

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF1
FACULTE DE MEDECINE



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Chirurgie et chimiothérapie péri opératoire versus chirurgie première dans les cancers coliques résécables localement avancés non métastatiques

Présentée par :

Docteur TALBI Nabila

Maitre assistante en chirurgie générale
Service de chirurgie carcinologique
EHS Centre de lutte contre le Cancer de Sétif

Membres du jury

Président : Pr BOUZID Kamel Faculté de médecine d'Alger

Directeur : Pr ABID Mourad Faculté de médecine de Batna

Membres du jury : Pr ANOU Abdelkrim Faculté de médecine de Blida

Pr BOUCHENAK Kamel Faculté de médecine de Sétif

Pr MAHDADI Salah Faculté de médecine de Sétif

Pr agrégée OUHIDA Sorya Faculté de médecine de Sétif

Soutenue le 17 novembre 2022

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF1
FACULTE DE MEDECINE



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

**Chirurgie et chimiothérapie péri opératoire versus
chirurgie première dans les cancers coliques
résécables localement avancés non métastatiques**

Présentée par :

Docteur TALBI Nabila

Maitre assistante en chirurgie générale
Service de chirurgie carcinologique
EHS Centre de lutte contre le Cancer de Sétif

Membres du jury

Président : Pr BOUZID Kamel Faculté de médecine d'Alger

Directeur : Pr ABID Mourad Faculté de médecine de Batna

Membres du jury : Pr ANOU Abdelkrim Faculté de médecine de Blida

Pr BOUCHENAK Kamel Faculté de médecine de Sétif

Pr MAHDADI Salah Faculté de médecine de Sétif

Pr agrégée OUHIDA Sorya Faculté de médecine de Sétif

Soutenue le 17 novembre 2022

DEDICACES

A mon père

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta modestie. L'admiration que j'ai pour toi est sans limite. Tu as inspiré ma vocation et tu continu à me servir de modèle. Ce travail est le tien. Que dieu te protège.

A ma mère

Merci pour ton soutien sans faille, tes encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis .Je pense que seul dieu peut te combler pour tout ce que tu as fait et que tu continues de faire.

A mon époux

Merci d'avoir été à mes côtés, pour ton soutien indéfectible et ton amour pendant toutes ses années, Que notre vie soit belle, longue et heureuse. Merci de croire en moi.

A mes enfants chéris, la prunelle de mes yeux, Hana, Mehdi et Kenzy. Je vous aime d'un amour incroyable. Vous êtes tous trois mes trésors les plus précieux.

A ma sœur Adela, son époux Mohamed et ses deux princesses Neila et Meriem

A mes frères Hosni et Ramzi et leurs adorables épouses Mouna et Sarah

Une fratrie en or, en tous points formidable sur qui je peux toujours compter.

A mes grands-parents Que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

A papa sidi qui aurait été fier de moi.

A mes oncles et tantes Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.

A ma belle-famille, Pour m'avoir accueilli si chaleureusement parmi vous ; pour votre soutien et votre bienveillance. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.

A mon amie Saliha, je suis ravie que nos chemins se soient croisés.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur ABID Mourad

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon directeur de thèse qui a accepté de diriger ce travail, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

A Monsieur le Professeur BOUZID Kamel

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur BOUCHENAK Kamel

C'est un très grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Il était important à mes yeux de pouvoir vous présenter ce travail et je vous remercie de l'intérêt que vous lui avez porté. Recevez ici toute ma reconnaissance. Ce fût un plaisir de travailler à vos coté.

A Monsieur le Professeur ANOU Abdelkrim

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, Soyez assuré de mon profond respect. Merci de m'avoir aidé avec la pertinence et la rigueur qui vous caractérisent.

A Monsieur le Professeur MAHDADI Salah

C'est un grand honneur pour moi d'être examiné par un des doyens de la faculté de médecine de Sétif, apprécié et respecté par tous , recevez à cette occasion mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur OUHIDA Sorya

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail, et pour l'encouragement que vous m'avez apporté, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DJEMLI Mohamed El Hadi

Cher maître, ce fut pour moi une grande fierté d'être compté parmi vos élèves. Merci pour la qualité de la formation que vous m'avez dispensée. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu vous récompense et vous donne longue vie.

A Monsieur le Professeur SAIB Tarik

Vous êtes à l'origine de ce travail, Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A tout le personnel du service de chirurgie oncologique du centre de lutte contre le cancer de Sétif, à leur tête le Professeur LEMDAOUI Naouel, mes plus vifs remerciements.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail : Les équipes d'oncologie médicales, les réanimateurs, les gastroentérologues, les radiologues, les pharmaciens, les biologistes et les anatomo pathologistes qui ont répondu présent à ce travail. Un grand merci pour leur aide. C'est le résultat d'un véritable travail d'équipe.

Au docteur BEDARI Lyliya qui n'a ménagé aucun effort comme à l'accoutumée pour assurer un parcours de soins exemplaire à nos malades.

À tous ceux qui ont participé, de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

A tous mes patients et leur courage face à la maladie.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	
INDEX DES TABLEAUX	
INDEX DES FIGURES	
INDEX DES ANNEXES	
I.INTRODUCTION	1
1. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE.....	2
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	6
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL	6
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	6
2.3. CRITERES DE JUGEMENTS	6
II. RAPPELS FONDAMENTAUX.....	8
1. ANATOMIE DU COLON	8
1. 1.Définition	8
1. 2.Configuration Externe.....	8
1. 3.Configuration Interne.....	8
1. 4.Rapports	10
1. 5.Vascularisation.....	11
2. EMBRYOLOGIE	15
3. PHYSIOLOGIE.....	16
4. HISTOLOGIE.....	17
III.CANCER DU COLON.....	20
1. EPIDEMIOLOGIE	20
2. PATHOGENIE	23
2.1. Facteurs favorisants	23
2.2.Les états précancéreux	24
3. DIAGNOSTIC	26
3.1. Clinique.....	26
3.2. Examens complémentaires.....	27
3.3. Bilan d'extension	27
4. ANATOMO-PATHOLOGIE, IMMUNOHISTOCHEMIE ET ONCOGENETIQUE	28
5. ETAT ACTUEL DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COLON.....	31

IV. PROTOCOLE D'ETUDE	36
1. TYPE D'ETUDE	36
2. POPULATION CIBLE	36
3. EVALUATION INITIALE PRE-THERAPEUTIQUE	36
3.1. Clinique	36
3.2. Coloscopie.....	36
3.3. Etude anatomopathologique des biopsies	37
3.4. Imagerie	37
3.5. Évaluation biologique	37
3.6. Consultation d'anesthésie	38
4. CRITERES D'INCLUSION	38
5. CRITERES DE NON INCLUSION.....	39
6. PROTOCOLE DE RANDOMISATION	39
7. LA TAILLE DE LA POPULATION	39
8. DUREE DE L'ETUDE	40
9. PROTOCOLE D'ETUDE PROPREMENT DIT	40
9.1.Choix du protocole de chimiothérapie.....	40
9.2. Réévaluation pré-chirurgicale après chimiothérapie néo adjuvante	41
9.3. Préparation à la chirurgie	42
9.4. La chirurgie.....	43
9.5. Etude anatomo pathologique	43
9.6. Suivi post opératoire immédiat	45
9.7. Le suivi à distance.....	45
10. METHODES D'EXPLOITATION STATISTIQUE.....	46
V. RESULTATS	51
1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	51
1.1. Origine géographique des patients.....	51
1.2. Sexe.....	52
1.3. Age.....	53
1.4. ASA (American society of anesthesiologists)	54
1.5. Indice de performance OMS	55
1.6. BMI (body mass index)	56
1.7. Circonstances de découverte.....	57
1.8. Examen clinique.....	58

2. BILAN BIOLOGIQUE.....	59
2.1. Groupage sanguin des patients	59
2.2. Hémoglobine.....	60
2.3. Albumine.....	61
2.4. Dosage du marqueur tumoral ACE.....	62
2.5. Données endoscopiques et histologiques	63
2.6. Données morphologiques : Classification cTNM des patients	65
3. LA CHIMIOThERAPIE NEO ADJUVANTE.....	67
3.1. Observance de la chimiothérapie néo adjuvante.....	67
3.2. Tolérance de la chimiothérapie néo adjuvante.....	68
3.3. Complications liés à la tumeur primitive sous chimiothérapie néo adjuvante.....	68
3.4. La Réévaluation morphologique de la réponse tumorale post chimiothérapie	69
4. CHIRURGIE	70
4.1. Gestes opératoires	70
4.2. Gestes opératoires associés	71
4.3. Type de gestes opératoires associés.....	71
4.4. Transfusion sanguine peropératoire	72
4.5. Séjour post opératoire	73
5. MORBI MORTALITE POST OPERATOIRE	73
6. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	75
6.1. Type histologique et degré de différenciation.....	75
6.2. La taille tumorale	76
6.3. Curage ganglionnaire	76
6.4. Emboles vasculaires (EV).....	78
6.5. Engainements péri nerveux (EPN).....	79
6.6. Classification pTNM des patients.....	80
6.7. TRG selon DWORAK	82
6.8. Résection R0 :.....	82
7. CHIMIOThERAPIE POSTOPERATOIRE	83
7.1. Observance de la chimiothérapie postopératoire	83
7.2. Tolérance de la chimiothérapie postopératoire	84

8. RECAPITULATIF DES DIFFERENTS PARAMETRES	85
8.1. Paramètres généraux par bras de la série	85
8.2. Paramètres opératoires des patients	86
8.3. Paramètres anatomopathologiques.....	87
9. DELAI MEDIAN DE SUIVI	88
10. RECIDIVES.....	88
10.1. Type De Récidive.....	88
10.2. Délai de survenue des récidives	89
11. ETUDE DE LA SURVIE	90
11.1. Survie globale de la série	90
11.2. Survie globale par bras de l'étude	99
11.3. Survie sans récidive de la série	107
11.4. Survie sans récidive par bras de l'étude.....	107
VI. DISCUSSION	111
VII. CONCLUSION.....	130
VIII. LIMITES DE NOTRE TRAVAIL	131
IX. PERSPECTIVES	131
X. RECOMMANDATIONS.....	132
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	
RESUMES	
RESUME EN FRANÇAIS	
RESUME EN ANGLAIS	
RESUME EN ARABE	

ABBREVIATIONS

Abréviations

ACE: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK: Adénocarcinome
APC: Adenomatous Polyposis Coli
ASA: American society of anesthesiologists
ASCO: American Society of Clinical Oncology
BMI: Body mass index
CCR: Cancer colorectal
CH : Chirurgie
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CME :Complete Mesocolic Excision
CNA: Chimiothérapie néo adjuvante.
CP: Carcinose péritonéale
CRP : C Réactive Protéine
CT: Chimiothérapie
CVL : Central Vascular Ligation
DCD: Décédé
DFS: Disease Free Survival=Survie sans maladie
EFR: exploration fonctionnelle respiratoire
EPN: Engainement Péri Nerveux
ERAS: Enhanced Recovery After Surgery
EV: Embole Vasculaire
HBPM: Héparines de bas poids moléculaire
5FU: 5-fluorouracile
HNPCC: Hereditary Non polyposis Colorectal Cancer
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
LNR :LymphNode Ratio
MH: Métastase Hépatique
MMR : Mis Match Repair
MO: Métastase Osseuse
MSS: MicroSatellites Stables
NFS: Numération Formule Sanguine
NYHA: New York Heart Association
PAF: Polypose adénomateuse familiale
PAFA :Polypose adénomateuse familiale Atténuée
PPO : Péritonite Post Opératoire
RAAC : Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RLR: Récidive Locale Régionale
SG: Survie globale
SSR: Survie sans récurrence
TDM TAP: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne
TNM: TumorNodesMetastasis

TP: Taux de prothrombine

TRG: Tumor Regressing Grading

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

INDEX DES TABLEAUX

Index des tableaux

Tableau n°1 : Origine géographique des patients.....	51
Tableau n°2 : Répartition des patients selon le sexe	52
Tableau n°3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	53
Tableau n°4 : Analyse statistique des âges des deux bras de l'étude	53
Tableau n°5 : Répartition des patients en fonction de la classification ASA.....	54
Tableau n°6 : Répartition des patients en fonction de l'indice de performance OMS.....	55
Tableau n°7 : Répartition selon le BMI des patients.....	56
Tableau n°8 : Récapitulatif des signes fonctionnels des patients.....	57
Tableau n°9 : Tableau récapitulatif de l'examen clinique des patients	58
Tableau n°10 : Répartition des patients selon les groupes sanguins	59
Tableau n°11 : Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Hémoglobine.....	60
Tableau n°12 : Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Albumine.....	61
Tableau n°13 : Répartition des patients selon les résultats de leurs ACE	62
Tableau n°14 : Répartition selon la localisation tumorale sur le colon.....	63
Tableau n°15 : Répartition selon le degré de différenciation des adénocarcinomes.....	64
Tableau n°16 : Classification de l'extension pariétale de la tumeur des patients	65
Tableau n°17 : Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur des patients	66
Tableau n°18 : Répartition selon la taille de la tumeur sur le scanner initial.....	67
Tableau 19 : Récapitulatif des cycles de chimiothérapie néo adjuvante	67
Tableau20 : Récapitulatif de la toxicité des cycles de chimiothérapie néo adjuvante	68
Tableau 21 : Répartition selon la réponse tumorale sur le scanner de réévaluation a la chimiothérapie	69
Tableau 22 : Répartition selon le geste opératoire effectué	70
Tableau 23 : Répartition selon les gestes opératoires associés	71
Tableau 24 : Répartition selon le type de gestes opératoires associés	71
Tableau 25 : Transfusion sanguine per opératoire	72
Tableau 26 : Durée du séjour post opératoire.....	73
Tableau 27 : Répartition selon le type de morbidité post opératoire	73

Tableau 28 : Répartition de la morbidité post opératoire selon la classification de Clavien et Dindo	73
Tableau 29 : Type histologique sur pièce opératoire et degré de différenciation	75
Tableau 30: Diamètre tumoral moyen à l'examen macroscopique	76
Tableau 31 : Résultats du nombre de ganglions dans les curages	76
Tableau 32 : Résultats du nombre de ganglions envahis dans le curage ganglionnaire.....	77
Tableau 33 : Répartition selon le ratio ganglionnaire des patients.....	77
Tableau 34 : Répartition selon l'existence d'embolies vasculaires.....	78
Tableau 35 : Répartition selon l'existence d'engainements péri nerveux.....	79
Tableau 36 : Classification de l'extension pariétale de la tumeur pT	80
Tableau 37: Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur sur la pTNM des patients	81
Tableau 38 : Répartition selon la réponse tumorale histologique par TRG	82
Tableau 39:Récapitulatif des cycles de chimiothérapie post opératoire	83
Tableau 40:Récapitulatif de la toxicité de la chimiothérapie post opératoire	84
Tableau 41: Délai médian de suivi	88
Tableau 42: Répartition selon l'existence de récurrences	88
Tableau 43 : Répartition selon le type de récurrence	88
Tableau 44 : Récapitulatif du délai de survenue des récurrences.....	89
Tableau 45 : Récapitulatif de la survie globale par bras de l'étude	99
Tableau 46 : Résultats statistiques pour le stade pariétal et l'envahissement ganglionnaire entre les deux bras	102
Tableau 47 : Récapitulatif de la survie sans récurrence par bras de l'étude	108
Tableau 48 : Récapitulatif et comparatif des stades pré thérapeutiques de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	113
Tableau 49 : Comparatif de l'observance de la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	114
Tableau 50 : Comparatif de la toxicité de la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	114
Tableau 51 : Comparatif de la réponse radiologique a la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	116
Tableau 52 : Comparatif de la survie en fonction de la résection R0	118

Tableau 53 : Résultats anatomopathologique de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	122
Tableau 54 : Comparatif des résultats du TRG de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature	124
Tableau 55 : Méta-analyse de la survie globale a 5 ans	129

INDEX DES FIGURES

Index des figures

Figure n°1. Anatomie du colon : configuration externe.....	9
Figure n°2. Rapports du colon droit.....	9
Figure n°3. Les différents segments du colon.....	13
Figure n°4. Vascularisation Artérielle.....	13
Figure n°5. Vascularisation Veineuse.....	14
Figure n°6. Les lymphatiques du colon.....	13
Figure n°7. Les nerfs du colon.....	14
Figure n°8. Développement embryonnaire de l'intestin.	16
Figure n°9. La paroi colique en microscopie optique.....	18
Figure n°10. Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2020 chez la femme.....	20
Figure n°11. Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2020 chez l'homme.....	20
Figure n°12. Cancer du côlon selon l'Age, le sexe et la localisation géographique GLOBOCAN2020.....	22
Figure n°13. Origine géographique des patients.....	51
Figure n°14. Répartition des patients selon le sexe.....	52
Figure n°15. Répartition des patients selon les tranches d'âge :.....	53
Figure n°16. Répartition des patients en fonction de la classification ASA.....	54
Figure n°17. Répartition des patients en fonction de l'indice de performance OMS.....	55
Figure n°18. Figure récapitulative des signes fonctionnels des patients.....	57
Figure n°19. Figure récapitulative de l'examen clinique des patients.....	58
Figure n°20. Répartition des patients selon les groupes sanguins.....	59
Figure n°21. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Hémoglobine.....	60
Figure n°22. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Albumine.....	61
Figure n°23. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'ACE.....	62
Figure n°24. Localisation tumorale sur le colon.....	63
Figure n°25. Le degré de différenciation des adénocarcinomes.....	64
Figure n°26. Classification de l'extension pariétale de la tumeur des patients.....	65
Figure n°27. Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur des patients.....	66

Figure n°28.Répartition selon la réponse tumorale sur le scanner de réévaluation a la chimiothérapie.....	69
Figure n°29.Répartition selon le geste opératoire effectué	70
Figure n°30.Transfusion sanguine per opératoire	72
Figure n°31.Répartition de la morbi mortalité post opératoire selon la classification de Clavien et Dindo.....	74
Figure n°32.Type histologique sur pièce opératoire et degré de différenciation	75
Figure n°33.Ratio ganglionnaire des patients	77
Figure n°34.Emboles vasculaires	78
Figure n°35.Engainements péri nerveux	79
Figure n°36.Classification de l'extension pariétale de la tumeur des patients.....	80
Figure n°37.Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur des patients.....	81
Figure n°38.Répartition selon la réponse tumorale histologique par TRG.....	82
Figure n°39.Courbe de survie globale de la série.....	90
Figure n°40.Courbe de survie globale selon le sexe	91
Figure n°41.Courbe de survie globale selon l'Age	91
Figure n°42.Courbe de survie globale selon l'ASA	92
Figure n°43.Courbe de survie globale selon la localisation de la lésion.....	92
Figure n°44.Courbe de survie globale selon la morbidité post opératoire	93
Figure n°45.Courbe de survie globale selon le degré de différenciation de la tumeur	93
Figure n°46.Courbe de survie globale selon le degré d'extension pariétale	94
Figure n°47.Courbe de survie globale selon le degré d'envahissement ganglionnaire.....	94
Figure n°48.Courbe de survie globale selon le nombre de ganglion infiltré.....	95
Figure n°49.Courbe de survie globale selon l'existence ou non d'emboles vasculaires.....	95
Figure n°50.Courbe de survie globale selon l'existence ou non d'engainement périnerveux .	96
Figure n°51.Courbe de survie globale selon LNR	96
Figure n°52.Courbe de survie globale selon TRG	97
Figure n°53.Courbe de survie globale selon la survenue de la récurrence	98
Figure n°54.Courbe de survie globale selon le type de récurrence	98
Figure n°55.Courbe de survie globale par bras	99

Figure n°56.Courbes de survie globale selon le degré de différenciation de la tumeur dans les deux bras	100
Figure n°57.Courbes de survie globale selon la morbidité post opératoire dans les deux bras	101
Figure n°58.Courbe de survie globale selon le RECIST dans le bras chimiothérapie néo adjuvante	102
Figure n°59.Courbes de survie globale selon le LNR par bras et courbes de risque cumulé	103
Figure n°60.Courbes de survie globale selon les EV par bras et courbes de risque cumulé..	104
Figure n°61.Courbes de survie globale selon l'EPN par bras et courbes de risque cumulé ..	105
Figure n°62.Courbes de survie globale selon les récurrences par bras et courbes de risque cumulé	106
Figure n°63.Courbe de survie sans récurrence de la série.....	107
Figure n°64.Courbe de survie sans récurrence par bras	107
Figure n°65.Courbe de survie sans récurrence selon le critère RECIST.....	108
Figure n°66.Courbe de survie sans récurrence selon le LNR	109

INDEX DES ANNEXES

Index des annexes

Annexe 1.Réponse radiologique selon les critères RECIST v1.1	146
Annexe 2.TRG de DWORAK.....	147
Annexe 3.Classification de Clavien et Dindo :	148
Annexe 4.BMI (Body mass index).....	149
Annexe 5.Indice de performance OMS	150
Annexe 6.Le score ASA (American Society of Anesthesiologists).....	151
Annexe 7.Guidelines du protocole ERAS pour la chirurgie colorectale.....	152
Annexe 8.Classification Tomodensitométrie (CTNM)	153
Annexe 9.Fiche de recueil des données.....	155
Annexe 10.Grade de toxicité de la chimiothérapie	159

INTRODUCTION

I.INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la quatrième cause de décès par cancer dans le monde [1].

L'idée de ce travail a germée dans notre esprit après la constatation au service des urgences médico-chirurgicale du centre hospitalo-universitaire de SETIF de nombreux cas d'occlusion intestinale aiguë sur cancer du côlon qui révélés cette pathologie à un stade évolué. Puis lors de l' intégration au service de chirurgie oncologique du centre de lutte contre le cancer de SETIF notre souhait a été de trouver le moyen de traiter les cancers coliques a des stades utiles, mais forcer de constater la fréquence du cancer du côlon, souvent diagnostiqué à un stade avancé, ainsi que par le risque de 20 à 30% de récurrence locale ou à distance observé chez les patients opérés à visée curative d'un cancer colique localement avancé non métastatique et traités par chimiothérapie adjuvante [2], l'idée de trouver une alternative thérapeutique autre qui améliorerai la prise en charge chirurgicale nous a pousser à commencer ce travail.

Après les procédures nécessaires de validation par le conseil scientifique de la faculté de médecine de SETIF nous avons commencé l'étude avec la collaboration du service d'anesthésie- réanimation, le service d'imagerie médicale, le service d'anatomie pathologique, le laboratoire central et surtout les différents services d'oncologie médicale qui ont adhéré au projet.

L'objectif de cette recherche était l'évaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique de chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge des cancers coliques localement avancés non métastatiques.

Le cancer colique localement avancé non métastatique est défini par l'extension pariétale à la sous séreuse, à la séreuse ou à un organe de voisinage et par l'absence de métastases à distance c à d les stades T3, T4a, T4b et M0 selon la classification TNM 8ème édition. [3-4]

1. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE

Le cancer colorectal représente un véritable problème de santé publique, même si la chirurgie constitue le traitement curateur essentiel, un traitement complémentaire par chimiothérapie semble nécessaire pour diminuer le risque de récurrences locales et de métastases. La chimiothérapie péri opératoire ne constitue pas aujourd'hui une attitude thérapeutique possible pour les cancers coliques localement avancé opérable initialement. Pourtant cette stratégie a porté ses fruits dans d'autres cancers digestifs notamment les cancers de l'estomac, les cancers du rectum et les métastases opérable des cancers colorectaux. Pour ces cancers, il a été retrouvé une corrélation entre la réponse histologique au traitement néo adjuvant et le pronostic [5]. En ce qui concerne les cancers coliques, les progrès du scanner dans l'évaluation des stades de la maladie ainsi que la réponse histologique observée au niveau de la tumeur colique après chimiothérapie systémique, justifient l'intérêt de l'évaluation d'une stratégie thérapeutique péri opératoire. Ce traitement précoce est certainement plus efficace sur les micros métastases que le même traitement 3 mois plus tard (période classique entre le diagnostic, et le début de la chimiothérapie post opératoire), sachant que la chirurgie augmente l'activité du facteur de croissance dans la période post opératoire immédiate ce qui induit une progression tumorale plus rapide.

La chirurgie curative avec chimiothérapie adjuvante est devenue un standard pour les cancers colique localement avancé (Stade II à haut risque, Stade III), cependant 20 à 30% de ces patients présentent un risque de récurrence locorégionale et métastatique à distance. Il est clairement établi dans la prise en charge du cancer colique que la Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 ou XELOX pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42e jour post-opératoire est recommandée avec un niveau de la recommandation : grade A. [6].

Cependant plusieurs études notamment l'étude MOSAIC [7-8] et l'étude QUASAR2 [9] retrouvent une persistance du risque de récurrence locale et à distance malgré cette chimiothérapie adjuvante entreprise assez précocement en post opératoire chose expliquée par la dissémination locale et les micros métastases à distance [10-12].

Par ailleurs de nombreux essais ont démontrés l'intérêt d'un traitement péri opératoire dans plusieurs cancers digestifs notamment le cancer de l'estomac et les métastases hépatiques des cancers colorectaux avec une corrélation entre une bonne réponse histologique et le pronostic.

Une bonne réponse locale sur le cancer colique primitif a également été constatée pour les patients traité par chimiothérapie systémique pour des métastases hépatiques ce qui laisse envisager un contrôle local de la maladie [12-16].

Plus récemment, l'essai PRODIGE 23 qui est un essai randomisé de phase 3 a comparé les résultats de 2 stratégies de traitement néo adjuvant pour la prise en charge de l'adénocarcinome du rectum localement avancé : le classique CAP50, actuellement recommandé, à un schéma renforcé associant une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX précédant la radio chimiothérapie néo adjuvante, avec la survie sans maladie à 3 ans comme critère de jugement principal. Un total de 461 patients a ainsi été randomisé et les résultats sont assez extraordinaires. Les patients du groupe « PRODIGE 23 » avaient une survie sans maladie à 3 ans (76% contre 69% ; $p=0,034$) et une survie sans métastases à 3 ans (79% contre 72% ; $p=0,017$) significativement plus élevées que celles des patients du groupe « standard ». Une amélioration de la survie globale à 3 ans dans le groupe « PRODIGE 23 » avec une p-value à la limite de la significativité statistique à 0,077 a également été signalée [17].

Concernant la durée de la chimiothérapie l'étude IDEA [18-21] qui a comparer l'utilisation de 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX)chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II à risque « relatif » élevé de récidence a retrouvée des résultats mitigés.

A la lumière de ces notions une chimiothérapie néo adjuvante a semblé envisageable pour le cancer colique localement avancé non métastatique avec plusieurs études dans ce sens :

Etude danoise publiée en 2015 [22] a inclus 77 patients avec un cancer colique localement avancé non métastatique. Les malades ont reçu 3 cycles de XELOX en préopératoire, suivis d'une chirurgie. En postopératoire, seuls les patients répondant aux critères internationaux de chimiothérapie adjuvante (stade III et II à haut risque) ont reçu 5 cycles de XELOX. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ne répondant pas aux critères de la chimiothérapie adjuvante (patients convertis). Les objectifs secondaires étaient le taux de récurrence, la survie sans maladie (DFS) et la toxicité. Cette étude a conclu à la faisabilité de la chimiothérapie néo adjuvante mais qu'une validation par un essai randomisé était justifiée.

Etude espagnole d'Arredondo [23-24] a analysés rétrospectivement 65 patients atteints d'un cancer colique localement avancé radiologiquement résécable et traités par thérapie néo adjuvante entre 2009 et 2014. La réponse tumorale radiologique, métabolique et pathologique a été évaluée. Les complications postopératoires, la survie sans rechute (RFS) et la survie globale (OS) ont été étudiées. Elle a conclu que la chimiothérapie préopératoire était sûre et capable d'induire une régression tumorale majeure. Les durées de survie sont encourageantes et des recherches supplémentaires semblent justifiées.

L'essai FOxTROT Britannique [25] a étudié la sécurité et la faisabilité d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer colique résécable localement avancé: il s'agit d'un essai de phase III contrôlé randomisé. Les patients présentant un cancer T3 ou T4 évalué radiologiquement avec extension extra-murale >1mm sans métastases ont été inclus (94 centres). Les patients ont été randomisés de la façon suivante: - groupe néo-adjuvant (NA): 3 cures néo-adjuvantes de FOLFOX ou FOLFOX - PANITUMUMAB, suivies d'une chirurgie puis de 9 cures de FOLFOX. - groupe adjuvant (A) chirurgie d'emblée, puis 12 cycles de FOLFOX, soit 3 de FOLFOX - PANITUMUMAB puis 9 FOLFOX. Les patients avec KRAS de type sauvage ont été randomisés pour recevoir ou non du panitumumab. 1053 patients ont été inclus: 699 groupe NA et 354 groupe A. Selon les résultats, les patients atteints d'un cancer du côlon opérable et non obstrué semblent avoir amélioré la morbidité péri opératoire avec tendance vers un meilleur contrôle de la maladie à 2 ans avec 6 semaines de chimiothérapie néo adjuvante.

Prodige 22 – ECKINOXE : Une étude française de phase II multicentrique randomisée [26] à comparer le traitement péri opératoire par FOLFOX 4 (4 cycles)-chirurgie-FOLFOX 4 (8 cycles), un groupe contrôle chirurgie-FOLFOX 4 (12 cycles) et FOLFOX 4 plus Cétuximab. Ce bras a été stoppé par manque d'efficacité, chez 120 patients atteints de cancer colique résecable localement avancé non métastatique. L'objectif principal était basé sur la réponse histologique majeure (TRG1). Les objectifs secondaires étaient : la toxicité, la morbidité et la qualité de la chirurgie. Les résultats ont montré que les 4 cycles préopératoires ont été administrés dans 96% des cas, avec 38% de toxicité de grade ≥ 3 . Les taux de mortalité et morbidité étaient similaires dans les 2 groupes. Le taux de TRG1 était de 8% dans le bras FOLFOX (versus 0%, $p=0,118$). La régression histologique (TRG1+2) était significativement améliorée dans le bras FOLFOX (44% versus 8%, $p<0.001$).un downstaging était obtenu avec notamment moins de stade III ($p=0.019$).

La conclusion était que l'utilisation d'une chimiothérapie néo adjuvante dans les cancers coliques stade II à haut risque et stade III est bien tolérée et permet une régression histologique significative ainsi qu'un downstaging tumoral, sans réponse histologique majeure cependant. L'impact de cette stratégie devant être évalué dans des études de phase III.

Plus récemment, l'étude Optical 2022 est un essai de phase 3 Chinois qui a comparé une approche péri-opératoire avec 3 mois de chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX ou CAPOX, suivie d'une chirurgie et de 3 mois de chimiothérapie adjuvante (bras expérimental) à une chirurgie immédiate.

La stratégie d'une chimiothérapie néo adjuvante et donc péri opératoire dans la prise en charge des patients présentant un cancer colique localement avancé non métastatique pourrait améliorer le pronostic après résection chirurgicale curative en entraînant un « down sizing » qui améliorerait la qualité de la chirurgie carcinologique et un « down staging » qui réduirait les micros métastases circulantes ce qui impacterait directement la survie sans récurrence et la survie globale.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre étude compare deux modalités thérapeutiques : la chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante versus la chirurgie associée à une chimiothérapie péri opératoire chez des patients présentant un cancer colique résecable, localement avancé, non métastatique (Stade II et III) et non compliqué.

2.1. OBJECTIF PRINCIPAL :

Évaluer la survie globale et sans récurrences à court et à moyen terme.

2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- ✓ Evaluer la tolérance de la chimiothérapie préopératoire.
- ✓ Analyser la morbi-mortalité opératoire
- ✓ Evaluer le stade radiologique (RECIST) : « down sizing »
- ✓ Apprécier la qualité de la chirurgie sur le plan carcinologique
- ✓ Evaluer la réponse histopathologique (pTNM) : « down staging »
- ✓ Evaluer la régression tumorale histologique par le TRG (Tumor Regression Grade)

2.3. CRITERES DE JUGEMENTS

- ✓ Réponse radiologique (RECIST)
- ✓ Toxicité de la chimiothérapie préopératoire
- ✓ Mortalité post opératoire à 30 jours
- ✓ Morbidité post opératoire à 30 jours
- ✓ Histopathologiques (l'envahissement ganglionnaire, LNR, l'envahissement des marges, embolies vasculaires, engainement péri nerveux)
- ✓ Réponse histopathologique (TRG)
- ✓ Récurrences
- ✓ Décès

RAPPELS FONDAMENTAUX

II. RAPPELS FONDAMENTAUX

1. ANATOMIE DU COLON

1. 1.Définition

Le colon est la partie du gros intestin comprise entre la valvule iléo-caecal et la jonction recto-sigmoïdienne[27].Le colon est disposé en cadre dans la cavité abdominale, Il comporte plusieurs segments qui diffèrent par leur situation, configuration, fixité, rapports et leurs vascularisations. Le colon est composé de 6 segments et 2 angles : Le caecum -Le colon ascendant -Le colon transverse -Le colon descendant-Le colon iliaque -Le colon pelvien ou sigmoïde ainsi que l'angle colique droit et gauche.

