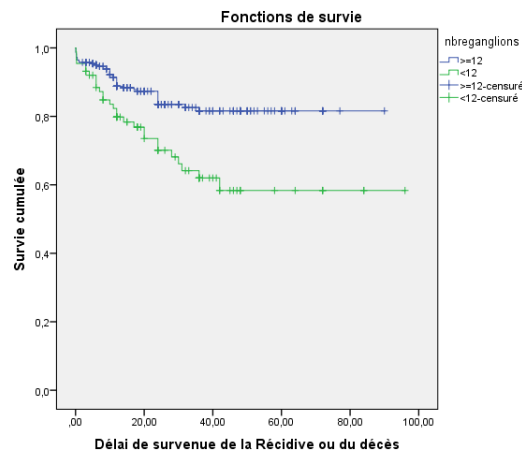
Courbe 20: Survie sans récidive en fonction des données anatomopathologiques : T,N



Courbe 21: Survie sans récidive en fonction des données anatomopathologiques : Engainement péri-nerveux et emboles vasculaires



Courbe 22: Survie sans récidive en fonction des données anatomopathologiques : emboles lymphatiques et résection R0



Courbe 23: Survie sans récidive en fonction des données anatomopathologiques : nombre de ganglions chez les patients N0

En analyse univariée, les classes T4 et T3, la classe N+, l'engainement péri nerveux, la présence d'emboles vasculaires et lymphatiques, la résection R1 ou R2 et le prélèvement de moins de 12 ganglions chez les N0 altèrent significativement la survie globale sans récidive (p valeurs à 0.002 pour les classes T et <0.001 pour tous les autres paramètres).

LA PRISE EN CHARGE DE L'ADENOCARCINOME COLIQUE EN TUNISIE : VERS UNE AMELIORATION DES RESULTATS ?

Masmoudi Ab., Zouari A., Hadj Taïeb I., Kardoun N., Mejdoub Y., Saumtally S., Fourati K., Kammoun M, Talbi S., Fendri S., Harbi H., Frikha F., Affes N., Mzali R.

Service de chirurgie générale CHU Habib Bourguiba Sfax

Jedidi J., Trigui M., Damak J.

Département de médecine préventive CHU Hédi Chaker Sfax

1. INTRODUCTION

Il est admis que l'étude des séries de centres spécialisés ne permet pas d'avoir une idée sur l'évolution des résultats vu leurs limites dans le temps et la taille des échantillons. Il est important de disposer des données à grande échelle à travers le temps pour permettre d'évaluer la prise en charge et le pronostic. Ceci est particulièrement intéressant en cancérologie compte tenu de son caractère multidisciplinaire, notamment, le cancer du côlon qui représente un problème de santé publique vu sa fréquence et sa gravité (1,2).

Cet article s'intéresse à décrire l'évolution des résultats globaux de la prise en charge de l'Adénocarcinome colique en Tunisie sur une période de 20 ans. Pour ceci, on se propose de comparer les résultats de l'étude multicentrique de Pr Fodha présentée en l'année 2000 (3), avec ceux de l'actuelle étude multicentrique de 2020 (études réalisées dans les Centres Hospitalo-Universitaires).

Ce travail s'intéresse particulièrement à comparer les résultats épidémiologiques et de morbi-mortalité des deux études.

2. EVOLUTION DANS LE TEMPS : EPIDEMIOLOGIE

	2013 – 2017	1993 - 1997
Nombre de cas	1460	561
Incidence moyenne de la série	292 Nouveaux cas /an	114 Nouveaux cas /an
Age moyen	63 ans	58 ans
Sexe Ratio H/F	1,27	1 ,1
Cancer sur PAF	22 (1,5 %)	1 patient

*PAF : Polypose adénomateuse familiale

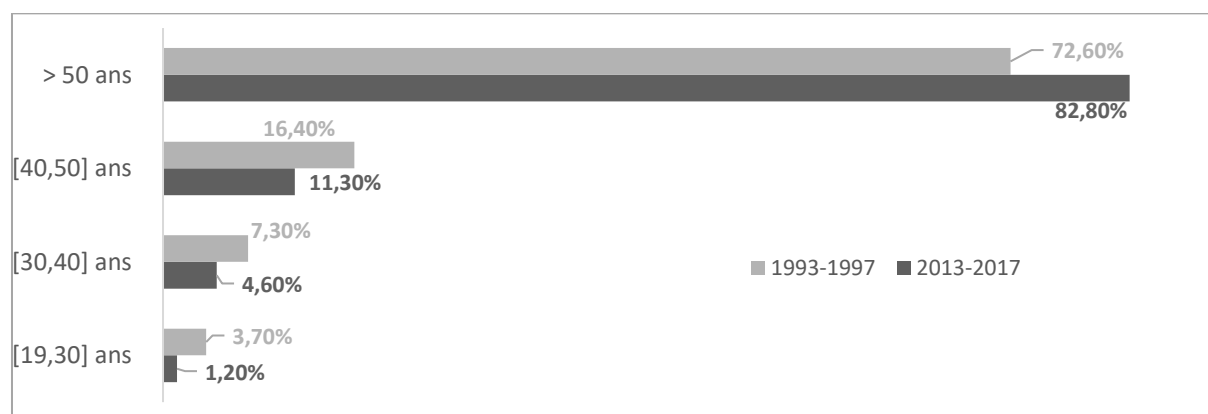


Figure 1: Répartition selon les tranches d'âge

Nos résultats montrent que le nombre de nouveaux cas de cancers du côlon par an (incidence moyenne de la série) a au moins doublé entre 1993 et 2013, passant de 114 à 292 nouveaux cas par an, il est important de noter que la croissance de la population tunisienne est de seulement 23% de 1995 à 2015 (4). Cette incidence propre à la série suggère une nette augmentation de l'incidence réelle du cancer colique dans la population Tunisienne. Cette incidence inconnue en Tunisie, serait sous-estimée avec le développement important de la chirurgie colorectale dans le secteur privé.

On note par ailleurs, la diminution de l'incidence du cancer colique chez les sujets de moins de 50 ans par rapport aux résultats de l'ancienne étude.

Comme retrouvée dans la littérature (5), il existe une prédominance masculine plus marquée dans notre série. La fréquence des cancers coliques sur PAF est de 1,5% dans notre série.

3. EVOLUTION DANS LE TEMPS : Mode de découverte et circonstances de l'intervention

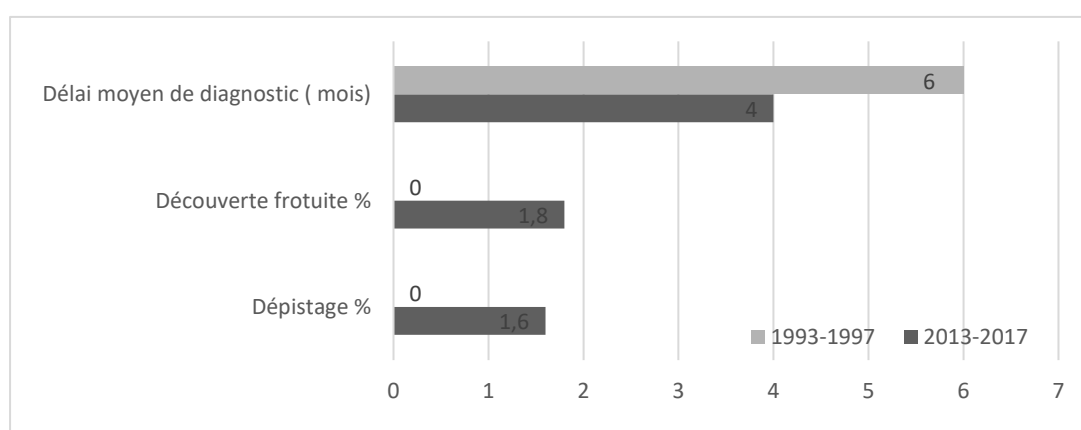


Figure 2: Délai moyen de diagnostic et mode de découverte

	2013 – 2017	1993 – 1997
Tumeur compliquée (Occlusion + Péritonite)	29,8%	36,4%
Chirurgie à froid	67,9%	71,5%
Chirurgie en urgence	32,1%	28,5%

En comparant les deux études, on note une nette augmentation de la fréquence des tumeurs diagnostiquées après dépistage ou de façon fortuite. Ceci est probablement due à l'amélioration des moyens de dépistage et d'exploration qui deviennent de plus en plus accessibles à la population (2). On note par ailleurs, la diminution de la fréquence des tumeurs compliquées au moment du diagnostic.

4. EVOLUTION DANS LE TEMPS : Quelle type de complication ?

	2013 – 2017	1993 - 1997
Occlusion	27,5%	28,3%
Péritonite Généralisée	2,3%	3,4%
Péritonite Localisée	3,9%	4,6%

On ne note pas de différence en termes de types de complications des tumeurs coliques entre les deux séries. La complication la plus fréquente reste l'occlusion intestinale aiguë.

5. EVOLUTION DANS LE TEMPS : selon le stade

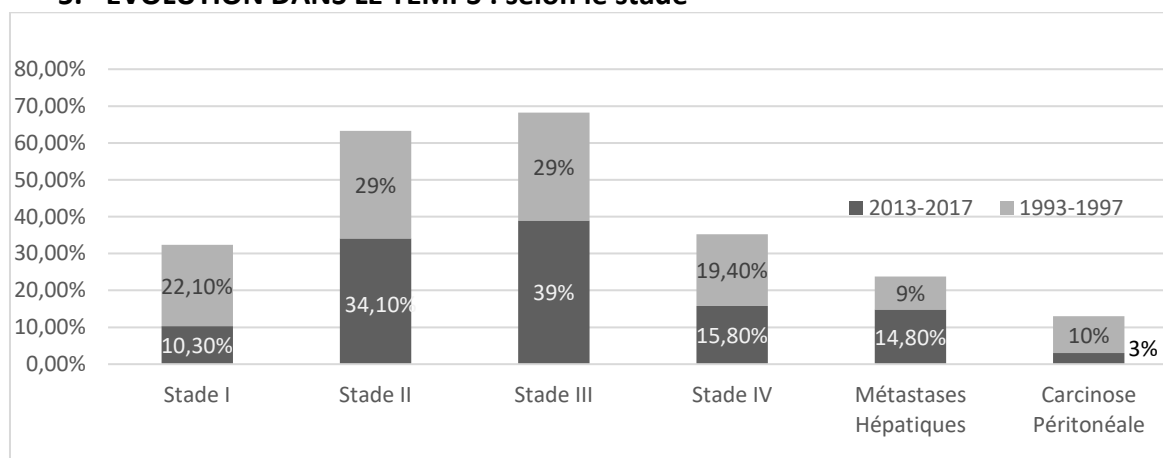


Figure 3: Evolution dans le temps : Stade

On note une légère diminution de la fréquence des tumeurs diagnostiquées au stade IV entre les deux séries. Par ailleurs, les stades métastasés représentent encore environ 15 % des cas, probablement en rapport avec l'augmentation de la sensibilité des moyens de diagnostic.

6. EVOLUTION DANS LE TEMPS : Selon la localisation tumorale

	2013 – 2017	1993 - 1997
Coecum	12,6%	17,3%
Sigmoïde et CRS	51,3%	53,3%
Ascendant	8,2%	7,3%
Transverse	18,7%	12,9%
Descendant	7,6%	7,3%
Localisation multiple	1,6%	1,6%

On ne note pas de différences en termes de localisation des tumeurs coliques.

7. EVOLUTION DANS LE TEMPS : Morbi-mortalité

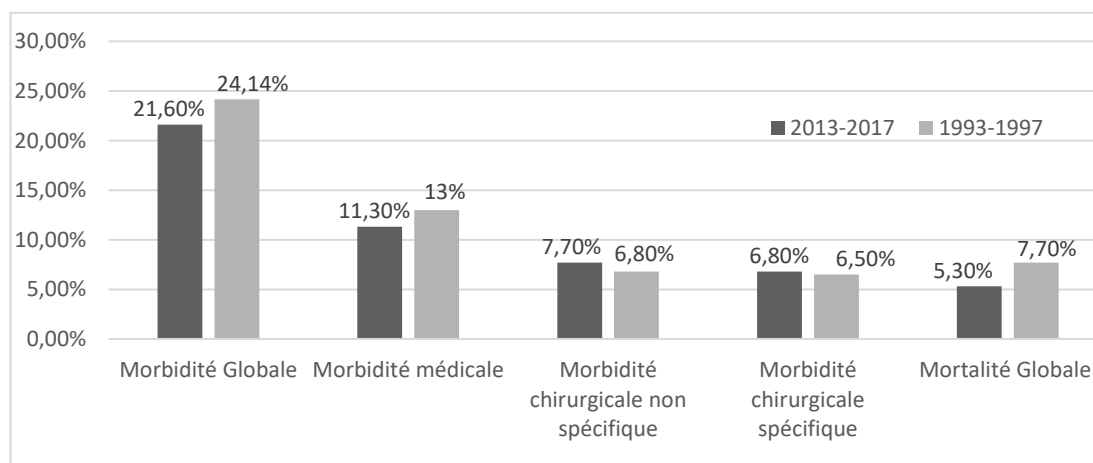


Figure 4: Evolution dans le temps : Morbi-mortalité

Facteurs de risque	2013 – 2017	1993 – 1997
Morbidité (Etude multivariée)	• ATCD de cardiopathie • ASA III et IV • Localisation : Coecum + Sigmoides • Hémorragie digestive • Occlusion • Abscess para néoplasique • Métastases hépatiques • Tumeur perforée • Colectomie totale	• Tumeur perforée
Mortalité (Etude multivariée)	• Age • Localisation : Angle Colique Gauche • Péritonite • Complications médicales • Embolies lymphatiques	• Age • Urgence/Froid • Transfusions peropératoires

En comparant les deux études, on note une diminution de la morbidité ainsi que de la mortalité globale.

En étude multivariée de la morbidité, la perforation colique s'est avérée comme facteur indépendant retrouvé dans les deux études. Concernant l'étude de la mortalité, l'âge et les tumeurs opérées en urgence se sont avérées comme des facteurs indépendants dans les deux études.

8. EVOLUTION DANS LE TEMPS : Survie et traitement post opératoire

La récurrence et la survie globale sont des facteurs difficiles à évaluer entre les deux études vu le nombre important de patients perdus de vue dans l'ancienne étude.

9. CONCLUSION

L'étude de ces deux séries Tunisiennes multicentriques, faites à 20 ans d'intervalle, amène de nombreuses questions et impose d'avoir une réflexion sur les moyens d'améliorer la prise en charge des patients. En comparant le nombre des tumeurs diagnostiquées à des stades avancés, on note une diminution de leurs fréquences mais les stades métastasés représentent encore environ 15% des cas. Pour la morbi-mortalité post opératoire ainsi que la survie, on note une amélioration des résultats qui peut être expliquée par l'amélioration des moyens de réanimation. D'autre part, on note aussi une diminution du taux de récurrence expliquée par l'amélioration de l'arsenal thérapeutique notamment la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

La qualité de ces données ne permet pas de tirer des conclusions certaines dans le but d'établir des stratégies nationales de prévention, de dépistage et de traitement, d'où la nécessité urgente de mettre en place un registre national de cancer du côlon.

Références :

1. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]
2. Haute Autorité de Santé. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
3. Fodha M, Helali K, Hani MA. Les adénocarcinomes coliques. Monographie. 2000.
4. Tunisia Population (2020) - Worldometer [Internet]. Disponible sur:
5. <https://www.worldometers.info/world-population/tunisia-population/>
6. Half, E., Bercovich, D. & Rozen, P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis 4, 22 (2009). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>

L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU CANCER COLIQUE

Auteurs:Yahmadi. A, Ben Ismail. I, Zenaidi. H, Mgazzen. F, Rebii. S, Zoghlami.A

Par leur fréquence et leur gravité les cancers coliques représentent un important problème de santé publique. Dans ce contexte les études épidémiologiques sont d'une grande importance. Elles apportent des données sur la fréquence de ces cancers, leur évolution au cours du temps, sur le terrain sur lequel ils surviennent, sur les maladies susceptibles de transformation maligne, sur les facteurs environnementaux favorisant leur survenue et sur les possibilités de dépistage.

Les statistiques hospitalières ne peuvent être prises en considération car de nombreux biais possibles gênent l'interprétation des tendances évolutives. Seules les données des registres de cancer qui portent sur tous les cas diagnostiqués dans une population bien définie permettent de connaître l'évolution au cours du temps de la prise en charge de ces cancers.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'incidence du cancer colique en Tunisie et son évolution au cours du temps.

Incidence en Tunisie :

Les données des registres régionaux des cancers en Tunisie, n'étant pas actualisées pour diverses raisons. Les dernières publications sont relatives à la période 2004-2006 pour la région du Nord, 2003-2007 pour le gouvernorat de Sousse et 2000-2002 pour le gouvernorat de Sfax. Pour cette raison nous avons utilisé les estimations de l'OMS de GLOBOCAN 2012.

Les taux d'incidence des départements tunisiens couverts par un registre de cancers sont donnés dans le tableau 1. Il s'agit de taux standardisés pour 100000 habitants. Ces taux permettent des comparaisons d'incidence entre des régions de structure démographique différentes.

Les variations interdépartementales sont peu marquées. Dans tous les départements il existe une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,2.

	Nord			Sousse		Sfax
	1999-2003 [1]	2004-2006 [2]	2007-2009 [3]	1998-2002 [4]	2003-2007 [5]	2000-2002 [6]
Hommes	6	7.1	7.5	6.5	7	6.7
Femmes	5.3	5.9	6.5	6.1	5.9	5.3

Tableau 1 : Incidence standardisée du cancer du côlon en Tunisie.

Le cancer du côlon est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. Il se situe en quatrième position pour l'homme après le cancer du poumon, vessie et prostate [6].

Ce cancer est rare avant 40 ans, les formes jeunes sont généralement dues à des facteurs d'origine génétique. L'adénocarcinome Lieberkühnien est la forme histologique la plus fréquente [2].

	HOMME	FEMME
Type	Effectif (%)	Effectif (%)
Adénocarcinome SAI*	422 (82,9%)	362 (85,6%)
Adénocarcinome colloïde muqueux	44 (8,6%)	39 (9,2%)
Carcinome SAI*	14 (2,8%)	6 (1,4%)
Autres carcinomes & Malin SAI*	19 (3,7%)	9 (2,1%)
Sans preuve histologique	10 (2%)	7 (1,7%)

*SAI = Sans autres indications

Tableau 2 : Cancer du côlon : Histologie en fonction du sexe 2004-2006 [2]

Le tableau 3 montre que le siège le plus fréquent du cancer du côlon était le côlon distal (41.7 % contre 30.3 % pour le colon proximal), avec une prédominance nette pour le côlon sigmoïde.

Site	Men		Women		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cecum	58	11.0	31	6.6	89	8.9
Appendix	8	1.5	26	5.5	34	3.4
Ascendant colon	75	14.3	51	10.8	126	12.6
Hepatic flexure of the colon	10	1.9	7	1.5	17	1.7
Transverse colon	8	1.5	14	3.0	22	2.2
Splenic flexure of the colon	8	1.5	6	1.3	14	1.4
Proximal colon [‡]	167	31.8	135	28.6	302	30.3
Descendant colon	51	9.7	61	12.9	112	11.2
Sigmoid colon	149	28.4	138	29.2	287	28.8
Adjoining lesion of the colon	9	1.7	8	1.7	17	1.7
Distal colon [§]	209	39.8	207	43.9	416	41.7
Colon NOS	149	28.4	130	27.5	279	28.0

[‡] Proximal colon is composed from the caecum, appendix, ascendant colon, hepatic flexure of the colon, transverse colon and the splenic flexure of the colon.
[§] Distal colon is composed from the descendant colon and the sigmoid colon.
 NOS: Not otherwise specified.

Tableau 3 : Proportion des cas de cancers coliques selon le registre du Nord 2007-2009 [3]

Incidence dans le monde :

Les données d'incidence permettent de comparer la fréquence des cancers coliques en Tunisie aux régions couvertes par un registre de cancers dans le monde. La publication du Centre international de la recherche sur le cancer, cancer Incidence in Five Continents, est une source d'information précieuse.

Les taux d'incidence des cancers coliques, les plus élevés sont retrouvés aux USA, Canada, Australie, et Europe où l'incidence standardisée est inférieure à 20/100 000 ; tandis que l'Inde, l'Égypte et l'Afrique du sud montrent les taux les plus bas avec une incidence standardisée inférieure à 5/100 000

	Hommes	Femmes
Canada	22.9	17.2
USA	19.6	15.5
Australie	27.1	22
Brésil	9.4	7.9
France	24.9	15.1
Allemagne	24	15.8
Italie	26.6	18

Chine	12.3	9.8
Japon	26	18.4
Inde	1.3	0.7
Algérie	5.5	6.6
Egypte	3.6	3.4
Libye	8.8	9
Afrique du sud	1.4	1.1

Tableau 4 : Incidence du cancer du colon dans le monde (2008-2012) [7]

L'incidence du cancer du côlon en Tunisie est relativement faible par rapport à celles des pays développés [2].

Figure 1 : Cancer du colon chez l'homme: Comparaisons internationales& Nord- Tunisie 2004-2006 (Incidence Standardisée) [2]

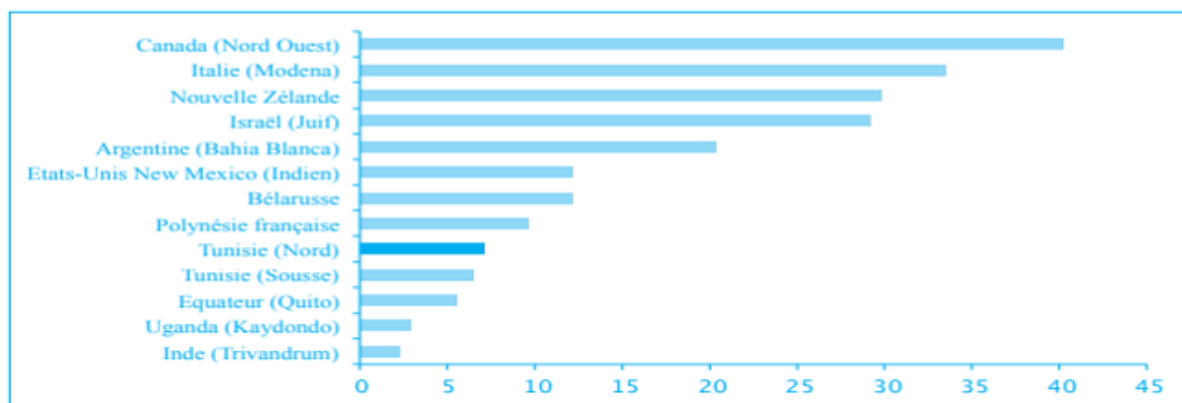
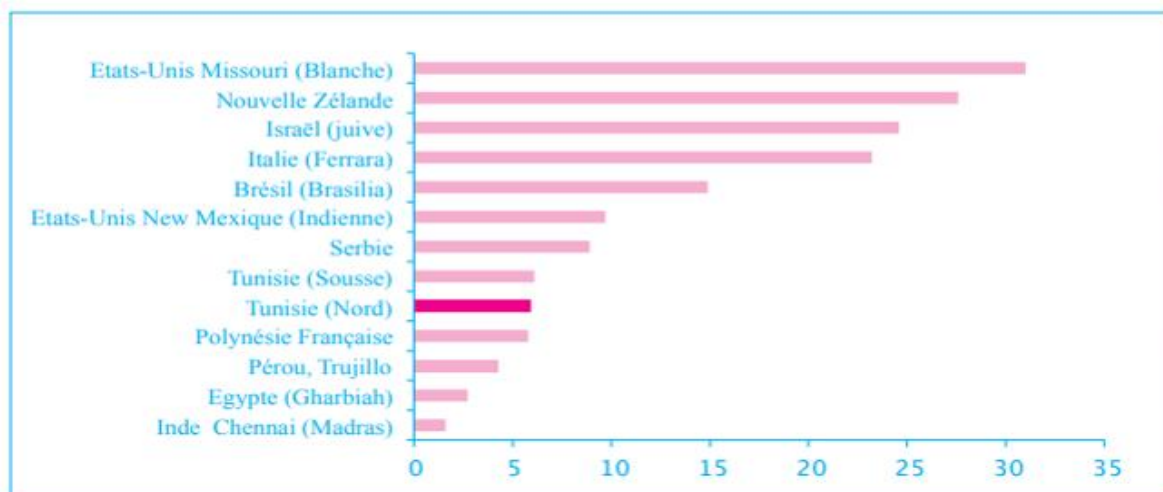


Figure 2 : Cancer du colon chez la Femme : Comparaisons internationales& Nord- Tunisie 2004-2006 (Incidence Standardisée) [2]



Evolution de l’incidence du cancer du côlon :

Dans les 2 sexes, au fil des ans, l’incidence de ce cancer n’a pas cessé d’augmenter. Cette évolution peut être expliquée par le vieillissement de la population, l'adoption du mode vie occidental au plan mondial (mauvaises habitudes alimentaires, sédentarité, obésité...) ainsi que la facilité d’accès aux soins.

Au cours des années 2004-2006, on a enregistré une moyenne annuelle de 311 cas [2]. Il faut rappeler que lors de la période précédente (1999-2003), on avait recensé, seulement, une moyenne annuelle de 236 nouveaux cas [1]. En 13 ans, le rapport de masculinité n’a pas changé et demeure proche de 1,2.

De 1994 à 2006, on constate chez l’homme une nette tendance à la hausse avec une augmentation annuelle moyenne de l’incidence standardisée (population mondiale) proche de 7%. Durant la même période de 13 ans, chez la femme, l’augmentation est moins importante 4,9% [2].

Ceci est parfaitement illustré par la projection des incidences des cancers pour 2024, analysée dans le registre des cancers du Nord. Il ressort de cette projection que l'incidence standardisée des cancers du côlon en Tunisie serait de 28 nouveaux cas sur 100 000 habitants par an (tableau 5), alors qu'elle n'était que de 5 nouveaux cas sur 100 000 habitants par an en 2003. Cette augmentation de l'incidence ferait alors passer la Tunisie d'une zone de risque faible à une zone à haut risque de cancer colique à l'instar de l'Amérique du nord ou des pays de l'Europe de l'ouest comme la France.

Tableau 5 : Projections du nombre de cancer du côlon et des taux d'incidence standardisés jusqu'en 2024 dans le nord de la Tunisie [8].

Site of cancer	Male				Female		
	Year	N	ASR* (per 100 000)	ASR CI 95%	N	ASR* (per 100 000)	ASR CI 95%
colorectal	2014	524	20.5	[18.0-22.3]	435	15.1	[12.5-18.8]
	2019	750	24	[23.4-32.8]	610	18.8	[15.7-22.8]
	2024	1073	39.9	[32.9-48.8]	861	22.9	[17.4-27.1]
Colon	2014	322	11.8	[9.7-14.5]	288	10	[8.1-12.5]
	2019	478	15.2	[12-19.5]	426	12.7	[9.9-16.7]
	2024	708	25.8	[19.8-34.2]	631	16.6	[12.3-22.8]

Références :

[1] Ben Abdallah M, Zehani S, Hizem Ben Ayoub W, Hsairi M, Achour N. Registre des Cancers NORD-TUNISIE Données 1999–2003. Institut Salah AZAIEZ. Tunis (2009).

[2] Ben Abdallah M, Zehani S, Hizem Ben Ayoub W, Hsairi M, Achour N. Registre des Cancers NORD-TUNISIE Données 2004–2006.Institut Salah AZAIEZ. Tunis (2012). www.insp.rns.tn/doc/cancer/cancer17.pdf

[3] Khiari H, Hsairi M. Colorectal cancer incidence and clinicopathological features in northern Tunisia 2007–2009. Colorect. Cancer (2018) 6(4), 131–141.

[4] Registre des cancers e Sousse. Données 1998–2002.

[5] Registre des cancers e Sousse. Données 2003-2007.

[6] Sellami A, Sellami T, Hsairi M, Jlidi R, Achour N. Incidence des Cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000 – 2002. Registre du Cancer du Sud Tunisien : Edition 2007.

[7] Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer.

[8] Khiari H, Ben Ayoub HW, Ben Khadhra H, Hsairi M. Colorectal Cancer incidence trend and projections in Tunisia (1994–2024). Asian Pac. J. Cancer Prev : 2017 ;18(10), 2733–2739.

LES DONNES EPIDEMIOLOGIQUES DU CANCER DU COLON
EN TUNISIE AU VUE DE LA LITTERATURE

Auteurs: MEJRI A, ARFAOUI K, ALOUI B, YAAKOUBI J, MRAD S, MEJRI A
Service de chirurgie générale, Hôpital régional de Jendouba

Introduction :

L’adénocarcinome du colon est la forme histologique la plus fréquente des cancers du colon (environ 96%). Certes, Son diagnostique et sa prise en charge sont de plus en plus standardisés. Néanmoins, son incidence ne cesse d’augmenter. A travers cette monographie on a essayé de relever les caractéristiques de cette pathologie (épidémiologiques, diagnostique et thérapeutiques) en Tunisie, et dans notre article on essayera de mettre nos résultats face à la littérature – dans la limite du possible- vue la non disponibilité de registres actualisés.

1. Répartition selon l’âge :

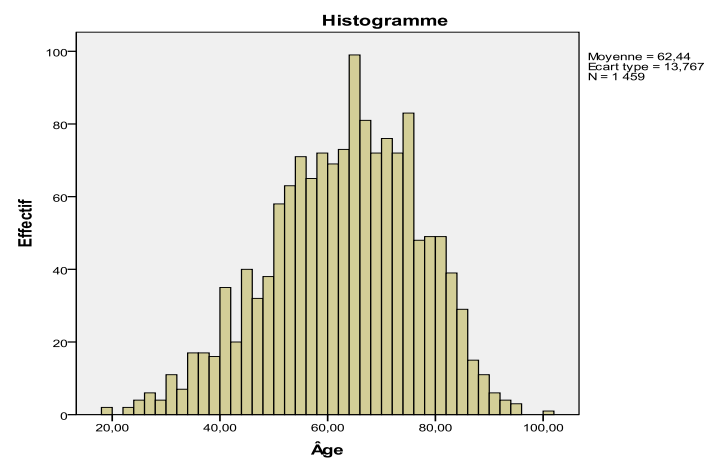


Fig. 1. Répartition du cancer du colon selon l’âge. ATC monographie 2020

La répartition selon l’âge du cancer du colon est concordante avec les données retrouvées dans la littérature. En effet, elle est rare avant 50 ans et représente moins de 10% puis l’incidence augmente progressivement. L’âge moyen au diagnostic est de 62.44

	Durée	Extrêmes d’âge	Moyenne d’âge
France	2016	21-98	57.51
Maroc	1997-2015	18-100	55.4
Canada	2007-2012	-	55
Etat unis	2007-2012	-	68.2

Tableau 1. Répartition du cancer du colon selon l’âge.

Plusieurs études concernant l’incidence du cancer du colon chez les moins de 40 ans rapportent un rajeunissement de la population qui serait en rapport avec le changement des modes de vie et d’alimentation. En effet, en Arabie saoudite l’incidence est de 22%, au japon 10% et en Italie 17%. (1)(2)(3)

2. Répartition selon le sexe :

	Effectif	Pourcentage
Masculin	817	56%
Féminin	643	44%
Total	1460	100%

Tableau 2. Répartition du cancer du colon selon le sexe. ATC monographie 2020

Dans notre étude on rapporte un sexe ratio de 1.27 ce qui est concordant avec la littérature où on trouve généralement une légère prédominance masculine(4). 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. (5)

	période	% Hommes	% Femmes	Sexe ratio
France	2005-2012	55	45	1.22
Maroc	1997-2015	57	43	1.34
Algérie	2003	-	-	1.2

Tableau 3. Répartition du cancer du colon selon le sexe.

3. Répartition selon le siège de la tumeur :

Siège de la tumeur	pourcentage
Coecum	12.8%
Colon ascendant	7.9%
Angle colique droit	6.9%
Colon transverse	4.8%
Angle colique gauche	7.2%
Colon descendant	6.6%
Sigmoïde	37.8%
Charnière recto sigmoïdienne	14.3%
Multiple	1.7%

Tableau 4. Répartition du cancer du colon selon le siège. ATC monographie 2020

Nombreuses études ont trouvé que le colon gauche était le plus touché. En France (6), une étude colligeant 4151 cas de CCR, classée le colon gauche en premier avec 45% des cas. Dans plusieurs papiers le siège le moins touché était le colon transverse. Il représente environ 10 % des cancers colorectaux. Son diagnostic est souvent tardif.(7) dans notre étude, la majorité des cancers ont été diagnostiqués à un stade avancé : (T3+T4=87,1% des cas), un envahissement locorégional per opératoire était retrouvé chez 18.4% des patients, des métastases hépatiques ont été retrouvées dans 16.4% des cas, des métastases pulmonaires dans 5.3% des cas, une carcinose péritonéale dans 3.3% des cas et des métastases osseuses dans 1.4% des cas.

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Maroc		45%	20%	32.5%
France	11%	38%	41%	10%
USA	41.7%	13.3%	27.9%	17.1%

Tableau 5. Répartition selon le stade en se référant à la classification AJCC et UICC 2010 (8)

4. Geste réalisé :

Geste réalisé	Pourcentage
Colectomie droite	27,4%
Colectomie transverse	1,0%
Hémi colectomie gauche vraie	9,3%
Colectomie segmentaire haute	4,4%
Colectomie segmentaire basse	42,5%
CT + AIR	5,8%
CPT + AIA	1,8%
Colectomie élargie	2,1%
Stomie de proche amant	4,7%
Résection sans rétablissement	0,8%

Tableau 5. Répartition selon le geste réalisé. ATC monographie 2020

Les valeurs retrouvées rejoignent la littérature et sont en concordance avec la répartition de la tumeur selon le siège, le stade et les découvertes en per opératoires. Une différence majeure entre notre monographie et les publications occidentales et aux USA : c'est le nombre très réduit d'intervention sous cœlioscopie comparativement à ces derniers.

5. Suites opératoires :

suites	pourcentage
simples	78,4%
complications	21,6%

Tableau 5. Répartition selon les suites opératoires. ATC monographie 2020

Dans notre monographie, les complications étaient en majeure partie des complications non spécifiques essentiellement médicales. Ce qui a été retrouvé dans la quasi-totalité des publications. De plus, c'est essentiellement l'apanage des cancers opérés en urgences.

Conclusion :

Au vue de littérature, on conclut qu'il n'y a pas de différences avec les pays du Maghreb où la majorité des résultats sont similaires. Mais une remarque cruciale ; les mêmes résultats depuis des décennies c.à.d. aucune amélioration tangible et l'écart ne cesse de se creuser du côté prévention et dépistage.

Références :

1. Kabouri K. Cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. CHU Ibn Sina, Rabat, 2000.
2. Pocard, M., Gallot, D., De rycke, Y., & Malafosse, M. (1997). Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *3T 3TGastroenterol Clin Biol*, 21, 955-9.
3. 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.
4. Rougier, P. (2004). Cancers du côlon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter. *La Revue du praticien*, 54, 133-142.
5. Viguier, J., Bourlier, P., Karsenti, D., et al. Cancer du côlon. *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 2003, p. 9-068.
6. 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.
7. Le, P., Mehtari, L., & Billey, C. (2006). Les tumeurs du colon transverse. *Journal de Chirurgie*, 143(5), 285-293
8. Jihane H. Le cancer colorectal dans la région de Marrakech : bilan de 19 ans. Thèse 2017. Faculté de médecine et de pharmacie. Marrakech.
9. Société canadienne du cancer. Statistiques de survie pour le cancer colorectal.

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ET CANCER COLIQUE

Houcine Maghrebi, Amine Chammakhi, Amine Sebei, Asma Laabidi*, Maroua Hafi*, Senda Tlili*, Anis Haddad, Youssef Chaker, Wael Rebai, Amine Makni, Amine Daghfous, Rachid Ksantini, Fadhel Fteriche, Adel Amous, Mohamed Jouini, Montassar J Kacem, Zoubeir Ben Safta.

Service de chirurgie 'A', Hôpital La Rabta; Tunis.

*Service de gastroentérologie 'A', Hôpital La Rabta; Tunis.

I. INTRODUCTION

La survenue d'un cancer colique constitue un des principaux risques évolutifs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) tant dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) que dans la maladie de Crohn (MC). Il est possible de dichotomiser les cancers au cours des MICI en deux catégories : ceux liés directement à la MICI et ceux liés aux traitements. Les cancers liés à la maladie sont ceux touchant le tube digestif, secondaires à l'inflammation intestinale chronique dont l'exemple le plus typique est le cancer du côlon. Certes, ces cancers coliques ne représentent qu'une petite proportion de l'ensemble des cancers de l'intestin associés aux MICI [1]. Cependant, les MICI sont une des principales conditions à haut risque de CCR, avec la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch [2,3]. Un des enjeux majeurs de la prise en charge de ces malades est la réduction du risque de survenue des CCR par un meilleur contrôle de l'inflammation et une meilleure cicatrisation muqueuse.

BUT : Ce travail se propose de mettre le point sur l'épidémiologie et les facteurs de risque de la dysplasie/cancer dans les MICI, les modalités diagnostic et thérapeutiques.

II. Épidémiologie du cancer colorectal au cours des MICI

Il y'a une vingtaine d'années, le risque de survenue d'un CCR après 30 ans d'évolution d'une rectocolite hémorragique (RCH) était estimé entre 20 et 30 %. En effet, la méta-analyse de Eaden et Al [4] qui avait colligé 116 études (54000 patients atteints de RCH) avait rapporté des taux élevés de cancer au cours de la RCH de respectivement 2 %, 8 % et 18 % à 10, 20 et 30 ans d'évolution, soit un risque supplémentaire de cancer de 0,5 à 1% /année de maladie.

Ces taux élevés reflétaient les résultats de la prise en charge à une époque où les stratégies de dépistage et les traitements de l'inflammation colique étaient peu efficaces. Ces chiffres ont progressivement diminué pour atteindre un risque de CCR inférieur à 5 % à 10 ans d'évolution, et pouvant atteindre 10 % à plus de 30 ans d'évolution [5]. Le sur-risque reste cependant réel et élevé de l'ordre de 2 à 6 fois plus important que la population générale, tel que rapporté par la cohorte française cohorte prospective observationnelle CESAME (Cancers Et Sur-risques Associés aux Maladies inflammatoires intestinales En France) [6]. Cette diminution du risque serait en rapport avec l'implémentation de stratégies de prévention comme la réalisation de coloscopies itératives pour dépister précocement les lésions dysplasiques, mais également aux progrès thérapeutiques permettant un meilleur contrôle de l'inflammation. [7]

III. Physiopathologie du cancer colorectal au cours des MICI

La survenue d'un cancer colorectal est souvent la conséquence de modifications progressives, notamment génétiques de la cellule épithéliale colique [8]. Le principal promoteur de ce mécanisme de cancérogenèse serait **l'inflammation chronique**. Cette dernière induit un stress oxydatif à l'origine de mutations génomiques procarcinogènes. Ceci est en partie expliqué par une dys-régulation d'un grand nombre de gènes (impliqués dans les processus de mutagenèse) en conséquence à la production de radicaux libres. Ces événements incluent l'inhibition des gènes par hyperméthylation du promoteur et la perte de fonction des gènes p53 (un gène suppresseur des tumeurs), APC (adenomatous polyposis coli), le K-ras (Kirsten RAT Sarcoma virus), l'instabilité des microsatellites (MSI)[9]...

Ces mutations génétiques de la cellule épithéliale colique seraient proches de celles observées au cours des cancers sporadiques, avec une différence dans la chronologie de leurs survenues [2].

En effet, les mutations de P53 et du gène APC illustrent bien ce phénomène. **Lors des MICI, la mutation de P53 est précoce et la perte de fonction d'APC tardive**. Par contre, lors des cancers sporadiques, P53 est muté tardivement et la perte de fonction du gène APC est précoce, et précède la transformation maligne de l'adénome.

Ces variations chronologiques participeraient à la modification de l'expression phénotypique des cancers colorectaux au cours des MICI et expliqueraient le caractère multifocal des lésions [9].

De même, elles pourraient expliquer le fait que les **lésions pré-néoplasiques sont plutôt planes dans les MICI** et plutôt polypoïdes dans les CCR sporadiques. Enfin, le microbiote et la réponse immune, auraient un rôle non négligeable dans ce mécanisme d'oncogenèse, par leurs actions sur l'inflammation chronique.

IV. Facteurs de risque et facteurs protecteurs de cancer colorectal

Les facteurs de risque de survenue de néoplasie colorectale sont bien connus et principalement représentés par la durée d'évolution de la colite et par son étendue sur le cadre colique.

Facteurs protecteurs :

- PROGRAMMES DE SURVEILLANCE RAPPROCHÉE

Plusieurs ont rapporté une diminution du risque de cancer et une diminution de la mortalité globale et spécifique chez les patients ayant des programmes de surveillance rapprochée. Ces données soulignent l'intérêt de l'implémentation dans nos pratiques courantes de programmes de dépistage, permettant de diminuer la survenue d'un CCR. [7,10]

- LES MEDICAMENTS

L'enjeu de la chimoprévention du cancer colorectal au cours des MICI est principalement lié au contrôle de l'inflammation chronique colique. Il a été rapporté que le **5ASA aurait un rôle propre chémo-preventif**. En effet, dans une étude cas-témoins extraite de la cohorte CESAME [11], il ressort un effet protecteur significatif pour les aminosalicylates (OR = 0,587, IC à 95%: 0,367-0,937, P = 0,0257). Ceci ne ressort pas pour les thiopurines (OR = 0,762 IC à 95%: 0,432-1,343, P = 0,3468). De même, une revue systématique de littérature publiée en 2017 [12] et ayant colligé 2137 CCR, avait conclu que l'exposition au 5-ASA, à des doses thérapeutiques,

pourrait réduire considérablement le risque de développer une néoplasie colorectale en cas de RCH. Huang Wk et al [13] avaient suggéré que l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (UDCA) était associée à une réduction de 41% du risque de CRC chez une cohorte qui comprenait principalement des patients atteints de maladies hépatiques chroniques. Les auteurs concluent que l'UDCA pourrait avoir un rôle dans la chimoprévention du CCR (faible niveau de preuve).

Facteurs de risque:

L'ancienneté et l'étendue de la colite sont des facteurs de risque bien établis pour la survenue d'un CCR au cours des MICI. Plusieurs autres facteurs de risque spécifiques ont été identifiés: l'association à une cholangite sclérosante primitive, le degré de sévérité de l'inflammation histologique, un jeune âge au diagnostic de la MICI, un antécédent familial de CCR

- ANCIENNETE DE LA MALADIE

Le risque de CCR n'est pas plus élevé lors des MICI de moins de **8 à 10 ans d'évolution** que dans la population générale. Cependant, le taux d'incidence du CCR augmente avec la durée d'évolution de la MICI, avec des probabilités cumulées de 2 % à 10 ans, 8 % à 20 ans et 18 % à 30ans [4]. Cette théorie de risque cumulé croissant de développer un cancer colorectal tant que la maladie avance dans le temps, a été jugé comme surestimé par certains auteurs [5,14,15].

- ETENDUE DE LA MALADIE

Le risque de CCR est majoré pour la rectocolite hémorragique (**RCH**) **étendue au-delà de l'angle gauche et pour la maladie de Crohn de localisation pancolique** (ou touchant au moins un tiers de la muqueuse colique). **Ce risque augmente avec l'étendue de la maladie.** Il est pratiquement nul en cas de rectite isolée, multiplié par 1,7 en cas d'atteinte rectosigmoïdienne, par 2,8 en cas de colite gauche, et par 14,8 en cas de pancolite [16]. Le risque de CCR au cours de la MC pancolique est identique à celui observé au cours de la RCH pancolique [17].

- LA CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE (CSP)

La CSP est une maladie cholestatique chronique de présentation et d'évolution très variables. Elle constitue la principale manifestation hépato-biliaire des MICI. Elle est associée dans 70 à 80% aux MICI, plus particulièrement mais non exclusivement à la rectocolite ulcéro-hémorragique et les formes avec atteinte colique de la MC [18]. Chez les patients ayant une MICI, et indépendamment du risque propre de cholangiocarcinome, la présence d'une **CSP augmente fortement le risque de cancer colorectal** de près de 4 fois par rapport à la population générale (délai médian de diagnostic du CCR : 3 ans après le diagnostic de la CSP). Ce risque persiste même après transplantation hépatique pour la CSP [19].

- INFLAMMATION INTESTINALE CHRONIQUE

Il est admis que l'inflammation constitue un facteur indépendant étroitement lié au risque de carcinogenèse colorectale, d'autant plus élevé si elle est chronique et mal contrôlée. Selon certains auteurs, elle doublerait le risque de CCR au cours des MICI [20,21]. Il n'est dès lors pas surprenant que les témoins de la sévérité de l'inflammation ou de sa chronicité ont été retrouvés comme facteurs de risque de cancer colorectal : pseudopolypes inflammatoire, colon tubulé, sténose [22]...

- LES PSEUDOPOLYPES NFLAMMATOIRES

La présence de multiples pseudopolypes dénote d'une activité inflammatoire importante. Ils sont associés à un sur-risque de CCR.

V. Aspects morphologiques et anatomopathologies des dysplasies/cancers colorectaux au cours des MICI.

1. La dysplasie

La dysplasie est une transformation néoplasique non invasive et non équivoque de l'épithélium intestinal, respectant la membrane basale. Cependant, et contrairement aux lésions dysplasiques des CCR sporadiques, celles associées aux MICI sont souvent **multifocales, planes ou discrètement surélevées**. Ceci s'explique par leurs particularités génétiques et physiopathologiques [23].

Autres fois, ces lésions étaient classées en : ALM (adenoma-like mass), DALM (dysplasia associated lesion or mass), NALRL (non-adenoma-like raised lesions). Ces termes causaient souvent de la confusion chez les endoscopistes car ils sont souvent utilisés pour décrire une variété de lésions de formes différentes. **Ces anciennes terminologies ont été abandonnées suites aux recommandations du consensus SCENIC** (Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: International Consensus Recommendations), parues en 2015 [24] et qui ont été également reprises par les recommandations ECCO 2017 [25] (l'European Crohn's and Colitis Organisation). Les lésions visibles doivent être classées par l'endoscopiste comme polypoïde ou non polypoïde, selon la classification de Paris [26]:

- **Les lésions polypoïdes d'allure adénomateuse** (surélevées de plus de 2,5 mm), pédiculées ou sessile bien délimitées, sans dysplasie au pourtour ou à distance de la lésion.
- **Et les lésions non polypoïdes**, surélevées (< 2,5 mm, inférieures à la hauteur d'une pince à biopsie ouverte), planes ou déprimées.
- **La dysplasie endoscopiquement invisible** fait référence à la dysplasie trouvée lors de l'examen histologique des biopsies étagées systématiques en l'absence de lésion visible à la coloscopie.

2. Les Cancers

Ces cancers (adénocarcinomes) ont la caractéristique de survenir **15 à 20 ans plus tôt que le cancer sporadique** et d'être situés de manière plus proximale sur le cadre colique. Il s'agit presque exclusivement d'adénocarcinomes développés à partir de lésions dysplasiques. Ils sont souvent **multifocaux** et assez invasif. Ils touchent souvent **des sujets plus jeunes** que pour les CCR dans la population générale. Enfin, il convient de préciser que les patients atteints de MICI, qu'il y ait ou non une atteinte colique de leur maladie, sont aussi à risque de développer des adénomes/CCR sporadiques.

VI. Organisation du dépistage :

a. Organisation du dépistage endoscopique

Bien qu'il soit admis que le CCR survient rarement quand la durée de la maladie est inférieure à 8 ans, un nombre important de tumeurs peut se développer chez ces malades,

d'autant plus s'il existe des facteurs de risques. Ce risque n'est pas majoré en cas de rectite isolée. Il demeure intermédiaire en cas de colite gauche. Prenant en compte ces données et les recommandations de l'ECCO 2017, il est recommandé de réaliser une coloscopie systématique (avec biopsies étagées) d'évaluation et de dépistage après huit ans d'évolution de toute colite inflammatoire (à l'exception des proctites ou de la MC limitée à un segment du côlon).

Le calendrier de dépistage de la dysplasie colique sera établi selon le niveau de risque individuel :

Niveau de risque	Stadification du risque	Rythme des coloscopies de dépistage
Haut risque	Antécédent de CSP, Antécédent de sténose ou de dysplasie de bas grade (DBG) durant les cinq dernières années, Colite étendue avec inflammation active sévère, Antécédent familial de CCR au premier degré avant l'âge de 50 ans.	Coloscopie annuelle
Risque intermédiaire	Colite étendue avec inflammation modérée ou faible, Présence de pseudopolypes, Antécédent familial de CCR au premier degré après l'âge de 50 ans.	Coloscopie tous 2-3 ans
Risque faible	Colite étendue sans autre facteur de risque.	Coloscopie tous les 5 ans

Tableau : rythme des coloscopies de dépistage en fonction du niveau de risque

La présence d'une sténose colique en cas de MICI doit être considérée comme suspecte de cancer jusqu'à preuve du contraire. Ces sténoses posent un double problème dans le suivi: le risque que la sténose soit un cancer d'une part et d'autre part l'impossibilité de surveillance du colon d'amont lorsqu'elles sont basses et non-franchissables [22].

b.Modalité de réalisation de la coloscopie [25]

Pour être optimale, la coloscopie doit être réalisée au mieux en phase quiescente de la maladie (Ceci étant important aussi bien pour l'endoscopiste, que pour l'anatomopathologiste), après une bonne préparation. Il est de même recommandé d'utiliser des coloscopes à haute définition (système HD) avec lavage à la pompe électrique. Concernant le dépistage en soit de la dysplasie, plusieurs techniques se discutent actuellement : la réalisation de biopsies systématiques, et la technique de coloration (chromoendoscopie) avec biopsies ciblées... Cette dernière technique permet d'augmenter le contraste et de mieux repérer les lésions dysplasiques. Elle nécessite cependant un endoscopiste entraîné et un plateau technique adéquat. Sa principale limite reste son coût élevé. La réalisation de biopsies étagées consiste à réaliser 4 biopsies tous les 10 cm au retrait de l'endoscope, placées dans des pots différents. Cette méthode est relativement chronophage pour l'endoscopiste et l'anatomopathologiste.

VII. Prise en charge en pratique : [25]

Il convient de préciser que dans tous les cas la prise en charge de ces lésions dysplasiques doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire car l'enjeu est souvent la colectomie. La découverte d'une dysplasie, en particulier en cas d'inflammation active, doit faire l'objet d'une relecture anatomopathologique systématique pour obtenir une certitude sur la présence et le degré de dysplasie. Il n'est pas rare qu'une dysplasie indéterminée ne soit que les conséquences d'une inflammation active.

Les recommandations thérapeutiques pour la gestion de la dysplasie sont basées sur :

- l'aspect macroscopique : polypoïde, non polypoïde ou macroscopiquement invisible
- et les caractéristiques microscopiques de la lésion : indéfinie, de bas grade ou de haut grade

❖ **lésions polypoïdes d'allure adénomateuse :**

Le traitement est la résection endoscopique complète, à condition que la lésion puisse être complètement excisée, et qu'il n'y ait pas de dysplasie au pourtour de la lésion polypoïde, ni de dysplasie de bas grade ailleurs sur le côlon. (ECCO statement 8L, NP2)

Si la lésion n'est pas accessible à la résection endoscopique, la chirurgie (résection colique segmentaire) doit être considérée.

❖ **Les lésions non-polypoïdes dysplasiques :**

Devant le caractère souvent multifocal de ces lésions et le risque élevé de dysplasie de haut grade/CCR à 5 ans (de l'ordre de 65 %), la résection endoscopique n'est justifiée que si la lésion est unique et résécable, sans signe de dysplasie non polypoïde ou invisible ailleurs dans le côlon. Un suivi avec coloscopie et chromoendoscopie à 3-6 mois puis annuelle est indiqué.

Tous les autres patients atteints de dysplasie non polypoïde doivent être référés à la chirurgie, quel que soit le degré de dysplasie détecté lors de l'analyse de la biopsie (ECCO statement 8M NP2)

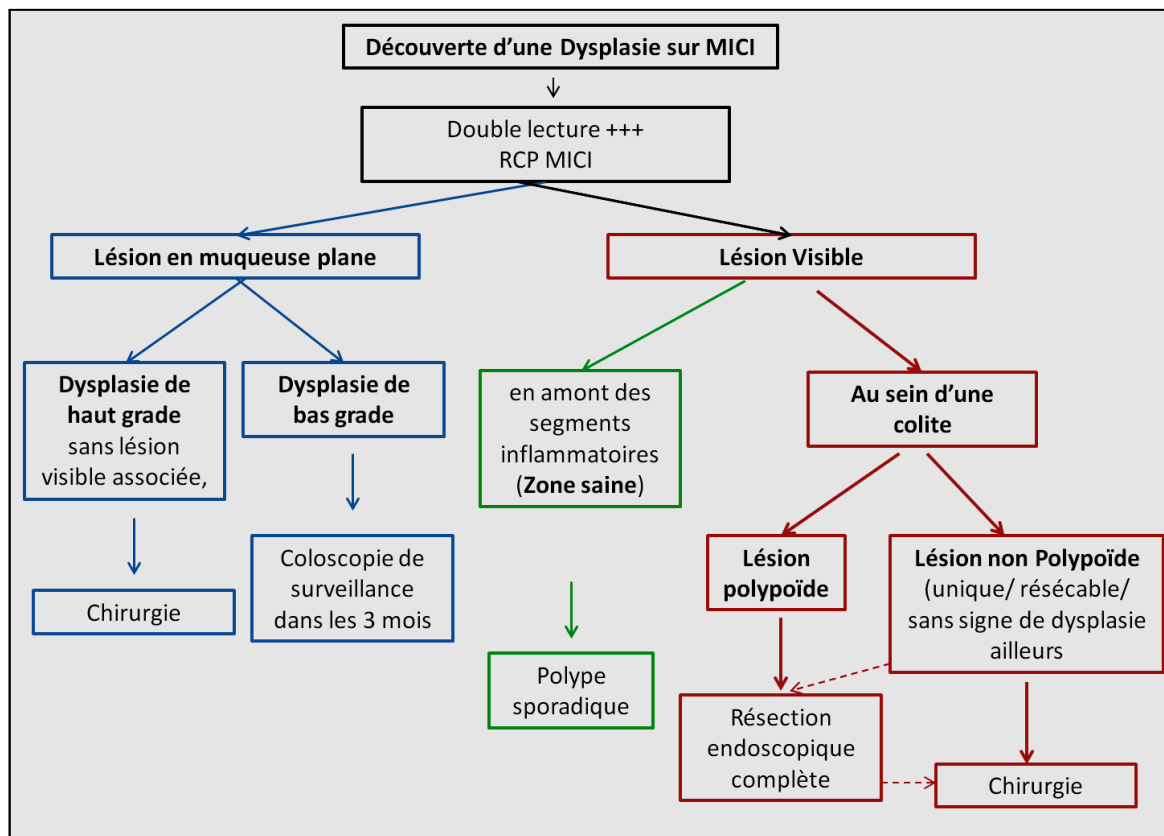
❖ **Dysplasie de découverte fortuite en muqueuse plane :**

La décision de réaliser une colectomie ou une surveillance chez ces patients est assez controversée et doit être discutée avec le patient d'une part, le gastro-entérologue et le chirurgien colorectal d'autre part. Le patient doit être adressé à un centre expert pour refaire la coloscopie avec Chromoendoscopie.

- S'il n'y a toujours pas de lésion visualisée, et en cas de dysplasie de bas grade, il faut refaire une coloscopie de surveillance avec chromoendoscopie et biopsies dans les 3 mois.
- Dans le cas d'une dysplasie de haut grade sans lésion visible associée, ou d'un adénocarcinome, la chirurgie est recommandée.

Les polypes avec dysplasie qui surviennent en amont des segments macroscopiquement et histologiquement inflammatoires sont considérés comme des adénomes sporadiques et doivent être traités en conséquence. (ECCO statement 8N NP2)

Algorithme de prise en charge



En cas de cancer avéré, la chirurgie reste le seul traitement curatif. En effet, le traitement chirurgical de l'adénocarcinome colique sur "MICI" rejoint celui de l'adénocarcinome classique avec des indications plus limitées pour les colectomies segmentaires. La décision concernant le type et l'étendue de la résection colique est discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le terrain fragilisé par la corticothérapie, les immunosuppresseurs rend parfois la morbidité plus élevée. L'estimation de la survie est très variable en fonction des études.

VIII. CONCLUSION

Le risque de cancer du colon est une préoccupation majeure lors de la prise en charge de toute MICI et en particulier en cas de facteurs de risque (ancienneté de la maladie; étendue de la colite; sévérité de l'inflammation, sténose, CSP, ATCD familial de CCR). Ce risque impose l'implémentation dans nos pratiques courantes de stratégies de prévention rigoureuses (coloscopies itératives pour dépister précocement les lésions dysplasiques). En cas de cancer avéré, la chirurgie reste le seul traitement curatif. Elle doit respecter les mêmes règles carcinologiques observées au cours des cancers sporadiques. La prise en charge ne se conçoit que dans le cadre d'une équipe experte multidisciplinaire. Les espoirs actuels reposent sur la réduction du risque de survenue des CCR par une meilleure cicatrisation muqueuse et un meilleur contrôle de l'inflammation.

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945-65.
2. Farfay FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis And management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-74, 774.e1-4
3. Nadeem MS et Al. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *semcancer*.2019 S1044-579X(19)30016-1
4. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
5. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
6. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M. Risk of colorectal highgrade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145(1):166-75.
7. Jess T1, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):375-81.e1
8. Oussalah, Abderrahim et Al. Diagnostic et prise en charge de la dysplasie au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Inserm U954, université Henri-Poincaré
9. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
10. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):942-51
11. Carrat F, Seksik P, Colombel JF, et al. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:533–541.
12. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1179–1192.
13. Wen-Kuan Huang, Hung-Chih Hsu, Jia-Rou Liu, Tsai-Sheng Yang, Jen-Shi Chen, John Wen-Cheng Chang, Yung-Chang Lin, Kuang-Hui Yu, Chang-Fu Kuo, Lai-Chu See. The Association of Ursodeoxycholic Acid Use With Colorectal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016 Mar; 95(11): e2980
14. Masala G, Bagnoli S, Ceroti M et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. *Gut* 2004;53:1309-13.
15. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 205-11.
16. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:350-5.
17. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-6
18. MacFaul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:288-93
19. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):195.
20. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endoscopica*. 2013;43(4):207-13.
21. Soetikno R, Sanduleanu S, Kaltenbach T. An atlas of the nonpolypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24(3): 483-520
22. Fumery M et Al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1770–1775
23. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1807-1
24. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 639-51
25. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2017, 649-70
26. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43

LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'ADENOCARCINOME COLIQUE EN OCCLUSION

*Auteurs: Karim Ayed, Imed Abbessi ,Fahed Khafecha, Khaled Bettaieb, Wissem Triki, Atef Ben Taher, Brahim Kort, Oussema Baraket, Sami Bouchoucha.
Service De Chirurgie Générale,Hôpital Universitaire De Bizerte*

Introduction :

Le cancer colorectal est le premier cancer digestif. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer[1].

Son histoire naturelle est émaillée de plusieurs complications notamment l'hémorragie, l'infection et L'occlusion. L'occlusion colique néoplasique est la complication la plus fréquente des cancers coliques gauches Elle peut être révélatrice du cancer de 10 à 19% selon les séries[2].L'incidence des occlusions coliques néoplasique est différemment appréciée selon les critères d'occlusion. Elle va ainsi de 4 à 24 % selon les séries publiées[1].

Il s'agit d'une complication aigüe, grave et redoutable.

Elle survient le plus souvent chez des sujets âgés ayant un état général souvent altérés.

La prise en charge des patients qui présentent une occlusion colique néoplasique pose trois problèmes. D'une part, celui d'une occlusion avec sa conséquence délétère sur l'intestin d'amont, d'autre part celui d'un cancer souvent localement avancé et fréquemment métastatique, enfin un problème lié au terrain souvent défavorable de ces patients souvent âgés et porteurs d'affections associées [1,3].

Bilan pré thérapeutique :

La prise en charge des occlusions coliques néoplasique constitue une urgence thérapeutique. Le bilan initial ne doit pas retarder sa prise en charge chirurgicale.

Une fois le diagnostic d'une occlusion colique néoplasique gauche est retenu, un traitement médical est immédiatement mis en œuvre [2,4].

La réanimation des occlusions coliques a pour but de corriger les perturbations de l'équilibre volémique, hydro électrolytique et acido-basique. Elle se poursuit en per- et postopératoire jusqu'à la reprise du transit.

Cette réanimation comprend :

- une aspiration digestive par une sonde nasogastrique.
- la pose d'une sonde vésicale.
- la pose d'une voie de perfusion veineuse permettant une rééquilibration hydro électrolytique.
- un traitement antalgique mineur.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen de référence. Il permet de préciser le siège de la lésion, de rechercher des signes de gravité et de dépister des métastases hépatiques, pulmonaires voire une carcinose péritonéale ou encore une tumeur synchrone en amont de la tumeur sténosante [5].

La coloscopie totale n'a pas de place dans ce contexte d'occlusion aigüe[3,4,5].

La prise en charge du cancer colique droit en occlusion :

L'occlusion du cancer colique droit regroupe l'ensemble des occlusions développées aux dépens de tout cancer colique situé entre le caecum et l'angle colique gauche et constitue environ 35% des occlusions [2].

La prise en charge de l'occlusion du cancer colique droit est plus consensuelle que celle du cancer colique gauche. L'hémi colectomie droite carcinologique plus au moins élargie selon la localisation, avec anastomose iléocolique dans le même temps est le traitement de référence. Cependant cette prise en charge va varier selon le terrain, le retentissement hémodynamique et septique de l'occlusion, et du caractère curatif ou palliatif de la résection[6].

Traitement chirurgical :

La prise en charge de l'occlusion du cancer colique droit est plus consensuelle que celle du cancer colique gauche. Le traitement de référence est l'hémi colectomie droite, plus au moins élargie selon la localisation, avec anastomose iléocolique dans le même temps[2,8]. Cette prise en charge est considérée comme le gold standard par la Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE). Le taux de fistule associé à ce geste est faible. En effet, une revue récente retrouvait un taux de fistule iléocolique variant de 2.8 à 4.6% dans la littérature[8].

- Voie d'abord :

L'occlusion dans le cancer colique constitue classiquement une contre indication à la voie d'abord laparoscopique. Cependant, la littérature reste pauvre dans ce domaine[8].

- Place de la prothèse :

Selon les sociétés savantes d'endoscopie française (SFED) et européenne (ESGE), la prothèse n'a pas de place dans le traitement des cancers coliques droits en occlusion en situation curative pour 3 raisons : l'existence d'un traitement radical chirurgical efficace et peu morbide, les difficultés techniques liées à la localisation lorsque l'obstacle est situé en amont de l'angle colique droit, et enfin le peu de publications rapportées dans la littérature[6,8].

- Occlusion en situation palliative :

La prise en charge dans ce cas est discutée en cas de métastases hépatiques synchrones ou d'envahissement des organes de voisinage en particulier le duodénum. La confection d'une simple iléostomie ou une dérivation interne iléocolique peuvent se discuter en situation palliative[7,9,10].

- Prise en charge postopératoire :

Elle consiste à :

- La présentation du dossier en RCP
- La prise en charge nutritionnelle chez ces patients souvent dénutris
- La réalisation d'un traitement adjuvant par FOLFOX en cas d'envahissement ganglionnaire
- La réalisation d'une coloscopie dans les 3 mois post-opératoire afin de dépister un cancer colorectal synchrone[8,9].

La prise en charge du cancer colique gauche en occlusion :

Si le traitement chirurgical des occlusions coliques droites et transverses est bien codifié, celui des occlusions coliques gauches néoplasique reste un sujet de controverse. Deux grandes catégories d'interventions s'opposent : la chirurgie en deux ou trois temps et la chirurgie en un seul temps opératoire[3,5].

Chirurgie en un temps :

Cette attitude thérapeutique comporte soit la colectomie totale ou subtotale avec anastomose iléo rectale soit la résection colique carcinologique avec anastomose en un temps après lavage colique per opératoire ou décompression colique manuelle[1,6,9].

- La colectomie totale ou subtotale (Figure 1) : Elle permet l'exérèse de la tumeur et du côlon d'amont. L'anastomose est iléo rectale haute ou iléo sigmoïdienne basse, selon

le siège de la tumeur. Elle est indiquée en présence d'une lésion synchrone sur le colon droit ou des lésions pré perforatives sur le coecum.

il s'agit d'un geste lourd .La durée opératoire est allongée. Les résultats fonctionnels sont souvent médiocres exposant les patients à des selles fréquentes et liquides, nocturnes et diurnes[5].