Le colon droit: est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, il comprend: - le caecum et l'appendice - le colon ascendant - l'angle colique droit - environ les 2/3 droits du colon transverse.

Le colon gauche: est vascularisé par l'artère mésentérique inférieure, il comprend: - le 1/3 gauche du colon transverse - l'angle colique gauche - le colon descendant- le colon iliaque - le colon pelvien ou sigmoïde

1. 2.Configuration Externe

Le colon se différencie du grêle par: un diamètre plus important, les bandelettes longitudinales aussi appelées ténias au nombre de trois sauf au niveau du colon ilio-pelvien où elles sont au nombre de deux ainsi que par les bosselures ou haustrations coliques et par les appendices épiploïques qui sont de petites formations graisseuses implantées le long des bandelettes longitudinales. (Figure n°1)

1. 3.Configuration Interne

La colonoscopie permet de visualiser la muqueuse colique dont les reliefs correspondent aux reliefs de la face externe du colon:

- Des saillies longitudinales (correspondant aux bandelettes)
- Des replis séparant des dépressions latérales (correspondant aux sillons séparant les bosselures externes.

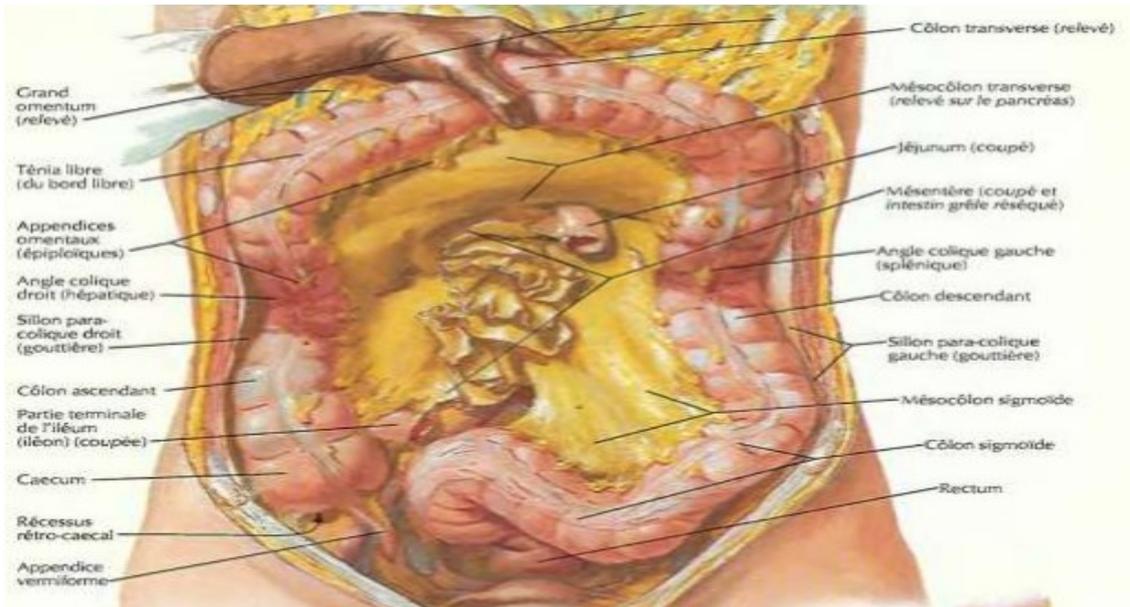


Figure n°1. Anatomie du colon : configuration externe selon Netter

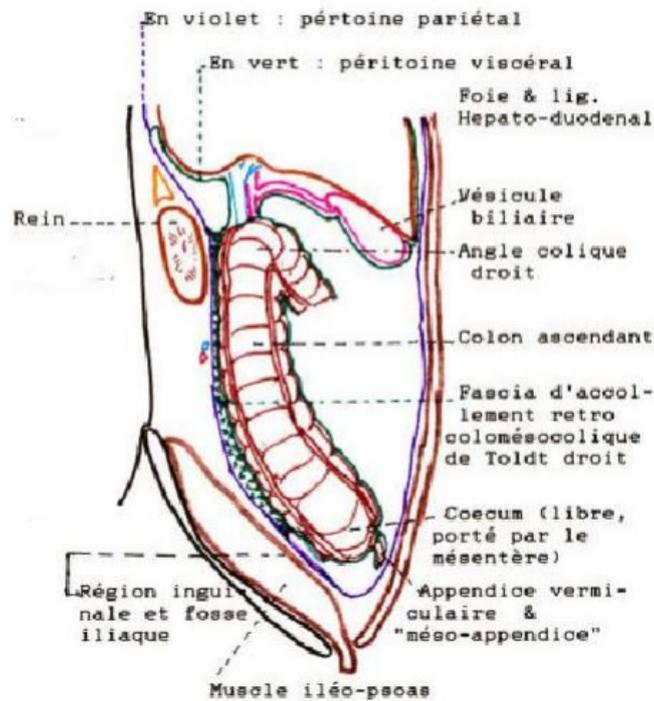


Figure n°2. Rapports du colon droit selon Rouvière

1. 4.Rapports :

Rapports péritonéaux

Le caecum et l'appendice sont entièrement enveloppés par le péritoine viscéral et sont mobiles dans la grande cavité péritonéale. Cependant, il existe de nombreuses variations anatomiques du caecum et de l'appendice.

Le colon ascendant, l'angle droit et la partie droite du transverse (jusqu'au bord de D2) sont accolés et fixes par le fascia de Toldt droit. Le colon transverse, à gauche de D2 est entièrement péritonisé et mobile. Il est relié à la paroi postérieure par: le méso colon transverse. Par ailleurs, le colon transverse est relié à l'estomac par le ligament gastro-colique qui représente la partie supérieure du grand omentum.

L'angle colique gauche, le colon descendant et le colon iliaque sont fixes: ils sont accolés avec leur méso contre le péritoine pariétal postérieur, formant le fascia de Toldt gauche. L'angle gauche est particulièrement fixé par le ligament phrénico-colique gauche qui l'unit au diaphragme.

Le colon pelvien est entièrement enveloppé par le péritoine viscéral qui forme un repli péritonéal: le mésocolon pelvien ou méso-sigmoïde, il présente 2 racines autour desquelles se fait la mobilité.

Rapports avec les organes:

Le caeco-appendice:

En avant: la paroi abdominale antérieure.

En arrière: le muscle psoas, Sur lequel descendent le nerf crural et le nerf fémoro-cutané

En dedans: Les anses iléales, les vaisseaux iliaques et l'uretère droit.

En dehors: La fosse iliaque et la paroi abdominale latérale

Le colon droit:

En avant: au niveau du colon ascendant, c'est la paroi abdominale antérieure, au niveau de l'angle droit et du transverse, c'est le foie, la vésicule biliaire, et plus à distance la paroi costale.

En dedans: pour le colon ascendant c'est les vaisseaux gonadiques et l'uretère droit, pour l'angle colique droit c'est le deuxième duodénum (D2).

En dehors: le colon ascendant avec la paroi abdominale latérale et l'angle colique droit avec le diaphragme.

En bas: Le colon transverse répond aux anses grêles (Figure n°2)

Le colon gauche:

En arrière: pour l'angle colique gauche avec le rein gauche et la queue du pancréas. Pour le colon descendant c'est avec la fosse lombaire. Pour le colon iliaque avec le muscle psoas iliaque et fosse iliaque et pour le colon pelvien avec les vaisseaux iliaques externes.

En avant: L'angle colique gauche avec la grande courbure de l'estomac, le colon descendant et iliaque avec les anses intestinales et le colon pelvien avec la vessie et l'utérus.

En dedans: Le colon descendant et iliaque avec les vaisseaux gonadiques et uretère gauche

En dehors: L'angle colique gauche avec la rate et le diaphragme et le colon descendant et iliaque avec la paroi latérale de l'abdomen.

1. 5.Vascularisation

1. 5.1.Vascularisation Artérielle

La vascularisation artérielle du colon est assurée par 2 artères [27]: l'artère mésentérique supérieure et l'artère mésentérique inférieure. Cette vascularisation permet de subdiviser le colon en deux parties :le colon droit et le colon gauche.

Artère mésentérique supérieure :

- **Origine:** elle naît de la face antérieure de l'aorte abdominale à 1 cm au-dessous du tronc coélique en regard de la première vertèbre lombaire(L1)
- **Trajet:** longue de 20 à 25cm, elle se porte en bas et à droite, chemine à gauche de la veine mésentérique supérieure. Elle est successivement: rétro-pancréatique: en arrière de l'isthme du pancréas, pré-pancréatique: passe en avant du processus incinatus, pré-duodénale: en avant de D3. Elle pénètre dans le mésentère et devient intra-mésentérique.
- **Terminaison :** Elle se termine à quelques centimètres de l'angle ilio-caecal en 2branches terminales: l'artère iléo-colo-bicaeco-appendiculaire et l'artère iléale gauche.

Les artères du caeco-appendice: Ce sont les branches terminales de l'iléo-colo-bicaeco--appendiculaire • Artère caecale antérieure • Artère caecale postérieure • Artère appendiculaire

- **Organisation des artères coliques:** Ce sont les branches droites de l'artère mésentérique supérieure: l'artère colique droite supérieure, l'artère colique droite moyenne et l'artère colique droite inférieure ou iléo-colo-bicaeco-appendiculaire.

Ces artères se portent vers la face médiale du colon et se bifurquent en 2 branches supérieure et inférieure qui s'anastomosent avec les branches homologues des autres artères pour former des arcades para-colique: arcade para-colique du colon transverse : arcade de Riolon et l'arcade para-colique du colon ascendant.

Artère mésentérique inférieure : Elle vascularise la moitié gauche du colon transverse, le colon descendant, et le colon ilio-pelvien.

- **Origine:** Elle naît de la face antérieure de l'aorte à hauteur de L3
- **Trajet:** Elle descend en bas et à gauche jusqu'à l'artère iliaque commune gauche qu'elle croise
- **Terminaison :** Elle se termine au niveau de S3 en donnant l'artère rectale supérieure qui se divise en 2 branches terminales.
- **Organisation des artères coliques:** Elles se distribuent au colon gauche par 3 branches: l'artère colique gauche supérieure, l'artère colique gauche moyenne et l'artère colique gauche inférieure ou tronc des sigmoïdiennes qui donne les artères sigmoïdiennes gauche, moyenne et droite.

Les artères coliques gauches ont les mêmes ramifications que les artères coliques droites. Les anastomoses para-coliques forment: L'arcade para-colique du colon Transverse ou arcade de Riolon: anastomose entre l'artère colique supérieure droite et gauche, ainsi que l'arcade para-colique du colon descendant et ilio-pelvien.

1. 5.2.Vascularisation Veineuse

Le drainage veineux du colon est tributaire du système porte par les veines mésentériques supérieure et inférieure.

La veine mésentérique supérieure: Elle commence à la jonction iléo-caecale, chemine dans le mésentère à droite de l'artère mésentérique supérieure puis monte en avant de D3 et le crochet du pancréas et se place en arrière de l'isthme du pancréas ou elle se réunit avec le tronc spléno-mésaraïque pour former le tronc porte. Elle reçoit les veines du caeco-appendice et les

veines coliques droites inférieure, moyenne et supérieure par le tronc gastro-colique de Henlé. La veine mésentérique inférieure: Elle naît de la réunion des veines rectales supérieures à la jonction recto- sigmoïdienne puis elle monte en haut à gauche de D4, elle se place ensuite en arrière du pancréas et se jette dans la veine splénique. Elle reçoit les veines coliques gauches inférieure, moyenne et supérieure.

II.1. 5.3.Lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques du colon cheminent le long des vaisseaux mésentériques en passant par plusieurs lymphonœuds:

- Les lymphonœudsépocoliques: situés dans la paroi du colon
- Les lymphonœuds paracoliques: situés le long des arcades artérielles
- Les lymphonœuds intermédiaires : situés le long des artères coliques
- Les lymphonœuds principaux: placés près de l'origine des artères coliques
- Les lymphonœuds centraux : situésà l' origine des artères mésentériques

II.1. 5.4.Innervation

Comme tous les viscères, elle est sympathique et parasymphatique.Les plexus inter-mésentériques, situé entre les ganglions mésentériques supérieurs et inférieurs. Les fibres nerveuses sont satellites des artères coliques droites et gauches.

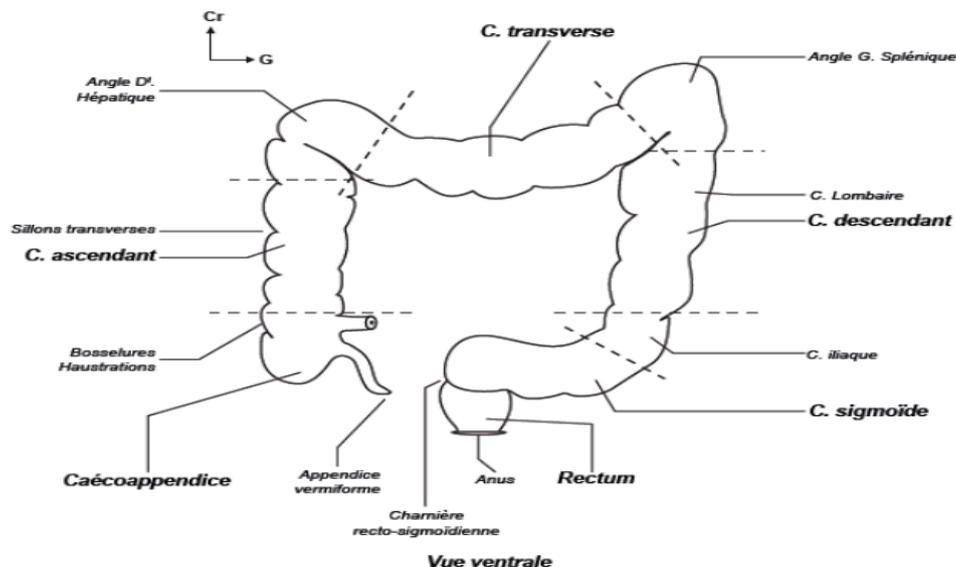


Figure n°3. Les différents segments du colon

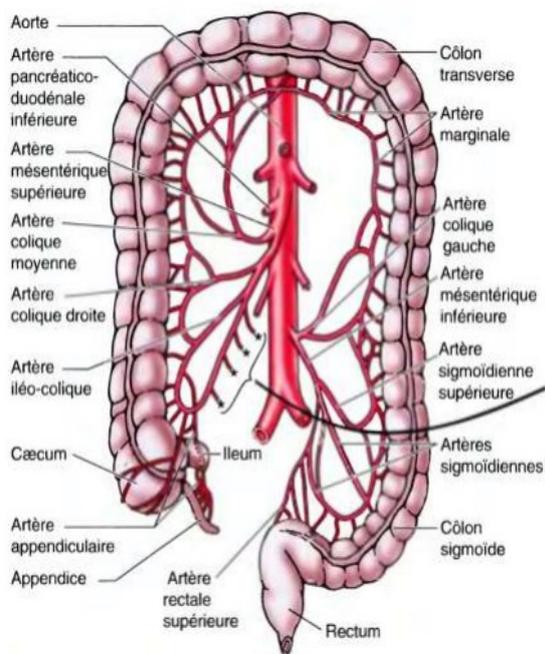


Figure n°4. Vascolarisation Artérielle selon Chevrel

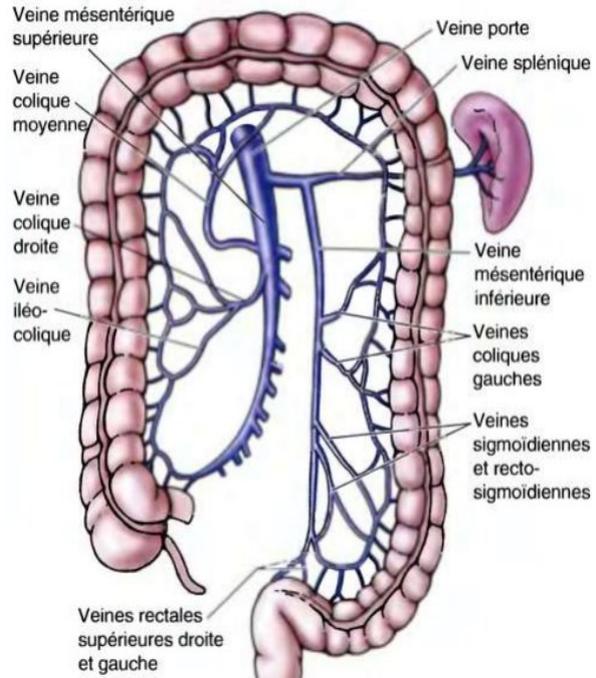


Figure n°5. Vascolarisation Veineuse selon Chevrel

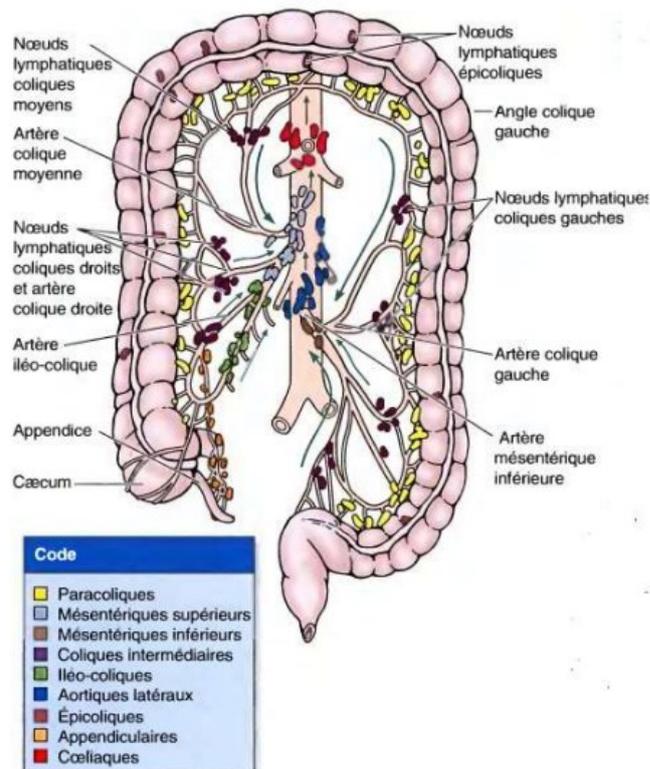


Figure n°6. Lymphatiques du colon selon Chevrel

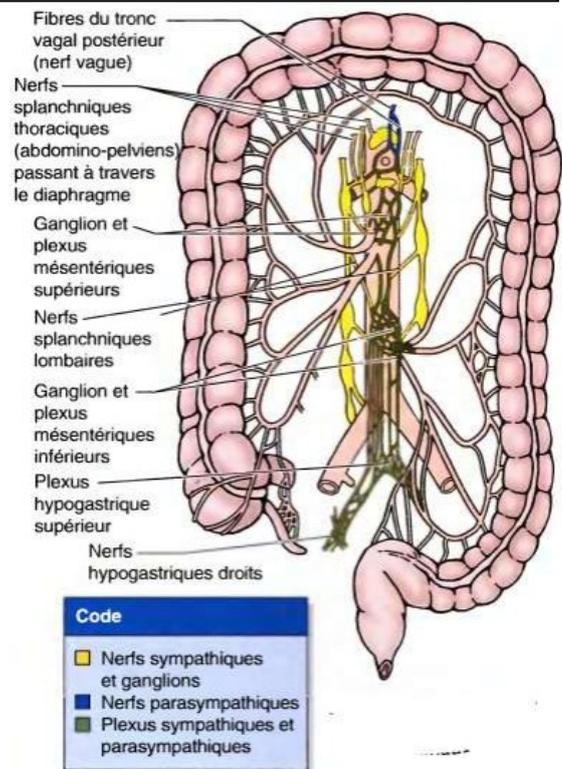


Figure n°7. Nerfs du colon selon Chevrel

2. EMBRYOLOGIE

L'**intestin primitif** se compose de trois parties que l'on distingue comme suit :[28]

- L'**intestin primitif antérieur** dans sa partie céphalique, appelée intestin pharyngien, tapisse la lumière de la région branchiale. Il est à l'origine de la cavité buccale et du pharynx avec leurs dérivés glandulaires et lymphoïdes ainsi que du diverticule respiratoire. Dans sa partie caudale, l'intestin primitif antérieur est à l'origine de l'œsophage, de l'estomac, d'une partie du duodénum, du foie et des voies biliaires et du pancréas.
- L'**intestin primitif moyen** est à l'origine de la partie terminale du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, du caecum, de l'appendice et d'une grande partie du colon (segment ascendant et 2/3 du colon transverse).
- L'**intestin primitif postérieur** est à l'origine du reste du colon (1/3 distal du colon transverse, colon descendant, colon sigmoïde), du rectum et du canal anal par division de la région du cloaque.

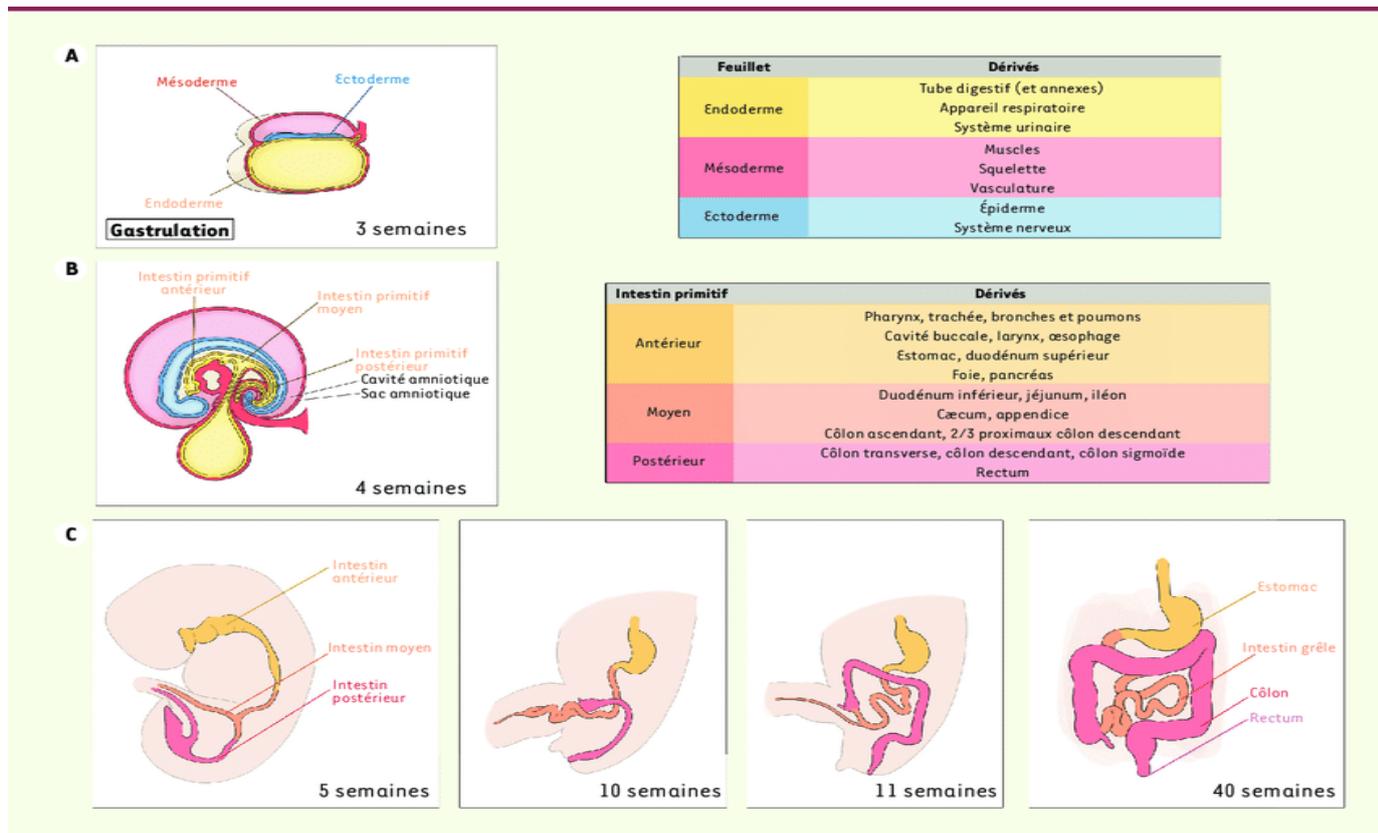


Figure n°8. Développement embryonnaire de l'intestin. [28]

A. À 3 semaines de gestation, la gastrulation commence et donne naissance aux trois feuillet embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Les tissus dérivant de chaque feuillet sont présentés dans le tableau. **B.** L'intestin primitif se développe à partir de l'endoderme et apparaît vers la quatrième semaine de gestation. **C.** Organogenèse du tube digestif au cours du développement embryonnaire : le tube digestif se développe en s'allongeant progressivement.

3. PHYSIOLOGIE

A l'état normal le colon remplit une triple fonction : [27]

Absorption : d'eau, d'électrolytes (sodium, chlore) et de selles biliaires non absorbés par l'intestin grêle. A l'état normal il réabsorbe 1350 ml des 1500 ml d'eau provenant de l'iléon par 24 heures. Cette fonction est principalement assurée par le colon droit

Fermentation : Il joue un rôle dans la digestion des résidus glucidiques non absorbés par le grêle

Stockage des selles : il stocke les résidus de la digestion dans l'intervalle des exonérations

Ce rôle explique les diarrhées observées après une héli-colectomie droite, une colectomie totale ou subtotale ainsi que les pertes sodées observées au cours des premiers jours qui suivent une résection colique.

4. HISTOLOGIE

En microscopie optique, la paroi colique a cinq tuniques qui sont : [27]

-La muqueuse colique est dépourvue de villosité chez l'adulte. Les glandes de Lieberkühn, en tubes simples, sont profondes. L'épithélium de revêtement, simple, est en continuité avec l'épithélium glandulaire ; il est composé de quelques cellules à plateau strié et de nombreuses cellules caliciformes (plus nombreuses encore dans les glandes) ; lorsque les glandes sont sectionnées transversalement, la disposition des cellules caliciformes « en champs de marguerites » constitue une structure aisément reconnaissable. Le chorion est formé d'un tissu conjonctif lâche, abondamment infiltré de lymphocytes parfois groupés en follicules clos, avec ou sans centre clair.

- La muscularis mucosae (circulaire interne, longitudinale externe) peut être interrompue par les follicules clos.

– La sous muqueuse est faite d'un tissu conjonctif lâche, bien vascularisé, en partie occupée par des follicules clos. Près de la musculuse, le plexus de Meissner.

– La musculuse : joue un rôle fondamental dans la motricité du colon. Elle se compose d'une couche interne, circulaire, et d'une couche externe, longitudinale, renforcée par les bandelettes coliques visibles sur les coupes transversales.

Entre les deux, le plexus d'Auerbach.

– La séreuse péritonéale est séparée de la musculuse par un tissu conjonctif lâche riche en lobules adipeux et en vaisseaux. Elle fait défaut aux endroits d'accolement postérieur du péritoine.

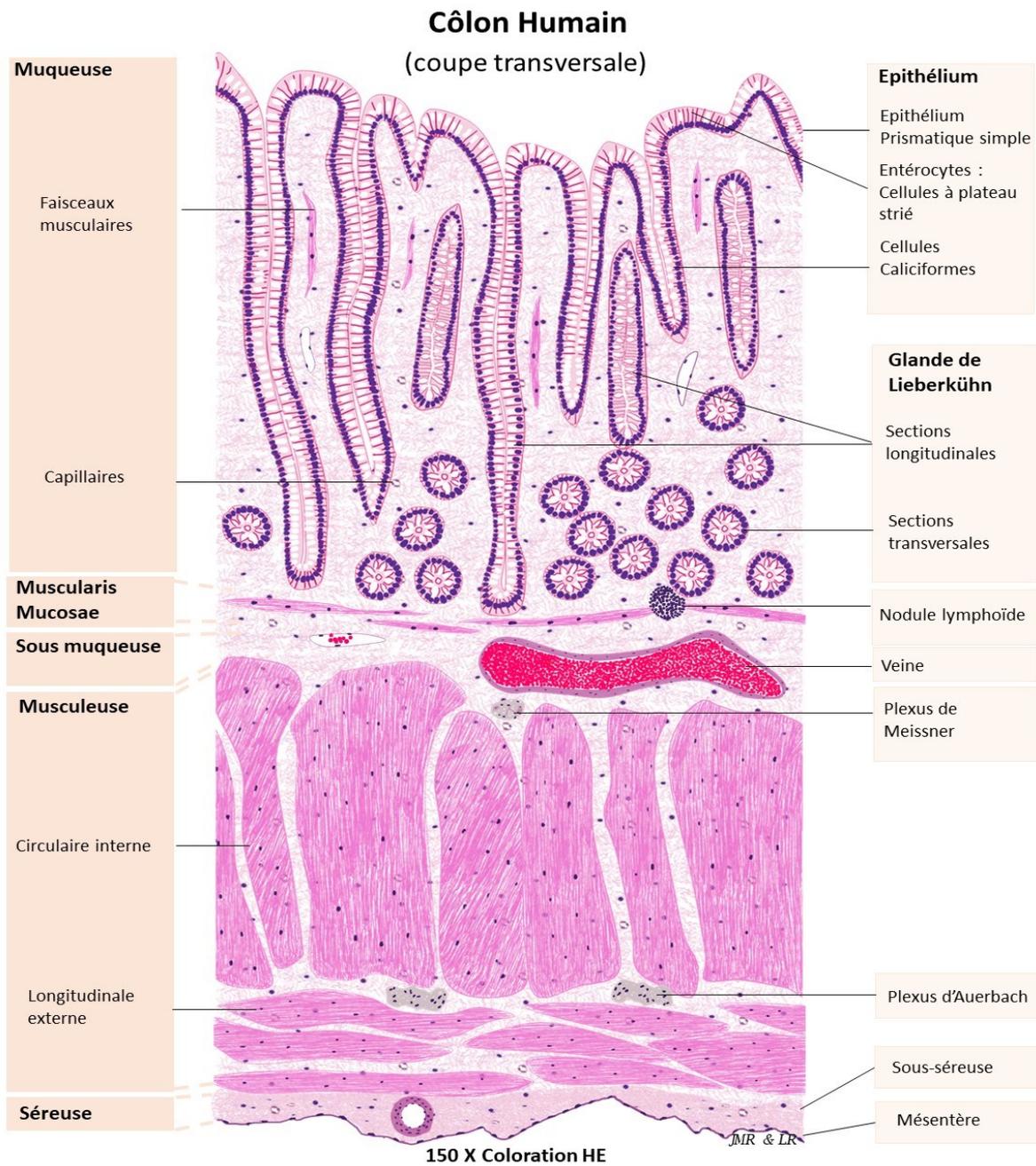


Figure n°9. La paroi colique en microscopie optique

CANCER DU COLON

III.CANCER DU COLON

1. EPIDEMIOLOGIE

Dans le monde Tous les cancers : 19.3 million nouveaux cas et 10 millions de décès en 2020, selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [29-30]

Colon : selon les estimations du CIRC en 2020, 600 896 nouveaux cas chez l'homme avec un taux d'incidence standardisé de 13,1/ 100 000 habitants et 547 619 nouveaux cas chez la femme et un taux d'incidence standardisé de 10,0/ 100 000 habitants.

La mortalité par cancer du côlon dans le monde en 2020 a été de 302 117 décès soit un taux de mortalité 6,4 / 100 000 habitants chez l'homme et de 274 741 nouveaux cas soit un taux d'incidence standardisé de 4.6 / 100 000 habitants chez la femme.

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

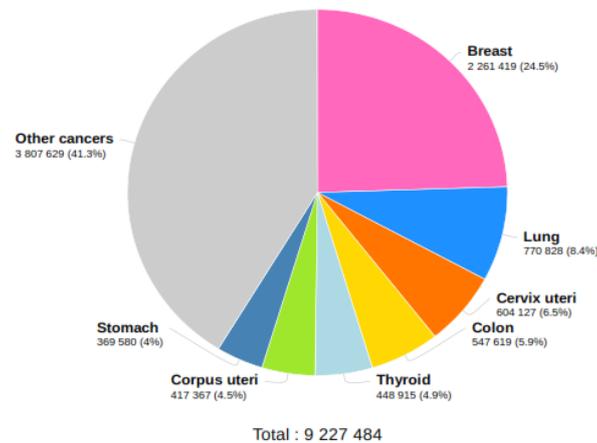


Figure n°10. Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2020 chez la femme

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, males, all ages

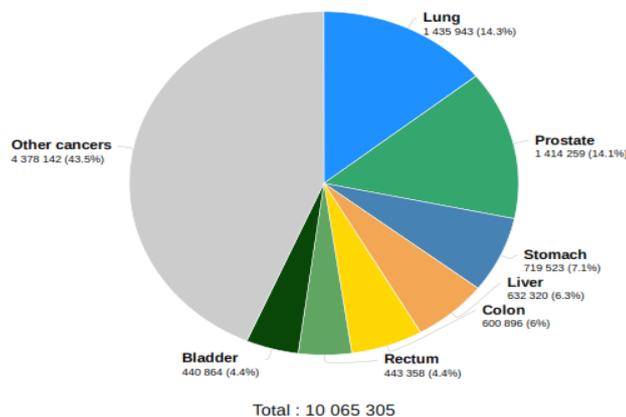


Figure n°11. Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2020 chez l'homme

Algérie : Tous les cancers En 2017 selon le réseau national des registres de cancer 43 920 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 112,2/ 100 000 habitants dont 25 037 sont de sexe féminin et taux d'incidence 131,7/ 100 000 habitants.

Réseau Est et Sud-est, 2017 : 19 033 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 178,0 / 100 000 habitants dont 10 858 sont de sexe féminin et taux d'incidence 195,4 / 100 000 habitants.

Colon :

Réseau national des registres de cancer : colon rectum Taux standardisé : 15,2 /100 000 habitants

Le cancer colorectal affecte autant les hommes que les femmes. Il est devenu le premier cancer masculin en 2017, surpassant le cancer du poumon, jusque-là, largement en tête des cancers masculins depuis le début de l'enregistrement des cancers en Algérie. La progression rapide de ce cancer (+ 3.7% par an) et sa concomitance avec les mutations sociales importantes vécues en Algérie durant les deux dernières décennies, fait évoquer l'augmentation de l'exposition à des facteurs de risques prouvés de ce cancer.

Réseau Est et Sud -est des registres de cancer

Colon rectum : 1060 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 19,0 / 100 000 habitants et taux d'incidence brut 15,9 / 100 000 habitants. Représente 10,4% de l'ensemble des cancers chez la femme

Chez l'homme 1267 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 19,9 / 100 000 habitants et taux d'incidence brut 16,1 / 100 000 habitants. Représente 14,6% de l'ensemble des cancers

Estimation OMS Algérie 2020 :

Chez l'homme 1 976 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 9,5/ 100 000 habitants taux d'incidence brut 8,9 / 100 000 habitants quatrième rang. Taux de mortalité 5,4 pour 100 000 habitants

Chez la femme : 1 835 nouveaux cas, taux d'incidence standardisé 8,5/ 100 000 habitants taux d'incidence brut 8,5 / 100 000 habitants deuxième rang. Taux de mortalité 4,7 pour 100 000 habitants.

Le cancer colique est donc selon:

Sexe : Un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme, mais il existe des variations géographiques.

Age : Il s'agit essentiellement d'un cancer de l'âge mûr, près de 85 % des cas survenant après 65 ans. Son incidence croit avec l'âge : faible avant 30 ans, elle double pour chaque décennie à partir de l'âge de 40ans

Répartition géographique : Il est plus fréquent dans les pays industrialisés : Amérique du nord, Europe de l'ouest, avec faible fréquence dans les pays sous-développés : Afrique, Asie et Amérique du sud, ce qui suggère l'existence de facteurs favorisants propres à ces pays. En Algérie, sa fréquence est en constante augmentation et se place actuellement à la tête des cancers digestifs [31-39].

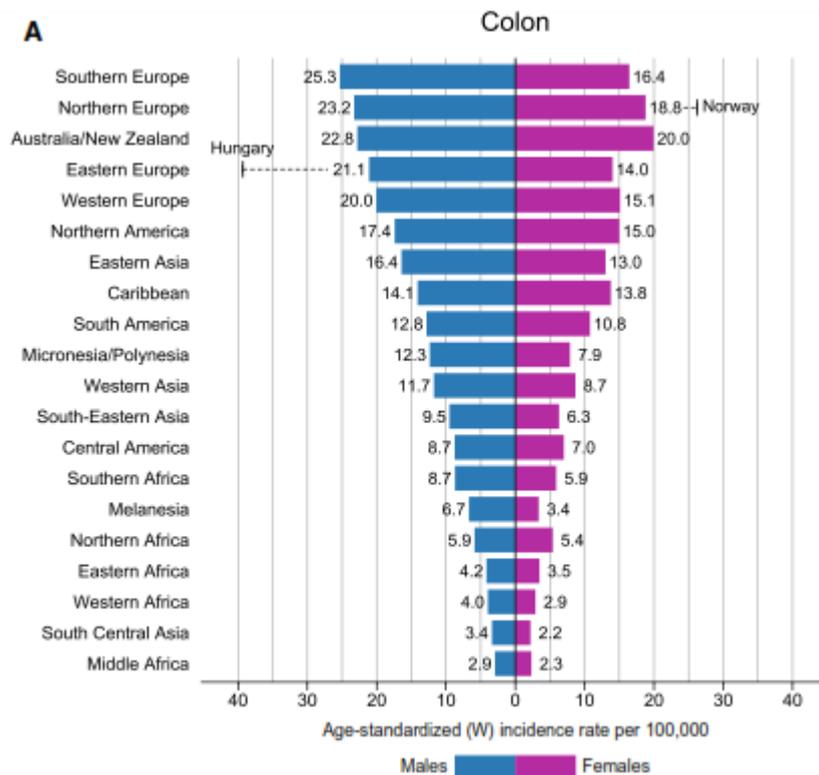


Figure n°12. Cancer du côlon selon l'Age, le sexe et la localisation géographique GLOBOCAN2020

2. PATHOGENIE

2.1. Facteurs favorisants

- **Facteurs alimentaires** : les régimes riches en graisses animales et en cholestérol et pauvres en fibres végétales favoriseraient le cancer colique [40-41]. Cette alimentation augmenterait la concentration intra colique en stérols et en acides biliaires secondaires. Ceux-ci stimuleraient la prolifération de l'épithélium colique. La consommation de légumes, les fibres, l'huile d'olive diminuerait le risque de cancer colique. De même que le calcium et la vitamine D. L'American Cancer Society et le Fonds mondial de recherche contre le cancer préconisent un régime riche en céréales complètes, fruits et légumes pour la prévention du CCR [42-43].

- **Facteurs liés à l'environnement**

Tabagisme : Il est maintenant démontré que le risque de développer un cancer colique ou rectal est accru chez les hommes ayant fumé de 30 à 40 années-paquet et chez les femmes au-delà de 45 paquets-année. il y a suffisamment de preuves pour conclure que le tabagisme provoque le CCR [44-46].

Alcool : Différentes études ont établi un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon. La consommation modérée et forte d'alcool (>12,5 grammes par jour) est associée à un risque accru de CCR [47-50]

Manque de fer : L'anémie résultant d'une déficience en fer accroît les risques de développer ce type de cancer.

Manque de lumière naturelle : Il semble que les risques de contracter un cancer du côlon soient plus élevés dans les régions du monde où les gens sont moins exposés à la lumière naturelle. Selon une revue des recherches, une exposition régulière au soleil empêche la croissance de cellules cancéreuses dans le côlon et réduit substantiellement la mortalité associée au cancer du côlon. On croit que l'effet protecteur serait dû au mécanisme par lequel le soleil entraîne la production de vitamine D. Il faut, évidemment, protéger la peau avec un écran solaire adéquat.

Sédentarité : Selon une analyse des recherches, 13 % des cancers du côlon pourraient être attribués à un mode de vie sédentaire. Une activité physique régulière divise par 3 le risque de développer un cancer colique [51-55].

Sucre : la consommation de sucre et d'aliments qui en contiennent augmente le risque du cancer du côlon.

2.2. Etats précancéreux

Le cancer colique n'apparaît pratiquement jamais de novo sur une muqueuse saine, mais sur des anomalies préexistantes de l'épithélium colique qui dans 80% sont des polypes.

Anomalies génétiques Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé si un proche a ou a eu un cancer colorectal [56-57]. Ce risque est augmenté avec le nombre de personnes atteintes dans une même famille. On peut donc identifier des familles à risque, présentant des mutations (anomalies génétiques) spécifiques qui les prédisposent non seulement au cancer colorectal mais aussi à d'autres cancers digestifs, gynécologiques. Ces familles ne représentent cependant que 5 % des cancers colorectaux, Ils ont été évoqués dans trois circonstances:

Au cours de la polypose adénomateuse familiale (PAF) : Maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. La dégénérescence des adénomes est inéluctable, aboutissant à l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes. La maladie est liée à une mutation du gène APC qui a été localisé au niveau du bras long du chromosome 5 q21 [58].

Au cours de la Polypose adénomateuse familiale atténuée (PAFA) : La définition phénotypique de la PAFA s'appuie sur un nombre de polypes colorectaux moindre, un âge d'apparition des polypes plus tardif et des antécédents familiaux moins marqués. Cette définition se rapproche de celle de la polypose liée aux mutations bialléliques de MYH [59].

Au cours du syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC) : ou syndrome de Lynch, défini par les critères d'Amsterdam II. De transmission autosomique dominante il est dû à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du MMR (MLH1-MSH2). Ils surviennent vers l'âge de 40 à 50 ans, sont souvent de localisation droite. Il n'est responsable que de 5 à 10% des cancers colorectaux. Les personnes atteintes ont un risque de 60 à 80 % de développer un cancer colorectal au cours de leur vie [60]. Des cancers d'autres localisations peuvent entrer dans le cadre de ce syndrome : cancer de l'endomètre le plus souvent, et plus rarement cancer du grêle, du rectum, de l'ovaire, des voies urinaires excrétrices [61].

Ce syndrome est défini par les critères d'Amsterdam II [62] :

-Trois parents au moins sont atteints d'un cancer colorectal ou de l'intestin grêle, de l'endomètre, du rein ou des voies urinaires, des voies biliaires, de l'estomac ou de l'ovaire.

-Un des 2 parents est lié aux deux autres par un lien de parenté au 1er degré.

-Deux générations successives sont atteintes.

-Au moins 1 des parents a eu un cancer avant l'âge de 50 ans.

Au cours du cancer colique sporadique : Le risque serait multiplié par 2 à 3 chez les sujets dont l'un des parents était atteint, par rapport au reste de la population, par 4 si deux parents du 1er degré étaient atteints, ou si le cancer était diagnostiqué avant 45 ans.

Les polypes adénomateux Les patients porteurs de polypes adénomateux ont un risque élevé de développer un cancer colorectal que le reste de la population [63]. L'adénome est une tumeur constituée par une prolifération épithéliale bénigne développée à partir de cellules glandulaires, avec des degrés divers de dysplasie. On individualise 3 types : Les adénomes tubulaires, les adénomes tubulo-villeux et les adénomes villeux.

La filiation adénome-cancer suspectée depuis quelques décennies est actuellement bien démontrée du fait : de la répartition topographique de l'adénome et du cancer qui est identique (large prédominance pour le recto-sigmoïde), de la forte corrélation géographique de la prévalence des adénomes et des cancers colorectaux dans le monde et enfin de la présence de contingent adénomateux résiduels en périphérie de certains cancers coliques invasifs.

Ce risque de dégénérescence dépend par ailleurs de plusieurs facteurs : du type histologique (plus grand pour les polypes villeux), de la taille du polype (plus important si supérieur à 2 cm) et de la multiplicité des lésions.

Les maladies inflammatoires de l'intestin Les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont deux fois plus de risque de développer un CCR par rapport à la population générale [64].

La rectocolite ulcéro-hémorragique : Au-delà de 10 ans d'évolution, le risque d'apparition d'un cancer atteint 12%, et au-delà de 30 ans, il atteint 30%, en cas de pan-colite. Les localisations néoplasiques sont souvent multiples.

La maladie de crohn : Le risque de dégénérescence est accru au-delà de 8 ans d'évolution.

3. DIAGNOSTIC

3.1. Clinique

L'apparition de signes cliniques rend compte du caractère déjà tardif du diagnostic. Il n'existe pas de tableau typique du cancer colique. Les signes cliniques varient en fonction de plusieurs paramètres dont le plus important est le siège de la tumeur. L'interrogatoire précise : les antécédents carcinologiques personnels et familiaux à la recherche d'une maladie héréditaire, et permet la réalisation d'un arbre généalogique.

Signes fonctionnels :

Douleurs abdominales : Les douleurs abdominales sont vagues, localisées au cadre colique, ou évoluent par crises d'aggravation progressive et cèdent par une débâcle de selles ou de gaz, traduisant la mise en tension intermittente du cadre colique en amont d'une lésion sténosante. Les douleurs révèlent plus souvent un cancer du côlon droit.

Les troubles du transit : sont fréquents sous la forme d'une diarrhée rebelle, d'une constipation inhabituelle, ou d'une alternance de diarrhée et de constipation.

L'occlusion intestinale dans les formes sténosantes.

Les hémorragies digestives : révèlent plus fréquemment les cancers coliques gauches. Elles peuvent être occultes ou extériorisées à type de rectorragies ou de méléna.

Signes généraux :

Anémie : avec pâleur, de type ferriprive

Altération de l'état général : amaigrissement, anorexie, fièvre au long cours.

Signes physiques : l'examen clinique est généralement pauvre. Il peut mettre en évidence : une masse abdominale qui signe le caractère déjà évolué de la maladie, une hépatomégalie avec hépatalgie, ictère ou ascite qui évoque des métastases hépatiques, une ascite ou des masses abdominales qui peuvent révéler une carcinose péritonéale. Une adénopathie de Troisier doit être recherchée.

Les touchers pelviens peuvent mettre en évidence une tumeur prolapsée dans le cul-de-sac de Douglas, ou des nodules de carcinose péritonéale ou tumeur du bas rectum associée.

3.2. Examens complémentaires

Biologie :

La Numération formule sanguine (NFS) peut révéler une anémie hypochrome liée à des hémorragies distillantes. Parfois la biologie met en évidence un syndrome inflammatoire.

Endoscopie c'est la coloscopie totale qui constitue la principale investigation. Toute symptomatologie digestive évocatrice doit motiver une coloscopie. En dehors d'une complication (perforation, occlusion), une coloscopie de bonne qualité, et si possible totale, avec biopsies multiples de la (des) lésion(s) colique(s) suspecte(s) est réalisée [62].

La coloscopie permet de visualiser le processus tumoral, précise le siège de celle-ci, de réaliser des biopsies pour le diagnostic histologique et explore le colon infra et supra tumoral et le rectum, à la recherche d'une autre localisation ou de polypes associés dont elle permet une éventuelle exérèse.

En cas de tumeur sténosante infranchissable pour explorer tout le colon, un colo-scanner avec distension à l'eau en cas de coloscopie incomplète doit être réalisé [62]. La coloscopie devra être complétée après la chirurgie par une seconde coloscopie totale.

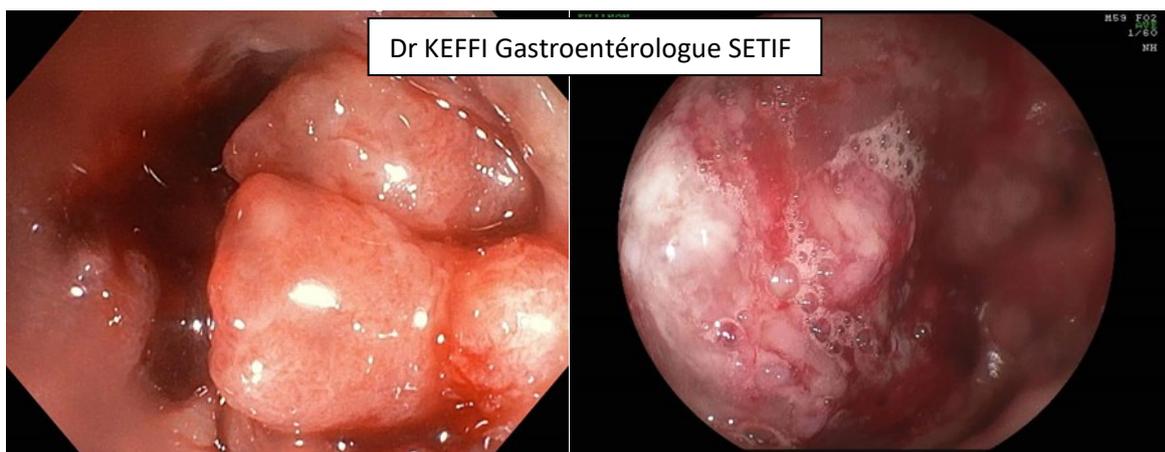


Figure n° 13:Coloscopie pour tumeur bourgeonnante du colon

3.3. Bilan d'extension

Le délai entre la réalisation du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible. Le bilan doit être adapté au terrain et aux comorbidités éventuelles.

–Examen clinique.

–Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (en cas d'impossibilité de scanner avec injection : IRM hépatique injectée au gadolinium + scanner thoracique sans injection). Compte tenu de notre stratégie de chimiothérapie néo adjuvante dans la prise en charge des cancers coliques localement avancés, il est nécessaire de réaliser un staging préopératoire précis [65].

– Coloscopie (si incomplète en préopératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois postopératoires).

– Dosage de l'ACE : utile pour le suivi post opératoire et n'a aucun intérêt diagnostique [66].

4. ANATOMO-PATHOLOGIE, IMMUNOHISTOCHEMIE ET ONCOGENETIQUE :

Plus de 95 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. Le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkuhnien. Il est classé en fonction de sa différenciation en bien différencié, moyennement différencié et peu différencié. Plus rarement, il s'agit d'un adénocarcinome colloïde ou mucineux (larges flaques de mucus dans plus de 50 % de la tumeur) ; d'un carcinome médullaire ou d'un adénocarcinome à cellules en bague à chaton. On distingue les cancers colorectaux sporadiques des cancers familiaux liés à une prédisposition génétique (polypose adénomateuse familiale et syndrome de Lynch principalement). Il existe principalement deux types de cancers colorectaux en fonction de leurs anomalies génétiques : les cancers avec instabilité chromosomique (environ 85 % des cancers) et les cancers avec instabilité des microsatellites (15 % des cancers, appelés aussi cancers MSI +). Les cancers avec instabilité des microsatellites sont des cancers liés à une déficience du système de réparation des mésappariements (MMR) qui contrôle la fidélité de la réplication de l'ADN. La conséquence directe de ce défaut fonctionnel est l'accumulation de mutations dans les cellules tumorales, particulièrement au niveau de séquences répétées de 1 à 5 nucléotides appelées séquences microsatellites. Deux protéines du système de réparation de l'ADN sont très fréquemment impliquées dans la genèse des tumeurs MSI + : hMLH1, hMSH2. Il y aura dans les cellules tumorales une perte d'expression protéique de hMLH1 ou de hMSH2 responsable de l'instabilité génétique au niveau des séquences microsatellites.

Les cancers MSI + peuvent être sporadiques (10 % des cancers environ) ou familiaux (5 % des cancers [syndrome de Lynch]). Les cancers développés sur PAF sont des cancers avec instabilité chromosomique. La recherche d'une instabilité des microsatellites doit être effectuée : – Chez les patients de moins de 60 ans ; – Quel que soit l'âge, chez les patients ayant un antécédent familial au 1er degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

Cette recherche a pour objectif d'orienter éventuellement le patient vers une consultation d'oncogénétique. La recherche de phénotype MSI d'un cancer colorectal peut se faire par :

- Immunohistochimie : mise en évidence d'une perte d'expression d'une protéine MMR (principalement MLH1 ou MSH2) dans les cellules tumorales.
- PCR à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine restant dans les blocs tissulaires faits lors de l'exérèse de la tumeur et archivés au laboratoire d'anatomie pathologique. Une recherche de marqueurs prédictifs de réponse (ou non-réponse) à certains traitements peut aussi être faite à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine (exemple : recherche d'une mutation du gène KRAS, prédictif de résistance aux anti-EGFR).

Classification TNM de l'UICC 2017 (8ème édition) : [62] La classification à utiliser est celle proposée par l'AJCC et l'UICC. Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition (TNM 8ème édition) est applicable depuis 2017 [67].

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC pour établir le statut N de la classification TNM [67].

T : Tumeur :

Tis: carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome in situ, adénocarcinome intra muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse)

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculuse

T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse

T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'une structure de voisinage

N : Ganglions :

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique

N2 : métastase ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

M : Métastases :

M0 : pas de métastase à distance

M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique

M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Classification par stade: [66]

Stade 0 pTis N0 M0

Stade I pT1-2 N0 M0

Stade IIA pT3 N0 M0

Stade IIB pT4a N0 M0

Stade IIC pT4b N0 M0

Stade IIIA pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0

Stade IIIB pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0

Stade IIIC pT4a N2a M0, p T3-T4a N2b M0, pT4b N1-N2 M0

Stade IVA tout T, tout N, M1a

Stade IVB tout T, tout N, M1b

Stade IVC tout T, tout N, M1c

5. ETAT ACTUEL DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COLON

5.1. Chirurgie

L'exérèse chirurgicale R0 est le seul traitement curatif des adénocarcinomes coliques localement avancés non métastatiques. Une marge longitudinale de section colique d'au moins 5 cm est recommandée avec une marge de résection circonférentielle saine (≥ 1 mm). Pour les tumeurs qui semblent infiltrantes, une marge longitudinale de 10 cm est recommandée chaque fois que cela est possible sans risque chirurgical supplémentaire ainsi qu'une résection d'au moins 5 centimètres de méso rectum sous le pôle inférieur des tumeurs siégeant à la charnière recto sigmoïdienne. La ligature des vaisseaux à l'origine est recommandée afin de permettre l'examen du maximum de ganglions possible et donc une meilleure stadification tumorale. Ce curage doit ramener au moins 12 ganglions pour un staging correct [68-71].

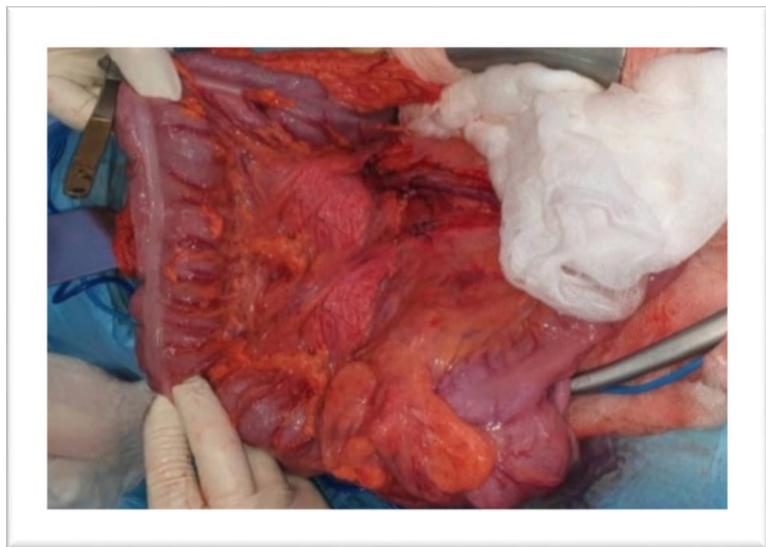
L'exérèse totale du mésocôlon (ETMc) ou CME (Complete Mesocolic Excision) est une technique opératoire, réalisée en routine pour les colectomies gauches, elle permet une résection monobloc de la tumeur en emportant un mésocôlon de meilleure qualité et prélevant plus de ganglions. Pour les colectomies droites, certaines spécificités techniques la rendent moins répandue [72]. Une étude confirme que CME avec CVL (central vascular ligation) dans le cancer du côlon droit a amélioré non seulement la stadification mais aussi le pronostic, en particulier pour les stades II et III et que la CME était un important facteur indépendant prédictif de la survie globale et de la survie sans maladie à 3 ans CME et conclue que c'est une procédure sûre et reproductible avec une morbidimortalité acceptable [73]. Les résultats oncologiques ne peuvent être atteints que si une chirurgie optimale est effectuée avec un curage ganglionnaire extensif [74]

Le principe de la résection «en monobloc» dans les cancers du côlon T4b, avec des adhérences aux organes adjacents est bien démontré. Plusieurs études ont conclu à l'intérêt d'une résection monobloc sur l'augmentation du taux de résections R0 et sur la survie globale de ces patients [75-79]. En fonction du siège de la tumeur, une hémicolectomie droite est effectuée pour les cancers du côlon droit et une hémicolectomie gauche ou des résections segmentaires gauches (hautes ou basses) sont réalisées pour les cancers coliques gauches.

Les tumeurs du colon transverse sont traitées par une héli colectomie droite étendue à gauche (pour les tumeurs des deux tiers droits) ou une colectomie segmentaire haute gauche étendue à droite (pour les tumeurs du tiers gauche). Une colectomie segmentaire transverse n'est pas recommandée car risque de fistule anastomotique élevé d'une part et curage très limité d'autre part. Le rétablissement de la continuité digestive se fait par une anastomose iléo transverse ; colo colique ou colo rectale en fonction de l'intervention réalisée. Ces anastomoses sont soit manuelles ou mécaniques. La supériorité des anastomoses mécaniques sur celles réalisées manuellement, pour les néoplasies colorectales n'est pas démontrée [80]. La chirurgie laparoscopique est validée, sauf pour les tumeurs cT4b [81].



SERVICE DE CHIRURGIE CLCC de SETIF



SERVICE DE CHIRURGIE CLCC de SETIF



Figure n°14 : chirurgie du colon droit

5.2. Chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon

Après une exérèse à visée curative d'un cancer du côlon, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dépend du risque de récurrence déterminé par l'extension de la maladie selon la classification pronostique TNM.

Pour les cancers du côlon de stade I (T1-T2, N0, M0), un traitement adjuvant par chimiothérapie n'est pas indiqué. La chirurgie seule et l'exérèse endoscopique seule pour certains pT1 sont suffisantes.

Les cancers du côlon de stade II représentent environ 30 % de l'ensemble des cancers du côlon et forment un groupe très hétérogène du point de vue anatomopathologique, la survie à cinq ans des patients pris en charge pour un cancer du côlon de stade II varie de 87,5 % en cas de stade IIa et de 58,4 % en cas de stade IIc. Les résultats rapportés sur l'effet de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers coliques de stade II sont également très hétérogènes et peu d'essais spécifiques ont été menés pour tenter de répondre à la question. Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du côlon de stade II n'est pas clairement démontré. Le gain potentiel d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II est à pondérer en fonction de la toxicité de la chimiothérapie et du rapport bénéfice/risque [82]. Le bénéfice en survie étant modéré, il est nécessaire de 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 veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation.
- ✓ risque élevé : tumeur MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.

Pour les cancers coliques de stade III : L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique le plus important des cancers du côlon localisés. Plus de 30 % des patients opérés à visée curative présentent un envahissement ganglionnaire. Le risque de récurrence locale et/ou métastatique des patients stade III est estimé à 50-60 % en l'absence de chimiothérapie adjuvante. Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est démontré depuis l'étude de Moertel publiée en 1990[83]. De nombreux travaux ont succédé notamment la publication de l'étude MOSAIC en 2004, qui a inclus des patients de stades II et III, a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2 [7-8-84] et a rapporté le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante selon le schéma FOLFOX. Pour les stades III, la chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (12 cycles) par FOLFOX4 ou CAPOX commencée si possible avant le 42ème jour post-opératoire est la référence. L'ajout d'une thérapie ciblée n'a pas permis d'améliorer les résultats de la chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon.

5.3. Suivi et stratégies de surveillance

Le risque de récurrence locale, celui de cancer métachrone sur les segments restants colorectaux et surtout celui de métastases justifient une stratégie de surveillance après traitement à visée curative d'un cancer du côlon localement avancé.

Une surveillance clinique, radiologique et endoscopique est proposée aux patients capables de supporter une ré intervention ou une chimiothérapie

Les recommandations proposées restent basées sur celles de la conférence de consensus de 1998[85]. Les recommandations de surveillance actuellement proposées sont les suivantes :

- examen clinique tous les trois mois pendant trois ans, puis tous les six mois pendant deux ans ;
- échographie abdominale ou scanner abdominopelvien (ou en alternance) tous les trois à six mois pendant trois ans, puis tous les six mois pendant deux ans ;
- radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant cinq ans ;
- l'ACE, d'intérêt non clairement démontré, peut être dosé tous les trois mois les trois premières années et, en cas d'élévation, conduire à un bilan morphologique plus complet ;
- la TEP-FDG (fluorodésoxyglucose) est indiquée pour la localisation des récurrences en cas d'élévation isolée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colorectal.

PROTOCOLE D'ETUDE

IV. PROTOCOLE D'ETUDE

1. TYPE D'ETUDE:

Il s'agit d'une étude prospective randomisée uni centrique s'étalant sur une durée de deux années.

2. POPULATION CIBLE :

Le recrutement des malades s'est fait au niveau du service de chirurgie carcinologique du centre de lutte contre le cancer de SETIF.

3. EVALUATION INITIALE PRE-THERAPEUTIQUE :

3.1. Clinique :

- Interrogatoire sur l'histoire de la maladie et les antécédents personnels et familiaux des patients notamment la recherche de cas similaires dans la famille et d'autres cancers du spectre du syndrome de Lynch.
- Evaluation des symptômes digestifs et la recherche d'une forme compliquée.
- Recherche de signes d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique
- Examen somatique complet et exhaustif avec un examen de l'appareil digestif bien détaillé terminé par les touchers pelviens.
- Examen de la région sus claviculaire gauche à la recherche d'un ganglion sus claviculaire gauche palpable (ganglion de Troisier).
- Etat nutritionnel des patients avec calcul de l'IMC (Annexe4) et du pourcentage d'amaigrissement.
- Etat général et indice de performance OMS (Annexe5).

3.2. Coloscopie:

Coloscopie complète sur un côlon bien préparé (si incomplète en préopératoire, il faut la refaire dans les 03 à 06 mois post-opératoires). Elle permet de :

- Confirmer l'existence d'un processus tumoral colique.
- Localiser exactement ce processus tumoral sur les différents segments coliques (caecum, colon ascendant, angle colique droit, colon transverse droit et gauche, angle colique gauche, colon descendant et sigmoïde).

- Montrer l’aspect macroscopique des lésions.
- Rechercher l’existence d’autres lésions synchrones.
- Réaliser des biopsies multiples

3.3. Etude anatomopathologique des biopsies :

Pour :

- Définir le type histologique
- Degré de différenciation

3.4. Imagerie : scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté :

- Le bilan d’extension pré-thérapeutique et de résecabilité est fait exclusivement et exhaustivement par la tomodensitométrie (TDM) thoraco- abdomino-pelvienne injectée.
- Les patients randomisés sont les patients porteurs d’un cancer colique localement avancé non métastatique sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté. Il n'existe pas, à ce jour, d'alternative reproductible au staging en imagerie permettant d'obtenir en pré opératoire, une évaluation du staging locorégional [86-91].

La TDM nous permet de voir la tumeur primitive avec ses caractéristiques :

- Evaluer l’envahissement pariétal et locorégional.
- Rechercher la présence d’adénopathies régionales ou métastatiques.
- Rechercher la présence d’une carcinose péritonéale, de métastases hépatiques, pulmonaires, ovariennes, surrénaliennes et osseuses.

Au terme de cet examen morphologique, on doit classer la tumeur en utilisant la classification c TNM (8ème édition 2017 de l’UICC) [62]

3.5. Évaluation biologique

- Groupage sanguin avec rhésus.
- Hémogramme (Formule Numération Sanguine - FNS).
- Taux de prothrombine (TP), temps de céphaline kaolin (TCK).
- Urée, créatinine, Glycémie, Ionogramme sanguin

- Bilan hépatique : Transaminases, phosphatases alcalines, gamma glutamyl-transférases, bilirubine totale et directe
- Un taux de protides totaux et un taux d'albumine.
- Un dosage du taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

3.6. Consultation d'anesthésie :

Cette consultation est systématique. Elle évalue les risques anesthésiques et chirurgicaux, dépiste une dénutrition, pour une meilleure préparation à la chirurgie ainsi qu'une anesthésie adaptée. Elle s'effectue à la consultation d'anesthésie réanimation par les médecins réanimateurs de l'équipe de réanimation et d'anesthésie de notre établissement.

A l'issue de cette évaluation, les patients seront classés selon la classification ASA (Annexe6).les patients éligibles sont ceux qui répondent aux critères d'inclusions ci-dessous, et sont exclus les patients qui ne répondent pas à ces critères.

4. CRITERES D'INCLUSION

- Adénocarcinomes coliques unique, localement avancés de stades II et III selon UICC
- Tumeurs résécables.
- Cancer colique non métastatique
- Les adénocarcinomes non compliqués (occlusion, péritonite, hémorragie)
- Absence d'antécédent de résection colorectale
- Age inférieur ou égal à 75 ans
- BMI entre 18 et 30
- Patients opérables : $ASA \leq 2$
- Indice de performance statut inférieur ou égal à 2 (OMS)
- Absence de contre-indication à une chimiothérapie : Bilan biologique permettant l'administration de la chimiothérapie :
 - Créatininémie < 120 mmol/l
 - Polynucléaires neutrophiles > 1500 /mm³
 - Plaquettes > 100 000 / mm³
 - Bilirubine < 25 mmol/l
 - Absence de neuropathie périphérique de grade >1

5. CRITERES DE NON INCLUSION

- Les adénocarcinomes de stade 0, I et de stade IV
- Patients ayant eu une complication de leur tumeur colique
- Antécédent de cancer en dehors du cancer du côlon.
- Patients inopérables.
- Présence de contre-indication à la réalisation d'un scanner injecté
- Présence de contre-indication à la chimiothérapie.