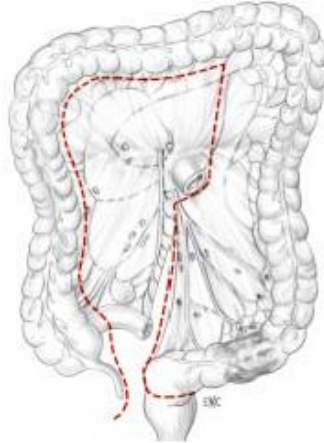


Figure 1 : Colectomie totale [2]

- La résection-anastomose en un temps après lavage colique per opératoire (figure 2) ou décompression colique manuelle : L'intervention consiste en une colectomie réglée associée à une préparation par lavage du côlon ou décompression colique manuelle sur table suivie de rétablissement de la continuité digestive.



Figure 2 : Lavage colique per opératoire [2]

- Chirurgie en deux temps :

Le traitement chirurgical en deux temps comporte soit une résection colique carcinologique après colostomie de proche amont soit une résection colique carcinologique d'emblée sans rétablissement immédiat de la continuité (intervention de Hartmann ou stomie à la Bouilly Volkmann) [8,9].

- La résection colique après colostomie de proche amont (figure 3) : La confection d'une colostomie première par voie élective sans résection permet de traiter l'occlusion et permet de préparer le colon avant la résection. La colostomie peut être iliaque gauche de proche amont ou transverse droite. La résection colique carcinologique avec rétablissement de la continuité digestive est réalisée après dix jours par voie médiane ou par voie coelioscopique[5,8].



Figure 3 : Colostomie de proche amont sur baguette [2]

- La résection colique carcinologique sans rétablissement:

L'intervention de Hartmann (figure 4) associe la résection de la tumeur par une colectomie segmentaire, la fermeture du moignon rectal ou colique distal, et la réalisation d'une colostomie iliaque gauche terminale. Elle est indiquée en cas d'une tumeur de la charnière recto sigmoïdienne ou chaque fois que les deux bouts coliques ne peuvent pas être extériorisés à la peau[8,10].



Figure 4 : Intervention de Hartmann [2]

- **Chirurgie en trois temps :**

Consiste à la réalisation dans un premier temps d'une colostomie de décharge suivie dans un deuxième temps d'une résection colique carcinologique avec anastomose, protégée par une stomie. Le troisième temps consiste à la fermeture au moins trois mois plus tard de stomie.

le tableau I résume avantages et inconvénients des différentes attitudes thérapeutique devant une occlusion colique gauche néoplasique.

Tableau I : Avantages et inconvénients des différentes attitudes thérapeutiques devant une occlusion colique gauche néoplasique.

	Colostomie première	Intervention de Hartmann	Résection/anastomose protégée
Avantages	-1 ^{er} temps rapide, lève l'occlusion, faisable sous anesthésie locale -Bilan des lésions synchrones et secondaires -Initiation d'une chimiothérapie néoadjuvante -2 ^{ème} temps faisable par laparoscopie, diminution des pertes sanguines, diminution de la morbidité propre à la résection anastomose, anastomose plus facile à réaliser	-Traitement de l'occlusion et du cancer dans le même temps -Facile -Rapide -Pas de risque de fistule anastomotique	-Traitement de l'occlusion et du cancer dans le même temps -Faible taux de stomie définitive
Inconvénients	-Multiplication des inconvénients -Augmentation de la durée d'hospitalisation -Augmentation de la morbidité propre à chaque intervention	-Taux élevé de stomie définitive -Chirurgie majeure pour le rétablissement de la continuité digestive -Pas de diagnostic et traitement des lésions synchrones -Voie laparoscopique rarement réalisable	-Risque de fistule anastomotique -Pas de diagnostic et traitement des lésions synchrones -Voie laparoscopique rarement réalisable -Incongruence pour l'anastomose

- Place de la prothèse colique dans la prise en charge de l'occlusion colique tumorale :

La place de la prothèse colique est clairement codifiée par les recommandations françaises et européennes. En 2016, en situation curative, la prothèse colique n'est pas recommandée mais représente une option validée dans la prise en charge palliative des cancers coliques en occlusion[3,8].

Conclusion :

La prise en charge du cancer colique en occlusion a deux objectifs : traiter l'occlusion d'une part, et traiter la pathologie cancéreuse en respectant les règles de la chirurgie carcinologiques d'autre part, d'autant plus qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant de récurrence locale et/ou à distance. Bien qu'elle est codifiée pour les cancers coliques droits en occlusion, elle reste sujet de controverse pour les cancers coliques gauches en occlusion allant de la prothèse endoscopique à visée palliative à la chirurgie d'exérèse en un ou deux temps opératoires.

Références :

1. Teixeira F, Akaishi EH, Ushinohama AZ, Dutra TC, Netto SD do C, Utiyama EM, et al. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? World J Emerg Surg WJES. 2015;10:5.
2. Gainant A. Prise en charge en urgence des occlusions coliques par cancer. J Chir Viscérale. 2012;149(1):3–11.
3. Manfredi S, Sabbagh C, Vanbiervliet G, Lecomte T, Laugier R, Karoui M. Place des prothèses coliques dans la stratégie thérapeutique du cancer colorectal. Côlon Rectum. 2014 Aug 1;8(3):172–82.
4. Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. Tech Coloproctol. 2019 Dec;23(12):1141-1161.
5. Hsu J, Sevak S. Management of Malignant Large-Bowel Obstruction. Dis Colon Rectum. 2019 Sep;62(9):1028-1030.
6. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Comparison of efficacy between uncovered and covered self-expanding metallic stents in malignant large bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. 2012 Jul;14(7):e367–74.
7. Masson E. Cancers du côlon en occlusion : Principes de tactiques et de techniques opératoires [Internet]. EM-Consulte. [cited 2017 Apr 17]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/22119/cancers-du-colon-en-occlusion-principes-de-tactique>
8. I. SIELEZNEFF, M. KAROUI. prise en charge du cancer colique en occlusion. Association française de chirurgie; 2016. Report No.: 118.
9. Khan M a. S, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. 2015 Nov;17(11):943–53.
10. Panis Y, Mathieu P, Mantion G, Kwiatkowski F, Slim K, Association Française de Chirurgie. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. Arch Surg Chic Ill 1960. 2005 Mar;140(3):278–83, discussion 284.

Traitement des métastases hépatiques synchrones

Jallali M, Hamed W, Zenati H, Aloui E, , KRAIEM I, KELLIL T, KORBI I,
TOUMI O, Noomene F, NASR M, Zouari KH.
SERVICE CHIRURGIE GENERALE MONASTIR

Introduction

Le cancer colique est devenu le troisième cancer le plus répandu dans le monde en termes d'incidence et le quatrième en termes de mortalité [1]. Au moment du diagnostic, 20 à 25% des patients présentent une maladie stade IV [2]. Le foie constitue le premier site métastatique du cancer colique, environ la moitié de tous les patients atteints de cancer colique développent des métastases hépatiques, 1 patient sur 5 ont des métastases hépatiques synchrones au moment de la présentation [3]. Le foie est également la seule zone de propagation dans 30% à 40% des patients [4].

Cependant, contrairement à de nombreux autres types de cancer, la présence de métastases à distance n'exclut pas un traitement curatif. Avec les progrès de la gestion multidisciplinaire, la résection chirurgicale du cancer colique métastatique a démontré une amélioration dans la survie à long terme [1,2,5].

I. Recherche bibliographique

Nous avons réalisé une recherche bibliographique dans les bases de données suivantes; PUBMED, MEDLINE, Google scholar et Cochane. Les mots clés étaient; synchronous liver metastases, metachronous liver metastases, colonic cancer, chemotherapy, target agents, hepatic resection, radiofrequency, comparative study, systematic review.

II. Définition de Métastase synchrone

Il existe plusieurs définitions du terme « métastase synchrone » dans la littérature.

La plupart des définitions incluent la détection des métastases au moment ou avant le diagnostic ou la chirurgie de la tumeur primitive [6], tandis que certaines définitions incluent la détection de la métastase à 3[7,8] ,4[9] ou 6 mois [10] après le diagnostic de la tumeur primitive.

Les métastases synchrones devraient être appelées «métastases détectées de manière synchrone». Ceci est défini comme les métastases détectées au moment ou avant le diagnostic de la tumeur primitive [1].

Dans la littérature, La majorité prouve que la synchronicité est un signe de mauvais pronostic, quel que soit le traitement avec une survie plus prolongée pour les métastases métachrones [1].

III. Rôle de la radiologie dans la détection et l'évaluation des métastases

Le bilan radiologique est un élément primordial dans la prise en charge thérapeutique du cancer colique métastatique. L'objectif du bilan radiologique est de détecter les nodules, les caractériser, d'évaluer leurs résecabilité et d'étudier la réponse après thérapie. Les modalités d'imagerie comprennent l'échographie, l'échographie doppler, tomographie par émission de positons Thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP), imagerie par résonance magnétique (IRM) et la PET –scan[1] Une revue de la littérature montre que l'IRM est plus sensible que la TDM pour les lésions hépatiques subcentimétriques [11] et après une chimiothérapie néoadjuvante [12], et que la TDM thoraco-abdomino-pelvienne est la meilleure option pour un staging initial [1,12].

L'utilité de TEP-scan par rapport à la tomодensitométrie et / ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est controversé. Une étude randomisée a montré la TEP-scan a réduit significativement le nombre d'opérations (28% contre 45% dans le contrôle) et a empêché une chirurgie inutile chez 6 patients [13,14]. Dans un autre essai randomisé, La TEP-scan n'a pas influencé la prise de décision chez les patients atteints de métastase résécable (Le groupe PET-CT avait un taux de résection hépatique et une survie similaires à ceux des témoins) [15]. La TEP-scan peut être indiquée dans le bilan pré-thérapeutique, elle est utilisée pour la détection particulière des localisations extra-hépatiques intra-abdominales. La PET-scan est de plus en plus utilisée pour mesurer la réponse en oncologie, mais son rôle n'est pas bien établi [16,17].

IV. Critère de résécabilité et d'opérabilité

L'évaluation précise de l'état de santé général d'un patient (comorbidités, l'état de performance et la fonction hépatique) et l'étendue de la maladie est importante pour la planification du traitement.

La prise en charge thérapeutique doit toujours être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.

La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie. Pour les métastases hépatiques, les critères [19,20] sont :

- **le terrain** : compatible avec anesthésie et résection de métastases (PS < 2, pas de comorbidité sévère).
- **carcinologiques** : résection R0 possible de toutes les métastases
- **anatomiques** : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- **techniques** : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie « non tumoral », selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- **chimio-sensibilité** : absence de progression sous chimiothérapie

Au terme de cette évaluation, on définit :

➤ **Métastase d'emblée résécable**

Une métastase résécable se définit par la présence de moins de quatre métastases ou une métastase dont la taille est inférieure à 5 cm et l'absence d'une localisation extra hépatique concomitante.

➤ **Métastases à la limite de la résécabilité (borderline)**

Une métastase à la limite de la résécabilité se définit par la présence de plus de quatre métastases ou une métastase supérieure à 5 cm ou une localisation extra hépatique concomitante Résécable.

➤ **Métastases jamais résécable**

Atteinte des deux pédicules portaux, ou atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus hépatique controlatérale, ou atteinte des trois veines sus hépatiques.

V. Place de la chimiothérapie dans la prise en charge des métastases hépatiques

La survie globale des patients atteints du cancer colique métastatique était pauvre il y a environ 3 décennies. Depuis l'avènement d'une chimiothérapie systémique efficace, des

agents biologiques et une meilleure compréhension de comportement de la tumeur, il y a eu une amélioration considérable de la survie globale et la survie sans progression.

Un groupe international d'experts multidisciplinaires s'est réuni pour élaborer des recommandations sur la gestion des patients atteints de cancer colorectal métastatique [1]. À ce jour, le traitement systémique du cancer colique métastatique est basé sur quatre principaux agents cytotoxiques [20]:

- fluoropyrimidine [5-fluorouracile / leucovorine] par voie intraveineuse (5-FU / LV)
- la fluoropyrimidine [capécitabine] par voie orale
- l'oxaliplatine
- l'irinotécan

Les sociétés savantes recommandent une polythérapie chez les patients avec un bon état général, alors qu'une monothérapie doit être privilégiée pour les patients âgés ou présentant des comorbidités importantes ou en mauvais état général [1,21-23].

Plusieurs essais cliniques ont directement comparé ces traitements, mais aucune stratégie optimale n'a été définie.

Le traitement avec 5-FU / LV, oxaliplatine et irinotécan (utilisés de façon séquentielle ou ensemble à l'avance) a un meilleur résultat en termes de réponse objective et la survie[24-26].

Un essai randomisé a montré que la combinaison de perfusion 5-FU / LV, oxaliplatine et irinotécan (FOLFOXIRI) améliore le RR, le PFS par rapport au FOLFIRI. En raison de la toxicité importante de cette association, l'utilisation de ce régime de chimiothérapie peut être limitée à un petit groupe de patients en fonction de leur état général et en absence de contre-indications[27].

Le deuxième point clé est que la capécitabine orale peut être utilisé comme alternative au 5-FU / LV par voie intraveineuse, comme démontré dans certains essais randomisés [28].

La combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine (XELOX) peut être utilisée comme alternative au 5-FU / LV / oxaliplatine, avec une efficacité et une innocuité similaires [29,30]. L'association de la capécitabine et de l'irinotécan (XELIRI) a également montré des résultats similaires, mais il est chargé de toxicité plus élevée que le 5-FU / LV / irinotécan et donc est moins utilisé [31]

Globalement, une durée totale de 6 mois de chimiothérapie péri opératoire (néoadjuvante et adjuvante) est recommandée.

1. chimiothérapie néoadjuvante

a. Métastases hépatiques résécables

La chimiothérapie préopératoire des métastases synchrones résécables est un sujet de controverse.

Dans un consensus international, tous les experts, sauf un, ont préconisé la chimiothérapie préopératoire pour des métastases synchrones résécables. Le groupe des experts a suggéré que la chimiothérapie préopératoire sans thérapie ciblée présente l'avantage d'augmenter la résécabilité des métastases [32,33]. Elle pourrait également être utile pour évaluer la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie chez les patients avec identification des patients avec une biologie tumorale agressive à exclure de la chirurgie.

Le membre du panel a préféré la résection hépatique lorsque la maladie est initialement facilement résécable [1].

La controverse découle premièrement des effets de la chimiothérapie préopératoire sur le parenchyme hépatique, et qui augmenterait à son tour le risque de complications

postopératoires et de la disparition des métastases en imagerie, ce qui entraînerait une résection plus difficile.

Pour les petites lésions inférieures à 2 cm, il est possible de mettre en place par voie radiologique un coil avant la chimiothérapie et qui permettra de repérer le site métastatique à réséquer en cas de réponse majeure ou complète (accord d'experts)[34].

b. Métastases hépatiques non résécables

La chimiothérapie optimale pour les métastases hépatiques non résécables synchrones est une bithérapie (par exemple FOLFOX, FOLFIRI) ou une trithérapie (FOLFOXIRI) avec ou sans bevacizumab ou thérapie anti-EGFR [35-37] selon le statut RAS et BRAF.

Au moins quatre cycles de chimiothérapie de première intention doivent être administrés avant la chirurgie. Si une progression se produit pendant le traitement de première intention ou si la maladie est stable après 4 mois, un traitement de deuxième ligne devrait être envisagée si la conversion de borderline ou les métastases non résécables à la résécabilité restent l'objectif [38]

Une approche de traitement séquentiel (par exemple, ajouter un troisième agent) peut être utilisée pour traiter les patients qui ne répondent pas à la thérapie de première ligne.

La stratégie de traitement pour les patients présentant des métastases hépatiques non résécables devrait considérer si la maladie est potentiellement curable ou non. Dans le premier cas, une combinaison de plusieurs médicaments (chimiothérapie +/- thérapie ciblée), appelée «thérapie de conversion», est nécessaire pour réduire la masse tumorale métastatique jusqu'à ce qu'il soit résécable [20].

Le moment optimal pour évaluer la réponse à la chimiothérapie est tous les 2 mois.

2. chimiothérapie adjuvante

La résection chirurgicale est la seule option de guérison pour les patients qui présentent un cancer colique métastatique. Cependant, Le risque de récurrence dans les 18 mois après une métastasectomie est d'environ 75%[1]. Le foie constitue le site le plus fréquent de rechute. Les directives internationales actuelles recommandent un traitement adjuvant après une résection chirurgicale des métastases[1,35]. La justification de la chimiothérapie adjuvante après chirurgie est basée sur plusieurs études. Cependant, il n'y a toujours pas de traitement standard ainsi que le rôle efficace d'une thérapie adjuvante reste toujours controversé [20].

La première étude faite par Langer et al [39] a comparé la métastasectomie seule vs métastasectomie avec une chimiothérapie adjuvante systémique chez un groupe de patients atteints de cancer colorectal métastatique et qui a montré une survie globale OS et une survie sans récurrence PFS meilleures dans le bras chimiothérapie (DFS à 4 ans était de 45%, contre 35%, et OS à 4 ans était 57%, contre 47%) mais le procès a été clos prématurément en raison de la lenteur du cumul et de la signification statistique non atteinte pour OS ou PFS ($p = 0,35$ et $p = 0,39$, respectivement)

L'efficacité des agents de la chimiothérapie, seuls ou en combinaison, a été montré ultérieurement par plusieurs autres études objectivant une amélioration de la survie globale et le taux de réponse chez les patients qui ont reçu un traitement systémique après chirurgie[20].

La décision de mettre en place un traitement adjuvant après résection des métastases devient un défi majeur en oncologie.

VI. Rôle des biomarqueurs et thérapie ciblée dans la gestion des métastases

La sélection des patients éligibles à la chirurgie et à la chimiothérapie a reposé traditionnellement sur les facteurs clinico-pathologiques. Cependant, des travaux récents se

sont concentrés sur la présence des altérations moléculaires de la tumeur comme facteurs pronostiques plus appropriés pour la décision thérapeutique.

Récemment, de nouveaux médicaments de ciblage moléculaire, tels que des anticorps au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), et qui sont basés sur le mécanisme moléculaire de la cancérogenèse, sont de plus en plus utilisés avec une bonne efficacité et de bon résultat. Cependant, des biomarqueurs sont souvent nécessaires pour cette thérapie appropriée et sont prédits en fonction de la biologie moléculaire[40,41].

Par conséquent, l'analyse mutationnelle de la ligne KRAS / NRAS / BRAF est importante chez les patients avec un cancer colique avancé.

Un point clé est qu'anti-EGFR ne doit pas être associé au bevacizumab, comme indiqué par deux essais randomisés dans lesquels l'utilisation concomitante du bevacizumab et du cetuximab peut entraîner des effets néfastes dans le bras combiné [45-46].

Le statut mutant KRAS a été associé à une faible probabilité d'avoir un cancer colique métastatique résecable. Il y a également un risque plus élevé de maladie extra-hépatique, de résistance à un traitement ciblé anti-EGFR ainsi qu'à l'oxaliplatine ou une chimiothérapie péri-opératoire à base d'irinotécan[47-49].

La mutation BRAF s'est avérée conférer moins de bon résultat de survie, de chirurgie et moins de bonne réponse aux thérapies biologiques [50,51].

La société savante française des maladies et cancers de l'appareil digestif recommande ;

- Détermination du statut du gène RAS tumoral (KRAS et NRAS) sur tissu de tumeur primitive ou métastases (Recommandation : grade A).
- Détermination du statut du gène BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (Recommandation : grade C)
- Détermination du phénotype MSI afin de pouvoir proposer un essai d'immunothérapie (anti-PD1et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques (accord d'experts) et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

VII. Traitement chirurgical

1. résection hépatique

La résection chirurgicale est la seule option de guérison pour les patients qui présentent un cancer colique métastatique.

La faisabilité de la résection hépatique dépend beaucoup de l'emplacement des lésions, de leurs relations avec les structures majeures telles que la veine porte, l'artère hépatique, les canaux bilieux et les veines hépatiques et le futur foie résiduel. Dans la classification de Höhn [52], la résection hépatique est considérée comme une chirurgie abdominale majeure.

La sélection des patients qui bénéficieront d'une résection hépatique pour un cancer colique métastatique a toujours été une tâche difficile [53].

a. Moment de la résection De métastase hépatique synchrone

Le moment de la résection du foie synchrone reste un sujet de controverse.

Il existe plusieurs approches ; l'approche traditionnelle du primitif, l'approche du foie d'abord **reverse strategy**, et l'approche de résection simultanée de la tumeur primitive et la maladie hépatique métastatique.

L'approche traditionnelle des patients atteints d'un cancer colique métastatique consiste à réséquer la tumeur primaire d'abord, puis les lésions hépatiques dans un cadre ultérieur [54]. La raison derrière cela se pose de la nécessité de réaliser le contrôle de la source primaire de

la maladie en premier surtout si la tumeur est symptomatique [55]. Ceci est cependant devenu un sujet de discussion controversé.

L'approche alternatif du foie en premier gagne sa popularité de son objectif d'éviter le temps perdu entre la résection du primaire et la thérapie tumorale.

La chirurgie hépatique première sans chimiothérapie préopératoire est à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie (lésions moins de 2 cm) (recommandation : grade C)[56].

Pour l'approche de la résection simultanée de la tumeur primitive et la maladie hépatique métastatique, de multiples méta-analyses ont montré que la résection du cancer colique et des métastases hépatiques dans un seul cadre était égale ou supérieure à une résection par étapes dans le cadre de mortalité postopératoire, de morbidité, d'hospitalisation, survie globale et sans maladie [57,58]. Cela indique que la résection simultanée est une stratégie raisonnable dans cancer colique métastatique qui pourrait épargner au patient le fardeau des chirurgies itératives.

b. Laparoscopie ou ciel ouvert

La résection de métastases hépatiques est réalisée à ciel ouvert ou par voie laparoscopique sous anesthésie générale seule ou en association avec une analgésie péridurale.

La laparoscopie s'est avérée de plus en plus utilisée dans la chirurgie du foie, car elle est moins pourvoyeuse de perte de sang et des douleurs, des complications avec un séjour plus court à l'hôpital [59, 60]. Mais cette voie d'abord nécessite de l'expertise.

c. Techniques d'hépatectomie

Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée[34]

d. Marges de résection

La marge de résection a été longtemps débattue; certains auteurs soulignent qu'une marge optimale devrait être au moins 10 mm [61]. En revanche, d'autres études plus récentes ont démontré que le pronostic est non inférieur avec marge de résection inférieure à 1 mm [62].

Afin de résoudre ce problème, l'EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) a réalisé une réunion en 2015. Le résultat de cette réunion a clairement indiqué que « une marge de dégagement chirurgical minimale de 1 mm a été suggérée comme suffisante ».

e. Pathologies hépatiques concomitantes

Outre la présence de la lésion métastatique, la santé du foie lui-même doit être prise en compte considération.

L'étude de la clairance du vert d'indocyanine si hépatopathie sous-jacente ou chimiothérapie(s) préalable(s) prolongée(s) notamment à base d'irinotecan est recommandée (accord d'experts)[34]

Une ponction biopsie du foie non tumoral est indiquée si doute diagnostique sur hépatopathie associée (accord d'experts)[34].

f. Futur foie restant

L'évaluation du futur foie restant est un facteur crucial dans la sélection des patients candidats à la chirurgie, compte tenu qu'un futur foie restant inadéquat est un contributeur majeur à une insuffisance hépatique post hépatectomie [53,63] .

Il est impératif pour le chirurgien du foie d'étudier les images du scanner (s) hépatique (s) pour déterminer l'emplacement et la taille de la lésion et ses rapports avec Les structures environnantes.

Les tumeurs périphériques peuvent être facilement réséquées si la qualité du parenchyme hépatique le permet.

Si les tumeurs sont situées profondément à l'intérieur du parenchyme hépatique et proche de principales veines hépatiques, veines portales ou pédicules biliaires, la résection hépatique majeure sera nécessaire pour réaliser la résection R0 [53]

Un futur Foie restant adéquat prévu est crucial lors de la planification d'une résection hépatique majeure; un volume de 40% est acceptable pour un foie cirrhotique, et de 20% dans le cas d'un foie sain [64-66].

L'embolisation veineuse portale peut être utilisée dans les foies cirrhotiques lorsque le foie restant est $\leq 40\%$ [67]. Si le foie n'hypertrophie pas, une résection majeure doit être contre-indiquée [68].

2. transplantation hépatique

Actuellement, il n'y a pas de preuves au cours de des dernières années montrant les avantages de survie après une transplantation hépatique en cas d'un cancer colique métastatique non résécable [53].

L'une des premières expériences rapportées de la transplantation du foie pour les patients avec des métastases hépatiques non résécable est sortie de l'Université de médecine de Vienne. Ils ont publié l'expérience initiale de 25 patients transplantés entre 1982 et 1994 [69,70]. Les premiers 3 et 5 ans, le taux de survie était respectivement de 32% et 12% mais le taux de mortalité à 30 jours était élevé à 30%.

De même, les données du registre européen de transplantation hépatique ont rapporté 58 cas de transplantation hépatique pour des métastases hépatiques non résécable entre 1977 et 1995 avec un taux de survie faible à 5 ans de 18% seulement. Les principales raisons étaient attribuées à une mauvaise sélection des patients sans protocole standardisé, courbe d'apprentissage de l'expertise chirurgicale en transplantation hépatique et l'absence de protocoles d'immunosuppression standardisés.

Une nouvelle étude **SECA I** [71] réalisée par une équipe norvégienne à OSLO a montré que certains patients atteints de métastases hépatiques non résécables peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique avec une survie à 5 ans de 50% en respectant des critères de sélections bien définis.

Le dilemme de ce traitement reste toujours la disponibilité de greffe de foie pour transplantation.

VIII. Ablation tumorale

1. Radiofréquence [RFA]

Dans la littérature, plusieurs études ont comparé la radiofréquence [RFA] aux autres alternatives thérapeutiques des métastases hépatiques du cancer colique [RFA versus chirurgie, RFA plus chirurgie versus chirurgie seule, RFA plus chimiothérapie versus chimiothérapie][72-88] en tenant compte du survie globale, survie sans progression, complications et récurrence.

Une revue de la littérature et une méta-analyse récente [89] montre que l'ablation des lésions hépatiques détectées est un traitement acceptable dans le cadre de la thérapie hépatique.

La sélection des patients pour cette thérapie ablatrice est difficile car l'ablation de la lésion pourrait ne pas assurer des avantages de survie similaires par rapport à la résection.

Cependant, dans la situation où la tumeur est réapparue après une résection hépatique précédente et la résection n'est pas une option, l'ablation de la tumeur peut être une option

réalisable pour pallier la croissance de la tumeur, en particulier lorsque les patients sont fatigués d'avoir prolongé une chimiothérapie systémique.

Selon l'emplacement et le nombre de lésions, La RFA peut être réalisée via la technique percutanée sous guidage radiologique écho-guidé ou scanno- guidé, par voie laparoscopique ou à ciel ouvert. L'utilisation de la voie chirurgicale pour guider la radiofréquence permet une meilleure évaluation des lésions hépatiques non détectées initialement.

Actuellement, l'ablation thermique des métastases hépatiques résécables est mis à l'épreuve par dans un grand essai randomisé contrôlé multicentrique, phase III, (essai COLLISION; NCT03088150). Cette étude évalue la survie globale et sans maladie, le temps de la progression (locale), efficacité de la technique primaire et assistée, taux des événements indésirables, qualité de vie et surcoûts.

2. Micro-onde [MVA]

La MVA utilise un champ électromagnétique pour assurer la destruction directe de la tumeur par la chaleur. Il s'agit d'une technique prometteuse. Cependant, les rapports sur l'efficacité du MVA restent limités parce que contrairement à la RFA, le nombre des études comparatives pour MWA était limité [89].

Une étude récente incluant 50 patients atteints de cancer colorectal métastatique et qui ont subi un MVA pour des tumeurs dont la taille peut atteindre jusqu'à 6 cm (médiane de 3 cm) et un nombre variant entre une à 12 traitées par MVA, a montré une survie globale médiane de 36 mois avec une survie sans maladie de 12 mois après le traitement (90).

Il n'y avait qu'une seule étude comparant RFA à MWA pour le cancer colique métastatique [86]. Sur 243 patients, il n'y avait aucune différence concernant la survie globale et la survie sans progression entre RFA et MWA ($p = 0,559$ et $0,078$, respectivement), bien que le taux de complications était plus élevé après MWA ($p = 0,002$) [89].

3. Combiner résection et ablation

Le traitement combiné peut être discuté dans la situation où la maladie métastatique est bilobaire.

Au cours des dernières années, il a été démontré que la stratégie combinant entre la résection et l'ablation tumorale a un avantage de survie similaire à la résection majeure du foie pour le cancer colique métastatique.

Imai et al. [91] ont rapporté que l'hépatectomie combinée à la RFA peut atteindre des résultats comparables à l'hépatectomie majeure seule.

IX. Nouvelles modalités thérapeutiques

Des nouvelles modalités complémentaires pour cibler les métastases hépatiques telles que la chimio-embolisation Trans-artérielle, la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT) sont de plus en plus indiquées avec des résultats prometteuses

1. Chimiothérapie intra-artérielle

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la chimiothérapie intra artérielle dans le traitement adjuvant des métastases hépatiques après résections curatives et en cas des métastases hépatiques non résécables [167]. La plupart des données disponibles pour l'utilisation de cette technique provient d'études prospectives publiées.

La justification de cette thérapie est que le parenchyme hépatique normal reçoit le sang des veines hépatiques, tandis que le flux sanguin vers les tumeurs dérive des branches de l'artère hépatique. Mais la complexité de la technique et l'incidence élevée de complications, y compris biliaires ont atténué l'enthousiasme pour cette approche.

Un essai contrôlé randomisé par Lorenz et al. a comparé la Chimiothérapie intra-artérielle et la chimiothérapie systémique a été interrompu tôt en raison d'une faible probabilité de détecter un avantage de survie lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la résection [93]. Des études randomisées sont nécessaires pour évaluer l'apport de cette thérapie.

2. Radiothérapie stéréotaxique

L'utilisation de la radiothérapie par faisceau externe sur le foie dans le traitement du cancer colique métastatique est rare voire exceptionnel du fait du risque d'hépatite radio-induite. Plus récemment, le développement de stratégie de rayonnement stéréotaxique permettant une distribution plus précise, a été appliquée comme option de traitement pour la maladie métastatique du foie non résécable. Par conséquent, chez les patients symptomatiques des lésions hépatiques métastatiques, cette technique peut être envisagée.

Dans une revue systématique du rôle de la Radiothérapie stéréotaxique faite par Petrelli et al. , a conclu que cette thérapie est une option efficace pour les patients atteints de CRC avancé, avec encourageant local contrôle et survie. Cependant, une validation définitive dans des études randomisées est nécessaire, en raison de caractère rétrospectif ou non randomisé des éléments inclus dans l'étude et les limites des séries [163]

X. CONCLUSION

Il y a eu un énorme changement de paradigme dans le traitement du cancer colique métastatique. Cette grande avancée est soutenue par la découverte d'une thérapie systémique efficace pour traiter la maladie métastatique, y compris la chimiothérapie et les agents biologiques.

Une approche de traitement personnalisée - prenant en compte la biologie tumorale, la stadification de la maladie et l'état du patient est la clé pour améliorer les résultats.

Bibliographie

1. René Adam et al. Gestion des métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal: Un consensus international multidisciplinaire. *Cancer treatment reviews* 41.2015..729-741.
2. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Revue systématique de chirurgie ,gestion des métastases colorectales synchrones du foie. *Br J Surg* 2014; 101: 605–12.
3. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. La chimiothérapie avant la résection hépatique augmente-t-elle le potentiel de guérison des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique? Un rapport du Parlement européen. *Groupe de traitement des métastases colorectales. Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–45
4. Claudon M, et al. Lignes directrices et bonnes pratiques cliniques recommandées pour Contrast Enhanced Échographie (CEUS) dans le foie - mise à jour 2012: A WFUMB-Initiative EFSUMB en coopération avec des représentants de AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS et ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39 : 187-210 .
5. Peter Ihnát, Petr Vávra, Pavel Zonča. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go?. *World J Gastroenterol* 2015 June 14; 21(22): 7014-7021.
6. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, et al. Moment de l'hépatectomie dans les métastases hépatiques colorectales synchrones résécables (SCRLM): simultanées ou différées? *Hépatologie* 2013; 57: 2346–57.
7. Ruers T, Punt C, van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Ablation par radiofréquence combinée à un traitement systémique versus traitement seul chez les patients atteints de métastases colorectales hépatiques non résécables: a étude de phase II randomisée intergroupe EORTC (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012; 23: 2619-26.
8. LiverMetSurvey. Registre international des patients opérés d'un foie colorectal métastase. <http://www.livermetsurvey.org> [consulté le 23.11.11].
9. Edge SB, Compton CC. Le Comité mixte américain sur le cancer: le 7^{ème} édition du manuel de stadification du cancer de l'AJCC et l'avenir de la TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471–4 .
10. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID et al. Caractéristiques et résultats clinico-pathologiques dans le colorectal avancé: patients cancéreux avec métastases synchrones vs métastases. *Br J Cancer* 2010; 103: 159–64.
11. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Forcé de la taxonomie de recommandation (SORT): une approche centrée sur le patient classée par preuve dans la littérature médicale. *Un m Fam Médecin* 2004; 69: 548–56
12. Scharitzer M, Ba-Salamah A, Ringl H, Kolblinger C, Grunberger T, Weber M, et al. Évaluation préopératoire des métastases colorectales hépatiques: comparaison entre l'IRM 3.0-T à l'acide gadoxétique et le MDCT à contraste amélioré avec corrélation histopathologique. *Eur Radiol* 2013; 23: 2187–96 .
13. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Statut actuel de l'imagerie et techniques émergentes pour évaluer les métastases hépatiques carcinome colorectal. *Ann Surg* 2014; 259: 861–72.

14. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. Surveillance et prédiction de la réponse au traitement par TEP 18F-FDG chez cancer colorectal: une revue systématique. *J Nucl Med* 2009; 50 (Suppl.1): 43S – 54S.
15. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, et al. Effet du PET avant la résection hépatique sur la prise en charge chirurgicale de l'adénocarcinome colorectal métastases: un essai clinique randomisé. *JAMA* 2014; 311: 1863–9.
16. Garcia Vicente AM, Dominguez Ferreras E, Sanchez Perez V, Poblete Garcia VM, Villa Guzman JC, Jimenez Aragon F, et al. Évaluation de la réponse des métastases hépatiques colorectales avec PET CT / 18F-FDG à contraste amélioré. *Eur J Radiol* 2013; 82: e255–61.
17. Lau LF, Williams DS, Lee ST, Scott AM, Christophi C, Muralidharan V. La réponse métabolique à la chimiothérapie préopératoire prédit le pronostic des patients subissant une résection chirurgicale d'un cancer colorectal métastatique foie. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2420–8.
18. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003 ? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 26: 1140–64.
19. Adenis A, Conroy T, Lasser P, Merrouche Y, Monges G, Rivoire M, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. *Recommandations pour la pratique clinique en cancérologie* [CD-ROM]. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT, 1998. SOR.
20. Giovanni Brandi, Stefania De Lorenzo, Margherita Nannini, Stefania Curti, Marta Ottone, Filippo Gustavo Dall'Olio, Maria Aurelia Barbera, Maria Abbondanza Pantaleo, Guido Biasco. Chimiothérapie adjuvante pour les métastases du cancer colorectal resectables: revue de la littérature et méta-analyse. *World J Gastroenterol* 2016 14 janvier; 22 (2): 519-533
21. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic cancer colorectal: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii1-iii9 [PMID: 25190710 DOI: 10.1093/annonc/ndu260].
22. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Survie réelle à 10 ans après résection du foie colorectal métastases définissant la guérison. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 4575-4580 [PMID: 17925551]
23. Réseau national intégré sur le cancer. Pratique clinique du NCCN oncologie: cancer du colon. NCCN.org 2015, version 2. Disponible de: URL: <http://guide.medlive.cn/guideline/7015>.
24. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin et fluorouracile avec ou sans oxaliplatine comme traitement de première intention dans le cancer colorectal avancé. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 2938-2947 [PMID: 10944126]
25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotécan associé au fluorouracile par rapport au fluorouracile seul comme traitement de première intention cancer colorectal métastatique: un essai randomisé multicentrique. *Lancet* 2000; 355 : 1041-1047 [PMID: 10744089]
26. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survies des patients atteints d'un cancer colorectal avancé s'améliorent avec la disponibilité de fluorouracile-leucovorine, irinotécan et oxaliplatine en cours de traitement. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1209-1214 [PMID: 15051767]
27. Falcone A, et al. Essai de phase III de perfusion fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine et irinotécan (FOLFOXIRI) par rapport au fluorouracile perfusionnel, à la leucovorine et à l'irinotécan (FOLFIRI) comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique: le Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1670-1676 [PMID: 17470860]
28. Van Cutsem E, et al. Capécitabine orale vs intraveineux 5-fluorouracile et leucovorine: données d'efficacité intégrées et de nouvelles analyses de deux grands essais de phase III randomisés. *Br J Cancer* 2004; 90 : 1190-1197 [PMID: 15026800]
29. Diaz-Rubio E, et al. Étude de phase III de capécitabine plus oxaliplatine par rapport à fluorouracile en perfusion continue plus oxaliplatine en première intention thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique: rapport final de la Groupe coopératif pour le traitement des essais sur les tumeurs digestives. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 4224-4230 [PMID: 17548839].
30. Cassidy J, et al. Étude de phase III randomisée sur la capécitabine plus oxaliplatine par rapport au fluorouracile / acide folinique plus oxaliplatine comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 2006-2012 [PMID: 18421053 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9898].
31. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, et al. Comparaison entre la chimiothérapie périopératoire et postopératoire après potentiellement résection hépatique curative pour le cancer colorectal métastatique. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4312–21.
32. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chimiothérapie avant résection hépatique des métastases colorectales: ami ou ennemi? *Ann Surg* 2012; 255: 237-247.
33. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Essai contrôlé randomisé sur irinotécan plus perfusion, bolus, ou fluoropyrimidines orales dans le traitement de première ligne des métastases cancer colorectal: résultats de l'étude BICC-C. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 4779-4786 [PMID: 17947725].
34. SOCIÉTÉ SAVANTE DES MALADIES ET CANCERS DE L'APPAREIL DIGESTIF. TCND. Cancer colorectal métastatique.
35. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initiation de la thérapie avec FOLFOXIRI et bevacizumab pour le cancer colorectal métastatique. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609–18.
36. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab en première intention pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique (FIRE-3): essai de phase 3 randomisé, en ouvert. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–75.
37. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Mahoney M, O'Neil B, et al. CALGB / SWOG 80405: essai de phase III de l'irinotécan / 5-fu / leucovorine (FOLFIRI) ou oxaliplatine / 5-fu / leucovorine (mFOLFOX6) avec bevacizumab (bv) ou cetuximab (cet) pour les patients (pts) avec KRAS sauvage (wt) non traité adénocarcinome métastatique du côlon ou du rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32 [Abs LBA3].
38. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. L'approche de l'oncochirurgie pour gérer les métastases hépatiques à partir du cancer colorectal: un consensus international multidisciplinaire. *Oncologist* 2012; 17: 1225-1239.
40. Hurwitz H, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, Waterkamp D, Tabernero J. Efficacité et sécurité de bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique: analyse groupée de sept essais contrôlés randomisés. *Oncologie* 2013; 18 : 1004-1012 [PMID: 23881988 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0107]
41. Cremolini C, Loupakis F, Falcone A. FOLFOXIRI et bevacizumab pour le cancer colorectal métastatique. *N Engl J Med* 2015; 372 : 291-292 [PMID: 25587960 DOI: 10.1056/NEJMc1413996 [5] Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical résection des métastases hépatiques du cancer colorectal: une revue systématique des études publiées. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–99.
42. Douillard JY, Oliner KS, Siemsen S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jasssem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, M Błasińska-Morawiec, Śmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wierzorek J, Sidhu R, Patterson DAKOTA DU SUD. Traitement au panitumumab-FOLFOX4 et mutations RAS chez cancer colorectal. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1023-1034 [PMID: 24024839 DOI: 10.1056/NEJMoa1305275]

43. Heinemann V , and al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus le bevacizumab comme traitement de première intention pour les patients métastatiques cancer colorectal (FIRE-3): une phase 3 randomisée en ouvert procès. *Lancet Oncol* 2014; 15 : 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016 / S1470-2045 (14) 70330-4]
44. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: un multicentre randomisé étude de phase II du panitumumab plus le fluorouracile modifié, la leucovorine, et oxaliplatine (mFOLFOX6) ou bevacizumab plus mFOLFOX6 chez les patients de type sauvage non traités, non résectables KRAS exon 2 cancer colorectal métastatique. *J Clin Oncol* 2014; 32 :2240-2247 [PMID: 24687833 DOI: 10.1200 / JCO.2013.53.2473]
45. Hurwitz H, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, Mol L, Antonini NF, Punt CJ. Une étude de phase III randomisée sur la capécitabine, l'oxaliplatine et bevacizumab avec ou sans cetuximab en première ligne avancée cancer colorectal, l'étude CAIRO2 du Dutch Colorectal Groupe du cancer (DCCG). Une analyse intermédiaire de la toxicité. *Ann Oncol* 2008; 19 : 734-738 [PMID: 18272912 DOI: 10.1093 / annonc / mdm607]
46. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin Brandi G et al. Chimiothérapie adjuvante après métastasectomie par cancer colorectal. Page 1253014 janvier 2016 | Volume 22 | Numéro 2 | WJG | www.wjgnet.com. Amado RG. Un essai randomisé de phase IIIB de chimiothérapie, le bevacizumab et le panitumumab par rapport à la chimiothérapie et bevacizumab seul pour le cancer colorectal métastatique. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 672-680 [PMID: 19114685 DOI: 10.1200 / JCO.2008.19.8135]
47. Vauthey JN, Zimmiti G, Kopetz SE et al. Mutation RAS l'état prédit la survie et les modèles de récurrence patients subissant une hépatectomie pour foie colorectal métastases. *Ann Surg* 2013; 258: 619-26.
48. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, et al. Méta-analyse de mutations KRAS et survie après résection du colorectal métastases hépatiques. *Br J Surg* 2015; 102: 1175-83.
49. Zimmiti G, Shindoh J, Mise Y, et al. Mutations RAS prédire la réponse radiologique et pathologique chez les patients traités par chimiothérapie avant résection du colorectal métastases hépatiques. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 834-42
50. Kaczirek K, Ciuleanu TE, Vrbanc D, et al. FOLFOX4 plus le cetuximab pour les patients métastatiques non traités auparavant cancer colorectal selon tumeur RAS et BRAF l'état de la mutation: analyse mise à jour du CECOG / CORE1.2.002 étude. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 91-8.
51. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, et al. Mutation BRAF prédit de mauvais résultats après une métastasectomie patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. *Cancer* 2014; 120: 2316-24
52. Höhn HG. Anhang. Operationskatalog für Betriebsvergleiche (Seiten 134-146). *Krankenhausumschau* 1985; 2 : 134-146 [DOI: 10.1007 / 978-3-642-70126-9_4]
53. Alfred Wei Chieh Kow. Les métastases hépatiques du cancer colorectal.. Review Article (Current Status of Colorectal Cancer Surgery)
54. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, Samanides L, Polydorou A, Gennatas C, Voros D, Smyrniotis V. Approches chirurgicales de résection métastases hépatiques colorectales synchrones: considérations de synchronisation. *World J Gastroenterol* 2007; 13 : 1431-1434 [PMID: 17457976 DOI: 10.3748 / wjg.v13.i9.1431]
55. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. L'approche du foie d'abord pour la gestion du cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones: une revue systématique. *JAMA Surg* 2013; 148 : 385-391 [PMID: 23715907 DOI: 10.1001 / jamasurg.2013.1216]
56. Sélection préopératoire des patients atteints de cancer colorectal métastases hépatiques pour résection hépatique. Rafif E Mattar, Faisal Al-alem, Eve Simoneau, Mazen Hassanain. *World J Gastroenterol* 2016 14 janvier; 22 (2): 567-581
57. Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, Qin X, Lyu M, Xu J. Moment de l'hépatectomie pour le foie colorectal synchrone résectable métastases: pour qui la résection simultanée est plus adaptée--une méta-analyse. *PLoS One* 2014; 9 : e104348 [PMID: 25093337 DOI: 10.1371 / journal.pone.0104348]
58. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J. 57814 janvier 2016 RE. Sélection des patients pour hépatectomie métastatique colorectale Moment de l'hépatectomie dans le foie colorectal synchrone résectable métastases (SCRLM): simultanées ou retardées? *Hépatologie* 2013; 57 : 2346-2357 [PMID: 23359206 DOI: 10.1002 / hep.26283]
59. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, Belli A. Résection laparoscopique versus hépatique ouverte pour hépatocellulaire carcinome chez les patients atteints de cirrhose histologiquement prouvée: et résultats à moyen terme. *Surg Endosc* 2007; 21 : 2004-2011 [PMID: 17705086 DOI: 10.1007 / s00464-007-9503-6]
60. Montalti R, et al. Résection laparoscopique du foie par rapport à l'approche ouverte chez les patients présentant des métastases hépatiques colorectales améliorer la résectabilité supplémentaire: résultats oncologiques d'un cas-témoin analyse des paires appariées. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 : 536-544 [PMID: 24555996 DOI: 10.1016 / j.ejso.2014.01.005]
61. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence des marges sur la survie globale après résection hépatique pour colorectal métastases: une méta-analyse. *Ann Surg* 2011; 254 : 234-242 [PMID: 21694583 DOI: 10.1097 / SLA.0b013e318223c609]
62. Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y, Uchiyama K. les marges de Résection avec hépatectomie anatomique ou non anatomique pour métastases hépatiques du cancer colorectal. *J Gastrointest Surg* 2012; 16 : 1171-1180 [PMID: 22370732 DOI: 10.1007 / s11605-012-1840-7]
63. Mullen JT, et al. Insuffisance hépatique et mortalité chez 1 059 patients non cirrhotiques subissant une hépatectomie majeure. *J Am Coll Surg* 2007; 204 : 854-862; discussion 862-864 [PMID: 17481498 DOI: 10.1016 / j.jamcollsurg.2006.12.032]
64. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total et variations du volume hépatique segmentaire: implications pour le foie chirurgie. *Chirurgie* 2004; 135 : 404-410 [PMID: 15041964 DOI: 10.1016 / j.surg.2003.08.024]
65. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Embolisation de la veine porte: justification, technique et perspectives d'avenir. *Br J Surg* 2001; 88 : 165-175 [PMID: 11167863 DOI: 10.1046 / j.1365-2168.2001.01658.X]
66. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kenamer DL, Ellis LM, Curley SA. Est une hépatectomie prolongée pour malignité hépatobiliaire justifiée? *Ann Surg* 2004; 239 : 722-30; discussion 730-2 [PMID: 15082977 DOI: 10.1097 / 01.sla.0000124385.83887.d5]
67. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, et al. Ligature d'une branche de la veine porte pour le carcinome du foie. *Am J Surg* 1975; 130: 296-302.
68. van Gulik TM, van den Esscher JW. Le début de James Cantlie messages pour les chirurgiens hépatiques: comment le concept de l'occlusion de la veine porte opératoire a été définie. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 81-3
69. Mühlbacher F, Huk IU, Steininger R, et al. Est orthotopique la transplantation hépatique, un traitement réalisable pour le cancer du foie? *Transplant Proc* 1991; 23: 1567-8.
70. Mühlbacher F, Piza F. Transplantation hépatique orthotopique pour les tumeurs malignes secondaires du foie. *Transplant Proc* 1987; 19: 2396-8.

71. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Transplantation hépatique pour les métastases hépatiques non résecables du cancer colorectal. *Ann Surg* 2013; 257: 800-6.
72. Hof J, Wertenbroek MW, Peeters PM, Widder J, Sieders E, deJong KP. Résultats et récurrence après résection et / ou ablation par radiofréquence après traitement des métastases colorectales hépatiques. *Br J Surg*. 2016; 103 (8): 1055-62
73. Eltawil KM, Boame N, Mimeault R, et al. Modèles de récurrence après une ablation sélective par radiofréquence peropératoire comme adjonction à la résection hépatique pour les métastases colorectales du foie. *J Surg Oncol*. 2014; 110 (6): 734-8.
74. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Position de la Société de radiologie interventionnelle sur l'ablation percutanée par radiofréquence pour le traitement des tumeurs hépatiques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20 (7 Suppl): S342-7.18. Boame N, Gresham G, Jonker D, Martel G, Balaa F, Asmis T.
75. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al. Résultats à long terme d'ablation par radiofréquence associée à une hépatectomie par rapport avec hépatectomie seule pour les métastases colorectales du foie. *Br J Surg*. 2017; 104 (5): 570-9.
76. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, et al. Résection combinée et RFA dans les métastases hépatiques colorectales: stratification à long terme des résultats. *J Surg Res*. 2016; 206 (1): 182-9
77. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Traitement local des métastases hépatiques colorectales non résecables: résultats d'un essai de phase II. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109 (9): 1-10.
78. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, et al. Utilisation complémentaire de résection et ablation par radiofréquence pour le traitement des métastases hépatiques colorectales: une analyse de 395 patients. *Monde J Surg*. 2013; 37 (6): 1333-9.
79. Aliyev S, Agcaoglu O, Aksoy E, et al. Efficacité de la laparoscopie d'ablation par radiofréquence pour le traitement des patients avec de petites métastases colorectales solitaires du foie. *Chirurgie*. 2013; 154 (3): 556-62.
80. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Foie colorectal solitaire métastases: la résection détermine l'issue. *Arch Surg*. 2006; 141 (5): 460-6 (discussion 466-467).
81. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Résection versus ablation thermique par radiofréquence laparoscopique des métastases hépatiques colorectales solitaires. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12 (11): 1967-1972
82. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Etude comparative de résection et ablation par radiofréquence dans le traitement du colorectal solitaire métastases hépatiques. *Suis J Surg*. 2009; 197 (6): 728-36.
83. Jasarovic D, Stojanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D. Résection ou ablation par radiofréquence des métastases hépatiques colorectales. *Vojno-sanit Pregl*. 2014; 71 (6): 542-6.
84. Lee H, Heo JS, Cho YB et al. Hépatectomie vs radiofréquence d'ablation des métastases colorectales hépatiques: un score de propension. *Monde J Gastroenterol*. 2015; 21 (11): 3300-7.
85. Lee KH, Kim HO, Yoo CH et al. Comparaison de radiofréquence d'ablation et résection pour métastases hépatiques colorectales. *Coréen J Gastroenterol*. 2012; 59 (3): 218-23
86. Lee WS, Yun SH, Chun HK et al. Résultats cliniques hépatiques de résection et ablation par radiofréquence chez les patients solitaires colorectal foie métastase. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 (8): 945-9.
87. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Suivi des résultats à long terme de résection hépatique et ablation par radiofréquence du colorectal métastases hépatiques. *HPB Surg*. 2009; 2009: 346863.
88. Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, et al. Comparaison entre ablation percutanée par radiofréquence et hépatectomie chirurgicale en se concentrant sur le taux de contrôle local des maladies pour les métastases. *Hépatogastro-entérologie*. 2014; 61 (130): 436-41.41. Otto G, Duber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB. L'ablation par radiofréquence comme traitement de pré
89. Martijn R. Meijerink. . Ablation par radiofréquence et micro-ondes par rapport à l'ablation systémique Chimiothérapie et hépatectomie partielle dans le traitement des métastases hépatiques colorectales: revue systématique et méta-analyse. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2018) 41: 1189-1204
90. Shibata T, Niinobu T, Ogata, N, et al. Four micro oncothérapie de coagulation pour plusieurs métastases hépatiques de carcinome colorectal. *Cancer* 2000; 89: 276-84
91. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al. Long terme résultats de l'ablation par radiofréquence combinée à hépatectomie par rapport à l'hépatectomie seule pour métastases hépatiques colorectales. *Br J Surg* 2017; 104: 570-9.157. Vo
92. Lévi FA, Boige V, Hebbard M, et al. Conversion en résection des métastases hépatiques du cancer colorectal avec perfusion d'artère hépatique de chimiothérapie combinée et cetuximab systémique dans un essai multicentrique OPTILIV. *Ann Oncol* 2016; 27: 267-74
93. Lorenz M, Muller HH, Schramm H et al. Randomisé essai de chirurgie versus chirurgie suivie d'un traitement hépatique adjuvant perfusion artérielle de 5-fluorouracile et d'acide folinique pour métastases hépatiques de cancer colorectal. *Coopérative allemande sur les métastases hépatiques. Ann Surg* 1998; 228: 756-62
94. Petrelli F, Comito T, Barni S et al. SBRT pour le foie CRC métastases. Radiothérapie stéréotaxique corporelle pour colorectal métastases hépatiques cancéreuses: une revue systématique. *Radiother Oncol* 2018; 129: 427-34

LA PREPARATION COLIQUE AVANT LA CHIRURGIE COLIQUE ELECTIVE

Z. Bokal, A. Saidani, A. Belhadj, D. Touati, A. Mouelhi, Z. Hadrich, M.R. Ben Othmane,

F. Chebbi, H. Houissa.

Service de Chirurgie Viscérale et digestive, Hôpital Mahmoud EL-MATRI - Ariana

1. Introduction

Au cours du vingtième siècle et surtout dans les années 30, la préparation mécanique du colon (PMC) par un purgatif avant une chirurgie élective était un dogme et un standard pratiqués par tous les chirurgiens (1,2). Le but de cette préparation est d'éliminer le contenu fécal du colon réduisant ainsi la pression luminale et le risque d'inoculation bactérienne per opératoire et donc réduisant le risque de fistule anastomotique et d'infections post opératoires (1–3). Ce n'est que dans les années 70, initié en 1971 par Nichols et Condon (1), que les antibiotiques à large spectre ont été associés à la PMC dans la même perspective (1,3).

Au début du 21^{ème} siècle, ce dogme a été mis en doute suite à la publication entre 2008 et 2012 de méta-analyses prouvant l'inutilité de cette PMC et même sa nocivité pour quelques unes (4–8). Toutefois, les américains ont continué à prescrire cette PMC à leurs patients et ont publié les résultats de leurs études suggérant le rôle bénéfique de cette PMC (9–12).

C'est à partir de 2015 que d'autres études ont vu le jour pour débattre l'utilité de cette préparation.

Le but de ce travail est de définir la préparation colique et ses modalités, de rapporter les données récentes de la médecine factuelle ainsi que de rapporter les chiffres nationaux en terme de PMC.

2. Méthodologie

Pour effectuer ce travail, nous avons consulté les bases de données : medline et Google scholar en se basant sur les mots clés : colorectal surgery, colorectal neoplasms, cathartics, mechanical colon preparation, bowel preparation.

Nous n'avons retenu que les méta-analyses, les revues de la littérature, les essais randomisés et les études rétrospectives publiés entre 2000 et 2020 concernant des adultes ayant eu des chirurgies électives pour tumeurs colorectales.

3. Qu'est ce qu'une préparation colique ?

Il s'agit de tout procédé qui servira à diminuer le contenu fécal du colon et éliminer la flore bactérienne endo-luminales. Elle peut être mécanique (PMC), alimentaire ou antibiotique.

Le but de cette préparation est de diminuer le risque d'infections post opératoires spécifiques ou non spécifiques (abcès profonds, péritonites post opératoires, abcès de paroi...) par inoculation per opératoire.

3.1. Préparation Colique Mécanique (PMC) : (13–16)

On trouve sur le marché plusieurs spécialités pharmaceutiques avec des présentations galéniques variées. On énumère sur le tableau 1 les différentes spécialités disponibles dans nos contrées et en Europe.

Principe actif	Présentation	Nom	Laboratoire	Composition
Polyéthylène glycol (PEG)	Sachets	Colopég [®]	Bayer Santé Familiale	Macrogol 3350, chlorure de sodium, sulfate de sodium, chlorure de potassium, bicarbonate de sodium
	Sachets et additif goût	Klean-Prep [®]	Norgine Pharma	Macrogol 3350, sulfate de sodium, bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, chlorure de potassium
	Sachets	Fortrans [®]	Beaufour Ipsen Pharma	Macrogol 4000, sulfate de sodium, bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, chlorure de potassium
PEG sans addition de sulfate	Sachets	Nulytely [®] , TriLyte [®] , version générique	Braintree Laboratoires Mylan Pharmaceuticals	Macrogol 3350, chlorure de sodium, bicarbonate de sodium et chlorure de potassium, arôme fraise, orange, citron vert, ananas)
PEG additionné de 11 g vitamine C par 1 l	Sachets A et B à mélanger	Moviprep [®]	Norgine Pharma	Macrogol 3350, sulfate de sodium, chlorure de sodium, chlorure de potassium : 4,7 g d'acide ascorbique et 5,9 g d'ascorbate de sodium par sachet A et B dilué dans 1 l
Hydrogénophosphate de sodium	Solution en flacon de 45 ml	Fleet Phospho-Soda [®]	Aptalis	10,8 g de phosphate disodique dodécahydrate et 24,4 g de phosphate monosodique dihydrate
Picosulfate de sodium	Sachets	Citrafleet [®]	Aptalis	10 mg de picosulfate de sodium 3,5 g d'oxyde de magnésium 11 g d'acide citrique
Oxyde de magnésium		Picoprep [®]	Ferring Inc.	10 mg de picosulfate de sodium 3,5 g d'oxyde de magnésium 12 g d'acide citrique
Acide citrique				
Phosphate de sodium	Comprimés	Colokit [®]	Mayoly Spindler	1,1 g de phosphate monosodique monohydraté et 0,39 g de phosphate disodique anhydre

Tableau 1 : liste exhaustive des produits prescrits pour la préparation colique mécanique disponibles actuellement sur le marché(15)

3.1.1. Comment : (13,15,16)

*/ Solutions de PEG de 4 litres :

Il s'agit du produit le plus utilisé en Tunisie. L'agent actif est un macrogel qui agit comme un laxatif osmotique. On dilue 1 sachet dans un litre d'eau non gazeuse puis on prend 250 mL de solution toutes les 10 minutes pour un total de 4 litres. On propose une pause d'une heure après le 2^{ème} litre. En cas de mauvaise tolérance ou de troubles de déglutition, la solution peut être administrée au moyen d'une sonde naso-gastrique.

*/ Solutions de PEG de 2 litres : (Moviprep[®])

Une préparation à faible volume de 2 litres de solution de PEG avec adjonction de vitamine C est réalisée la veille de l'intervention. Il est démontré que l'horaire de cette préparation conditionne significativement son efficacité. Ainsi, la préparation est jugée excellente dans

93% des cas lorsqu'elle est prise dans les 8 heures précédant une coloscopie ou une intervention (13,16,17).

***/ Phosphates de sodium (NaP) :**

- Une solution d'hydrogénate de sodium (Fleet Phospho-Soda®) est administrée en 2 prises d'un flacon de 45 mL séparées de 10 heures la veille de l'intervention. À chaque flacon est associée la prise de 750 mL d'eau, et une hydratation de 1,5 à 2 litres est recommandée entre les 2 prises.

- Une préparation d'hydrogénophosphate de sodium (Colo-Kit®) est disponible en comprimés. Elle s'effectue en 2 prises séparées d'au moins 4 heures : l'une de 20 comprimés (4 comprimés et 250 mL de boisson toutes les 15 minutes) et l'autre de 12 comprimés.

***/ Citrafleet®, Picoprep® :** associe l'effet prokinétique du Picosulfate de sodium et l'action osmolaire du citrate de magnésium. Deux sachets sont dissouts dans 150 mL d'eau chacun, et pris à 6 heures d'intervalle avec une hydratation d'1,5 à 2 litres d'eau. Il a été introduit en Tunisie depuis Avril 2019.

3.1.2. Effets secondaires : (16,18–21)

Plusieurs effets indésirables ont été observés et rapportés suite à la PMC selon l'alerte AFSSAPS 2006 et FDA en 2008 :

***/ Des troubles électrolytiques :** en particulier en cas de déshydratation, de rétention gastrique, de colite, d'incapacité à boire ou d'hypertension artérielle ou de prise médicamenteuse pouvant entraîner une déshydratation.

Le PEG induit peu de désordres hydroélectrolytiques. De rares cas de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été rapportés.

De rares cas de troubles électrolytiques sévères associés à l'utilisation de phosphate de sodium (NaP) ont été signalés chez sujets âgées, fragiles, ayant un risque d'insuffisance rénale ou ayant une cardiopathie. Le PEG a une meilleure tolérance que le NaP en cas d'insuffisances rénale, hépatique ou cardiaque. Les purgatifs salins à base de phosphate de sodium peuvent induire une hyperosmolarité, hyponatrémie, hypernatrémie, hyperphosphatémie et hypokaliémie.

L'hyponatrémie est rapportée à l'absorption excessive de liquide hypotonique pendant la préparation. Elle a été rapportée essentiellement chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé et peut être à l'origine de crises convulsives.

L'hyperphosphatémie a été observée avec le NaP en rapport avec une réabsorption digestive de phosphate. Elle peut donner lieu exceptionnellement à une néphropathie aiguë hyperphosphatémique.

Hypokaliémie	NaP Stock potassique bas, diurétiques,
Hyponatrémie	PEG Dialysé, diurétiques, insuffisance cardiaque Trop d'apports hypotoniques
Hypernatrémie	NaP Insuffisance rénale terminale, gastroparésie ? Impossibilité de réponse à la soif, vomissements Insuffisance cardiaque
Hyperphosphatémie	NaP Surdosage Sujet âgé, IRC, Diminution de la motilité gastrique, Insuffisance cardiaque ou hépatique Déshydratation Traitements concomitants comme diurétiques (IEC, Sartans, femme pour la néphropathie hyperphosphatémique)

(PEG : Polyéthylène Glycol NaP ; Fleetphosphosoda ; IEC ; Inhibiteur enzyme conversion)

Tableau 2 : Troubles électrolytiques induits par l'administration des différents purgatifs (22)

*/ De rares cas de néphrocalcinose aiguë associée à une atteinte tubulaire responsables d'une insuffisance rénale aiguë, évoluant parfois vers l'insuffisance rénale chronique ont été rapportées après l'utilisation de solution ou comprimés de NaP. Ces cas ont été observés chez des sujets âgés sous un traitement antihypertenseur (IEC ou les ARA II) ou des diurétiques ou des AINS pouvant entraîner une déshydratation ou une réduction du flux sanguin glomérulaire.

*/ Quelques cas de colites ont été rapportés suite à l'ingestion de préparation à faible volume de 2 litres de solution de PEG avec adjonction de vitamine C (Moviprep®).

*/ Eruption cutanée, démangeaisons douleurs anales : Peu fréquents (moins d'1 patient sur 100).

3.1.3. PMC et Anesthésie : (18) (Délai entre la dernière ingestion du liquide et l'anesthésie)

L'inhalation est l'une des complications les plus redoutées par les anesthésistes lors de l'induction. Il est maintenant clairement établi que les consignes de jeûne avant une induction anesthésique, chez des patients sans risque de retard de vidange gastrique doivent être de 2h pour les liquides clairs et de 6h pour les aliments épais. Les liquides de préparation colique se comportent comme des liquides clairs.

Compte tenu du volume ingéré, un délai de 3h entre la dernière prise de préparation et la réalisation de l'induction anesthésique paraît répondre aux exigences de sécurité.

Plusieurs facteurs contribuent à ralentir la vidange gastrique :

- Prise d'opiacés
- Sclérodémie, Amylose, Vagotomie, Dysautonomie neurovégétative, Tétraplégie, Maladie de Parkinson, Diabète ancien mal équilibré
- Tabagisme chronique

Il faut aussi prendre en considération l'association de troubles hydro-électrolytiques au cours de la préparation colique.

Certaines préparations coliques peuvent interagir avec les traitements. Les préparations à base de PEG doivent être ingérées à au moins deux heures de distance de toute autre prise médicamenteuse.

Avec les solutions de phosphate de sodium, il faut éviter tous les médicaments qui pourraient aggraver l'hypokaliémie (diurétiques de l'anse) ou exprimer une toxicité cardiaque à l'origine du déclenchement d'une torsade de pointe (digitaliques dont la toxicité cardiaque est favorisée par l'hypokaliémie).

3.1.4. Contre-indications de PMC : (16,18)

Nous ne traitons que le sujet de la chirurgie élective pour adénocarcinome colique. Mais il est évident que les tumeurs sténosantes symptomatiques et l'occlusion intestinale constituent une contre-indication à la PMC.

Principe actif	Contre-indications
Solutions de PEG	Insuffisance cardiaque congestive Insuffisance rénale en dialyse Vomissements Troubles sévères de déglutition
Phosphates de sodium	- Age <18 ans ou >65 ans - Insuffisance rénale sévère (clairance <30 ml/min) - Insuffisance hépatique, Insuffisance cardiaque congestive, Hyperparathyroïdie, MICI Prudence si : (risque d'altération de la fonction rénale) - Age >55 ans - En présence d'une cardiopathie, d'une néphropathie, d'un diabète. - Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2), diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Picosulfate de sodium	- Age <18 ans - Insuffisance cardiaque congestive, Ulcère gastrique, Ascite, Déshydratation, Néphropathie, Hypermagnésémie - Diurétiques, Corticoïdes, Digoxine, Anti-inflammatoires non stéroïdien, Antidépresseurs tricycliques, Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, Antipsychotiques, Lithium, Carbamazépine

Tableau 3 : Principales contre-indications des différentes préparations coliques.

3.2. Régime alimentaire :

Il est conseillé de suivre un régime alimentaire pauvre en résidus cinq jours avant l'intervention. Ceci mène à ne plus manger des aliments contenant des fibres, des céréales.

Ils sont donc interdits:

- Les fruits et les légumes (cuits ou crus) particulièrement ceux qui contiennent des pépins ou une pulpe comme les oranges, les tomates, le piment, les laitues, le concombre, les fruits rouges...
- Les jus de fruits avec de la pulpe.

- Les aliments qui contiennent des graines, le pain complet, les confitures contenant des graines (fraise, coing, figue ...).

Par contre on autorise aux patients de manger les viandes blanches, les poissons, les œufs, le pain blanc sans croute, les pâtes sans sauces, le riz blanc, les pommes de terre cuites ainsi que tous les produits laitiers (lait, fromages blancs mous, yaourts).

Le régime alimentaire qu'on peut proposer la veille de l'intervention : bouillon clair, pain blanc avec du fromage blanc nature, des biscottes, des confitures en gelée, du miel, du riz blanc sans sauces ni épices, des nouilles, du yaourt nature, des puddings. Les boissons autorisées sont uniquement le café, le thé, et l'eau plate non gazeuse.

3.3. Antibiotiques :

Plusieurs protocoles ont été rapportés, avec des prises orales ou en intra-veineux. Les doses et les durées sont variables et les spectres sont différents. On peut énumérer quelques antibiotiques qui ont été utilisés :

Colistine, Tobramycine, Amphotericine B, Néomycine, Kanamycine, Métronidazole, Vancomycine, Erythromycine, Rifaximine, Sulfate de Kanamycin, Flomoxef....

4. Ce que dit la médecine factuelle :

En résumé on n'a pas une réponse claire. La littérature concernant cette question est riche mais on ne trouve pas de niveau de recommandation validé ni de réponse évidente. Plusieurs attitudes ont été avancées.

On ne rapportera pour cette revue que les publications ayant traité la question de la préparation colique avant la chirurgie élective pour cancer colique.

*/ Depuis la publication de la méta-analyse de Slim en 2009 (4), il a été admis d'omettre la PMC des protocoles de préparation à la chirurgie étant donné qu'elle ne diminuait pas la morbidité et qu'elle est contre les principes de la réhabilitation améliorée. Faire une préparation colique était devenu obsolète. En 2015, cette évidence a été mise en question. Plusieurs essais et revues ont été entrepris traitant cette question. Certains sont à la même longueur d'onde que la méta-analyse de Slim. En Août 2019, les résultats de l'essai MOBILE ont été publiés de The Lancet (23). Il s'agit d'une étude prospective multicentrique finlandaise ayant colligé 417 patients entre 2016 et 2018, répartis entre deux groupes : préparation du colon mécanique et par des antibiotiques versus la non préparation du colon. Les résultats ont montré qu'il n'existe pas de différences entre les deux groupes en terme d'infections du site opératoire et de fistules anastomotiques. Ces résultats ont suscité les auteurs à suggérer le non recours à une préparation colique avant une chirurgie élective. Ces mêmes résultats ont été rapportés par Rollins dans sa méta-analyse de 2018 (36 études, 21568 patients) (24). Cette méta-analyse a confirmé les résultats de plusieurs méta-analyses antérieures (4,9,25) en ne montrant pas de différence significative entre préparation colique (PMC ou simple lavement) et la non préparation même après étude des sous groupes. Tout de même, les auteurs ont attiré l'attention sur la faible qualité des études incluses et les biais trouvés.

Néanmoins la tendance actuelle dans la littérature médicale est de revenir sur cette question et de recommander le recours à la préparation colique pour prioriser la sécurité du patient et vu le manque d'évidence dans les publications récentes.

*/ D'autres études se sont intéressées surtout au rôle des antibiotiques dans la préparation colique et l'ont mis en valeur leurs rôles bénéfiques pour diminuer la morbidité en terme d'infections du site opératoire et de fistules anastomotiques (2,26).

En février 2019, ont été publiés les résultats de l'essai SELECT qui a inclus 455 patients. Il a été rapporté que le recours à la décontamination intestinale par colistine, tobramycine et amphotéricine B réduisait significativement le taux d'infections du site opératoire. Mais il n'y avait pas d'effet significatif sur la réduction du taux des fistules anastomotiques.

De plus en plus d'auteurs suggèrent de recourir à la PMC associée aux antibiotiques (1,27–29) avec des résultats significativement meilleurs en terme de morbidité sans effets indésirables surajoutés de manière significative en occurrence la colite pseudomembraneuse. Le seul souci reste toujours de risque de sélectionner des germes multi résistants. En consultant les différentes bases de données, la seule étude récente qui rapporte que l'association des antibiotiques à la PMC n'a aucun bénéfice est celle de l'équipe de Sun de Taipei (30). La prise d'antibiotiques associés à la PMC ne contribue pas à la réduction de la morbidité comparativement à la PMC seule, tout en tenant au compte le risque d'effets indésirables surajoutés dus à la prise d'antibiotiques.

La plus récente étude étant la méta-analyse de Rollins parue aux Annals of surgery en juillet 2019 (26). Il a été mis en évidence le rôle bénéfique des antibiotiques qu'ils soient administrés seuls ou en association à une PMC tout en réitérant sur la nécessité d'autres études prospectives comparant la prise d'antibiotiques seule à la prise d'antibiotiques en association avec une PMC et ce avant de pouvoir tirer des conclusions et poser des recommandations selon les règles de la médecine factuelle.

Des limites ont été rencontrées en traitant cette question :

- Les auteurs n'incluent pas la préparation diététique dans leurs études et dans leurs considérations.
- On ne distingue pas entre la chirurgie rectale et colique dans la majorité des études.
- Les auteurs traitent les pathologies bénignes (inflammatoires, infectieuses...) et malignes à part d'égalité sans distinction.
- On ne répartit pas les groupes de préparation selon le type de chirurgie (laparotomie vs laparoscopie, colon droit vs colon gauche). Ils sont inclus pour les calculs dans le même lot.
- Il n'existe pas de protocole clair pour la préparation par des antibiotiques. Plusieurs molécules ont été testées. Ils ont un effet local ou général. La prise est orale ou intraveineuse. Chaque étude traite un type d'antibiotique. Il n'existe pas d'études comparatives entre les différents protocoles et les différentes molécules. De même pour les PMCs.
- Dans l'étude de la morbidité, on ne prend pas toujours en considération l'expérience du chirurgien, les tares du patient et son état nutritionnel dans des études multi variées pour l'étude de la morbidité.
- On ne précise pas toujours le types des tumeurs et leur caractère sténosant ou pas.

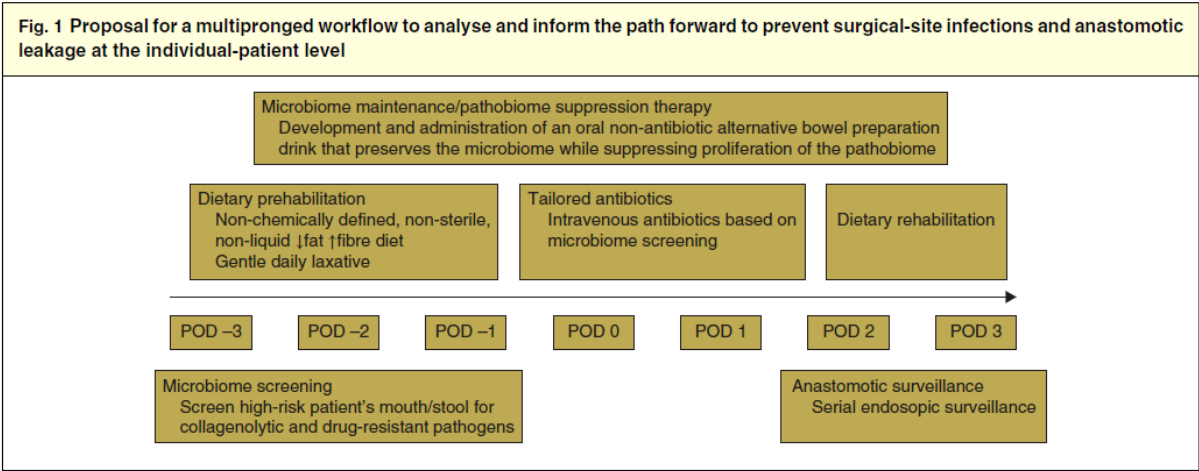
Préparation colique 2.0 (3,31)

Il est admis que le microbiome intestinal joue un rôle très important dans la santé humaine. Ces constatations ont été confirmées après les travaux d’Alverdy (3), prouvant l’intérêt de la préservation de ce microbiote afin d’améliorer les suites opératoires et minimiser la morbidité. La PMC, en les privant des nutriments nécessaires, favorise la sécrétion de toxines et de métabolites collagénolytiques néfastes par les bactéries. Ces métabolites auront des effets délétères locaux et à distance en favorisant les fistules anastomotiques, les infections du site opératoire... De plus la prise des antibiotiques de large spectre en préopératoire est néfastes pour les bactéries symbiotiques et contribue au développement de résistance bactérienne. Tout cela a mené au développement du concept préparation colique 2.0 qui a pour but de favoriser l’épanouissement d’un microbiome bénéfique et d’éliminer le pathobiome.

De nouvelles techniques (PCR) ont permis de détecter les bactéries collagénolytiques (les Serratia) dans les selles des patients.

On peut ainsi prescrire une préhabilitation aux patients et ce en leur proposant un régime riche en fibres et des probiotiques favorisant le développement de leur microbiome. On associe à ce régime des laxatifs doux (pas de purgatifs). Les antibiotiques ne seront administrés que le jour de l’intervention et le lendemain de l’intervention. Ils seront administrés par voie intraveineuse et seront adaptés au microbiome déjà dépisté en préopératoire (visant les germes collagénolytiques).

Un schéma de préparation colique a été proposé par Alverdy illustré par le diagramme suivant :



POD, postoperative day.

(3)

5. LES CHIFFRES NATIONAUX :

On recense dans la série nationale 1460 cas d’adénocarcinome colique dont 1055 cas concernent le colon transverse et le colon gauche. Notre étude nationale n’a concerné que la PMC par du PEG. Cette préparation n’a concerné que les adénocarcinomes du colon gauche.

Les patients opérés d'un adénocarcinome du colon droit n'ont pas eu de préparation. La préparation par antibiotiques n'a pas été évaluée.

Cette préparation colique a concerné 203 patients soit 19,2% des cas. La répartition de la préparation selon le siège de la tumeur est développée dans le tableau 4.

SIEGE DE LA TUMEUR	PMC (n / %)
Colon transverse	14 / 6,8%
Angle colique gauche	13 / 6,4%
Colon descendant	21 / 10,3%
Sigmoïde	97 / 48%
Charnière recto-sigmoïdienne	47 / 23,1%
Multiples	11 / 5,4%
TOTAL	203

Tableau 4 : prescription de la PMC en fonction du siège de la tumeur colique.

Parmi les 1055 patients opérés d'un adénocarcinome du colon gauche, 343 patients ont des tumeurs sténosantes dont 13 (3,8%) ont eu une PMC.

Parmi les patients inclus dans la série 13,3% ont été opérés par voie laparoscopique parmi lesquels 28% ont eu une PMC vs 18,1% pour la laparotomie ($p=0,006$).

La morbidité post opératoire, en termes de complications chirurgicales spécifiques, est comparable entre les deux groupes. Il n'existe pas de différence significative : 7,9% pour les patients ayant eu une PMC vs 7,3% pour les patients n'ayant pas eu de préparation colique ($p=0,76$) et c'est acceptable comparativement aux différentes série internationales. Ce qui est étonnant dans notre série, c'est qu'en étudiant les différentes complications chirurgicales spécifiques chacune à part en prenant en considération la PMC, la différence n'a pas été significative pour l'apparition d'abcès profonds et pour la péritonite post opératoire. On constate même que les patients, qui n'ont pas eu de préparation colique, ont moins de fistules anastomotiques. (Tableau 5)

	PMC	Pas de PMC	
Complications chirurgicales spécifiques	7,9%	7,3%	$p = 0,76$
Abcès de la paroi	8,4%	4,2%	$p = 0,01$
Abcès profond	2 %	2,7%	$p = 0,55$
Fistules anastomotiques	6,4%	3,4%	$p = 0,049$
Péritonite postopératoire	1,5%	1,2%	$p = 0,72$

Tableau 5 : Préparation mécanique du colon et morbidité post opératoire.

6. Conclusion :

Ce qu'on peut conclure c'est que la préparation colique est loin d'être un sujet de consensus. On ne dispose pas de réponse factuelle. Il reste toujours un sujet d'actualité et nécessitant plus de recherche et d'essais. Jusqu'au début de 2020, on n'a pas de consensus ni de guidelines clairs publiés. Toutes les études et tous les essais publiés convergent et divergent. Plus d'études sont attendues afin de pouvoir faire des méta-analyses proposant des

conduites fondées sur des preuves et donc une préparation colique 2.1 à la carte, préservant le microbiote et s'adaptant au patient, ses tares et ses mœurs. Pour terminer je reprends le titre d'un article du Pr Yves PANIS : La préparation colique avant chirurgie colorectale : et si on avait eu tout faux (et tous faux...)? (32)

Références

1. Badia JM, Arroyo-García N. Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotic Prophylaxis in Colorectal Surgery: Analysis of Evidence and Narrative Review. *Cir Esp Engl Ed*. 2018 Jun 1;96(6):317–25.
2. Bretagnol F, Wijsmuller A, Nguyen S, Nguyen D, Leroy J. Bowel preparation with oral antibiotics for elective colorectal surgery: back to the future? *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019 Mar 12;5(0).
3. Alverdy JC, Hyman N. Bowel preparation under siege: Bowel preparation. *Br J Surg*. 2019 Dec 24.
4. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary M-V, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg*. 2009 Feb;249(2):203–9.
5. Cao F, Li J, Li F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Jun;27(6):803–10.
6. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Welton ML. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008 Nov;12(11):2037–44.
7. Gravante G, Caruso R, Andreani SM, Giordano P. Mechanical bowel preparation for colorectal surgery: a meta-analysis on abdominal and systemic complications on almost 5,000 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Dec;23(12):1145–50.
8. Zhu QD, Zhang QY, Zeng QQ, Yu ZP, Tao CL, Yang WJ. Efficacy of mechanical bowel preparation with polyethylene glycol in prevention of postoperative complications in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Feb;25(2):267–75.
9. Slim K, Martin G. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery. Where do we stand? *J Visc Surg*. 2016 Apr;153(2):85–7.
10. Morris MS, Graham LA, Heslin MJ, Hunter JD, Cannon JA, Gullick A, et al. Oral Antibiotic Bowel Prep Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg*. 2014 Sep 1;219(3):S18–9.
11. Morris MS, Graham LA, Chu DI, Cannon JA, Hawn MT. Oral Antibiotic Bowel Preparation Significantly Reduces Surgical Site Infection Rates and Readmission Rates in Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1034–40.
12. Scarborough J, Mantyh C, Sun Z, Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Analysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. *Ann Surg*. 2015 Aug;262(2):331–7.
13. Heresbach D, Boustière C, Coffin B, Choukroun G, Hagège H, Burtin P, et al. Consensus en endoscopie digestive: préparation colique pour la coloscopie totale en 2011. *Acta Endosc*. 2011 Jun 1;41(3):145–52.
14. Mathus-Vliegen E, Pellisé M, Heresbach D, Fischbach W, Dixon T, Belsey J, et al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug;29(8):931–45.
15. Heresbach D. Addendum: Précision sur les préparations coliques à base de picosulfate de sodium. *Acta Endosc*. 2012 Feb 1;42(1):39–40.
16. Laforest A, Lefevre JH. Préparation colique : quand ? comment ? avec quoi ? *Côlon Rectum*. 2014 Aug 1;8(3):158–61.
17. Lapuelle J. Comment optimiser une préparation de coloscopie? In: Lévy P, editor. *Post'U FMC-HE*. Paris: Springer Paris; 2011. p. 219–24.
18. conseils d'administration de la Sfed et de la Sfar, Bulois P, Bazin JE, Lapuelle J, Al-Nasser B, Chaussade S, et al. Préparation colique et anesthésie générale : position commune Sfed/Sfar. *Acta Endosc*. 2017 Feb;47(1):2–5.

19. Lawrance I, Willert R, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy*. 2011 May;43(05):412–8.
20. Brunelli SM. Association Between Oral Sodium Phosphate Bowel Preparations and Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar 1;53(3):448–56.
21. Jarry M, Devémy M, Gautier S. Colite associée à la préparation colique par Moviprep. Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/236757>
22. Comment optimiser une préparation de coloscopie ? FMC-HGE. 2011. Available from: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/comment-optimiser-une-preparation-de-coloscopie/>
23. Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasilainen S, Klintrup K, Ehrlich A, et al. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation for elective colectomy (MOBILE): a multicentre, randomised, parallel, single-blinded trial. *The Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):840–8.
24. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 28;24(4):519–36.
25. Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, Trikalinos TA. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jul;58(7):698–707.
26. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Jul;270(1):43.
27. Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, Okada K, Saito G, Miyakita H, et al. Usefulness of Preoperative Mechanical Bowel Preparation in Patients with Colon Cancer who Undergo Elective Surgery: A Prospective Randomized Trial Using Oral Antibiotics. *Dig Surg*. 2019 May 3;1–7.
28. Ambe PC, Zarras K, Stodolski M, Wirjawan I, Zirngibl H. Routine preoperative mechanical bowel preparation with additive oral antibiotics is associated with a reduced risk of anastomotic leakage in patients undergoing elective oncologic resection for colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2019 Jan 16;17(1):20.
29. McSorley ST, Steele CW, McMahon AJ. Meta-analysis of oral antibiotics, in combination with preoperative intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation the day before surgery, compared with intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation alone to reduce surgical-site infections in elective colorectal surgery. *BJS Open*. 2018;2(4):185–94.
30. Sun W, Hsu H, Liu H, Liu C. Can mechanical bowel preparation with oral antibiotics reduce surgical site infection and anastomotic leakage rates following elective colorectal resections? *Formos J Surg*. 2018;51(1):5.
31. AIS CHANNELTOWARDS BOWEL PREP 2.0, AIS CHANNEL. <http://aischannel.com/society/towards-bowel-prep-2-0/>
32. Panis Y. La préparation colique avant chirurgie colorectale : et si on avait eu tout faux (et tous faux...) ? *Côlon Rectum*. 2017 Feb;11(1):1–2.

PLACE DE LA LAPAROSCOPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COLON LOCALEMENT AVANCE

*Auteurs : SGHAIER A., SASSI K., HEDFI M., DEBAIBI M., HENI S., BAHLOUL R., SRIDI A., CHOUCHE A.
SERVICE DE CHIRURGIE GENERALE HOPITAL DES FORCES ET SECURITES DE L'INTERIEUR LA MARSA –TUNIS*

Le cancer du colon est un cancer à taux de prévalence élevée dans le monde [1] et environ 15% des patients seront diagnostiqués à un stade localement avancé (T 4).

Tous stade confondus, la survie à 5 ans est d'environ 60%.[2].

La résection des cancers coliques classés T4 peut être envisagée, lorsque l'envahissement s'étend aux organes ou aux structures de voisinage [2] (T4b de la classification TNM selon la dernière classification proposée en 2017 par l'AJCC et l'UICC : 8^{ème} édition), via une résection multiviscérale (RMV) complémentaire des organes envahis. Celle-ci est faisable plus aisément par voie classique à ciel ouvert qui offre une exploration plus facile et direct des différents rapports de la tumeur avec les éventuels organes envahis.

Ce pendant, elle reste également faisable et même de plus en plus faisable par voie laparoscopique.

La chirurgie laparoscopique est introduite dans la fin des années quatre vingt dix, peu d'essais randomisés sont trouvés dans la littérature. Ce sont des études qui s'intéressaient aux résultats à long termes de la colectomie par voie laparoscopique et par voie classique [3-5].

Une nouvelle étude a rapporté également les bénéfices à long terme avec diminution des risques d'adhérences [6].

Dans une étude randomisée multicentrique COLOR [7], la non infériorité de la chirurgie laparoscopique pour cancer du colon localement avancé en terme de survie à 03 ans a été suggérée.

Ce pendant, les tumeurs cliniquement suspectes d'invasion des structures adjacentes ont été corrélés à un taux de conversion de 50 % de cancers T4 proposant ainsi la voie classique et adoptant qu'elle soit la voie la plus appropriée pour les stades T4.

La colectomie laparoscopique pour cancer colique est actuellement largement acceptée et devenue un GOLD STANDARD.

Ce pendant le stade T4 constitue encore une contre indication relative à la voie coelioscopique.

L'approche laparoscopique peut compromettre la qualité radicale de la résection avec un impact sur le pronostic oncologique à long terme [8].

On a essayé de dégager la place de la coelioscopie dans le cancer du colon localement avancé, par l'intermédiaire d'une revue systématique de la littérature avec observation des résultats carcinologiques à court terme et à moyen termes et les comparer à ceux obtenus avec la voie d'abord classique [8].

APERCUS DE LITTERATURE-ESSAIS

Les premières descriptions de la colectomie coelioscopique pour cancer remontent au début des années 1990[9-10]. A partir de 1994, plusieurs essais internationaux randomisés ont été initiés ; le Conventionnal versus Laparoscopic- Assisted Surgery in Patients with Colorectal Cancer (CLASSIC) trial en Angleterre, l'essai européen Colon Cancer Laparoscopic or Open Résection (COLOR) et le Clinicat Outcomes of Surgical Thérapy (COST) trial aux états unis .

La faisabilité technique et le respect des impératifs carcinologiques ont été démontrés au travers des premières publications [11-12]. Au début de la deuxième millénaire, les résultats préliminaires des essais COLOR et COST montraient qu'il n'y avait aucune différence entre colectomie coelioscopique et colectomie conventionnelle concernant les impératifs carcinologiques (longueur de pièce, nombre de ganglions examinés, marge de résection), avec des avantages en faveur de la coelioscopie en terme de réduction du temps de séjour, de diminution de consommation d'antalgiques, de reprise alimentaire et de récupération plus rapide [13-14]. Le temps opératoire moyen restait significativement plus long en coelioscopie. En 2003, l'essai CLASSIC retrouvait uniquement un bénéfice pour la coelioscopie dans la réduction du temps de séjour au détriment d'un allongement du temps opératoire. La mortalité et la morbidité post opératoires étaient équivalentes entre les deux techniques [15]. L'essai COLOR en 2005 montrait une récupération plus rapide des fonctions digestives grâce à la laparoscopie [16].

De nombreuses méta-analyses [17-18] ont confirmé :

- l'absence de différence entre colectomie laparoscopique ou par laparotomie pour la morbidité post opératoire, pour les critères d'une exérèse carcinologique. -
- les avantages de la chirurgie par laparoscopie au regard de la récupération plus rapide, d'une moindre consommation d'antalgique, de la réduction du temps de séjour. -
- des temps opératoires moyens plus longs pour la colectomie par laparoscopie, surtout en début d'expérience.

En 2005, la base de données COCHRANE concluait que « la colectomie présentait des avantages réels chez des patients sélectionnés et que si les résultats à long terme étaient équivalents à ceux de la chirurgie conventionnelle, la voie d'abord laparoscopique devrait être préférée » [19].

En 2008, la COCHRANE database a rapporté des résultats à long terme par l'analyse de 12 essais randomisés incluant 3346 patients. Ils n'y avaient aucune différence significative entre coelioscopie et chirurgie ouverte pour les paramètres suivants : taux de récurrence tumorale locale (5,2 versus 5,6%) ; taux de survenue de métastase à distance (11,3 versus 13,6%) ; taux de mortalité liée à l'évolution tumorale (14,6 versus 16,4%) ; taux global de mortalité (20,4% versus 23,6%) ; taux d'éventration (7,99% versus 10,9%) ; taux de reprise opératoire pour brides (1,1 versus 2,5%) [20].

Les résultats de l'essai CLASSIC ont été publiés en 2007 puis 2010 avec un suivi médian de cinq ans pour tous patients. Il n'y avait aucune différence significative pour la survie globale à 5 ans (55,7% pour la coelioscopie versus 62,7% pour la chirurgie ouverte), la survie sans récurrence (64% versus 57,6%), le taux de récurrence locale et à distance, le taux de greffe pariétale. L'étude de la qualité de vie ne montrait pas de différence majeure entre les deux techniques [21-22]. Parallèlement, les résultats de l'essai COST publiés en 2004 et 2007 avec un suivi médian de 7 ans, rapportant aucune différence entre les deux techniques pour la survie globale (76,4% en coelioscopie versus 74,6% en ouvert), la survie sans récurrence (69,2% versus 68,4%), le taux de récurrence (19,4% versus 21,8%) [23-24]. Cet essai affirme à nouveau la « non infériorité de la chirurgie coelioscopique » par rapport à la chirurgie conventionnelle dans le traitement curatif des cancers coliques.

En 2009, les résultats à long terme de l'essai COLOR sont publiés avec un suivi médian de 53 mois, avec une survie globale et sans récurrence à trois ans de 81,8 et 74,2% pour la colectomie laparoscopique versus 84,2% et 76,2% par voie conventionnelle [25].

Seuls Lacy et al. ont rapporté, en 2002 puis en 2008 (suivi médian de 95 ans), une amélioration de survie globale pour les patients opérés sous coelioscopie. L'analyse multivariée identifie deux paramètres indépendants influençant significativement la survie globale (la présence d'une extension ganglionnaire et le type de technique opératoire). Même tendance si l'on considère la survie spécifique avec, en analyse multivariée, trois paramètres indépendants (N+, technique opératoire et taux d'antigène carcino embryonnaire [ACE] préopératoire > 2,8). Une nouvelle fois, seuls les patients atteints de tumeurs stade III ont une amélioration significative de survie lorsqu'ils sont opérés par coelioscopie. L'explication pourrait résider dans la préservation de l'immunité cellulaire, l'atténuation de la réponse inflammatoire post opératoire, la manipulation tumorale minimale et le taux plus faible de complications sous coelioscopie [26-27].

Ainsi, la chirurgie coelioscopique pour cancer coliques n'obère pas les résultats dès lors qu'elle est pratiquée par les chirurgiens ayant la maîtrise technique et pour les tumeurs localement évoluées classées T4a.

Elle a permis de réduire les durées de séjours et d'améliorer le confort post opératoire du patient, surtout si elle est associée à des programmes de réhabilitation rapide et de réduire l'incidence des complications pariétales et des adhérences abdominales [28].

Ainsi, si la colectomie par laparoscopie est progressivement devenue la technique de référence, la colectomie par la laparotomie dite «par voie conventionnelle» n'en demeure pas moins qu'une alternative justifiée pour les chirurgiens ne maîtrisant pas suffisamment la technique laparoscopique.

RESULTATS CARCINOLOGIQUES DE L'EXERERE LAPAROSCOPIQUE DANS LE CANCER DU COLON LOCALEMENT AVANCE

Onze études rapportées sur la radicalité de résection (R0) pour les patients opérés pour cancer du colon localement avancé (T4). La proportion de résection radicale varie entre 74% et 100% pour les patients opérés par voie coelioscopique et de 76 à 100% pour ceux opérés par voie classique.

Les méta-analyses n'ont pas révélés de différence significative entre la voie d'abord coelioscopique et la voie conventionnelle en terme de radicalité de la résection.

L'analyse du sous groupe T4a a été rapporté dans sept études, dont six ont fourni des résultats différentes [29-30-31-32-33-34].

-QUALITE DE L'EXERERE CHIRURGICALE

La majorité des études randomisées ont étudié la validité oncologique de la voie d'abord coelioscopique en s'intéressant aux critères de qualité chirurgicale de l'exérèse. Ils faisaient partie des critères de jugement principaux de onze études comme déjà cité. Celles-ci ont rapportés la radicalité de résection (R0) avec des résultats similaires comme mentionné plus haut [35]. Pour l'étude qui a détaillé chacun des sous groupes T4a et T4b séparément. Celle-ci a conclu pour le stade T4a le taux de résection R0 était de 94% pour les deux voies d'abord. Bien évidemment avec un taux de morbidité post opératoire nettement inférieure en faveur de

la voie coelioscopique. Pour le stade T4b, le taux de résection radicale R0 était de 91% et 94% pour la voie d'abord laparoscopique et conventionnelle respectivement.

L'étude de De Angelis et al [29] a montré que le taux de résection R0 est de 94% dans le bras des groupes opérés par voie coelioscopique et de 93% dans le bras du groupe chirurgie classique et ce pour le stade T4.

Dans l'étude de Vignali et al [34], on trouve un taux de résection R0 de 96% chez les patients opérés par voie laparoscopique dont 100% pour le stade T4a et 83% pour le sous groupe T4b. Elle est de 96% pour les patients opérés par voie conventionnelle dont 100% pour le sous groupe T4a et 88% pour le sous groupe T4b.

Pour le stade T4a cette supériorité de la voie classique par rapport à la voie coelioscopique en terme de radicalité de résection (R0) a été corrélée au fait que ce stade est associé à un envahissement des structures de voisinage imposant une résection en monobloc. Cet impératif est souvent complexe à réaliser par voie coelioscopique. Toutefois l'expertise en chirurgie coelioscopique est facteur limitant la qualité et la possibilité d'exérèse chirurgicale radicale en monobloc.

La majorité des études n'ont pas montré de différence significative en termes de résection R0 entre les deux groupes chirurgie laparoscopique et chirurgie conventionnelle.

-TAUX DE CONVERSION

Treize études ont élaborés le taux de conversion dans les groupes laparoscopique. Ce taux varie entre 5,6% et 23 % selon la série.

Dans l'étude monocentrique rétrospective non comparative de Allaix et al [28], le taux de conversion était de 23 %. cette étude comprenait 13 cas de cancer du colon classés T4 parmi lesquels 03 ont été opérés par voie laparoscopique et ayant nécessité une conversion en laparotomie médiane. Ces résultats controverses seraient corrélés à plusieurs facteurs en l'occurrence, au degré d'infiltration pariétale et à l'envahissement des organes voisins (T4a ou T4b), à la taille tumorale, au caractère fixe de la tumeur, aux pertes sanguines importantes aux difficultés techniques d'exposition et néanmoins, à l'expertise en chirurgie coelioscopique [35].

Tandis que les résultats de l'essai randomisé COLOR réalisé en 2009, postule que plus que la moitié des patients opérés par voie coelioscopique ont subi une conversion en laparotomie médiane en l'occurrence à cause du stade de la tumeur T4 et surtout le stade T4b, les résultats des essais récents montrent un taux de conversion en ciel ouvert nettement réduit avec un taux de relativement acceptable oscillant entre 7,1% et 24,7% (études de Angelis et al , Kang et al., Vignalis et al. et Chan et al.) .

Les conséquences de la conversion sur la morbidité post opératoire et sur le pronostic à long terme ont été discutées dans plusieurs études à savoir les suivantes : Jayane DG et al, Chan et al, Gervaz et al et Belizon et al [36-37-38-39]. Pour ces auteurs la conversion en ciel ouvert serait responsable d'un prolongement de la durée opératoire et d'une augmentation des pertes sanguines. Bien que la conversion semble améliorer le pronostic à long terme pour ces tumeurs localement avancés, la plupart des études n'ont pas montrés de différence significative sur la survie [40-41]

-SURVIE GLOBALE

On dispose des résultats de survie à long terme pour dix études randomisées. Celles-ci sont convergents et n'indiquent pas de différence de survie globale selon que la colectomie soit réalisée par voie laparoscopique ou à ciel ouvert pour cancer du colon localement avancé [35]. Dans l'étude de De Angelis et al [29], la survie globale à trois ans des cancers du colon localement avancés était de 77 % pour le groupe de patients opérés par voie coelioscopique et de 70% pour le groupe de patient opérés par voie classique. A cinq ans, la survie globale était de 59% et de 60% pour cancers T4 opérés par voie laparoscopique et conventionnelle respectivement.

Dans l'essai CLASSIC [21-22], la survie à cinq ans n'était pas influencée par le stade de la maladie, mais elle était significativement altérée chez les malades ayant eu une conversion en laparotomie (49,6% versus 62,4%, $p=0,005$) ce qui est le cas de un tiers des patients.

Les résultats de cette étude multicentrique sur ce critère également discordant avec ceux issus d'études spécialisées qui ne montrent pas de différence de survie en fonction de la voie d'abord [35-42].

Dans l'étude de Vignalis et al [34], le taux de survie à cinq ans pour cancer colique localement avancés est de 53% dans le groupe des opérés par voie laparoscopique et de 59% dans le groupe des opérés par chirurgie conventionnelle. ($p=0,2$).

L'analyse des sous groupe T4a et T4b montre que le taux de survie à cinq ans dans le sous groupe T4a est de 59% pour la voie d'abord laparoscopique et de 64% pour la voie d'abord conventionnelle. Pour le sous groupe T4b, on trouve que le taux de survie à cinq ans est de 42% et de 48% pour la chirurgie laparoscopique et conventionnelle respectivement.

Ces résultats sont argumentés par le fait que le stade T4b comme le définit la classification TNM 8 à l'envahissement des structures de voisinage, nécessite obligatoirement une résection monobloc sans effraction de la tumeur garant d'une résection radicale R0. Cet impératif carcinologique primordial rend le procédé laparoscopique plus complexe et le risque de dissémination plus élevé. Cet incident est moins probable avec le stade T4a ou la tumeur infiltre le péritoine viscéral sans pour autant envahir les structures de voisinage.

-LA SURVIE SANS RECIDIVE

La survie sans récurrence est analysée dans les mêmes études et ne sont pas différentes non plus en fonction de la voie d'abord.

Sept études ont analysés le taux de survie à trois ans pour l'approche laparoscopique et pour l'approche conventionnelle. Les résultats de ces différentes études trouve que la survie à trois ans est de 62% pour la première approche et de 58% pour la deuxième. Pour la survie à cinq ans, le taux était identique de 58% pour les patients opérés par voie laparoscopique et par voie classique ($p=0,001$).

Il n'y a pas de différence significative en terme de survie sans récurrence pour deux voies d'abord et ce pour la survie à trois ans et même à cinq ans

L'analyse des données de la littérature indique que l'abord coelioscopique ne modifie ni la survie globale ni la survie sans récurrence des patients opérés pour cancer du colon localement évolués.

-LA RECIDIVE

Le taux de récurrence locale et à distance ont été rapportés dans plusieurs études. La durée moyenne de suivi dans ces études était de 35 mois. Une différence statistiquement significative a été notée dans l'étude de Chan et al [43] rapportant un taux de récurrence locale de 2,8% pour la voie d'abord laparoscopique et de 9,8% pour les patients ayant subi une conversion en laparotomie médiane.

Pour la récurrence à distance, il n'y a de données de littérature actuellement pouvant établir un lien entre la voie d'abord chirurgicale et la survenue de métastase à distance.

LES RESULTATS CHIRURGICAUX DE LA VOIE D'ABORD LAPAROSCOPIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COLON LOCALEMENT EVOLUES**-MORTALITE POST OPERATOIRE**

Certains auteurs ont remarqué qu'il n'y a pas de différence significative sur la mortalité et la morbidité entre l'approche coelioscopique et l'approche chirurgie classique pour les cancers du colon localement évolués, comme le montre dans leurs études les auteurs suivants Vignali et al, De Angeli et al, Kim et al et Chan et al [28-29-34-35].

La mortalité est comprise entre 2% et 3% pour l'approche coelioscopique et ouverte respectivement. Toutefois dans l'étude de Guillou et al [3], la mortalité était plus élevée dans le groupe chirurgie ouverte que dans le groupe chirurgie coelioscopique.

Seule l'étude CLASSIC a analysé la mortalité en fonction d'une éventuelle conversion (9%), que l'intervention s'est déroulée à ciel ouvert (5%) ou par voie laparoscopique (4%). La différence dans ce cas n'était pas significative.

Par conséquent, on peut déduire que la voie d'abord laparoscopique et conventionnelle n'influencent pas la mortalité post opératoire pour le traitement chirurgical des cancers du colon localement évolués.

-MORBIDITE POST OPERATOIRE

Les constatations rapportées sont similaires entre les différentes études.

Onze études ont élaboré la morbidité post opératoire pour les deux voies d'abord coelioscopique et classique pour la chirurgie des cancers du colon localement évolués. Les résultats sont en faveur de la voie coelioscopique.

En effet le taux de complications était de 23% pour la voie laparoscopique et de 35% pour la chirurgie ouverte.

Le taux de ré-intervention était de 1,8 et 11%. Ils étaient plus faibles après chirurgie coelioscopique qu'après chirurgie ouverte dans la plupart des études mais la différence statistique n'était pas établie.

CONCLUSION

Le traitement par voie laparoscopique du cancer du colon localement évolués a prouvé sa faisabilité technique par le grand nombre de cas rapporté dans la littérature et notamment ceux inclus dans des essais de haut niveau de preuve.

Le principal reproche avancé est celui la qualité de l'exérèse chirurgicale.

Cependant les constatations des différentes études sont convergentes à cause de l'ambiguïté dans la définition du cancer du localement évolué ou T4 (T4 clinique versus T4 histologique,

T4a versus T4b) quoique que les résultats sont encourageants en faveur de l'approche laparoscopique.

Toutefois, la confirmation formelle quant à la sécurité de la voie d'abord coelioscopique pour les cancers du colon localement évolués doit être avancé avec prudence pour les sous groupes T4a pouvant être réalisable. Cette voie d'abord reste ce pendant encore moins appropriées pour les sous groupes T4b nécessitant une résection multi viscérale.

L'approche coelioscopique pour cancer du colon localement avancés peut être performante chez des patients minutieusement sélectionnés et par des chirurgiens ayant une expérience en chirurgie laparoscopique.

Les critères de sélection de ces patients et le niveau d'apprentissage sont à préciser et peuvent être sujettes à plusieurs essais thérapeutiques et protocoles de recherche.

Références

- 1) Ferlay J, Soerjomatarm II, Dikshit, Eser S, Mathers C, Robelo M, Parkin DM, Forman DD, Bray f (2014) Cancer incidence and mortality worldwide sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136:E 359-E386, doi :10.1002/ijc.29210
- 2) Nelson H, Sargent DWH (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 350:2050-2059. Doi:10.1016/j.ctrv.2004.09.001
- 3) Guillo PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM (2005) Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicentre, randomized controlled trial Lancet 365:1718-1726. doi:10.1016/S0140-6736(05)66545-2
- 4) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Piqué JM, Visa J (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. Lancet 359:2224-2229. Doi:10.1016/S0140-6736(02)09290-5
- 5) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, bonjer HJ, Haglund E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM, Colon cancer Laparoscopic or Open Resction Study Group (COLOR) (2005) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. Lancet Oncol 6:477-484. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7
- 6) Pecorelli N, Greco M, Amodeo S, Braga M (2016) Small bowel obstruction and incisional hernia after laparoscopic and open colorectal surgery: a meta-analysis of comparative trials. Surg Endos. doi: 10.1007/s00464-016-4995-6
- 7) Colon Cancer Laparoscopic or Open Reserction Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglund E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ (2009) Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-trem outcome of a randomized clinical trial. Lancet Oncol 10:44-52. doi: 10.1016/S1470-2045(08) 70310-3
- 8) Pirlet I., Mercier N., Fabre JM traitement chirurgical des cancer du colon gauche EMC techniques chirurgicales-appareil digestif, 2013, V30, N°4, 1-10 Elsevier Masson SAS
- 9) Jacobs M., Verdeja J.C., and Goldstein H.S.: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc 1991; 1 pp.144-150
- 10) Fowler D.L., and White S.A.: Laparoscopy-assisted sigmoid resection. Surg Laparosc Endosc 1991; 1:pp. 183-188
- 11) Lacy A.M., Delgado S., Garcia-Valdecasas J.C., Castells A., Pique J.M., Grade L., et al: Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. Surg Endosc 1998;12:pp. 1039-1042
- 12) Milson J.W., Bohm B., Hammerhofer K.A., Fazio V., Steiger E., and Elson P.: A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. J Am Coll Surg 1998; 187: pp. 46-54
- 13) Kockerling F., Schneider C., Reymond M.A., Scheidbach H., Konradt J., Barlehner E., et al: Early results of a prospective multicenter study on 500 consecutive cases of laparoscopic colorectal surgery. Laparoscopic colorectal Surgery Study Group (LCSSG). Surg Endosc 1998; 12: pp. 37-41

- 14)** Schwenk W., Bohm B., and Muller J.M.: Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 1998; 12: pp. 1131-1136
- 15)** Guillo P.J., Quirke P., and Thorpe H.: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: pp. 1718-1726
- 16)** Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazemier G., Bonjer H.J., et al: Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: pp. 477-484
- 17)** Abraham N.S., Young J.M., and Solomon M.J.: Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: pp. 1111-1124
- 18)** Reza M.M., Blasco J.A., Andradas E., Cantero R., and Mayol J.: Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: pp. 921-928
- 19)** Schwenk W., Haase O., Neudecker J., and Müller J.M.: Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; undefined: pp. CD003145
- 20)** Kuhry E., Schwenk W., Gaupset R., Romild U., and Bonjer H.J.: Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane database Syst Rev* 2008; undefined: pp. CD003432
- 21)** Jayne D.G., Guillo P.J., Thorpe H., Quirke P., Copeland J., Smith A.M., et al: Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC trial group. *J Clin Oncol* 2005; 25: pp. 3061-3068
- 22)** Jayne D.G., Thorpe H.C., Copeland J., Quirke P., Brown J.M., and Guillo P.J.: Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: pp. 1638-1645
- 23)** Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically-assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J med* 2004; 350: pp. 2050-2059
- 24)** Fleshman J., Sargent D.J., Green E., Anvari M., Stryker S.J., Beart R.W., et al: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg* 2007; 246: pp. 655-664
- 25)** Buunen M., Veldkamp R., Hop W.C., Kuhry E., Jeekel J., Haglind E., et al: Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: pp. 44-52
- 26)** Lacy A.M., Garcia-Valdecasas J.C., and Delgado S.: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: pp. 2224-2229
- 27)** Lacy A.M., Delgado S., Castells A., Prins H.A., Arroyo V., Ibarzabal A., et al: The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: pp. 1-7
- 28)** Taylor G.W., Jayne D.G., Brown S.R., Thorpe H., Brown J.M., Dewberry S.C., et al: Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. *Br J Surg* 2010; 97: pp. 70-78
- 29)** Angelis N, Vitali GC, Brunetti F, Wassmer C-H, Gagniere C, Puppa G, Tournigand C, Ris F (2016) Laparoscopic vs. open surgery for T4 colon cancer: a propensity score analysis. *Int J colorectal Dis.* doi:10.1007/s00384-016-2646-y
- 30)** Elnahas A, Sunil S, Jackson TD, Okrainec A, Quereshty FA (2015) Laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer: evaluation of margin status. *Surg Endosc.* doi: 10.1007/s00464-015-4360-1
- 31)** Nagasue Y, Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Nagasaki T, Nagata J, Mukai T, Ikeda A, Ono R, Yamaguchi T (2013) Laparoscopic versus open multivisceral resection for primary colorectal cancer: comparison of perioperative outcomes. *J Gastrointest Surg* 17:1299-1305 doi: 10.1007/s11605-013-2222-5
- 32)** Sammour T, Jones IT, Gibbs P, Chandra R, Steel MC, Shedd SM, Croxford M, Faragher I, Hayes IP, Hastie IA (2015) Comparing oncological outcomes of laparoscopic versus open surgery for colon cancer: analysis of a large prospective clinical database. *J Surg Oncol* 111:891-898. doi: 10.1002/jso.23893
- 33)** Vallribera Valls F, Filippo Landi B, Eloy Espin Basany B, José Luis Sanchez Garcia B, Luis Miguel Jimenez Gomez B, Marc Marti Gallostra B, Luis Salgado Cruz B, Manuel Armengol Carrasco B (2014) Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients *Surg Endosc.* doi: 10.1007/s00464-014-3597-4

- 34)** Vignali A, Ghirardelli L, Di Palo S, Orsenigo E, Staudacher C (2013) Laparoscopic treatment of advanced colonic cancer: a case-matched control with open surgery. *Colorectal Dis* 15:944-948. doi 10.1111/codi.1270
- 35)** Charlotte E., Klaver L., Tijmen M., Kappen, Wernard AA, Borstlap, Willem A., Bemelman, Pieter J., Tanis Laparoscopic Surgery for T4 colon cancer: A systematic review of literature *Surg Endosc* (2017) 31:4902-4912
- 36)** Jayne DG, Guillaou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC trial group. *J Clin Oncol.* 2007;25:3061-8
- 37)** Chan AC, Poon JT, Fan JK, Lo SH, Law WL. Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2008;22:2625-30
- 38)** Belizon A, Sardinha CT, Sher ME. Converted laparoscopic colectomy: what are the consequences? *Surg Endosc.* 2006;20:947-51
- 39)** Gervaz P, Pikarsky A, Utech M, Secic M, Efron J, Belin B, et al. converted laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2001;15:827-32
- 40)** Kim IY, Kim BR, Kim YW. The short-term and oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer. *Surg Endosc.* 2016;30:1508-18
- 41)** Lonjon G, Boutron I, Trinquart L, Ahmad N, Aim F, Nizard R, et al, comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Ann Surg.* 2014; 259:18-25
- 42)** Elnahas A, Sunil S, Jackson TD, Okrainec A, Queresby FA. Laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer: evaluation of margin status. *Surg Endosc.* 2016;30:1491-6
- 43)** Chan AC, Poon JT, Fan JK, Lo SH, Law WL. Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. *Surg Endosc* 2008; 22: 2625-2630 (PMID: 18297346 DOI: 10.1007/s00464-008-9813-3)

ADENOCARCINOME DU COLON TRANSVERSE

CHANGUEL A., BEHI H., ZARGLAAYOUN R., BEN AAMARA K., NAJIB FE., HLABI A., MANAI MH., KHALIFA MB., ESSOUSSI M.

Service de Chirurgie Générale et Viscérale de l'Hôpital Militaire de Tunis

Introduction

Les cancers du côlon transverse sont de plus en plus fréquents, de diagnostic difficile et tardif, se révélant souvent sous une forme compliquée. La symptomatologie évocatrice est insidieuse et trompeuse, du fait notamment de leur localisation centrale dans l'abdomen, au contact de nombreux organes(1).

Du fait de sa vascularisation et de son drainage lymphatique, éléments essentiels pour le principe de radicalité oncologique, le débat persiste quant au geste chirurgical adéquat [2].

Dans ce chapitre nous rapportons des études descriptives des différents aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques (mortalité, stade TNM, récurrence tumorale, survie globale) des adénocarcinomes du colon transverse.

Pour un adénocarcinome du côlon transverse faut-il réaliser une colectomie segmentaire (CT), une colectomie droite étendue, une colectomie gauche étendue ou une colectomie subtotal.

Selon la littérature est-ce qu'il ya une corrélation statistiquement significative entre les complications postopératoires et le geste chirurgical pratiqué ?

Est-ce qu'il ya une différence significative en terme de survie sans récurrence et de survie globale en cas de résection segmentaire ou étendue du côlon transverse ?

Quelle est la place de la chirurgie laparoscopique dans le cancer du colon transverse ?

Épidémiologie

Les cancers du côlon transverse représentent environ 10 % des cancers colorectaux [2, 3].

Une tumeur colique synchrone est associée dans 7 à 10 % des cas [2, 4,5,6].

Ce type de cancer prédomine chez la femme avec un sexe ratio voisin de 1,5.

L'âge moyen de découverte est de 65 ans [2,5].

Anatomie

Le côlon transverse s'étend obliquement à gauche, en haut et en arrière de l'angle colique droit à l'angle colique gauche. Sa longueur varie de 25 à 60 cm (50 cm en moyenne). Son diamètre varie de 5,6 cm à l'angle droit à 4,2 cm à l'angle gauche [7].

Il constitue une zone de transition entre les deux territoires vasculaires mésentérique supérieur et inférieur. L'artère mésentérique supérieure prédomine largement dans sa vascularisation (1).

Sage *et al.* ont montré par des études d'injection sur le cadavre que plus le nombre d'arcades vasculaires est élevé dans le méso côlon transverse plus la prédominance de l'artère mésentérique supérieure dans la vascularisation du côlon transverse est prédominante [6]. La limite entre les parties droite et gauche du côlon transverse est imprécise mais l'artère colique supérieure droite est toujours prédominante et irrigue au moins les deux tiers droits du transverse parfois même sa quasi totalité [8].

L'artère colique moyenne (*colica media*) existe dans 20 à 85 % des cas [3, 9,10]. Elle naît de façon variable, soit de l'artère mésentérique supérieure constituant sa première branche colique, soit de l'artère colique supérieure droite. Elle peut aussi naître de l'artère mésentérique inférieure [5].

Les collecteurs lymphatiques situés le long du pédicule vasculaire colique moyen se drainent directement vers les collecteurs péri aortiques rétro pancréatiques [2].

Il existe au niveau de l'angle colique gauche une double voie de diffusion, l'une le long de l'artère colique supérieure gauche, l'autre paraveineuse cheminant à la face postérieure du pancréas et aboutissant au relais principal mésentérique supérieur [2, 11].

Symptomatologie

Les cancers du côlon transverse(TCC) sont souvent diagnostiqués à un stade tardif .Ils sont révélés sous une forme évoluée et/ou compliquée

Symptomatologie des tumeurs du côlon transverse [12].

Douleur 82 %

Amaigrissement 66 %

Occlusion complète/partielle 48 %

Masse palpable 37 %

Modification du transit 37 %

Rectorragies 23 %

Perforation 7 %

Les formes compliquées représentent 30 à 50 % des cas [2,13].

Occlusions:

Les cancers du côlon transverse sont révélés par une occlusion complète ou partielle dans 40 à 60 % des cas [4,7,12].

Lorenzi *et al.* rapportent un cas exceptionnel d'invagination d'une tumeur végétante du côlon transverse dans le côlon descendant [14].

Abcès :

L'abcès pariétal antérieur est la complication infectieuse la plus fréquente des tumeurs du côlon transverse médian avec un haut potentiel fistulogène [15,16].

En cas de drainage (abcès volumineux et/ou profonds) une exérèse de la tumeur en monobloc avec la paroi emportant le trajet de ponction est indiquée secondairement [15].

Fistules :

La fistule gastro-colique est une complication rare du cancer colique et se révèle par des vomissements fécaloïdes, une diarrhée profuse, une cachexie sévère et parfois par un méléna. [3,17].

Dans la série de Tavenor *et al.* (15 cas), le transit oeso-gastroduodénal a aussi permis de confirmer le diagnostic de fistule dans 100 % des cas et l'endoscopie dans 70 %des cas [17,18]

Péritonites

Révélatrices dans 7 % à 14 % des cas, il s'agit soit d'une perforation de la tumeur elle-même, soit d'une perforation diastatique du cæcum dans les formes occlusives [4,12]. Elles sont stercorales dans la majorité des cas [2,5].

Quel geste chirurgical à adopter ?

Pour les ADK du 1/3 droit du transverse et du colon transverse médian

Différentes procédures chirurgicales sont décrites allant de la colectomie segmentaire (CT) à la colectomie subtotale (STC). Aucun consensus n'est établi sur l'indication spécifique de chaque procédure; le choix chirurgical dépend plutôt de l'expérience et des considérations cliniques du chirurgien(19).

Leijssen *et al.* (20) ont mené une étude sur un échantillon de 103 patients atteints de cancer du côlon transverse de stade I - III appariés pour comparer colectomie du transverse (TC) vs colectomie étendue à droite et à gauche (EC). Les patients EC avaient tendance à avoir plus de complications à court terme que les patients TC, mais aucune différence liée à la procédure n'a été trouvée concernant la survie globale à 5 ans ainsi que la survie sans récurrence(20).

Dans une étude coréenne, Chong *et al.* (21) ont évalué un échantillon de 1 066 patients atteints de TCC. Les auteurs n'ont signalé aucune différence en termes de résultats oncologiques et de survie entre EC et TC. Cependant, ils ont trouvé un nombre plus élevé de ganglions lymphatiques dans le groupe ayant eu une colectomie élargie EC (21).

Une étude réalisée par Guan *et al.* (22) a comparé la TC à la CE chez 10 344 patients atteints de TCC ayant montré une survie globale similaire à 5 ans entre les deux procédures (67,5% pour la TC et 66,5% pour la CE). Les analyses de sous-groupes ont montré que chez les patients avec une tumeur de taille ≥ 5 cm, aucun avantage de survie ne peut être obtenu par TC par rapport à EC (22).

La méta-analyse la plus récente sur le sujet a sélectionné 5 articles comparant TC et EC chez 11 687 patients au total, dont 4 664 ont subi une TC et 7 023 EC (23). Les analyses de données regroupées n'ont montré aucune différence en termes de résultats à court et à long terme, comprenant les taux de complications postopératoires.

Une différence statistiquement significative a été trouvée en faveur de la CE pour le nombre de ganglions lymphatiques réséqués lors du curage ganglionnaire.

Table 1 Summary of the relevant literature about short-term and long-term outcomes of colectomy for TCC

1 st author and year, study period, number of patients	Country	Surgical indications	Study design	Surgical procedure (n)	Surgical approach	cTNM ^a (n)	>12 LN harvested (%)	R0 resections (%)	Complication rate (%)	Anastomotic leakage (%)	Mortality (%)	Survival outcomes
Studies on different procedures for TCC resection												
Leijssen <i>et al.</i> 2018, 2004–2014, n=103	USA	Mid-TCC	PSM case-control	TC =38 vs. EC =65 (ERC =48 + ELC =17)	Open and laparoscopy	I =32; II =50; III =21	TC =84.2; EC =92.3	TC =94.7; EC =98.5	Overall complic.: TC =43.8; EC =43.8; Major complic.: TC =6.3; EC =6.3;	TC =3.1; EC =3.1;	TC =3.1; EC =0;	5-year OS: TC =78.8%; EC =73.5% 5-year DFS: TC =87%; EC =90.1%
Matsuda <i>et al.</i> 2018, 2007–2017, n=72	Japan	Mid-TCC	Case-control	TC =34 vs. ERC =38	Laparoscopy	I =33; II =22; III =17	NA	100	TC =29.4; ERC =10.5; (P=0.014)	TC =5.9; ERC =0;	NA	5-year OS: TC =79.6%; ERC =90.3% 5-year DFS: TC =95.7%; ERC =92.4%
Chong <i>et al.</i> 2016, 1995–2013, n=1,066	Korea	TCC	PSM case-control	TC =127 vs. EC =938 (ERC =750 + LC =189)	Open (n=649); laparoscopy (n=417)	I =180; II =493; III =393	NA	NA	TC =19.6; EC =26.7;	TC =0.8; EC =3.2;	TC =0; EC =0;	5-year OS: TC =84.3%; EC =86.6% 5-year DFS: TC =89.8%; EC =85%
Guan <i>et al.</i> 2017, 2004–2013, n= 10,344	China	TCC	PSM case-control	TC =4,431 vs. EC =5,913	Open	I=2210; II=4575; III=3559	EC =80.3; TC =62	NA	NA	NA	NA	5-year CSS: TC =67.5%; EC =66.5%
Studies on different procedures for splenic flexure colon cancer resection												
de'Angelis <i>et al.</i> 2016, 2000–2013, n=68	France	SFC	Matched case-control	ERC =27 vs. LC =27	Laparoscopy	I=0; II=12; III=34	LC =91.6; LC =82.5;	100	ERC =22.2; LC =29.6;	ERC =3.7; LC =0;	ERC =0; LC =0;	5-year OS: ERC =72.8%; LC =75.1% 5-year DFS: ERC =67.1%; LC =67.7%
Gravante <i>et al.</i> 2016, 2003–2012, n=98	UK	SFC	Case-control	ERC =64 vs. LC =34	Open =85; laparoscopy =13	NA	ERC =78.1; LC =58.8; (P=0.044)	ERC =98.4; LC =100	ERC =21.9; LC =14.7;	ERC =6.3; LC =5.9	ERC =1.6; LC =2.9;	Mean OS: ERC =50.4 months; LC =51.8 months
Odermatt <i>et al.</i> 2014, 1996–2011, n=68	UK	SFC	Case-control study	ERC =38 vs. LC =30	Open =58; laparoscopy =10	I =9; II =27; III =32	ERC =44.7; LC =53.3	ERC =100; LC =90	NA	ERC =10.5; LC =3.3	ERC =7.9; LC =3.3;	5-year OS: ERC =49%; LC =60% 5-year DFS: ERC =41%; LC =54%
Nakashima <i>et al.</i> 2011, 2003–2010, n=55	Japan	SFC	Case-control study	ERC =1; LC =54	Open =33 vs. laparoscopy =22	NA	NA	Open =91; LAP =100	Open =36; LAP =6 (P=0.0095)	Open =0; LAP =0	Open =0; LAP =0;	NA
Manceau <i>et al.</i> 2018, 2000–2016, n=65	France	SFC	Case Series	STC =65	Open	I =7; II =39; III =9; IV =10	94	100	NA	NA	NA	NA
Studies on different approaches for TCC resection												
Ozben <i>et al.</i> 2018, 2014–2017, n=29	Turkey	TCC	Case series	ERC =12; ELC =10; STC =6; total colectomy =1	Robotic	NA	NA	100	24.1	0.0	0.0	NA
de'Angelis <i>et al.</i> 2015, 2013–2014, n=44	France	TCC	Matched case-control	LAP-TC =22 vs. Robotic-TC =22	LAP robotic	I =2; II =36; III =6	LTC =95.5; RTC =90.9	100	LAP-TC =9.1; Rob-TC =13.6	LAP-TC =4.5; Rob-TC =4.5	0.0	NA

^a, tumors classifications according to the AJCC TNM system. TCC, transverse colon cancer; LN, lymph node; PSM, propensity score matched; TC, transverse colectomy; EC, extended colectomy; ERC, extended right colectomy; ELC, extended left colectomy; OS, overall survival; DFS, disease-free survival; NA, not available or nor applicable; SFC, splenic flexure cancer; LC, left colectomy; LAP, laparoscopic; STC, subtotal colectomy; AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Pour les ADK du 1/3 distal du côlon transverse

Pour la grande majorité des études concernant le cancer du côlon situé au niveau de la courbure splénique, les interventions chirurgicales proposées sont la colectomie segmentaire(CT), la colectomie gauche(LC), la colectomie droite élargit (ERC) et la colectomie subtotale(STC) sont décrites (24)

La résection de l'ensemble de la masse tumorale et des ganglions lymphatiques au niveau de la courbure splénique est difficile, en raison de la variabilité anatomique entre les patients (25, 26,27).

Dans la plupart des cas, la vascularisation est effectuée par l'artère mésentérique inférieure (IMA) via l'artère colique gauche, mais dans d'autres cas, elle est réalisée par l'artère mésentérique supérieure SMA via les branches gauches du MCA (colica média). Par conséquent, pour obtenir un curage ganglionnaire adéquat, le chirurgien doit prendre en compte ces variantes anatomiques (28).

La seule revue systématique et méta-analyse menée à ce jour a considéré 12 études rétrospectives, incluant 569 patients ayant comparé LC vs ERC (24); l'analyse des données n'a montré aucune différence significative liée à la procédure chirurgicale en matière de résultats postopératoires et de qualité oncologique de la résection.

Manceau *et al.* ont rapporté des données sur les STC électifs avec anastomose iléo-sigmoïde dans le traitement du côlon transverse et des ADK de la courbure splénique. Cette procédure était associée à une bonne qualité de vie (28).

Résection en situation d'urgence

La prise en charge du TCC en urgence dépend de sa localisation exacte, des conditions générales du patient et de l'expérience du chirurgien (29,30).

En cas d'occlusion colique associée au TCC, avec ou sans perforation, une colectomie droite ou une colectomie élargit sont les procédures les plus pratiquées (31).

Le choix d'une anastomose primaire dépend largement de l'état clinique du patient; elle doit être évitée chaque fois que le risque de lâchage anastomotique est élevé au profit d'une iléo-colostomie en double canon (32)

Chez les patients qui sont stables sur le plan hémodynamique présentant une occlusion colique sans perforation une colostomie de décharge permet de passer le cap aigue, en attente d'une chirurgie de résection dans un second temps (29). Cependant, plusieurs études n'ont trouvé aucune différence en termes de taux de mortalité et de morbidité par rapport à la résection primaire (33,34).

Complications postopératoires et résultats à long terme

Les taux de mortalité varient entre 0% et 8%, tandis que les taux de complications varient entre 6% et 44% (*tableau 1*)

En ce qui concerne la survie globale à 5 ans, elle varie entre 73,5% et 90,3% (21, 35,36) (*tableau 1*). Des différences sont notées selon le stade de la maladie de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), avec des fourchettes comprises entre 87,7% et 93,7% pour la maladie de stade II et entre 64,2% et 89,7% pour le cancer de stade III (20).

Les taux de survie sans récurrence variaient également entre 85,5% et 94,4% dans la maladie de stade II et entre 53,3% et 79,0% dans la maladie de stade III (20). Cependant, aucune différence liée à la procédure n'a été signalée en termes de survie; toutes les études comparant TC vs colectomie élargie ont observé des résultats similaires à long terme (jusqu'à 5 ans) (19).

Pour les cancers localisés au niveau de la flexion splénique, la plupart des études ont comparé la colectomie élargie à droite *versus la colectomie gauche*, dans des études comparatives rétrospectives. La mortalité postopératoire variait entre 0% et 7,9%, tandis que la morbidité variait de 14,7% à 29,6% (25, 37, 38,39). En général, aucune différence liée à la procédure n'a été notée pour les résultats à court et à long terme.

L'anastomose iléo-sigmoïdienne et l'anastomose iléo-rectale après colectomie subtotale sont caractérisées par une incidence élevée de lâchage anastomotique (40,41).

Les colectomies sub-totales ont été associées à un temps opératoire prolongé et à une incidence plus élevée de diarrhée postopératoire et de troubles électrolytiques (42).

Chirurgie ouverte, ou chirurgie laparoscopique pour TCC

Des études contrôlées randomisées et des méta-analyses ont montré que la chirurgie laparoscopique (LAP) pour cancer du côlon transverse est sûre et faisable. La chirurgie laparoscopique est associée à des résultats oncologiques similaires que ceux obtenus par la chirurgie ouverte tout en offrant plusieurs avantages liés à l'approche mini - invasive, à savoir un rétablissement précoce du transit, une hospitalisation plus courte avec un moindre recours aux antalgiques (43,44).

En 2010, une étude rétrospective de Zmora *et al.* (45) ont montré que l'approche LAP est faisable pour le TCC avec un taux faible de conversions et de complications per opératoires. De meilleurs résultats à court et à long terme, en particulier un nombre plus élevé des ganglions lymphatiques, ont été rapportés par l'approche LAP (46).

En 2017, Wu *et al.* a effectué une méta-analyse portant sur 13 études et 1 résumé de conférence pour un total de 1 728 patients (47). Ils ont démontré que la chirurgie LAP pour cancer du colon transverse est associée à un temps opératoire plus long mais à une perte de sanguine plus faible, à moins de complications postopératoires, à un rétablissement du transit précoce et une durée d'hospitalisation plus courte, avec des résultats oncologiques équivalents à ceux obtenus par une chirurgie ouverte (47).

En 2018, une autre méta-analyse de Gavriilidis *et al.* sur la base de 8 études, ils ont rapporté que la chirurgie ouverte était associée à un temps opératoire 38 minutes plus court que la laparoscopie. Cependant, la colectomie LAP était associée à une récupération postopératoire plus précoce et, par conséquent, à un séjour hospitalier plus court de 4,5 jours par rapport à la chirurgie ouverte (48). La survie à 5 ans était similaire pour les malades opérés par voie coelioscopique et par laparotomie (48).

Chirurgie robotique pour TCC

L'utilisation de la chirurgie robotique pour cancer du colon transverse est limitée à quelques études rétrospectives (49,50).

En général, la chirurgie robotique peut représenter une alternative possible pour la résection du cancer du côlon offrant certains avantages techniques par rapport à la laparoscopie, tels que des instruments moins rigides, plus d'ergonomie et une plus grande maniabilité (51).

Certains auteurs ont comparé 22 TC robotiques vs 22 LAP TC et montraient que le temps opératoire est plus long via l'approche robotique. Cependant, aucune différence liée à l'approche n'a été notée pour tout autre résultat à court terme. D'autres études ont confirmé que la chirurgie robotisée permet d'effectuer des dissections oncologiques adéquates du côlon transverse avec un curage ganglionnaire radicale et des résultats comparables à court terme(49,51).