6. PROTOCOLE DE RANDOMISATION :

La phase de randomisation doit se faire obligatoirement après vérification des critères de sélection. Les patients sont vus à la consultation de chirurgie oncologique du centre de lutte contre le cancer de Sétif, après une évaluation clinique et du dossier médical, on explique le protocole aux patients et on demande leurs consentements. Puis on procède à un tirage au sort équilibré par blocs de 04 patients, blocs de permutation, pour permettre une répartition égale du nombre de sujets nécessaires dans les deux bras. On tire au sort 04 patients à la fois. La table de randomisation est détenue par une tierce personne qui communique au chirurgien au fur et à mesure la randomisation après éligibilité du patient. Le hasard peut faire en sorte qu'il y ait un déséquilibre de la taille des deux bras au dernier inclus, les blocs de permutation permettent d'éviter ce déséquilibre.

7. LA TAILLE DE LA POPULATION

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour comparer ces deux méthodes thérapeutiques a été réalisé par le médecin épidémiologue par la formule :

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\pi(1-\pi)} + z_{1-\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_0(1-\pi_0)} \right)^2}{(\pi_1 - \pi_0)^2}$$

Les risques statistiques d'erreurs consentis standards sont : - Le risque α standard (égale à 5%), Le risque β standard (fixé à 20%) et une puissance de 80% .le nombre de patients à retenir dans chaque groupe était de 45 (90 au total). Il faut rajouter un taux de 10% pour les éventuels perdus de vue ou non évaluables d'où 50 patients par bras. Ainsi, deux groupes ont été constitués : le groupe A a été traité par chimiothérapie néo adjuvante avec 54 patients, le groupe B a été soumis d'emblée à la chirurgie avec 58 patients. Sachant que deux patients ont été non inclus secondairement dans le bras chirurgie première :

-Un patient opéré pour un adénocarcinome de l'angle colique droit classé initialement en cT4aN+M0, chez qui l'exploration peropératoire objectivait une grosse tumeur non résécable envahissant le duodénum non décrite à la TDM TAP initiale. Le patient a bénéficié d'une dérivation externe type iléostomie (tumeur sténosante) et confié à l'oncologie médicale.

-Une patiente opérée pour un adénocarcinome du colon gauche descendant classé à la TDM TAP préopératoire en cT4aN+M0 et pour lequel l'exploration peropératoire objectivait une carcinose péritonéale. Cette patiente a eu une colostomie de proche-amont.

8. DUREE DE L'ETUDE :

La durée de l'inclusion des patients a été de 24 mois de décembre 2017 au mois de décembre 2019. La date de point a été arrêtée au 1^{er} juin 2022, date à laquelle tous les évènements (morbimortalité postopératoire, récurrence et mortalité) ont été pris en compte. L'analyse a été arrêtée à cette date.

9. PROTOCOLE D'ETUDE PROPREMENT DIT :

Nous prendrons en charge un groupe de patients dont le traitement relèvera de deux schémas thérapeutiques ; l'un comprendra une chimiothérapie en préopératoire, une chirurgie carcinologique est pratiquée 3 à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie et une chimiothérapie en postopératoire ; l'autre comprendra une chirurgie d'emblée suivis de chimiothérapie en postopératoire.

9.1. Choix du protocole de chimiothérapie:

Dans l'étude MOSAIC [8-9] qui a inclus 2246 patients et qui comparait le LV5FU2 (Acide folinique + 5-Fluoro-uracile) ± oxaliplatine en adjuvant, a montré une augmentation significative de la survie sans maladie à 3 ans au profit du FOLFOX-4 (78,2 % versus 72,9 %, tous patients confondus ; 72,2 % versus 65,3%, stades III seulement). Ces résultats ont été confirmés à 4 ans et à 6 ans [9]. Pour les stades II, le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante reste controversé mais il existe pour les stades II une hétérogénéité importante. Ces tumeurs recouvrent en effet des situations de pronostic et de bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante très différents. Au sein de la collaboration internationale IDEA [18-21] (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité entre 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX selon le choix de l'investigateur), ont été inclus 3 273 patients atteints d'un cancer du côlon de stade II à risque « relatif » élevé de récurrence : T4, peu

différencié, nombre de ganglions examinés < à 12 ou 10 selon les pays, occlusion, perforation, embolies vasculaires ou engainements péri-nerveux. Les patients ont été traités majoritairement par CAPOX (62 %). Les résultats de survie sans récurrence à 3 ans pour l'ensemble de la population quel que soit le traitement sont une survie sans récurrence à 3 ans de 80,3 % chez les patients traités 3 mois versus 83,9 % chez les patients traités 6 mois ; HR : 1,17 ; IC 95 % 1,05 - 1,31 ; p = 0,38) sans que les facteurs histo-pronostiques associés qui étaient très variables d'une étude à l'autre n'influencent ces résultats.

Les protocoles FOLFOX4 et CAPOX (XELOX) ont été retenus car c'est le standard en post opératoire pour les cancers coliques stade III.

Les patients seront répartis de façon aléatoire en deux groupes.

Les patients du premier groupe recevront une chimiothérapie préopératoire de type FOLFOX4 comprenant des perfusions d'oxaliplatine, d'acide folinique, et de 5FU, pendant quatre cures ou de type CAPOX avec perfusion d'oxaliplatine et capécitabine par voie orale selon les habitudes de l'oncologue. Un examen par tomographie par ordinateur sera réalisé deux à trois semaines après le dernier cycle de chimiothérapie puis une résection du côlon sera réalisée trois à quatre semaines suivant la dernière cure de chimiothérapie. Après l'intervention chirurgicale, les patients recevront huit cures supplémentaires de chimiothérapie.

Les patients du deuxième groupe ne recevront pas de chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale. La résection du côlon sera réalisée dans les deux semaines après l'inclusion, puis les patients recevront une chimiothérapie trois à quatre semaines après chirurgie, selon les mêmes modalités que le premier groupe pendant douze cures.

9.2. Réévaluation pré-chirurgicale après chimiothérapie néo adjuvante

Elle se fait avant la chirurgie, dans les 3 semaines suivant le dernier cycle de chimiothérapie par un examen clinique, Un bilan biologique complet et un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté de réévaluation. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté vise à rechercher une progression de la maladie sur le plan local, locorégional et à distance, à s'assurer de la résectabilité de la tumeur et à évaluer la réponse tumorale au traitement néo adjuvant en utilisant les critères RECIST 1.1 (Réponse Evaluation Criteria in Solid Tumors) [86]. La lésion cible mesurable a été définie exclusivement par la masse tumorale. La réponse tumorale a été évaluée par le pourcentage de modifications de la taille de la tumeur avant et après traitement néo adjuvant.

Réponse complète : Correspond à une disparition de toutes les lésions

Réponse partielle : Persistance de la lésion avec une réponse estimée entre 30 et 50%.

Stabilité tumorale : Persistance des lésions avec une réponse estimée à moins de 30%.

Progression tumorale : C'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression de plus de 20% des lésions existantes.

9.3. Préparation à la chirurgie :

- Préparation psychologique: expliquer au patient toutes les étapes du protocole thérapeutique, répondre à ses questions et le rassurer. L'aider à accepter sa maladie et de participer activement au processus thérapeutique

- Correction des troubles constatés lors du bilan pré anesthésique : Sur les plans nutritionnel, respiratoire ou cardiaque. Correction d'une anémie ou de troubles hydro-électrolytiques.

- Un régime sans résidus est prescrit pendant une semaine avant l'intervention ainsi qu'une immunonutrition : En cas de chirurgie oncologique digestive, l'apport d'immunonutriments pendant les sept jours précédant le geste chirurgical est recommandé, indépendamment de l'état nutritionnel. Un apport de 1 000 kcal/j (trois briquettes par jour d'Oral Impact® (Nestlé Clinical Nutrition, Noisiel, France)) est recommandé [92]. En postopératoire, elle est maintenue pour une durée de 7 jours pour les malades dénutris, avec complication ou ne pouvant ingérer les 2/3 des besoins. En l'absence dans notre pays de l'ORAL-impact, la société algérienne de chirurgie recommande de le substituer par une association de plusieurs produits, afin de se rapprocher le plus possible de sa composition. Il est ainsi proposé au patient une administration orale de :

Cétornan : Oxoglurate d'ornithine, 1 sachet de 5 gr (2x/jour)

Sargenore : Arginine aspartate, 1 amp de 1 gr (2x/jour)

Omega 3:Acides gras polyinsaturés, Omega 3, 1 cp (2x/jour)

Multivitamines : B1, B6, B12, C, Magnésium

Cette médication est prescrite pendant 7 jours en préopératoire, en cas de résection pour cancer colorectal, elle est maintenue pendant 10 à 15 jours après la procédure chirurgicale. Par ailleurs, aucune préparation colique n'est réalisée.

- Les patients ne reçoivent aucune prémédication la veille de l'intervention et un jeûne de 6 heures pré opératoire est préconisé selon la recommandation de la RAAC (ERAS) (Annexe7)

9.4. La chirurgie

Au bloc opératoire, les patients ont un monitoring non invasif, un double abord veineux, la pose d'un cathéter veineux central n'est pas systématique. Mise en place d'un cathéter pour analgésie péridurale. L'installation du patient sur la table opératoire est effectuée en décubitus dorsal avec les membres supérieurs sur un support bras. Après badigeonnage, le drapage laisse apparaître la ligne médiane. Une sonde nasogastrique est placée juste après intubation du patient et elle est retirée dans la salle opératoire avant le réveil du patient, ainsi qu'une mise en place d'une sonde vésicale. L'incision est une médiane sus et sous ombilicale. Le premier temps opératoire est l'exploration visuelle et manuelle à la recherche de carcinose péritonéale, de métastases hépatiques ou ovariennes, d'un envahissement locorégional et d'adénopathies régionales ou métastatiques. Exploration également du reste du cadre colique à la recherche d'une lésion synchrone. La résécabilité de la tumeur est évaluée pour permettre une résection carcinologique R0. Les impératifs carcinologiques sont une marges de sécurité longitudinale d'au moins 5 cm, une marge circonférentielle saine ($\geq 1\text{mm}$) ; un curage ganglionnaire (Ligature vasculaire à l'origine avec exérèse complète du méso colon) pour un staging correct, une exérèse en monobloc si envahissement d'un organe de voisinage. Pour les tumeurs qui semblent infiltrantes, une marge longitudinale de 10 cm est recommandée chaque fois que cela est possible sans risque chirurgical supplémentaire [93].En fonction du siège de la tumeur, une hémicolectomie droite est effectuée pour les cancers du côlon droit et une hémicolectomie gauche ou des résections segmentaires gauches (hautes ou basses) sont réalisées pour les cancers coliques gauches. Les tumeurs du colon transverse sont traitées par une hémicolectomie droite étendue à gauche (pour les tumeurs des deux tiers droits) ou une colectomie segmentaire haute gauche étendue à droite (pour les tumeurs du tiers gauche). Le rétablissement de la continuité digestive se fait par une anastomose iléo transverse ; colo colique ou colo rectale en fonction de l'intervention réalisée. Ces anastomoses sont faites manuellement. La fermeture se fait sans drainage.

9.5. Etude anatomo pathologique :

Les pièces opératoires sont orientées et adressées fixées au laboratoire d'anatomopathologie, accompagnées d'une fiche de renseignement qui comporte

- La date de l'intervention.
- L'identité du patient (nom, prénom, âge).
- Le nom du chirurgien opérateur

– Les données histologiques préopératoires ainsi que la classification cTNM basée sur la tomodensitométrie (Annexe 8).

– L'existence ou pas de traitement néo adjuvant

– Le type de l'exérèse, les différents prélèvements effectués et le sens d'orientation de la pièce opératoire.

– Une étude anatomo-pathologique minutieuse de la pièce opératoire est effectuée par le médecin pathologiste qui doit répondre suivant une fiche d'anatomo-pathologie standardisée.

Le compte rendu anatomo-pathologique précise

– Le type de colectomie et ses dimensions.

– La localisation tumorale.

– L'aspect macroscopique de la tumeur.

– La taille de la tumeur.

– Le type histologique, le degré de différenciation et le pourcentage du contingent colloïde.

– L'étendue de l'envahissement pariétal.

– Les marges de résection proximale, distale.

– Le nombre de ganglions prélevés.

– Le nombre de ganglions infiltrés.

– Le LNR (Lymph Node Ratio) nombre de ganglions infiltrés/ Le nombre de ganglions prélevés.

– L'existence d'emboles vasculaires.

– L'existence d'engainements péri-nerveux.

– L'existence d'une réponse histologique au traitement néo adjuvant (TRG).

– La qualité de la résection chirurgicale en se basant sur les données de la pièce opératoire:

R2 : résection macroscopiquement incomplète.

R1 : résection microscopiquement incomplète.

R0 : résection macroscopiquement et microscopiquement complète.

– La classification pTNM AJCC 8ème édition 2017 [62].

9.6. Suivi post opératoire immédiat :

En post opératoire, une surveillance par examen clinique est effectuée quotidiennement et une analgésie post opératoire optimisée. La sonde urinaire est enlevée à J 1 sauf si nécessité médicale. L'alimentation liquide et la déambulation sont autorisées à J 1. Le dosage de la CRP est réalisé à J3 puis J5 avant la sortie des patients en l'absence d'évènements particuliers. Une anti coagulation par une HBPM à dose iso coagulante est maintenue pendant 30 jours.

9.7. Le suivi à distance:

- Examen clinique (avec contrôle du poids chaque 6 mois) tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Alternance entre une échographie abdomino-pelvienne et un scanner abdomino-pelvien injecté tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Scanner thoracique annuel pendant 5 ans.
- L'ACE est dosé tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Coloscopie : Si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention, elle est refaite dans les 6 mois post-opératoire, puis à 1 an, 3 ans, puis à 5 ans, si celle à 3 ans est normale. Si complète et de bonne qualité en préopératoire, elle est refaite à 1 an, 3 ans puis à 5 ans si celle à 3 ans est normale. Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance sera espacé.

10. METHODES D'EXPLOITATION STATISTIQUE :

Le recueil des données

Le recueil des données a été effectué sur une fiche technique (Annexe9) pré établie par l'investigateur à partir des données mentionnées au préalable sur le dossier du patient.

Traitement et analyse des données

La saisie, le contrôle et le traitement des données ont été faite sur le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26 et Biostat TGV.

Les méthodes statistiques utilisées sont :

Statistique descriptive :

- Fréquences, taux, rang (minimum, maximum)
- Paramètres de position et de réduction : moyennes, médiane et écarts types
- Présentations tabulaires et graphiques

Statistiques analytiques

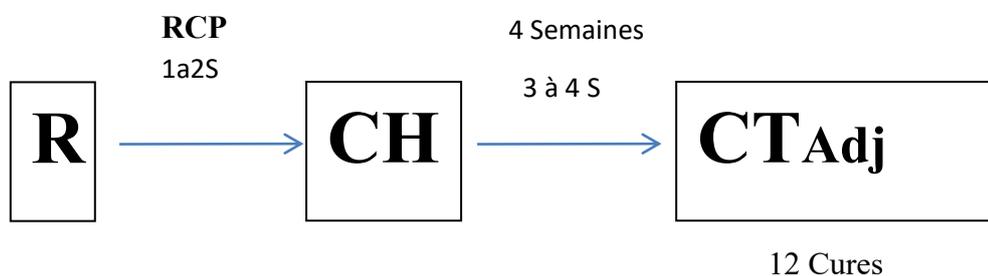
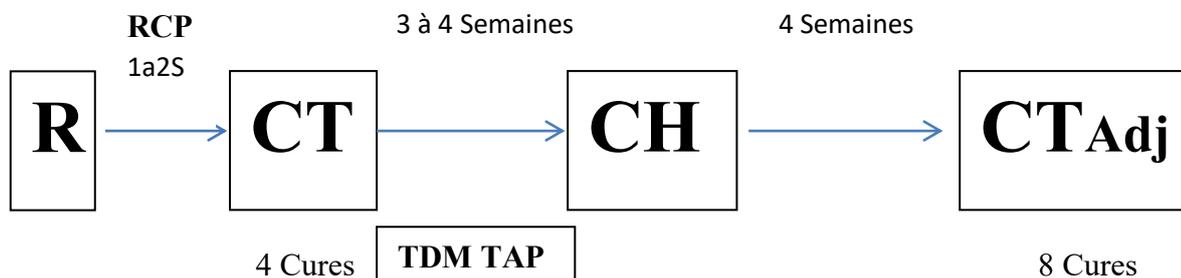
- Comparaison de deux moyennes par le test t de Student.
- Comparaison de deux ou plusieurs pourcentages par le test de khi deux ou Fischer pour les petits effectifs
- L'analyse de survie a été réalisée selon les méthodes de Kaplan-Meier et COX
- La comparaison des survies sera réalisée par le test du Log Rank.
- Le hasard risque (HR)
- Les tests statistiques réalisés seront bilatéraux et le seuil de signification $p \leq 0.05$ a été retenu
- Les intervalles de confiance (IC) à 95%.

L'étude statistique a été faite par le Pr M. ABDOUN et L.KARA spécialistes en épidémiologie et médecine préventive au service de médecine préventive et d'épidémiologie du CHU SAADNA ABDENOUR de Sétif.

Les variables étudiées sont ;

- ✓ l'âge
- ✓ le sexe
- ✓ l'indice de masse corporelle (BMI)
- ✓ la répartition selon l'American society of anesthesiologists (ASA)
- ✓ l'indice de performance OMS
- ✓ les caractéristiques cliniques, biologiques, endoscopiques, anatomopathologiques (le type histologique, la différenciation tumorale)
- ✓ les caractéristiques morphologiques des patients
- ✓ l'observance et la toxicité de la chimiothérapie néo adjuvante
- ✓ les complications liées à la tumeur primitive sous chimiothérapie néo adjuvante
- ✓ le downsizing dans le bras chimiothérapie néo adjuvante
- ✓ le geste opératoire pratiqué
- ✓ la transfusion sanguine peropératoire
- ✓ la durée de séjour post opératoire
- ✓ la mortalité post opératoire
- ✓ la morbidité post opératoire selon Clavien et Dindo
- ✓ la classification pTNM
- ✓ la qualité et la radicalité de l'exérèse chirurgicale
- ✓ le downstaging dans le bras chimiothérapie néo adjuvante
- ✓ l'observance et la toxicité de la chimiothérapie postopératoire
- ✓ les récidives et leurs types,
- ✓ les décès
- ✓ les survies globale et sans récurrence dans les deux bras de l'étude.

PROTOCOLE D'ETUDE



R : Randomisation

CH : Chirurgie

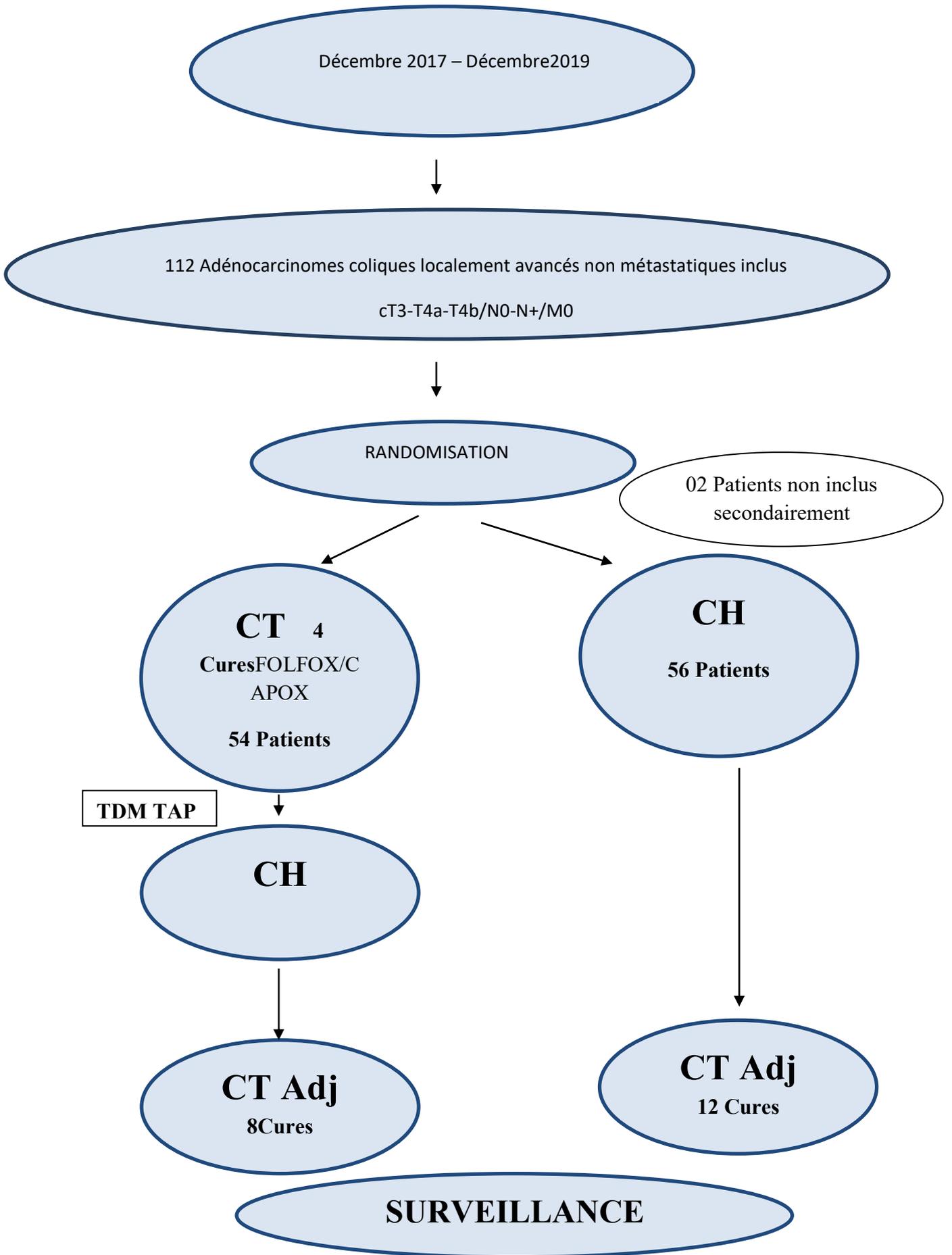
CT : Chimiothérapie par :

FOLFOX 4 J1 Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h à J1. Acide folinique 400 mg/m² en 2h en perfusion en Y puis 5-Fluorouracile bolus 400 mg/m² puis 5-Fluorouracile 600 mg/m² en perfusion continue. J2 AF 400 mg/m² ; 5-FU_b 400 mg/m² ; 5-FU_c 600 mg/m²

CAPOX=XELOX J1 Oxaliplatine 130 mg/m² en 2h dans 250 mL de G5 % puis capécitabine (XELODA) 2 000 mg/m²/jour (1 000 mg/m² matin et soir) voie orale de J1-J14.

CTAdj : Chimiothérapie Adjuvante

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire



RESULTATS

V. RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

1.1. Origine géographique des patients

Tableau n°1 : Origine géographique des patients

Wilaya	Effectif(n)	Pourcentage(%)
Sétif	63	57,3
Bordj bouarreridj	16	14,5
M'sila	10	9,1
Batna	7	6,4
Alger	6	5,5
Jijel	4	3,6
Tizi-ouzou	2	1,8
Mila	2	1,8
Total	110	100,0

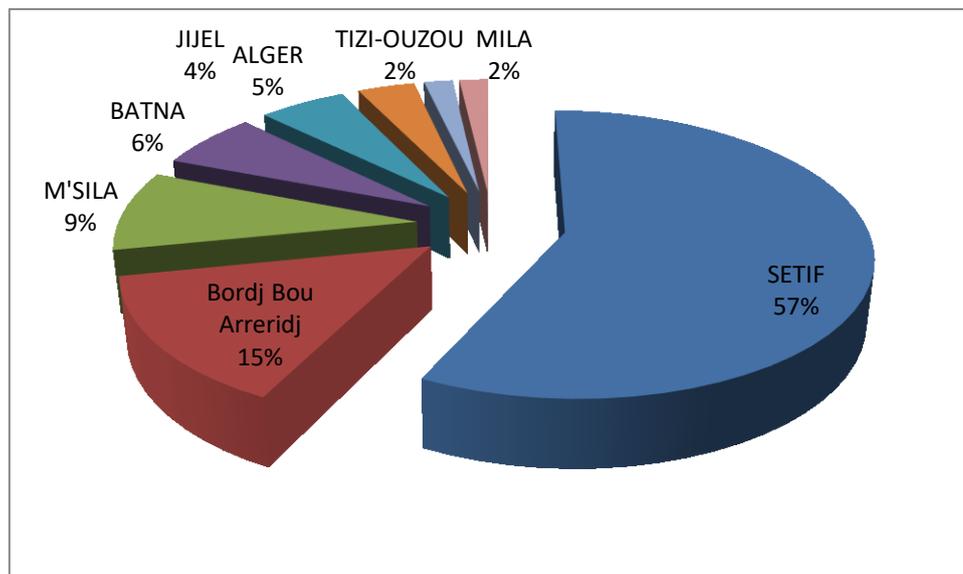


Figure n°13. Origine géographique des patients

Cinquante-sept pourcent des patients étaient originaires de la wilaya de Sétif.

La quasi-totalité des patients proviennent des wilayas limitrophes.

1.2. Sexe

Nous avons inclus dans l'étude 58 hommes et 52 femmes soit un sex-ratio H/F de 1,11.

Pas de différence statistiquement significative entre les deux bras de l'étude.

Tableau n°2 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Homme	28 (51,9)	30(53,6)	58(52,7)	0,85
Femme	26(48,1)	26(46,4)	52(47,3)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

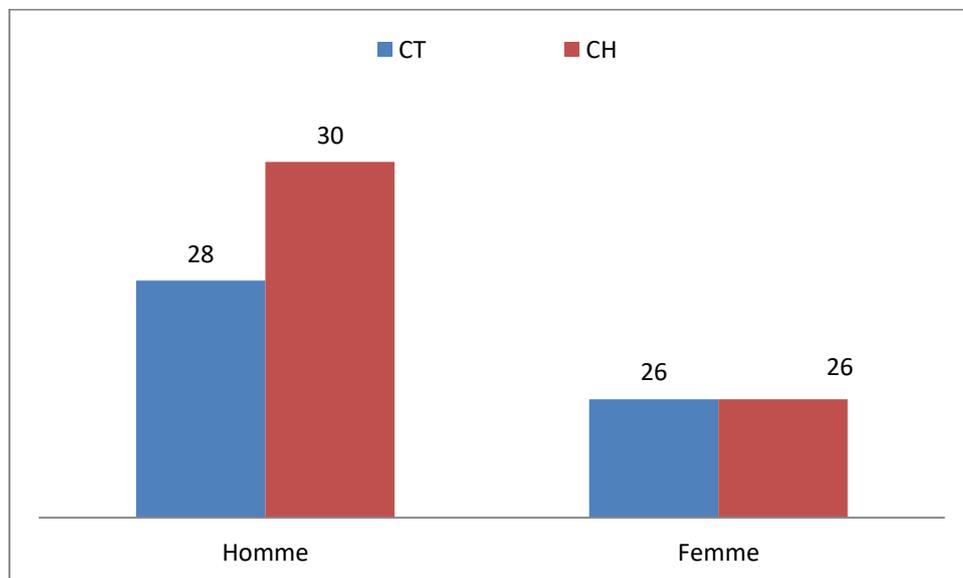


Figure n°14. Répartition des patients selon le sexe

1.3. Age

Tableau n°3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranche d'Age	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	P
20-30 ans	1(1,9)	1(1,8)	2(1,8)	0,94
31-40 ans	3(5,6)	4(7,1)	7(6,4)	
41-50 ans	14(25,9)	14(25,0)	28(25,5)	
51-60 ans	14(25,9)	16(28,6)	30(27,3)	
61-70 ans	15(27,8)	13(23,2)	28(25,5)	
plus de 70 ans	7(13,0)	8(14,3)	15(13,6)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

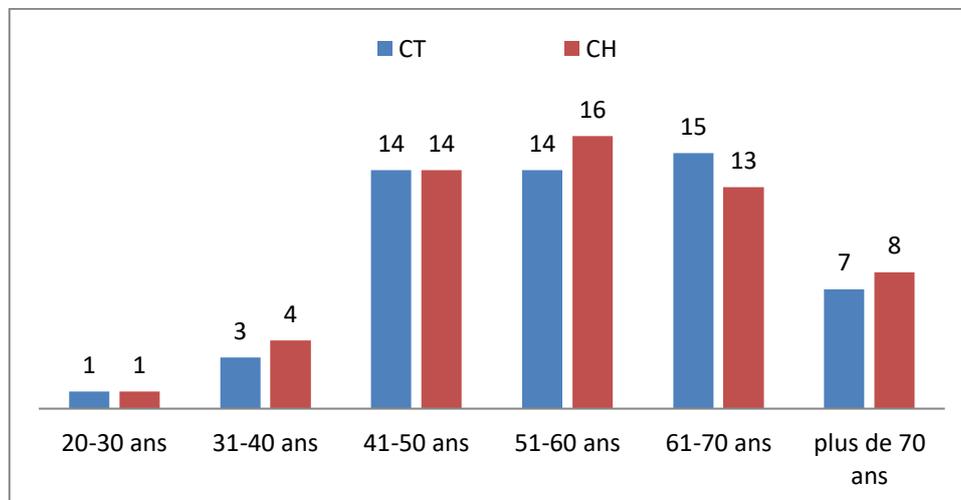


Figure n°15. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

L'âge moyen des patients était de 56,17 ans, avec une médiane à 57,5 ans et des extrêmes de 29 à 74 ans. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane d'âge était de 56 ans et dans le bras chirurgie première, la médiane d'âge était de 59 ans. Les deux bras étant homogène statistiquement.

Tableau n°4 : Analyse statistique des âges des deux bras de l'étude

AGE	CT	CH	La série
N	54	56	110
Moyenne	56,26	56,09	56,17
Médiane	56,00	59,00	57,50
Ecart type	11,088	12,298	11,667
Minimum	33	29	29
Maximum	73	74	74

1.4. ASA (American society of anesthesiologists)

Tableau n°5 : Répartition des patients en fonction de la classification ASA

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	P
ASA1	13(24,1)	23(41,1)	36(32,7)	0,06
ASA2	41(75,9)	33(58,9)	74(67,3)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

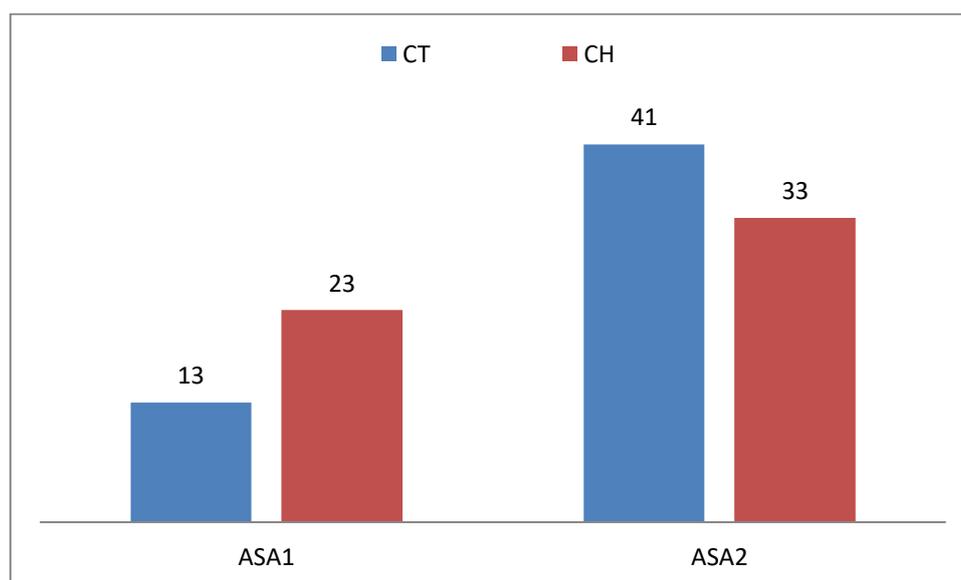


Figure n°16. Répartition des patients en fonction de la classification ASA

Soixante-sept pourcent des patients étaient classés ASAII.

Tous les patients étaient classés ASA I et II et d'une façon équilibrée dans les deux bras.

Les patients classés ASA III étaient non inclus dans la randomisation.