Conclusion:

Les données actuelles sur la résection du cancer du colon transverse sont encore limitées. Les procédures chirurgicales moins agressives, telles que la colectomie segmentaire du colon transverse, peuvent être préférées pour les cancers à un stade précoce, tandis qu'une colectomie élargie est envisageable pour les stades avancés ou surtout pour les tumeurs compliquées.

Aucune différence liée au geste chirurgical n'a été rapportée dans les études rétrospectives en matière de résultat oncologique.

La chirurgie Laparoscopique semble être sûre et réalisable pour les adénocarcinomes du transverse. La chirurgie robotique peut être considérée comme une alternative valable permettant de simplifier certaines difficultés techniques de la chirurgie Laparoscopique, mais la littérature est trop limitée pour tirer des conclusions pertinentes.

Références

1. Lê P, Mehtari L, Billey C. Carcinoma of the transverse colon [in French]. J Chir (Paris). 2006;143:285–293.
2. Maillet P, Baulieux J, Boulez J et al. Carcinoma of transverse colon. J Chir 1980;117:9-25.
3. Messinger NH, Beneventano TC, Siegelman SS. Interflexural carcinoma of the colon: clinical, radiologic, pathologic correlations. Dis Colon Rectum 1971;14:255-258.
4. Roseau E, Kapron AM. Cancer of transverse colon: a cancer diagnosed too late. Nouv Presse Med 1975;4:725-727.
5. Bacon HE, Gennaro AR. Carcinoma of the transverse colon and the splenic flexure. Surg Gynecol Obstet 1968;127:523-527.
6. ANAES-Conférence de consensus-Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon-1998.
7. Sage M, Calmat A, Leguerrier A et al. Vascularization of the transverse colon. Bull Assoc Anat 1977;61:1397-1406.
8. Perlemuter L, Waligora J. Cahiers d'Anatomie, 4e édition, 1976.
9. Yada H, Sawai K, Taniguchi H, et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. World J Surg 1997; 21:109-115.
10. Koizumi M, Horiguchi M. Accessory arteries supplying the human transverse colon. Acta Anat 1990;137:246-251.
11. Jost JL, Germain M, Vayre P. Carcinomas of the transverse colon. A series of 75 cases J Chir 1978;15:31-34.
12. Paris M, Cohn I. Carcinoma of the transverse colon. Am Surg 1973;39:5-9.
13. Speck RL, Thomas WH, Larson RA et al. Analysis of 860 patients with carcinoma of the transverse and descending colon. Surg Gynecol Obstet 1970;30:59- 62.

14. Lorenzi M, Iroatulam AJ, Vernillo R et al. Adult colonic intussusception caused by malignant tumor of the transverse colon. *Am Surg* 1999;65:11-14.
15. Matsumoto G, Asano H, Kato E et al. Transverse colonic cancer presenting as an anterior abdominal wall abscess: report of a case. *Surg Today* 2001;31:166-169.
16. Adell R, Marcote E, Segarra MA et al. Is mucinous colorectal adenocarcinoma a distinct entity? *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:534-540.
17. Palnaes Hansen C, Lanng C, Christensen A et al. Gastrocolic fistulas. *Acta Chir Scand* 1988; 154:287-289.
18. Tavenor T, Smith S, Sullivan S. Gastrocolic fistula. A review of 15 cases and an update of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:189-191.
19. Aleix MP, Elisa R, Paschalis ET al. What is the best surgical option for the resection of transverse colon cancer? *Ann Laparosc Endosc Surg* 2019;4:69.
20. Leijssen LGJ, Dinaux AM, Amri R, et al. A Transverse Colectomy is as Safe as an Extended Right or Left Colectomy for Mid-Transverse Colon Cancer. *World J Surg* 2018;42:3381-9.
21. Chong CS, Huh JW, Oh BY, et al. Operative Method for Transverse Colon Carcinoma: Transverse Colectomy Versus Extended Colectomy. *Dis Colon Rectum* 2016;59:630-9.
22. Guan X, Zhao Z, Yang M, et al. Whether partial colectomy is oncologically safe for patients with transverse colon cancer: a large population-based study. *Oncotarget* 2017;8:93236-44.
23. Milone M, Manigrasso M, Elmore U, et al. Résultats à court et à long terme après une colectomie transversale ou prolongée pour le cancer du côlon transverse. Une revue systématique et une méta-analyse. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 201-7.
24. Martínez-Pérez A, Brunetti F, Vitali GC, et al. Surgical Treatment of Colon Cancer of the Splenic Flexure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017;27:318-27.
25. de'Angelis N, Hain E, Disabato M, et al. Laparoscopic extended right colectomy versus laparoscopic left colectomy for carcinoma of the splenic flexure: a matched case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:623-30
26. Bourgouin S, Bege T, Lalonde N, et al. Three-dimensional determination of variability in colon anatomy: applications for numerical modeling of the intestine. *J Surg Res* 2012;178:172-80.
27. Shaikh IA, Suttie SA, Urquhart M, et al. Does the outcome of colonic flexure cancers differ from the other colonic sites? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:89-93.
28. Manceau G, Mori A, Bardier A, et al. Lymph node metastases in splenic flexure colon cancer: Is subtotal colectomy warranted? *J Surg Oncol* 2018;118:1027-33.
29. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg* 2018;13:36.
30. Picarello E, Zanghi C, Fugazzola P, et al. Emergencies related to the primary colon cancer In: de'Angelis N, Di Saverio S, Brunetti F, editors. *Emergency Surgical Management of Colorectal Cancer Switzerland: Springer Nature* 2019. p. 91-9.
31. Shimura T, Joh T.. Evidence-based Clinical Management of Acute Malignant Colorectal Obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:273-85
32. Felli E, Brunetti F, Disabato M, Salloum C, Azoulay D, De'angelis N. Robotic right colectomy for hemorrhagic right colon cancer: a case report and review of the literature of minimally invasive urgent colectomy. *World J Emerg Surg* 2014;9:32
33. Yang HY, Wu CC, Jao SW, et al. Two-stage resection for malignant colonic obstructions: the timing of early resection and possible predictive factors. *World J Gastroenterol* 2012;18:3267-71.
34. Gainant A.. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *J Visc Surg* 2012;149:e3-e10
35. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, et al. Optimal Surgery for Mid-Transverse Colon Cancer: Laparoscopic Extended Right Hemicolectomy Versus Laparoscopic Transverse Colectomy. *World J Surg* 2018;42:3398-404.
36. Guan X, Zhao Z, Yang M, et al. Whether partial colectomy is oncologically safe for patients with transverse colon cancer: a large population-based study. *Oncotarget* 2017;8:93236-44.
37. Gravante G, Elshaer M, Parker R, et al. Extended right hemicolectomy and left hemicolectomy for colorectal cancers between the distal transverse and proximal descending colon. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98:303-7.
38. Odermatt M, Siddiqi N, Johns R, et al. Short- and long-term outcomes for patients with splenic flexure tumours treated by left versus extended right colectomy are comparable: a retrospective analysis. *Surg Today* 2014;44:2045-51.
39. Nakashima M, Akiyoshi T, Ueno M, et al. Colon cancer in the splenic flexure: comparison of short-term outcomes of laparoscopic and open colectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011;21:415-8.

40. Manceau G, d'Annunzio E, Karoui M, et al. Elective subtotal colectomy with ileosigmoid anastomosis for colon cancer preserves bowel function and quality of life. *Colorectal Dis* 2013;15:1078-85.
41. Segelman J, Mattsson I, Jung B, et al. Risk factors for anastomotic leakage following ileosigmoid or ileorectal anastomosis. *Colorectal Dis* 2018;20:304-11.
42. Cuffy M, Abir F, Audisio RA, et al. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. *Surg Oncol* 2004;13:149-57
43. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, et al. Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2007;77:508-16
44. Stage JG, Schulze S, Moller P, et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84:391-6
45. Zmora O, Bar-Dayan A, Khaikin M, et al. Laparoscopic colectomy for transverse colon carcinoma. *Tech Coloproctol* 2010;14:25-30.
46. Agarwal S, Gincherman M, Birnbaum E, et al. Comparison of long-term follow up of laparoscopic versus open colectomy for transverse colon cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015;28:296-9.
47. Wu Q, Wei M, Ye Z, et al. Laparoscopic Colectomy Versus Open Colectomy for Treatment of Transverse Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017;27:1038-50.
48. Gavriilidis P, Katsanos K.. Laparoscopic Versus Open Transverse Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg* 2018;42:3008-14.
49. Ozben V, de Muijnck C, Esen E, et al. Is Robotic Complete Mesocolic Excision Feasible for Transverse Colon Cancer? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018;28:1443-50.
50. D'Annibale A, Pernazza G, Morpurgo E, et al. Robotic right colon resection: evaluation of first 50 consecutive cases for malignant disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2856-62.
51. Isik O, Gorgun E.. How Has the Robot Contributed to Colon Cancer Surgery? *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:220-7

ADENOCARCINOME DE L'ANGLE COLIQUE GAUCHE : QUELS GESTES CHOISIR ?

W.Ferjaoui, G Talbi, M.Hajri, S. S Omrani, H Ben alaya, M.Aloui , N. Arfa, L.Gharbi, , H.Mestiri R.Bayar, MT. Khalfallah

Service de chirurgie viscérale CHU Mongi Slim la Marsa

Introduction :

L'adénocarcinome de l'angle colique gauche représente 3 % des cancers colorectaux [1]. Le traitement chirurgical reste encore débattu et n'existe jusqu'à présent aucun geste consensuel. Les deux gestes les plus répandus sont la colectomie segmentaire ou angulaire gauche et la colectomie subtotale.

Au cours de cet article, nous allons exposer les arguments en faveur de chacune des deux interventions.

Pourquoi choisir la colectomie subtotale ?

Arguments anatomiques :

Une colectomie carcinologique passe impérativement par une ligature artérielle afin de réaliser un curage ganglionnaire suffisant permettant une chirurgie R0. Cependant, il existe plusieurs variantes anatomiques concernant la vascularisation de l'angle colique gauche. En effet, dans les travaux de Griffiths publiés en 1956 [2], il existe des anomalies de vascularisation de l'angle colique gauche dans 28 % des cas. Dans 6 % des cas, l'artère colique supérieure gauche n'existait pas, la vascularisation était assurée ainsi par l'artère colica media, et dans 22 % des cas, l'artère colica media était absente et la vascularisation se faisait à la fois par l'artère colique supérieure gauche et l'artère colique supérieure droite. Une étude de Fukuoka et al publié en 2017 [3] ayant colligé 191 patients, chez qui un angioscanner a été réalisé systématiquement, a montré que la vascularisation de l'angle colique gauche via la colique supérieure gauche ne représentait que 40 % des cas. Dans 21 % des cas, l'angle colique gauche était vascularisé seulement par la colica média, et dans 14 % des cas, il était vascularisé à la fois par la colique supérieure gauche et la colica media. Ces résultats suggèrent qu'en cas de colectomie segmentaire il faudrait étendre de façon systématique le curage ganglionnaire à la colica média. De ce fait une colectomie subtotale serait l'intervention la plus appropriée.

Arguments carcinologiques :

Des études ont montré que la dissémination tumorale des cancers de l'angle colique gauche se faisait non seulement dans le territoire de l'artère colique supérieure gauche branche de l'artère mésentérique inférieure mais aussi dans le territoire de l'artère mésentérique supérieure. Dans l'étude de Yada et al [4], le tiers des patients avec cancer de l'angle colique gauche avaient des ganglions positifs le long de la colica media. Dans une autre étude publiée par Karoui et al [5] ayant colligé 65 malades porteurs d'un adénocarcinome de l'angle colique gauche, on a trouvé que dans 10 % des cas il existait des ganglions positifs le long de l'artère colique supérieure droite.

Arguments techniques :

Les fistules anastomotiques sont plus fréquentes dans les colectomies segmentaires que dans les colectomies subtotaux. Dans l'essai randomisé FRENCH [6] qui a comparé les 2 techniques, le taux des fistules anastomotiques était de 48 % (10 patients sur 21) après colectomie

angulaire gauche. Une autre étude rétrospective de Beisani et al [7] ayant colligé 707 malades opérés d'une chirurgie colorectale avec anastomose non protégée a conclu que le taux des fistules anastomotiques post-opératoire après anastomose colo-colique était de 15 %. Ce taux était de 7% après colectomies subtotaux.

Pourquoi choisir la colectomie segmentaire ?

Argument carcinologiques

Vasey et al (2018) [8] ont essayé d'explorer le drainage lymphatique du cancer de l'angle colique gauche chez 30 patients. Ils ont utilisé la scintigraphie per opératoire (Tc 99). Les résultats étaient en faveur d'un drainage lymphatique majoritairement de coté gauche (96 % des malades). Cela a permis de conclure qu'une colectomie angulaire gauche avec un curage centré sur l'artère colique supérieure gauche était carcinologiquement suffisant. Une méta analyse publiée en 2017 [9] comparant la colectomie segmentaire gauche à la colectomie droite étendue n'a trouvé aucune différence en terme de ganglions prélevés et de taux de résection R0.

Arguments techniques

Le taux de complication globale était comparable entre les 2 techniques dans plusieurs études. Dans une série de Mayo Clinic publiée en 2008 [10] ayant comparée 91 malades ayant eu une colectomie subtotale à 321 malades ayant eu une colectomie segmentaire, on n'a pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes. Une deuxième étude de Rega et al publiée en 2019 [10], comparant 46 patients ayant eu une colectomie subtotale à 57 patients ayant eu une colectomie segmentaire, n'a pas trouvé de différence significative en terme de complications entre les deux groupes ($P=0.851$).

Arguments fonctionnels

La colectomie segmentaire conserve plus de colon permettant ainsi une meilleur absorption de l'eau et donc moins de selles et une meilleur qualité de vie. Dans une étude de You et al [11] ayant comparé la colectomie subtotale à la colectomie segmentaire, il a été démontré une supériorité nette de la colectomie segmentaire en terme de contrôle de la fréquence des selles (2 vs 3 ; $p<0.001$) associé à une meilleur qualité de vie.

Y a-t-il une différence en terme de survie entre les 2 techniques ?

Les études étaient pour la plupart rétrospectives non randomisées et de faible effectif. Dans l'étude de Rega et al [10] ayant comparé 46 colectomies subtotaux vs 57 colectomies segmentaires, on n'a pas trouvé une différence significative en terme de survie globale ($p=0.328$) et en terme de survie sans récidives ($p=0.879$).

Conclusion :

A travers cette analyse récente de la littérature, aucune des 2 techniques n'a montré de supériorité par rapport à l'autre surtout en termes de morbidité et de survie globale.

Des essais prospectifs et randomisés sont nécessaires afin de mieux comparer les 2 techniques en terme de complication à court terme, de résultats oncologiques et fonctionnels.

Référence :

1. Manceau G, Cotte E. Colectomie angulaire gauche vs colectomie subtotale dans les cancers de l'angle colique gauche. *Côlon & Rectum*. 1 nov 2017;11(4):259-63.
2. GRIFFITHS JD. Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann R CollSurg Engl*. oct 1956;19(4):241-56.
3. Fukuoka A, Sasaki T, Tsukikawa S, Miyajima N, Ostubo T. Evaluating distribution of the left branch of the middle colic artery and the left colic artery by CT angiography and colonography to classify blood supply to the splenic flexure. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 1 mai 2017;10(2):148-53.
4. Yada H, Sawai K, Taniguchi H, Hoshima M, Katoh M, Takahashi T. Analysis of Vascular Anatomy and Lymph Node Metastases Warrants Radical Segmental Bowel Resection for Colon Cancer. *World Journal of Surgery*. 1 janv 1997;21(1):109-15.
5. Manceau G, Mori A, Bardier A, Augustin J, Breton S, Vaillant J-C, et al. Lymph node metastases in splenic flexure colon cancer: Is subtotal colectomy warranted? *Journal of Surgical Oncology*. 1 nov 2018;118(6):1027-33.
6. de'Angelis N, Hain E, Disabato M, Cordun C, Carra MC, Azoulay D, et al. Laparoscopic extended right colectomy versus laparoscopic left colectomy for carcinoma of the splenic flexure: a matched case-control study. *International Journal of Colorectal Disease*. 1 mars 2016;31(3):623-30.
7. Beisani M, Vallribera F, García A, Mora L, Biondo S, Lopez-Borao J, et al. Subtotal colectomy versus left hemicolectomy for the elective treatment of splenic flexure colonic neoplasia. *The American Journal of Surgery*. 1 août 2018;216(2):251-4.
8. Vasey C, Rajaratnam S, O'Grady G, Hulme-Moir M. Lymphatic Drainage of the Splenic Flexure Defined by Intraoperative Scintigraphic Mapping. *Diseases of the colon and rectum*. 1 avr 2018;61:441-6.
9. Chan D, Shah P, Saklani A. Current trends and controversies in the management of patients with splenic flexure tumours. *Journal of cancer research and therapy*. 1 mars 2013;1:8-10.
10. Rega D, Pace U, Scala D, Chiodini P, Granata V, Fares Bucci A, et al. Treatment of splenic flexure colon cancer: a comparison of three different surgical procedures: Experience of a high volume cancer center. *SciRep*. 29 juill 2019;9(1):10953-10953.
11. You YN, Chua HK, Nelson H, Hassan I, Barnes SA, Harrington J. Segmental vs. Extended Colectomy: Measurable Differences in Morbidity, Function, and Quality of Life. *Diseases of the Colon & Rectum*. 10 mai 2008;51(7):1036.

L'ADENOCARCINOME DE LA CHARNIERE RECTOSIGMOIDIENNE

*Auteurs : Ben Bader M, Hamdi G, Frikha MT, Kacem C, Ayari S, Makhlouf M, Ben Slima M
Service de chirurgie générale B, CHU la Rabta, Tunis*

I) Introduction :

Le cancer de la charnière recto sigmoïdienne est actuellement classé comme une entité à part par la classification internationale des maladies. C'est un cancer fréquent parmi les cancers colorectaux. Il ne bénéficie pas actuellement d'une prise en charge standardisée et consensuelle comme le cancer du côlon ou le cancer du rectum. En effet, on a tendance à l'affilier soit au côlon soit au rectum vu le manque de niveau de preuve disponible. Quand il est reconnu en tant que segment à part entière, les repères morphologiques diffèrent pour l'identifier, ce qui crée une hétérogénéité dans les différentes études et peut modifier la séquence thérapeutique avec pour conséquence une modification du pronostic.

Nous nous proposons, à travers cette revue de la littérature, d'identifier les caractéristiques de ce cancer en matière de diagnostic, traitement, et pronostic.

II) Le cancer de la charnière rectosigmoïdienne : la problématique anatomique :

Les adénocarcinomes de la charnière rectosigmoïdienne représentent 10 % des adénocarcinomes colorectaux [1,2]. La classification de Diseases for Oncology, ICD-O, de l'OMS dans sa 3^{ème} édition code la charnière rectosigmoïdienne comme un segment indépendant du rectocôlon [3]. Dans la plupart des études sur les adénocarcinomes coliques, la charnière rectosigmoïdienne n'est pas évaluée séparément, mais plutôt affiliée soit au côlon soit au rectum. Seules quelques études analysant les adénocarcinomes de la charnière rectosigmoïdienne sont disponibles.

Sans une définition consensuelle du rectum, les cancers du sigmoïde et du rectum seront classés de façon aléatoire. Comme les stratégies thérapeutiques pour les cancers du sigmoïde et du rectum sont radicalement différentes, une localisation non correcte de la tumeur a un impact non négligeable sur la prise en charge du patient, et peut être à l'origine d'un sous ou d'un sur traitement.

Une définition claire et standardisée du début du rectum n'a pas encore été établie. La définition anatomique la plus commune est la disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques au niveau du côlon. Bien que cela peut être apprécié en per-opératoire, ce repère ne peut pas être visualisé en pré-opératoire par l'endoscopiste ou le radiologue. Ainsi, la plupart des équipes colorectales font appel à une définition utilisant des mesures arbitraires à partir de la marge anale. Dans les guidelines nationales et les différentes études, les mesures endoscopiques ont été préférées aux définitions anatomiques, malgré un manque de preuves pour justifier cette pratique. Les essais clés sur le traitement néoadjuvant du cancer du rectum ont utilisé différents cut-offs pour les longueurs rectales à partir de la marge anale, de 16cm [4,5], 15cm [6, 7,8], 12cm [9,10] jusqu'à 9cm [11]. Le rectum peut avoir des longueurs différentes. Cela amène à localiser quelques tumeurs sigmoïdiennes au rectum et vice versa. Maintenant que la charnière rectosigmoïdienne a été reconnue comme un segment colique distinct (ICD ; C-19) par la classification internationale des maladies, encore plus d'hétérogénéité dans la prise en charge et les résultats pourrait en résulter, au détriment des patients et de la recherche.

Une étude faite en interrogeant 120 chirurgiens a montré que 35 % utilisaient la réflexion péritonéale antérieure comme repère alors que 30 % avaient recours à la distance par rapport à la marge anale [12].

Plusieurs types de repère définissant le début du rectum sont utilisés (tableau 1).

Repère	Type	Pré	Per	Post
Promontoire sacré : Swedish Rectal Cancer Trial [13], Classification TNM [14], guidelines américaines (ASCRS) [15]	Anatomique : osseux	X	X	X
Troisième vertèbre sacrée [16]	Anatomique : osseux	X		
Deuxième vertèbre sacrée : Japon (haut rectum) [17], Pays-Bas [18]	Anatomique : osseux	X		
Réflexion péritonéal antérieure	Anatomique : colorectal	X	X	X
Disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques	Anatomique : colorectal		X	X
Sigmoid take-off [19]	Anatomique : mésentérique	X	X	X
16 cm : guidelines allemandes [20], classification TNM [14], classification SEER [21], essai CAO/ARO/AIO-94 [4]	Métrique : endoscopique	X		
15 cm : guidelines américaines (ASCRS) [15], guidelines anglaises [22], guidelines européennes (ESMO) [23], Manuel de l'UICC [24], Dutch Rectal Cancer Trial [18], essai MRC CR07 [6]	Métrique : endoscopique	X		
12 cm : guidelines américaines (NCI) [25], guidelines espagnoles [26], essai ACOSOG Z6051 [27]	Métrique : endoscopique	X		
9 cm : Corée [11]	Métrique : endoscopique	X		
Mesures IRM [28]	Métrique : imagerie	X		

Tableau 1 : Définitions du rectum à partir des guidelines nationales, de la littérature publiée ou de critères d'essai pour traitement néoadjuvant

Tous ces repères pré-opératoires utilisés par les praticiens gardent un certain degré d'imprécision par rapport à la réalité anatomique si on se réfère au repère anatomique per-opératoire le plus fiable qu'est la disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques. En effet, la longueur du rectum est sujette à de nombreuses variations dont la taille, l'âge, le sexe et l'ethnie, ce qui limite l'intérêt des repères métriques. Quant aux repères

osseux, ils n'ont pas démontré leur supériorité en raison de longueurs mesurées inférieures aux longueurs mesurées si on prend comme référence la disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques [29,30]. La réflexion péritonéale antérieure ne permet quant à elle que de diviser le rectum en rectum sus et sous-douglassien.

La disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques ne peut être visualisée par l'imagerie. Sa détermination est opérateur-dépendante. Elle présente une grande variabilité inter-individuelle qui peut être expliquée par soit un grand degré de variation de la longueur du rectum, soit une erreur d'évaluation au cours de l'inspection per-opératoire, soit une disparition des bandelettes coliques et des franges épiploïques après une certaine distance et non en un point particulier.

D'Souza et al. [19] ont proposé un nouveau repère anatomique qui identifie la charnière rectosigmoïdienne au point de commencement du mésosigmoïde qu'ils ont dénommé le sigmoid take-off. Le mésorectum est attaché à sa partie postérieure et inférieure par le fascia recto-sacré. Au niveau du sigmoid take-off, le mésorectum n'est plus fixé et son décollement antérieur du sacrum représente le début du mésosigmoïde. Ce repère peut être déterminé en per-opératoire lorsqu'il existe une mobilité colique par rapport au rachis. Il peut également être déterminé en pré-opératoire par l'imagerie.

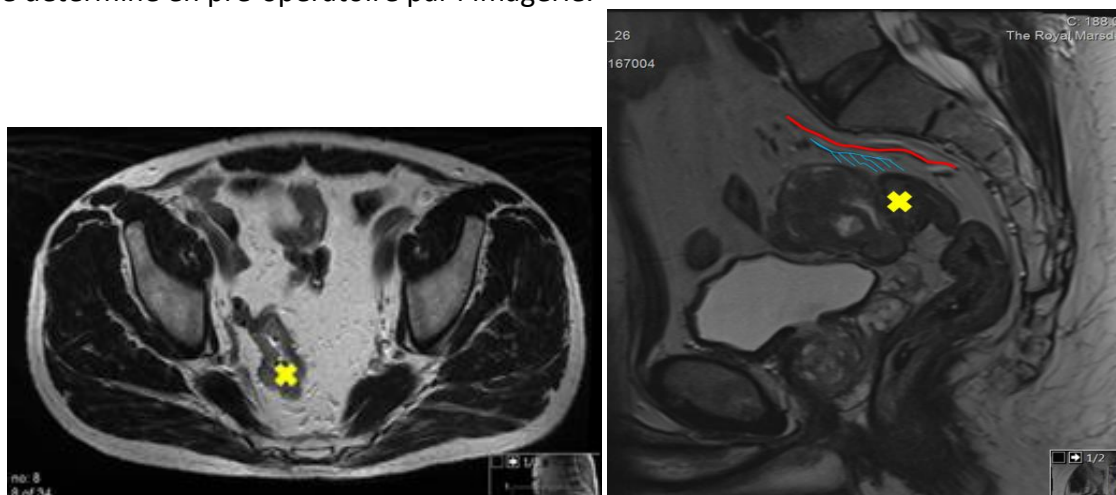


Figure 1: Le sigmoid take-off [19]

Ce repère, comme tous les autres, n'a pas encore prouvé sa supériorité.

III) Diagnostic topographique : quelles explorations ?

La différenciation pré-opératoire entre les tumeurs localisées au niveau du sigmoïde distal, de la charnière rectosigmoïdienne et du haut rectum est très importante. En effet, les stratégies thérapeutiques diffèrent en fonction du siège. Un traitement chirurgical est recommandé pour les tumeurs du sigmoïde distal, même si elles sont localement avancées. Pour les tumeurs de la charnière rectosigmoïdienne et du haut rectum localement avancées, on peut proposer, à l'opposé, un traitement néo-adjuvant ayant pour but une diminution de la taille tumorale afin de permettre une résection R0.

Les 2 moyens permettant un diagnostic topographique sont l'endoscopie et l'imagerie. Aucun n'a encore démontré sa supériorité dans cette indication. L'endoscopie utilise un repère métrique exclusivement alors que l'imagerie utilise un repère métrique et/ou anatomique.

La localisation tumorale est moins précise par coloscopie flexible [33,34] que par rectosigmoïdoscopie rigide [35]. L'IRM n'a pas démontré sa supériorité à la TDM dans cette indication.

Loffeld et al. [36] ont comparé les résultats de l'endoscopie (coloscopie) et de l'imagerie (TDM et IRM) en matière de localisation tumorale au niveau du sigmoïde, de la charnière rectosigmoïdienne et du rectum. Les résultats étaient ensuite comparés au diagnostic topographique final sur pièce opératoire. Une tumeur entourée de séreuse était considérée comme une tumeur sigmoïdienne. Une tumeur entourée de graisse périmrectale était considérée comme une tumeur rectale. Une tumeur dont la limite proximale était entourée de séreuse et la limite distale entourée de graisse périmrectale était considérée comme une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne. Ni l'endoscopie ni l'imagerie n'a démontré sa supériorité en matière de localisation tumorale pour les tumeurs du sigmoïde distal et du haut rectum.

On recommande de recourir à l'endoscopie et à la TDM pour un diagnostic topographique précis. En cas de tumeur localisée au rectum, une IRM sera demandée pour le bilan d'extension locorégionale.

IV) Modalités thérapeutiques :

Il n'existe pas de consensus concernant la stratégie thérapeutique des adénocarcinomes de la charnière rectosigmoïdienne en absence de données randomisées spécifiques.

Trois essais sur le cancer du rectum offrent le meilleur niveau de preuve pour guider les décisions thérapeutiques. L'étude hollandaise sur le cancer rectal [18] n'indique pas la réalisation d'une radiothérapie néoadjuvante à partir d'une analyse de sous-groupe sur le risque de récurrence de cancer du rectum en fonction de la localisation tumorale. Les résultats de cette analyse ont montré une absence d'amélioration du contrôle local pour les tumeurs situées entre 10,1 et 15 cm de la marge anale avec la radiothérapie néoadjuvante contrairement aux tumeurs plus distales. A l'opposé, l'étude allemande sur le cancer rectal [4] est en faveur de la radiothérapie pré-opératoire. En effet, elle a montré, à partir d'analyses de sous-groupe, l'absence de différence dans l'amélioration du contrôle local entre les tumeurs du tiers supérieur et les tumeurs du tiers moyen du rectum. Dans l'étude MRC-07 [6], la radiothérapie pré-opératoire chez les patients présentant une tumeur localement avancée du haut rectum a donné 1,2 % de récurrence locale contre 6,2 % chez les patients qui ont reçu une radiochimiothérapie adjuvante sélective.

Les détracteurs de l'usage de la radiothérapie néoadjuvante évoquent la mobilité du haut rectum bien que des travaux antérieurs indiquent que le haut rectum représente une cible relativement immobile jusqu'à 19 cm de la marge anale [37]. Ils évoquent également la potentielle toxicité due à l'irradiation de l'intestin grêle bien que la radiothérapie du haut rectum semble bien tolérée pour d'autres [38].

Trois études récentes rétrospectives au fort effectif (≥ 9313) ont abordé les résultats de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la charnière rectosigmoïdienne localement avancé défini par un stade II-III de l'UICC. Selon Salami et al. [39] qui ont comparé la radiochimiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie adjuvante, il n'existait pas de différence statistiquement significative en matière de survie en faveur de la radiochimiothérapie néoadjuvante. Celle-ci était malgré tout le plus souvent utilisée malgré une durée d'hospitalisation plus longue. Selon Guan et al. [40] qui ont comparé la chirurgie seule et la chirurgie associée à une radiothérapie, il existait une différence statistiquement significative en matière de survie à long terme en faveur de la chirurgie associée à une radiothérapie, sans pour autant départager la radiothérapie néoadjuvante et la radiothérapie adjuvante. Selon Venigalla et al. [41] qui ont comparé la chirurgie seule et la chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie néoadjuvante, il existait une différence statistiquement significative en matière de survie globale en faveur de la chirurgie précédée d'une

radiochimiothérapie néoadjuvante. Celle-ci était, cependant, utilisée dans une minorité de cas.

Recommandations pour la pratique courante [42] :

Exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche), une exérèse en bloc du méso côlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire. Il faut enlever 5 cm de méso-rectum sous le pôle inférieur de la tumeur.

En cas de découverte per-opératoire d'une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débiter une chimiothérapie et/ou une radio-chimiothérapie (« néo-adjuvante ») puis une ré-intervention à visée d'exérèse (avis d'expert). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire. A noter que les tumeurs avec un envahissement de l'utérus ou de la vessie ne présentent pas en soi un problème de résecabilité contrairement aux tumeurs qui envahissent le sacrum, les uretères et/ou les vaisseaux iliaques.

V) Pronostic des tumeurs de la charnière rectosigmoïdienne :

Selon Falch et al. [43], la charnière rectosigmoïdienne diffère des autres segments adjacents en particulier en matière d'extension lymphatique plus agressive et de perforation tumorale plus fréquente, caractéristiques connues pour être des facteurs de taux de survie globale et de survie sans récurrence plus faibles. De plus, la fréquence plus élevée d'adénocarcinomes colorectaux multifocaux synchrones et de métastases hépatiques (synchrones et métachrones) dans les adénocarcinomes de la charnière rectosigmoïdienne confirme qu'ils possèdent un génie évolutif différent des segments adjacents. Bien que la charnière rectosigmoïdienne a été identifiée comme un facteur de risque de survie globale diminuée en analyse univariée, elle n'est pas reconnue comme facteur de risque indépendant en analyse multivariée.

Les études publiées sont très hétérogènes et de qualité modérée, ne permettant pas ainsi d'en tirer des conclusions définitives. Pour cela, des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour déterminer le pronostic de ces tumeurs.

VI) Conclusion :

Exception faite de quelques rares publications, les tumeurs de la charnière rectosigmoïdienne ne font pas l'objet d'études spécifiques et sont le plus souvent affiliées soit au côlon soit au rectum. Puisqu'actuellement ces deux pratiques existent, l'interprétation des données sur ces tumeurs n'est pas possible. Par ailleurs, les quelques données disponibles sur ces tumeurs sont très hétérogènes, de qualité modérée et ne s'accordent pas sur les repères endoscopiques ou radiologiques utilisés en pré-opératoire pour identifier la charnière rectosigmoïdienne. Une définition anatomique claire, consensuelle et standardisée de la charnière rectosigmoïdienne et la détermination des repères endoscopiques et radiologiques les plus performants pour l'identifier sont la première étape avant d'entamer des études sur les modalités thérapeutiques et le pronostic des cancers de la charnière rectosigmoïdienne. Dès lors, des essais prospectifs, contrôlés et randomisés spécifiques à ces tumeurs pourront proposer un traitement adapté et évaluer leur pronostic.

VII) **Références :**

- 1- Bae JM, Kim JH, Cho NY, et al. Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br J Cancer* 2013;109:1004e12.
- 2- Lee YC, Lee YL, Chuang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *PLoS One* 2013;8:e78709.
- 3- www.who.int
- 4- Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(17): p. 1731-1740.
- 5- Hofheinz, R.-D., et al., Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2012. 13(6): p. 579-588.
- 6- Sebag-Montefiore, D., et al., Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet*, 2009. 373(9666): p. 811-820.
- 7- Bosset, J.-F., et al., Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(11): p. 1114-1123.
- 8- Roh, M.S., et al., Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(31): p. 5124-5130.
- 9- Ngan, S.Y., et al., Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(31): p. 3827-3833.
- 10- Crane, C.H., et al., The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2003. 57(1): p. 84-89.
- 11- Hwang, M.R., et al., Prognostic Impact of Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 2014. 21(4): p. 1345-1351.
- 12- McMullen, T.P., et al., The investigation of primary rectal cancer by surgeons: current pattern of practice. *Canadian journal of surgery*, 2005. 48(1): p. 19.
- 13- Trial, S.R.C., Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 1997. 336(14): p. 980-987.
- 14- Wittekind C, H.D., Hutter RVP, Sobin LH., *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*. 2nd edition. 2001, Wiley-Liss; New York, NY: .
- 15- Monson, J., et al., Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the Colon & Rectum*, 2013. 56(5): p. 535-550.
- 16- Mahadevan, V., The anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery (Oxford)*, 2011. 29(1): p. 5-10.
- 17- Denno, S., General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. *The Japanese journal of surgery*, 1983. 13(6): p. 557-573.
- 18- Kapiteijn, E., et al., Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(9): p. 638-646.
- 19- Nigel D'Souza, Michael De Neree, Amy Lord, Annabel Shaw, Muti Abulafi, Paris Tekkis, Theo Wiggers, Gina Brown, *The Rectosigmoid Problem*, *Surgical Oncology* (2018).
- 20- Wagner, G. and P. Hermanek, *Organspezifische Tumordokumentation: Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. 2013: Springer-Verlag.
- 21- Coding Guidelines Rectosigmoid Junction C199 SEER Program Coding and Staging Manual 2015 03/05/2017]; Available from: https://seer.cancer.gov/archive/manuals/2015/AppendixC/rectosigmoid/coding_guidelines.pdf.
- 22- ACPGBI, Guidelines for the Management of Colorectal Cancer, T.A.o.C.o.G.B.a.I. (ACPGBI), Editor. 2007: London.
- 23- Glimelius, B., et al., Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2013. 24(suppl 6): p. vi81-vi88.
- 24- Glynne-Jones, R., et al., Colon and rectum, in *UICC Manual of Clinical Oncology*. 2015, John Wiley & Sons, Ltd. p. 308-326.
- 25- Nelson, H., et al., Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. 93(8): p. 583-596.
- 26- Grávalos Castro, C., et al., SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2010. 12(11): p. 724-728.

- 27- Fleshman, J., et al., Effect of laparoscopic-assisted resection vs openresection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: The acosogz6051 randomized clinical trial. *JAMA*, 2015. 314(13): p. 1346-1355.
- 28- Salerno, G., et al., Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Disease*, 2006. 8(s3): p. 5-9.
- 29- Wasserman, M.A., et al., The anthropometric definition of the rectum is highly variable. *International journal of colorectal disease*, 2016. 31(2): p.189-195.
- 30- Yun, H.R., et al., Intra-operative measurement of surgical lengths of the rectum and the peritoneal reflection in Korean. *J Korean Med Sci*, 2008.23(6): p. 999-1004.
- 31- Piscatelli, N., N. Hyman, and T. Osler, Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Archives of Surgery*, 2005. 140(10): p. 932-935.
- 32- Louis, M.A., et al., Correlation Between Preoperative Endoscopic and
- 33- Intraoperative Findings in Localizing Colorectal Lesions. *World Journal of*
- 34- *Surgery*, 2010. 34(7): p. 1587-1591.
- 35- Schoellhammer, H.F., et al., How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *The American Journal of Surgery*, 2008. 196(6):p. 904-908.
- 36- Loffeld RJ, Flens M, Fransen G, den Boer FC, van Bochove A. The localisation of cancer in the sigmoid, rectum or rectosigmoid junction using endoscopy or radiology—What is the most accurate method? *J Gastrointest Oncol* 2014;5(6):469-473.
- 37- Memon S, Keating JP, Cooke HS, Dennett ER. A study into external rectal anatomy: improving patient selection for radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):87–90.
- 38- O'Neill B, Brown G, Wotherspoon A, Burton S, Norman A, Tait D. Successful downstaging of high rectal and recto-sigmoid cancer by neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Clin Med Oncol* 2008;2:135–44.
- 39- A. C. Salami T. Obaid N. J. Nweze M. Deleon L. Force E. Gorgun S. Wexner A. R. T. Joshi. Neoadjuvant Chemo-radiation versus Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Adenocarcinoma of the Rectosigmoid junction. *Colorectal Dis*. 2019 Nov 29.
- 40- Guan X, Jiang Z, Ma T, et al. Radiotherapy dose led to a substantial prolongation of survival in patients with locally advanced rectosigmoid junction cancer: a large population based study. *Oncotarget* 2016;7:28408–19.
- 41- Venigalla S, Chowdhry AK, Wojcieszynski AP, et al. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Chemoradiation Versus Upfront Surgery in the Management of Recto-Sigmoid Junction Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018 Sep;17(3):e557-e568.
- 42- Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Janvier 2019, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>].
- 43- Falch C, Mueller S, Braun M, Gani C, Fend F, Koenigsrainer A, Kirschniak A. Oncological outcome of carcinomas in the rectosigmoid junction compared to the upper rectum or sigmoid colon - A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Nov;45(11):2037-2044.

LES CANCERS COLIQUE SYNCHRONES : PARTICULARITES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

*Auteurs : Waad farhat ; leila jdidi ; Abdelkader mizouni ; Asma Zaim ; Houssem Ammar ; Nouha Dammak ; Bouazzi Amal ; Mohamed ben Mabrouk ; Ali Ben Ali .
Service de chirurgie viscérale et digestive CHU Sahloul ; sousse*

Introduction :

Les problèmes posés par les cancers multiples du colon, synchrones ou métachrones, ont fait l'objet d'une littérature relativement abondante au cours de ces dernières années. Leur importance tient à leur fréquence, non négligeable, et au risque qu'ils font courir au chirurgien de laisser en place un second cancer ignoré lors d'une colectomie pour adénocarcinome. Czerny, en 1880, a été le premier à décrire une situation clinique dans laquelle un patient présentait au moins deux cancers primitifs du côlon simultanément au moment du diagnostic initial [1]. Aujourd'hui, ce sont appelés les cancers du côlon synchrones. Cette définition a subi un raffinement supplémentaire, Selon Cunliffe et al(1), les adénocarcinomes synchrones peuvent être au nombre de deux ou plus, détectés soit avant, peropératoire, ou dans une période de 6 mois en postopératoire. Ils doivent être nettement séparés d'au moins 5 cm et ne doivent pas être constitués de propagation sous-muqueuse ou une lésion satellite de l'autre. Dans tous les autres cas, ils sont considérés comme une propagation régionale ou des lésions métastatiques. En revanche, les carcinomes métachrones peuvent être définis comme ceux diagnostiqués six mois après l'opération pour la lésion primaire, et situés dans une autre partie du colon, afin de ne pas représenter une récurrence.

Prévalence

La détermination de la fréquence des cancers coliques synchrones (CCS) a fait l'objet de nombreuses études : suivant la plupart des auteurs, cette fréquence varie entre 2 et 9 % de l'ensemble des cancers coliques (1-5); dans d'autres études cette proportion est de 12 % (6) voire de 15 à 20 % (7). Cette discordance relative dans les chiffres peut s'expliquer par le fait que certaines études, ne se basent que sur l'examen anatomo-pathologique de pièces opératoires, ce qui ne permet pas de préjuger de l'état du segment colique laissé en place (8-10). D'autres séries prennent en compte la totalité du colon et fondent leur calcul sur l'examen baryté et l'endoscopie (11, 12) voire sur l'autopsie (13). Enfin, certains auteurs ne considèrent pas un polype siège d'un foyer superficiel de cancérisation comme un second cancer (1, 14, 15) par contre d'autres séries les incluent (4, 16, 17).

Age

Les études précédentes ne sont pas parvenues à un consensus sur la relation entre l'âge et l'incidence des CCS. Plusieurs auteurs ont indiqué que les patients atteints de CCS étaient plus âgés (1, 18), tandis que d'autres ont trouvé que le CCS était présent plus souvent chez les patients plus jeunes (19). Cependant, deux études plus récentes ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative dans l'âge des individus avec CCS et ceux avec un cancer unique (20, 21).

Genre

La littérature actuelle suggère que les CCS ont une prédilection pour survenir chez les hommes (20) Latournerie et al. (22) ont montré que le sexe ratio des CCS était de 1,85, alors qu'

il était de 1,22 ($p = 0,001$) pour les CCU. Oya et al. (21) aussi ont signalé une prédominance masculine similaire dans les cas du CCS.

Caractéristiques histologiques

-Nombre et localisation des lésions :

La plupart des CCS consistent en 2 lésions, mais certains patients peuvent en avoir 3 ou même 4. Dans un cas exceptionnel, Kaibara et al.(17) ont rapporté un patient avec 7 cancers du côlon simultanés. Lors des comparaisons entre les emplacements des CCS et les carcinomes uniques, la plupart des études ont montré que Les CCS sont plus fréquemment situés dans le côlon droit (20, 23). Cependant, Oya et al. (21) ont rapporté une prédominance dans le côlon gauche. Passman et al. (23) a constaté quela majorité des patients (63,8%; 102/160) avaient des lésions situées dans différents segments du côlon.

-Caractéristiques des lésions synchrones

Comparaison entre les CCS et le cancer colique unique (CCU)

Oya et al.(21) ont étudié 876 cas de cancers coliques primaires opérés et leur étude a été la seule à comparer spécifiquement les CCS avec le CCU. Ils ont constaté que les carcinomes synchrones étaient significativement de plus petite taille ($p = 0,001$), plus fréquemment située dans le côlon gauche($p = 0,001$),pénétraient moins dans la paroi colique ($p = 0,001$) , étaient plus fréquents dans les lésions avancées ($p = 0,003$) que le CCU avec un taux d'envahissement ganglionnaire moins important.

-L'incidence des adénomes concomitants

La plupart des études ont rapporté que l'incidence des adénomes concomitants était significativement plus élevée chez les patients avec des CCS que chez ceux avec un cancer solitaire (20, 24). Latournerie et al. (22) ont rapporté que 34,1% des patients avec des CCS avaient des adénomes contre 19,1% des cancers simple. Evers et al. (24) ont constaté que dans les CCS, 52% avaient des d'adénomes. Ces données soutiennent collectivement l'hypothèse d'une séquence adénome-carcinome dans les CCS. Ainsi, les patients ayant des antécédents de polypes doivent être soigneusement dépistés pour le CCS lors de la découverte de nouvelles lésions du côlon.

Analyse génétique

L'explication moléculaire des CCS est incertaine. CependantLa majorité des recherches en biologie moléculaire sur le CCS(25, 26) se sont concentrées sur l'analyse de l'instabilité des microsatellites (MSI) . Un carcinome colorectal positif au MSI peut survenir dans des milieux familiaux appelés HNPCC.(26) Cependant, de nombreux carcinomes colorectaux positifs pour MSI sont sporadiques, résultant de la méthylation des gènes de réparation des mésappariements, plutôt que par mutation germinale comme dans HNPCC. Les cancers sporadiques du MSI montrent une méthylation des promoteurs MLH1. Certaines études ont montré que les patients atteints d'un carcinome colorectal synchrone ont une proportion plus élevée de cancers MSI positifs que les patients atteints d'un carcinome colorectal solitaire. De plus, la méthylation de multiples gènes ou le statut de mutation braf dans ces cancers suggère qu'un bon nombre de ces cancers sont sporadiques plutôt que familiaux (26, 27). Il est probable que la proportion plus élevée de cancers MSI dans le cancer colorectal synchrone soit sporadique et peut être due à l'environnement cancérigène local dans le colon.

Les patients avec des cancers discordants pour le statut MSI ont le pire résultat clinique, alors que ceux avec des cancers concordants pour le statut MSI ont le meilleur résultat(27). Ce

résultat concorde avec le fait que les patients atteints d'un carcinome colorectal MSI positif ont un meilleur pronostic que ceux atteints d'un carcinome MSI négatif(28).

Outre les mutations MSI, K-ras et p53 sont couramment étudiées dans le carcinome colorectal(29). Les mutations K-ras sont des marqueurs prédictifs de la résistance aux thérapies d'anticorps monoclonaux pour le carcinome colorectal métastatique. Les mutations de p53 sont courantes dans le cancer humain et se retrouvent souvent dans les cancers plus agressifs. Dans de nombreuses études, il existe plusieurs cas de CCS avec un statut MSI discordant, une mutation p53 et une mutation K-ras entre les carcinomes colorectaux synchrones chez un individu donné (4, 6)

Enfin, le polymorphisme génétique des glutathion S-transférases (phénotype GSRM1 nul) est associé à un carcinome colorectal synchrone . Les glutathion S-transférases forment un groupe d'isoenzymes multi-gènes impliquées dans la détoxification cellulaire des composés xénobiotiques et endobiotiques. (30)

Diagnostic

Le diagnostic préopératoire de CCS est primordial, il permet de dresser une stratégie chirurgicale appropriée , et d' établir une politique logique de suivi . Kaibara et al.(17)ont indiqué que la colonoscopie permet de détecter 60,1% des CCS en préopératoire et ce taux peut atteindre 77,8% si un colo-scanner est associé à la colonoscopie. Cependant, aucun de ces taux de diagnostic n'était optimal et un taux inacceptable de CCS ne sont pas diagnostiqués

Il existe encore une certaine controverse quant à savoir quel examen est préférable pour détecter complètement les SCRC. De nos jours, virtuelle coloscopie est devenue une méthode alternative viable pour l'évaluation de l'ensemble du côlon. Le colo-scanner est surtout de valeur chez les patients présentant des tumeurs sténosantes (31)

Options thérapeutiques et pronostic

Une chirurgie extensive est nécessaire pour les patients atteints de CCS avec des facteurs prédisposants connus tels que la polypose adénomateuse familiale, la colite ulcéreuse ou HNPCC. Pour les autres cas, une résection chirurgicale appropriée avec un suivi régulier est recommandée. Si l'un des cancers synchrones est à un stade précoce, une résection endoscopique peut être discutée. Sinon, une colectomie totale peut être nécessaire si les cancers synchrones sont éloignés et à un stade avancé. Selon les ressources disponibles, un suivi clinique à vie de certains patients atteints de carcinome colorectal synchrone peut être recommandé.

Une politique plus conservatrice consistant en de multiples résections segmentaires qui visent à conserver le côlon normal a été suggérée par certains(32) . Les raisons d'une telle approche est qu'une colectomie subtotale peut augmenter la fréquence des selles, et les anastomoses synchrones du côlon ne semblent pas être associés à un risque accru de complications(32).

La première étude prospective sur l'effet du CCS sur la survie par rapport au cancer colorectal unique a été présentée par Nosho et ses collègues aux États-Unis en 2009 (27). L'étude a montré que le CCS était significativement associé à un mauvais pronostic. Les raisons proposées sont liées au risque accru de complications et de métastases dans les cancers multiples. Cependant, dans la majorité des études et dans de nombreuses études récentes portant sur un plus grand nombre de cas, la survie des patients atteints d'un cancer colorectal synchrone n'était pas différente de celle du cancer unique (26).

Conclusion :

Comparativement au cancer unique , les CRS possèdent des caractéristiques distinctives. Celles-ci doivent être pleinement étudiées en préopératoire. La biologie moléculaire de ces tumeurs est complexe. Un suivi clinique à long terme est recommandé pour ces patients .

1. Cunliffe W, Hasleton P, Tweedle D, Schofield P. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *British journal of surgery*. 1984;71(12):941-3.
2. Bat L, Neumann G, Shemesh E. The association of synchronous neoplasms with occluding colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 1985;28(3):149-51.
3. Burns FJ. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1980;23(8):578-9.
4. Copeland EM, Jones RS, Miller LD. Multiple colon neoplasms: Prognostic and therapeutic implications. *Archives of Surgery*. 1969;98(2):141-3.
5. Welch JP. Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. *The American Journal of Surgery*. 1981;142(2):274-80.
6. Travieso CR, Knoepp LF, Hanley PH. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1972;15(1):1-6.
7. Fogler R. Synchronous lesion of the colon. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1985;28(8):630.
8. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: a prospective study. *The American Journal of Surgery*. 1984;147(3):330-3.
9. Lee T-K, Barringer M, Myers RT, Sterchi JM. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Annals of surgery*. 1982;195(4):501.
10. Pagana TJ, Ledesma EJ, Mittelman A, Nava HR. The use of colonoscopy in the study of synchronous colorectal neoplasms. *Cancer*. 1984;53(2):356-9.
11. Maxfield RG. Colonoscopy as a routine preoperative procedure for carcinoma of the colon. *The American journal of surgery*. 1984;147(4):477-80.
12. Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ. Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1982;25(6):532-8.
13. Shah IA, Alfsen GC. Multiple primary malignant tumors involving the large bowel. *Diseases of the colon & rectum*. 1984;27(12):798-802.
14. Devitt J, Roth-Moyo L, Brown F. The significance of multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Annals of surgery*. 1969;169(3):364.
15. Lasser A. Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1978;21(1):20-2.
16. Ekelund GR, Pihl B. Multiple carcinomas of the colon and rectum. *Cancer*. 1974;33(6):1630-4.
17. Kaibara N, Koga S, Jinnai D. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer*. 1984;54(9):1870-4.
18. Slater G, Aufses JA, Szporn A. Synchronous carcinoma of the colon and rectum. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1990;171(4):283-7.
19. Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto S, Hizuta A, Orita K. Synchronous colorectal carcinomas. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(5):409-12.
20. Chen H-S, Sheen-Chen S-M. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma. *Diseases of the colon & rectum*. 2000;43(8):1093-9.
21. Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y. Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2003;33(1):38-43.
22. Latournerie M, Jooste V, Cottet V, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2008;95(12):1528-33.
23. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Diseases of the colon & rectum*. 1996;39(3):329-34.
24. Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Diseases of the colon & rectum*. 1988;31(7):518-22.
25. Aslanian HR, Burgart LJ, Harrington JJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Thibodeau SN, et al. Altered DNA mismatch repair expression in synchronous and metachronous colorectal cancers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(12):1385-8.

26. Hu H, Chang DT, Nikiforova MN, Kuan S-F, Pai RK. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: A distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(11):1660-70.
27. Nosho K, Kure S, Irahara N, Shima K, Baba Y, Spiegelman D, et al. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1609-20. e3.
28. Weekes J, Lam AK-Y, Sebesan S, Ho Y-H. Irinotecan therapy and molecular targets in colorectal cancer: a systemic review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(29):3597.
29. Pakneshan S, Salajegheh A, Smith RA, Lam AK-Y. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology*. 2013;45(4):346-56.
30. Di Pietro G, Magno LAV, Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2010;6(2):153-70.
31. McArthur D, Mehrzad H, Patel R, Dadds J, Pallan A, Karandikar S, et al. CT colonography for synchronous colorectal lesions in patients with colorectal cancer: initial experience. *European radiology*. 2010;20(3):621-9.
32. Adloff M, Arnaud J-P, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *The American journal of surgery*. 1989;157(3):299-302.

CANCER COLIQUE ET OBESITE

*Auteurs: Bilel FEÏDI, Med Sofian ABDELKEFI, Ahmed REJAB, Khouloud BEN HLOUA.
Service de chirurgie Générale et Digestive – Unité Chirurgicale des Aghlabides –
CHU Ibn El Jazzar de Kairouan.*

I. INTRODUCTION :

L'obésité qui se définit comme une inflation de la masse grasse entraîne des conséquences sur le bien-être physique, psychologique et social. Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2016. La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 [1]. C'est une maladie qui altère la qualité de vie, expose à diverses complications, majore le risque d'incapacité et réduit l'espérance de vie. Dans ce chapitre de la monographie, nous étudierons la relation entre cette maladie et le cancer colique sur trois aspects qui intéressent le chirurgien, à savoir :

- L'oncogenèse : Obésité comme facteur de risque sur la survenue du cancer colique.
- Puis sur les difficultés opératoires spécifiques pouvant être rencontrées par le chirurgien que ce soit en laparotomie ou coelioscopie.
- Et enfin nous étudierons la morbi-mortalité (spécifique et non spécifique) de la chirurgie colique chez les patients souffrant d'obésité.

D'une autre part, la définition précise du terme *obésité* doit être actualisée selon des nouvelles recommandations avec une remise en question de la fiabilité de l'indice de masse corporelle (IMC) dans la prévision des difficultés per opératoires chez le patient en surpoids. Cette remise en question résulte d'une part de sa variabilité selon l'origine ethnique et d'une autre part l'IMC n'est pas toujours corrélé à la zone de graisse viscérale. Actuellement le score VFA (Visceral Fat Area) ou score de graisse viscérale a été proposé par Jeonghyun et al [2] comme alternative à l'IMC pour une prédiction plus précise de la complexité chirurgicale et de la morbidité dans la prise en charge chirurgicale du cancer du côlon.

II. OBESITE ET GENESE DU CANCER COLIQUE :

Les données épidémiologiques concernant le rôle de l'obésité comme facteur de risque du CCR sont concordantes [3]. L'obésité viscérale du syndrome métabolique ou du diabète de type II, situations comportant un hyperinsulinisme, sont particulièrement à risque, mais aussi le tour de taille, témoin de l'obésité abdominale, est également un prédicteur pertinent [3-5].

Diverses modifications hormonales ou peptidiques susceptibles d'agir comme des facteurs de croissance ont été décrites dans l'obésité et plus particulièrement dans l'obésité viscérale (Figure 1).

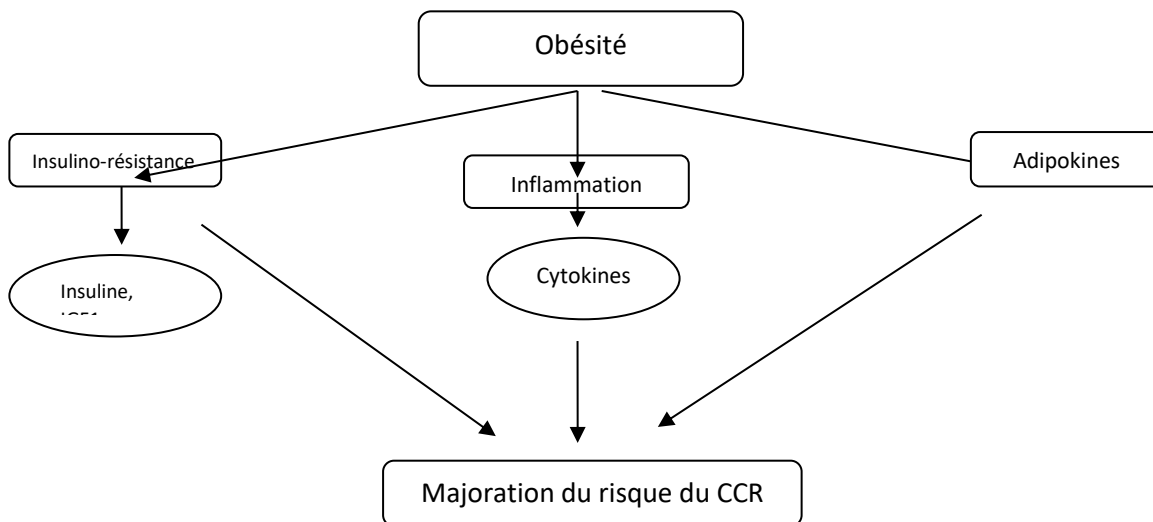


Figure 1 : Relation entre obésité et cancer - Les mécanismes possibles.

a. Hormones peptidiques :

i. L'insuline : Plusieurs études épidémiologiques indiquent que l'hyper insulinémie pourrait être un médiateur de l'association obésité-cancer dans le CCR. Elle peut favoriser le développement tumoral, soit par une action directe sur les tissus cibles, soit par une action indirecte en augmentant l'activité biologique d'autres hormones et facteurs de croissance. Il existe une relation positive entre les taux circulants d'insuline ou de peptide C, le risque de CCR [6]. Il est admis que l'hyperinsulinisme lié à l'insulinorésistance de l'obésité conserve une activité biologique importante au niveau des récepteurs exprimés dans les cellules tumorales avec des effets métaboliques stimulant la croissance cellulaire et, à un moindre degré, des effets mitogènes [7].

ii. La leptine : Biomarqueur de l'obésité, produite *au prorata* des adipocytes est à même de contribuer à la cancérogenèse en stimulant la croissance des cellules tumorales, l'angiogenèse, la migration et l'invasion tumorale ainsi que l'activité aromatasase. Néanmoins, à ce jour, il n'existe pas d'argument permettant de considérer que la leptine est un facteur cancérogène indépendant [8].

iii. L'insuline-like growth factor (IGF-1) : L'IGF-1 est un déterminant important de la prolifération cellulaire et de l'apoptose et exerce de surcroît une activité mitogénique pouvant faciliter la cancérogenèse. Plusieurs études ont montré une corrélation entre le risque de CCR et les taux circulants d'IGF-1[9]. D'autres études sont moins ou non probantes [10-11]. Une augmentation de l'incidence du cancer colique a été décrite dans l'acromégalie où l'IGF-1 est élevée [12].

b. Les médiateurs de l'inflammation : L'obésité est associée à un état inflammatoire de bas grade caractérisé par une augmentation des marqueurs de l'inflammation pouvant favoriser la cancérogenèse démontré expérimentalement (TNF, IL-6) [13]. Des corrélations ont été décrites entre la C-réactive protéine (CRP) ultrasensible et le risque de cancer mais elles n'ont pas été confirmées par une revue systématique [13]. Par ailleurs, un certain nombre d'adipokines pourraient interagir avec des facteurs de croissance et d'angiogenèse et jouer un rôle dans l'évolution des cancers [14].

c. Les apports énergétiques : L'augmentation des apports énergétiques qui est à la base de l'obésité est un autre facteur de carcinogenèse par l'intermédiaire de la formation d'espèces réactives à l'oxygène capables d'activer la MAP-kinase mitogène et d'augmenter l'expression des oncogènes comme *c-fos* et *c-jun* [15].

III. Impact de l'obésité en préopératoire d'une chirurgie colique pour cancer :

L'obésité s'associe à plusieurs comorbidités rendant ainsi la préparation préopératoire difficile et longue [16-17]. Cette dernière est cruciale influençant même le choix de la voie d'abord chirurgicale et c'est pour cela que cette dernière doit être rigoureuse et portant sur différents plans. Ceci dans un but de limiter les difficultés per-opératoires ainsi que la morbi-mortalité postopératoire.

Sur le plan nutritionnel, la littérature, bien qu'elle ne soit pas assez riche en matière de protocoles bien codifiés, incite à équilibrer paradoxalement le bilan nutritionnel chez le patient obèse qui est souvent méconnu et incite à ne surtout pas négliger une dénutrition grave chez les patients sous régime à basse valeur énergétique. Une étude récente menée en 2019 à Melbourne [18] a mis l'accent sur l'intérêt de suivre un régime à très basse valeur énergétique en préparation préopératoire d'une chirurgie colorectale chez les patients obèses et ce, en vue d'une facilitation de la technique opératoire, surtout si l'abord chirurgical est coelioscopique. La démarche de cette étude était basée sur une surveillance clinico-radiologique après 4 semaines d'un régime standardisé. La variation de la graisse viscérale et intra pelvienne a été mesurée sur des coupes IRM en pré et post régime, ainsi que la distance entre S1 et le rectum postérieur qui est bien corrélé avec la réduction de la graisse mésorectale. Cette analyse se limite à la quantification de l'effet du régime alimentaire et ne peut pas commenter la sécurité de cette approche avant une chirurgie du cancer colorectal et notamment le risque de passage en malnutrition.

Sur le plan respiratoire, l'obésité entraîne une atteinte restrictive, des modifications de la mécanique ventilatoire et une altération de la commande respiratoire. Outre le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, l'obésité est associée à deux autres pathologies respiratoires. D'une part, des données épidémiologiques et animales révèlent un lien de causalité probable entre obésité et asthme. D'autre part, l'obésité morbide est liée, via une altération de la commande respiratoire impliquant notamment la leptine, à une hypoventilation alvéolaire diurne et nocturne définissant le syndrome obésité-hypoventilation. Ceci souligne la nécessité, pour le médecin anesthésiste, d'investiguer tout symptôme respiratoire chez le patient souffrant d'obésité [19].

Sur le plan métabolique et cardiovasculaire, l'obésité est associée à de nombreuses comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, les dyslipidémies, des maladies cardiovasculaires majeures. Par ses effets sur différents facteurs de risque et sur la structure et la fonction cardiovasculaire, l'obésité a un impact majeur sur les maladies cardiovasculaires, telles que l'insuffisance cardiaque, la maladie coronaire, la mort subite et la fibrillation auriculaire et est associée à une augmentation de la mortalité globale.

IV. Difficultés per-opératoires en cas de chirurgie colorectale chez un patient en surpoids :

Bien que les techniques laparoscopiques deviennent de plus en plus innovantes en matière de prise en charge des tumeurs colorectales, l'indication de cette voie d'abord chez les sujets en surpoids reste un sujet de controverse dans la littérature car trois facteurs primordiaux peuvent entraver un bon déroulement de l'acte opératoire. On cite le volume de graisse mésorectale, le volume de la graisse pelvienne totale et le volume de la graisse viscérale générale. La mesure de l'obésité viscérale à l'aide du the visceral fat area (VFA), mesurée par imagerie en coupe, a été proposée comme alternative à l'IMC [20-21].

Une méta-analyse de 13 études publiée en 2017 par Fung et al. [22] a démontré que la chirurgie par voie laparoscopique du cancer colorectal était techniquement plus difficile, avec un taux de conversion significativement plus élevé chez les patients obèses ainsi qu'une durée opératoire plus allongée. Les défis techniques de la résection du cancer colorectal chez les obèses peuvent être attribués à plusieurs facteurs comme la difficulté de dissection, mobilisation et ligature proximale des vaisseaux et de là découle le risque du curage ganglionnaire incomplet, la friabilité des tissus adipeux augmentant les risques de saignement per-opératoire, la limitation de la mobilité instrumentale intra-abdominale et pelvienne et l'association quasi constante de comorbidités cardiorespiratoires pouvant altérer la capacité du patient à tolérer le pneumopéritoine et la position requise pour la colectomie laparoscopique.

V. Les complications postopératoires d'une chirurgie colorectale chez un patient en surpoids :

Fung A et al [22] ont démontré un taux de mortalité postopératoire significativement plus élevé chez les obèses. Ce résultat peut être expliqué par l'association à de multiples comorbidités, notamment le diabète, l'apnée obstructive du sommeil, les maladies cardiovasculaires et les troubles lipidiques pouvant tous entraver la récupération post opératoire. Le risque plus élevé de complications peropératoires (transfusion sanguine et conversion en laparotomie) a également un impact non négligeable sur la morbidité postopératoire.

Gendall et al [23] dans son étude menée en 2007 a mis l'accent sur le risque accru d'infection du site opératoire (ISO) malgré une antibioprophylaxie préalable chez les patients obèses. Ceci est lié essentiellement à une hypoperfusion par diminution du débit sanguin total et par conséquent une mal oxygénation du tissu adipeux. D'autres facteurs sont incriminés selon cette étude dans la majoration du risque infectieux postopératoire tels que les difficultés

techniques peropératoires avec un risque de contamination surajouté lié à la prolongation de l'acte, l'immunodépression liée à une radio ou chimiothérapie néoadjuvante encadrant la chirurgie ainsi que le défaut de synthèse de collagène chez les obèses. Nystrom et al. [24] dans une étude prospective de 189 chirurgies colorectales a démontré la corrélation statistiquement significative entre l'épaisseur du pannicule adipeux et l'infection de la plaie. Le taux d'infection était de 20% si l'épaisseur du pannicule adipeux est supérieure ou égale à 3,5 cm et 6,8% si l'épaisseur est inférieure ou égale à 3 cm. Wilson et al [25] a conclu que l'obésité était associée à un risque plus élevé d'ISO superficiel et profond.

Rullier et al. [26] a considéré l'obésité comme un facteur de risque majeur de lâchage anastomotique postopératoire et que le risque de lâchage d'une anastomose iléo-rectale basse est multiplié par deux chez le sujet obèse. Sorensen et al [27] à l'opposé n'a pas trouvé d'association significative entre l'obésité et le risque de lâchage anastomotique dans une étude ayant regroupé 333 patients ayant bénéficié d'une résection anastomose dans le cadre d'un cancer colorectal.

Duchesne et al [28] a mis la lumière sur l'incidence plus marquée des complications stomiales en cas de chirurgie colorectale chez les patients obèses. On citera comme exemple le prolapsus stomial et l'irritation cutanée avec comme conséquence une mal adaptation de l'appareillage.

L'éventration sur cicatrice médiane en cas d'abord par laparotomie ou sur orifices de trocars en cas d'abord coelioscopique [23] est une complication généralement tardive survenant dans les trois mois à cinq ans post opératoire faisant recourir le patient un risque anesthésique supplémentaire.

La revue de Fung et al. [22] n'a pas par ailleurs signalé un taux plus élevé de récurrence tumorale à un an de la chirurgie avec le groupe obèse en comparaison avec l'autre groupe. Ceci dit, l'obésité n'est pas un facteur de risque démontré de récurrence carcinologique même si certaines études mettent en cause un curage incomplet ou difficile chez les patients en surpoids.

VI. Conclusion :

Les données épidémiologiques concernant le rôle de l'obésité comme facteur de risque du cancer colique et rectal ne sont plus à démontrer. Cette dernière engendre diverses modifications hormonales ou peptidiques susceptibles d'agir comme des facteurs de croissance tumorale. Si une chirurgie du cancer colique est programmée, la préparation préopératoire du patient doit être des plus rigoureuses et implique une collaboration étroite entre le chirurgien et le médecin anesthésiste-réanimateur. Ce tandem doit obligatoirement identifier toute défaillance nutritionnelle, respiratoire métabolique et cardiovasculaire. La chirurgie laparoscopique doit être dans la mesure du possible préférée à la laparotomie. En peropératoire, le chirurgien doit s'attendre à des difficultés supplémentaires lors de l'exposition, de l'identification des structures et du curage ganglionnaire ce qui allongera aussi le temps opératoire. Le risque hémorragique est aussi à prendre en considération (arrachement de tissus friables). En postopératoire immédiat, la surveillance doit être accrue afin d'identifier toute complication, particulièrement hémorragique, respiratoire,

thromboembolique et d'infection de la plaie opératoire qui est favorisée par un pannicule adipeux conséquent. A distance, les complications stomiales sont aussi à craindre (prolapsus et appareillage difficile) ainsi qu'un taux significativement plus élevé d'éventration à la fois sur cicatrice médiane ou sur les orifices de trocars.

Références:

1. Site officiel de Organisation Mondiale de la Santé (OMS) – Février 2018 - www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
2. Jeonghyun Kang, Song-EeBaek et al. Impact of fat obesity on laparoscopic total mesorectalexcision: more reliable indicator than body mass index. *Int J Colorectal Dis* (2012) 27:497–505.
3. Larsson SC, Rutegard J, Bergkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer* 2006;42:2590–7.
4. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:836S–42S.
5. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer. Epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006;17:145–56.
6. Pisani P. Hyper-insulinemia and cancer, meta-analysis of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:63–70.
7. Dossus L, Kaaks R. Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:551–71.
8. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis and the biological actions of leptin. *Int J Oncol* 2002;21:1285–92.
9. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF-1), IGF binding protein-3 and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346–53.
10. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor I endogenous estradiol and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 2008;68:329–37.
11. Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman FS, Dos Santos Silva I, Peto J, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005;92:1283–7.
12. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones. IGF-1 and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004;150:161–71.
13. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogensynthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:65–9.
14. Baillargeon J, Rose DP. Obesity adipokines and prostate cancer. *Int J Oncol* 2006;28:737–45.
15. Wei H. Activation of oncogenes and/or inactivation of anti-oncogenes by reactive oxygen species. *Med Hypotheses* 1992;39:267–70.
16. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Marti A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract* 2015.
17. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:211–25.

18. Bell · P. Malouf · N. et al. Pelvic fat volume reduction with preoperative very low energy diet (VLED): implications for rectal cancer surgery in the obese. *Techniques in Coloproctology* 2019 Sep; 23(9):887-892
19. C.R.Lacatis, J.P. Janssens. Obésité et pathologie respiratoire. *Rev Med Suisse* 2008; volume 4. 2512-2517
20. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983;7:437-45.
21. Kvist H, Chowdhury B, Sjostrom L, Tylen U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *Int J Obes* 1988;12:249-66.
22. Fung A, Trabulsi N, Morris M, et al. Laparoscopic colorectal cancer resections in the obese: a systematic review. *Surg Endosc.* 2017;31:2072–88.
23. Gendall M. et al. The Impact of Obesity on Outcome after Major Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007 Dec;50(12):2223-37
24. Nystrom P-O, Jonstam A et al. Incisional infection after colorectal surgery in obese patients. *Acta Chir Scand* 1987;153:225–7.
25. Wilson MZ, Dillon PW, Stewart DB, Hollenbeak CS. Timing of postoperative infections after colectomy: evidence from NSQIP. *Am J Surg.* 2016;212:844–50.
26. Rullier R, Laurent C. et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355–8.
27. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, et al: Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86:927–931
28. Duchesne JC1, Wang YZ, Weintraub SL, Boyle M, Hunt JP. Stoma complications: a multivariate analysis. *Am Surg.* 2002 Nov;68 (11):961-6; discussion 966.

L'EXCISION TOTALE DU MESOCOLON DROIT

*Auteurs: Hasnaoui A, Haddad D, Osmane R, Nejib F Z, Rekik F, Cherif M, Ben Maamer A.
Service de chirurgie générale, Hôpital Habib Thameur de Tunis.*

I. Introduction :

L'excision totale du mésocolon pour adénocarcinome colique est relativement un nouveau concept en occident. Elle a été standardisée en occident par le chirurgien allemand Hohenberger en 2009(1). Cette technique est la technique de référence en Asie, où elle porte l'appellation de lymphadénectomie D3, depuis au moins une vingtaine d'année. Dans cet article, Le colon gauche a été exclu car la technique chirurgicale conventionnelle ressemble à l'excision totale du mésocolon gauche. La divergence concerne le colon droit et le colon transverse. Dans ce chapitre, on va exposer les principes de la technique chirurgicale de l'excision totale du mésocolon droit et transverse droit, les arguments des défenseurs de cette technique ainsi que les arguments des détracteurs, et finalement la place de la voie d'abord coelioscopique dans l'excision totale du mésocolon droit.

II. Rappel embryologique et bases anatomiques :

Avant de préciser les particularités de la technique chirurgicale dans l'excision totale du mésocolon, un petit rappel d'embryologie et d'anatomie s'impose.

Durant la vie embryonnaire, l'intestin primitif antérieur fait une rotation dans le sens horaire autour de l'axe central. L'intestin primitif moyen fait une rotation dans le sens anti-horaire autour de l'axe de l'artère mésentérique supérieure. Ce processus se réalise dans différents stades du développement embryonnaire, ce qui fait que plusieurs plans se forme et qui doivent être respectés lors de la réalisation d'une excision totale du mésocolon droit (2). En effet, au deuxième mois de la vie embryonnaire, l'intestin primitif antérieur fait une rotation de 90° dans le sens horaire autour de l'axe central. Le mésogastre postérieur (Grand épiploon), convexe à gauche, se développe caudalement en avant de la queue du pancréas pour donner la bourse omentale. A droite de l'artère colique médiane, les deux feuillets du grand épiploon fusionnent pour former la partie droite du mésogastre postérieure, marquée par la veine gastro-épiploïque droite. Au quatrième mois, secondairement au développement de l'intestin grêle, le bloc pancréatico-duodénal se plaque contre la paroi abdominale postérieure. Au cinquième mois, le colon droit est pressé contre la paroi postérieure et la face postérieure du mésocolon ascendant adhère au fascia de Toldt. En même temps, le mésogastre postérieur continue à se développer caudalement. La face postérieure du mésocolon transverse fusionne avec la partie droite du mésogastre postérieur.

Conformément aux données de l'embryologie, une équipe chinoise a identifié trois plans de dissections utiles pour réaliser une excision totale du mésocolon droit par voie coelioscopique selon une approche caudale (2). Ces plans sont nommés premier, deuxième et troisième plan de dissection selon l'ordre chronologique de dissection au cours de l'intervention. Le premier plan inclut l'espace fascial entre la face postérieure du mésocolon ascendant et le fascia pré-rénal. Il est limité en bas par la limite inférieure des vaisseaux iléo-caecaux, en dedans par le bord droit de la veine mésentérique supérieure, en haut et en dedans par le bord externe du genuinferus du duodénum, en haut et en dehors par le ligament hépato-colique, et en dehors par la gouttière para-colique. Le deuxième plan se situe entre la face postérieure du mésocolon ascendant et la face antérieure de la tête du pancréas et du duodénum. Il est limité en bas par le bord inférieur du genuinferus, en dedans par le bord droit de la veine mésentérique supérieure, en haut par la ligne passant par la racine des vaisseaux coliques

médians, la racine de la veine gastro-épiploïque droite et le pylore, en dehors par la limite externe de D2. Le troisième plan est formé par la fusion de la face postérieure du mésocolon transverse et la partie droite du mésogastre postérieur. Il est limité en bas et en dehors par les limites supérieures du deuxième plan, en dedans par une ligne passant entre les branches droites et gauches des vaisseaux coliques médians et en haut par le ligament gastro colique. Cette équipe chinoise a réalisé 44 excisions complètes du mésocolon droit par voie coelioscopique en identifiant ces trois plans et a démontré la sûreté et l'efficacité de cette technique (2).

III. Principes de la technique chirurgicale :

Plusieurs articles ont décrit la technique chirurgicale de l'excision totale du mésocolon droit par voie classique ou laparoscopique. Parfois, les auteurs utilisent des variations surtout pour la voie laparoscopique, comme l'abord premier de l'artère mésentérique supérieure (3), ou bien l'abord de haut en bas (4) ou encore la dissection hybride médiale et latérale (5). Peut-être le plus répandu de ces articles est celui du professeur Hohenberger qui a standardisé la technique en 2009(1). De toute façon, quelque soit la méthode, certains principes doivent être respectés.

Ces principes sont :

- 1- Développement d'un plan méso-fascial ou rétro-fascial, par dissection nette, pour mobiliser le mésocolon en le laissant intact et sans effraction. En effet, dans des études récentes(6,7), l'étude du mésocolon sous le microscope électronique a objectivé un riche réseau lymphatique juste au-dessous de la couche mésothéliale couvrant le mésocolon. Dans une étude immunohistochimique(8), ce réseau lymphatique était à 0,1mm de la surface de la couche mésothéliale. Ce qui signifie que la moindre brèche dans le mésocolon va endommager ce réseau. Dans cette même étude, un réseau lymphatique a été identifié dans le fascia de Toldt sans aucune communication directe avec le réseau sous-mésothélial. Le rôle du réseau lymphatique dans le fascia de Toldt n'est pas encore bien clair et peut déterminer la dissection rétro-fasciale comme la seule dissection carcinologique s'il s'avère que ce réseau draine le colon. De toute façon, Hohenberger considère que les dissections méso-fasciale et rétro-fasciale sont conformes avec les principes de l'excision totale du mésocolon (1).
- 2- Ligature vasculaire centrale avec ligature haute des vaisseaux afin d'optimiser la dissection verticale des ganglions lymphatiques. En cas de tumeur du colon ascendant, on peut lier la branche droite de l'artère colique médiane à son origine. Pour les tumeurs de l'angle colique droit et du colon transverse, la ligature vasculaire doit être à l'origine de l'artère colique médiane et des vaisseaux gastro-épiploïques droits, les ganglions sous-pylorique doivent être emportés ainsi que 10 à 15 cm du grand épiploon au-delà de la tumeur.
- 3- Excision d'une longueur adéquate du colon afin d'emporter les ganglions para-coliques et optimiser le curage longitudinal. Pour les tumeurs du colon ascendant, cette section colique peut se faire à 10 cm de la tumeur. Pour les tumeurs de l'angle colique droit et du transverse, la section se fait près de l'angle colique gauche.

Afin d'étudier la qualité de la résection chirurgicale, un système a été développé dans l'étude CLASSICC mimant celui de l'étude MRC CR07 pour le cancer du rectum(9). Dans ce système, trois plans ont été identifiés : Mésocolique, intra-mésocolique et Muscularis propria. West et al (10), ont prouvé que l'excision mésocolique avait la meilleure qualité en matière de curage.

IV. Arguments des défenseurs de l'excision totale du mésocolon :

Il faut mentionner que jusqu'à l'heure actuelle il n'existe pas d'étude randomisée comparant l'excision totale du mésocolon droit à la technique conventionnelle. Les études faites sont majoritairement basées sur des séries rétrospectives.

Selon certains auteurs, l'excision totale du mésocolon droit permet d'avoir une pièce opératoire de meilleure qualité avec un curage plus étendu (10–13). Ceci aurait un impact sur le résultat oncologique. Certaines études montrent que l'étendu du curage, notamment le nombre de ganglions prélevés est corrélé à la survie pour les tumeurs du colon stade II et III (14–16). Hohenberger et al ont trouvé qu'un nombre de ganglions prélevés supérieur ou égal à 28 était un facteur indépendant pour l'amélioration de la survie à 5 ans (1). D'autres études ont montré une amélioration de la survie globale, survie sans récurrence et récurrence locale après excision totale du mésocolon (14,17). Ceci est peut-être dû en partie à une stadification plus précise après un curage étendu. En effet, on a montré que l'extension lymphatique dans les cancers coliques peut se faire de façon stochastique (Non pas de proche en proche) dans 18% des patients. Le ganglion apical était isolément envahi dans 5.1% des cas (18). Donc avec une chirurgie conventionnelle, le curage ne serait pas suffisant et ces patients ne pourraient pas bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante.

L'excision totale du mésocolon avec le respect du plan méso-fascial permet également d'améliorer la survie globale de 15% selon l'étude de West et al (10). Cette amélioration de la survie arrive à 27% pour les stades III. De même, Bokey et al ont remarqué une amélioration de la survie globale à 5 ans quand la mobilisation du colon respecte le plan embryologique (19).

Dans une revue de la littérature réalisée en 2018, les auteurs ont conclu que l'excision totale du mésocolon offre un meilleur curage ganglionnaire, et semble avoir un meilleur résultat oncologique sans augmentation de la morbidité (20).

V. Arguments des détracteurs de l'excision totale du mésocolon :

Contrairement au cancer du rectum où les récurrences locales posaient un problème avant l'ère de l'excision totale du mésorectum, les récurrences locales après chirurgie du cancer du côlon sont rares (21). Pour cela, les chirurgiens ne cherchaient pas d'autres alternatives à la chirurgie conventionnelle.

Selon certains occidentaux, les résultats de la lymphadénectomie D3 rapportés dans la littérature asiatique devraient être interprétés avec précautions et ne devraient pas être généralisés à la population occidentale, où l'indice de masse corporelle est plus élevé que la population asiatique. Willaert et al (21) ont estimé que l'extension lymphatique du cancer du côlon se fait de façon stochastique, et que la présence d'une extension lymphatique à distance témoigne de l'agressivité de la tumeur. De là, ils ont conclu qu'un curage extensif n'améliorerait pas le résultat oncologique.

Ces détracteurs de l'excision totale du mésocolon trouvent qu'il s'agit d'une chirurgie plus traumatique que la chirurgie conventionnelle avec un temps opératoire qui est beaucoup plus long surtout pour la voie coelioscopique. Un temps opératoire plus long peut se traduire en augmentation de coût et en morbidité post-opératoire (21). Cet argument a été réfuté par plusieurs publications (11,17,22,23). Ces publications ont montré qu'il n'y a pas de différence en termes de morbidité entre les deux techniques. Et que l'excision totale du mésocolon est faisable et sûre (3,12,24), même pour les sujets obèses (1).

VI. Place de la coelioscopie dans l'excision totale du mésocolon droit:

Plusieurs études ont montré la faisabilité et la sûreté de la voie coelioscopique dans la réalisation de l'excision totale du mésocolon droit(25–27). Il faut mentionner que la majorité des études ont exclu les tumeurs de l'angle colique droit et du transverse. Toutefois, la voie laparoscopique reste aussi faisable pour ces localisations comme en témoigne certaines études réalisées par des équipes expertes (28,29). Quant au résultat oncologique pour ces localisations, il reste meilleur pour la voie classique comparativement à la voie laparoscopique (30).

Melich et al ont étudié la courbe d'apprentissage de l'excision totale du mésocolon par voie laparoscopique, réalisée par des chirurgiens entraînés sur cette technique par voie classique(31). Les auteurs ont conclu que la courbe d'apprentissage est lente mais sans plateau. Ce qui témoigne de la complexité des structures anatomiques et la nécessité de prudence lors de la dissection dans cette technique.

Dans une étude japonaise multicentrique étudiant les facteurs de risque de morbidité post-opératoire après une excision totale du mésocolon, les auteurs ont trouvé que la voie classique et le temps opératoire > 240 mn étaient des facteurs de risque de complications post-opératoires précoces (32).

Dans l'étude réalisée par Zhao et al, l'excision totale du mésocolon par voie laparoscopique était comparable à la voie classique en termes de morbidité post-opératoire et de résultats oncologiques à trois ans (33). Dans une autre étude, comparant la voie laparoscopique et la voie classique, les auteurs ont trouvé un potentiel bénéfice oncologique dans le groupe de chirurgie laparoscopique(34). La survie globale était de 83,7% dans le groupe laparotomie versus 94,7% dans le groupe laparoscopie avec $p < 0,001$. La survie sans récurrence était meilleure également dans le groupe laparoscopie (82,7% versus 88,7%, $p = 0,009$). Dans une méta-analyse publiée en 2017 par Negoï et al dans « World Journal of Gastrointestinal oncology », la voie laparoscopique était supérieure dans tous les résultats périopératoires et au moins non-inférieure dans les résultats oncologiques à long terme (35).

VII. Conclusion :

Jusqu'aujourd'hui, toutes les études réalisées sont des études de faible niveau de preuve. L'excision totale du mésocolon droit serait une intervention sûre entre les mains d'un chirurgien entraîné, et semble être plus satisfaisante sur le plan oncologique avec des résultats péri-opératoires comparables à la chirurgie conventionnelle. Toutefois, afin d'appuyer ces résultats, des études prospectives randomisées doivent être réalisées. Des protocoles pour des études prospectives randomisées comparant les deux techniques conventionnelle et l'excision totale du mésocolon ont été publiés (36,37). En attendant les résultats de ces études, les chirurgiens non habitués à cette technique doivent garder à l'esprit que la technique de l'excision totale du mésocolon est plus complexe que la technique conventionnelle, et que la maîtrise de la voie d'abord laparoscopique nécessite une courbe d'apprentissage plus longue.

VIII. Références:

1. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mai 2009;11(4):354-64; discussion 364-365.
2. Zhu D-J, Chen X-W, OuYang M-Z, Lu Y. Three surgical planes identified in laparoscopic complete mesocolic excision for right-sided colon cancer. *World J Surg Oncol [Internet]*. 12 janv 2016 [cité 2 janv 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709915/>
3. Yi X-J, Lu X-Q, Li H-M, Wang W, Xiong W-J, Wan J, et al. Feasibility and efficacy of laparoscopic radical right hemicolectomy with complete mesocolic excision using an 'artery-first' approach. *Gastroenterol Rep.* juin 2019;7(3):199-204.
4. Matsuda T, Iwasaki T, Mitsutsuji M, Hirata K, Maekawa Y, Tanaka T, et al. Cranial-to-caudal approach for radical lymph node dissection along the surgical trunk in laparoscopic right hemicolectomy. *Surg Endosc.* avr 2015;29(4):1001.
5. Feng B, Ling T-L, Lu A-G, Wang M-L, Ma J-J, Li J-W, et al. Completely medial versus hybrid medial approach for laparoscopic complete mesocolic excision in right hemicolon cancer. *Surg Endosc.* févr 2014;28(2):477-83.
6. Gao Z, Ye Y, Zhang W, Shen D, Zhong Y, Jiang K, et al. An anatomical, histopathological, and molecular biological function study of the fascias posterior to the interperitoneal colon and its associated mesocolon: their relevance to colonic surgery. *J Anat.* août 2013;223(2):123-32.
7. Culligan K, Walsh S, Dunne C, Walsh M, Ryan S, Quondamatteo F, et al. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. *Ann Surg.* déc 2014;260(6):1048-56.
8. Culligan K, Sehgal R, Mulligan D, Dunne C, Walsh S, Quondamatteo F, et al. A detailed appraisal of mesocolic lymphangiology--an immunohistochemical and stereological analysis. *J Anat.* oct 2014;225(4):463-72.
9. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 2005;365(9472):1718-26.
10. West NP, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* sept 2008;9(9):857-65.
11. Perrakis A, Vassos N, Weber K, Matzel KE, Papadopoulos K, Koukis G, et al. Introduction of complete mesocolic excision with central vascular ligation as standardized surgical treatment for colon cancer in Greece. Results of a pilot study and bi-institutional cooperation. *Arch Med Sci AMS.* sept 2019;15(5):1269-77.
12. Abdelkhalek M, Setit A, Bianco F, Belli A, Denewer A, Youssef TF, et al. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation in Comparison With Conventional Surgery for Patients With Colon Cancer – The Experiences at Two Centers. *Ann Coloproctology.* août 2018;34(4):180-6.
13. Agalianos C, Gouvas N, Derveniz C, Tsiaoussis J, Theodoropoulos G, Theodorou D, et al. Is complete mesocolic excision oncologically superior to conventional surgery for colon cancer? A retrospective comparative study. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):688-96.
14. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2003;21(15):2912-9.
15. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 21 mars 2007;99(6):433-41.
16. Ouyang M, Luo Z, Wu J, Zhang W, Tang S, Lu Y, et al. Comparison of outcomes of complete mesocolic excision with conventional radical resection performed by laparoscopic approach for right colon cancer. *Cancer Manag Res.* 25 sept 2019;11:8647-56.
17. Storli KE, Søndena K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. *Tech Coloproctology.* juin 2014;18(6):557-64.
18. Liang J-T, Huang K-C, Lai H-S, Lee P-H, Sun C-T. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* juill 2007;14(7):1980-90.

19. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. juill 2003;46(7):860-6.
20. Negoi I, Beuran M, Hostiuc S, Sartelli M, Coccolini F, Vartic M, et al. Complete mesocolic excision for colon cancer is technically challenging but the most oncological appealing. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 22 oct 2018 [cité 2 janv 2020];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232074/>
21. Willaert W, Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: Is more better? *World J Gastroenterol WJG*. 7 janv 2015;21(1):132-8.
22. Killeen S, Mannion M, Devaney A, Winter DC. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. août 2014;16(8):577-94.
23. Wang Y, Zhang C, Zhang D, Fu Z, Sun Y. Clinical outcome of laparoscopic complete mesocolic excision in the treatment of right colon cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 18 sept 2017 [cité 2 janv 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604491/>
24. Gao Z, Wang C, Cui Y, Shen Z, Jiang K, Shen D, et al. Efficacy and Safety of Complete Mesocolic Excision in Patients With Colon Cancer: Three-year Results From a Prospective, Nonrandomized, Double-blind, Controlled Trial. *Ann Surg*. 24 août 2018;
25. Adamina M, Manwaring ML, Park K-J, Delaney CP. Laparoscopic complete mesocolic excision for right colon cancer. *Surg Endosc*. oct 2012;26(10):2976-80.
26. Han D-P, Lu A-G, Feng H, Wang P-X-Z, Cao Q-F, Zong Y-P, et al. Long-term results of laparoscopy-assisted radical right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy: clinical analysis with 177 cases. *Int J Colorectal Dis*. mai 2013;28(5):623-9.
27. Miyajima N, Yamakawa T. Present state and problems of laparoscopic surgery for colon and rectal carcinoma. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. mars 1997;98(3):380-4.
28. Kim MK, Lee IK, Kye B-H, Kim J-G. Procedural difficulty differences according to tumor location do not compromise the clinical outcome of laparoscopic complete mesocolic excision for colon cancer: a retrospective analysis. *Oncotarget*. 1 août 2017;8(38):64509-19.
29. Zhao L-Y, Liu H, Wang Y-N, Deng H-J, Xue Q, Li G-X. Techniques and feasibility of laparoscopic extended right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy. *World J Gastroenterol WJG*. 14 août 2014;20(30):10531-6.
30. Gouvas N, Pechlivanides G, Zervakis N, Kafousi M, Xynos E. Complete mesocolic excision in colon cancer surgery: a comparison between open and laparoscopic approach. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. nov 2012;14(11):1357-64.
31. Melich G, Jeong DH, Hur H, Baik SH, Faria J, Kim NK, et al. Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision provides acceptable perioperative outcomes but is lengthy — analysis of learning curves for a novice minimally invasive surgeon. *Can J Surg*. oct 2014;57(5):331-6.
32. Nishizawa Y, Akagi T, Inomata M, Katayama H, Mizusawa J, Yamamoto S, et al. Risk factors for early postoperative complications after D3 dissection for stage II or III colon cancer: Supplementary analysis of a multicenter randomized controlled trial in Japan (JCOG0404). *Ann Gastroenterol Surg*. 4 avr 2019;3(3):310-7.
33. Zhao L-Y, Chi P, Ding W-X, Huang S-R, Zhang S-F, Pan K, et al. Laparoscopic vs open extended right hemicolectomy for colon cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 28 juin 2014;20(24):7926-32.
34. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, et al. Laparoscopic modified mesocolic excision with central vascular ligation in right-sided colon cancer shows better short- and long-term outcomes compared with the open approach in propensity score analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(6):2721-31.
35. Negoi I, Hostiuc S, Negoi RI, Beuran M. Laparoscopic vs open complete mesocolic excision with central vascular ligation for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 15 déc 2017;9(12):475-91.
36. Karachun A, Petrov A, Panaiotti L, Voschinin Y, Ovchinnikova T. Protocol for a multicentre randomized clinical trial comparing oncological outcomes of D2 versus D3 lymph node dissection in colonic cancer (COLD trial). *BJS Open*. 14 mars 2019;3(3):288-98.
37. Lu J-Y, Xu L, Xue H-D, Zhou W-X, Xu T, Qiu H-Z, et al. The Radical Extent of lymphadenectomy — D2 dissection versus complete mesocolic excision of Laparoscopic Right Colectomy for right-sided colon cancer (RELARC) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 8 déc 2016 [cité 2 janv 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146822/>

LA REHABILITATION AMELIOREE APRES CHIRURGIE COLIQUE

PRINCIPES ET INTERETS

Auteurs : Ghariani W, Ben Safta A, Ben Hmida W, Jerraya H, Dougaz MW, Samaali Imen, Khalfallah M, Oueslati A, Abdesslem MM, Bouasker I, Noura R.
Service de chirurgie B, Hôpital Charles Nicolle Tunis

Introduction :

La réhabilitation améliorée après chirurgie colo-rectale (RAC), est un concept qui fête en l'an 2020 ses 25 ans. En effet, c'est en 1995, que l'équipe de Kehlet introduisait le « fast-track surgery » en chirurgie colo-rectale et depuis des essais randomisés, études de cohortes et méta-analyses sont venus prouver l'efficacité de la RAC en termes de réduction de la morbidité post-opératoire et raccourcissement de la durée du séjour hospitalier.

Des sociétés savantes pluridisciplinaires ont également vu le jour (GRACE*, ASER*), œuvrant dans le but de favoriser le développement et la diffusion de la réhabilitation améliorée.

Généralités sur la RAC :

Le traumatisme chirurgical ou le « stress chirurgical » engendre des modifications hormonales et métaboliques via l'activation d'une cascade de médiateurs responsables de dysfonction d'organes, de douleurs et d'effets secondaires digestifs (iléus, nausées), d'une modification du système de la coagulation (augmentation du risque de thrombose), d'un hyper-catabolisme et d'une immunosuppression[1].

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques sus-cités, le développement des techniques chirurgicales mini-invasives, l'amélioration des techniques d'analgésie péri-opératoire et les données de la littérature avec un bon niveau de preuve sur les éléments des soins péri-opératoires ont permis l'avènement de la RAC.

Depuis les années 90, on a noté une évolution du paradigme « fast-track surgery » vers la RAC (« enhanced recovery ») : devant une meilleure qualité de la convalescence post-opératoire et d'une diminution de la morbidité globale, l'aspect « fast » ou rapide de la période post-opératoire n'est qu'un bénéfice secondaire.

Il a été démontré que la RAC réduisait de près de 50% les complications post-opératoires [2-8]. A côté de cet effet objectif et mesurable, il a été également observé, une amélioration de la qualité de vie des patients. En effet, les patients ont rapporté moins de douleurs, moins d'iléus, et de fatigue postopératoires. Il en résulte une durée d'hospitalisation et une convalescence significativement réduites, sans augmentation du taux réhospitalisation [9].

La RAC a été initialement évalué dans le cadre de la chirurgie colorectale. Mais rapidement ses indications ont été étendues à d'autres domaines en chirurgie digestive (bariatrique, pancréatique, gastrique, œsophagienne), orthopédique, thoracique, urologique, gynécologique, et cardiovasculaire[8].

Les principes généraux de la RAC :

La philosophie globale de la RAC est de réduire les effets de l'agression chirurgicale par différents moyens médicaux et chirurgicaux pour permettre au patient de récupérer dans de meilleures conditions et plus vite, au-delà des mesures habituelles (antibioprophylaxie et thromboprophylaxie selon les termes de recommandations de pratique clinique, dépistage et traitement de l'anémie)[10].

Un programme de RAC comporte systématiquement 3 phases : préopératoire, peropératoire, et postopératoire, qui sont résumées comme suit [10] :

En préopératoire :

- Améliorer l'état nutritionnel et physique par une prise en charge adaptée
- Limiter le jeûne à la stricte durée nécessaire.
- Réduire la résistance à l'insuline par une charge glucidique.
- Expliquer au patient tout le déroulement de son intervention et son rôle tout au long de la procédure.
- Eviter les prescriptions systématiques comme la prémédication ou la préparation colique.

En peropératoire

- Préférer une chirurgie mini-invasive.
- Préférer un protocole anesthésique avec une épargne morphinique et une gestion multimodale de la douleur.
- Prévenir l'hypothermie peropératoire.
- Assurer un remplissage veineux peropératoire adapté et surveillé.
- Réaliser une hémostase soigneuse.

En postopératoire

- Assurer une analgésie multimodale avec une épargne morphinique .
- Eviter la sonde gastrique, les drainages et le sondage vésical systématiques.
- Limiter le saignement postopératoire.
- Réalimenter les patients précocement.
- Encourager une mobilisation précoce.

Les acteurs de la RAC :

1. Le patient

Au cours d'un programme de RAC, le patient est considéré comme un acteur actif de ses soins [9]. Le rôle du patient est primordial pour la réussite de cette prise en charge. Cette participation du patient commence dès les premières consultations médicales avant l'intervention, se poursuit durant l'hospitalisation et même au-delà du séjour à l'hôpital. Dès la première consultation le patient doit être informé des détails du programme, de son rôle dans la prise en charge, et des conditions de sa sortie de l'établissement. Cette information est orale, et écrite (document clair et compréhensible), et/ou éventuellement électronique (diaporama ou vidéo). Cette information est délivrée par l'équipe de soins (chirurgien, anesthésiste, infirmière, et éventuellement kinésithérapeute) de manière coordonnée à la consultation et répétée si nécessaire à l'accueil du patient dans le service de soins (la veille de l'intervention, ou le jour de l'intervention si l'admission est programmée ainsi).

Ce temps d'éducation thérapeutique est indispensable, chaque équipe doit en définir les modalités selon les moyens disponibles. Afin d'impliquer davantage le patient dans ses soins, l'équipe soignante peut fournir au patient un cahier de bord journalier à remplir. Dans le cadre de la RAC, la mobilisation précoce dans laquelle le patient joue une part active, est essentielle. Le patient passe ainsi d'un « état passif en position horizontale » à un « état actif en position verticale ». En effet il a été démontré que la mobilisation active et précoce est non seulement un facteur majeur et indépendant de la réussite de tout programme de RAC mais qu'il réduit de manière significative l'incidence des complications respiratoires et thromboemboliques [10,12]. Toutefois, la mobilisation précoce nécessite l'application efficace des autres mesures de la réhabilitation. Un patient, acteur de ses soins, qui en a été bien informé avant sa chirurgie, des concepts et bénéfices de la RAC,

qui n'a ni douleur, ni nausée, ni tumeurs, ni complication grave et qui s'alimente... accepte volontiers de quitter le fond du lit.

2. Les soignants

La RAC est une approche multidisciplinaire [9]. Il suffit de parcourir les protocoles de soins pour se rendre compte de l'importance d'une collaboration entre les différents acteurs [9-11] : anesthésiste, chirurgien, nutritionniste, infirmière, aide soignante, kinésithérapeute, cadre administratif. L'équipe de soins se compose dans tous les cas d'un « trinôme leader » (chirurgien, anesthésiste, infirmière) et selon les cas, d'autres spécialistes ou corps de métier dont la participation est indispensable : nutritionniste, physiothérapeute, aide-soignant.

On aboutit ainsi à une convergence des pratiques de tous les intervenants. Toute l'équipe (médicale et paramédicale) doit s'approprier le programme de RAC qui devient ainsi un standard de soins impliquant tous les intervenants de l'établissement.

3. L'administration

Le rôle de l'administration est essentiel pour la réussite du programme de RAC. Il s'agit de mettre en œuvre la formation du personnel médical et paramédical dans le cadre d'un programme de Développement Professionnel Continu [9].

L'administration devra mettre en place des moyens humains et matériels pour permettre l'implémentation du programme de RAC. Cet investissement sera secondairement amorti par la réduction de la morbidité et de la durée de séjour (il s'agit d'un véritable retour sur investissement démontré dans toutes les études médico-économiques)[13].

Le rôle de l'administration est aussi de valider une charte de fonctionnement des équipes, participer à la fluidité de la mise en application du programme, répondre aux exigences de fonctionnement de l'équipe, notamment (au début du programme) par la désignation par exemple d'une infirmière dédiée ou à temps dédié, l'embauche d'aides-soignants.

Implémenter la RAC en Tunisie : C'est possible

Lever les freins

A chaque nouvelle expérience, des freins existent et ils peuvent être multiples.

Il est important de rappeler qu'il ne faut pas chercher à faire tout, tout de suite.

Il faut implémenter progressivement, intervention par intervention (ou groupes d'interventions) selon la motivation des différents praticiens [9].

Les freins peuvent être de trois ordres en rapport avec plusieurs facteurs :

- a. Facteurs liés au patient (ainsi qu'aux proches) : résistance au changement , craintes concernant toute innovation , croyance que le jeûne depuis la veille est important , peur de remanger avant la reprise du transit , peur de déambuler trop rapidement , peur de quitter l'établissement de soins trop tôt , crainte d'une approche purement économique (besoin de lit pour un autre patient, etc.).
- b. Facteurs liés aux équipes de santé : crainte d'une approche purement comptable, résistance au changement et les habitudes ancrées dans la pratique (freins classiques face à toute innovation) , défaut de connaissances des dernières évolutions scientifiques , absence de motivation , turnover rapide du personnel soignant (arrivée de soignants peu au fait de la RAC) , conviction que la RAC ne peut s'appliquer qu'à des patients sélectionnés , croyance que la RAC est inapplicable chez les patients âgés.
- c. Facteurs liés aux ressources : absence de documentation sur la RAC disponible et facilement accessible aux acteurs, manque de temps pour former et informer les équipes, temps nécessaire pour l'éducation thérapeutique du patient, temps

nécessaire pour remplir la base de données audit, facteurs organisationnels en rapport avec la prise en charge des patients après leur sortie précoce.

Pour lever ces freins, le GRACE propose dans son manuel d'implémentation de la RAC de:

- Désigner des leaders convaincus (le trinôme soignants) qui seront écoutés et pourront convaincre le reste de l'équipe en particulier les plus réticents.
- Développer l'esprit d'équipe, avoir rédigé et adopté un protocole pour chaque pathologie.
- Ne pas négliger l'information et la formation de tous les membres de l'équipe soignante
- Au quotidien, essayer de convaincre par l'exemple et montrer qu'en ayant appliqué le programme sur ses propres patients, moins de complications et une meilleure satisfaction des patients.
- Ne pas hésiter à programmer des réunions de l'équipe pour montrer les résultats de l'audit, et à faciliter l'accès à la documentation spécifique notamment disponible sur le site. (www.grace-asso.fr)

L'évaluation

L'évaluation des pratiques professionnelles au quotidien participe à l'amélioration de la qualité des soins. Tout audit comporte le choix de marqueur et leur évaluation de manière continue.

Quels critères ?

Il peut s'agir de critères principaux :

- Durée du séjour.
- Différence entre durée réelle et durée théorique.
- Morbidité globale.
- Degré d'implémentation (nombre d'éléments appliqués en pratique).

Ou de critères secondaires :

- Taux de patients bénéficiant du programme RAC comparativement à l'ensemble des patients admis pour la même indication chirurgicale.
- Qualité de vie des patients.
- Satisfaction des patients.
- Reprise d'une activité au moins équivalente à celle avant l'intervention.
- Reprise du travail s'il y a lieu.

Auto-évaluation

Le GRACE met à disposition de ses adhérents un logiciel gratuit en ligne regroupant une base de données mise à jour, et permettant de faire un audit montrant le taux d'implémentation, la durée du séjour post-opératoire. Il existe même une fonctionnalité qui permet de comparer les résultats des différents centres.

En attendant la création d'un outil similaire, toute équipe désirant implémenter un programme de RAC en Tunisie est invitée à publier ses résultats. Les études auront pour effet d'ancrer progressivement des habitudes (les interventions de la RAC) tout en évaluant leur efficacité.

Conclusion :

Moins de complications post-opératoires, un séjour hospitalier plus court, une meilleure satisfaction du patient : la RAC n'a plus de preuve à faire comme en témoignent le niveau de preuve des publications scientifiques.

Actuellement, en Tunisie, il est impératif de passer d'une application approximative et sommaire des interventions de la RAC à une implémentation progressive, structurée et consentement évaluée.

Références :

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 606-17.
2. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29(4):434-440.
3. Yin X, Zhao Y, Zhu X. Comparison of fast track protocol and standard care in patients undergoing elective open colorectal resection: a meta-analysis update. *Applied Nursing Research* 27 (2014) e20–e26
4. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, et al. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dis Colon Rectum.* 2013;56: 667–678
5. Liang Lv , Yong-fang S, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* (2012) 27:1549–1554
6. Li J , Kong XX , Zhou JJ, Song YM, Huang XF et al. Fast-track multidisciplinary treatment versus conventional treatment for colorectal cancer: a multicenter, open-label randomized controlled study. *BMC Cancer* (2019) 19:988
7. Wang G, Jiang ZW, Xu J, Gong JF, Bao Y et al. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: A randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011 February 7; 17(5): 671-676
8. Yang D, He W, Zhang S, Chen H , Zhang C et al. Fast-Track Surgery Improves Postoperative Clinical Recovery and Immunity After Elective Surgery for Colorectal Carcinoma: Randomized Controlled Clinical Trial. *World J Surg* (2012) 36:1874–1880
9. Slim K, Delaunay L, Joris J, Léonard D, Raspado O, Chambrier C et al. f, S. How to implement an enhanced recovery program? Proposals from the Francophone Group for enhanced recovery after surgery (GRACE). *Journal of Visceral Surgery* (2016)
10. Dudi-Venkata NN , Kroon HM, Bedrikovetski S , Moore JW, Sammour T. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *ANZ J Surg* (2019)
11. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 2015;261:1153–1159.
12. Ljungqvist O, Scott M, Kenneth C. Enhanced Recovery After Surgery A Review *JAMA Surgery* 2017(152) :295-98
13. Joliat GR , Ljungqvist O , Wasylak T , Peters O, Demartines N. Beyond surgery: clinical and economic impact of Enhanced Recovery After Surgery programs. *Health Services Research* (2018)18:1008

Abréviations :

*GRACE : Groupe francophone de réhabilitation améliorée après chirurgie

*ASER : American society for enhanced recovery

LES COMPLICATIONS POST OPÉRATOIRES PRÉCOCES DE LA CHIRURGIE COLIQUE POUR CANCER DU COLON

*Auteurs : Ben Dhaou A, Mabrouk A, Zahaf B, Aoueli M, Mahjoubi MF, Mokhtar A, Selmi M, Fertani Y, HamdiKbir G, Ben Safta Y, Daldoul S, Sayari S, Haouet K, Ben Moussa M
Service de chirurgie générale A21, hôpital Charles Nicolle, Tunis*

I. INTRODUCTION :

La chirurgie colique pour cancer du colon est associée à une morbidité et une mortalité élevées, reconnues dans la littérature qui dépendant de plusieurs facteurs (son étiologie, le terrain, le caractère urgent de l'intervention, la complexité et la septicité de l'acte). Le taux de mortalité rapportée dans différentes séries récentes est compris entre 1 et 16,4 % (1-4), alors que celui de la morbidité post opératoire atteint les 35 % (1,2,5). Le taux de reprise opératoire pour ce type de chirurgie atteint 2 à 5,8 % selon les séries (6).

Comme toute chirurgie, la résection colique pour cancer du colon peut avoir des complications précoces spécifiques et non spécifiques. Les complications précoces sont celles qui surviennent dans les 30 premiers jours postopératoires. Il s'agit de complications fréquentes en chirurgie colorectale avec une incidence aussi élevée que 30 % (1,2).

II. LES COMPLICATIONS SPÉCIFIQUES :

1. LE LÂCHAGE ANASTOMOTIQUE :

a) Définition et présentation clinique

Le lâchage anastomotique est la complication spécifique la plus grave en chirurgie digestive et dont la fréquence varie de 2,9 % à 15,3 % (7). Au moins un tiers de la mortalité après chirurgie colorectale est attribuée à des fuites anastomotiques (7).

En raison de la gravité des complications associées à un lâchage anastomotique, il est impératif d'identifier le problème et d'agir le plus tôt possible. Il y a eu un problème de définition du lâchage anastomotique (8) et selon plusieurs équipes ce dernier peut être classé en 3 catégories en se basant sur la présentation clinique et la prise en charge nécessaire : (9,10)

- **Grade A** : patient asymptomatique ou ayant des symptômes mineurs par exemple ceux présentant une petite collection liquidienne (<3 cm) adjacente à l'anastomose sur le scanner. Ce groupe peut répondre aux antibiotiques sans recours à une réintervention.
- **Grade B** : peuvent avoir des signes cliniques de fuite anastomotique comme une hyperleucocytose et de la fièvre, mais un état général conservé sans sepsis et sur le scanner abdominal, un abcès localisé drainable par voie percutanée.
- **Grade C** : Tableau de sepsis franc nécessite souvent une intervention chirurgicale avec un drainage chirurgical avec le plus souvent une stomie de diversion.

La présentation clinique classique d'une fuite anastomotique est celle d'une péritonite aiguë et comprend des douleurs abdominales, fièvre, tachycardie et hyperleucocytose. Cependant la présentation clinique peut aller d'une simple issue de pus à travers la plaie opératoire à la défaillance multiviscérale. En effet, les fuites mineures prennent plus de temps pour être diagnostiquées que les lâchages anastomotiques (11). Les fuites anastomotiques attribuées à des défauts techniques sont plus susceptibles de se manifester dans un délai de 48 heures (12). La majorité des fuites anastomotiques sont diagnostiquées entre le 7ème et le 12ème jour postopératoire (13). Jusqu'à 12 % sont diagnostiqués 3 semaines après l'opération (13-15).

La reconnaissance rapide du lâchage anastomotique peut être difficile en raison de la non spécificité des signes cliniques notamment les douleurs abdominales et la tachycardie. Certains marqueurs biochimiques ont montré des résultats prometteurs dans la détection précoce. La C-réactive protéine (CRP) a une valeur prédictive négative de 89-97 %. Warschkow et al. (16) ont retenu un taux de CRP <135 comme critères de rejet. Dans l'étude PREDICS, la procalcitonine combinée à la CRP étaient hautement prédictives d'une fuite anastomotique au 5ème jour postopératoire (17).

En général, le taux de fuite d'anastomoses intrapéritonéales est significativement plus faible que pour les anastomoses extra péritonéales.

b) Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque de fuite anastomotique en utilisant l'analyse univariée étaient le sexe masculin (OR=3,5), les antécédents de chirurgie abdominale (OR=2,4), la maladie de Crohn (OR=3,3), le cancer du rectum localisé à 12 cm ou moins de la marge anale (OR=5,4) et la durée opératoire prolongée (> 120 min). Le sexe masculin, les antécédents de chirurgie abdominale et la présence d'un cancer étaient retenus comme facteur de risque en analyse multivariée (18).

Une autre analyse multivariée a montré que le score ASA III à V et l'intervention en urgence ont été des facteurs indépendants associés à une fuite anastomotique. Le risque de fuite anastomotique a été de 8,1% si les deux facteurs étaient présents (19).

Les données disponibles comparant les taux de lâchage anastomotique en laparoscopie versus chirurgie classique n'ont montré aucune différence quel que soit le niveau de l'anastomose (20).

c) Explorations radiologiques :

Le lavement aux hydrosolubles et le scanner abdominal sont largement utilisés pour le diagnostic du lâchage anastomotique. Bien que la spécificité de la TDM est très élevée (>84%) sa sensibilité est seulement de 68-71% (21,22). L'extravasation du produit de contraste est le signe le plus sensible et spécifique, mais il n'est pas toujours présent (21). Les signes les plus couramment trouvés sont de l'air extradiigestif et des collections péri-anastomotiques.

Le pneumopéritoine postopératoire est très couramment trouvé dans la période postopératoire (3^{ème} – 6^{ème} jour) même en l'absence de complications (23). En outre, la fuite de liquide digestif peut être difficile à diagnostiquer sur le scanner dans les 3-4 premiers jours après la chirurgie.

Fait intéressant, dans deux études récentes les fuites anastomotiques sont le plus souvent diagnostiquées trop tard dans la période postopératoire et plus souvent après la sortie de l'hôpital, au 12^{ème} jour postopératoire (24,25).

d) Traitement des fuites anastomotiques

Les fuites anastomotiques peuvent être divisées en celles qui sont cliniquement significatives et celles qui ne le sont pas.

Les fuites minimales à l'origine de la formation d'abcès intrapéritonéaux après chirurgie colique sont candidates à un drainage percutané guidé par tomodensitométrie pour les patients sans sepsis grave et qui sont hémodynamiquement stables, avec un taux de réussite allant jusqu'à 80% (18).

Alors que pour les fuites anastomotiques importantes dans la cavité abdominale l'indication de la chirurgie s'impose. Malgré les bons résultats de la thérapie conservatrice (y compris les

antibiotiques), l'indication d'une réparation chirurgicale des fuites anastomotiques doit être faite le plus tôt possible. Le lavage coelioscopique après une opération laparoscopique est réalisable et sûr et a moins de complications postopératoires qu'une réintervention par laparotomie.

Quelle que soit l'approche, la clé pour éviter la défaillance multiviscérale et le décès dû à la fuite anastomotique réside dans la capacité à intervenir dès le début de la symptomatologie afin d'éviter le développement d'un choc septique. Cela exige un indice de suspicion élevé et une approche agressive envers ces fuites anastomotiques. La prise en charge dépendra de la présentation clinique et la gravité des symptômes.

- **Les antibiotiques :**

Les abcès en général de moins de 3 cm peuvent être gérés avec des antibiotiques seulement lorsque le patient est cliniquement stable (29,30). Les antibiotiques devraient couvrir les bactéries gram négatif et anaérobies. Les choix disponibles sont : une β -lactam/ β -lactamases inhibitrice (pipéracilline-tazobactam) ou la combinaison de cefazolin et métronidazole.

Générallement, les patients ont été traités pendant 7 à 10 jours par une antibiothérapie active contre les anaérobies et les BGN. Toutefois, il est impératif de noter que des mesures de contrôle de la source même de l'infection est primordial, et il devrait y avoir un contrôle radiologique afin de s'assurer que l'inflammation s'est résolu. Si la collection persiste ou s'aggrave, d'autres options thérapeutiques doivent être considérées, en occurrence le drainage percutané voire même la chirurgie.

- **Drainage :**

Pour les abcès de plus de 3 cm de taille le drainage percutané est une option thérapeutique valable avec un taux de succès de 81%. Il est important que la collection soit drainée en totalité car la persistance d'une partie de la collection est un facteur d'échec du drainage (31). Le pus est mieux drainable par voie percutanée que le liquide digestif, toutefois le liquide digestif drainé peut donner une fistule entérocutanée bien dirigée.

- **Chirurgie :**

La gestion chirurgicale de la fuite anastomotique peut être très difficile en raison de la contamination importante, et les phénomènes inflammatoires prononcés. L'intervention classique était de réséquer l'anastomose et la mise à la peau du tube digestif en stomie ou la résection de l'anastomose avec une stomie à la Hartmann (32). Bien que certainement efficace contre la fuite, la dissection autour de l'anastomose peut être difficile avec un risque de blessure des structures environnantes. En outre, le rétablissement de la continuité digestive dans ces conditions exige une intervention lourde, et souvent ces stomies sont définitives (33).

Alors que la résection de l'anastomose peut paraître souhaitable, elle n'est pas toujours possible et dans certaines circonstances peut être nocive. Dans certains cas, le drainage peut-être plus souhaitable (chirurgicalement ou par voie percutanée) ainsi que la stomie de proche amont (34). Cette technique est sans danger et possède un taux non négligeable de conservations de l'anastomose si la déhiscence est minime, et la stomie pourra souvent être fermée ultérieurement par voie élective (35). Si la première intervention a été effectuée par laparoscopie, la diversion et le drainage peuvent être également réalisés par voie laparoscopique (35).

Selon plusieurs auteurs, l'intervention la plus efficace à la disposition des chirurgiens pour diminuer le risque de lâchage reste l'utilisation d'une stomie de protection pour détourner le flux de matières fécales de l'anastomose nouvellement créée (36-38).

- **Les techniques endoscopiques**

Par analogie au succès du traitement des fistules œsophagiennes, l'utilisation de stents couverts pour le traitement des fuites colorectales a été décrite dans plusieurs petites séries (39-41).

Il existe différents types d'endoprothèses, soit métalliques soit plastique. Ils peuvent être couverts ou nus. La migration de l'endoprothèse reste un souci. Certains ont décrit l'utilisation de l'endoclips pour sécuriser l'endoprothèse en place, mais qui n'a pas révélé particulièrement d'efficacité.

Une fois déployées, les endoprothèses sont généralement laissées en place jusqu'à 60 jours et ensuite retirées une fois l'anastomose guérit. Les stents partiellement couverts semblent avoir moins de migration que celles entièrement couverts. Cette technique n'est pas encore largement adoptée. Bien que les données soient limitées à de petites séries de cas, cette technique semble préférable pour les petites déhiscences avec un abcès de moins de 1,5 cm de taille et en l'absence d'une collection pelvienne (42-46).

2. SAIGNEMENT :

Le saignement après une anastomose gastro-intestinale est généralement minime et limité. Dans la phase postopératoire initialement une tachycardie et une pression artérielle basse doivent être guettés et interprétés par le chirurgien. Le taux d'hémoglobine et de l'hématocrite mesurés en post opératoire peuvent aider à déterminer une perte sanguine. Un vaisseau perforant ou un mésentère piégé peut entraîner un saignement important et nécessiter une réintervention.

Lors de la confection d'une anastomose latéro-latérale mécanique, la ligne des agrafes doit être inspectée pour détecter un saignement pulsatile qui doit être contrôlé sur le champ par une suture. Heureusement, les saignements postopératoires cliniquement significatifs restent une entité rare.

Le traitement

Dans la plupart des cas, le patient est hémodynamiquement stable et aucune intervention n'est requise. Le taux du recours à une transfusion est normalement inférieur à 5% (47). Dans l'étude de Martinez-Serrano et al (48), des saignements observés chez 6 des 7 patients se sont résolus avec un traitement conservateur, dont l'endoscopie. Seulement 1 patient avait nécessité traitement chirurgical. Cirocco et Golub (147) ont rapporté l'électrocoagulation endoscopique comme technique conservatrice ayant réussi chez 14 des 17 patients ayant présenté un saignement (82%).

Ils ont conclu que l'endo électrocoagulation peut être utilisée efficacement et en toute sécurité sur une anastomose nouvellement créée pour contrôler l'hémorragie anastomotique. D'autres techniques endoscopiques incluent l'utilisation de l'injection sous-muqueuse de 10 mL de solution saline à l'adrénaline dans le point du saignement, avec de bons résultats (149). L'utilisation de l'hémostase endoscopique a été bien décrite dans la partie haute de l'appareil digestif; cependant, son application dans les saignements anastomotiques postopératoires reste insuffisante (49,50).

Enfin, bien que rarement nécessaire, l'exploration chirurgicale et le contrôle hémostatique par suture reste indiquée en cas d'hémorragie persistante (51). Le saignement est un événement rare après une anastomose digestive, et des techniques endoscopiques ont largement remplacé le besoin d'une laparotomie ou d'autres interventions chirurgicales.

3. COMPLICATIONS DE LA STOMIE :

La fréquence des complications précoces varie dans la littérature sur plusieurs études rétrospectives de 10 à 36% (52-54). Leur gravité est due à la nécessité de réintervention avec un taux de mortalité postopératoire élevé. Ces complications sont :

a) Les occlusions :

Elle peut siéger sur le grêle ou le côlon et relève des mécanismes divers :

- Incarcération d'une anse grêle à travers la brèche péritonéale entre l'intestin amené directement en stomie et la paroi abdominale latérale,
- Incarcération d'une anse intestinale à travers l'orifice musculo aponévrotique trop large
- Torsion axiale de l'anse extériorisée
- Obstacle au niveau de la traversée pariétale : orifice trop étroit, trajet en chicane du côlon, compression des jambages d'une colostomie latérale par la baguette.
- Erreur de montage chirurgical par agrafage du segment colique d'amont en lieu et place de la fermeture du segment d'aval dans le cas d'une colostomie latérale terminalisée.

b) Dérivation incomplète :

Elle se rencontre dans les stomies latérales sans baguette ou dans celles sur baguette, mais avec une perte précoce de la baguette sans qu'il soit possible de la repositionner. De ce fait, il n'y a plus d'éperon suffisant pour assurer une dérivation totale des matières, rendant cette colostomie inopératoire.

c) Hématomes et hémorragies :

La fréquence de cette complication se situe autour de 2% dans les séries rapportées (53). Le diagnostic est facile si l'hémorragie provient de la muqueuse ou de la suture entérocutanée, surtout si la colostomie a été d'emblée appareillée avec une poche transparente. Ailleurs il peut s'agir d'une lésion des vaisseaux épigastriques au niveau de la traversée musculo aponévrotique avec survenue d'un hématome pariétal qui peut entraîner une ischémie de la stomie par compression. Une plaie au niveau d'un vaisseau du méso peut compromettre la vitalité de la stomie et/ou provoquer un saignement intrapéritonéal pouvant nécessiter une réintervention.

d) Oedème et nécrose :

Cette complication fréquente (1 à 14% des patients) est la principale cause de mortalité en rapport avec la confection d'une stomie (54-56). Elle peut être due à :

- Une squelettisation trop poussée de l'intestin avec dévascularisation de l'extrémité distale.
- Une ischémie secondaire par traction excessive sur un méso court ou par strangulation au niveau de l'orifice pariétal trop étroit.
- Une striction ou torsion du méso au niveau de l'orifice pariétal.

e) Rétraction stomiale :

Incident grave (2-3% des cas) en rapport avec l'extériorisation d'une anse sous traction (52,53). Différents facteurs favorisent cet incident :

- méso court, épais ou rétracté (comme on peut les voir au cours des sigmoïdites).
- obésité avec une paroi épaisse.
- iléus postopératoire, source de distension abdominale.
- suppurations péristomiales.

f) Des Suppurations péristomiales :

Ce sont les plus fréquentes des complications précoces, leur incidence varie entre 10 et 25 % (54). Elles sont le plus souvent liées à une inoculation pariétale lors de la confection de la stomie ou à l'infection de l'hématome péristomial.

g) Éviscération stomiale :

Elles représentent 1-2% des complications précoces, favorisées par un orifice pariétal trop large. L'éviscération colique peut être en rapport avec une anse extériorisée trop longue.

III. LES COMPLICATIONS NON SPÉCIFIQUES :

Bien que la cause majeure de morbidité chez les patients en chirurgie colorectale soit directement liée à la résection intestinale (infection, iléus...), ces patients sont également sujets comme tous les patients opérés à d'autres complications postopératoires.

Jusqu'à 11% des patients souffrent de complications cardiorespiratoires, 5% ont une hémorragie post-opératoire, des complications urinaires se voient dans 8% et une thrombose veineuse survient environ 1% du temps. Les bronchopneumopathies restent les complications médicales post opératoires les plus importantes selon les séries.

1. LA GESTION DE LA DOULEUR

- Manque de contrôle de la douleur peut entraîner des complications liées au décubitus prolongé, tels que l'atélectasie et la thrombose. Toutefois l'abus des analgésiques peut donner une dépression respiratoire, la constipation et aboutir à l'occlusion intestinale (57).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (et les anti COX2) peuvent être utilisés en pré opératoire et continués au cours de la période post opératoire.
- La Gabapentine utilisée améliore l'analgésie, mais peut engendrer la dépression respiratoire.
- L'injection d'anesthésique locaux sur le site des incisions est utile. La perfusion de lidocaïne peropératoire a montré son efficacité pour réduire les exigences en matière de morphiniques en postopératoire. Cela a été démontré aussi bien pour la voie laparoscopique que classique de la colectomie (14). Toutefois, il n'est pas clair ce que la durée optimale du traitement antalgique devrait être (16).
- Le contrôle de la douleur postopératoire est essentiel pour optimiser les résultats pour les patients.

2. L'INFECTION

L'infection est une complication fréquente de la chirurgie colorectale. Alors que Dean rapporte un taux d'infection autour de 1%, d'autres séries ont rapporté des taux réguliers avoisinant les 10%. L'amélioration des résultats pour les patients en chirurgie colique exige *que le taux des infections post-opératoires soit au minimum.*

Pendlimarl et coll. ont noté que le taux d'infection en chirurgie colorectale était de 8,9% pour la chirurgie des tumeurs du côlon bénigne à 17% pour la chirurgie du cancer colorectal. Les opérations impliquant des résections d'organes supplémentaires augmentent l'incidence des infections.

Les patients nous apportent non seulement leurs problèmes colorectaux, mais aussi d'autres problèmes de santé. Souvent ceux-ci ne peuvent pas être modifiés. Dans le cas de la chirurgie d'urgence, peu de choses peuvent être modifiées. Alors qu'à froid, les patients peuvent être préparés pour l'intervention. Trois domaines méritent une attention particulière : la maîtrise de la glycémie, les infections à distance et le sevrage du tabac.

L'apport de la préparation colique mécanique et des antibiotiques oraux a été démontré au cours des 40 dernières années. Cela a permis de réduire les complications infectieuses de 43% à seulement 9%. Les soins peropératoires sont primordiaux pour réduire les infections postopératoires. En chirurgie colorectale, un soin particulier est nécessaire pour éviter les fuites de contenu intestinal dans le champ opératoire.

Les drains d'aspiration sont souvent utilisés dans la chirurgie abdominale et ce afin de prévenir et de contrôler l'infection. Leur utilisation est appropriée lors de la vidange d'un abcès mais ne sont pas efficace pour évacuer un épanchement libre dans la cavité péritonéale, ou pour protéger une anastomose. Laisser un drain dans le pelvis à la suite de la dissection pour évacuer le sang accumulé est raisonnable, auquel cas le drain doit être retiré lorsqu'il ne ramène plus.

Une stomie de proche amont est couramment utilisée en la chirurgie colorectale pour protéger une anastomose distale afin d'empêcher l'infection ou d'en atténuer les conséquences dans le cas où se produirait une fuite anastomotique. L'iléostomie de protection est la plus couramment utilisée. Les opérations portant sur la confection et la fermeture de stomies apportent elles mêmes un risque accru d'infection du site opératoire.

Les suppurations pariétales sont communes et sont habituellement traitées par l'ouverture de tout ou d'une partie de la plaie et des soins locaux.

3. UN ILÉUS

Bien que les définitions de l'iléus et l'occlusion intestinale varient beaucoup dans la littérature, ces troubles sont reconnus comme une source importante de morbidités. L'iléus postopératoire se produit lorsqu'il y a un trouble du péristaltisme intestinal pour une certaine durée. Le patient présente une distension abdominale et une intolérance aux aliments par voie orale, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Le rétablissement du transit intestinal est souvent un facteur prolongeant la durée d'hospitalisation. L'iléus se voit dans 32-39 % des cas après chirurgie colorectale.

Les définitions varient en fonction des signes et symptômes (qui incluent distension abdominale, l'absence de bruits intestinaux, nausées, vomissements, arrêt des gaz et/ou des selles) et la durée de l'iléus après la chirurgie (24 heures à 5 jours). L'iléus postopératoire a longtemps été considéré comme une conséquence inévitable de la chirurgie digestive. Elle prolonge le séjour à l'hôpital, accroît la morbidité, et ajoute des frais de traitement. La physiopathologie de l'iléus postopératoire est multifactorielle. Le temps opératoire et la perte de sang sont des facteurs de risque indépendants de l'iléus postopératoire (60).

Les facteurs de risque sont identifiés de façon uniforme dans l'ensemble des études mais probablement plus l'âge, le sexe masculin, la malnutrition, l'augmentation de l'indice de masse corporelle, la consommation d'opiacés, et l'augmentation de la perte de sang ou besoin de transfusion sanguine (61,62). La prévention devrait se concentrer sur l'optimisation des facteurs de risque modifiables lorsque le risque d'une intervention chirurgicale à froid se présente.

Une variété d'options de traitement a été signalée. Cependant, il est difficile de comparer ces études à cause de différents protocoles d'anesthésie utilisés et les comorbidités qui diffèrent significativement d'un patient à l'autre. L'iléus postopératoire paralytique est habituellement traité avec une combinaison de différentes approches. Il s'agit notamment de la limitation de l'utilisation des stupéfiants en les substituant par d'autres médicaments comme les AINS et le recours à une anesthésie péridurale avec anesthésie locale pariétale.

L'utilisation sélective de la décompression gastrique et la correction des déséquilibres électrolytiques sont également des facteurs importants à considérer.

L'Iléus, peut être influencée par l'ampleur du choc opératoire : ainsi, la prévention passe par l'utilisation peropératoire de la chirurgie mini-invasive lorsque possible, et la manipulation prudente des tissus pour minimiser le stress chirurgical. La normothermie peut également aider. Limiter les liquides IV en préopératoire peut le minimiser en réduisant l'œdème et la lymphorrhée(62).

Quand les symptômes persistent pendant plus de 7 jours, un abcès ou une collection intrapéritonéale doivent être suspectés et sont souvent des causes identifiables d'iléus. D'autres étiologies comme les brides précoces ou le volvulus peuvent être incriminées.

4. COMPLICATIONS PULMONAIRES POST-OPÉRATOIRES

Dans la plupart des séries, les complications médicales non spécifiques les plus fréquentes sont les bronchopneumopathies (59). Elles sont liées au syndrome de Mendelson, à l'hyperpression secondaire à l'occlusion, aux vomissements, au décubitus et au sondage gastrique.

Les complications pulmonaires postopératoires surviennent chez environ un cinquième des patients subissant une chirurgie colorectale (63). Les facteurs de risque comprennent l'ASA supérieur ou égal à 2, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le poids, et l'apnée du sommeil.

Des complications pulmonaires liées à la BPCO peuvent être améliorées par l'antibiothérapie préopératoire pour traiter une infection chez certains patients (63).

Le tabagisme augmente considérablement le risque d'infection broncho-pulmonaire.