1.5. Indice de performance OMS:

Tableau n°6 : Répartition des patients en fonction de l'indice de performance OMS

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
OMS 0	43(79,6)	44(78,6)	87(79,1)	0,81
OMS 1	9(16,7)	8(14,3)	17(15,5)	
OMS 2	2(3,7)	4(7,1)	6(5,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

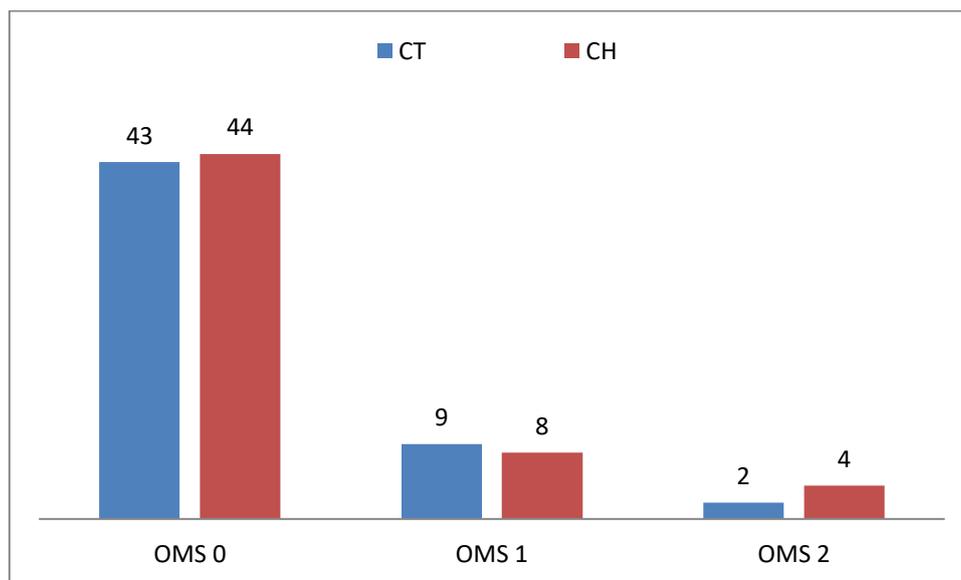


Figure n°17. Répartition des patients en fonction de l'indice de performance OMS

Soixante-dix-neuf pourcent des patients étaient classés OMS 0 et étaient répartis d'une façon équilibrée dans les deux bras.

1.6. BMI (body mass index):

Tableau n°7 : Répartition selon le BMI des patients

BMI	CT	CH	Total	p
N	54	56	110	
Moyenne	23,481	23,318	23,398	
Médiane	22,400	22,450	22,400	0,80
Ecart type	3,2838	3,1803	3,2177	
Minimum	18,5	18,4	18,4	
Maximum	29,8	29,1	29,8	

Le BMI moyen des patients était de 23,4 avec un BMI médian de 22,4 et des extrêmes allant de 18,4 à 29,8.

Pas de différence statistiquement significative entre les deux bras de l'étude.

1.7. Circonstances de découverte

Tableau n°8 : Récapitulatif des signes fonctionnels des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)
DOULEURS ABDOMINALES	12(22,2)	7(12,5)	19(17,3)
TROUBLE DU TRANSIT	11(20,4)	12(21,4)	23(20,9)
HEMORRAGIE DIGESTIVE	2(3,7)	3(5,4)	5(4,5)
AMAIGRISSEMENT	4(7,4)	2(3,6)	6(5,5)
ANEMIE	2(3,7)	6(10,7)	8(7,3)
DOULEURS ABDOMINALES +TROUBLE DU TRANSIT	13(24,1)	13(23,2)	26(23,6)
DOULEURS ABDOMINALES +AMAIGRISSEMENT	4(7,4)	5(8,9)	9(8,2)
DOULEURS ABDOMINALES +TROUBLE DU TRANSIT +AMAIGRISSEMENT	6(11,1)	8(14,3)	14(12,7)

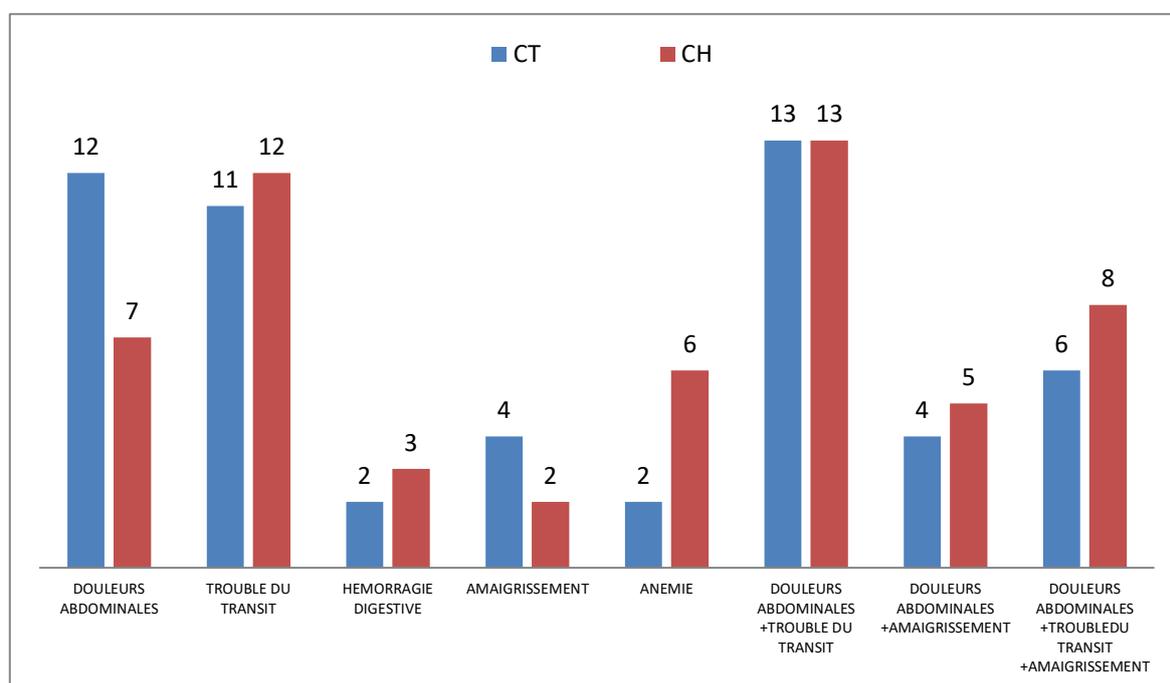


Figure n°18. Récapitulative des signes fonctionnels des patients

Les troubles du transit ont été retrouvés dans 20,9% des cas. Les douleurs abdominales ont été retrouvées chez 61,8% des patients, seules dans 17,3% des cas, associées à un trouble du transit dans 23,6% des cas, à un amaigrissement dans 08,2% des cas et aux deux signes dans 12,7% des cas.

1.8. Examen clinique

Tableau n°9 : Tableau récapitulatif de l'examen clinique des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)
PAS DE MASSE PALPABLE	32(59,3)	28(50)	60(54,5)
MASSE PALPABLE	3(5,6)	10(17,9)	13(11,8)
SENSIBILITE ABDOMINALE	15(27,8)	7(12,5)	22(20)
PALEUR CUTANEO MUQUEUSE	2(3,7)	6(10,7)	8(7,3)
MASSE+PALEUR	2(3,7)	5(8,9)	7(6,4)
Total	54(100)	56(100)	110(100)

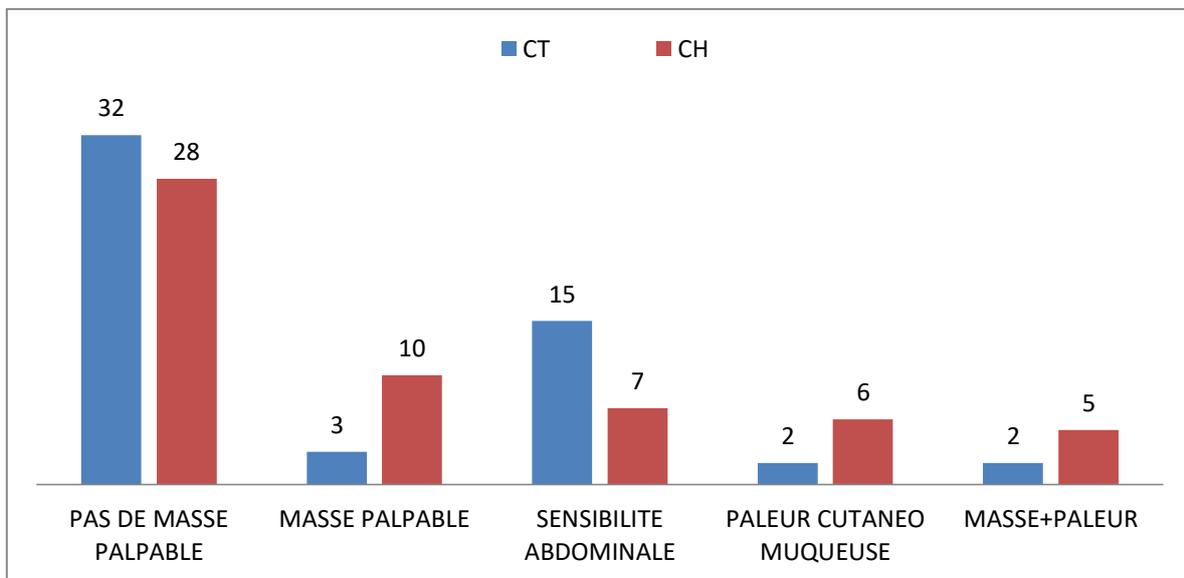


Figure n°19. Figure récapitulative de l'examen clinique des patients

L'examen clinique était pauvre chez nos patients, en dehors d'une sensibilité abdominale chez 22 patients (20%), une pâleur cutanéomuqueuse constatée chez 8 patients (7,3%) et la perception d'une masse palpable chez 13 patients (11,8%).

2. BILAN BIOLOGIQUE

2.1. Groupage sanguin des patients :

Tableau n°10 : Répartition des patients selon les groupes sanguins

Groupe sanguin	Fréquence	Pourcentage
O+	58	52,7
A+	30	27,3
B+	9	8,2
AB+	4	3,6
O-	5	4,5
A-	3	2,7
B-	1	,9
Total	110	100,0

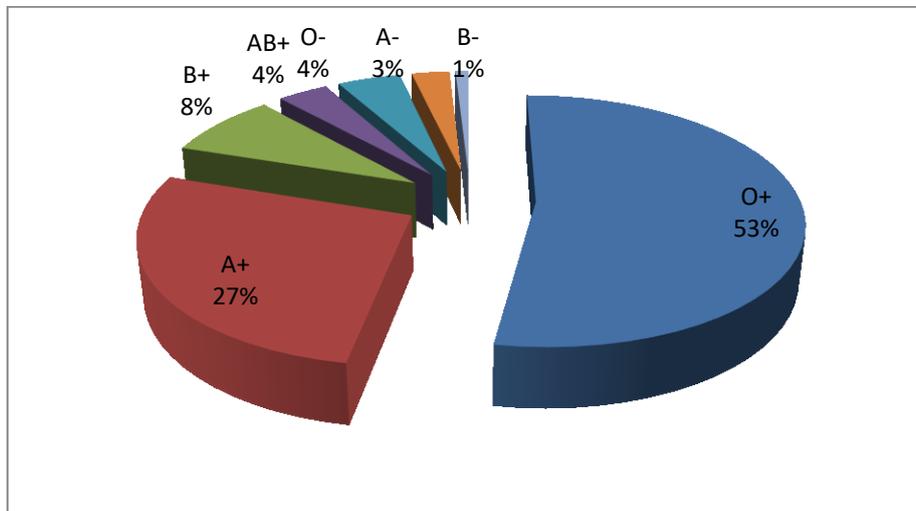


Figure n°20. Répartition des patients selon les groupes sanguins

Cinquante-trois pourcent (53%) des patients étaient du groupe sanguin O rhésus positif et vingt-sept pourcent (27%) du groupe sanguin A rhésus positif.

2.2. Hémoglobine

Tableau n°11 : Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Hémoglobine

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Normal	40(74,1)	45(80,4)	85(77,3)	0,43
Basse	14(25,9)	11(19,6)	25(22,7)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

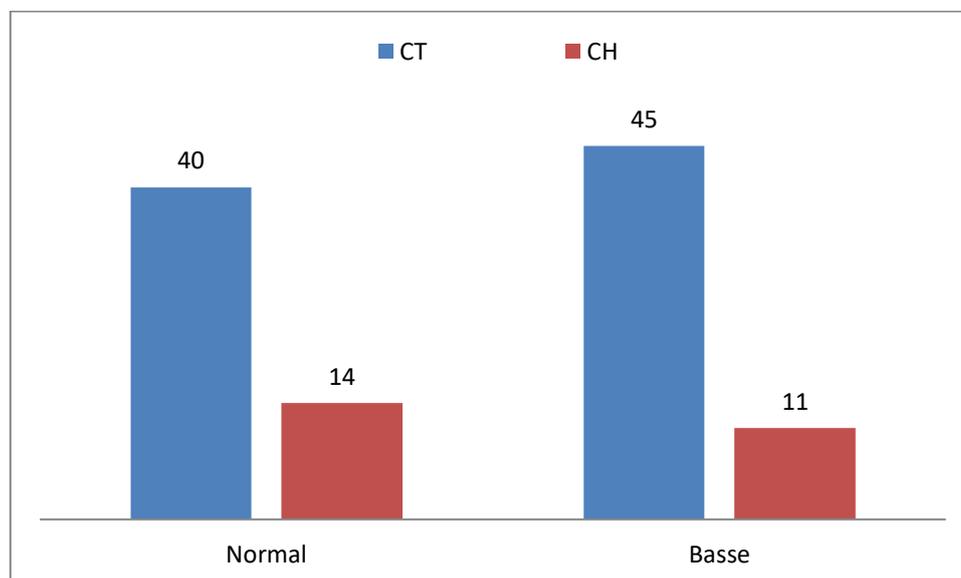


Figure n°21. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine a été retrouvé bas dans 22,7% des cas et ceci de manière équivalente dans les deux bras.

2.3. Albumine

Tableau n°12 : Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Albumine

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Normal	41(75,9)	42(75)	83(75,5)	0,91
Basse	13(24,1)	14(25)	27(24,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

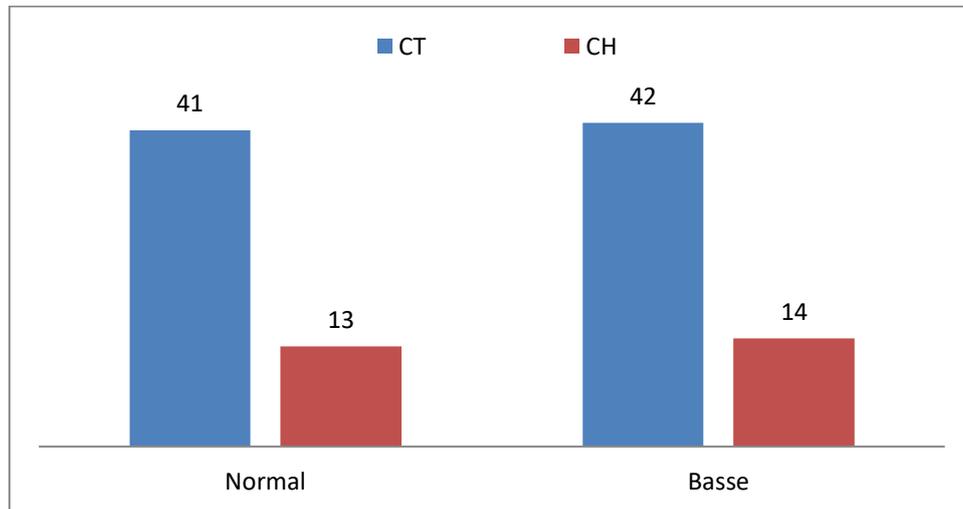


Figure n°22. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'Albumine

Le taux d'Albumine a été retrouvé bas dans 24,5% des cas et normal dans 75,5%des cas. Ces caractéristiques étaient statistiquement comparables.

2.4. Dosage du marqueur tumoral ACE

Tableau n°13 : Répartition des patients selon les résultats de leurs ACE

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Normal	41(75,9)	44(78,6)	85(77,3)	0,74
Elevé	13(24,1)	12(21,1)	25(22,7)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

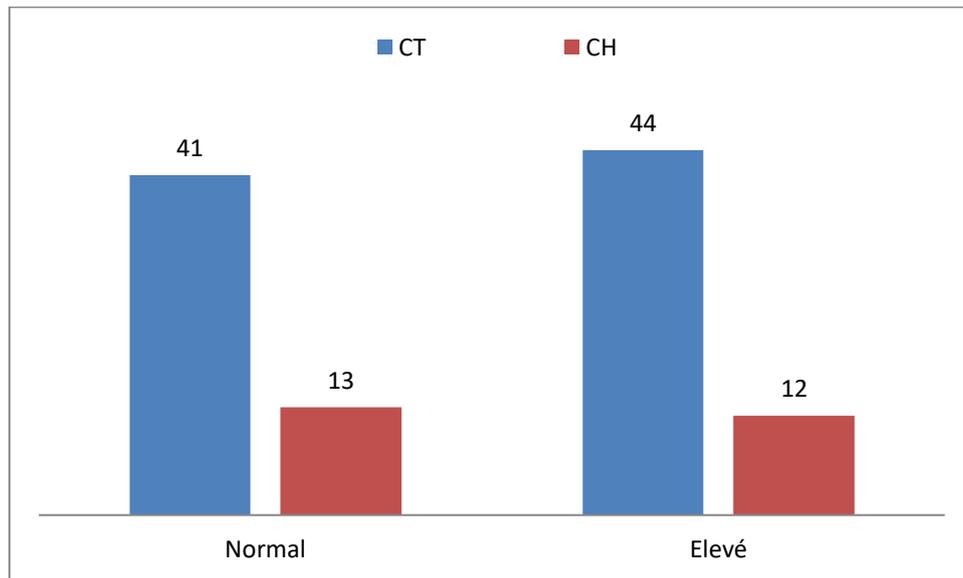


Figure n°23. Répartition des patients selon les résultats de leurs taux d'ACE

Le dosage de l'ACE a été réalisé chez 100 % des patients. il a été retrouvé élevé dans 22,7% des cas.

2.5. Données endoscopiques et histologiques :

a. Localisation de la tumeur :

Tableau n°14 : Répartition selon la localisation tumorale sur le colon

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Caecum	3(5,6)	3(5,4)	6(5,5)	0,90
Colon ascendant et angle colique droit	17(31,5)	19(33,9)	36(32,7)	
Colon transverse	1(1,9)	3(5,4)	4(3,6)	
colon descendant et angle colique gauche	11(20,4)	9(16,1)	20(18,2)	
Sigmoïde	22(40,7)	22(39,3)	44(40)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

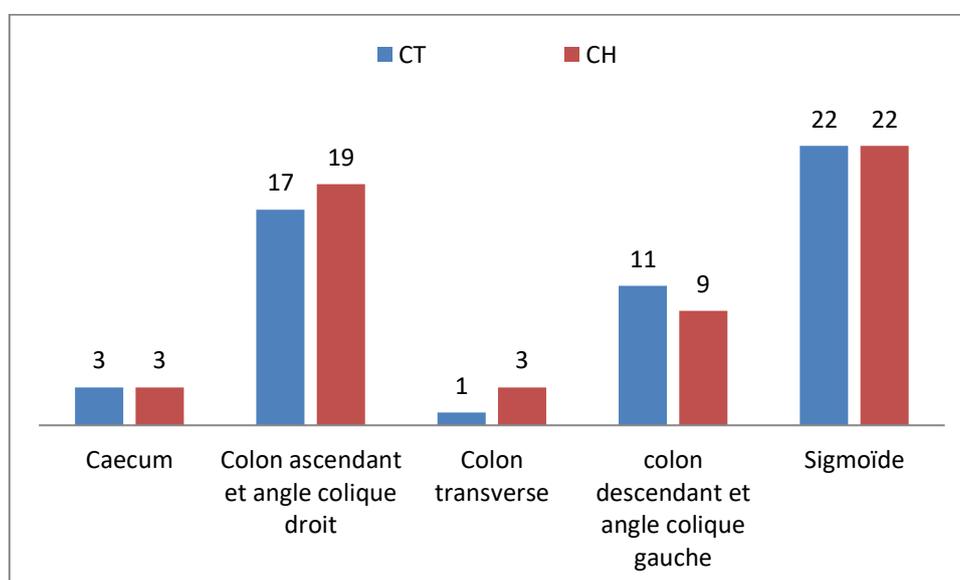


Figure n°24. Localisation tumorale sur le colon

Les tumeurs étaient de siège colique droit dans 38,2% des cas, colique transverse dans 3,6% des cas et sigmoïdienne dans 40% des cas. Cette répartition a été statistiquement similaire dans les deux groupes.

b. Degré de différenciation :

Tableau n°15 : Répartition selon le degré de différenciation des adénocarcinomes

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Bien différencié	35(64,8)	37(66,1)	72(65,5)	0,94
Moyennement différencié	11(20,4)	10(17,9)	21(19,1)	
Peu différencié	8(14,8)	9(16,1)	17(15,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

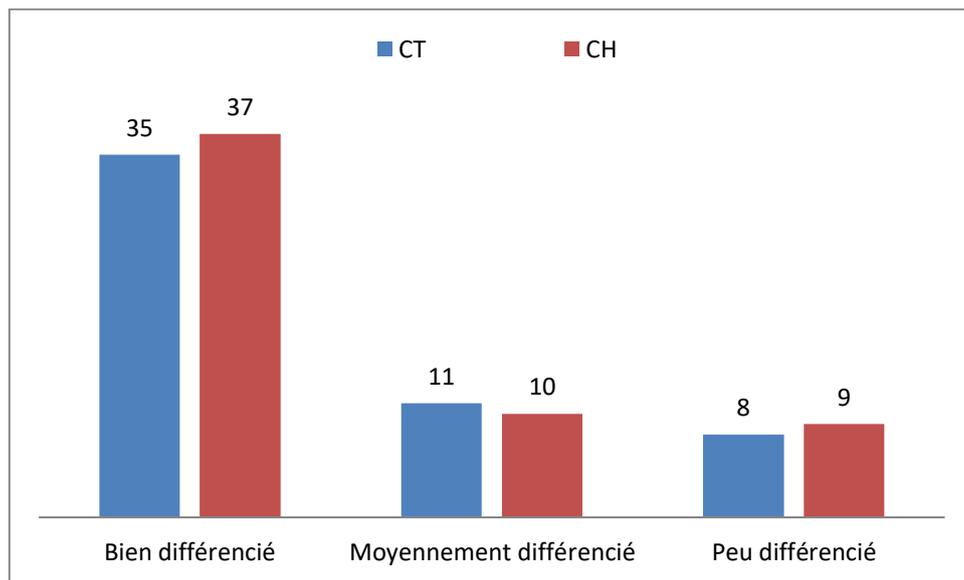


Figure n°25. Le degré de différenciation des adénocarcinomes

Les adénocarcinomes étaient bien différenciés dans 65,5%des cas et peu différenciés dans 15,5% des cas et ceci de façons équivalente dans les deux bras.

2.6. Données morphologiques : Classification cTNM des patients :

a. Pour le cT

Tableau n°16 : Classification de l'extension pariétale de la tumeur des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
T3	29(53,7)	31(55,4)	60(54,5)	0,81
T4a	19(35,2)	17(30,4)	36(32,7)	
T4b	6(11,1)	8(14,3)	14(12,7)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

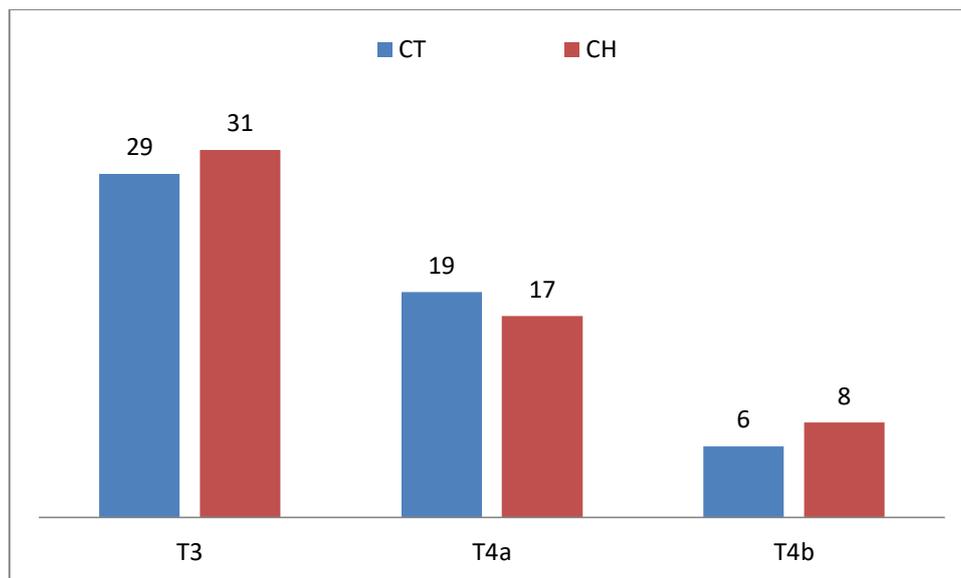


Figure n°26. Classification de l'extension pariétale de la tumeur sur la cTNM des patients

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté a été réalisé chez tous les patients, ce qui nous a permis de faire un bilan d'extension local, locorégional et à distance et de classer les tumeurs en utilisant la 8ème édition de la classification TNM de l'UICC publiée en 2017 [39].

Les tumeurs étaient classées en cT3 dans 54,5% des cas, cT4a en dans 32,7% des cas et cT4b dans 12,7% des cas. Cette répartition a été équivalente statistiquement dans les deux bras.

b. Pour le cN

Tableau n°17 : Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
N+	45(83,3)	48(85,7)	93(84,5)	0,73
N0	9(16,7)	8(14,3)	17(15,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

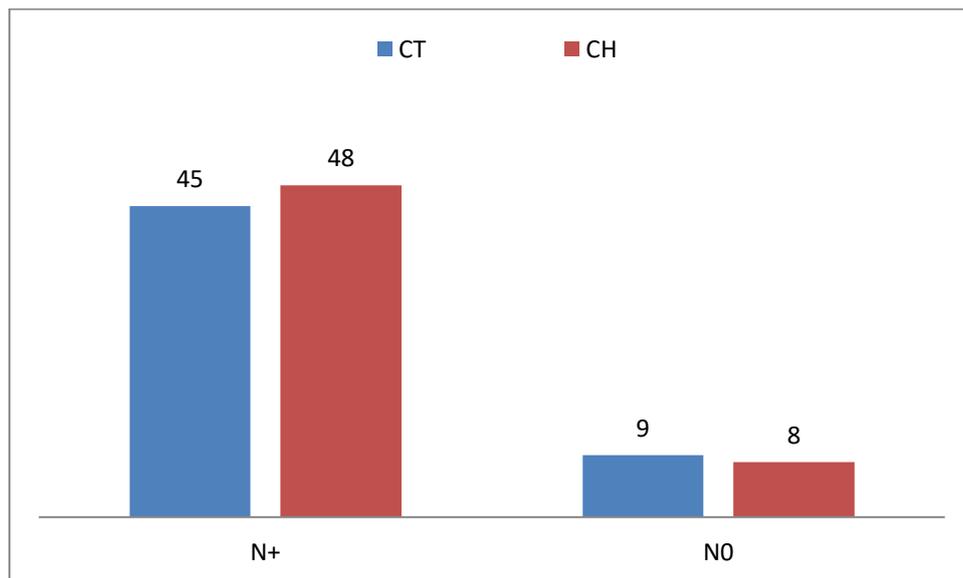


Figure n°27. Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur sur la cTNM des patients

Les stades cN+ représentaient 84,5% des cas et ceci de manière comparable statistiquement dans les deux bras de l'étude.

Tous nos patients étaient classés cM0 (critère d'inclusion).

c. Taille de la lésion

Tableau n°18 : Répartition selon la taille de la tumeur sur le scanner initial

	CT	CH	Total	P
N	54	56	110	
Moyenne	43,81	40,77	42,26	
Médiane	44,00	38,00	41,00	0,17
Ecart type	11,374	12,026	11,756	
Minimum	26	24	24	
Maximum	76	74	76	

La taille moyenne de la lésion sur le scanner initial était de 42,26mm, avec une médiane à 41 mm et des extrêmes de 24 à 76 mm Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane de taille était de 44 mm et dans le bras chirurgie première, la médiane de taille était de 38 mm Les deux bras étant homogène statistiquement.

3. LA CHIMIOThERAPIE NEO ADJUVANTE

Tous les patients randomisés dans le bras chimiothérapie néo adjuvante ont reçu leur premier cycle de chimiothérapie entre la première et la deuxième semaine après la date de randomisation.

3.1. Observance de la chimiothérapie néo adjuvante

Cinquante-quatre patients ont été randomisés dans le bras chimiothérapie néo adjuvante. Ces patients ont bénéficié de quatre cycles selon le protocole d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (CAPOX ou FOLFOX 4) en pré opératoire selon les doses et les modalités déjà précédemment indiquées.

Le nombre total de cycles prévus pour l'ensemble des patients était de 216 cycles.

Tableau 19 : Récapitulatif des cycles de chimiothérapie néo adjuvante

Nombre de cycles	CT	Pourcentage %
1 Cycle	0	
2 Cycles	2	3.70
3 Cycles	1	1.85
4 Cycles	51	94.44
Total des cycles reçus	211	97.68

Le nombre de cycles effectués par l'ensemble des patients est de 211 cycles soit 97.68% des cycles de chimiothérapie néo adjuvante prévus. Un patient a fait trois cycles de chimiothérapie préopératoire, Deux patients ont fait uniquement deux cycles et 51 patients (94.44%) ont terminé les 4 cycles prévus par le protocole.

3.2. Tolérance de la chimiothérapie néo adjuvante

La toxicité de la chimiothérapie néo adjuvante a été évaluée toutes les deux semaines à la fin de chaque cycle. Les évènements de toxicité de grade 2, 3 et 4 (Annexe 10) ont été rapportés dans le tableau.

Tableau20 : Récapitulatif de la toxicité des cycles de chimiothérapie néo adjuvante

Toxicité	Nombre d'évènements	Pourcentage %
Nausées - vomissements	14	30.43
Diarrhée	5	10.86
Syndrome main pied	9	19.56
Neurologique (neuropathie Périphérique)	3	6.52
Mucite	4	8.69
Hématologique (neutropénie, thrombopénie)	2	4.34
Générale (asthénie, anorexie)	8	17.39
Rénale	1	2.17
Mortalité	0	-
Total toxicité	46	21.80
Total cycles	211	97.68

On rapporte la survenue de 46 évènements de toxicité sur les 211 cycles de chimiothérapie reçus ce qui représente un taux de toxicité globale de 21,80%. Un patient a arrêté au 2ème cycle de chimiothérapie pour toxicité digestive grade III et un autre patient a arrêté à la 3ème cure pour toxicité neurologique de grade III

Nous n'avons pas relevé de décès secondaire à la toxicité de la chimiothérapie.

3.3. Complications liées à la tumeur primitive sous chimiothérapie néo adjuvante

Nous avons relevé une seule complication (1,85%) de la tumeur colique sous chimiothérapie néo adjuvante. Il s'agissait d'une patiente de 58 ans inclus pour un adénocarcinome sigmoïdien classé à la TDM initiale cT4bN+M0 avec envahissement de la trompe. Elle a présentée après le deuxième cycle une occlusion intestinale aigüe. La patiente a été opérée en urgence et a bénéficié d'une résection segmentaire gauche basse étendue à l'annexe gauche avec rétablissement de la continuité.