La réduction du temps opératoire diminue l'incidence de survenue des complications broncho-pulmonaires en diminuant le temps du blocage neuromusculaire dû à l'anesthésie.

La chirurgie laparoscopique est accompagnée d'une diminution de l'incidence des complications pulmonaires par rapport à la chirurgie ouverte (63,64).

L'ablation précoce des sondes nasogastrique, la position semi assise en période post opératoire et le 1er lever précoce réduisent le risque de cette complication.

5. LES COMPLICATIONS URINAIRES

L'infection urinaire due à la sonde vésicale est évitable. La présence de la sonde pour plus de 48 heures est considérée un facteur de risque d'infection urinaire, c'est pour cela que l'ablation précoce des sondes vésicales prévient la survenue de cette complication.

Le retrait précoce de la sonde vésicale est un facteur de risque de rétention urinaire postopératoire. Elle se voit dans 2 % des cas, cependant, cela augmente à 24%, et dans certains rapports jusqu'à 41%, lorsqu'il s'agit d'une chirurgie pelvienne ou rectale (65,66). D'autres facteurs de risque incluent l'âge avancé, le sexe masculin, les maladies respiratoires, les cancers du bas rectum, d'autres procédures pelviennes, l'augmentation du temps opératoire et une mauvaise gestion de la douleur (65). L'un des buts des chirurgiens devraient être de réduire le risque de rétention urinaire, ce qui empêchera le sondage vésical répété et prolongé (65,66).

LES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES :

La mort subite par embolie pulmonaire postopératoire est un événement spectaculaire et mémorable. La triade de Virchow définit comme des événements thrombotiques associés à la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et des lésions endothéliales. L'incidence des thromboses veineuses en chirurgie colorectale est de 1,2%. L'embolie pulmonaire survient chez 0,2% des patients (67).

Nous devrions reconnaître que nous sommes confrontés à des patients à haut risque de thrombose veineuse profonde. Nous pouvons réduire l'incidence des thromboses veineuses par thromboprophylaxie par l'héparine ou héparine de bas poids moléculaire. Tous les patients ayant subi la chirurgie colorectale devraient avoir des bas de contention. Il y a eu un débat concernant le moment de la première dose d'héparine, avec une inquiétude soulevée au sujet des risques croissants de saignement peropératoire si cette première dose a été administrée avant l'intervention. De récentes données appuient la poursuite de l'utilisation de l'héparine (ou HBPM) pendant 1 mois après la sortie de l'hôpital chez les patients atteints de cancer ou de maladies inflammatoires de l'intestin (68).

Le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde est difficile, car les symptômes peuvent être minimes. L'œdème du membre inférieur et la douleur au niveau du mollet (signe de Homans) sont des signes de thrombose veineuse profonde. L'embolie pulmonaire doit être suspectée chez les patients atteints de troubles respiratoires, d'hypoxie, d'hypotension, ou de tachycardie. Lorsque l'embolie pulmonaire est suspectée un angioscanner thoracique doit être réalisé en urgence.

Le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire repose sur l'anticoagulation. La durée du traitement dépend des autres comorbidités du patient et dure en général 6 mois.

D'autres complications peuvent être observées telles que l'hypokaliémie et l'insuffisance rénale dont la cause est organique en rapport avec le choc septique ou fonctionnelle due à l'hypovolémie.

IV. CONCLUSION :

Les complications postopératoires chirurgicales les plus fréquentes après une résection colique sont l'infection du site opératoire, le lâchage anastomotique, les abcès intra-abdominaux, l'iléus et les saignements. Ces complications ont des différentes répercussions sur les suites opératoires et doivent donc être diagnostiquées et traitées précocement.

RÉFÉRENCE :

- 1 Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K; Association Française de Chirurgie. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005; 140(3):278–283, discussion 284
- 2 Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43(1):83–91
- 3 Tevis SE, Carchman EH, Foley EF, Harms BA, Heise CP, Kennedy GD. Postoperative ileus—more than just prolonged length of stay? *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1684–1690
- 4 Henneman D, van Leersum NJ, Ten Berge M, et al. Failure-to-rescue after colorectal cancer surgery and the association with three structural hospital factors. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11): 3370–3376
- 5 de Silva S, Ma C, Proulx MC, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(11):972–980
- 6 Ho VP, Stein SL, Trencheva K, et al. Differing risk factors for incisional and organ/space surgical site infections following abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54(7): 818–825
- 7 Chambers WM, Mortensen NJ: Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004, 18:865–880
- 8 Bruce J et al. *Br J Surg* 2001;88(9):1157–68.
- 9 Chadi SA et al. *J Gastrointest Surg* 2016;20(12): 2035–51.
- 10 Pool AL, Taylor EW. *Ann R Coll Surg Engl*. 1991;73(6): 385–8.
- 11 Paliogiannis P et al. *Ann Rai Chir* 2012;8391:25–8.
- 12 Baker RS et al. *Obes Surg* 2004;14(10):1290–8.
- 13 Hyman N et al. *Ann Surg* 2007;245(2):254–8.
- 14 Matthiessen P et al. *Ann Surg* 2007;246(2):207–14.
- 15 Mocks AN et al. *Colorectal Dis* 2013;15(5):e271–5.

- 16 Warschkow R et al. *Ann Surg* 2012;256(2):245-50.
- 17 Giaccaglia Vet al. *Ann Surg* 2016;263(5):97-72.
- 18 Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE: Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006, 76:579-585.
- 19 Choi HK, Law WL, Ho JW: Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006, 49:1719-1725.
- 20 Breukink S, Pierie J, Wiggers T: Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD005200.
- 21 Kuvshinov P et al. *EurRadiol* 2015;25(14):3543-51.
- 22 Kornmann VN et al. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(4): 437-45.
- 23 Chapman BC et al. *J Surg Res* 2015;197(1):107-11.
- 24 Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA: Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007, 245:254-258.
- 25 Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, Sardella WV, Vignati PV, Cohen JL: Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum* 2007, 50:197-203.
- 26 Lim M, Akhtar S, Sasapu K, Harris K, Burke D, Sagar P, Finan P: Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum* 2006, 49:1611-1619.
- 27 Longo WE, Milsom JW, Lavery IC, Church JC, Oakley JR, Fazio VW: Pelvic abscess after colon and rectal surgery—what is optimal management? *Dis Colon Rectum* 1993, 36:936-941.
- 28 Schechter S, Eisenstat TE, Oliver GC, Rubin RJ, Salvati EP: Computerized tomographic scan-guided drainage of intra-abdominal abscesses. Preoperative and postoperative modalities in colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:984-988.
- 29 Elegili F et al. *Dis Colon Rectum* 2014;57(3):331-6.
- 30 Siewert B et al. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3): 680-6.
- 31 Khurram Baig M et al. *Tech Coloproctol* 2002;6(3): 159-64.
- 32 Alves A et al. *J Am Coll Surg* 1999;189(6):554-9.
- 33 Parc Y et al. *Dis Colon Rectum* 2000;43(5):579-87; discussion 587-9.
- 34 Parr MJ, Alabdi T. *Injury* 2004;35(7):713-22.
- 35 Longo JE et al. *Contin Educ Nurs* 2011;42(1):27-35.
- 36 Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92(2):211-6.
- 37 Boccola MA, Lin J, Rozen WM, et al. Reducing anastomotic leakage in oncologic colorectal surgery: an evidence-based review. *Anticancer Res* 2010; 30(2):601-7.
- 38 Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2):207-14.
- 39 Abbas MA. *JSLS* 2009;13(3):420-4.
- 40 Lamazza A et al. *Endoscopy* 2013;45(6):493-5.
- 41 Lamazza A et al. *Am J Surg* 2014;208(3):465-9.
- 42 Mennigen R et al. *World J Gastroenterol* 2014;20(24): 7767-76.
- 43 Mizrahi I et al. *J Gastrointest Surg* 2016;20(12): 1942-9.
- 44 Sulz MC et al. *World J Gastroenterol* 2014;20(43): 16287-92.
- 45 Weiland T et al. *Surg Endosc* 2013;27(7):2258-74.
- 46 Brunner W et al. *Surg Endosc* 2015;29(12):3803-5.
- 47 Cirocco WC, Golub RW. Endoscopic treatment of postoperative hemorrhage from a stapled colorectal anastomosis. *Am Surg* 1995;61(5):460-3.
- 48 Martinez-Serrano MA, Pares D, Pera M, et al. Management of lower gastrointestinal bleeding after colorectal resection and stapled anastomosis. *Tech Coloproctol* 2009;13(1):49-53.
- 49 Baron TH, Norton ID, Herman L. Endoscopic hemoclip placement for postsphincterotomy bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000;52(5):662.
- 50 Prakash C, Chokshi H, Walden DT, et al. Endoscopic hemostasis in acute diverticular bleeding. *Endoscopy* 1999;31(6):460-3.
- 51 Linn TY, Moran BJ, Cecil TD. Staple line haemorrhage following laparoscopic left-sided colorectal resections may be more common when the inferior mesenteric artery is preserved. *Tech Coloproctol* 2008;12(4):289-93.

- 52 Tevis SE, Carchman EH, Foley EF, Harms BA, Heise CP, Kennedy GD. Postoperative ileus—more than just prolonged length of stay? *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1684–1690
- 53 Abrams BL, Alsifaki FH, Waterman NG. Colostomy: a new look at morbidity and mortality. *Am Surg* 1979 ; 45: 462-464.
- 54 Andivot T, Bail JP, Chio F, Juglard G, Topart P, Lozac'h P et al. Les complications des colostomies. Suivi de 500 patients colostomisés. *Ann Chir* 1996 ; 50: 252-257.
- 55 Cubertafond P, Gainant A, Barbier J, Coste G. Colostomies : indications et complications À propos d'une analyse de 142 cas. *Chirurgie* 1985 ; 111: 331-341.
- 56 Stothert JC, Brubacher L, Simonowitz DA. Complications of emergency stoma formation *Arch Surg* 1982 ; 117: 307-309.
- 57 Barletta JF et al. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8): 916-23.
- 58 Herroeder Sat et al. *Ann Surg* 2007;246(2):192-200. Erratum in: *Ann Surg* 2009,249(4):701. Dijkgraaf, Omarcel G W [corrected to Dijkgraaf, Marcel G WI.
- 59 Khan ,15 et al. *J ainAnesth* 2016;28:95-104.
- 60 Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S, Gauderman J, Essani R, Gonzalez-Ruiz C, Kaiser AM, Beart RW Jr: Prolonged postoperative ileus definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg* 2008, 32:1495-1500.
- 61 Vather R, Bissett IP. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(10): 1385-91.
- 62 Vather R et al. *Surgery* 2015;157(4):764-73.
- 63 Sachdev G, Napolitano LM. *Surg Clin North Am* 2012;92(2):321-44, ix.
- 64 American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014;120(2): 268-86.
- 65 Kin C et al. *Dis Colon Rectum* 2013;56(6):738-46.
- 66 Changchien CR et al. *Dis Colon Rectum* 2007;50(10): 1688-96.
- 67 De Martino RR et al. *J Vase Sum* 2012;55(4):1035-1040.e4.
- 68 Coleman DM et al. *Curr Probl Surg* 2015;52(6): 233-59.

LES RECIDIVES LOCOREGIONALES DE L'ADENOCARCINOME DU COLON

APRES CHIRURGIE CURATIVE

Auteurs : Dhouioui K, Tourir W, Barka M, Chahed M, Elghali Ma, Hamila F, Youssef S, Sakhri J
Service de chirurgie générale et digestive CHU FarhatHached Sousse
Faculté de médecine de Sousse

Introduction :

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus répandu dans le monde (Près de 10% de tous les cancers)(1). Le cancer du côlon est devenu une pathologie fréquente en Tunisie. Son incidence est de 7 pour 100 000 habitants par an(2). Seules quelques études sur la récurrence locorégionale après chirurgie chez les patients atteints de cancer du côlon ont été publiées.

L'objectif de ce travail est de décrire les récurrences locorégionales de l'adénocarcinome du colon opéré et de déterminer les facteurs prédictifs.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée sur une période de 5 ans allant du janvier 2013 au décembre 2017 ayant inclus tous les patients opérés pour adénocarcinome du colon et ont été suivis jusqu'au septembre 2019 ou jusqu'à leurs décès. Les caractéristiques cliniques, les données biologiques, morphologiques ainsi que les données opératoires et les suites thérapeutiques ont été colligées. Des données de suivi ont été collectées concernant la récurrence de l'adénocarcinome du colon opéré. Ont été exclus de l'analyse les patients ayant eu une résection R1 ou R2.

Résultats :

Parmi 1460 patients opérés pour adénocarcinomes du colon, nous avons recensé 994 cas traités à des fins curatives avec des résections R0. Le taux de récurrence locorégionale (RLR) était de l'ordre de 6,2% (62 patients). Le délai moyen de récurrence était environ 14 mois.

Les principales caractéristiques des patients analysés en vue de leur influence sur la RLR sont résumées dans le tableau -I- ci-dessous, en comparant deux groupes : les cas qui ont récidivé par rapport à ceux qui n'ont pas récidivé. Ainsi, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes selon le sexe, la localisation tumorale et le fait d'être opéré en urgence.

L'âge inférieur à 65 ans est trouvé comme un facteur prédictif de récurrence locorégionale ($p=0,03$).

Tableau I: caractéristiques cliniques des patients et RLR

Caractéristiques des patients	En absence de RLR n(%)	En cas de RLR n(%)	P
Sexe : masculin féminin	530 (94,6%) 402 (92,6%)	30 (5,4%) 32 (7,4%)	0,19
Age : <65 ans >65 ans	503 (92,3%) 429 (95,5%)	42 (7,7%) 20 (4,5%)	0,03
Localisation tumorale : Caecum -colon droit- angle colique droit- transverse- angle colique gauche - colon gauche- sigmoïde -charnière			0,23 à 0,79

Circonstance :			
Opérés à froid	685 (94%)	44 (6%)	0,55
Opérés en urgence	236 (92,9%)	18 (7,1%)	
OIA	211 (93%)	16 (7%)	0,6
Perforation tumorale	53 (93%)	4 (7%)	0,77
péritonite	20 (95,2%)	1 (4,8%)	1

Il n'existait pas de différence significative entre la voie d'abord laparoscopique et la voie ouverte avec des fréquences de récurrence comparables (6,9% et 6,2% respectivement, $p=0,74$). La durée opératoire n'était pas un facteur déterminant de la RLR ($p=0,47$).

Les données anatomopathologiques ont été analysées et illustrées dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II: caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur et RLR

Caractéristiques anatomopathologiques	En absence de RLR n(%)	En cas de RLR n(%)	P
T : T4	169 (86,7%)	26 (13,3%)	0,001
T3 et T4	584 (91,7%)	53 (8,3%)	0,03
N : N0	370 (94,6%)	21 (5,4%)	0,01
N+	298 (89,8%)	34 (10,2%)	
Engainement périnerveux			
Oui	206 (87,3%)	30 (12,7%)	P<0,001
Non	649 (95,7%)	29 (4,3%)	
Emboles lymphatiques			
Oui	98 (92,5%)	8 (7,5%)	0,6
Non	675 (93,8%)	45 (6,2%)	
Emboles vasculaires			
Oui	199 (87,7%)	28 (12,3%)	P<0,001
Non	655 (95,5%)	31 (4,5%)	
Taille tumorale			
<3 cm	102 (94,4%)	6 (5,6%)	0,79
>3 cm	690 (93,8%)	46 (6,2%)	
Marge de sécurité			
<5cm	230 (94,7%)	13 (5,3%)	0,58
>5cm	455 (93,6%)	31 (6,4%)	

Il ressort que le caractère T3 ou T4, le caractère N+ et la présence d'engainement périnerveux ou d'emboles vasculaires constituent des facteurs prédictifs de RLR des adénocarcinomes du colon opérés à des fins curatives.

Le même nombre moyen de ganglions a été dénombré dans les 2 groupes des patients (environ 17 ganglions).

Pour ce qui est de suite de nos patients et leur prise en charge, 52% ont été repris pour résection et le tiers a été traité par chimiothérapie palliative.

Le taux de survie globale à 3 ans était de l'ordre de 70,2%. À 5 ans, ce taux est de l'ordre de 67,2%. Le taux de survie sans récurrence locorégionale était de 70 % et de 64,4% respectivement à 3 et 5 ans.

Discussion :

De nombreuses études ont montré un taux de récurrence locorégionale à 5 ans entre 6,4 et 17 % (3–5). La fréquence de récurrence dans notre série était proche de la limite inférieure de cette fourchette (6,2%). Une étude récente multicentrique (5) portant sur 446 cas de patients opérés pour cancer colique, avait objectivé 17% de récurrence dont la quasi-totalité (95%) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic.

Plusieurs études (3,4,6) ont montré que la récurrence du cancer du côlon survient plus fréquemment au cours des 2 premières années après la chirurgie.

Selon l'étude de Liska et al (7), le stade III de la tumeur, l'invasion tumorale et la sténose tumorale étaient des facteurs prédictifs indépendants de récurrence locorégionale. D'autres études ont conclu à ces mêmes constatations (3,4).

Une étude récente de Macari et al (8) a démontré que le risque de récurrence locorégionale du cancer du colon T4 augmente en cas d'invasion lympho-vasculaire, de perforation tumorale, de ganglions positifs et de marges positives.

Conformément aux précédents rapports de la littérature, nous avons constaté que le caractère T3, T4 et N+ ainsi que l'engainement périnerveux et les embolies vasculaires sont des facteurs prédictifs pour les récurrences locales.

Récemment, le traitement chirurgical du cancer du côlon a reçu une attention renouvelée. Certains centres ont suggéré qu'un type de résection plus radical et plus anatomique appelée excision mésocolique complète (EMC) peut conduire à des meilleurs résultats (9,10).

L'étude Mayanagi et al (11) a révélé que le jeune âge, pT4, atteinte des ganglions lymphatiques et lymphadénectomie D2 ont été associés à une récurrence péritonéale après une résection curative du cancer du côlon stade I et II. Cette dernière étude a montré que 200 lymphadénectomies D3 étaient nécessaires pour prévenir 1 cas de récurrence péritonéale à 5 ans.

Selon plusieurs études, la chimiothérapie adjuvante n'a pas démontré une amélioration significative des taux de récurrence locale (6–8). En outre, il existait une diminution non significative chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (7). Une étude récente (12) a constaté que la chimiothérapie était associée à un faible risque de récurrence à distance chez les patients stade III, et n'a eu aucun effet sur la récurrence locale. L'étude de Bido et al (6) n'a trouvé aucun effet bénéfique de la chimiothérapie sur récurrence locale ou éloignée chez les patients opérés en urgences.

Une étude Coréenne récente (13), incluant 1 912 patients a trouvé un même taux de survie spécifique et survie sans récurrence à 5 ans pour le stade I et II des cancers du colon droit et gauche. Pour les patients de stade III, le cancer du colon droit était un facteur prédictif indépendant de récurrence péritonéale (RR= 1,86; P = 0,031). En effet, la cause de l'apparition

plus fréquente des récidives péritonéales dans le cancer du colon droit n'est pas claire, mais on pense qu'elle est liée à la biologie tumorale. Les mutations de BRAF et l'instabilité des microsatellites (MSI) sont plus communs dans les cancers du colon droit(14). Une étude prospective américaine (15) a trouvé des taux plus élevés de récidives péritonéales (46% contre 24%, $P = 0,001$) chez les patients avec mutations BRAF. Kim et al (16) ont signalé des récidives péritonéales plus fréquentes dans les tumeurs à indice MSI élevé comparativement à MSI bas et MSS dans les stades I à III (40,0% contre 12,3%, $P = 0,003$). Cependant, dans l'étude de Elfrink et al(3), le colon transverse avait le taux de récurrence locorégionale le plus élevée sur 5 ans mais vu que l'effectif de ses patients était faible, dans l'analyse multivariée seulement les tumeurs du côté gauche avaient un risque significativement plus élevé de récurrence locorégionale. Une institution américaine unique n'a trouvé aucune association entre le site tumoral et le risque de récurrence locale(17). De même, on n'a pas trouvé dans notre étude aucune relation entre le siège tumoral et la RLR.

De nombreuses études signalent des taux de récurrence plus élevés chez les patients qui ont subi une chirurgie d'urgence pour un cancer du côlon: 19 à 45,2% en cas d'obstruction et 41,5 à 56,4% en cas de perforation(6). Une étude multicentrique récente (18) a constaté une association entre la déhiscence anastomotique et la RLR dans une série de 4919 patients. Contrairement à ces constatations, l'urgence chirurgicale n'a pas été retenue comme facteur prédictif de récurrence LR dans notre série.

Une étude cohorte(19) comparant l'incidence de récurrence du cancer entre les patients subissant une laparotomie ($n=567$) et ceux subissant une laparoscopie ($n=419$) avec ajustement de score à la comparabilité de schéma de récurrence et stratification de risque a démontré des taux de récurrences locorégionales comparables et démontre incidence plus élevée mais non significative de récurrence péritonéales en cas de voie laparoscopique par rapport à la voie ouverte. En effet, on a constaté des taux de récurrence LR comparables entre les deux voies d'abord. L'étude Shen M Yet al(20) a suggéré que le pneumopéritoine peut jouer un rôle important dans la dissémination péritonéale lorsqu'il y a des cellules tumorales libres dans la cavité intra-abdominale, et l'effet de l'utilisation du CO₂ pourrait être plus important que celui de l'hélium.

Une série prospective de 697 lavages du péritoine au sérum en fin d'intervention (21) a montré que la cytologie péritonéale positive était un facteur pronostique significatif de récurrence péritonéale ($P < 0,0001$). L'étude de Tsai et al(22) a démontré que le taux élevé d'ACE en postopératoire était un facteur de récurrence précoce ($P = 0,001$).

Conclusion :

Nos résultats ont clarifié les facteurs de risque de récurrence locorégionale chez patients atteints d'un adénocarcinome du côlon ayant subi une résection curative. Bien que les facteurs de traitement semblent avoir un impact limité sur la RLR, les caractéristiques de la maladie sous-jacente permettent la stratification des risques, et d'identifier ceux qui pourraient bénéficier d'une surveillance étroite.

Références:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-86.
2. Mestiri H. Les métastases hépatiques des cancers colorectaux. In: Mestiri H, dir. Association Tunisienne de Chirurgie. 19-21 Mai 2011; Tunis. Tunis: Rapport présenté au 32ème congrès national de l'association Tunisienne de chirurgie; 2011.p.1.
3. Elferink MAG, Visser O, Wiggers T, Otter R, Tollenaar RAEM, Langendijk JA, et al. Prognostic Factors for Locoregional Recurrences in Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. juill 2012;19(7):2203-11.
4. Sjövall A, Granath F, Cedermark B, Glimelius B, Holm T. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. févr 2007;14(2):432-40.
5. Duineveld LAM, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HCPM, et al. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med*. 1 mai 2016;14(3):215-20.
6. Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctology*. déc 2019;23(12):1141-61.
7. Liska D, Stocchi L, Karagkounis G, Elagili F, Dietz DW, Kalady MF, et al. Incidence, Patterns, and Predictors of Locoregional Recurrence in Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. avr 2017;24(4):1093-9.
8. Macari D, Kawak S, Raofi V, Wasvary H, Jaiyesimi I. Recurrence pattern and outcomes in T4 colon cancer: A single institution analysis. *J Surg Oncol [Internet]*. 14 nov 2019 [cité 1 janv 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.25766>
9. Kobayashi H, West NP, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, et al. Quality of surgery for stage III colon cancer: comparison between England, Germany, and Japan. *Ann Surg Oncol*. juin 2014;21 Suppl 3:S398-404.
10. Kessler H, Hohenberger W. Extended lymphadenectomy in colon cancer is crucial. *World J Surg*. août 2013;37(8):1789-98.
11. Mayanagi S, Kashiwabara K, Honda M, Oba K, Aoyama T, Kanda M, et al. Risk Factors for Peritoneal Recurrence in Stage II to III Colon Cancer: Dis Colon Rectum. *Dis Colon Rectum*. juill 2018;61(7):803-8.
12. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. sept 2006;93(9):1115-22.
13. Lee JM, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY, et al. Impact of tumor sidedness on survival and recurrence patterns in colon cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(6):296–304.
14. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2015;21(23):5294-304.
15. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 15 oct 2011;117(20):4623-32.
16. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim C, Kim JH, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer*. 28 2016;115(1):25-33.
17. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(8):1029–1034.
18. Goto S, Hasegawa S, Hida K, Uozumi R, Kanemitsu Y, Watanabe T, et al. Multicenter analysis of impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcomes after curative resection of colon cancer. *Surgery*. 2017;162(2):317-24.
19. Hasegawa H, Okabayashi K, Watanabe M, Ashrafian H, Harling L, Ishii Y, et al. What is the Effect of Laparoscopic Colectomy on Pattern of Colon Cancer Recurrence? A Propensity Score and Competing Risk Analysis Compared with Open Colectomy. *Ann Surg Oncol*. août 2014;21(8):2627-35.
20. Shen M-Y, Huang I-P, Chen W-S, Chang J-T, Lin J-K. Influence of pneumoperitoneum on tumor growth and pattern of intra-abdominal tumor spreading: in vivo study of a murine model. *Hepatogastroenterology*. juin 2008;55(84):947-51.

21. Noura S, Ohue M, Seki Y, Yano M, Ishikawa O, Kameyama M. Long-Term Prognostic Value of Conventional Peritoneal Lavage Cytology in Patients Undergoing Curative Colorectal Cancer Resection. *Dis Colon Rectum*. juill 2009;52(7):1312-20.
22. Tsai H-L, Chu K-S, Huang Y-H, Su Y-C, Wu J-Y, Kuo C-H, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I-III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol*. 15 déc 2009;100(8):736-43.

FACTEURS PRONOSTIQUES PREDICTIFS DE RECIDIVE APRES UNE RESECTION CURATIVE D'UN CANCER DU COLON

*Auteurs :Houyem Mansouri, Ines Ben Safta, InesZemni, SarrahSghaier,MolkaChemlali, Tarek Ben
Dhiab,Mohamed Ali Ayedi, Khaled Ben Rahal*

Service de chirurgie carcinologique, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie

INTRODUCTION :

Malgré la chirurgie radicale et le développement des thérapies adjuvantes telles que la chimiothérapie, 15-30% des patients développent une récurrence(1,2). Les guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (3)et de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)(4) pour les patients atteints de cancer du côlon (CC) recommandent une chimiothérapie adjuvante postopératoire pour les patients atteints de CC de stade III et ceux présentant une maladie de stade II à haut risque. Ces guidelines recommandent que les patients de stade I ainsi que ceux présentant un CC de stade II à faible risque soient traités par chirurgie seule(3,4). Cependant, la récurrence n'est observée que chez 50% des patients atteints de CC de stade III non traités par une chimiothérapie adjuvante(5)et 10 à 20% des patients atteints d'une maladie à un stade précoce (stades I et II)(1,6). Par conséquent, de meilleurs marqueurs pronostiques sont nécessaires pour prédire les résultats oncologiques afin d'améliorer la prise en charge de ces patients sachant que l'analyse des résultats oncologiques à long terme réalisée par les différentes équipes avait permis d'identifier plusieurs facteurs de risque cliniques, biologiques histologiques mais aussi génétiques et moléculaires de récurrence locale et à distance.

I- LES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES:

Plusieurs études ont montré que l'âge jeune et le sexe masculin étaient des facteurs pronostiques indépendants de survie et de récurrence (7,8).Cependant, selon d'autres auteurs, l'impact pronostique de l'âge et du sexe semble être non significatif lors du contrôle d'autres facteurs pronostiques connus(9–11). Dans l'étude de Radespiel-Tröger(12) incluant 641 patients opérés pour un adénocarcinome du colon, il n'existait pas de différence significative en termes de survie sans récurrence à 5 ans entre les patients âgés de moins de 65 ans ou plus (79% vs 79%, $p=0.77$) mais aussi entre les femmes et les hommes (77% vs 80%, $p=0.60$). L'impact pronostique du poids sur le risque de récurrence a été rarement analysé. Sinicropet al (13) a révélé l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le pronostic du cancer du côlon. En fait, les patients obèses de classe 2/3 ($IMC \geq 35,0 \text{ kg / m}^2$) avaient une survie globale significativement diminuée avec une augmentation du taux de récurrence du cancer. Par ailleurs, les hommes souffrant d'obésité de classe 2/3 avaient une réduction statistiquement significative de la survie sans maladie (HR = 1,16, 95% IC= 1,01, 1,33, $p = 0,0297$) par rapport aux patients de poids normal.

Par ailleurs, plusieurs études se sont intéressées aux particularités cliniques mais aussi topographiques de la tumeur primitive.En effet, la présence d'une occlusion révélatrice ou d'une perforation classe d'emblée la tumeur en risque très élevé de récurrence. D'après Burton et al, la survie à 3 ans des patients opérés en urgence est de 48,21% (IC à 95% : 25,22-67,94%) contre 78,72% (IC à 95% : 71,55-84,28%) chez les patients ayant eu une chirurgie programmée(14). Dans une étude plus récente sur 1426 patients opérés de CCR, en analyse univariée, une lésion occlusive ou perforée avait un impact statistiquement significatif sur la survie sans récurrence (15). En analyse multivariée, les patients ayant une lésion à la fois occlusive et perforée avaient une survie sans récurrence significativement moins bonne (HR=2,5) quelque

soit le stade de la tumeur, le grade histologique et la présence d'embolies vasculaires (15). Dans l'étude de Haller et al, chez des patients stade II et III, le caractère occlusif de la tumeur était de mauvais pronostic sur la survie sans progression (HR = 1,25 ; IC à 95% : 1,11-1,40 ; p = 0,0002) et sur la survie globale (HR = 1,27 ; IC à 95% = 1,12-1,43 ; p = 0,0001) (16). Dans certaines études, la valeur pronostique de l'occlusion n'est pas retrouvée (17). Dans l'étude de Cheynel et al, les patients opérés en urgence pour une perforation sur un CCR ont également un moins bon pronostic que les patients ayant eu une chirurgie programmée. De plus, il existe un risque accru de développer une récurrence locale ou une carcinose péritonéale (18). Par ailleurs, chez ces patients, la mortalité et la morbidité postopératoires sont plus importantes (19).

Les caractéristiques biologiques différentes des cancers du côlon droit et du côlon gauche pourraient expliquer, par le biais d'une carcinogénèse différente non seulement l'impact pronostique mais peut-être également l'impact prédictif de la localisation tumorale sur l'efficacité des biothérapies (anticorps antiEGFR et antiVEGF). En effet, la localisation colique droite du CCR représente 35 % des cas et est associée à un mauvais pronostic, qu'il s'agisse d'une maladie métastatique ou non. Les données du registre américain (SEER) ont en effet montré sur plus de 90 000 cancers coliques de stade III (2000-2012) une surmortalité pour les cancers du côlon droit par rapport au côlon gauche (HR : 1,35 [1,32-1,38]). Les tendances étaient similaires sur plus de 64000 CCR (2000-2012) de stade IV avec une survie significativement abaissée pour les cancers du côlon droit (HR : 1,32 [1,30-1,35]) (20). Les résultats d'une métaanalyse de 13 essais randomisés et d'une étude prospective confirment le caractère prédictif de la localisation tumorale. Parmi les 6 652 patients avec un CCR métastatique traités en 1re ligne, la Survie Globale (SG) et la Survie Sans Progression (SSP) était plus faible pour les cancers du côlon droit indépendamment du traitement reçu (21). Par ailleurs, l'effet prédictif d'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique de la localisation tumoral n'a jamais été mis en évidence. À l'inverse des données récentes issues d'essais de phase III suggèrent un effet prédictif de la localisation tumorale (droite vs gauche) sur l'efficacité des biothérapies antiEGFRs (cetuximab et panitumumab) et antiVEGF (bevacizumab). L'essai américain CALGB 80405(22) qui comparait une biCT de type folfox ou folfiri associée au cetuximab ou au bevacizumab n'a pas montré de différence de SG ni de SSP entre ces deux associations. L'analyse de sous-groupe a révélé un bénéfice en SG et SSP en faveur du bras cetuximab uniquement dans les cancers du côlon gauche. À l'inverse il existait un bénéfice en faveur du bevacizumab pour les cancers du côlon droit.

II- LES FACTEURS BIOLOGIQUES :

Il a été postulé que les marqueurs de l'inflammation systémique pouvaient fournir des informations utiles pour le pronostic. Divers marqueurs de la réponse inflammatoire systémique, y compris les cytokines, la protéine C-réactive (CRP), le score pronostique de Glasgow, le score pronostique de Glasgow modifié, le rapport neutrophile sur lymphocyte (NLR) et le rapport plaquette / lymphocyte avaient un rôle pronostique prouvé dans diverses tumeurs solides communes telles que cancer gastrique, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire, cholangiocarcinome intra hépatique, carcinome hépatocellulaire, cancer du pancréas, cancer du nasopharynx et mélanome malin mais aussi les cancers colorectaux (23). Même si l'hypoalbuminémie est actuellement connue comme étant un facteur de risque de lâchage anastomotiques et de suppurations pariétales, certaines études avaient examiné l'association entre la réponse inflammatoire systémique et la survie chez les

patients atteints de cancer où l'hypoalbuminémie était également reconnue comme marqueur de l'inflammation(24). Dans l'étude de Fujii et al, incluant 151 patients ayant des cancers colorectaux, le risque de récurrence était significativement augmenté en présence d'une hypoalbuminémie (33.3% vs 6.4% ; $p=0.002$) (25).

Récemment, le rapport des neutrophiles aux lymphocytes (NLR), indicateur combiné de l'inflammation et de l'immunologie, a été signalé comme étant un puissant prédicteur de survie chez les patients atteints d'un cancer colorectal. De plus, la NLR est liée à la réponse au traitement. Pei-Rong Ding et al (26) a montré que le rapport élevé des neutrophiles/lymphocytes ($NLR > 4$) ($HR=4,88$; $P < 0,01$) était un facteur pronostique défavorable pour la survie sans récurrence (SSR). Mallappa et al (27) a révélé que le rapport préopératoire neutrophile / lymphocyte $NLR > 5$ était un facteur de risque de récurrence indépendant.

Si l'ACE est le marqueur tumoral de référence dans les cancers colorectaux, plusieurs études avaient montré qu'il n'avait pas d'intérêt ni dans le dépistage ni dans le diagnostic. Son intérêt pratique dans le bilan d'extension initial est limité, même si la sensibilité et l'amplitude des concentrations augmentent en fonction du stade d'extension de la maladie (classification de Dukes). Cependant la valeur pronostique en terme de récurrence de ce marqueur tumoral demeure débattue et serait variable selon le stade tumoral(28,29). Par contre, Kim et al avaient démontré dans leur étude incluant 965 cas de cancer du colon de stade III qu'un taux sérique de l'ACE ≥ 3 ng/mL représentait un facteur pronostique indépendant de survie sans récurrence (30).

III- LES FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES CLASSIQUES :

La méta-analyse de Böckelman et al(5) a démontré que les stades pT4 ($HR= 1.90$, $95\%IC=1.08-3.32$) et le nombre de ganglions envahis ($HR=2.27$, $95\% IC=1.89-2.73$) étaient corrélés à une augmentation du risque de récurrence.

Le nombre de ganglions positifs a une valeur pronostique qui est intégré dans la classification TNM(31). Par ailleurs, il a été largement démontré que chez les patients atteints de cancer du côlon, la survie est indépendamment associée au nombre de ganglions lymphatiques prélevés lors d'une colectomie(32). Cela est vrai aussi bien en présence ou en absence d'un envahissement ganglionnaire, ce qui suggère que le bénéfice n'est pas uniquement dû à l'administration d'un traitement adjuvant (32–34). L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) recommande qu'un minimum de 7 à 14 ganglions lymphatiques soient examinés pour éviter une sous-estimation (35,36). Le consensus du Congrès mondial de gastroentérologie (1990) recommandait qu'au moins 12 ganglions lymphatiques devraient être examinés pour assurer une résection complète et une stadification adéquate (32,37,38). En essayant d'associer ces deux observations (l'impact pronostique du nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions prélevés) afin d'obtenir un seul meilleur facteur pronostique, le ratio ganglionnaire (LNR), c'est-à-dire le rapport des ganglions positifs divisé par le nombre total de ganglions examinés, a été proposé par différents auteurs (39).

Dans les cancers du colon, le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome, mais on retrouve également des adénocarcinomes mucineux et des carcinomes à cellules en bague à chaton. La méta-analyse de Verhulst publiée en 2012, avait montré que la différenciation mucineuse entraînait une augmentation du risque de décès de 2 à 8 (40). Park et al(41) avaient suggéré que l'adénocarcinome mucineux était associé à un stade plus avancé et situé principalement dans les cancers du colon droit et représentait un facteur de survie

indépendant. Sadahiro et al (42) avaient trouvé une dégradation du pronostic si le composant colloïde était supérieur à 10% comparé à un rapport de surface de composant colloïdal inférieur à 10% ($P < 0,05$). En outre, Minsky et al (43) avait révélé que la composante colloïdale diminuait la survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer colorectal, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif. Cependant, Halvorsen et al (44) ne considérait pas la composante colloïdale comme un facteur pronostique indépendant significatif sauf si le composant tumoral majeur était représenté par les cellules en bague à chaton. Kim et al (45) avait découvert que le composant colloïde était un facteur indépendant de mauvais de survie sans récurrence mais uniquement dans le cancer du côlon de stade III après chimiothérapie adjuvante.

La valeur pronostique de la taille tumorale dans les cancers du colon demeure débattue (46). Dans l'étude de Kornprat et al (47), la taille tumorale supérieure à 5cm était un facteur pronostique indépendant de survie sans progression dans les cancers du colon ($HR=2,09$; $95\%IC=1.25-3.48$, $p=0.0005$).

La présence d'embolies tumorales dans les structures lymphatiques, vasculaires et les engainements périnerveux est considérée comme la première étape d'un processus de dissémination métastatique. Elle est désignée sous le terme de *venous emboli and lymphatic and perineural invasion (VELIPI)*. L'étude de Pagès et al, sur 959 patients opérés, montrait un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 32,4% pour les patients VELIPI négatif versus 12,1% pour ceux qui étaient VELIPI positif, la survie globale suivait la même tendance (48). Dans de nombreuses études, la présence d'embolies vasculaires (ou invasion vasculaire) est associée à une augmentation des récurrences de la maladie (49,50) et leur incidence est directement liée au stade TNM de la maladie et inversement au stade de différenciation tumorale (51). En ce qui concerne les engainements périnerveux, dans l'étude de Liebig et al, la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans étaient significativement diminuées par rapport aux tumeurs sans engainement périnerveux, 16% versus 65% et 25% versus 72% respectivement. Les engainements périnerveux étaient identifiés comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en analyse multivariée (52). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Poeschl et al, et celle-ci montrait également que les engainements périnerveux étaient un facteur prédictif de récurrence locale ou à distance dans les CCR (53).

IV- LES FACTEURS MOLECULAIRES ET GENETIQUES :

Grâce au progrès de la biologie moléculaire des nouveaux facteurs cytogénétiques sont de plus en plus identifiés, certains sont très prometteurs et ouvrent des nouvelles perspectives thérapeutiques alors que d'autres méritent d'être confirmés. L'interprétation de ces paramètres doit être homogénéisée, sur la base de critères rigoureux, tenant compte du stade pTNM des tumeurs, la présence des facteurs pronostiques ne devant être recherchée que lorsqu'ils apportent une information indépendante du stade pTNM. La recherche de ces facteurs doit également considérer l'indication médicale afin de tirer avantage d'une combinaison pour améliorer la qualité des estimations.

Le phénotype microsatellites instables (MSI) constitue une voie de cancérogenèse colique importante, représentant environ 15 % des cancers colorectaux (CCR) opérables. Il s'agit d'un marqueur moléculaire pronostique et semble prédire l'absence d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU seul (54). Cependant la valeur pronostique en termes de

récidive du statut MMR demeure un sujet de controverse et à ce jour, le mécanisme exact qui sous-tend un avantage pronostique des CCR MSI reste inconnu. Cependant, l'importante infiltration lymphocytaire constatée dans ce type de tumeur pourrait traduire une réaction immunitaire anti-tumorale plus efficace et nous donne une piste intéressante (55). En effet, une étude rapportée à l'ASCO 2010 menée à partir des données de 1 562 patients de stade II ou III issus des études de D.J. Sargent et al. (56) et du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), avait démontré un risque de récidive 2 fois moins important en cas de tumeur MSI qu'en cas de tumeur MSS, en l'absence de chimiothérapie adjuvante (57). Par ailleurs, dans l'étude de Kim (58), incluant 2940 patients ayant cancer colorectal de stade I au stade III, un total de 261 patients (8,9%) avaient un CRC MSI-H. Les patients atteints de CRC MSI-High avaient une meilleure survie sans maladie, par rapport aux patients atteints de CRC MSI-Low / MSS (HR= 0,619, $P < 0,001$). L'instabilité des microsatellites à haute fréquence était associée à des récurrences locales plus fréquentes (30,0% vs 12,0%, $P = 0,032$) ainsi qu'une augmentation de l'incidence des métastases péritonéales (40,0% vs 12,3%, $P = 0,003$) avec, cependant, moins de rechutes pulmonaires des poumons (10,0% vs 42,5%, $P = 0,004$) et hépatiques (15,0% vs 44,7%, $P = 0,01$).

D'autres altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse colorectale ont été évaluées. Concernant les mutations de KRAS, leur valeur pronostique reste controversée. Plusieurs études ont rapporté un mauvais pronostic, indépendamment du stade tumoral, en présence de ces mutations, notamment au niveau des codons 12 et 13, mais d'autres études ne le retrouvent pas (59). Pour des mutations du gène TP53, les résultats sont également discordants. Ces marqueurs moléculaires ne sont pas des facteurs pronostiques fiables et leur recherche n'est, par conséquent, pas recommandée en pratique clinique par les sociétés ou groupes experts américains et européens (60).

CONCLUSIONS:

Le pronostic actuel du cancer du côlon est basé sur la classification pTNM. Toutefois, l'évaluation du risque de récidive ne dépend pas uniquement des facteurs histopronostiques classiques tels que la profondeur d'invasion pariétale, le statut ganglionnaire, le type histologique, la présence d'embolies lymphovasculaires et d'engainements périnerveux mais elle semble également être liée à d'autres facteurs pronostiques en l'occurrence les caractéristiques épidémiologiques et biologiques liés aux patients, les particularités cliniques et topographiques de la tumeur mais aussi les facteurs génétiques et moléculaires.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Fahy BN. Follow-up After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1 mars 2014;21(3):738-46.
2. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: A multicenter study. *Surgery*. 1 janv 2007;141(1):67-75.
3. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 avr 2018;16(4):359-69.
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. oct 2012;23(10):2479-516.
5. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncologica*. 2 janv 2015;54(1):5-16.

6. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, Castellano P, Romano C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surgery*. 1 juill 2015;158(1):112-20.
7. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *BJS (British Journal of Surgery)*. 1985;72(9):698-702.
8. Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 15 avr 1994;73(8):2076-82.
9. Hermanek P. Gastrointestinal carcinoma--are there age-related differences in tumor behavior? *Hepatogastroenterology*. août 1986;33(4):180-3.
10. Enblad G, Enblad P, Adami H-O, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. Relationship between age and survival in cancer of the colon and rectum with special reference to patients less than 40 years of age. *BJS (British Journal of Surgery)*. 1990;77(6):611-6.
11. Heys SD, O'Hanrahan TJ, Brittenden J, Eremin O. Colorectal cancer in young patients: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. juin 1994;20(3):225-31.
12. Radespiel-Tröger M, Hohenberger W, Reingruber B. Improved prediction of recurrence after curative resection of colon carcinoma using tree-based risk stratification. *Cancer*. 2004;100(5):958-67.
13. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(8):1528-36.
14. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol*. août 2006;15(2):71-8.
15. Ho Y-H, Siu SKK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The Effect of Obstruction and Perforation on Colorectal Cancer Disease-Free Survival. *World J Surg*. 1 mai 2010;34(5):1091-101.
16. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089. *JCO*. 1 déc 2005;23(34):8671-8.
17. Yb C, Sh Y, Js H, Hr Y, Ws L, Wy L, et al. Carcinoma obstruction of the left colon and long-term prognosis. *Hepatogastroenterology*. 1 juill 2008;55(85):1288-92.
18. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier A-M. Incidence, Patterns of Failure, and Prognosis of Perforated Colorectal Cancers in a Well-Defined Population. *Diseases of the Colon & Rectum*. mars 2009;52(3):406-411.
19. Chen H-S, Sheen-Chen S-M. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: An analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 1 avr 2000;127(4):370-6.
20. Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3505-3505.
21. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 1 janv 2017;70:87-98.
22. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3504-3504.
23. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 1 déc 2017 [cité 15 févr 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711862/>
24. Nazha B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;7(12):370.
25. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsutsumi S, et al. Serum Albumin Is Superior to Prealbumin for Predicting Short-Term Recurrence in Patients with Operable Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*. nov 2012;64(8):1169-73.

26. Ding P-R, An X, Zhang R-X, Fang Y-J, Li L-R, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. déc 2010;25(12):1427-33.
27. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2013;15(3):323-8.
28. Kirat HT, Ozturk E, Lavery IC, Kiran RP. The predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen level in the prognosis of colon cancer. *The American Journal of Surgery*. 1 oct 2012;204(4):447-52.
29. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Preoperative carcinoembryonic antigen as an outcome predictor in colon cancer. *J Surg Oncol*. juill 2013;108(1):14-8.
30. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Heo SJ, Kim JH, et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Prognostic Factor for Recurrence and Survival After Curative Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. janv 2017;24(1):227-35.
31. Silva TLD e, Damin DC. Lymph node ratio predicts tumor recurrence in stage III colon cancer. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. déc 2013;40(6):463-70.
32. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon Cancer Survival Is Associated With Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. *Journal of Clinical Oncology*. 1 août 2003;21(15):2912-9.
33. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An Evaluation of the Relationship Between Lymph Node Number and Staging in pT3 Colon Cancer Using Population-Based Data. *Diseases of the Colon & Rectum*. janv 2010;53(1):65–70.
34. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, Begun JW, McGovern PM, Virnig BA. Association Between Lymph Node Evaluation for Colon Cancer and Node Positivity Over the Past 20 Years. *JAMA*. 14 sept 2011;306(10):1089-97.
35. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*. 2000;88(7):1739-57.
36. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer*. 1999;86(11):2436-46.
37. Li Destri G, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: The obsession with the number 12. *World J Gastroenterol*. 28 févr 2014;20(8):1951-60.
38. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 oct 2009;133(10):1539-51.
39. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 1 nov 2010;17(11):2847-55.
40. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology*. 1 mai 2012;65(5):381-8.
41. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic Comparison Between Mucinous and Nonmucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 17 avr 2015 [cité 15 févr 2020];94(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602499/>
42. Sadahiro S, Ohmura T, Saito T, Akatsuka S. An assessment of the mucous component in carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1989;64(5):1113-6.
43. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987;60(12):3103-12.
44. Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis. *Journal of clinical pathology*. 1988;41(10):1068–1072.
45. Kim SH, Shin SJ, Lee KY, Kim H, Kim TI, Kang DR, et al. Prognostic value of mucinous histology depends on microsatellite instability status in patients with stage III colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy: a retrospective cohort study. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(11):3407–3413.
46. Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery*. mars 2015;209(3):570-4.

47. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of Tumor Size as a Prognostic Variable in Colorectal Cancer: A Critical Reappraisal. *American Journal of Clinical Oncology*. févr 2011;34(1):43-9.
48. Franck P, Anne B, Matthieu C, Fatima S-C, Anne C, Robert M, et al. Effector Memory T Cells, Early Metastasis, and Survival in Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;13.
49. H M, A M, H K, Y N, A I, Y O, et al. Venous invasion and down-regulation of p21(WAF1/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 1 sept 2005;52(65):1421-6.
50. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. 1996;78(11):2313-7.
51. Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Pathology*. 1 janv 2002;55(1):17-21.
52. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 1 nov 2009;27(31):5131-7.
53. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural Invasion: Correlation With Aggressive Phenotype and Independent Prognostic Variable in Both Colon and Rectum Cancer. *JCO*. 12 avr 2010;28(21):e358-60.
54. Zaanani A, Taieb J. Valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du colon non métastatique : qui et comment traiter ? *Bulletin du Cancer*. févr 2019;106(2):129-36.
55. Lanza G, Gafà R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical Test for MLH1 and MSH2 Expression Predicts Clinical Outcome in Stage II and III Colorectal Cancer Patients. *JCO*. 20 mai 2006;24(15):2359-67.
56. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3219-26.
57. Kim GP, Marsoni S, Monges G, Allegra CJ, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. Analysis of time-dependent patterns of treatment effect and failure to explain the predictive role of deficient mismatch repair (dMMR) in stage II and III colon cancer (CC). *JCO*. 20 mai 2010;28(15_suppl):3518-3518.
58. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim C, Kim JH, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer*. juin 2016;115(1):25-33.
59. Di Fiore F, Michel P. [Prognostic role of KRAS mutation in colorectal cancer]. *Bull Cancer*. déc 2009;96 Suppl:S23-30.
60. Lièvre A. Vers un traitement personnalisé du cancer colorectal: facteurs pronostiques et prédictifs. *Oncologie*. oct 2010;12(10):584-92.

FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES DE L'ADK COLIQUE

Ghannouchi Mossaab, Nacef Karim, Chaouech Med Ali, Mosbahi Meriem, Ben Khelifa Mohamed, Chaouech Asma, Ranim Sboui sallem Rim, Talbi Ons, Mohamed Ammar, Masmoudi Ghassen, Ameni Moussa, Abdelkefi Med Taha, Hleli Kamel, Boudokhan Moez.

Service de chirurgie générale hôpital Tahar Sfar Mahdia

I- Introduction

Les facteurs histopronostiques conditionnent la survie à long terme, ils sont indispensables pour l'indication du traitement adjuvant et la mise en place d'un protocole de surveillance adaptée.

Plusieurs facteurs de risque pronostic, histologiques et moléculaires, sont retrouvés dans la littérature, certains sont des facteurs de risque indépendants, alors que d'autres sont des facteurs de risque interdépendants.

Les principaux facteurs histo pronostiques retrouvés dans la littérature sont : le stade tumoral (envahissement pariétal (stade T), envahissement ganglionnaires(N), présence de métastases à distance(M)), les caractéristiques histologiques de la tumeur (degré de différenciation, sous types histologiques, présence d'embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et engainement périnerveux), l'envahissement des marges de résection ainsi que le statut MSI, Kras et BRAF.

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés dans la littérature mais ne sont pas utilisés en pratique courante, exemple : ratio neutrophile sur lymphocyte dNLR [1] le budding[2], stroma intra tumoral [3]ou taux d'ACE intratumoral[4].

II- Le stade tumoral :

Le stade tumoral est de loin l'élément pronostic le plus important. Il est le meilleur guide pour la décision d'un traitement adjuvant. La classification TNM, conçue au année 50 par l'institut Gustave Roussy, puis adoptée par l'Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee (AJC), est actuellement la classification la plus utilisée[5]. Les dernières éditions de la classification TNM avaient généré plusieurs débats concernant sa validité et son impact potentiel sur l'indication du traitement adjuvant. En effet, plusieurs auteurs suggèrent que cette classification devrait incorporer d'autres facteurs pronostiques tel que le bourgeon tumoral, les dépôts extra ganglionnaires ou encore les marqueurs tumoraux, ceci permettrait aux malades d'être classés dans des groupes pronostic plus homogènes [6-8].

1. Le stade T :

Il s'agit d'un élément pronostic important, il conditionne le degré de l'infiltration vasculaire, lymphatique et le risque de métastases à distance. Il permet de prédire le risque de récurrence locale et le risque de métastases ganglionnaires [9-11]

Dans l'étude de Quah et al, comportant 448 patients, les patients ayant un envahissement pariétal avancé avaient un risque de décès 3 fois plus important que chez les patients qui sont au stade précoce ($P = 0.02$) [12]

Dans l'étude de Burton et al, comportant 445 patients, la survie à 3 ans chutait de 70,23% à 36,29% entre les deux groupes[13].

2. L'envahissement ganglionnaire :

C'est l'élément pronostic le plus important et la principale indication au traitement adjuvant [5, 14].

Le risque de métastases ganglionnaire est lié au degré d'invasion pariétale et au grade histologique.

Dans une étude comportant 445 patients, Burton et al, ont montré que la survie 3 ans variait en fonction de l'envahissement ganglionnaire ; pour une tumeur classée N0, la survie était de 75,93% alors qu'elle chute vers la moitié 35,26% pour une tumeur classée N2 [13]. Suzuki et al, ont retrouvé que plus le nombre de métastases ganglionnaire augmente plus l'invasion pariétale est importante [15].

Le nombre de ganglions positifs divisé par le nombre total de ganglions prélevés (lymph node ratio, LNR) pourrait aussi apprécier le pronostic. Plus ce ratio est petit meilleur est le pronostic [16].

3. Le nombre de ganglions examinés :

Selon le collège américain d'anapath, le collège royal des anatomopathologistes du Royaume-Uni et le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) le nombre minimum de ganglions qui doivent être examinés est de 12 ganglions [17-19].

Dans une étude hollandaise associant 30682 patients, la survie augmente avec l'augmentation du nombre de ganglions prélevés, ceci pourrait être expliqué par une résection chirurgicale plus étendue augmentant ainsi le nombre de ganglions prélevés [20]. Dans l'essai INT-0089, associant 3411 patients, la survie globale diminuait de façon significative quand le nombre de ganglions examinés passait de 20 à 10 ganglions ou moins, de plus, le nombre de ganglions analysés était un facteur pronostic statistiquement indépendant ($P = .0001$) [21].

III- les caractéristiques histologiques :

1. Le degré de différenciation :

Plusieurs études publiées ont montré que le degré de différenciation est un facteur pronostic indépendant, en effet les tumeurs peu différenciées ou indifférenciées sont associées à un risque plus important d'envahissement pariétale, de métastases ganglionnaires et de métastases à distance [22-25].

Dans l'étude de O'Connell et al, portant sur 104 780 patients aux Etats-Unis, le degré de différenciation était un facteur de risque de mauvais pronostic statistiquement significatif ($p < 0,001$) [26]. D'après Burton et al, la survie à 5 ans était de 59 % pour les tumeurs bien ou moyennement différenciées alors qu'elle était de 29 % pour les tumeurs peu différenciées ($p = 0.0002$) [13].

2. Les différents sous types histologiques :

Les ADK mucineux et à cellules indépendantes représentent environ 10% de l'ensemble des ADK [27]. Les ADK mucineux sont souvent associés à un stade tumoral avancé et un risque plus important de métastases et de récurrence. Les ADK à cellules indépendantes représentent un facteur pronostic indépendant dans une large étude associant 2764 patients, en effet ils sont associés à un risque plus important d'envahissement vasculaire et lymphatique, de métastases ganglionnaires et de métastases à distance et à un taux plus important de récurrence [28].

Dans l'étude de O'Connell et al, Les patients avec un adénocarcinome à cellules en bague à chaton avaient un taux de survie à 5 ans significativement plus faible (36% contre 65,9% pour

les adénocarcinomes liberkuhnien), alors que la survie était de 61,8% pour les adénocarcinomes mucineux [26].

3. Les embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et l'engainement périnerveux :

La présence d'embolies tumorales dans les structures lymphatiques, vasculaires et les engainements périnerveux est considérée comme la première étape d'un processus de dissémination métastatique. Elle est désignée sous le terme de *venous emboli and lymphatic and perineural invasion* (VELIPI). Ils sont considérés comme un élément de mauvais pronostic avec une augmentation du risque de métastase ganglionnaire, de métastase à distance et à une diminution de la survie globale [24, 29, 30].

L'étude de Pagès et al, sur 959 patients opérés, montrait un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 32,4% pour les patients sans embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et engainement périnerveux versus 12,1% pour ceux qui en avaient, la survie globale suivait la même tendance [31].

Dans de nombreuses études, la présence d'embolies vasculaires (ou invasion vasculaire) est associée à une augmentation des récurrences de la maladie [30].

Dans une étude rétrospective comportant 703 patients, Sternberg avait conclu que la présence d'embolie vasculaire veineuse était un facteur de risque significatif associé à un plus grand nombre de métastases hépatiques et à une survie moindre à 5 ans [32]. Le risque d'embolies vasculaire et lymphatique augmente avec le stade tumoral et le degré de différenciation [24, 29].

Dans une étude danoise comportant 468 patients, il était considéré comme le facteur pronostic le plus important [29].

Dans une étude rétrospective, Krasna, avait conclu que le taux de métastase à distance était de 72,7% chez les patients ayant un engainement périnerveux et uniquement de 27% chez les patients sans engainement périnerveux [33].

Liebig, dans une autre étude rétrospective, comportant 563 patients, avait trouvé que la survie à 5 ans était de 27% chez les patients qui ont un engainement périnerveux et de 78% chez ceux qui n'en ont pas. Dans cette même étude la survie à 5 ans chez les malades sans métastases ganglionnaires ni engainement périnerveux était de 56% alors que elle était de 29% chez les malades sans métastases ganglionnaires mais avec engainement périnerveux [34].

IV- Les marges de résection distale et circonférentielle :

L'état des marges de résection est un facteur pronostic majeur et un élément prédictif de la récurrence locale, il permet aussi de poser l'indication au traitement adjuvant [5, 35].

Plusieurs publications ainsi qu'une revue de la littérature incluant 17500 patients avaient montré que des marges de résection envahies seraient un facteur de risque significatif de récurrence et de mortalité [36-38]. Il s'agit d'un élément important qui doit figurer de façon systématique sur le compte rendu anatomo-pathologique.

La classification R est une classification auxiliaire dans le système TNM, elle évalue la présence ou l'absence de tumeur résiduelle après l'exérèse [39].

- R x : les marges de résection ne sont pas analysables
- R0 : pas de tumeur résiduelle
- R1 : tumeur résiduelle microscopique
- R2 : tumeur résiduelle macroscopique

V- Le statut MSI : Instabilité des microsatellites (MSI)

Instabilité des microsatellites (MSI) apparaît comme étant un important facteur pronostic. La majorité des études ont montré que les tumeurs du colon avec un statut MSI-H avaient une meilleure survie que les tumeurs MSS [40-45] .

De même, une revue systématique de la littérature incluant 32 études avec 7642 patients avait montré une survie meilleure chez les patients MSI-H [46] ce pronostic ne semble pas être affecté par la présence de la mutation BRAF , qui serait de mauvais pronostic quand elle est associée au statut MSS [47].

VI- Mutation du gène KRAS

Malgré que la mutation KRAS serait un facteur prédictif de résistance au anti EGFR , son impact sur le pronostic n'est pas clairement établie. Une large étude multicentrique associant 3439 patients avait conclu que la mutation KRAS était associée à un mauvais pronostic et à une survie moins importante [48] . Dans une étude rétrospective associant 330 patients, la mutation KRAS était associée à un taux plus important de métastases pulmonaires et à une survie sans maladie plus courte [49] . Par contre , deux études plus récentes , dont l'essai CALGB 89803 , avaient conclu à l'absence d'association entre la mutation KRAS et le pronostic des ADC colique , il n'y avait aucun impact sur la survie sans récurrence ni sur la survie globale [50, 51].

VII- Mutation du gène BRAF

Mutation du gène BRAF est considéré comme un facteur pronostic indépendant par plusieurs études avec une survie moins importante [51-54]. Il est aussi associé à la résistance au anti-EGFR [50, 55]

Souglakos et al avait démontré que la mutation BRAF est associée à un mauvais pronostic et ceci quelque soit le traitement entrepris , il est aussi associé à un risque plus important de progression de la maladie ($P < 0.0001$) et de décès ($P < 0.0001$). [53] L'essai PETACC-3 avait conclu que la mutation BRAF n'intervenait pas dans la survie sans récurrence mais était un élément pronostic indépendant pour la survie globale [50]

VIII-Conclusion :

Les facteurs histopronostiques sont indispensables pour l'indication du traitement adjuvant et la mise en place d'un protocole de surveillance adaptée. Les principaux facteurs histopronostiques retrouvés dans la littérature sont : le stade tumoral (envahissement pariétal (stade T), envahissement ganglionnaires (N), présence de métastases à distance (M)), les caractéristiques histologiques de la tumeur (degré de différenciation, sous types histologiques, présence d'embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et engainement périnerveux), l'envahissement des marges de résection ainsi que le statut MSI, Kras et BRAF.

Bibliographie:

1. Absenger G, S.J., Pichler M, et al, *A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients*. Br J Cancer 2013. **109**: p. 395-400.
2. Nakamura T, M.H., Kanazawa H, et al, *Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer*. Dis Colon Rectum 2008. **51**(568-72).
3. Huijbers A, T.R., v Pelt GW, et al, *The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial*. Ann Oncol 2013. **24**(179-85).
4. Quah HM, C.J., Gonen M, et al, *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Dis Colon Rectum 2008. **751**(503).
5. Review Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer Ola Marzouk and John Schofield Cancers 2011, 2767-2810; doi:10.3390/cancers3022767.
6. Pappa, G.S., A.; Colombari, R.; Pelosi, G. TNM staging system of colorectal carcinoma, a critical appraisal of challenging issues. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, 134, 837-852.
7. Quirke, P.W., G.T.; Ectors, N.; Ensari, A.; Piard, F.; Nagtegaal, I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: Time for a debate? Lancet Oncol. 2007, 8, 651-657.
8. Greene, F.L.C.T.s.o.c.c.L.O., 8, 572-573.
9. Ueno, H.P., A.B.; Wilkinson, K.H.; Jass, J.R.; Mochizuki, H.; Talbot, I.C. A new prognostic staging system for rectal cancer. Ann. Surg. 2004, 240, 832-839.
10. Ueno, H.M., H.; Hashiguchi, Y.; Shimazaki, H.; Aida, S.; Hase, K.; Matsukuma, S.; Kanai, T.; Kurihara, H.; Ozawa, K.; et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 2004, 127, 385-394.
11. Shepherd, N., Saraga, EP, Love, SB, Jass, JR. Prognostic factors in colonic cancer. Histopathology 1989; 14:613. .
12. Quah H-M, C.J., Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients and w.h.-r.s.l.c.c.f.a.t.D.C.R. mai;51(5):503-7.
13. Burton S, N.A., Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in and c.c.S.O. août;15(2):71-8.
14. Priolli, D.G.C., I.A.; Pereira, J.A.; Alfredo, C.H.; Margarido, N.F.; Real Martinez, C.A. Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: Study of 113 patients. Tech. Coloproctol. 2009, 13, 113-121.
15. Suzuki, T.S., S.; Mukoyama, S.; Ishikawa, K.; Yasuda, S.; Tajima, T.; Makuuchi, H.; Murayama, C. Risk of lymph node and distant metastases in patients with early invasive colorectal cancer classified as Haggitt's level 4 invasion: Image analysis of submucosal layer invasion. Dis. Colon Rectum 2003, 46, 203-208.
16. Ogino S, N.K., Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, et al. Negative Lymph Node Count Is Associated With Survival of Colorectal Cancer Patients, Independent of Tumoral Molecular Alterations and Lymphocytic Reaction. Am J Gastroenterol. 2010 févr;105(2):420-33.
17. Wolmark, N., Fisher, B, Wieand, HS. The prognostic value of the modifications of the, D.C.c.o.c.c.A.a.o.t.N.c.t.A. Surg, and 203:115.
18. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), F.N.d.c., et al.
19. Choi, H.L., W.; Poon, J. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. BMC Cancer 2010, 10, 267.
20. Elferink, M.A.S., S.; Visser, O.; Rutten, H.J.; van Krieken, J.H.; Tollenaar, R.A.; Lemmens, V.E. Large variation between hospitals and pathology laboratories in lymph node evaluation in colon cancer and its impact on survival, a nationwide population-based study in the Netherlands. Ann. Oncol. 2011, 22, 110-117.
21. Le Voyer TE, S.E., Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon, c.s.i.a.w.i.n.o.l.n.a.a.s.s. of, and i.t.l.-J.C.O.a. 1;21(15):2912-9.
22. Compton, C.C.c.D., prognostic, and molecular features. Mod. Pathol. 2003, 16, 376-388.
23. Choi, P.W.Y., C.S.; Jang, S.J.; Jung, S.H.; Kim, H.C.; Kim, J.C. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. World J. Surg. 2008, 32, 2089-2094.

24. Law, W.L.C., K.W. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: A prospective evaluation of 622 patients. *Ann. Surg.* 2004, 240, 260-268.
25. Carraro, P., Segala, M, Cesana, BM, Tiberio, G. Obstructing colonic cancer: Failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:243.
26. O'Connell JB, M.M., Ko CY. Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004 juin 10;96(19):1420-5.
27. Kakar, S.S., T.C. Signet ring cell carcinoma of the colorectum: Correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod. Pathol.* 2005, 18, 244-249.
28. Börger, M.E.G., M.J.; Jeuken, J.W.; van Kempen, L.C.; van de Velde, C.J.; van Krieken, J.H.; Nagtegaal, I.D. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J. Pathol.* 2007, 212, 278-286.
29. Bentzen, S.M.B., I.; Pedersen, M.; Teglbaerg, P.S.; Hanberg-Sørensen, F.; Bone, J.; Jacobsen, N.O.; Sell, A.; Overgaard, J.; Bertelsen, K. et al. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br. J. Cancer* 1992, 65, 102-107.
30. Mitomi H, M.A., Kanazawa H, Nishiyama Y, Ihara A, Otani Y, et al. Venous invasion and down-regulation of p21(WAF1/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2005 oct;52(65):1421-6.
31. Pagès F, B.A., Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005 déc 22;353(25):2654-66.
32. Sternberg, A.A., M.; Alfici, R.; Groisman, G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2002, 55, 17-21.
33. Krasna, M.J.F., L.; Cody, R.P.; Shneibbaum, S.; Ben Ari, G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988, 61, 1018-1023.
34. Liebig, C.A., G.; Wilks, J.; Verstovsek, G.; Liu, H.; Agarwal, N.; Berger, D.H.; Albo, D, *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer.* *J. Clin. Oncol.* 2009. **27**: p. 5131-5137.
35. Hermanek P, W.C.R.t.R.c.a.p.S.S.O. and févr;10(1):12-20.
36. Nagtegaal, I.D.Q., P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 303-312.
37. Bateman, A.C.C., N.J.; Warren, B.F. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: The Cinderella surgical margin? *J. Clin. Pathol.* 2005, 58, 426-428.
38. Scott, N.J., A.; Verbeke, C.; Ambrose, N.S.; Botterill, I.D.; Jayne, D.G. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: What does it mean? *Colorectal Dis.* 2008, 10, 289-293.
39. Wittekind C, C.C., Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. and C. 2002;94(9):2511-6.
40. Lawes, D.A.S., S.; Boulos, P.B.; The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003, 29, 201.
41. Elsaleh, H.I., B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin. Colorectal Cancer* 2001, 1, 104-109.
42. Ribic, C.M.S., D.J.; Moore, M.J.; Thibodeau, S.N.; French, A.J.; Goldberg, R.M.; Hamilton, S.R.; Laurent-Puig, P.; Gryfe, R.; Shepherd, L.E.; et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 247-257.
43. Kim, G.P.C., L.H.; Wieand, H.S.; Paik, S.; Kirsch, I.R.; Wolmark, N.; Allegra, C.J. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer, a national cancer institute-national surgical adjuvant breast and bowel project collaborative study. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 767-772.
44. Sinicrope, F.A.S., D.J. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr. Opin. Oncol.* 2009, 21, 369-373.
45. Sargent, D.J.M., S.; Monges, G.; Thibodeau, S.N.; Labianca, R.; Hamilton, S.R.; French, A.J.; Kabat, B.; Foster, N.R.; Torri, V.; et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 3219-3226.
46. Popat, S.H., R.; Houlston, R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 609-618.

47. Samowitz, W.S.S., C.; Herrick, J.; Albertsen, H.; Levin, T.R.; Murtaugh, M.A.; Wolff, R.K.; Slattery, M.L. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res.* 2005, 65, 6063-6069.
48. Andreyev, H.J.N., A.R.; Cunningham, D.; Oates, J.; Dix, B.R.; Iacopetta, B.J.; Young, J.; Walsh, T.; Ward, R.; Hawkins, N.; et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: The „RASCAL II“ study. *Br. J. Cancer* 2001, 85, 692-696.
49. Cejas, P.L.-G., M.; Aguayo, C.; Madero, R.; de Castro Carpeño, J.; Belda-Iniesta, C.; Barriuso, J.; Moreno García, V.; Larrauri, J.; López, R.; et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumours and related metastases. A potential role in prediction of lung metastases. *PLoS One* 2009, 4, e8199.
50. Roth, A.D.T., S.; Delorenzi, M.; Yan, P.; Fiocca, R.; Klingbiel, D.; Dietrich, D.; Biesmans, B.; Bodoky, G.; Barone, C.; et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer, results of the translational study on the PETACC-3; EORTC 40993; SAKK 60-00 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 466-474.
51. Ogino, S.M., J.A.; Irahara, N.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Saltz, L.B.; Mayer, R.J.; Schaefer, P.; Whittom, R.; Hantel, A.; et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 7322-7329.
52. Richman, S.D.S., M.T.; Chambers, P.; Elliott, F.; Daly, C.L.; Meade, A.M.; Taylor, G.; Barrett, J.H.; Quirke, P. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan, results from the MRC FOCUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 5931-5937.
53. Souglakos, J.P., J.; Wang, R.; Marwah, S.; Silver, M.; Tzardi, M.; Silver, J.; Ogino, S.; Hooshmand, S.; Kwak, E.; et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Cancer* 2009, 101, 465-472.
54. Fariña-Sarasqueta, A.v.L., G.; Moerland, E.; Creemers, G.J.; Lemmens, V.E.; Rutten, H.J.; van den Brule, A.J. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010, 21, 2396-2402.
55. Tejpar, S.B., M.; Bosman, F.; Lenz, H.J.; Garraway, L.; Waldman, F.; Warren, R.; Bild, A.; Collins-Brennan, D.; Hahn, H.; et al. A. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer, current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist* 2010, 15, 390-404.

LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES CANCERS COLIQUES STADE II ET III

*Auteurs : Sarah Sghaier, Ines Ben Safta, Houyem Mansouri, Ines Zemni, Molka Chemlali, Tarek Ben Dhiab,
Mohamed Ali Ayadi, Khaled Rahal*

Service de chirurgie carcinologique, Institut Salah Azaiez, Tunis.

Introduction :

Le traitement chirurgical reste la pierre angulaire dans le traitement des cancers coliques (CC) non métastatique. Les CC de stade II et III sont de bon pronostic avec une survie globale à 5 ans à 80% et 60% respectivement. L'intérêt principal d'une chimiothérapie (CT) adjuvante est d'éradiquer les micrométastases et d'améliorer la survie. Par cette revue de la littérature, on décrit l'évolution de la CT adjuvante dans le traitement des cancers coliques et l'impact sur notre prise en charge.

I. La CT adjuvante dans les cancers coliques de stade III :

Le bénéfice de la CT adjuvante pour les CC au stade III a été clairement démontré. En effet, en 2009 une analyse réalisée par le groupe ACCENT (the Adjuvant Colon Cancer End Points) regroupant 18 essais et incluant 20 898 patients a montré que la survie globale (SG) à 8 ans des patients de stade III ayant reçu une CT adjuvante à base de 5-fluorouracile (5-FU) était améliorée de 10% par rapport aux patients ayant eu une chirurgie exclusive (1).

A. Les drogues :

1/ La CT adjuvante à base de 5FU :

En 1990, les bénéfices de la CT adjuvante ont été démontrés dans un essai mené par Moertel et al (2). Une réduction du taux de décès estimés à 33% et du taux de récurrence à 41% a été observée suite à l'administration de la CT à base de 5FU et Levamisole (LV) et ce durant 12 mois, par rapport à la chirurgie seule. De même, d'autres essais plus récents ont conclu aux mêmes résultats (3–5) en démontrant que la combinaison 5FU-LV pendant 6 mois permettait d'atteindre des bénéfices sur la SG comparables à celle de 12 mois (6).

Les bénéfices sur la survie ont été rapportés avec le régime du Mayo Clinic (1 bolus de 5FU/jour pendant 5 jours dans un cycle de 28 jours, durant 6 mois) et aussi celui du Roswell Park (1 bolus de 5FU / semaine pendant 6 semaines dans un cycle de 8 semaines, durant 6 mois). Cependant, le profil de toxicité était différent entre les 2 régimes : on note plus de cas de gastrite et de neutropénie avec le premier et plus de diarrhée avec le second. Par ailleurs, il a été aussi démontré que le 5FU « infusé » est aussi efficace que les bolus avec une moindre toxicité (7).

En 2005, l'essai X-ACT a établi que la Capécitabine orale est aussi efficace et moins toxique que le 5FU/LV, et par conséquent représentait alors une alternative intéressante au régime du Mayo Clinic pour les CC au stade III (8). En effet, la Capécitabine génère préférentiellement le 5FU dans le tissu tumoral selon une cascade de réactions catalysées par différentes enzymes. La conversion finale est faite grâce à la thymidine phosphorylase qui est volontiers plus active dans le tissu tumoral que dans les tissus sains.

2/ La CT adjuvante à base d'Oxaliplatine :

En 2004 avec la publication des résultats de l'essai randomisé MOSAIC, comparant la LV5FU2 au FOLFOX (LV5FU2+ oxaliplatine), l'oxaliplatine a été approuvée comme faisant partie du traitement adjuvant des CC au stade III. En effet, la SSR à 3 ans était de 78.2% vs 72.9% (p=0.002) en faveur du bras FOLFOX (9).

D'autres publications ont démontrés que l'ajouter l'oxaliplatine au 5FU (ou à la capécitabine) s'associait à une amélioration relative de la SSR à 20%, qui se traduisait en une amélioration similaire de la SG (10–12).

En 2009, avec l'actualisation des résultats de l'essai MOSAIC, l'addition de l'oxaliplatine au 5FU a contribué à une amélioration absolue des taux de la SSR à 5 ans et de la SG à 6 ans atteignant les 5,9 % et 2,5%, respectivement (10).

De même, en 2011 dans l'essai XELOXA ayant comparé la combinaison de la capécitabine avec l'oxaliplatine (XELOX) en adjuvant au bolus 5FU-LV dans les tumeurs de stades III, les auteurs ont conclu à des bénéfices comparables en terme de SSR (11).

3/ La CT incluant l'Irinotecan

Plusieurs essais thérapeutiques de phase 3 ont suggéré que l'adjonction de l'Irinotecan au 5FU n'était pas supérieure au 5FU seul en adjuvant. C'est pour cela que l'administration de régimes contenant de l'Irinotecan en adjuvant n'est pas recommandé (13–16).

4/ Les thérapies ciblées :

L'absence de bénéfice a également été observé avec les anticorps anti-VEGF et anti-EGFR dans le traitement adjuvant. Deux essais randomisés phase 3 ont comparé le régime standard de fluorouracile-oxaliplatine au même régime auquel on rajoute le Bevacizumab durant la CT et jusqu'à un an. Dans l'étude AVANT, l'addition de Bevacizumab n'a pas montré de bénéfice en terme de SSR et a même montré une diminution significative dans la SG (17). De même, dans les essais randomisés PETACC-8 et N0147, les patients ayant un phénotype K-Ras sauvage ont reçu du FOLFOX avec ou sans Cétuximab en adjuvant (18,19). Tous les deux ont conclu à l'absence de bénéfice sur la survie en ajoutant le Cétuximab avec plus de toxicités dans le bras Cétuximab dans l'essai N0147.

Par conséquent, les anticorps anti-VEGF et anti-EGFR ne sont pas recommandés dans le cadre du traitement adjuvant.

B. La durée de la CT adjuvante :

Depuis ces 15 dernières années, le FOLFOX pendant 6 mois en adjuvant pour les tumeurs de stade III représente le standard thérapeutique. Cependant, des doses cumulatives d'oxaliplatine augmentent le risque des neuropathies sensorielles à long terme.

Par conséquent, en 2018, un essai phase 3 mené par l'étude internationale IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy) comparant 6 mois à 3 mois de CT adjuvante à base de FOLFOX ou de XELOX (CAPOX) et incluant 12834 patients a été publié. Lors de l'analyse du taux de SSR à 3 ans, la non infériorité du groupe de la CT pendant 3 mois vs 6 mois n'a pas été démontré sur la population globale de CC stade III. Toutefois, la non-infériorité a été observée dans certains sous-groupes. Plus précisément, dans le sous-groupe à bas risque (T1-3, N1), la SSR pour le groupe 3 mois de XELOX n'était pas inférieure à 6 mois de XELOX (HR, 0.85; 95% CI, 0.71–1.01) ; alors que dans le groupe à haut risque (T4 et ou N2), la SSR pour les 3 mois de FOLFOX a été inférieure à celle de 6 mois de FOLFOX (HR, 1.20; 95% CI, 1.07–1.35) (20). Cette étude a également démontré qu'une durée plus courte de la CT adjuvante a été corrélée à des taux plus bas d'effets indésirables et de neuropathie périphérique en la comparant à une durée plus longue.

Les résultats de l'étude IDEA ont conduit à un changement dans la prise en charge des CC stade III à bas risque (T1-3, N1), pour lesquels la CT adjuvante à base d'oxaliplatine pourrait avoir une durée plus courte de 3 mois. Concernant les groupes à haut risque des stades III (T4 et ou N2), une CT adjuvante à base d'oxaliplatine durant 6 mois demeure le standard (21). Une décision partagée avec le patient est souhaitée après avoir lui expliqué les risques et les bénéfices associés à la chimiothérapie.

Concernant le délai l'administration la CT adjuvante, une méta-analyse publiée en 2011 a reporté qu'un délai dépassant les 8 semaines après la chirurgie a été associé à une diminution de la SG (22). C'est pourquoi on recommande de commencer la CT adjuvante le plus tôt possible quand l'état général du patient le permet, en ne dépassant pas les 12 semaines.

C. Recommandations :

La CT adjuvante est un standard pour les CC stade III. Elle doit être administrée dans les 12 semaines suivant la chirurgie, voire même plus tôt si l'état général du patient le permet.

Concernant le groupe à bas risque (T1-3, N1), une durée de 3 mois de CT adjuvante (surtout quand on administre le XELOX) ou de 6 mois sont possibles après discussion avec les patients sur les différents risques et bénéfices.

Quant au groupe à haut risque (T4 et ou N2), 6 mois de CT adjuvante à base d'oxaliplatine reste recommandée.

II. La CT adjuvante dans les cancers coliques de stade II :

Contrairement aux CC de stade III, l'indication de la CT adjuvante pour les stades II reste incertaine. En effet, la chirurgie seule offre d'excellents résultats en termes de survie. A contrario, les faibles taux de bénéfices auxquels sont rajoutés la toxicité et le coût élevé rend la justification de l'administration d'une CT adjuvante plus difficile (23).

A. Les facteurs cliniques et pathologiques prédictifs de récurrence :

En 2004, l'analyse des résultats de survie des cancers coliques en fonction du stade par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) a montré que les tumeurs au stade IIB avaient une survie globale altérée comparativement à ceux au stade IIIA : la SG à 5 ans étaient respectivement de 72.2% vs 83.4% (24). Par manque d'une évidence directe par des essais randomisés, les recommandations de l'administration de CT adjuvante au stade II étaient tirées par extrapolation des bénéfices relatifs de cette CT au stade III (25).

Actuellement, plusieurs guidelines internationales reconnaissent uniformément des facteurs clinicopathologiques de haut risque pour sélectionner les patients atteints de CC de stade II candidats à recevoir une CT adjuvante. Parmi ces facteurs, on note : un nombre de ganglions prélevés <12, tumeur classée T4, type histologique indifférencié (à l'exclusion du phénotype MSI-H), présence d'une obstruction intestinale, perforation tumorale et la présence d'une invasion lympho-vasculaire.

Bien que ces facteurs soient associés à un mauvais pronostic, ils ne sont pas prédictifs d'une bonne réponse à la CT.

B. Les drogues :

1/ La CT adjuvante à base de 5FU :

Plusieurs essais ont cherché à démontrer le bénéfice de la CT adjuvante pour les CC au stade II. Ces trois publications : une méta-analyse regroupant 5 études avec 1016 patients faite par IMPACT B2, une analyse de 7 essais regroupant 3302 patients et une analyse des données du SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) de 3151 patients atteints au stade II ont toutes conclu à l'absence de bénéfice de la CT adjuvante (26–28).

La démonstration de l'intérêt potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour les cancers de stade II a été rapportée au travers des résultats de l'étude QUASAR. En effet, dans cet essai de 3 239 patients dont 91% avec des tumeurs de stade II, le risque de récurrence et le risque de

décès étaient diminués respectivement de 22 % ($P = 0,001$) et 18 % ($P = 0,008$) dans le bras 5-FU/AF par rapport au bras observation(23).

2/ La CT adjuvante à base d'Oxaliplatine :

L'étude MOSAIC a analysé l'utilité de la CT à base d'oxaliplatine dans des sous-groupes de patients atteints des CC au stade II. En effet, pour les stades II, le bénéfice sur la SSR du le FOLFOX comparé au 5FU-LV seul était de 3,5% approximativement. Ce bénéfice a dépassé les 5% quand il s'agissait de patients au stade II ayant des facteurs de haut risque de récurrence (tumeur indifférenciée, T4, perforation, obstruction, moins de 10 ganglions identifiés et une invasion lympho-vasculaire) (29). L'actualisation de cette étude a montré un bénéfice significatif sur la SG à 6 ans pour les patients au stade III, mais pas pour les stades II quand on administrait une CT à base d'oxaliplatine(10).

C. Les biomarqueurs moléculaires :

Le statut dMMR (mismatchrepair) est identifié par immunohistochimie se traduisant par l'absence d'expression des protéines MMR et il est concordant (>95%) avec le MSI (instabilité micro-satellitaire) test utilisant la PCR (polymerasechainreaction) qui permet d'identifier le statut correspondant MSI-H (high-degree MSI)(30). Dans la littérature, approximativement 20% des CC de stades II présentent un phénotype dMMR(31). Ces patients ont un excellent pronostic et ne bénéficiaient pas d'une CT adjuvante à base de fluoropyrimidine(32,33).

Par ailleurs, l'Oncotype DX a été étudié dans les CC pour identifier des sous groupes du stade II ayant un risque élevé de rechute. Mais, il s'est avéré que ce test multi-génique a un rôle limité dans la prédiction du vrai bénéfice de la CT adjuvante (34–36).

Parmi les biomarqueurs étudiés pour la stratification du risque de récurrence, l'ADN tumoral circulant (ctDNA) semble le plus prometteur. Soixante dix neuf pour cent des patients ayant un ctDNA détectable après la chirurgie présenteront une récurrence, comparés à seulement 9,8% de ceux sans ctDNA détectable et ce indépendamment des facteurs classiques de risque de récurrence (37). En attendant sa validation dans des essais plus grands de phase 3, le ctDNA pourrait constituer une approche non invasive pour déterminer le risque de rechute et d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

Un score immunologique (Immunoscore) a été aussi considéré comme un facteur pronostique pour les CC de stades précoces. L'Immunoscore de quantification in situ de l'infiltrat lymphocytaire est obtenu par le calcul des cellules CD3+ et CD8+ soit dans le centre tumoral soit dans les marges tumorales. Une analyse de 3539 patients atteints de CC au stade précoce a validé l'Immunoscore comme étant un facteur pronostique pour la SSR et la SG. En effet, il a permis d'identifier un sous-groupe de patients à haut risque ayant un risque significativement élevé de rechute à 3 ans quand le score calculé était élevé(38). L'évaluation par des études prospectives est nécessaire avant l'application de ce score en pratique courante.

D.Recommandations :

Le gain potentiel d'une CT adjuvante dans les stades II est à pondérer en fonction de la toxicité de la chimiothérapie et du rapport bénéfice/risque. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 à 5 % en valeur absolue selon le risque de récurrence avec les fluoropyrimidines seules), il doit inciter les praticiens à séparer les tumeurs de stade II selon leur risque de récurrence :

*Risque faible ou modéré de récurrence : tumeur MSI ou tumeur MSS avec les facteurs de bon pronostic suivants : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolies veineuses, péri-

nerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation ;

***Risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants :** T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineuses, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certaines occlusions révélatrices. La CT adjuvante à base de 5FU est recommandée pendant 6 mois. Il existe un bénéfice minime à l'ajout de l'oxalipaltine.

Actuellement, les données sont insuffisantes pour la recommandation de la réalisation de tests multigéniques, du dosage du ctDNA ou de l'Immunoscore.

Conclusions :

L'avènement des traitements adjuvants par chimiothérapie à base de fluoropyrimidines ± oxaliplatine ont permis une amélioration de la survie des patients atteints d'un cancer colique non métastatique. Pour les tumeurs de stade III, la chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et oxaliplatine diminue le risque de récurrence, et constitue le standard de traitement dans cette situation. En ce qui concerne les tumeurs de stade II, le bénéfice de la chimiothérapie en termes de réduction du risque de rechute est modéré et un traitement par fluoropyrimidines, de type LV5FU2 ou capecitabine, doit être discuté en fonction des facteurs de risque clinico-pathologiques et du statut MSI.

Références :

1. Sargent, D., Sobrero, A., Grothey, A et al (2009). Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 27(6), 872.
2. Moertel, C. G., Fleming, T. R., Macdonald, J. S., Haller, D. G et al (1990). Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 352-358.
3. Labianca, R., Marsoni, S., Pancera, G. et al (1995). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *The Lancet*, 345(8955), 939-944.
4. Wolmark, N., Rockette, H., Fisher, B. et al (1993). The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *Journal of Clinical Oncology*, 11(10), 1879-1887.
5. O'Connell, M. J., Mailliard, J. A., Kahn, M. J. et al (1997). Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15(1), 246-250.
6. Haller, D. G., Catalano, P. J., Macdonald, J. S. et al (2005). Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), 8671-8678.
7. Saini, A., Norman, A. R., Cunningham, D. et al (2003). Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *British journal of cancer*, 88(12), 1859-1865.
8. Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M. P. et al (2005). Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(26), 2696-2704.
8. Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M. P. et al (2005). Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(26), 2696-2704.
9. André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L. et al (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343-2351.
10. André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., ... & De Gramont, A. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(19), 3109-3116.
11. Haller, D. G., Tabernero, J., Maroun, J., De Braud, F., Price, T., Van Cutsem, E., ... & Schmoll, H. J. (2011). Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*, 29(11), 1465-71.

12. Kuebler, J. P., Wieand, H. S., O'Connell, M. J., Smith, R. E., Colangelo, L. H., Yothers, G., ... & Zapas, J. L. (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology*, 25(16), 2198-2204.
13. Papadimitriou, C. A., Papakostas, P., Karina, M. et al (2011). A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC medicine*, 9(1), 10.
14. Saltz, L. B., Niedzwiecki, D., Hollis, D. et al (2007). Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology*, 25(23), 3456-3461.
15. Van Cutsem, E., Labianca, R., Bodoky, G. et al (2009). Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *Journal of Clinical Oncology*, 27(19), 3117-3125.
16. Ychou, M., Raoul, J. L., Douillard, J. Y. et al (2009). A phase III randomised trial of LV5FU2+ irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Annals of oncology*, 20(4), 674-680.
17. de Gramont, A., Van Cutsem, E., Schmoll, H. J et al (2012). Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 13(12), 1225-1233.
18. Alberts, S. R., Sargent, D. J., Nair, S et al (2012). Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *Jama*, 307(13), 1383-1393.
19. Taieb, J., Tabernero, J., Mini, E. et al (2014). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, 15(8), 862-873.
20. Grothey, A., Sobrero, A. F., Shields, A. F. et al (2018). Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(13), 1177-1188.
21. Lieu, C., Kennedy, E. B., Bergsland, E. et al (2019). Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage iii colon cancer: asco clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(16), 1436-1447.
22. Biagi, J. J., Raphael, M. J., Mackillop, W. J. et al (2011). Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 305(22), 2335-2342.
23. Quasar Collaborative Group. (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet*, 370(9604), 2020-2029.
24. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B. et al (2017). The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), 93-99.
25. Benson III, A. B., Schrag, D., Somerfield, M. R. et al (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(16), 3408-3419.
26. Schrag, D., Rifas-Shiman, S., Saltz, L. et al (2002). Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(19), 3999-4005.
27. Gill, S., Loprinzi, C. L., Sargent, D. J. et al (2004). Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?. *Journal of clinical oncology*, 22(10), 1797-1806.
28. Erlichman, C. (1999). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17(5), 1356-1363.
29. André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L. et al (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343-2351.
30. Quah, H. M., Chou, J. F., Gonen, M. et al (2008). Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Diseases of the colon & rectum*, 51(5), 503-507.
31. Bertagnolli, M. M., Redston, M., Compton, C. C. et al (2011). Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer—a study of CALGB 9581 and 89803. *Journal of clinical oncology*, 29(23), 3153.

32. Ribic, C. M., Sargent, D. J., Moore, M. J. et al (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(3), 247-257.
33. Sargent, D. J., Marsoni, S., Monges, G. et al (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.
34. Yamanaka, T., Oki, E., Yamazaki, K. et al (2016). 12-gene recurrence score assay stratifies the recurrence risk in stage II/III colon cancer with surgery alone: the SUNRISE study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(24), 2906-2913.
35. Yothers, G., O'Connell, M. J., Lee, M. et al (2013). Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *Journal of clinical oncology*, 31(36), 4512.
36. Venook, A. P., Niedzwiecki, D., Lopatin, M. et al (2013). Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *Journal of clinical oncology*, 31(14), 1775.
37. Tie, J., Wang, Y., Tomasetti, C., Li, L. et al (2016). Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science translational medicine*, 8(346), 346ra92-346ra92.
38. Pagès, F., Mlecnik, B., Marliot, F. et al (2018). International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*, 391(10135), 2128-2139.

CARCINOSE D'ORIGINE COLORECTALE ET CHIMIO-HYPERTHERMIE INTRAPÉRITONÉALE (CHIP)

Auteurs: Houcine Maghrebi, Ahmed Ben Mahmoud, Sawssen Ben Marzouk, Anis Haddad, Youssef Chaker, Wael Rebai, Amine Makni, Amine Daghfous, Rachid Ksantini, Fadhel Fteriche, Adel Amous, Mohamed Jouini, Montassar J Kacem, Zoubeir Ben Safta.

Service de chirurgie 'A', Hôpital La Rabta; Tunis.

Feriel Letaif, Amina Mokrani, Mouna Ayadi, Amel Mezlini.

Service d'oncologie médicale, Institut Salah Azaiez (ISA) ; Tunis.

I. INTRODUCTION

Le cancer colorectal est parmi les cancers les plus fréquents au monde (3ème rang après le cancer du sein et celui de la prostate). Il représente la première tumeur digestive avec une incidence croissante chez les deux sexes. Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 20 % des cas). Les métastases hépatiques restent les plus fréquentes suivies par la carcinose péritonéale (CP) [1,2]. Cette situation fut souvent considérée comme palliative mais l'avènement de la chirurgie de cyto-réduction complète associée à la CHIP a marqué un tournant évolutif dans la prise en charge thérapeutique des CP d'origine colo-rectale.

II. BUT :

Ce travail se propose de mettre le point sur la prise en charge des carcinoses d'origine colorectale : principes, modalités, indications actuelles, résultats, et perspectives.

III. Epidémiologie

Les cancers colorectaux se situent au 3ème rang des cancers dans le monde. Ils représentent la 4ème cause de décès par cancer [3]. Le péritoine est le deuxième site métastatique des cancers colorectaux après le foie [4,5]. La CP est synchrone dans 7 à 15 % des cas et métachrone dans 4 à 19 % des cas. Cette carcinose s'inscrit souvent dans le cadre d'une maladie multi-métastatique mais elle peut être isolée dans 2,1% des cas [1,2]. Les deux tiers des CP sont d'origine digestive, dont plus de 50% d'origine colorectale [6]. L'incidence de la carcinose péritonéale d'origine colo-rectale est fréquemment sous-estimée par l'imagerie et le diagnostic n'est parfois posé qu'en per-opératoire.

IV. Définition de la carcinose

La carcinose péritonéale correspond à la greffe macroscopique et/ou microscopique des cellules tumorales métastatiques sur la surface du péritoine (viscéral et/ou pariétal) avec ou sans ascite contenant les mêmes cellules circulantes dans la cavité péritonéale [7,8].

Les implants péritonéaux se traduisent par la présence de masses tissulaires unique ou multiples. Les nodules peuvent confluer pour former des plaques qui recouvrent les organes digestifs. Les volumineuses plaques épiploïques forment « le gâteau épiploïque ». La présence d'une CP témoigne d'une maladie néoplasique évoluée et est habituellement associée à une faible survie. Plusieurs critères pronostiques permettent l'évaluation de la CP :

1. Score PCI (Peritoneal Cancer Index) de Sugarbaker [9]

L'outil diagnostique standard qui permet de décrire l'extension de la CP est l'indice de

Sugarbaker (PCI). Ce score est facile à appliquer, mais nécessite une bonne exploration souvent par voie ouverte. Il est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes. Il varie de varier de 0 à 39.

Pour le calculer, il faut :

- Mesurer l’implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région
- Attribuer un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l’implant tumoral
- Additionner les scores des 13 régions pour obtenir le score total.

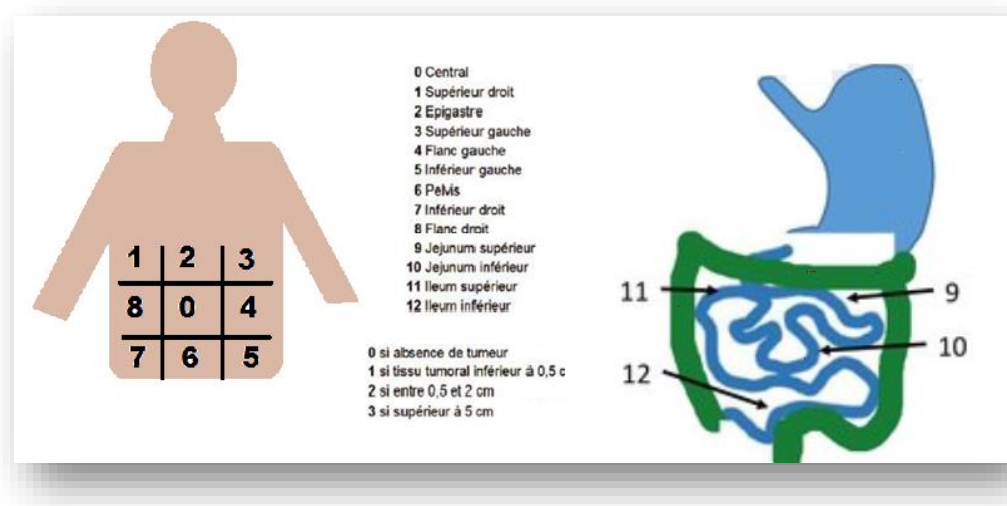


Figure 1: Score PCI (Peritoneal Cancer Index) de Sugarbaker

2. Score de qualité d’exérèse: completeness of cytoreduction after surgery (CC score)

L'exérèse est classée comme étant complète ou incomplète :

CC0 : absence de résidu tumoral macroscopique

CC1 : résidu tumoral $\leq 0,25$ cm

CC2 : résidu tumoral $0,25 < R < 2,5$ cm

CC3 : résidu tumoral $\geq 2,5$ cm.

3 Classification de Gilly : [10]

Elle comprend quatre stades selon la taille des granulations péritonéales et leur localisation.

Stade 0	Absence de lésion maligne macroscopique. Cytologie péritonéale positive
Stade 1	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5 mm et localisées
Stade 2	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5 mm, et diffuses
Stade 3	Granulations malignes de diamètre compris entre 5 mm et 2 cm
Stade 4	Larges granulations malignes péritonéales de plus de 2 cm

V. Diagnostique clinique

La carcinose péritonéale peut être asymptomatique au stade de début. Ailleurs, elle peut être découverte au cours du bilan d'extension d'un cancer colique ou bien en préopératoire lors de la chirurgie. La symptomatologie peut être à type de douleurs abdominales, distension abdominale voire d'un tableau occlusif. L'ascite reste cependant le premier signe gênant pour le patient. Elle est trouvée dans 70% des cas et se manifeste par une pesanteur ou une gêne abdominale.

L'examen clinique peut retrouver un abdomen parfaitement plat. Cependant, à un stade avancé, des nodules peuvent être palpés au niveau de la paroi abdominale ou lors d'un toucher rectal ; au niveau du cul de sac de Douglas.

VI. Examens complémentaires

L'imagerie de la CP constitue un challenge aussi bien technique, que radiologique. Ceci est expliqué essentiellement par le faible contraste spontané des nodules et parfois la petite taille des lésions. La localisation des implants péritonéaux, leur taille et l'expertise du radiologue sont également des paramètres qui conditionnent la qualité du compte rendu de radiologie.

L'échographie abdominale : Les sondes de haute fréquence permettent le diagnostic de nodules péritonéaux. Ailleurs, l'échographie permet de chercher une ascite souvent cloisonnée, une masse épiploïque...

La tomodensitométrie (TDM) : Bien que sa sensibilité soit variable en fonction du patient, et de la lésion, la tomodensitométrie reste l'examen de référence. Elle permet de chercher des signes directs de carcinose telle que l'ascite, les nodules épiploïques, ou des signes indirects à type de compression digestive, biliaire, des voies urinaires... Un scanner normal n'élimine pas le diagnostic de carcinose.

En effet, malgré une valeur prédictive positive et une spécificité élevée, sa sensibilité et sa valeur prédictive négative restent faibles surtout en cas de nodules < 5 mm.

La tomographie par émission de positons TEPScan : elle a une meilleure sensibilité, et valeur prédictive positive que la TDM et permet souvent de trouver des nodules passés inaperçus sur la TDM [11]. Sa principale limite reste également les nodules de petite taille.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : Elle est plus sensible dans la détection des tumeurs péritonéales à travers multiples images de contraste. Elle possède un fort contraste lésionnel, permettant d'améliorer la détection des implants. Elle permet d'explorer des localisations anatomiques difficiles tel que le pelvis, la coupole diaphragmatique ... [12]

La combinaison des Temps tardifs après injection de gadolinium avec des séquences de diffusion rend cet examen très sensible pour la détection de la carcinose péritonéale [12]. L'IRM est particulièrement indiquée pour le bilan d'extension et le suivi des CP mucineuses, en cas d'atteinte pelvienne, en cas d'élévation des marqueurs tumoraux avec un scanner normal...

Les marqueurs tumoraux : Outre le rôle prédictif d'efficacité thérapeutique, ils offrent peu d'intérêt dans le diagnostic de CP et la recherche du primitif.

La preuve histologique : Le diagnostic de CP peut être facile s'il existe un gâteau épiploïque ou une infiltration de la graisse épiploïque ou mésentérique associée à des nodules, surtout si le primitif est visible. Cependant, le diagnostic de certitude repose sur l'histologie (ou la cytologie). Elle peut être obtenue par ponction d'un nodule par voie percutanée ou par laparoscopie.

VII. Principes et modalités de la prise en charge :

La carcinose péritonéale fut souvent considérée comme une situation palliative (synonyme de stade terminal incurable) mais de plus en plus, le péritoine est considéré comme un organe. Les métastases péritonéales comme les autres métastases sont traitées selon les mêmes principes.

Une fois le bilan d'extension réalisé, les patients doivent être sélectionnés et traités dans des centres spécialisés. La prise en charge de la carcinose péritonéale ne peut se concevoir que dans le cadre multidisciplinaire associant oncologue, chirurgien, radiologue, endoscopiste...

1. Rationnel de la CHIP et ses principes

Le traitement curatif de la CP comporte deux volets :

- traiter la maladie visible (macroscopique) par la chirurgie,
- puis la maladie résiduelle invisible (microscopique) par la chimio-hyperthermie intrapéritonéale.

Cette technique a l'avantage de mettre le tissu péritonéal tumoral en contact direct avec l'agent cytotoxique avec des concentrations très supérieures à celles atteintes en systémique.

Outre son effet cytotoxique propre, l'hyperthermie permet de majorer l'efficacité de certaines molécules comme la Mitomycine, ou l'Oxaliplatine, en augmentant leur cytotoxicité propre ou leur pénétration au sein des tissus tumoraux [13]

Partant de la théorie que la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules, la cytoréduction chirurgicale se doit d'être complète [1,2].

La durée d'exposition aux molécules de chimiothérapie a aussi un effet bénéfique sur son efficacité. Elle serait maximale pendant la première heure. Cette chimiothérapie intrapéritonéale peut également être administrée immédiatement après la fermeture de la laparotomie (chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate ou CIPPI). D'autres moyens thérapeutiques ont vu le jour tel que la chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée (PIPAC) [14] qui disperse les agents à l'intérieur de la cavité péritonéale par laparoscopie.

2. Modalités techniques

- Chirurgie de cyto-réduction CCR [15] :

Cette chirurgie ne se fait que dans un but curatif quand :

1/ la maladie est localisée : sans localisations extra-péritonéales ou abdominales non résécables

2/ et bien contrôlée par la chimiothérapie systémique : stabilisation ou bonne réponse à au moins quatre cycles.

Le premier temps de la Chirurgie de cyto-réduction est celui de l'exploration abdomino-pelvienne pour juger de la résecabilité des lésions. L'intestin grêle dans sa totalité, le mésentère, le colon doivent être libérés et inspectés millimètre par millimètre. A cette étape, le chirurgien quantifie l'étendue de la carcinose péritonéale selon l'index péritonéal de Sugarbaker. Et ce n'est qu'après une exploration complète de toute la cavité abdominale, que la décision de faire le traitement combiné est prise ou abandonnée.

La CCR a pour rôle d'enlever les résidus tumoraux macroscopiques moyennant des gestes de résection plus ou moins étendus d'organes. [9] L'objectif étant d'obtenir un résidu tumoral macroscopique inférieur à 2 mm. Le grand épiploon est systématiquement réséqué en totalité même s'il semble normal, en raison de la fréquence de son atteinte microscopique. Les atteintes péritonéales superficielles, sans infiltration viscérale en profondeur, doivent être réséquées par péritonectomie. Seul le péritoine macroscopiquement tumoral est réséqué ou détruit par électrofulguration. En revanche, le péritoine normal ou apparemment normal n'est pas réséqué et n'est traité que par la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP).

Les lésions envahissant les viscères en profondeur, justifient une résection partielle, voire totale en fonction de l'organe atteint. Les anses intestinales infiltrées sont réséquées tandis que celles qui sont touchées superficiellement sont traitées par électrofulguration élective. Le pelvis est souvent le siège d'une maladie importante. Une péritonectomie pelvienne complète est souvent nécessaire.



Figure 2 : Péritonectomie diaphragmatique, capsulectomie hépatique de surface



Figure 3 : Nodules méésentériques détruit par électrofulguration

➤ *Chimiothérapie intrapéritonéale* [6]

Une fois la cytoréduction réalisée, on réalise la chimiothérapie intrapéritonéale par hyperthermie (CHIP) soit à « ventre ouvert », soit à « ventre fermé ». Concernant les agents de chimiothérapie utilisés en intrapéritonéal, même si plusieurs études se sont intéressées à la question, il demeure qu'aucune certitude ne peut être tirée quant à l'agent idéal à utiliser, au dosage de cet agent, à la durée et au débit de perfusion, au volume du perfusé et à la température optimale de perfusion. Les deux principaux agents de chimiothérapie utilisés en intrapéritonéal sont l'Oxaliplatine et la Mitomycine C.

Dans notre pratique de tous les jours, l'Oxaliplatine est administrée à la dose de 460 mg/m², dans un volume de 2L/m². L'action de l'Oxaliplatine est potentialisée par l'administration de 5-FU en systémique durant l'intervention. Il est important en per opératoire d'avoir une température homogène dans toute la cavité abdominale et une diffusion homogène du dialysat péritonéal. La durée du bain hyperthermique varie de 30 à 90 minutes. La température du bain doit être au minimum de 41 °C et au maximum de 43 °C. En effet, au-delà de 43°C, on risque d'exposer le patient à un risque de perforation digestive...

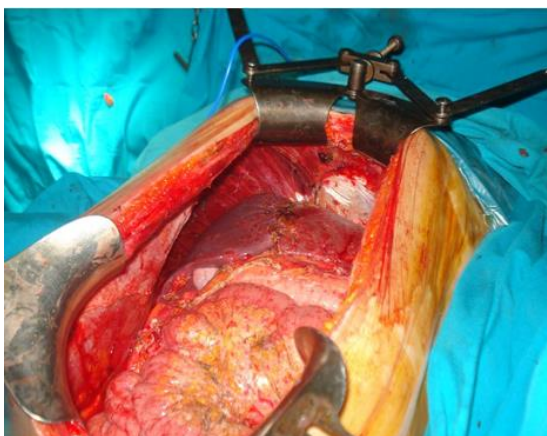


Fig4 : Vue per opératoire de la cytoréduction



Fig5 : Bain de chimiothérapie hyperthermique

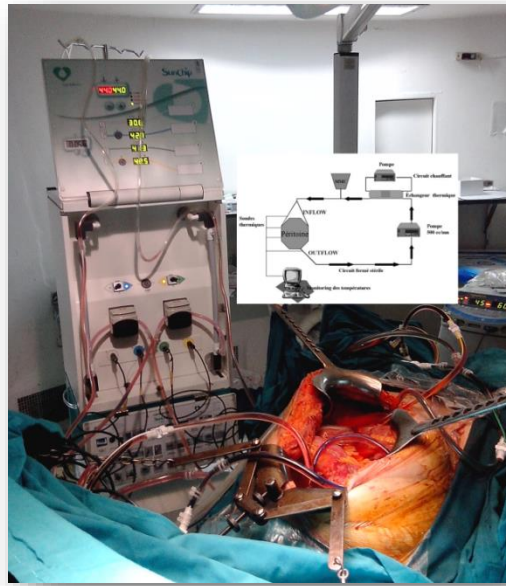


Figure 6 : Schéma de la circulation de la chimiothérapie hyperthermique

➤ *CT systémiques :*

Il est souvent préconisé de précéder la chirurgie de cytoréduction suivie de CHIP par une chimiothérapie (3 à 4) cycles afin de tester la chimio-sensibilité et l'agressivité de la maladie. L'objectif étant de s'assurer de l'absence de progression de la maladie sous chimiothérapie qui est un facteur péjoratif conduisant le plus souvent à récuser le patient pour la chirurgie. En revanche, plusieurs études ont démontré que l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, en post-opératoire, permettait d'améliorer le pronostic [16]. Si une chimiothérapie est réalisée en préopératoire, elle sera poursuivie en post-opératoire.

3. Indications (Algorithme) :

Les dossiers sont impérativement discutés en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) dans un centre expert. L'indication dépend essentiellement de l'état général, de l'extension de la maladie (index PCI), de son agressivité évaluée par la réponse à la chimiothérapie systémique préopératoire. La CHIP en cas de carcinose CR peut être indiquée idéalement en cas de :

- Statut OMS < 2,
- Age physiologique ≤ 65 ans,
- Possibilité de résection chirurgicale complète,
- Absence d'atteinte péritonéale majeure
- Absence d'atteinte extra- péritonéale
- Absence de progression sous chimiothérapie.

Par ailleurs, en cas de carcinose diagnostiquée en per opératoire, il convient de ne pas faire de geste de résection, hormis une biopsie péritonéale pour confirmer le diagnostic et

d'orienter le patient vers un centre spécialisé. En cas de tumeur primitive symptomatique, on se contentera du geste le moins invasif : stomie d'amont ou résection carcinologique de la tumeur primitive uniquement.

VIII. Résultats : complications et survie

1. Complications post opératoires

La CCR+CHIP est une procédure thérapeutique lourde et complexe. Sa morbidité reste indéniablement élevée. Elle n'est pas seulement liée à l'agressivité du geste chirurgical en soi mais aussi à la toxicité de la CHIP. Le taux de morbi-mortalité varie selon les études : 1 à 12% de mortalité [17], 16 à 65% [18] de morbidité. La morbidité chirurgicale spécifique avoisine les 30 %. La réalisation d'une résection anastomose digestive multiplie le risque par 4 et une exérèse étendue le multiplie par deux.[18]

Les complications les plus fréquentes regroupent les complications abdominales (hémorragie, fistules digestives, l'hémopéritoine, les abcès profonds...) et les complications générales, essentiellement pulmonaires ou liées à la chimiothérapie.

Dans l'étude multicentrique coordonnée par Elias, le taux de mortalité était de 4.3% avec une morbidité de 31%. Trois facteurs de risque avaient été identifiés : l'âge ($p=0.02$), l'étendue de la carcinose(PCI) $p< 0,0001$ et le centre hospitalier ($p<0.0001$). Cependant, ces taux de complications postopératoires et de décès ont nettement diminués avec les années. Elles restent dépendantes de l'expertise de l'équipe, avec une courbe d'apprentissage évaluée à environ cent cas [19]

2. Survie et pronostic

En l'absence de traitement, le pronostic est très péjoratif avec une médiane de survie de 6 mois quelle que soit l'origine de l'atteinte. Les progrès thérapeutiques ont permis d'allonger notablement la survie des patients atteints de carcinose péritonéale, de leur procurer des périodes de rémission prolongée sans symptôme. La survie globale à 5ans des patients traités par CHIP varie actuellement de 27 % à 42 % et la survie médiane de 33 à 41 mois. Plusieurs facteurs pronostiques, peuvent expliquer ces variations [20] et en particulier le caractère complet de la résection, l'extension de la maladie péritonéale (PCI), la réalisation d'une chimiothérapie systémique post-opératoire, et surtout l'expérience de l'équipe chirurgicale et du centre hospitalier.

Pour ce qui est de la CP colorectale, la survie globale à 5 ans des patients traités par chirurgie et CHIP est de l'ordre de 40 %, comparable à celle des patients opérés pour métastases hépatiques colorectales [21].

Un essai prospectif randomisé Hollandais avait comparé l'association chirurgie de cytoréduction-CHIP [17,22] (mitomycine C) à une chimiothérapie systémique palliative par 5-FU-leucovorine. Après l'inclusion de 105 patients et un recul médian de 21,6 mois, elle était en faveur de la CHIP avec 43 % de survie à 2 ans alors que celle-ci n'était que de 16 % dans le groupe traité par chimiothérapie systémique seule ($p = 0,032$). Avec un suivi médian de 8 ans [23], la survie sans progression était de 22,2 mois dans le groupe CHIP versus 12,6 mois ($p =$

0,028). La survie à 5 ans était de 45 % pour les patients R1. La plupart des études rapportent une médiane de survie supérieure à 2 ans en cas de chirurgie macroscopiquement complète ou en cas de carcinomatose limitée [..].

Elias et al. avaient comparé 48 patients traités par une chimiothérapie palliative avec oxaliplatine ou irinotecan à 48 patients opérés avec CHIP à l'oxaliplatine [24]. La médiane de survie était de 23,9 mois dans le groupe contrôle versus 62,7 dans le groupe CHIP. La survie à 5 ans était de 13 % versus 51 %. Dans la série de l'AFC, la survie à 5 ans était de 27 % avec une médiane de survie de 30 mois [25]. Toutefois, la médiane de survie sans récurrence dans cette même série de l'AFC était de 13 mois pour les patients CC-0 [25].

Récemment, ont été présentés les résultats de l'essai **PRODIGE** [26] à l'ASCO 2018. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée française qui avait inclus 265 patients avec une CP (synchrone ou métachrone) d'origine colorectale, PCI < 25, résidu tumoral < 1mm après chirurgie de cytoréduction. Tous les patients devaient avoir reçu 6 mois de CT en péri-opératoire ou en post-opératoire. Cent trente trois patients avaient eu une CHIP (Oxaliplatine 460 mg /m² sur 30 mn en IP + 5FU 400 mg /m² et AF 20 mg /m² en IV à 43 °C) Versus 132 patients qui n'ont pas eu de CHIP.

Après un suivi médian de 64 mois, un PCI médian de 10, la morbi-mortalité à 30 Jours était identique dans les 2 bras avec à 60 jours une sur-morbidité dans le bras CHIP. Il n'y avait pas de différence de survie entre les 2 bras ni en survie globale (médiane de 41 mois) ni en survie sans rechute.

Néanmoins, le seul sous-groupe de patients avec un **PCI intermédiaire de 11 – 15** semblait tirer un bénéfice en survie de la CHIP (18 patients) passant de 32.7 à 41.6 mois avec une différence statistiquement significative. La survie moyenne en cas d'exérèse complète et PCI >15 est limitée à 24 mois. Les auteurs ont justifiés ces résultats par : la durée de la CHIP (30 min) probablement insuffisante, et l'oxaliplatine qui serait moins efficace que la mitomycine.

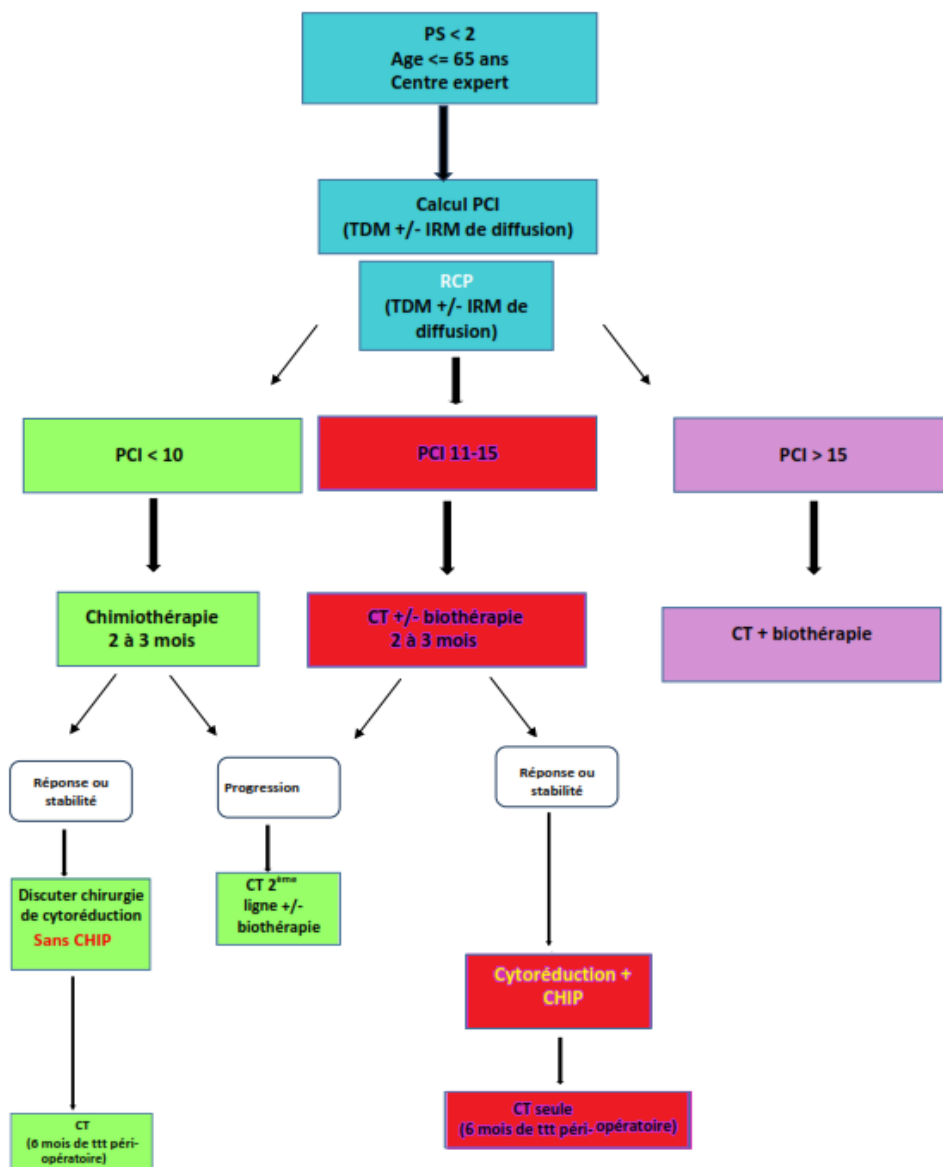
D'autres part, il convient de signaler que la connaissance des statuts mutés KRAS et BRAF est incontournable, car elle permet d'identifier respectivement des CCR de mauvais pronostic, justifiant une attitude thérapeutique adaptée. De même, le score TRG pourrait être utilisé en pratique : Les taux de cellules tumorales et de fibrose résiduelle sont de bons critères d'évaluation de la réponse histologique.

IX. CHIP PROPHYLACTIQUE

La stratégie de chirurgie de second look avec CHIP dans les formes à haut risque de récurrence péritonéale a été souvent discutée ces dernières années. L'étude Prophylchip [27] est un essai de phase 3 randomisé qui avait évalué le bénéfice potentiel d'une chirurgie systématique de 2nd look suivie de CHIP chez les patients à risque élevé de métastases péritonéales d'origine colorectale. L'objectif principal de l'étude était la survie sans rechute à 3 ans. Entre 2012 et 2015, 150 patients ont été randomisés dans 18 centres entre surveillance et chirurgie de second look systématique et CHIP moins d'un mois après la fin de la CT adjuvante. Les patients à risque avaient été opérés d'un CCR perforés, ou avec métastases

ovariennes, ou une maladie péritonéale minime réséquée en même temps que le primitif. Un second look a été effectué chez 71 patients retrouvant une maladie péritonéale chez 52% d'entre eux avec un PCI médian de 4. Une péritonectomie et une CHIP ont alors été réalisés chez 92% des patients. Les auteurs avaient rapporté un taux de rechute péritonéale identique dans les deux bras (33%). Les survies sans rechute et globale à 3 ans étaient respectivement de 44% vs 51% et 79% vs 80%, (NS) dans le bras second look versus surveillance.

Au final, D. Goéré et Al concluent qu'une stratégie proactive intégrant une chirurgie de 2nd look suivie de CHIP à l'oxaliplatine ne permet d'améliorer la survie des patients à risque élevé de métastases péritonéales colorectales comparativement à une stratégie basée sur une surveillance bien codifiée.



Algorithme de prise en charge de la CP d'origine colorectale

(des services de : chirurgie A La Rabta+Oncologie médicale ISA)

X. CONCLUSIONS:

La carcinose péritonéale marque généralement un tournant dramatique dans l'évolution de la maladie. Cependant son pronostic reste variable en fonction de la tumeur primitive et de la qualité de la prise en charge. En cas de carcinose d'origine colorectale, la chirurgie de cytoréduction complète suivie de CHIP permet d'obtenir de bons résultats en termes de survie au prix d'une morbidité opératoire non négligeable. Cette prise en charge ne se conçoit que dans le cadre de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires par des équipes spécialisées, multidisciplinaires associant oncologue, chirurgien, radiologue, endoscopiste. A l'avenir, outre l'exérèse complète et l'extension péritonéale (PCI), d'autres facteurs pronostiques pourraient s'ajouter dans la sélection préopératoire des patients tels que mutation KRAS, l'instabilité microsatellitaire...

XI. REFERENCES :

1. Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:167-76.
2. Cercek A, Cusack JC, Ryan DP. Treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e208-11.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–E386.
4. Brodsky JT, Cohen a M. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:723–7.
5. Elferink MAG, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JHW. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:205–12.
6. Elias D. Traitement combiné par chirurgie et chimiothérapie locale des carcinoses péritonéales d'origine digestive. *Hepatogastroenterology* 1999;6:429-36.
7. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy : retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-8.
8. Faron, M., Macovei, R., Goéré, D., Honoré C. et al. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015
9. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1995;221:124–132.
10. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:597-601
11. Clouet M, Carsin A, Bouriel C, Raoul JL, Gandon Y, Etienne PL et al. Carcinose péritonéale secondaire des tumeurs digestives : performances actuelles du scanner abdominal. *Congrès JFR Rennes (France)* 2005.
12. Low RN, Barone RM, Lucero J Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015 ;22:1708-15.
13. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. In: *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*, P.H. Sugarbaker (ed.) Kluwer Acad Publisher, Boston 1996:155-162

14. CB Tempfer G Winnekendonk W Solass Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer : A phase 2 study. *Gynecol Oncol* 2015 (137)
15. Elias, D., Liberale, G., Manganas, D., Lasser, P., Pocard, M., 2004b. Traitement chirurgical des carcinoses péritonéales : 2- La chimiohyperthermie. *Ann Chir* 2004;129:530-533
16. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *J Clin Oncol* 2009;28:63-68.
17. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. (2009) Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intrapéritonéale chemotherapy. *W J Surg Oncol* 7:5
18. Chirurgie dans les carcinoses péritonéales. Abdelhalim Aïssat. *Réflexions en Médecine Oncologique*. N°33 - Tome 6 - octobre 2009
19. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
20. Goéré D, Souadka A, Faron M, et al. Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2958-64.
21. Elias D, Faron M, Iuga BS, et al. Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancers. *Ann Surg* 2015;261:157-63
22. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
23. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32
24. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5
25. Elias D, Gilly FN, Glehen O. Rapport du 110e congrès français de chirurgie. Carcinomatoses péritonéales d'origine digestive et primitive. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Wolters Kluwer - Arnette. Reuil-Malmaison. France
26. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7.
27. Goere D, Glehen O, Quenet F, et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP- NTC01226394). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2018; 36: 3531

ADK DU COLON DROIT VERSUS ADK DU COLON GAUCHE

Auteurs : Ghannouchi Mossaab, Nacef Karim , Mosbahi Meriem, Chaouech Med Ali, , Ben Khelifa Mohamed, Chaouech Asma, Ranim Sboui , sallem Rim, Talbi Ons , Mohamed Ammar , Masmoudi Ghassen , Ameni Moussa , Abdelkefi Med Taha , Hleli Kamel , Boudokhan Moez.

Service de chirurgie générale hôpital Tahar Sfar Mahdia

1. Introduction:

Pendant plusieurs années, le cancer du colon était considéré comme une seule maladie indissociable quelque soit la localisation, considérant le colon droit et le colon gauche comme étant une seule et même entité.

plusieurs études récentes ont rapporté que les facteurs de risque, les bases moléculaires ainsi que les résultats thérapeutiques diffèrent selon la localisation droite ou gauche de la tumeur colique [1, 2].

Actuellement, les tumeurs du colon ne sont plus considérées comme une seule maladie homogène, l'adénocarcinome colique est considéré comme une maladie néoplasique très hétérogène de point de vue morphologique mais aussi moléculaire[3]. cette variabilité a des répercussion sur le pronostic mais aussi sur la réponse au différents traitements [4, 5]

En effet, de nombreux facteurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs d'efficacité (ou d'inefficacité) des traitements permettent un choix thérapeutique «à la carte » avec en corollaire une amélioration de la survie des patients ; mais aussi permettant d'éviter de délivrer des traitements toxiques, onéreux sans chance d'efficacité [6].

Le but de ce travail est de dégager les principales différences entre ces deux localisations sur le plan clinique, histo-génétique et sur le plan pronostic, rapporté dans la littérature.

2. Embryologie :

Sur le plan embryologique ,le colon droit provient de l'intestin primitif moyen alors que le colon gauche de l'intestin primitif postérieur.[3].

Certaines études suggèrent que les origines embryologiques différentes de l'épithélium du colon droit et du colon gauche peuvent expliquer la susceptibilité différente aux carcinogènes selon la localisation de la tumeur[7].

3. Épidémiologie :

La localisation colique droite représente 35 %-40% alors que dans plus que la moitié des cas la tumeur est localisée au niveau du colon gauche.[6]

Les données épidémiologiques montre que l'évolution de l'incidence du cancer colorectal variait en fonction de la localisation tumorale[6].en effet plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence des tumeurs du colon droit par rapport au tumeurs du colon gauche [8]

Les tumeurs du colon droit et du colon gauche ont une incidence différente selon les régions, l'âge et le sexe.les tumeurs du colon droit sont plus fréquentes chez les sujets âgés, chez les malades de sexe féminin et surviennent dans les régions ou l'incidence globale du cancer du colon est la plus faible [3, 9-11].Elles sont découvertes à un stade plus avancé, chez des patients ayant plus de comorbidités , avec souvent une taille tumorale plus importante et une composante mucineuse plus fréquent[3, 7, 8, 12].

Dans une étude nationale danoise, associant 23 487 patients, Jess et al ont retrouvé que les tumeurs du colon droit sont plus fréquentes chez les sujets âgés. Les malades ayant une tumeur du sigmoïde était les plus jeunes ,alors que ceux qui ont une tumeur du caecum était les plus âgés[13].

Dans une étude associant 1224 patients, Mik avait retrouvé que les patients ayant une tumeur du colon droit étaient plus âgés ($p = 0.0087$), et avaient une taille tumorale plus importante ($p = 0.0003$), que ceux ayant une tumeur du colon gauche ($p = 0.0006$). [3].

Ceci pourrait être expliqué en parti par le retards diagnostique des tumeurs du colon droit qui seraient responsable de signes non spécifique voire même l'absence de plaintes dans les stades de début [14].

Certaines hypothèses suggèrent que les aliments et nutriments agissent de manières spécifiques et différentes selon la localisation colique. Ainsi, les fibres alimentaires qui sont dégradées principalement au niveau du colon droit entraînent une acidification du milieu et une inhibition des enzymes de transformation des acides biliaires primaires en secondaires. Le calcium, en se fixant aux acides biliaires, les transforme en savons insoluble avec une action pro-inflammatoire sur le colon droit principalement.

Alors que l'action anti-oxydante des vitamines A, C et E agit principalement sur la muqueuse du colon transverse et du colon gauche[15].

4. Circonstances de découverte :

Sur le plan clinique, les tumeurs du colon droit sont souvent découvertes à l'occasion d'une anémie, d'une masse abdominale ou d'une perte de poids, alors que les tumeurs du colon gauche sont plutôt découvertes à l'occasion d'une hématochémie ou de trouble du transit [11, 16-18] les tumeurs du colon gauche sont découverte à l'occasion d'une complication plus fréquemment que les tumeurs du colon droit [8].

5. anatomopathologie :

Sur le plan macroscopique, les tumeur du colon droit sont plutôt exophytique ou polyploïde responsable d'un saignement occulte et d'anémie distillante, alors que les tumeurs du colon gauche sont plutôt infiltrantes, rétrécissant la lumière et responsable d'occlusion [17].

Dans la littérature, l'analyse histologique de la pièce opératoire avait montré que les tumeurs du colon droit ont souvent une taille tumorale plus importante, elle sont souvent de type mucineux, peu différencié, avec un stade tumorale plus avancé, avec plus de métastases ganglionnaire et un risque plus important de carcinose péritonéale. Le risque de métastases à distance était plus important pour les tumeur du colon gauche [8, 11, 17, 19, 20].

Dans une étude rétrospective colligeant 1503 patients, Hsu avait conclue que l'ADK était plus fréquent dans le groupe du colon gauche ($P < 0.001$), que Les tumeurs à droite sont souvent de type mucineux, et indifférencié, avec plus de métastases ganglionnaires, et un risque plus important de carcinose péritonéale, sans qu'il n'y ait de différence significative en terme de métastase à distance ou de récidence locale ($P = 0.3$)[2].

Dans une étude rétrospective, associant 1224 patients, Mik avait conclue que la taille tumorale était significativement plus importante dans le groupe colon droit ($p = 0.0003$), avec un stade tumoral plus avancé et un nombre de ganglions métastatique plus important [3].

Yang et al rapporte que les tumeurs du colon droit sont plus souvent le type mucineux, plus fréquemment indifférencié avec un stade tumorale plus avancé[12].

Une étude multicentrique allemande avec 17,641 patients avait conclue que le risque de carcinose péritonéale était plus important en cas de tumeur du colon droit alors que le risque de métastases pulmonaires et hépatiques était plus important pour les tumeurs du colon gauche.[8]

Hsu avait conclue que les tumeurs à droite avaient plus de métastases ganglionnaire et de carcinose péritonéale[2].

Konopke et al. ont retrouvé que pour les tumeurs du colon droit les métastases hépatiques étaient plus fréquemment situées au lobe droit alors que pour le colon gauche les métastases sont bilatérales [21].

6. Etude génétique :

Au niveau du colon, le système immunitaire maintient une véritable balance entre l'agressivité envers les agents pathogènes et la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales. Cette tolérance est plus manifeste au niveau du colon gauche (taux des bactéries commensales plus important). Ceci pourrait expliquer la différence dans la réponse du système immunitaire aux tumeurs du colon droit qui est caractérisée par une réponse immunologique plus intense comme le montre la concentration élevée des cellules T intra-épithéliales et des PN éosinophiles à ce niveau [22, 23].

Les tumeurs du colon sont considérées comme une maladie hétérogène sur le plan génétique, avec plusieurs anomalies telles que l'instabilité chromosomique (CIN), le phénotype CpG island methylator (CIMP), l'instabilité microsatellite (MSI), des changements du microenvironnement immunitaire et plusieurs autres mutations (KRAS, NRAS, BRAF, PTEN, etc.). La CIN est présente chez 80% des malades ayant une tumeur colique et plus fréquente en cas de tumeur du colon gauche ; CIN peut être à l'origine de plusieurs mutations de gènes suppresseurs tels que l'APC et le p53 qui sont un élément important de la succession adénome-cancer [24]. La CIN est reportée comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic pour les tumeurs coliques [25].

L'incidence du CIMP est de 15%. Il est plus fréquent en cas de tumeur du colon droit et il est en rapport avec un mauvais pronostic [26], il est associé à un risque plus important de mutation de BRAF et de MSI [27].