3.4. La Réévaluation morphologique de la réponse tumorale post chimiothérapie : TDM TAP injectée : selon les critères RECIST

Tableau 21 : Répartition selon la réponse tumorale sur le scanner de réévaluation a la chimiothérapie

	Fréquence	Pourcentage
Stabilité	37	68,5
Réponse partielle	17	31,5
Total	54	100

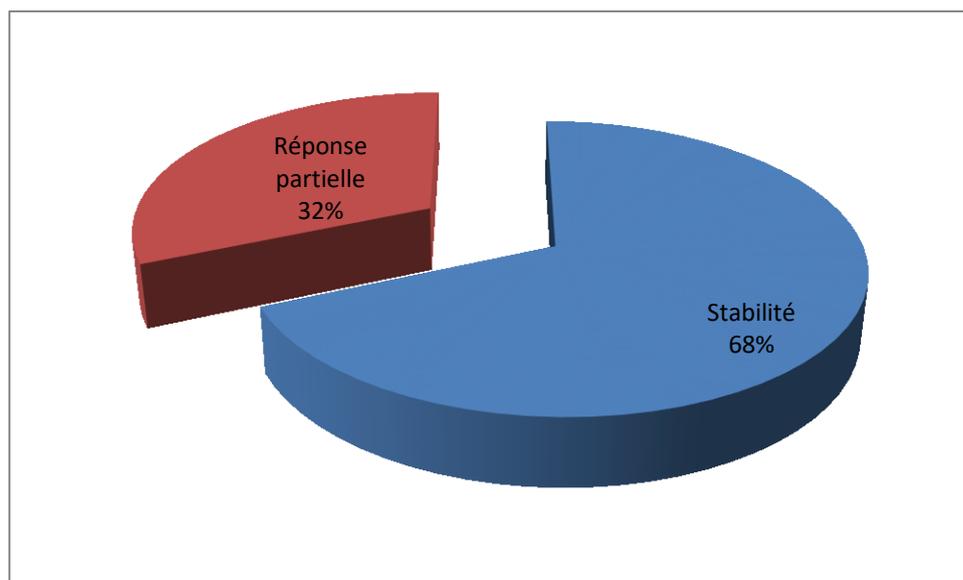


Figure n°28. Répartition selon la réponse tumorale sur le scanner de réévaluation a la chimiothérapie

Aucune réponse complète n'a été retrouvée sur le scanner de réévaluation ,de même qu'aucune progression n'a été signalée.

En revanche une réponse partielle a été rapportée dans 32% des cas et une stabilité lésionnelle retrouvée dans 68% des cas.

4. CHIRURGIE :

4.1. Gestes opératoires

Tableau 22 : Répartition selon le geste opératoire effectué

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Hemicolectomie droite	16(29,6)	21(37,5)	37(33,6)	0,90
Hemicolectomie droite élargie	5(9,3)	4(7,1)	9(8,2)	
Colectomie segmentaire haute gauche	10(18,5)	6(10,7)	16(14,5)	
Colectomie segmentaire basse gauche	22(40,7)	22(39,3)	44(40)	
Hemicolectomie gauche	1(1,9)	3(5,4)	4(3,6)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

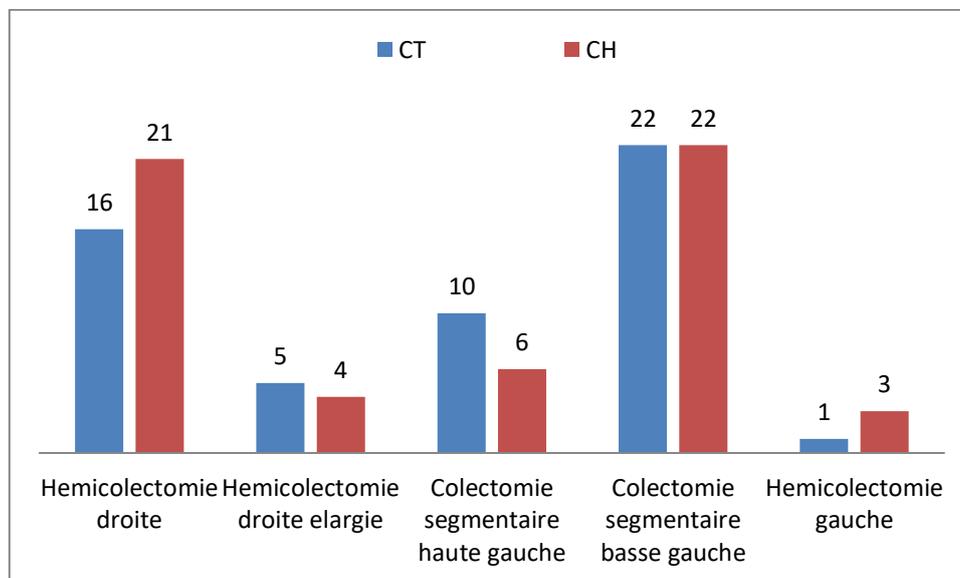


Figure n°29. Répartition selon le geste opératoire effectué

Tous nos malades ont été opérés par laparotomie. La totalité des patients de l'étude (100%) ont été réséqués. Une hémicolectomie droite a été réalisée chez 29,6% des patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 37,5% des patients du bras chirurgie première. Une colectomie segmentaire basse gauche a été effectuée chez 40,7% des patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 39,3% des patients du bras chirurgie première. Toutes nos anastomoses ont été faites manuellement par le même chirurgien. Aucune différence statistique concernant le geste pratiqué n'a été décelée entre les deux groupes.

4.2. Gestes opératoires associés

Tableau 23 : Répartition selon les gestes opératoires associés

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
OUI	4(7,4)	13(23,2)	17(15,5)	0,03
NON	50(92,6)	43(76,8)	93(84,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

4.3. Type de gestes opératoires associés

Tableau 24 : Répartition selon le type de gestes opératoires associés

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)
Paroi Antérieure	1(25)	4(30,8)	5(29,4)
Psoas	1(25)	2(15,4)	3(17,6)
Pastille Vésicale	1(25)	2(15,4)	3(17,6)
Annexes	1(25)	3(23,1)	4(23,5)
Anse Grélique	0(0)	1(7,7)	1(5,9)
Annexes+Gréle	0(0)	1(7,7)	1(5,9)
Total	4 (100)	13(100)	17(100)

Lors de la résection colique et pour des besoins carcinologique il a été pratiqué des gestes opératoires associés en monobloc qui ont été nécessaire chez 4 patients (7,4%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 13 patients (23,2%) dans le bras chirurgie première avec une différence statistiquement significative (P=0,033).

Ces gestes associés concernait la paroi antérieure de l'abdomen, une partie du muscle psoas, une pastille vésicale et une annexectomie pour les 4 patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et concernait une anse grélique, la paroi antérieure de l'abdomen chez 4 patients, une partie du muscle psoas chez 2 patients, une pastille vésicale deux fois, une annexectomie trois fois et une double résection grélique et annexectomie un seule fois pour les 13 patients (23,2%) du le bras chirurgie première.

4.4. Transfusion sanguine peropératoire

Tableau 25 : Transfusion sanguine per opératoire

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
OUI	32(59,3)	28(50)	60(54,5)	0,33
NON	22(40,7)	28(50)	50(45,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

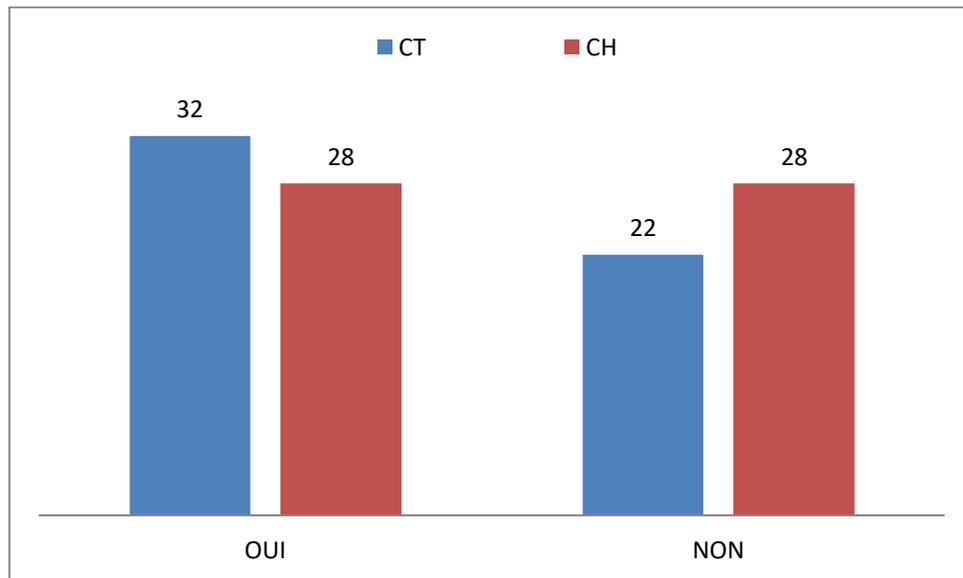


Figure n°30. Transfusion sanguine per opératoire

54,5% des patients ont bénéficié d'une transfusion peropératoire avec une moyenne de deux concentrés globulaires iso groupe iso rhésus par transfusion. La décision de transfusion est prise en concertation entre le médecin réanimateur et le chirurgien opératoire en prenant en considération plusieurs paramètres liés à l'état physiologique du patient (âge, score ASA), aux difficultés opératoires et à des paramètres hémodynamiques et biologiques. Cette transfusion a été menée de manière équivalente dans les deux bras de l'étude (P=0,33).

4.5. Séjour post opératoire

Tableau 26 : Durée du séjour post opératoire

Séjour post op(jours)	CT	CH	Total	P
N	54	56	110	
Moyenne	5,67	6,11	5,89	
Médiane	5,00	5,00	5,00	0,26
Ecart type	1,833	2,213	2,038	
Minimum	5	5	5	
Maximum	15	14	15	

La durée médiane du séjour post opératoire était de 5 ± 2 jours aussi bien dans le bras chimiothérapie néo adjuvante que dans le bras chirurgie première, avec des extrêmes allant de 5 à 15 jours. Pas de différence statistiquement significative $P=0.26$.

5. MORBI MORTALITE POST OPERATOIRE

Tableau 27 : Répartition selon le type demorbidité post opératoire

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Sepsis de paroi	3(5,5)	5(8,9)	8(7,3)	
Fistule/Abcès intra abdominal	1(1,9)	3(5,4)	4(3,6)	
PPO	1(1,9)	2(3,5)	3(2,7)	0,73
Anémie	3(5,5)	3(5,4)	6(5,4)	
Infection urinaire	1 (1,9)	0(00)	1(0,9)	
Pneumopathie	1(1,9)	0(00)	1(0,9)	
Morbidité globale	10(18,5)	13(23,2)	23(20,9)	

Tableau 28 : Répartition de la morbidité post opératoire selon la classification de Clavien et Dindo

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)
Aucune	44(81,5)	43(76,8)	87(79,1)
grade I	3(5,6)	5(8,9)	8(7,3)
grade II	5(9,3)	3(5,4)	8(7,3)
grade IIIa	1(1,9)	3(5,4)	4(3,6)
grade IIIb	1(1,9)	2(3,6)	3(2,7)
Total	54(100)	56(100)	110(100)

La morbi mortalité post opératoire est calculée dans l'effectif des patients randomisés et inclus et sur la période des 30 jours post opératoires. Aucun décès n'a été enregistré dans les deux bras de l'étude. Pour la morbidité il a été utilisé la classification de Clavien et Dindo. Tous nos patients ont présentés une seule complication.

Une vue globale de la morbidité retrouve 10 complications dans le bras chimiothérapie néo adjuvante soit 18,51% des cas versus 13 complications dans le bras chirurgie première soit 23,21% des cas ce qui représente aucune différence statistiquement significative dans les deux bras avec un $P=0,729$. Cependant si on axe sur les complications grade III que sont les fistules / abcès intra abdominaux on retrouve 2 cas (3,70%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante contre 5 cas (8,92%) ce qui est une différence non négligeable même si statistiquement non significative.

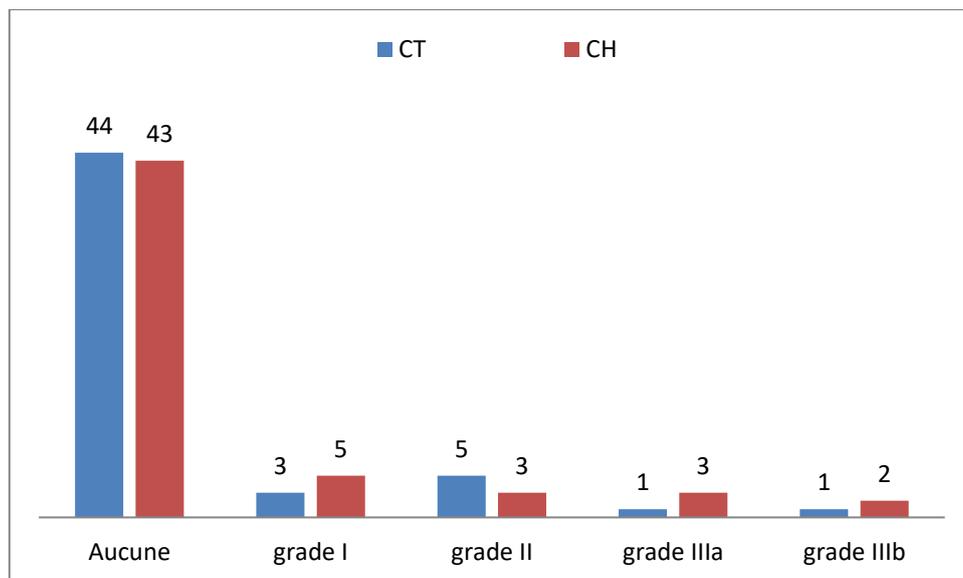


Figure n°31. Répartition de la morbi mortalité post op. selon la classification de Clavien et Dindo

6. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

6.1. Type histologique et degré de différenciation

Tableau 29 : Type histologique sur pièce opératoire et degré de différenciation

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Bien différencié	35(64,8)	37(66,1)	72(65,5)	0,98
Moyennement différencié	11(20,4)	10(17,9)	21(19,1)	
Peu différencié	7(13)	7(12,5)	14(12,7)	
Mucineux	1(1,9)	2(3,6)	3(2,7)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

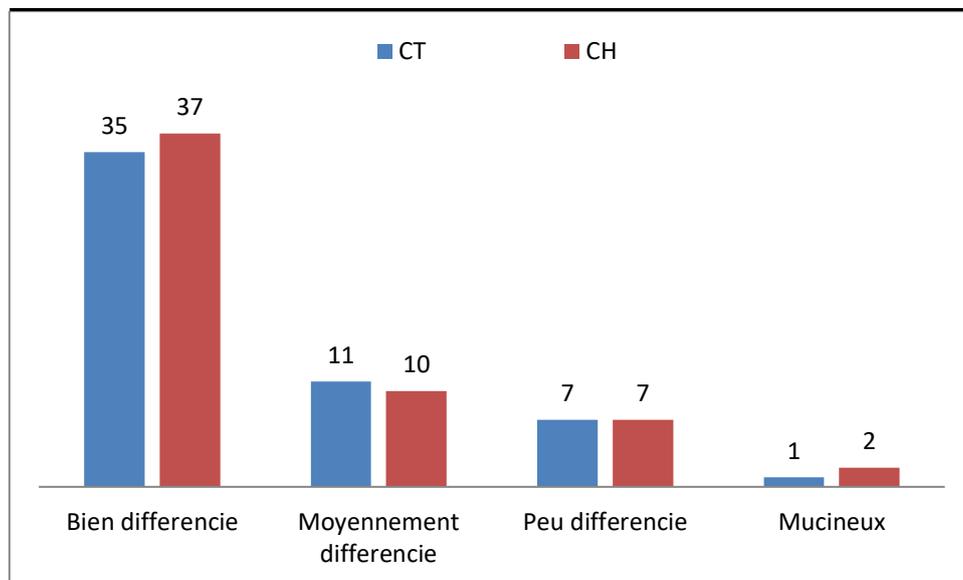


Figure n°32. Type histologique sur pièce opératoire et degré de différenciation

Soixante-douze patients (65,5%) présentaient un adénocarcinome lieberkuhnien bien différencié, 2,7% présentaient un adénocarcinome colloïde (mucineux).

6.2. Taille tumorale

Tableau 30: Diamètre tumoral moyen à l'examen macroscopique

	CT	CH	Total	p
N	54	56	110	
Moyenne	37,76	41,68	39,75	0,05
Médiane	36,00	40,00	38,00	
Ecart type	7,717	12,545	10,594	
Minimum	26	21	21	
Maximum	55	71	71	

La taille moyenne de la lésion à l'examen macroscopique de la pièce opératoire était de 37,7mm, avec une médiane de 36 mm et des extrêmes de 26 à 55 mm dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, alors qu'elle était de 41,68mm, avec une médiane à 40 mm et des extrêmes de 21 à 71 mm dans le bras chirurgie première. Cette différence est statistiquement significative avec un $P=0,05$

6.3. Curage ganglionnaire

a. Nombre de ganglions N dans les curages

Tableau 31 : Résultats du nombre de ganglions dans les curages

	CT	CH	Total	p
N	54	56	110	
Moyenne	20,11	22,25	21,20	0,07
Médiane	19,50	21,50	20,00	
Ecart type	4,948	7,327	6,336	
Minimum	10	12	10	
Maximum	32	48	48	

Le nombre de ganglions moyen retrouvés dans le curage était de 21,2, avec une médiane à 20 et des extrêmes de 10 à 48. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane était de 19,5 avec des extrêmes de 10 à 32 et dans le bras chirurgie première, la médiane était de 21,5 avec des extrêmes de 12 à 48. Aucune différence statistique n'a été retrouvée avec $P=0,075$.

b. Nombre de ganglions N + dans le curage ganglionnaire

Tableau 32 : Résultats du nombre de ganglions envahis dans le curage ganglionnaire

	CT	CH	Total	p
N	54	56	110	
Moyenne	1,33	3,32	2,35	
Médiane	1,00	3,00	2,00	0,000
Ecart type	1,625	2,336	2,244	
Minimum	0	0	0	
Maximum	6	8	8	

Le nombre de ganglions envahis moyen retrouvés dans le curage était de 2,35, avec une médiane à 2 et des extrêmes de 0 à 8. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane était de 1 avec des extrêmes de 0 à 6 et dans le bras chirurgie première, la médiane était de 3 avec des extrêmes de 0 à 8. Il existe une différence statistique hautement significative < 1%.

c. Ratio ganglionnaire LNR (lymphnode ratio)

Tableau 33 : Répartition selon le ratio ganglionnaire des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
0	26(48,1)	10(17,9)	36(32,7)	
0.01-<0.17	20(37)	33(58,9)	53(48,2)	
0.18-0.41	8(14,8)	11(19,6)	19(17,3)	0,003
0.42-0.69	0(0)	2(3,6)	2(1,8)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

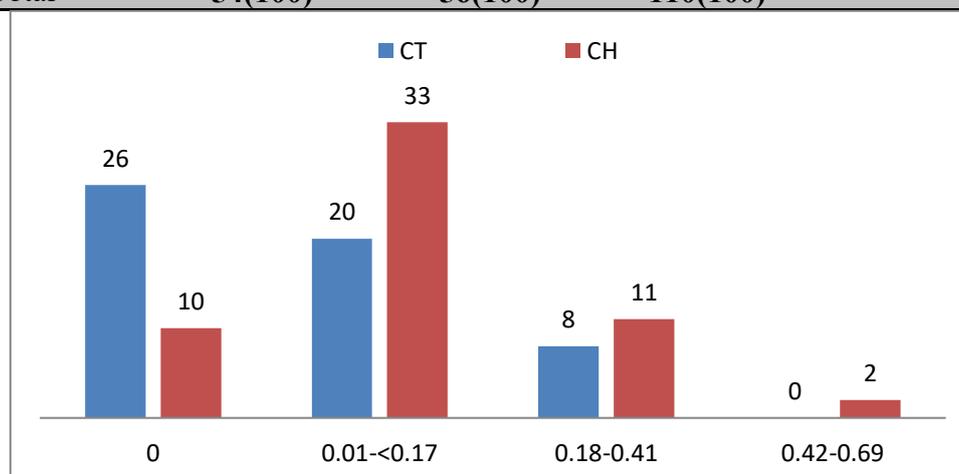


Figure n°33. Ratio ganglionnaire des patients

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante 48,1 % des patients avaient un ratio ganglionnaire égale à 0 versus 17,9 % seulement dans le bras chirurgie première, pour le ratio (0,18-0,41) 4,8% des patients dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 19,6% dans le bras chirurgie première. La différence est statistiquement significative avec un P=0,003.

6.4. Emboles vasculaires (EV)

Tableau 34 : Répartition selon l'existence d'embolies vasculaires

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Négatif	43(79,6)	32(57,1)	75(68,2)	0,01
Positif	11(20,4)	24(42,9)	35(31,8)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

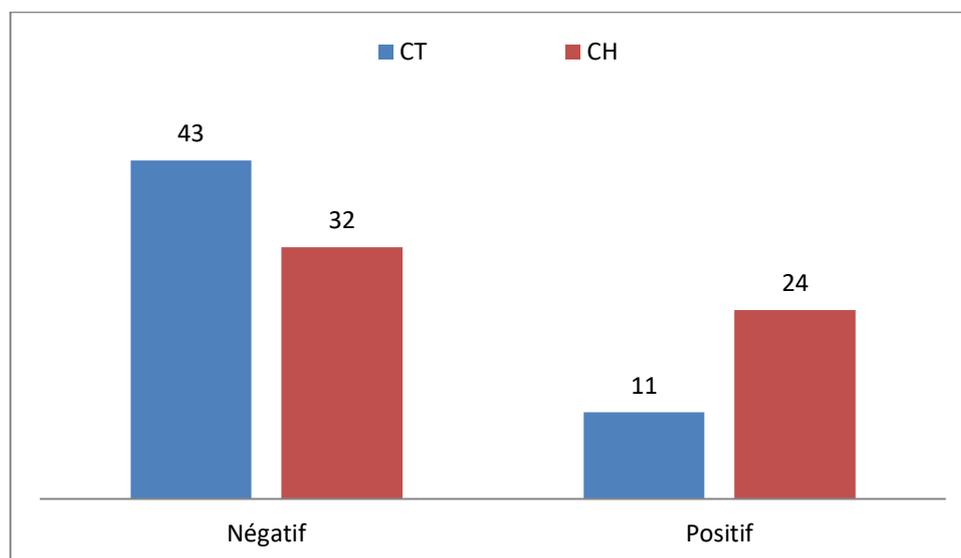


Figure n°34. Embolies vasculaires

Les embolies vasculaires ont été retrouvées chez 11 patients (20,4%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 24 patients (42,9%) dans le bras chirurgie première. Cette différence est statistiquement significative avec $P=0,011$.

6.5. Engainements péri nerveux (EPN)

Tableau 35 : Répartition selon l'existence d'engainements péri nerveux

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Négatif	49(90,7)	44(78,6)	93(84,5)	0,07
Positif	5(9,3)	12(21,4)	17(15,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

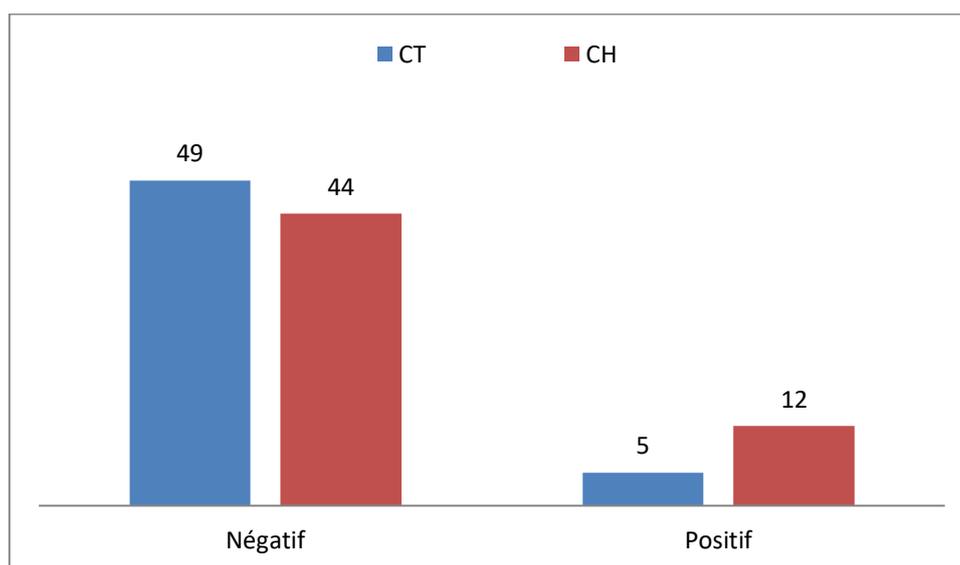


Figure n°35. Engainements péri nerveux

Les engainements péri nerveux ont été retrouvés chez 5 patients (9,3%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 12 patients (21,4%) dans le bras chirurgie première. Cette différence est statistiquement non significative avec $P=0,07$.

6.6. Classification pTNM des patients

a. Pour le pT

Tableau 36 : Classification de l'extension pariétale de la tumeur pT

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
T2	6(11,1)	0(0)	6(5,5)	0,05
T3	25(46,3)	27(48,2)	52(47,3)	
T4a	19(35,2)	21(37,5)	40(36,4)	
T4b	4(7,4)	8(14,3)	12(10,9)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

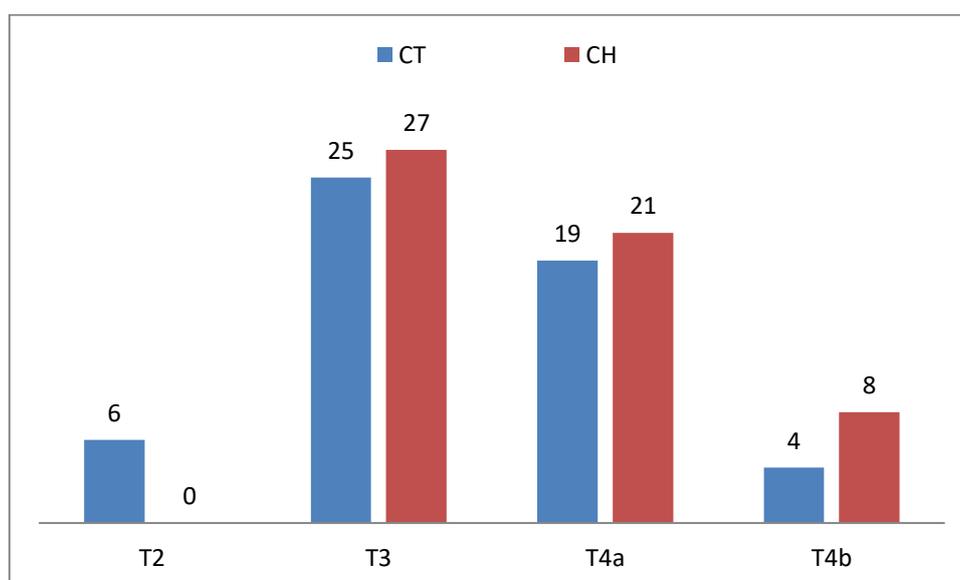


Figure n°36. Classification de l'extension pariétale de la tumeur pT

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, il y' avait 11,1% de tumeur pT2 et aucune dans le bras chirurgie première. Le taux de stades pT4b était de 7,4 dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 14,3% dans le bras chirurgie première. Ces différences sont statistiquement significative avec un P=0,05.

b. Pour le pN

Tableau 37: Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur sur la pTNM des patients

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
N0	26(48,1)	10(17,9)	36(32,7)	0,000
N1a	7(13)	3(5,4)	10(9,1)	
N1b	15(27,8)	16(28,6)	31(28,2)	
N2a	6(11,1)	21(37,5)	27(24,5)	
N2b	0(0)	6(10,7)	6(5,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

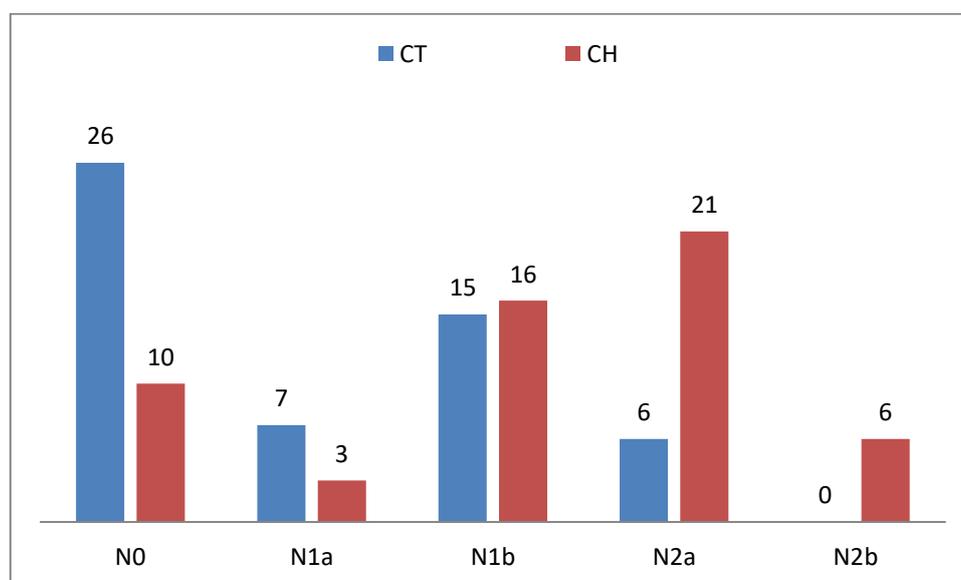


Figure n°37. Classification de l'extension ganglionnaire de la tumeur sur la pTNM des patients

Les stades pN0 représentaient 48,1% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 17,9% dans le bras chirurgie première et les tumeurs classées pN2 étaient de 11,1% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, sans aucune tumeur classée pN2b versus 48,2% dans le bras chirurgie première dont 10,7% de tumeurs classées pN2b. Il existe une différence statistique hautement significative < 1%.

c. Corrélation entre la profondeur de l'extension pariétale (pT) et le degré d'envahissement ganglionnaire (pN) :

Il existe une corrélation statistiquement significative entre la profondeur de l'extension pariétale (pT) et le degré d'envahissement ganglionnaire (pN) avec un Coefficient de corrélation R (Rho de Spearman) =0.53 et un p = < 1 pour mille.

6.7. TRG selon DWORAK

Tableau 38 : Répartition selon la réponse tumorale histologique par TRG

	Fréquence	Pourcentage
Pas de régression	35	64,8
Régressionminime	17	31,5
Régression modérée	2	3,7
Total	54	100

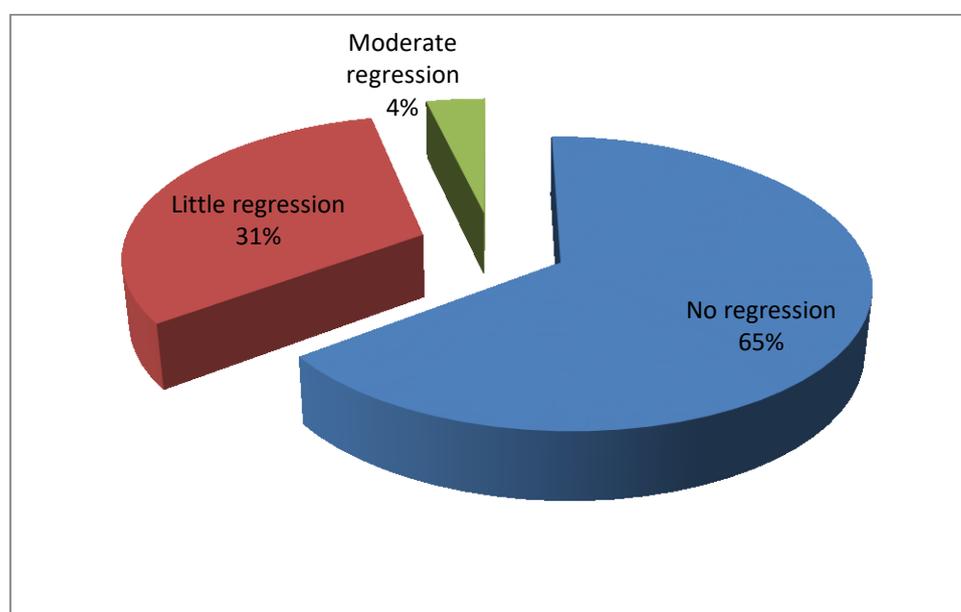


Figure n°38. Répartition selon la réponse tumorale histologique par TRG

Dans soixante-cinq pourcent (64,8%) des cas il n'y a pas eu de régression tumorale histologique décelable. Une réponse partielle a été retrouvée dans 31% des cas et une réponse modérée a été retrouvé dans 3,7% des cas.

6.8. Résection R0 :

La résection chirurgicale était classée R0 chez tous nos patients (100%). Toutes les colectomies avec résections associées par nécessité carcinologique ont été classées R0.

7. CHIMIOThERAPIE POSTOPERATOIRE :

La chimiothérapie postopératoire a été entamée entre la quatrième et la cinquième semaine postopératoire. Les patients sont revus en consultation de chirurgie à un mois postopératoire avec un bilan sanguin et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le scanner est réalisé avant la chimiothérapie pour s'assurer de l'absence de progression ou de récurrence de la maladie, puis le patient est adressé en oncologie médicale

Les patients du bras chirurgie première éligible à une chimiothérapie postopératoire après RCP étaient au nombre de 48, les huit autres patients étaient de stade II à faible risque après concertation en RCP.

Deux patients du bras chimiothérapie néo adjuvante ont refusé de recevoir la chimiothérapie en postopératoire (les deux patients ayant présenté une toxicité digestive de grade III et une toxicité neurologique de grade III lors de la chimiothérapie préopératoire).

Cinquante-deux patients (96.29%) du bras chimiothérapie néo adjuvante et quarante-huit patients (85.71%) du bras chirurgie première ont commencé la chimiothérapie postopératoire.

7.1. Observance de la chimiothérapie postopératoire

Tableau 39:Récapitulatif des cycles de chimiothérapie post opératoire

Nombre de cycles	CT n(%)	CH n(%)
4 Cycles	52 (100)	45 (93.75)
8 Cycles	49 (94.23)	44 (91.66)
12 Cycles	-	42 (87.5)

Cent pour cent des patients du bras chimiothérapie néo adjuvante ont terminé les 4 cycles de chimiothérapie postopératoire. Trois patients du bras chimiothérapie néo adjuvante ont arrêté la chimiothérapie postopératoire au cours des 4 cycles suivants : un patient après 6 cycles pour toxicité neurologique de grade III et deux autres après 6 cycles pour toxicité digestive de grade III. Quarante-neuf patients (94,23%) du bras chimiothérapie néo adjuvante ont terminé les 8 cycles prévus en postopératoire. Seuls 93,75% des patients du bras chirurgie première ont terminé les 4 premiers cycles de chimiothérapie postopératoire. Un patient a arrêté la chimiothérapie après le 2ème cycle pour une toxicité neurologique grade III. Deux patientes ont arrêté le traitement au bout de 3 cycles pour toxicité digestive de grade III. Une patiente du bras chirurgie première n'a pas terminé les 8 cures pour toxicité muqueuse (mucite de grade III). Deux patients ont arrêté après 10 cycles pour toxicité digestive de grade III. Seuls quarante-deux patients (87,5%) du bras chirurgie première ont terminé les 12 cycles prévus en postopératoire.

7.2. Tolérance de la chimiothérapie postopératoire

Tableau 40:Récapitulatif de la toxicité de la chimiothérapie post opératoire

Toxicité	Nombre d'évènements(%)	
	CT	CH
Générale (asthénie, anorexie)	8(10,81)	44(21,67)
Hématologique (neutropénie,thrombopénie)	6(8,10)	23(11,33)
Nausées - vomissements	26(35,13)	49(24,13)
Diarrhée	8(10,81)	35(17,24)
Syndrome main pied	12(16,21)	16(7,88)
Neurologique (neuropathie Périphérique)	5(6,75)	18(8,86)
Mucite	6(8,10)	8(3,94)
Rénale	3(2,05)	10(4,92)
Mortalité	0	-
Total toxicité	74(18,04)	203(37,73)
Total cycles	410	538

On rapporte la survenue de 74 évènements de toxicité sur les 410 cycles de chimiothérapie dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, ce qui représente un taux de toxicité globale de 18,04 %. Dans le bras chirurgie première, sur les 538 cycles de chimiothérapie effectués, nous avons relevé 203 évènements de toxicité, ce qui donne une toxicité globale de 37,73%.

8. RECAPITULATIF DES DIFFERENTS PARAMETRES :

8.1. Paramètres généraux par bras de la série:

Paramètres	CT	CH	p
Sexe H/F	28/26	30/26	0.85
Age (moyenne)			
20-30 ans	1	1	
31-40 ans	3	4	
41-50 ans	14	14	0.94
51-60 ans	14	16	
61-70 ans	15	13	
plus de 70 ans	7	8	
ASA I/II	13/41	23/33	0.06
OMS 0/1/2	43/9/2	44/8/4	0.81
BMI moyen	23.48	23.31	0.80
Anémie	14	11	0.43
Albumine bas	13	14	0.91
ACE élevé	13	12	0.74
Localisation :			
Caecum	3	3	0.90
Colon ascendant et angle droit	17	19	
Transverse	1	3	
Colon descendant et angle gauche	11	9	
Sigmoïde	22	22	
Degré de différenciation :			
Bien différencié	35	37	0.94
Moyennement différencié	11	10	
Peu différencié	8	9	
cT3	29	31	0.73
cT4a	19	17	
cT4b	6	8	
cN0	9	8	
c N+	45	48	
cTailletumorale (moyenne)	43.81	40.77	0.17

8.2. Paramètres opératoires des patients :

Paramètres	CT	CH	p
Geste opératoire :			
Hémi-colectomie droite	16	21	
Hémi-colectomie droite élargie	5	4	0.90
Colectomie segmentaire haute gauche	10	6	
Colectomie segmentaire basse gauche	22	22	
Hémi-colectomie gauche	1	3	
Gestes opératoires associés oui/non	4/50	13/43	0.03
Type de gestes opératoires associés :			
Paroi Antérieure	1	4	
Psoas	1	2	
Pastille Vésicale	1	2	
Annexes	1	3	
Anse Grélique	0	1	
Annexes+Gréle	0	1	
Anastomose Manuelle	54	56	
Transfusion per op oui/non	32/22	28/28	0.33
Séjour hospitalier moyen	5.67	6.11	0.26
Mortalité post op	0	0	
Morbidité post op :			
Aucune	44	43	
grade I	3	5	0.73
grade II	5	3	
grade IIIa	1	3	
grade IIIb	1	2	

8.3. Paramètres anatomopathologiques :

Paramètres	CT	CH	p
Degré de différenciation :			
Bien différencié	35	37	
Moyennement différencié	11	10	0.98
Peu différencié	7	7	
Mucineux	1	2	
Taille tumorale (moyenne)	37.76	41.68	0.05
Nombre moyen de ganglions par curage	20.11	22.25	0.07
N+ moyen	1.33	3.32	0.000
pT2	6	0	
pT3	25	27	
pT4a	19	21	0.05
pT4b	4	8	
pN0	26	10	
pN1a	7	3	
pN1b	15	16	0,000
pN2a	6	21	
pN2b	0	6	
LNR			
0	26	10	
0.01-<0.17	20	33	0.003
0.18-0.41	8	11	
0.42-0.69	0	2	
EV+	11	24	0.011
EPN+	5	12	0.07

9. DELAI MEDIAN DE SUIVI :

Tableau 41: Délai médian de suivi

	CT	CH	Total	p
N	54	56	110	0,26
Moyenne	40.93	36.57	38.71	
Médiane	41	36.50	39	
Ecart type	9.54	10.69	10.33	
Minimum	18	9	9	
Maximum	54	54	54	

Le délai médian de suivi dans notre série est de 39 mois ; 36.5 mois dans le bras chirurgie première versus 41 mois dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, avec des extrêmes de 9 à 54 mois.

10. RECIDIVES

Tableau 42: Répartition selon l'existence de récurrences

Récidive	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
OUI	6(11,1)	11(19,6)	17(15,5)	0,29
NON	48(88,9)	45(80,4)	93(84,5)	
Total	54(100)	56(100)	110(100)	

Nous avons observé 17 récurrences, 11 (19,6%) dans le bras chirurgie première et 6 (11,1 %) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante mais sans aucune différence statistiquement significative avec un p=0,29.

L'estimation du risque de récurrence par rapport à la présence de chimiothérapie est de 1,956 avec un intervalle de confiance de 95% [0,668-5,728]

10.1. Type De Récurrence :

Tableau 43 : Répartition selon le type de récurrence

	CT Effectif (%)	CH Effectif (%)	Total Effectif (%)	p
Métastase Hépatique	2(33,3)	4(36,4)	6(35,3)	0,669
Métastase Pulmonaire	0(0)	1(9,1)	1(5,9)	
Métastase Ovarienne	2(33,3)	2(18,2)	4(23,5)	
Récurrence loco régionale	1(16,7)	4(36,4)	5(29,4)	
Récurrence ganglionnaire unique	1(16,7)	0(0)	1(5,9)	
Total	6(100)	11(100)	17(100)	

Les patients ont récidivé sur le foie dans 2 cas dans le bras chimiothérapie néo adjuvante et dans 4 cas dans le bras chirurgie première, la récurrence locorégionale a été retrouvée chez un patient dans le bras chimiothérapie néo adjuvante et chez quatre patients dans le bras chirurgie première. Cependant aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée.

10.2. Délai de survenue des récurrences

Tableau 44 : Récapitulatif du délai de survenue des récurrences

	CT	CH	Total	p
N	6	11	17	
Moyenne	16,33	11,18	13	
Ecart type	3,266	2,601	3,742	0,003
Minimum	13	8	8	
Maximum	22	15	22	
Moyenne erreur standard	1,333	0,784		

Le délai de survenue de la récurrence été d'environ 16 mois pour les patients ayant reçus de la chimiothérapie néo adjuvante et de 11 mois pour les patients opérés d'emblée ce qui est statistiquement significatif avec un $p=0.003$.

11. ETUDE DE LA SURVIE :

11.1. Survie globale de la série :

A la date de pointe nous avons enregistré 14 décès avec une moyenne d'âge de 63,71 ans, une médiane à 66,5 ans et des extrêmes de 42 ans à 74 ans.

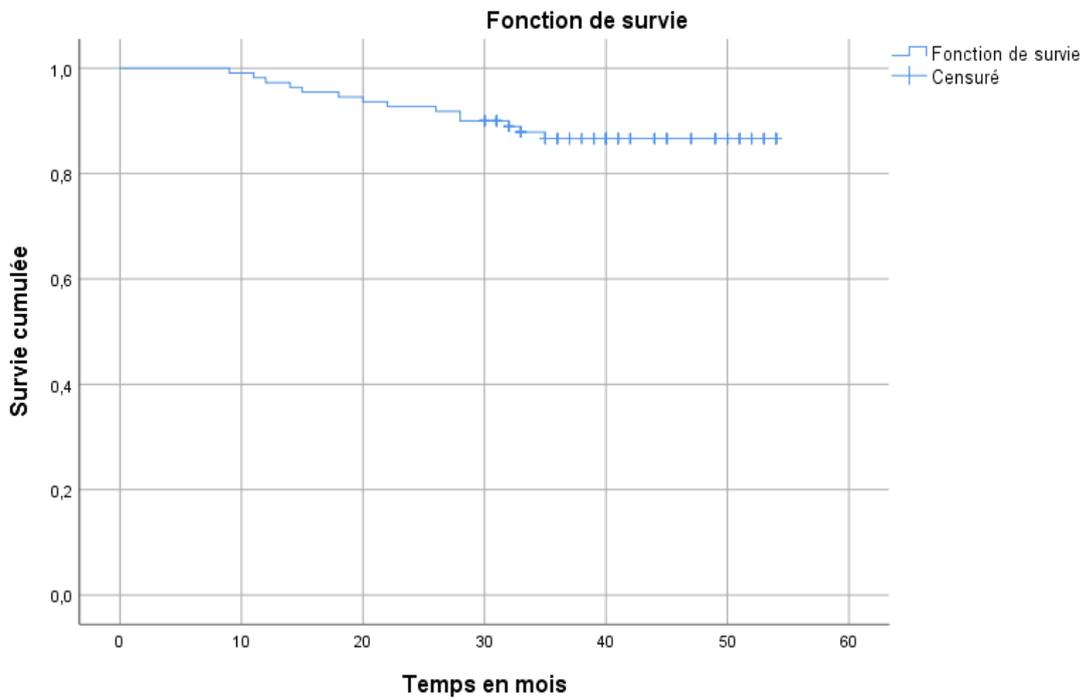


Figure n°39. Courbe de survie globale de la série

Le taux de survie globale de toute la série à 54 mois est de 87 %.

La durée moyenne de survie globale dans la série était de 50 mois.

Analyse de la survie globale de la série :

- **En fonction du Sexe :**

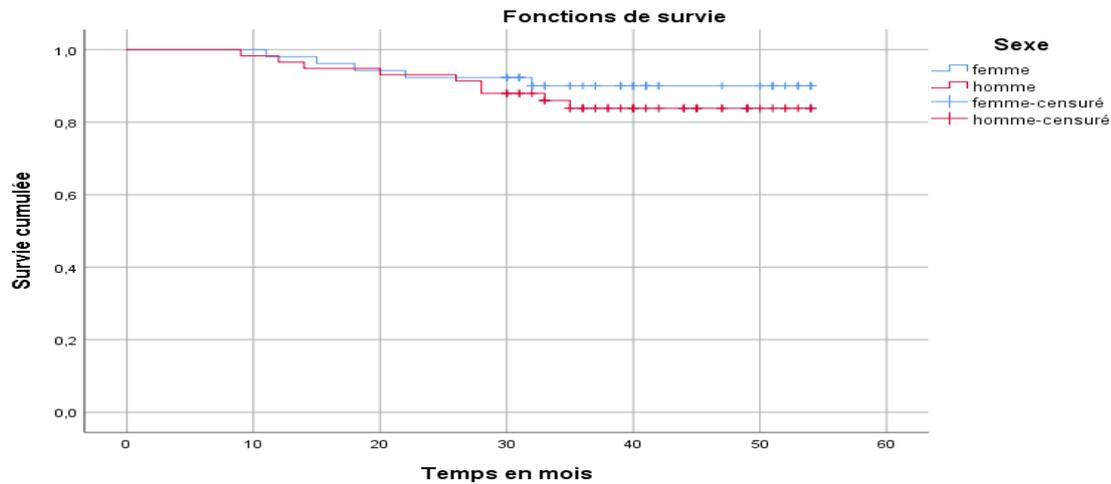


Figure n°40. Courbe de survie globale selon le sexe

Le test de Log Rank $p=0.39$

La différence de survie selon le sexe n'était pas statistiquement significative.

- **En fonction de l'Age :**

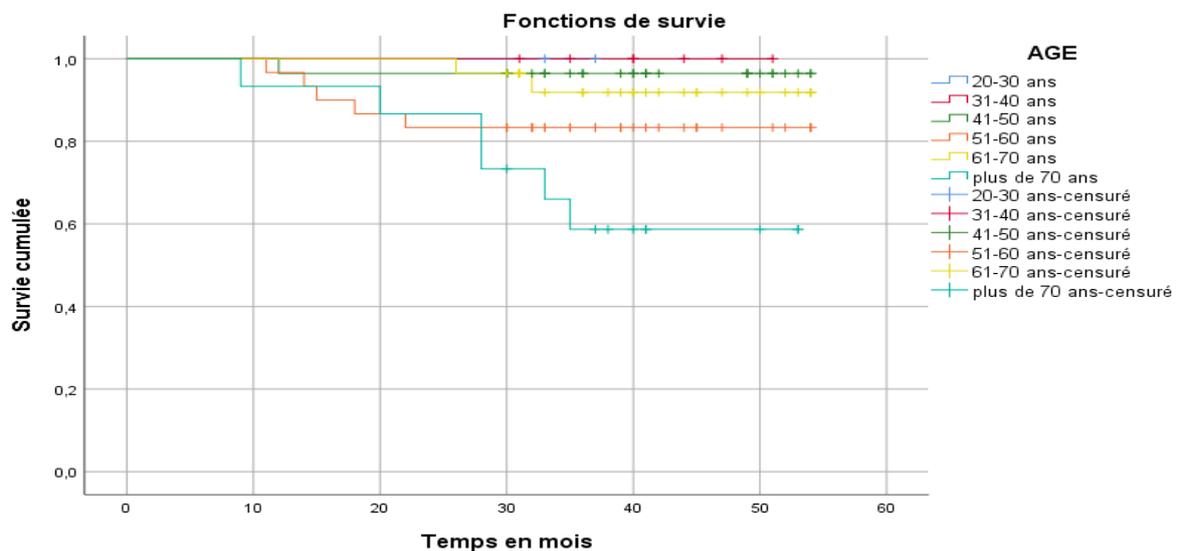


Figure n°41. Courbe de survie globale selon l'Age

Le test de Log Rank $p=0.014$

HR=1.95 [1.17-3.26]

Il existe une différence entre les moyennes de survie selon les tranches d'âge de façon significative ($p=0,01$), ainsi la moyenne de survie globale dans la tranche d'âge 51-60 ans est inférieure à celles des autres tranches d'âge inférieure et encore plus faible dans la tranche d'âge supérieure à 70 ans.

- **En fonction de l'ASA :**

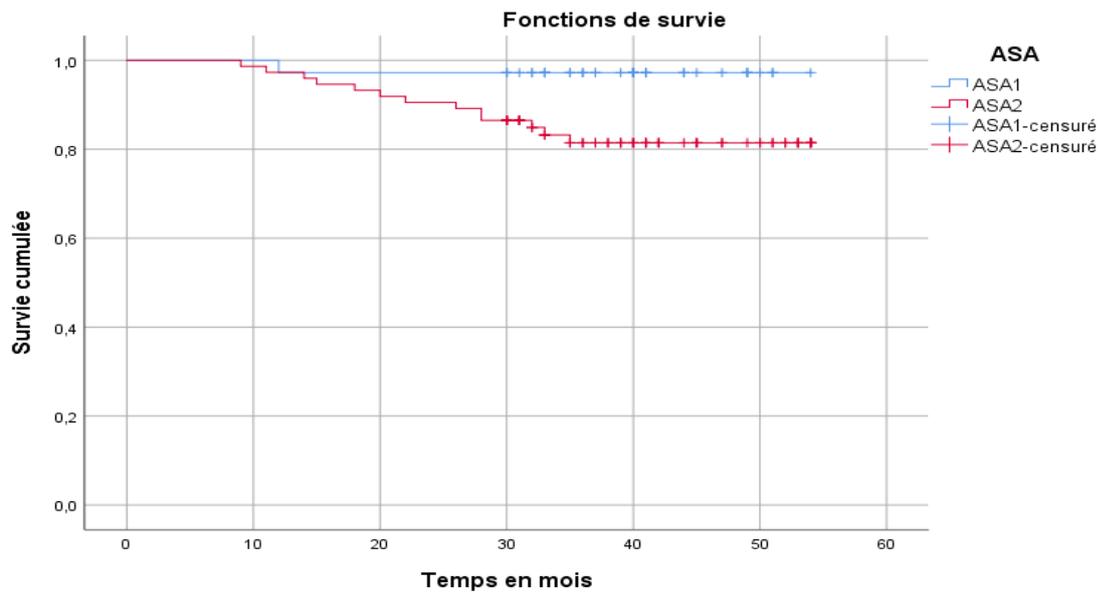


Figure n°42. Courbe de survie globale selon l'ASA

Le test de Log Rank $p=0.03$

Il existe une différence entre les moyennes de survies globales entre les patients classés ASA I et ceux classés ASA II de façon significative ($p=0,03$), en faveur des malades ASA I.

- **En fonction de la localisation de la lésion:**

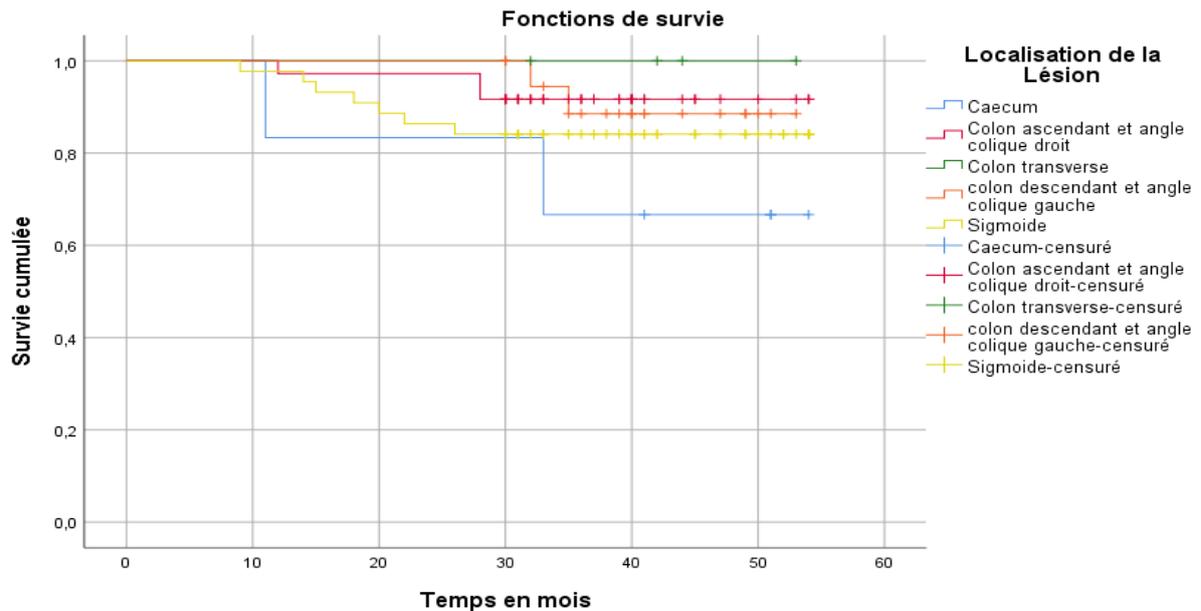


Figure n°43. Courbe de survie globale selon la localisation de la lésion

Le test de Log Rank $p=0.39$

Le taux de survie globale était plus faible pour les cancers du caecum puis pour ceux du sigmoïde, néanmoins, la différence n'était pas statistiquement significative. ($p=0,39$)

- **En fonction de la morbidité post opératoire:**

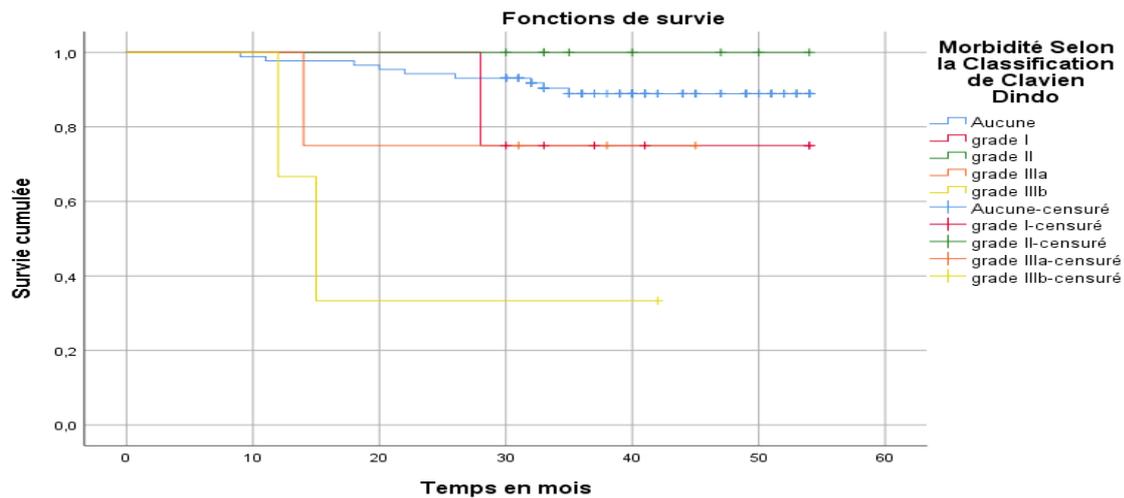


Figure n°44. Courbe de survie globale selon la morbidité post opératoire

Le test de Log Rank $p=0.001$

HR=1.58 [1.06-2.35]

Le taux de survie différait significativement entre les grades de morbidité post opératoire avec une chute de celui-ci à 33% pour le grade IIIb.

- **En fonction du degré de différenciation de la tumeur:**

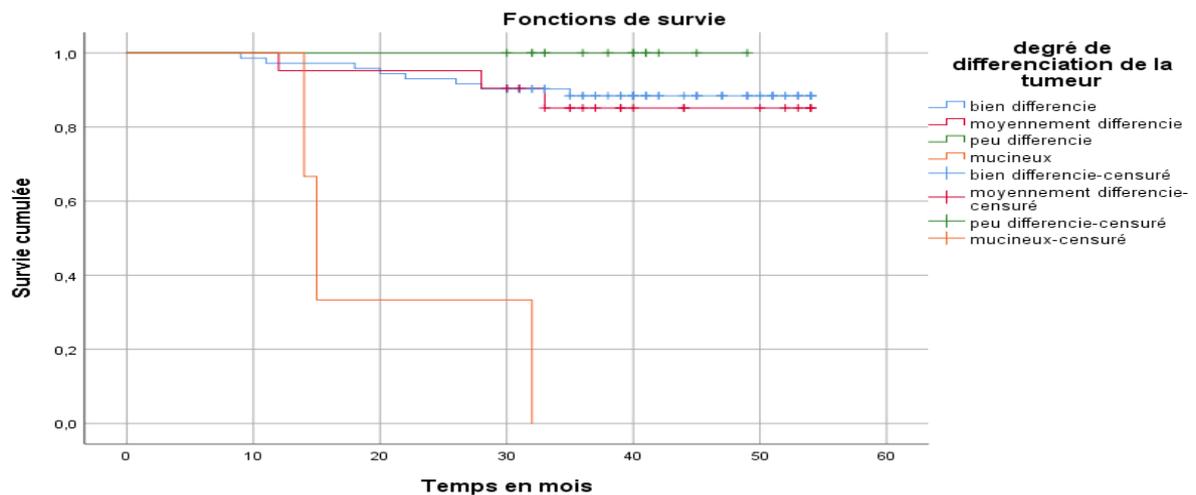


Figure n°45. Courbe de survie globale selon le degré de différenciation de la tumeur

Le test de Log Rank $p=0.000$

Une différence statistiquement très significative a été retrouvée selon le degré de différenciation de la lésion allant de 88% de taux de survie pour l'adénocarcinome bien différencié, 85% pour le moyennement différencié à une survie nulle pour les mucineux à 32 mois.

- **En fonction du degré d'extension pariétale de la tumeur:**

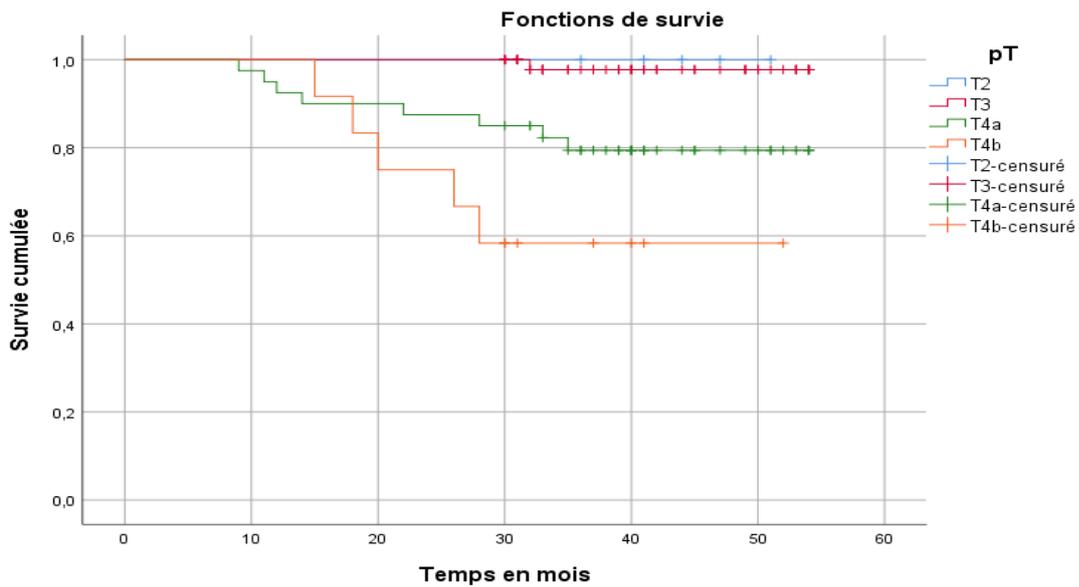


Figure n°46. Courbe de survie globale selon le degré d'extension pariétale

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=4.23 [2.01-8.90]

Le taux de survie différait très significativement selon le degré d'extension pariétale.

- **En fonction du degré d'envahissement ganglionnaire de la tumeur:**

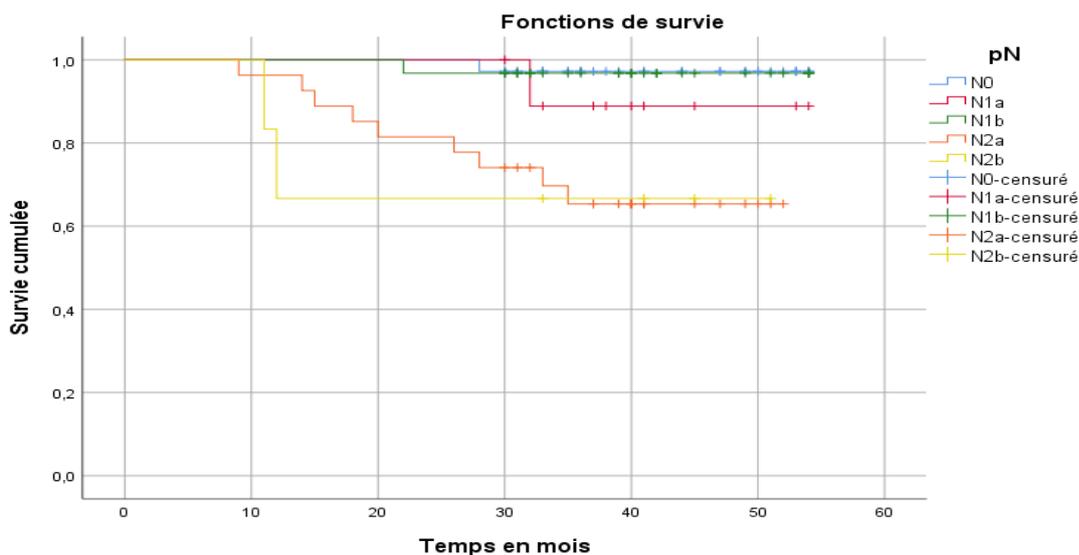


Figure n°47. Courbe de survie globale selon le degré d'envahissement ganglionnaire

Le test de Log Rank $P=0.001$

HR=2.34 [1.39-3.93]

Le taux de survie différait significativement selon le degré d'extension ganglionnaire.

- En fonction du nombre de ganglions infiltrés:

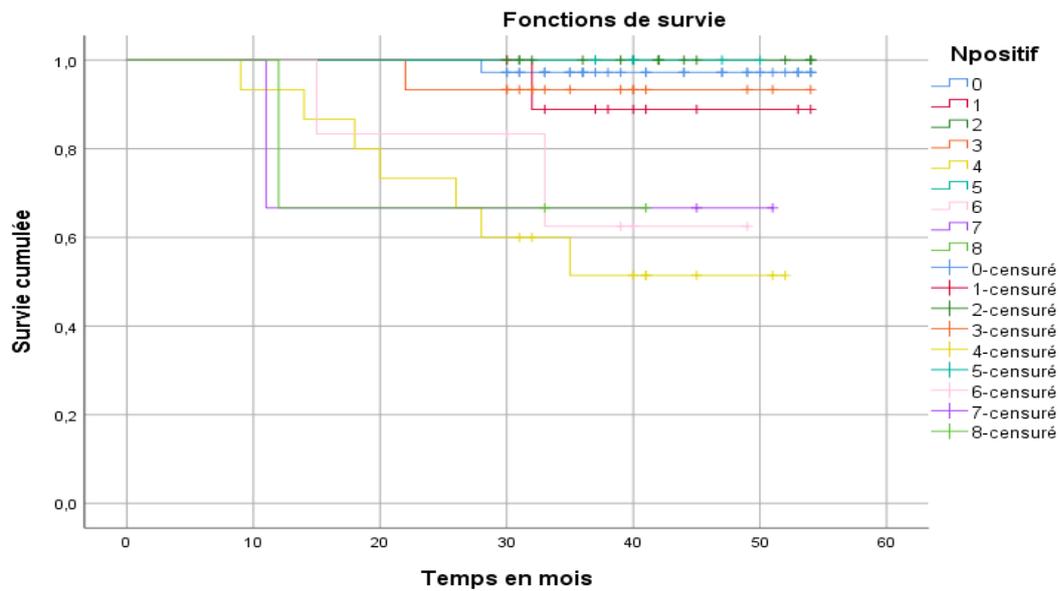


Figure n°48. Courbe de survie globale selon le nombre de ganglion infiltré Le test de Log Rank $p=0.000$

$$HR=1.43 [1.15-1.77]$$

La différence du taux de survie était statistiquement significative selon le nombre de ganglion infiltré.