Des études récentes ont démontré plusieurs différences génétiques entre les deux entités [17, 28]. Les tumeurs du colon droit sont généralement diploïdes avec un taux plus important d'instabilité microsatellite [29] ; elles expriment plus de mutations des gènes KRAS, du gène c-erbB2 cytoplasmique et plus de récepteur de croissance épidermique [30] alors que les tumeurs du colon gauche sont plutôt plus stables sur le plan génétique [31] et expriment plus de cyclooxygénase-2 et de mutation p53 [29, 32].

Dans une étude rétrospective colligeant 1503 patients, Hsu avait retrouvé que les tumeurs du colon droit ont plus des mutations intéressant les gènes BRAF, KRAS, SMAD4, TGF- β , PIK3CA, PTEN, AKT1 et une instabilité microsatellite plus importante [2] ; ces mêmes résultats avaient été retrouvés avec Missiaglia et al. qui avait retrouvé plus de mutations BRAF, MSI-H, et KRAS au niveau du colon droit [33].

La mutation BRAF, qui existe essentiellement en cas de tumeur du colon droit, est un facteur de mauvais pronostic associé à un taux plus important de métastases ganglionnaires et de carcinose péritonéale [34].

De même Miki avait retrouvé que les tumeurs du colon droit sont plus agressives avec plus d'instabilité microsatellite et de mutation KRAS, ce qui altère la survie surtout pour les stades avancés de la maladie [35].

Un consortium international d'experts a récemment permis de dégager, à partir de 6 classifications moléculaires et plus de 4000 patients, 4 sous-types de cancers colorectaux.

Il s'agit de la classification CMS (consensus molecular subtypes) en 4 groupes caractérisés par des facteurs moléculaires, biologiques et cliniques [36]. Il faut noter que le 1/5 des cancers coliques n'appartient à aucun de ces 4 groupes.

Groupe CMS-1 (MSI, Immune) : Représente 13% des cancers coliques et est caractérisé par des tumeurs avec instabilité des microsatellites (MSI High), par une infiltration immune marquée,

souvent CIMP élève (CIMP High = phenotype méthylateur) et par des tumeurs mutées BRAF. La localisation est préférentiellement à droite. Leur pronostic est bon en l'absence de métastase et mauvais en cas d'évolution métastatique (survie après rechute faible).

Groupe CMS-2(Canonical) : Représente 35 % des cancers coliques, localisés plutôt à gauche sans instabilité des microsatellites (MSS), marqués par des mutations somatiques fréquentes (SCNA high) avec une surexpression de l'EGFR et activation de la voie WNT/MYC fréquentes. Leur pronostic est intermédiaire.

Groupe CMS-3 (Metabolic) : Représente 11 % des cancers coliques, de type épithélial, MSS dans 90 % des cas, et caractérisés par des mutations KRAS fréquentes et peu de mutations somatiques. Elles sont réparties de manière assez homogène entre le colon gauche et le colon droit. Leur pronostic est intermédiaire.

Groupe CMS-4 (Mesenchymal) : Représente 20 % des cancers coliques. Elles sont caractérisées par de nombreuses altérations somatiques (SCNA High), une activation fréquente du TGFs et de l'angiogenèse, des tumeurs plus souvent MSI et se situent préférentiellement sur le colon gauche. Leur pronostic est mauvais en situation métastatique.

7. Survie :

Du fait de bases génétiques différentes, la localisation de la tumeur primitive est un élément pronostic très important. Toutefois, la relation entre la localisation de la tumeur colique et la survie reste toujours un sujet de controverse[37].

Plusieurs études ont démontré que les malades ayant une tumeur du colon droit ont une survie inférieure à celle du colon gauche. Toutefois d'autre étude ont des résultats divergeant quand il s'agit de la survie par stade [35]. certaine ont montré une survie moindre pour les colon droit pour les stade 3 et 4, alors que d'autre ont trouvé une survie globale meilleur pour les colon droit pour les stade 1 et 2 [38, 39].

Une métaanalyse récemment publiée associant 66 études et incluant 1 437 846 malades, avec un suivi moyen de 65 mois, a montré que les tumeurs du colon gauche sont associées à une survie meilleur que les tumeurs du colon droit ($P < .001$) et ceci indépendamment du stade. [40].

Une revue systématique de la littérature et une métaanalyse publiés par Yahagi et al ont aussi montré que les malades ayant une tumeur du colon droit ont une mortalité globale significativement plus importante que les malade ayant une tumeur du colon gauche[41].

De même Hsu avait conclue au même résultats, Les malade ayant une tumeur du colon gauche avaient une survie globale meilleur que les tumeur du colon droit ($P=0.036$, 146 mois vs 88 mois) [2].

Meguid et al. en analysant les résultats de 77,987 malades, ont concluent que le pronostic du colon gauche était meilleur par rapport au colon droit avec une médiane de survie de 78 vs. 89 ($P<0.001$) [42].

Benedix dans une étude comportant 17,641 patients avait conclue que La survie à 5ans était statistiquement meilleure dans le groupe colon gauche. Quand la survie était étudiée par rapport au stade tumorale, ces résultats ont été confirmé uniquement pour le stade 1 ($P<0.01$), et 3 ($P<0.01$) mais pas pour le stade 2(74% vs. 72%) [8].

Dans une étude de 422,443 patients, Narayanan avait conclue que les tumeur du colon droit avaient une survie inférieure à 3 et à 5 ans, et ceci surtout pour le stade 3 ($p<0.001$) (77.5 mois vs 62.3 mois) ($p<0.001$) [35].

Récemment, Wang en analysant 8197 patients ayant une tumeur colique avait conclue que les tumeurs du colon droit sont associé à une mortalité plus importante que les tumeurs du colon gauche et ceci tout stade confondue, mais aussi pour le stade 3 et le stade 4 pris

séparément. toutefois il n'y a pas de différence en terme de survie pour le stade 1, alors que pour le stade 2 la survie était meilleure pour les malades du colon droit [37].

Yang dans une étude rétrospective associant 57,847 Patients avait retrouvé ses même résultat mais uniquement chez les malades âgés de moins de 70ans. A partir de cet âge, le pronostic s'inverse et la survie devient meilleure pour les tumeurs du colon droit, surtout pour les stade 1 et 2 [12].

Toute fois, d'autres études ont démontré qu'il n'y a pas de différence significative selon la localisation de la tumeur tout stade confondue. Weiss et al [38], analysant 53,801 patients a montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la survie à 5 ans tout stade confondue ($P=0.60$), ni pour le stade 1 ($P=0.21$) alors que pour le stade 2, les tumeurs à droite ont une meilleure survie ($P<0.001$) et pour le stade 3 les colon droit ont une mortalité plus importante ($P<0.001$).

Karim et al, ont retrouvé qu'il n'y avait pas différence en terme de survie tout stade confondue [43]

Certains auteurs rapportent des résultats meilleurs pour les tumeurs du colon droit. ceci est surtout pour les petite série sans qu'il y ait une différence significative sur la survie à 5 ans [44, 45]

La localisation de la tumeur influence la survie mais aussi les résultats des traitements adjuvants, de la chimiothérapie palliative ou encore les thérapies ciblés. En effet, la réponse à la chimiothérapie diffère selon la localisation de la tumeur.

La phase 3 de l'essai N0147 montre que les tumeurs du colon gauche chez patients MSI traité par FOLFOX avaient une survie sans maladie meilleur que celle du colon droit chez le même type de malades. [46]

Deux essais, FIRE3 et CALGB/SWOG 80405, ont montré que les anti-EGFR ont un effet moindre sur les tumeur du colon droit [47, 48].

l'essai TRIBE rapporte une meilleure survie en cas d'intensification de la chimiothérapie pour les tumeur du colon droit [49]

récemment publié, les tumeurs du colon droit ont une survie globale sans maladie moindre en cas de tumeur traité par de l'anti EGFR par rapport au tumeur du colon gauche [50].

En effet une sélection selon le profil immunologique des patients pourrait être bénéfique ainsi que des modalités thérapeutiques plus agressives pourraient être nécessaire pour les malades ayant une tumeur du colon droit.

8. Conclusion :

L'ADK du colon droit et du colon gauche ne doivent plus être considéré comme étant une seule entité. En effet, l'adénocarcinome colique est considéré comme une maladie néoplasique très hétérogène de point de vue morphologique mais aussi moléculaire, avec des répercussions sur le pronostic mais aussi sur la réponse aux différents traitements. Connaissant ces différences, les moyens thérapeutiques peuvent être modulés selon les particularités de chaque localisation et le traitement devrait être plus individuel.

Quand au pronostic, les résultats sont divergents, certaines études rapportent un pronostic meilleur pour tumeurs du colon gauche, cette supériorité s'estompe quand la survie est étudiée par stade. D'autres études n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux localisations.

Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser les deux entités sur le plan génétique mais aussi sur le plan thérapeutique, avec de nouvelles modalités et une meilleure optimisation des thérapeutiques actuelles

Bibliographie :

1. Lee GH, M.G., Askari A, et al, *Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review*. Eur J Surg Oncol 2015 **41 (3)**: p. 300-308.
2. Hsu, Y.L., *Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location*. The International Journal of Biological Markers, 2019. **Vol. 34(1)** p. 47-53.
3. Mik, M., *Right- and left-sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ*. Arch Med Sci 2017 **13**: p. 1: 157-162.
4. ER, F., *Molecular genetics of colorectal cancer* Annu Rev Pathol, 2011. **6**: p. 479-507.
5. Guinney J, D.R., Wang X, et al, *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer*. Nat Med 2015. **21**: p. 1350-6.
6. Phelip, J.-M., *Cancer du côlon : classification moléculaire et anatomique nécessaire à la décision thérapeutique*. POST'U 2018.
7. Benedix F, M.F., Kube R, Gastinger I, Lippert H, *Right and left-sided colonic cancer - different tumour entities*. Zentralbl Chir 2010. **135**: p. 312-7.
8. Benedix F, K.R., Meyer F, et al, *Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival*. Dis Colon Rectum 2010 **53 (1)**: p. 57-64.
9. Saltzstein SL, B.C., *Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry*. J Clin Gastroenterol, 2007. **41**: p. 173-7.
10. Maruta M, K.K., Maeda K, *Colorectal cancer in Japan*. Rozhl Chir, 2007. **86**: p. 618 -21.
11. Nawa T, K.J., Kawamoto H, et al, *Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**: p. 418-23.
12. Yang J, D.X., Li ST, et al, *Characteristics of differently located colorectal cancers support proximal and distal classification: a population-based study of 57,847 patients*. PLoS One 2016 **11 (12)** p. e0167540.
13. Jess P, H.I., Gamborg M, Jess T, *Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer*. BMJ Open, 2013. **3** p. pii.
14. Brenner H, A.L., Katalinic A, Lansdorp-Vogelaar I, Hoffmeister M. *Sojourn, time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database*. Am J Epidemiol, 2011. **174**: p. 1140-6.
15. Chauvenet M, C.V., Lepage C et al, *Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population*. BMC Cancer, 2011. **30**: p. 11:282.
16. Sideris M, A.K., Moorhead J, et al *BRAF V600E mutation in colorectal cancer is associated with right-sided tumours and iron deficiency anaemia*. Anticancer Res 2015. **35 (4)**: p. 2345-2350.
17. Papagiorgis P, O.I., Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. , *The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer*. J BUON, 2006. **11**: p. 317-21.
18. Holleczer B, R.S., Domenic A, et al EURO CARE-5 Working Group, *On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study*. Eur J Cancer, 2015.
19. Benedix F, S.U., Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R; Study Group "Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumor)", *Colon carcinoma - classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**: p. 134-9.
20. Christodoulidis G, S.M., Symeonidis D, Kapatou K, Manolakis A, Tepetes K, *Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival*. Tech Coloproctol, 2010. **14**: p. S45-7.
21. Konopke R, D.M., Ludwig S, Kersting S, *Location of liver metastases reflects the side of the primary colorectal carcinoma*. Scand J Gastroenterol 2008. **43**: p. 192-5.
22. Kirby JA, B.M., Robertson H, Hudson M, Jones DE, *The number of intraepithelial T cells decreases from ascending colon to rectum*. J Clin Pathol, 2003. **56(2)**: p. 158.
23. Hutchins G, S.K., Handley K, et al, *Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29(10)**: p. 1261-1270.

24. Fearon ER, V.B., *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990: p. 61(5):759-767.
25. Shen H, Y.J., Huang Q, et al, *Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers*. World J Gastroenterol, 2015. **21(21)**: p. 6470-6478.
26. Juo YY, J.F., Zhang DY, et al, *Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2014. **25(12)**: p. 2314-2327.
27. Vedeld HM, M.M., Jeanmougin M, et al. . Int J Cancer, *CpG island methylator phenotype identifies high risk patients among microsatellite stable BRAF mutated colorectal cancers*. 2017. **141(5)**: p. 967-976.
28. Elnatan J, G.H., Smith DR, *C-KI-RAS activation and the biological behaviour of proximal and distal colonic adenocarcinomas*. Eur J Cancer, 1996. **32A**: p. 491-7.
29. Sugai T, H.W., Jiao YF, et al, *Analysis of molecular alterations in left- and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinomas*. J Mol Diagn, 2006. **8**: p. 193-201.
30. Fric P, S.V., Sloncova' E, Lojda Z, Jira'sek A, Cerma'k J, *Different expression of some molecular markers in sporadic cancer of the left and right colon* Eur J Cancer Prev, 2000. **9**: p. 265-8.
31. JA, B., *Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location*. Ann Intern Med, 1990. **113**: p. 779-88.
32. Nasir A, K.H., Boulware D, et al, *Cyclooxygenase-2 expression in right- and left-sided colon cancer: a rationale for optimization of cyclooxygenase-2 inhibitor therapy*. Clin Colorectal Cancer, 2004. **3**: p. 243-7.
33. Missiaglia E, J.B., D'Ario G, et al, *Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features*. Ann Oncol 2014. **25 (10)** p. 1995-2001.
34. Roth AD, T.S., Delorenzi M, et al, *Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial*. Clin Oncol, 2010. **28(3)**: p. 466-474.
35. Narayanan S, G.E., Attwood K, Boland P, Nurkin S *The Association of Clinicopathologic and Molecular Markers on Stage Specific Survival of Right versus Left Colon Cancer*, Clinical Colorectal Cancer 2018.
36. Guinney J, D.R., Wang X, et al. , *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer*. PLoS Nat Med, 2015. **21**: p. 1350-6.
37. Wang, Y., *Disparities in survival for right-sided vs. left-sided colon cancers in young patients: a study based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1990-2014)*. Cancer Management and Research, 2018. **10**: p. 1735-1747.
38. Weiss JM, P.P., O'Connor ES, et al, *Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data*. J Clin Oncol, 2011. **29(33)**: p. 4401-4409.
39. Warschkow R, S.M., Marti L, et al, *Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 554.
40. Petrelli F, T.G., Borgonovo K, et al, *Prognostic survival associated with left-sided vs. right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Oncol 2017. **3 (2)**: p. 211-219.
41. Yahagi M, O.K., Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y, *The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: a systematic review and meta-analysis*. J Gastrointest Surg, 2016. **20**: p. (3):648-655.
42. Meguid RA, S.M., Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Ann *Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers?* . Surg Oncol, 2008. **15**: p. 2388 -94.
43. Karim S, B.K., Nanji S, Berry SR, Booth CM, *Association between prognosis and tumor laterality in early-stage colon cancer*. JAMA Oncol, 2017. **3(10)**: p. 1386-1392.
44. Gervaz P, B.H., Cerottini JP, et al. *Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location*. Dis Colon Rectum, 2001. **44**: p. 364-72
45. Reifferscheid M, F.J., Hartung R, Mittermayer C, *Special aspects of right colon cancer*. Langenbecks Arch Chir, 1987. **371**: p. 193-200.
46. Zaanen A, S.Q., Taieb J, *Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials: NCTG N0147 et PETACC 8*. JAMA Oncol, 2018 Mar **1;4(3)**: p. 379-383

47. Venook AP, N.D., Innocenti F, et al, *Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405(Alliance)*. J Clin Oncol, 2016. **34(suppl, abstr 3504)**.
48. Heinemann V, M.D., Fischer vonWeikersthal L, *Gender and tumor location as predictors for efficacy: influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial*. J Clin Oncol, 2014. **32:5s(suppl abstr, 3600)**.
49. Loupakis F, C.C., Masi G, et al, *Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2014. **371(17)**: p. 1609-1618.
50. Lee MS, O.M., Maru DM, *Association of CpG island methylator phenotype (CIMP) with inferior progression-free survival with anti-EGFR monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol., 2014. **32**: p. 5s(suppl abstr,3633).

CANCER DU COLON CHEZ LE SUJET JEUNE

Auteurs : Feriani.N ; Selmi.M ; Ben Fadhloun.A;Touahri.H;Mkhinini.W ; Belghuith.O

Service de Chirurgie générale

Hôpital Régional de Zaghouan

Le cancer du colon chez le sujet jeune est une affection qui augmentait progressivement d'incidence et dont le pronostic est souvent mauvais. Ainsi, l'incidence et l'agressivité étaient le sujet de plusieurs études récentes.

1- Génétique :

La majorité de ces tumeurs surviennent en dehors des syndromes héréditaires connus (syndrome de Lynch ou polypose).

Le cancer colorectal est caractérisé par une instabilité génétique, qui se traduit par au moins deux phénotypes des cellules tumorales [1] :

- L'instabilité génomique, visible particulièrement sur l'ADN microsatellite, dite MSI.
- L'instabilité chromosomique, avec des anomalies de nombre des chromosomes ou de segments chromosomiques, pertes, gains, qui se traduit à l'échelle moléculaire par des déséquilibres alléliques sans instabilité de l'ADN microsatellite, dite MSS.

Ces deux catégories ne sont pas équivalentes en proportion, le type MSI représentant seulement 8 % à 15 % de la totalité des cancers colorectaux.

La plupart des cancers colorectaux survient de manière sporadique et à un âge tardif (médiane de survenue 74 ans) ; dans une petite proportion, ils se développent dans un contexte personnel ou familial évocateur d'une prédisposition génétique constitutionnelle, le syndrome de Lynch pour le type MSI et les polyposes pour le type MSS. Leur principale caractéristique commune dans ces derniers cas est un développement précoce, avec une moyenne d'âge au diagnostic inférieure à 50 ans [2]. Le mécanisme des tumeurs MSI est bien élucidé et les gènes MMR en sont responsables. Dans les tumeurs MSS, les mécanismes de tumorigenèse ne sont pas tous identifiés. En particulier, une polypose n'est pas systématiquement présente en cas de développement précoce, il s'agit même d'une situation rare [3,4].

2- Epidémiologie :

Le cancer colorectal est habituellement redouté à partir de la cinquantaine. De récentes études soulignent pourtant une augmentation des cas entre 20 et 49 ans. Un phénomène attribué au mode de vie occidental.

Dans une étude européenne incluant 20 pays et sur une durée d'étude de 25 ans ('entre 1990 et 2016), l'incidence du cancer du colon a augmenté de 6,4 à 9,3% par an. Cette augmentation touche essentiellement la tranche d'âge 20-29 ans (7,9% par an entre 2004 et 2016) [5].

Ces résultats ont été observés en Amérique et au Canada.

3-Facteurs de risque :

Parmi les facteurs de risques prouvés, on retrouve l'âge, les antécédents familiaux, la présence de polypes, ainsi que deux maladies génétiques, la « polypose adénomateuse familiale » et le « syndrome de Lynch » [6].

Au-delà des facteurs de risques identifiés, certaines autres pathologies ou habitudes de vie sont susceptibles d'être associées à la survenue d'un cancer colorectal.

Le diabète ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn sont plus souvent associés au cancer colorectal [7,8].

Parmi les habitudes de vie, certaines peuvent paraître anodines mais sont appuyées par plusieurs études scientifiques. Au niveau de l'alimentation, sont pointés du doigt la consommation excessive de viande rouge, d'aliments riches en graisses animales, et la sur-

cuisson des aliments (barbecue..). Au niveau hygiéno-diététique, sont concernées les personnes en surpoids ou obèses, les consommateurs de tabac et d'alcool, et les personnes qui ne font pas d'activité physique[7,8].

4- Survie :

Survie du cancer du colon a nettement augmenté ces dernières années. Ceci peut être dit à plusieurs facteurs : une découverte à un stade plus précoce, une amélioration de la prise en charge et une meilleure codification thérapeutique.

La survie dépend du stade de la tumeur, de l'ethnie et l'origine géographique.

Lorsque la tumeur est superficielle (stade 1), la survie à cinq ans est de l'ordre de 90 %, tandis qu'elle est de 5 % en cas de métastase. D'où l'intérêt de détecter ces cancers le plus tôt possible [9].

En France, la survie nette (c'est-à-dire celle qu'on observerait si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer ; diagnostics portés entre 2005 et 2010)[9] :

- Globale : 63 % à 5 ans, 52 % à 10 ans.
- Chez les hommes : 62 % à 5 ans, 50 % à 10 ans.
- Chez les femmes : 64 % à 5 ans, 54 % à 10 ans.

En Amérique, la survie du cancer du colon a augmenté de 51% (en 1970) à 66% (entre 2006-2012) [11].

5- Mortalité :

Dans une étude Américaine récente, la mortalité varie entre 15 et 29,5% pour les hommes et entre 9,2 et 16,9% chez les femmes [11].

En Europe, la mortalité est de 13% chez l'homme entre 27% chez la femme [12].

En UK, la mortalité globale est de 16,3%.

6- Pronostic [10] :

Les éléments suivants sont les facteurs pronostiques ou prédictifs du cancer colorectal.

➤ Stade

Le stade est le facteur pronostique le plus important du cancer colorectal. Moins le stade est élevé lors du diagnostic, meilleure est l'issue.

➤ Marges chirurgicales

Le pronostic est meilleur quand il n'y a pas de cellules cancéreuses dans le tissu enlevé avec la tumeur que lorsqu'on observe des cellules cancéreuses dans ce tissu, c'est-à-dire que les marges chirurgicales sont positives.

➤ Envahissement lymphovasculaire :

L'absence d'envahissement lymphatique et/ou un engrainement péri-nerveux est un élément de bon pronostic.

➤ Taux d'antigène carcinoembryonnaire

Plus le taux d'ACE est bas avant la chirurgie, plus le pronostic est meilleur.

➤ Occlusion ou perforation intestinale

L'occlusion intestinale ou la perforation ont un pronostic plus sombre.

➤ Grade

Les cancers de haut grade engendrent un pronostic plus sombre que les cancers de bas grade.

➤ Type de tumeur

L'adénocarcinome mucineux, le carcinome à cellules en bague et le carcinome à petites cellules engendrent un pronostic plus sombre que les autres types de tumeurs colorectales.

➤ Instabilité des microsatellites (MSI)

Les tumeurs dont les cellules présentent une forte instabilité des microsatellites engendrent un meilleur pronostic que les tumeurs dont les microsatellites sont peu instables (stabilité des microsatellites, ou MSS).

➤ **Mutation du gène KRAS**

Le gène KRAS peut être modifié (muté) dans certaines cellules du cancer colorectal. La présence de mutations dans le gène KRAS signifie que les cellules cancéreuses sont peu susceptibles de répondre aux médicaments ciblés. Les personnes dont les cellules du cancer colorectal présentent la mutation du gène KRAS ont un pronostic plus sombre parce que les médicaments ciblés n'agiront pas sur la tumeur.

➤ **Mutation du gène BRAF**

La présence de mutations dans le gène BRAF signifie que les cellules cancéreuses peuvent être plus agressives. Ainsi, les personnes dont les cellules du cancer colorectal présentent la mutation du gène BRAF ont un pronostic plus sombre.

Moins de 10 % de tous les cancers colorectaux présentent la mutation du gène BRAF.

7- Dépistage :

Selon une étude récente, avancer l'âge du dépistage du cancer colorectal à 45 ans au lieu de 50 ans permettrait de repérer et de soigner plus tôt les tumeurs [13]. Il existe 2 types de dépistage [14].

Dépistage organisé : Il s'adresse à la population générale âgée de plus de 50 ans à risque moyen (les sujets de plus de 50 ans des deux sexes).

Dépistage des sujets à risque : Il s'adresse à des sujets présentant un ou plusieurs facteurs de risque. C'est le cas si deux de vos parents proches ou plus ont été atteints de la maladie.

➤ **Les méthodes de dépistage :**

- **Test immunologique :** détecte la présence d'hémoglobine humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques.

- **Résultat est négatif (95,5 % des cas) :** cela signifie qu'aucun saignement pouvant témoigner de la présence d'un cancer ou de lésions précancéreuses n'a été détecté au moment du test. (Test à refaire tous les 2 ans).

- **Résultat est positif (4,5 % des cas) :** cela ne signifie pas que vous avez un cancer mais que du sang a été détecté dans vos selles. Pour en identifier l'origine, votre médecin vous adressera à un gastroentérologue afin qu'il réalise une coloscopie.

- **Colonoscopie + Biopsies.**

- **Colosacner.**

Références

1. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008, 3 septembre online.
- 2-Étude des cancers coliques du sujet jeune Janick Selves, SylvianeOlschwang *MEDECINE/SCIENCES* 2009 ; 25 (hors série n° 1) : 25-8
- 3- Mourra N, Zeitoun G, Buecher B, et al. High frequency of chromosome 14 deletion in early-onset colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2007 ;11 : 1881-6.
- 4-Boardman LA, Johnson RA, Peterson GM, et al. Higher frequency of diploidy in young-onset microsatellite-stable colorectal cancer. *ClinCancer Res* 2007 ; 15 : 2323-8.
- 5-Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years Fanny ER Vuik,et al 2019;68:1820–1826. doi:10.1136/gutjnl-2018-317592
- 6-R osato V, Bosetti C, Levi F, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2013;24:335–41.
- 7-Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505–27.

- 8- Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, et al. The rising incidence of younger patients with colorectal cancer: Questions about screening, biology, and treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:23.
- 9- Le cancer du côlon en chiffres. Forum santé
- 10- Pronostic et survie pour le cancer colorectal Société canadienne de cancer
- 11- Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. American cancer society.
- 12- Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database Driss Ait Ouakrim, et al. *BMJ* 2015; 351: h4970.
- 13- cancer colon et rectum. Prévention et dépistage. Infocancer. Mise à jour 17 November 2019.
- 14- Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Juin 2013.

DEPISTAGE DES CANCERS COLORECTAUX (CCR)

*Auteurs : Waad Farhat ;AmalBouazzi ;Ines Karmeni;Mohamed Amine Said;AbdelkaderMizouni;HoussemAmmar;NouhaDammak ;Mohamed Ben Mabrouk ;Ali Ben Ali
Service de chirurgie viscérale et digestive CHU Sahloul ;sousse*

Introduction :

Le cancer colorectal (CRC) est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde [1] avec 1,36 million de personnes touchées à l'échelle mondiale, représentant ainsi près de 10% des cancers [2]. En Tunisie, dans les dernières décennies, on enregistre une augmentation marquée du cancer colorectal. En raison de sa progression lente; d'une lésion précancéreuse détectable à un stade débutant de la maladie, la détection précoce de la maladie trouve son intérêt dans la réduction de la charge de la maladie.

Les moyens de dépistage des CCR

Le dépistage des CCR est la détection des lésions précancéreuses et des CCR à un stade précoce chez les personnes asymptomatiques sans antécédents de cancer ou de lésions précancéreuses. Les différentes modalités de dépistage ont contribué à réduire les taux de décès par cancer du côlon grâce à l'identification précoce et à l'exérèse des polypes précancéreux [3]. Avec l'avènement de nouvelles technologies moléculaires et une meilleure compréhension des changements moléculaires menant au cancer, de nouvelles méthodes sont prometteuses pour la stratification du risque des patients pour déterminer ceux qui pourraient bénéficier de tests de dépistage plus invasifs.

1- Moyens de dépistage :

Plusieurs de dépistage du CRC sont disponibles [4, 5, 6]. La coloscopie est la plus utilisée et permet un diagnostic et un geste thérapeutique pour les polypes simultanément. Cependant, la coloscopie de dépistage a plusieurs Inconvénients notables, notamment une sensibilité réduite pour les lésions du colon proximal [7,8] et la variabilité inter-opératrice de la qualité de la coloscopie [9,10].

En outre, sa nature envahissante, le risque de complications, et les contraintes de préparation, de sédation et le temps travail sont des obstacles reconnus aux patients qui envisagent un dépistage [11].

Plusieurs modalités de dépistage non invasives ont été approuvées comme une alternative à la coloscopie comme modalité de dépistage proposée aux patients à risque moyen. Les tests de recherche de sang occulte fécal à base de gaïac (gFOBT) ont les preuves les plus solides démontrant une réduction de la mortalité liée au CRC [12, 13]. Cependant, les interactions alimentaires et médicamenteuses, sa mauvaise sensibilité pour les lésions du côlon proximal et la mauvaise adhérence des patients au dépistage annuel recommandé ont conduit à une diminution de l'utilisation de ce test [14, 15].

L'introduction des tests d'immunochimie fécale (FIT) ont permis de résoudre certaines de ces limites, ils sont inclus comme option de première ligne dans la grande société directives de dépistage [4, 6].

Le coloscaner a supplanté le lavement baryté à double contraste depuis quelques années. Il est considéré comme l'alternative radiologique pour le dépistage. Toutefois, sa sensibilité et sa spécificité reste inférieure aux examens endoscopiques. Comme la colonoscopie, le coloscaner nécessite une préparation colique permettant la distension du colon pour une étude optimale de celui-ci. La procédure elle-même est relativement rapide, bien tolérée, et

ne nécessite pas d'anesthésie. La dose de rayonnement est d'environ 4 à 5 mSv (pour référence, une radiographie pulmonaire à 2 vues est d'environ 0,1 mSv), ce qui peut être encore réduit en utilisant des protocoles optimisés pour réduire le rayonnement d'exposition [23]. Malheureusement le coloscaner ne permet pas la résection simultanée d'un polype ou la détermination de la nature histologique de la lésion. Les faux positifs peuvent résulter de la présence de matière fécale résiduelle ou d'un colon dilaté d'une manière insuffisante. Il est également important de noter que la découverte de lésions extra-coliques, dont la majorité des cas, sont bénignes et non significatives cliniquement, qui ont le potentiel d'ajouter des coûts de soins de santé inutiles et de l'anxiété au patient. Bien que des lésions cliniquement significatives puissent être détectées plus tôt et dans un stade où le traitement est plus efficace [23].

Le dépistage génétique

Les altérations génétiques et épigénétiques contribuent au CCR. Les cibles du nouveau dépistage moléculaire du CCR incluent l'expression anormale de protéines ou d'ARNm, mutations génétiques ou gènes méthylés de façon aberrante présents dans les selles ou des fluides corporels. Ces tests sont basés sur des résultats fondamentaux tels que l'identification de l'instabilité des microsatellites et hyperméthylés Ilots CpG (cytosine-phosphate-guanine) dans le promoteur de gènes régions qui facilitent la tumoro-genèse de divers cancers y compris les CCR[24, 25].

Plusieurs tests moléculaires sanguins sont également disponibles États-Unis, y compris ColoVantage de Quest Diagnostics, Abbott's mS9, Epi'sproColon et GeneNews'ColonSentry. ColoVantage, mS9 et proColon sont tous basés sur le gène SEPT9. Le produit du gène SEPT9 donne naissance à une protéine septine impliquée dans la cytokinèse et présente une méthylation aberrante de sa région promotrice dans le tissu des CCR par rapport au tissu muqueux colique normal [26]. Bien que les tests originaux basés sur SEPT9 aient une sensibilité plus faible par rapport à Cologuard, les tests SEPT9 de nouvelle génération tels que proColon 2.0 a une amplification en chaîne par polymérase (PCR) optimisée protocoles avec une sensibilité améliorée. À noter, en avril 2016, Epi'sproColon a été le premier test sanguin approuvé pour le dépistage des CCR par la FDA [4].

En revanche, ColonSentry est basé sur un panel d'ARN messenger à 7 gènes (y compris ANXA3, CLEC4D, Gènes LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1 et IL2RB) qui est considéré pour refléter des altérations subtiles de l'expression des gènes périphériques en réponse à la maladie plutôt que de servir de biomarqueur directe de la tumeur[27, 28]. La sensibilité du test ColonSentry est similaire à celle observée pour les tests SEPT9 de première génération. Comme montré dans le tableau ci-dessous, les sensibilités de ces tests sanguins sont inférieures à celle de Cologuard ou coloscopie.

Test	Nature de l'échantillon	sensibilité	spécificité	VPP	VPN	Disponibilité
coloscopie	biopsie	95%	90%	0.4%	>99.99%	spécialiste
FOBT	Matière fécale	54-80%	87-96%	0.4%	>99.98%	Dg in vitro
FIT	Matière fécale	61-91%	91-98%	0.6%	>99.98	Dg in vitro
coloscaner	imagerie	84-93%	59-87%	0.1%	>99.99%	Radiologie
ColonSentry	Sang	72%	70%	0.1%	>99.98%	Laboratoire

Tests basés sur le SEPT-9	Sang	67-96%	81-99%	0.1-3.9%	>99.99%	laboratoire
Coagular	Matière fécale	92%	87%	0.3%	>99.99%	laboratoire
VVP : valeur prédictive positive FOBT : fecal occult blood test		VPN : valeur prédictive négative FIT : fecal immunochemical test				

Tableau 1 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de diverses modalités de dépistage des cancers colorectaux [16].

2- Définition des populations à risque :

Comme tous les programmes de dépistage, le dépistage du CRC doit être considéré pour toutes les personnes consultant aux niveaux des consultations aiguë et chronique. Le médecin de soins primaires peut dépister de façon active les personnes à risque dans la communauté pour le CRC en évaluant d'abord le risque individuel avant de prescrire un examen spécifique pour le dépistage du CRC. L'historique est important et devrait mettre l'accent sur les facteurs de risque de cancer colorectal, y compris l'âge, les antécédents de tabagisme, les antécédents personnels d'adénomes colorectaux et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ainsi que les antécédents familiaux (âge d'apparition, nombre de personnes atteintes des membres de la famille et leur degré de consanguinité). Les individus peuvent ensuite être classés en fonction de leurs facteurs de risque en moyenne, haut risque et très haut risque (tableau 2).

Niveau du risque	Description
Moyen	• Age $\geq$ 50 ans • Pas d'antécédents familiaux de CCR • Pas d'antécédent personnel d'adénome, de polype sessile ou pédiculé, de CCR ou de MICI
Elevé	• Antécédent personnel de polype adénomateux, polype sessile ou pédiculé, CCR ou MICI • Antécédent familial : ✓ Parent de premier degré avec un CCR dont l'âge < 60 ans ou deux parents de premier degré avec un CCR quel que soit l'âge. ✓ Un parent de premier degré avec un adénome en dysplasie de haut grade, lésions $\geq$ 1cm, nature histologique : villosité ou tubulovillosité. ✓ Parent de premier degré avec un CCR dont l'âge $\geq$ 60 ans ✓ Un parent de second degré avec un CCR dont l'âge < 50ans.
Très élevés	• Présence d'un syndrome à risque très élevé de CCR tel que les CCR héréditaires non polyposiques et les PAF

Tableau 2 : Catégories de risque de cancer colorectal (CRC). [17]

Cette stratification du risque de développer un CCR a permis d'ajuster les différents moyens de dépistage en fonction du niveau du risque. On considère ainsi des recommandations de

dépistage destinées à la population avec un risque moyen de CCR d'une part et d'autres pour la population à risque élevé et très élevé.

Les recommandations de dépistage selon le risque

1- Chez la population à risque moyen

Référence	4	18
Moyen préféré	aucun	colonoscopie
Test fécal	FOBT FIT FIT-RECHERCHE ADN FECAL COMBINEE (/1an)	FOBT FIT FIT-RECHERCHE ADN FECAL COMBINEE (/1an)
Endoscopie/imagerie	Colonoscopie (/10ans) Sigmoidoscopie/5ans Coloscann (/5ans)	Colonoscopie (/10ans) Sigmoidoscopie/5ans Coloscann (/5ans)
Age d'arrêt	75	Non précisé
Age de début	50	50
Année	2016	2008
Organisation	US preventive services task force	American cancer society
Référence	19	20
Moyen préféré	Aucun	Colonoscopie
Test fécal	FOBT FIT	FOBT FIT FIT-RECHERCHE ADN FECAL COMBINEE (/1an)
Endoscopie/imagerie	Colonoscopie (/10ans) Sigmoidoscopie/5ans	Colonoscopie (/10ans) Sigmoidoscopie/5ans Coloscann (/5ans)
Age d'arrêt	75	Non précisé

Age de début	50	50
Année	2012	2009
Organisation	American College of Physicians	American college of gastroenterology

2- Chez la population à risque élevé et à très haut risque

Il est recommandé aux patients à risque élevé et à haut risque d'utiliser la coloscopie comme méthode de dépistage puisqu'un la négativité des autres moyens de dépistage ne permet pas de confirmer l'absence de lésions néoplasique. Ce dépistage devrait avoir lieu tous les 5 ans à partir de 40 ans ou 10 ans de moins que l'âge du premier cas dans la famille.

Le reste des CCR survient chez les personnes à très haut risque notamment les syndromes génétiques de CRC ou maladie inflammatoire de l'intestin.

Les conditions qui transmettent un risque génétique accru comprennent la PAF(avec le syndrome de Gardner et le syndrome de Turcot), le syndrome de Lynchou cancer colorectal héréditaire sans polypose, polypose juvénile,

Syndrome de Peutz-Jeghers et mutYHomolog Polypose associée à (MUTYH) [18,21, 22], les patients atteints de ces syndromes nécessitent des ajustements supplémentaires quant aux horaires de dépistage, y compris plus tôt et plus fréquentsexamens. Avec une augmentation des tests génétiques, des mutations seront probablement identifiées dans un avenir proche.

Conclusion :

Il existe actuellement une multitude d'options pour le dépistage du CCR. la plupart des dépistages, en particulier dans les pays à faible revenu, est toujours réalisée en absence de programme national bien codifié. Le dépistage des CRC doit être optimisé pour atteindre l'objectif d'or de réduire l'incidence de la Maladie et éventuellement la mortalité. Ceci passe obligatoirement par l'adhérence des différents intervenants de santé dans un programme bien structuré de dépistage et de prise en charge des CCR.

Références

- 1- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 3- Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. Dig Dis Sci. 2015;60(3):596-608.
- 4- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FAR, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2016;315(23):2564–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5989>
- 5- AMD W, ETH F, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, SJ LM, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):250–81. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>

- 6- Rex DK, Boland RC, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1016– 1030. doi:<https://doi.org/10.1038/ajg.2017.174>.
- 7- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095–105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301969>.
- 8- Lee JK, Jensen CD, Levin TR, Zauber AG, Schottinger JE, Quinn VP, et al. Long-term risk of colorectal cancer and related deaths after a colonoscopy with normal findings. *JAMA InternMed.* 2018. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5565>.
- 9- Control CD. Vital signs: colorectal cancer screening test use—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(44):881–8.
- 10- Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(1):72–90. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.385>.
- 11- Steinwachs D, Allen JD, Barlow WE, Duncan RP, Egede LE, Friedman LS, et al. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: enhancing use and quality of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med.* 2010;152(10):663–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00237>.
- 12- Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300720>.
- 13- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996;348(9040):1467–71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03430-7).
- 14- Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, Hundt S, Brenner H. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer.* 2011;104(11):1779–85. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.160>.
- 15- Fenton JJ, Elmore JG, Buist DS, Reid RJ, Tancredi DJ, Baldwin LM. Longitudinal adherence with fecal occult blood test screening in community practice. *Ann Fam Med.* 2010;8(5):397–401. <https://doi.org/10.1370/afm.1133>.
- 16- Christopher Bray, MD, PhD; Lauren N. Bell, PhD; Hong Liang, PhD; Dennis Collins, MD; Steven H. Yale, MD. Colorectal Cancer Screening. *WMJ*© 2017 Wisconsin Medical Society; VOLUME 116 • NO. 1
- 17- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines - Colorectal cancer screening [online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf. Accessed December 13, 2016.
- 18- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. 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 Cancer J Clin.* 2008;58(3):130-160.
- 19- Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, et al; Clinical Guidelines of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):378-386.
- 20- Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739-750
- 21- Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-560.
- 22- Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *Surg Clin North Am.* 2015;95(5):1067-1080
- 23- Yee J, Weinstein S, Morgan T, Alore P, Aslam R. Advances in CT Colonography for Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. *J Cancer.* 2013;4(3):200-209.
- 24- Zou H, Allawi H, Cao X, et al. Quantification of methylated markers with a multiplex methylation-specific technology. *Clin Chem.* 2012;58(2):375-383.
- 25- Kurzawski G, Suchy J, Debniak T, Kladny J, Lubinski J. Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol.* 2004;15 (suppl 4):iv283-284.
- 26- Lofton-Day C, Model F, Devos T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem.* 2008;54(2):414-423.
- 27- Han M, Liew CT, Zhang HW, et al. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(2):455-460.
- 28- Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2010;126(5):1177-1186.

LE POLYPE COLIQUE DEGENERER : PRISE EN CHARGE ET SUIVI.

Yahmadi. A, Mgazzen. F, Zenaidi. H, Ben Ismail. I, Rebi. S, Zoghalmi. A

1/ Introduction :

Les polypes coliques sont très répandus dans la population. Le polype adénomateux est le plus fréquent et est retrouvé chez 1/3 des personnes âgées de 50 ans. Il évolue dans 5% des cas vers un cancer au bout de 7 à 10 ans.

Un polype dégénéré est un adénome (tumeur épithéliale d'architecture tubulée ou villose, avec dysplasie) présentant un foyer de dysplasie de haut grade.

Le diagnostic est purement anatomo-pathologique d'où l'importance de la biopsie qui doit confirmer le diagnostic et en cas de doute une 2ème lecture est indispensable.

Le risque d'envahissement ganglionnaire est corrélé au degré d'invasion lymphatique, sous-muqueuse (≥ 1 mm), au tumor budding et au faible différenciation de la tumeur

La différenciation tumorale du contingent adénocarcinomateux est gradé selon la classification OMS 2010 en :

- Grade I: bien différencié
- Grade II: moyennement différencié
- Grade III: peu différencié
- Grade IV: indifférencié

2/ Prise en charge endoscopique

La définition et les caractéristiques des polypes débutent tout d'abord par une étude morphologique à l'aide des vidéo-endoscopes à haute définition avec les colorations vitales ou chromoendoscopie virtuelle.

A/ Les colorations vitales :

Indigo--carmin 0,5%(+/-zoom optique)

C'est un colorant de relief dispersable in situ qui colore en bleu la muqueuse normale (infiltration dans les cryptes) permettant de voir l'adénome comme détaché.

- Les buts de cette coloration sont :

– Détection

* 10 à 25% des adénomes ne sont pas détectés au cours d'une coloscopie

– < 5mm = 27%

– > 10mm = 6%

* 60% des lésions planes passeraient inaperçues sans coloration

* 5% des cancers diagnostiqués avaient une coloscopie normale moins de 5 ans auparavant.

– Délimitation

* En vue d'une exérèse endoscopique

– Diagnostic « histologique »

* Pit Pattern (Classification de KUDO)

B/ Chromoendoscopie virtuelle :

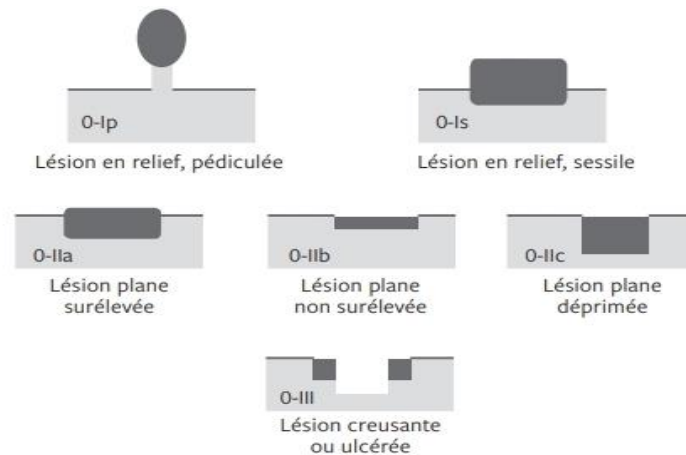
Elle permet de faire une étude de la vascularisation (tumeur+++) et du relief en se basant sur 2 mécanismes :

- NBI (Narrow Band Imaging system)
- FICE (Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy)

Elle permet ainsi de classer les polypes selon leurs aspects macroscopiques, nature histologique...

C/ Classifications :

a/ Classification de PARIS : se base sur l'aspect macroscopique du polype et on distingue :



Cette classification permet de prédire le risque de néoplasie invasive de chaque lésion. Ainsi, les lésions creusantes (type III) sont le plus souvent profondément invasives dans la musculaire et sont donc associées à un risque important de métastases ganglionnaires. Au contraire, les lésions planes surélevées (< 2 mm, type 0-IIa) sont beaucoup plus rarement invasives que les lésions planes déprimées (0-IIc) ; Ces lésions 0-IIc sont souvent associées à des dégénérescences focales et doivent donc être analysées avec attention à la recherche d'anomalies du pit pattern (Kudo Vn) ou du vascular pattern (Sano IIIB) pouvant révéler une invasion profonde dans la sous-muqueuse.

De plus, la taille (bien qu'approximative lorsqu'évaluée endoscopiquement) est également corrélée au risque de cancer invasif.

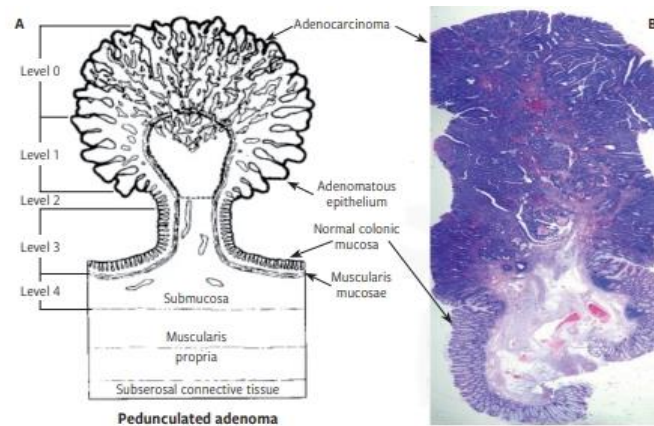
b/ Classification de KUDO : se base sur la description du relief des cryptes (pit pattern)

Classification de Kudo (pit pattern en crystal violet ou éventuellement indigo carmin)



c/ Classification de Haggitt : se base sur le degré de la profondeur d'envahissement sous-muqueux pour les polypes pédiculés :

- Grade 0: adénocarcinome limité à la muqueuse (0% de méta)
- Grade 1: infiltration de la sous muqueuse en regard de la tête du polype (0%)
- Grade 2: infiltration de la sous muqueuse jusqu'au collet (jonction entre le pied et la tête du polype) (risque minime)
- Grade 3: Infiltration du pédicule du polype (risque méta 10-15%)
- Grade 4: Infiltration de la sous muqueuse de la paroi colique (risque de méta 27%)



(Image: Dr G. Pappa, HUG).

D/ Arbre décisionnel :

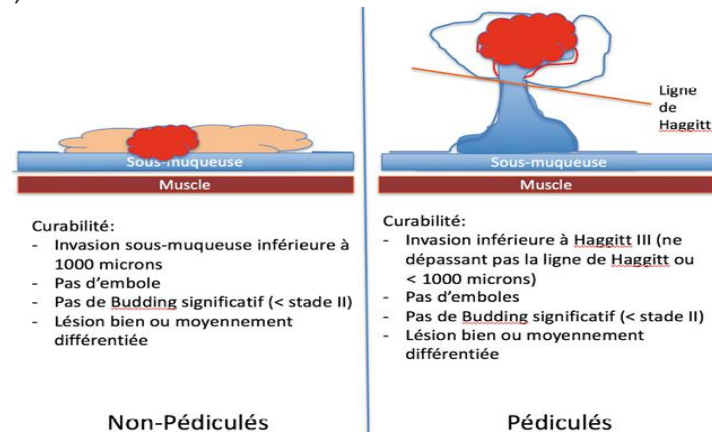
- Les polypes inférieurs à 5 mm, présentant un risque très faible de cancer (0-0,6 %) et polype inférieurs à 10 mm doivent être réséqués en un seul fragment à l'anse froide
- Pour les lésions sessiles de 10 à 19 mm, l'ESGE recommande la mucosectomie à l'anse chaude avec si possible une injection sous-muqueuse
- Quelle que soit leur taille, les polypes pédiculés doivent être réséqués à l'anse chaude en essayant d'avoir des marges de résection saines.
- La mucosectomie est la méthode de référence pour la résection des lésions planes (Paris Type 0-IIA et 0-IIB <2cm) légèrement déprimés <1cm (Paris type 0-IIC)
- La dissection sous-muqueuse est la méthode de référence pour les lésions planes ou légèrement déprimées (Paris Type 0-II), les lésions superficielles non résécables en bloc avec la mucosectomie
- Pour les polypes de plus de 20 mm, l'ESGE recommande l'utilisation de techniques d'endoscopie diagnostique avancée (chromoendoscopie, magnification) afin de caractériser la lésion et détecter un éventuel risque d'invasion profonde.
- Les critères faisant suspecter fortement une invasion sous-muqueuse profonde sont la présence de zones avasculaires, de zones amorphes (Kudo Vn) ou de lésions ulcérées avec zones amorphes ou avasculaires. Dans ces cas de suspicion forte d'invasion profonde, le patient doit être référé aux chirurgiens après biopsie.

3/ L'Etude anatomopathologique :

- La fixation des polypes doit être réalisée dans le formol tamponné à 10 %. Le pédicule doit être repéré.
- Pour les lésions de plus de 20 mm réséquées en bloc et les lésions suspectes d'invasion réséquées en pièce meal, le ou les spécimens obtenus doivent être étalés sur une plaque de liège avec des aiguilles (Fig. 5) pour que les marges de résection soient évaluables malgré la rétraction induite par la fixation. Une fois étalées, les pièces doivent être incluses en totalité et coupées en sections fines (classiquement 2 mm) pour permettre une mesure optimale des marges latérales et profondes de résection.
- Le compte rendu doit comporter :
 - Marges latérales et profondes (saines)
 - Profondeur d'invasion
 - Emboles, Budding
 - Différentiation (bien ou moyen)

4/ Place de la chirurgie :

- En présence de critères péjoratifs (invasion > 1 000 microns, tumeur indifférenciée, embolies vasculaires ou lymphatiques, budding significatif, marge de sécurité < 1mm), le risque de métastases ganglionnaires est plus important ce qui grève le pronostic global du patient.
- Lorsqu'un de ces critères péjoratifs est présent, la résection n'est pas considérée curative, ce qui conduit généralement à la proposition d'un traitement chirurgical
- Pour le polype pédiculé, si le niveau IV de Haggitt est l'unique facteur péjoratif, il sera à confronter aux autres facteurs de risque : statut MSI (plutôt favorable), à la localisation, à la différenciation...



Critères de résection curative selon aspect macroscopique du polype

5/ Surveillance :

- En cas de résection endoscopique :
 - Carcinome in situ :
 - ♣ Exérèse complète : contrôle endoscopique à 3 ans
 - ♣ Exérèse incomplète (macroscopiquement, lors de la résection ou sur le compte-rendu histologique quelle que soit la classe de Vienne) : contrôle endoscopique ≤ 3 mois puis à 3 ans si coloscopie normale
 - Si infiltration de la sous-muqueuse < 1000 µm ou envahissement du premier tiers (superficiel) de la sous-muqueuse, sans budding, bien différencié, sans embolie :
 - ♣ Résection monobloc : coloscopie à 3 ans.
 - ♣ Résection en plusieurs fragments (piece meal) : coloscopie ± biopsies (de la cicatrice) à 3 mois pour vérifier la qualité de l'exérèse de la partie adénomateuse et éventuellement complément de traitement puis coloscopie à 3 ans.
- Dans tous les autres cas :
 - Discuter chirurgie en RCP
 - Coloscopie à 3 ans de la chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE:

- Chatelain D. Polype cancérisé. APCD. 2013.
- Kossler T, Bichard P, Lepilliez V, Puppa G, Ris F et Roth A. Epidémiologie, prise en charge et suivi des polypes colorectaux. Rev Med Suisse. 2016 ; 12 : 982-8
- Koch S, Breysacher G, Chevaux JB et al. Polypes dégénérés. Oncologik. 15 Juin 2018.
- Heresbach D, Marteau P. La surveillance endoscopique après polypectomie colique en 2014. FMCHGE. 2014
- Pienkowski P, Heresbach D. Protocole de surveillance post-polypectomie. Haute Autorité de Santé, CNPHGE et FSMAD. Novembre 2013.

Résultats et apport du dépistage des cancers colorectaux

H. Slama, A. Sarraj, W. Riahi, S. Zribi, G. Laamiri, M.M. Mighri, M. Bouassida, H. Touinsi.
Service de chirurgie générale, Hôpital Universitaire Mohamed Taher Maamouri, Nabeul

Introduction

Depuis les années 1990, le stade de diagnostic des cancers colorectaux ne s'améliore plus, témoignant des limites du diagnostic précoce chez les sujets symptomatiques. Cette situation explique, qu'à court terme, de nouveaux progrès passent par le dépistage des adénomes et des cancers colorectaux chez des sujets asymptomatiques, en bonne santé apparente.

L'objectif du dépistage de masse d'un cancer est de diminuer au niveau de la population le taux de mortalité par ce cancer en identifiant, dans une population apparemment indemne, les sujets atteints du cancer ou d'une lésion précancéreuse à un stade curable [1].

Rationnel du dépistage des CCR

Pour qu'un dépistage de masse soit utile en terme de santé publique, le cancer dépisté doit remplir un certain nombre de conditions : tumeur fréquente, grave, curable à un stade précoce et pour laquelle un test de dépistage est disponible [2]. Le cancer colorectal remplit ces conditions. Il s'agit en effet d'un cancer fréquent et grave, et il existe un stade où il peut être guéri ou il existe une lésion précancéreuse (figure 1). En fait, le CCR est précédé dans 60 à 80 % des cas d'un polype adénomateux [3] dont l'exérèse permet de prévenir la transformation maligne. Il existe un ou plusieurs tests (Hémocult), ou examens (coloscopie), ayant fait preuve de leurs efficacité dans la diminution de la mortalité et l'incidence des CCR. Le dépistage des CCR doit rentrer dans le cadre d'une politique nationale de santé et non pas une action individuelle.

Différents niveaux de risque

Trois groupes de sujets sont définis par rapport au risque de développer un CCR. Chaque groupe est caractérisé par une stratégie de dépistage (âge, moyens, rythme).

Groupe à risque très élevé	Polyadénomatoase familiale (PAF) Polypose liée au gène MYH Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)
Groupe à risque élevé	Parents au premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal Apparentés de premier degré de sujets atteints d'adénomes Sujets ayant un antécédent personnel de cancer colorectal Sujets atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin Sujets ayant un antécédent personnel d'adénome colorectal
Groupe à risque moyen	sujets des deux sexes âgés de plus de 50 ans

L'âge supérieur ou égal à 50 ans est le principal facteur de risque pour les CCR chez la population générale en bonne santé apparente. En fait, le risque de développer un CCR augmente significativement après l'âge de 50 ans avec 90% des nouveaux de CCR et 94% des décès suite à un CCR survenant après cet âge [4]

Moyens actuels de dépistage

Il existe à l'heure actuelle différents moyens de dépistage des CCR, chaque moyen a ses indications, ses avantages et ses inconvénients.

Les moyens actuellement admis pour le dépistage sont la colonoscopie et la sigmoïdoscopie, le coloscanner, les tests fécaux : test au guaiac (Hémocult), test immunochimique (FIT), recherche des altérations de l'ADN fécal (Tableau 2)[5].

Test	Premise	Sensitivity for CRC	Screening interval	Advantages	Limitations
Colonoscopy	Endoscopic examination of the entire colon	>95%	Every 10 years	High sensitivity, allows visualization of full colon, detection of distal and proximal lesions, can remove lesions at time of detection	Invasive, unpleasant bowel preparation, requires special facilities and sedation, cost, accessibility, need for anesthesia, low patient compliance, risk of bowel perforation or bleeding
Sigmoidoscopy	Endoscopic examination of the distal colon	>95% (distal colon only)	Every 5 years in combination with FOBT	High sensitivity (distal colon only), full sedation not required, can remove lesions at time of detection	Semi-invasive, unpleasant bowel preparation, requires special facilities and sedation, cost, accessibility, only screens distal colon, safety concerns, patient discomfort
CT colonography	Radiologic visualization of the colon, aka virtual colonoscopy	>90%	Every 5 years	High sensitivity, allows visualization of full colon, no sedation needed, detection of distal and proximal lesions	Semi-invasive, unpleasant bowel preparation, requires special facilities, cannot remove lesions at time of detection, radiological safety concerns
FOBT	Enzymatic detection of hemoglobin in the stool	33%–75%	Annually	Accessibility, noninvasive, low cost, detection of distal and proximal CRC	Poor detection of precancerous lesions, cannot remove lesions at time of detection, detects ingested hemoglobin
FIT	Immunochemical detection of hemoglobin in the stool	60%–85%	Annually	Accessibility, noninvasive, low cost, detection of distal and proximal CRC	Poor detection of precancerous lesions, cannot remove lesions at time of detection
mt-sDNA test	Molecular detection of DNA aberrations and hemoglobin	92%	Every 3 years	High sensitivity, accessibility, noninvasive, detection of proximal and distal lesions	Better detection of cancer than precancerous lesions, cannot remove lesions at time of detection

Modalités du dépistage des CCR

Dépistage des sujets à risque très élevé

PAF : Lorsque la mutation est caractérisée, la surveillance endoscopique est restreinte aux sujets porteurs de la mutation délétère. Lorsque la mutation n'est pas identifiée, la détection se fait par rectosigmoidoscopie souple annuelle depuis l'âge de 15 à 20 ans jusqu'à l'âge de 40 ans ou l'expressivité de la maladie est de 100%.

HNPCC : coloscopie totale tous les deux ans dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au moment du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

Dépistage des sujets à risque élevé [6]

Facteurs de risque	Stratégie de dépistage
Deux parents au premier degré Un parent au premier degré < 45 ans	Coloscopie de dépistage à partir de 40 ans (ou cinq ans avant l'âge au diagnostic du cas index) tous les cinq ans maximum jusqu'à 75 ans, si coloscopie normale
Un parent au premier degré 45–60 ans	Coloscopie de dépistage à partir de 45 ans selon le schéma ci-dessus
Un parent au premier degré > 60 ans	Choix de la stratégie de dépistage après information éclairée
Un parent atteint d'adénome ≥ 1 cm, diagnostiqué avant 60 ans	Même stratégie que si un parent atteint d'un cancer colorectal
Antécédent personnel de cancer ou d'adénome ≥ 1 cm	Coloscopie de contrôle après trois ans, puis tous les cinq ans (si coloscopie normale) jusqu'à 75 ans
Crohn ou rectocolite ulcérohémorragique étendue (pancolite)	Coloscopie tous les deux ans après 15 ou 20 ans d'évolution si diagnostic avant 40 ans, après cinq ans d'évolution si diagnostic après 40 ans

Dépistage des sujets à risque moyen

La recherche de saignement occulte dans le sang par le test au guaiac (Hémoccult) est proposée une fois tous les deux ans. C'est la méthode la plus utilisée et la plus évaluée dans la littérature, et qui a fait la preuve qu'elle pouvait diminuer la mortalité par cancer colorectal.

Le test fécal immunochimique (FIT) est en train de remplacer le test au guaiac avec un rapport cout/efficacité satisfaisant et des résultats encourageants.

La positivité du test fécal impose une colonoscopie totale à la recherche d'un cancer ou adénome.

Résultats du dépistage des CCR

Bien qu'il existe quelques différences entre les études, la plupart suggèrent une diminution de mortalité qui se situe entre 30 et 40% chez les sujets qui participent au dépistage [6].

Pour le dépistage par l'Hémocult, les résultats de 4 études avec un échantillon combiné de 313180 sujets, a montré une réduction de 18% du taux de mortalité des CCR dans le groupe des sujets dépistés par rapport aux groupes contrôles pour un suivi médian de 18,25 années[7-11].

Quatre études ont estimé la diminution de la mortalité par le dépistage par la sigmoidoscopie à 26% par rapport aux groupes contrôles, pour un échantillon cumulatif de 447713 sujets et un suivi médian de 11,3 années [7, 12-15].

Le dépistage par l'Hémocult et la sigmoidoscopie a permis aussi de réduire l'incidence des CCR de stade avancées (3 et 4), respectivement de 8 et 27%.

A titre indicatif, en France, en Alsace (près de 1200 nouveaux CCR et 500 décès par CCR annuels), la campagne Hemocult a permis de dépister 1204 CCR invasifs entre 2003 et 2016. Les deux tiers des 876 cancers coliques invasifs dépistés étaient localisés, de stade I ou II. Il a été estimé que la campagne avait permis de guérir 763 cancers invasifs (stades I et II dépistés) et d'éviter 4107 cancers (adénomes avancés réséqués, carcinomes in situ inclus)[16].

Le dépistage des CCR dans le monde

En Europe, l'Allemagne a été le premier pays, dès 1977, à proposer un dépistage du cancer colorectal. Par décision du parlement, chaque allemand de 40 à 74 ans, peut réaliser annuellement un test de recherche occulte dans les selles.

En France, les programmes pilotes de dépistage ont débuté dans 23 départements sélectionnées puis se sont généralisés en 2008. Le taux de participation était entre 31 et 50%[17]. Les taux de positivité du test de dépistage se situaient entre 2 et 3% et la colonoscopie découvrait un cancer dans 10% des cas et un adénome dans 30 à 40% des cas. L'objectif avec l'introduction dans le dépistage organisé(DO) des CCR du test immunologique (FIT), en 2015, était d'atteindre un taux de participation d'au moins 45 %, mais il n'était que de 34 % sur la période 2016-2017.

L'étude de l'institut national de cancer, apparue en avril 2019 [18], a conclu que la stratégie actuelle de DO, fondée sur le FIT au seuil de 30 µgHb/g tous les 2 ans, est une stratégie efficiente, au taux de participation actuel de 30 %26, par rapport à l'absence de dépistage. C'est également la stratégie la plus efficiente par rapport à l'ensemble des alternatives comparées.

À des taux de participation de 45 % et plus, les alternatives fondées sur les tests visuels, plus sensibles, permettent d'obtenir de meilleurs résultats de santé. En particulier, la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie tous les 10 ans qui apparaît comme une alternative plus efficace et aussi efficiente que le FIT dans le cadre du DO

Aux états unis, en 2015, 62,4% des adultes hommes et femmes ont rapporté l'utilisation d'un test de dépistage du CCR [19], et l'objectif de 2020 était d'atteindre le taux de 70,5%. Il a été estimé qu'avec un taux de 80%, 280000 nouveaux cas de CCR seraient découverts et 200000 vies pourraient être sauvées.

Conclusion

Malgré l'efficacité prouvée du dépistage des CCR dans la diminution de la mortalité et la diminution des stades avancés, nous n'avons pas assisté à une véritable progression dans ce domaine en Tunisie. Les raisons seraient d'ordre économique très probablement, mais le coût du CCR ne serait-il pas de loin incomparable par rapport au coût de son dépistage ?

Références

- 1 Étienne Dorval. Le dépistage du cancer colorectal État des lieux et perspectives. Springer-Verlag France, Paris 2006
- 2 Wilson J, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34 Geneva: World Health Organisation 1968.
3. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC *et al.* Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992; 69 : 883-8
4. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figures 2011-2013. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2011
5. K.Simon. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging* 2016;11: 967-976
6. J. Faivre, C.Lepage, J. Viguier. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastro Enterol Clin Biol* 2009 (33) 660-671
- 7.Donna Fitzpatrick-Lewis, Muhammad Usman Ali, Rachel Warren, Meghan Kenny,Diana Sherifali, Parminder Raina Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Colorectal Cancer* 2016
8. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:846-51.
9. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95:1029-36.
10. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012; 61:1036-40.
11. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1106-14
12. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
13. Kelley GA, Kelley KS. Statistical models for meta-analysis: a brief tutorial. *World J Methodol* 2012; 2:27.
14. Higgins JPT, Green S. Identifying and measuring heterogeneity. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.10 [Updated March 2011]. London: Cochrane Collaboration; 2011.
15. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1310-22.
16. B.Denis, I. Gendre, P. Perrin. Le programme français de dépistage organisé du cancer colorectal par Hemoccult : bilan et enseignements. *Hépatogastro*, 2017 : 24 (2) :142-151.
17. H. Goulard, M. Boussac-Zarebska, R. Ancelle-Park, J. Bloch. French colorectal cancer screening pilot program : results of the first round. *J Med Screen* 2008;15:143-8.
18. Evaluation médico-économique du dépistage du cancer colorectal/ Rapport technique. INCa. Avril 2019. E-cancer.fr
19. White A, Thompson TD, White MC, et al. Cancer Screening Test Use - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(8):201-206. Published 2017 Mar 3. doi:10.15585/mmwr.mm6608a1

—