- En fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires:

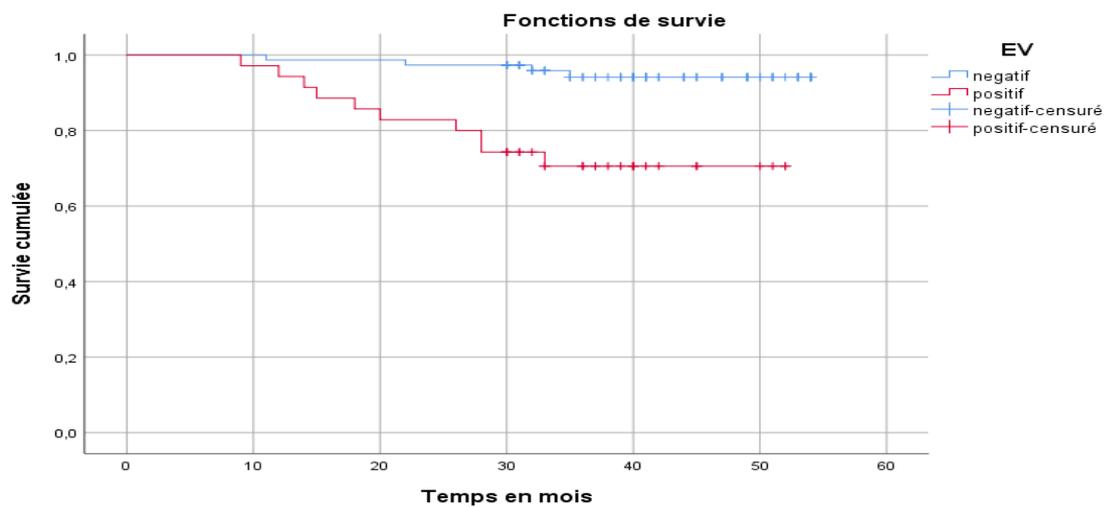


Figure n°49. Courbe de survie globale selon l'existence ou non d'embolies vasculaires

$$\text{Le test de Log Rank } p=0.000$$

$$HR=6.33 [1.98-20.24]$$

La mortalité était plus élevée lorsqu'il existait un embolie vasculaire de manière fortement significative.

- **En fonction de l'existence ou non d'engainement péri nerveux:**

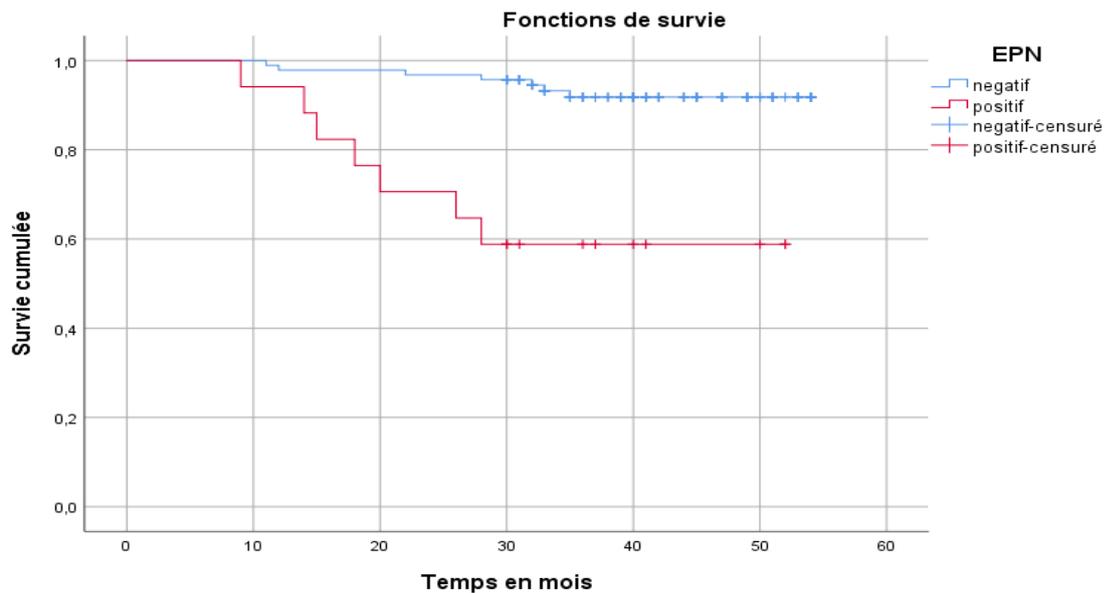


Figure n°50. Courbe de survie globale selon l'existence ou non d'engainement périnerveux

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=7.30 [2.54-20.95]

Le taux de survie était plus important en absence d'engainement péri nerveux de manière fortement significative.

- **En fonction du LNR:**

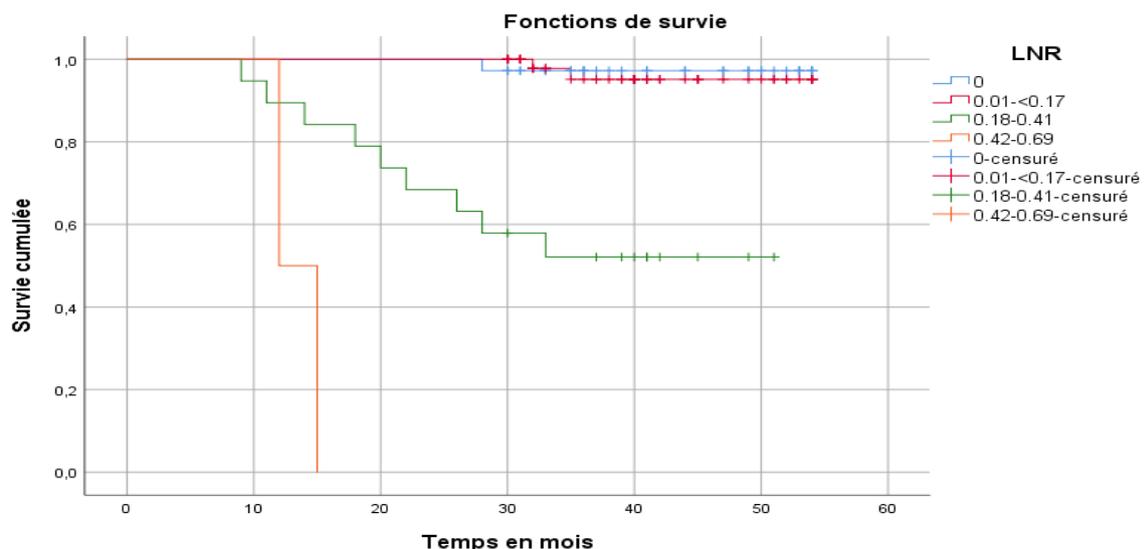


Figure n°51. Courbe de survie globale selon LNR

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=9.35 [3.90-22.44]

La différence de survie était statistiquement hautement significative selon le LNR

- En fonction du TRG:

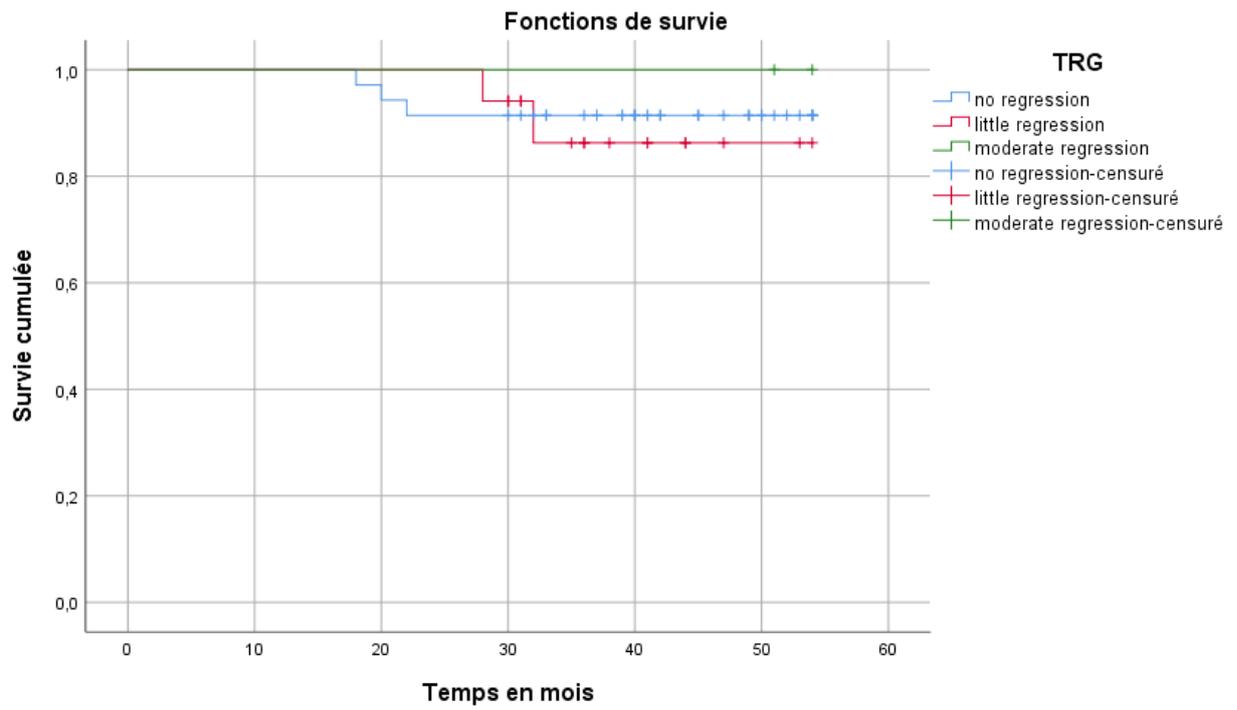


Figure n°52. Courbe de survie globale selon TRG

Le test de Log Rank $p=0.84$

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée selon le TRG.

- **En fonction de la survenue de la récurrence:**

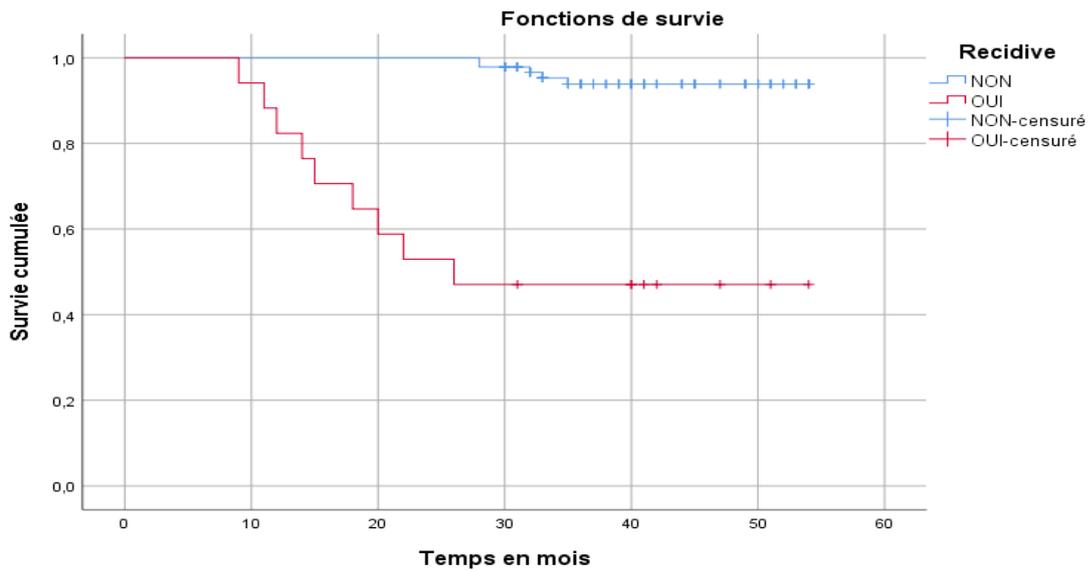


Figure n°53. Courbe de survie globale selon la survenue de la récurrence

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=15.30 [5.09-46.01]

La survenue de récurrence impacte fortement et de manière hautement significative le taux de survie globale.

- **En fonction du type de récurrence:**

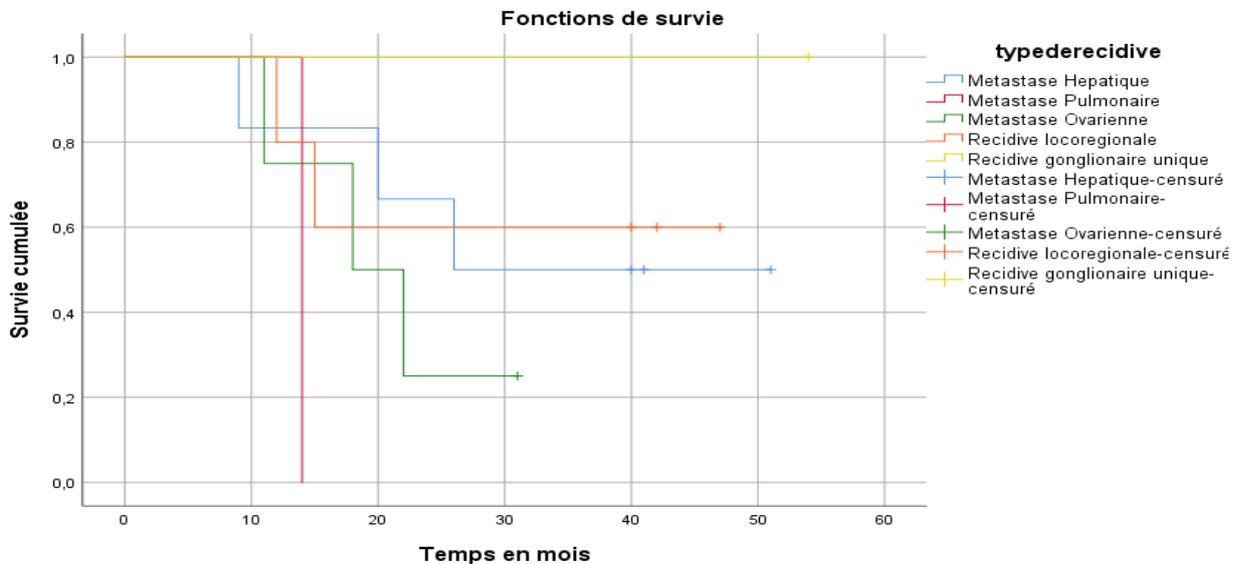


Figure n°54. Courbe de survie globale selon le type de récurrence

Le test de Log Rank $p=0.42$

La différence du taux de survie selon le type de récurrence n'était pas statistiquement significative.

11.2. Survie globale par bras de l'étude :

Tableau 45: Récapitulatif de la survie globale par bras de l'étude

	18 MOIS	24 MOIS	36 MOIS	54 MOIS
CT	98%	94%	90%	90%
CH	91%	89%	85%	83%

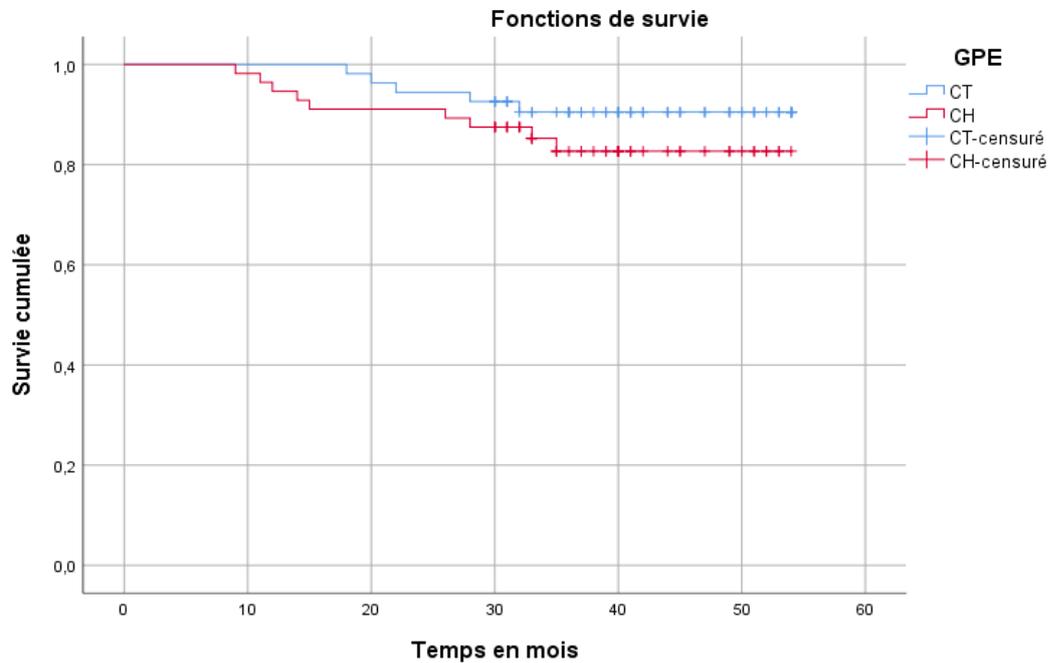


Figure n°55. Courbe de survie globale par bras

Le test de Log Rank $p=0.26$

HR=1.86 [0.62-5.56]

Le taux de survie globale à 54 mois pour le groupe chimiothérapie néo adjuvante était de 90% contre 83% pour le groupe chirurgie première.

La durée moyenne de survie globale pour le groupe chimiothérapie néo adjuvante était de 51 mois contre 48 mois pour le groupe chirurgie première. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée.

- En fonction du degré de différenciation de la tumeur dans les deux bras :

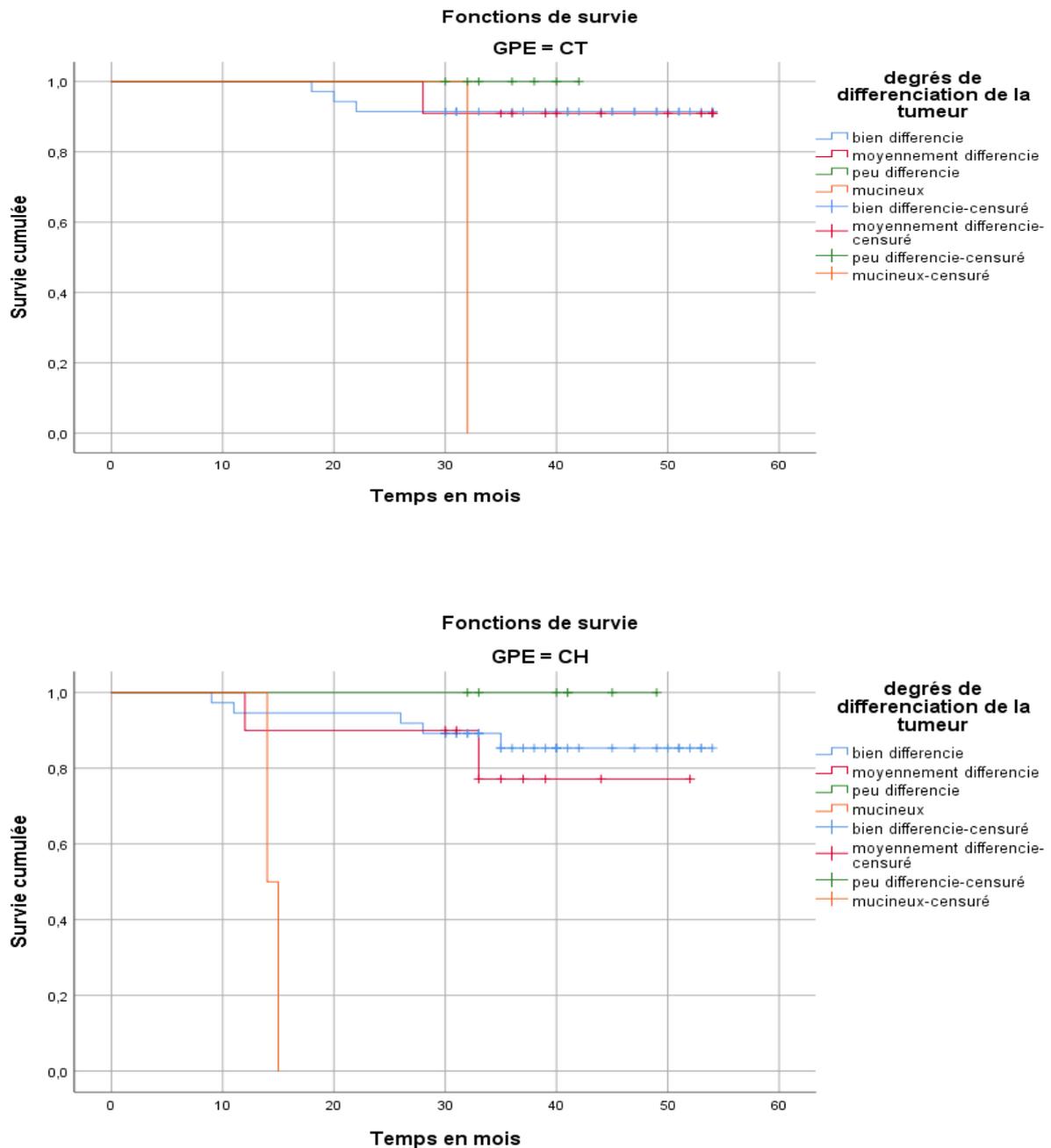


Figure n°56. Courbes de survie globale selon le degré de différenciation de la tumeur dans les deux bras

Le test de Log Rank $p=0.11$

HR=1.55 [0.89-2.68]

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée selon le degré de différenciation de la tumeur dans les deux bras.

- En fonction de la morbidité post opératoire :

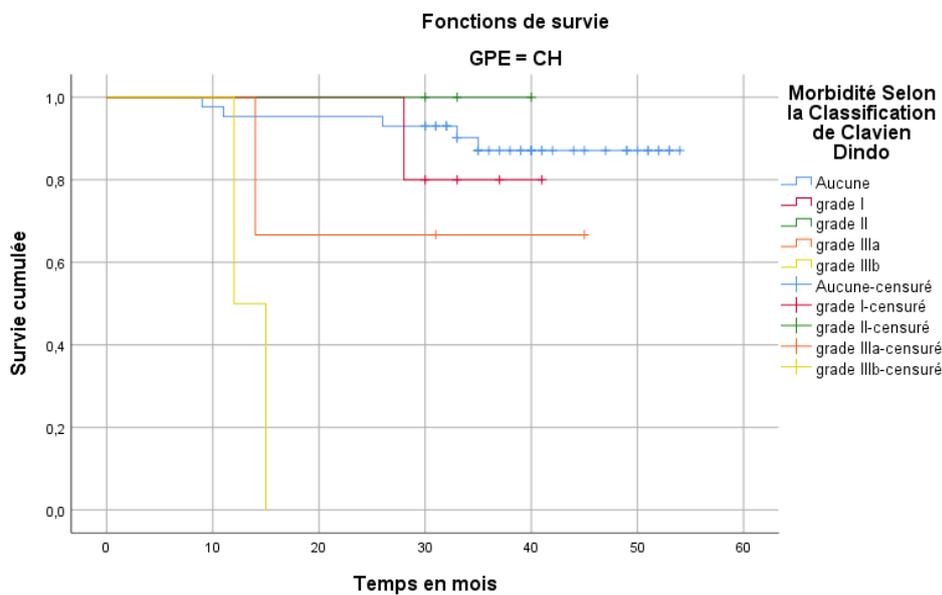
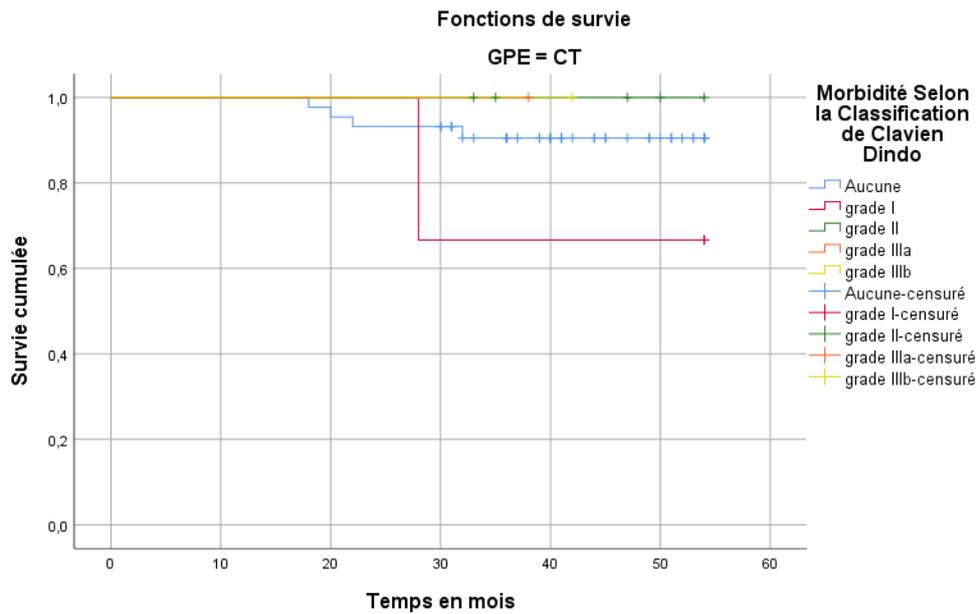


Figure n°57. Courbes de survie globale selon la morbidité post opératoire dans les deux bras

Le test de Log Rank $p=0.004$

HR=1.55 [1.04-2.30]

Le taux de survie différait significativement entre les grades de morbidité post opératoire notamment pour les grades IIIa avec 100% pour le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 67% pour le bras chirurgie première et pour les grades IIIb 100% pour le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 00% pour le bras chirurgie première.

- **En fonction de la réponse morphologique par le critère RECIST' :**

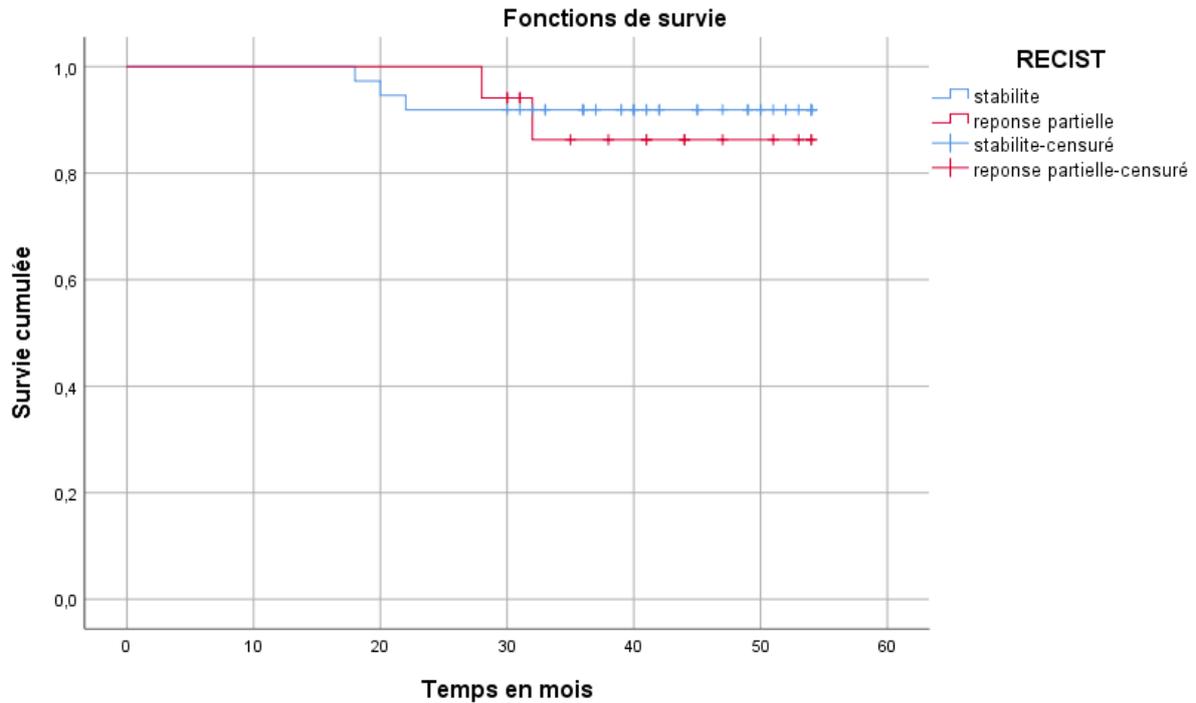


Figure n°58. Courbe de survie globale selon le RECIST dans le bras chimiothérapie néo adjuvante

Le test de Log Rank $p=0,67$

Le taux de survie globale n'est pas significativement influencé par la réponse morphologique à la chimiothérapie néo adjuvante.

- **En fonction du stade pariétale et d'envahissement ganglionnaire dans les deux bras:**

Tableau 46 : Résultats statistiques pour le stade pariétal et l'envahissement ganglionnaire entre les deux bras

	Le test de Log Rank P	HR	Signification
Degré d'extension pariétale de la tumeur pT	0,000	4.14 [1.92-8.95]	Oui
Degré d'envahissement ganglionnaire de la tumeur pN	0,001	2.57 [1.40-4.70]	Oui
Nombre de ganglion infiltré N+	0,002	1.46 [1.14-1.87]	Oui

Le taux de survie globale est statistiquement significatif pour le stade pariétal, l'envahissement ganglionnaire et le ganglion infiltré.

• **En fonction du LNR :**

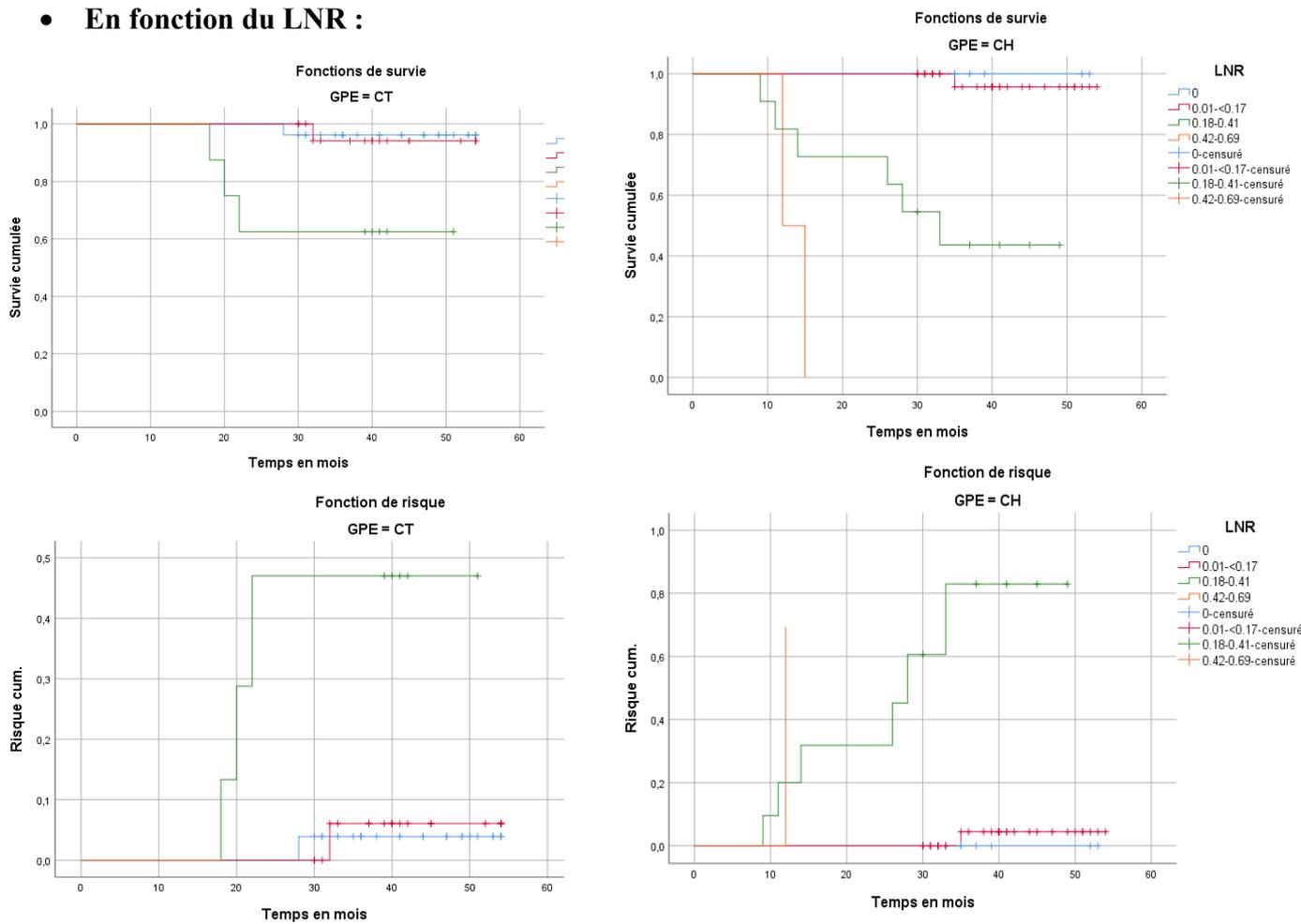


Figure n°59. Courbes de survie globale selon le LNR par bras et courbes de risque cumulé

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=7.88 [3.41-18.21]

Le taux de survie globale est excellent pour les deux bras concernant les groupes 0 et 0,01-<0,17. cependant il chute de 62% pour le bras chimiothérapie néo adjuvante a 44% pour le bras chirurgie première dans le groupe 0,18-0,41. Aucun patient avec un LNR du groupe 0,42-0,69 dans le bras chimiothérapie et un taux de survie globale nul pour ce groupe dans le bras chirurgie première a 15 mois. la différence est statistiquement significative entre les deux bras de l'étude.

- En fonction de l'existence d'embolies vasculaire :

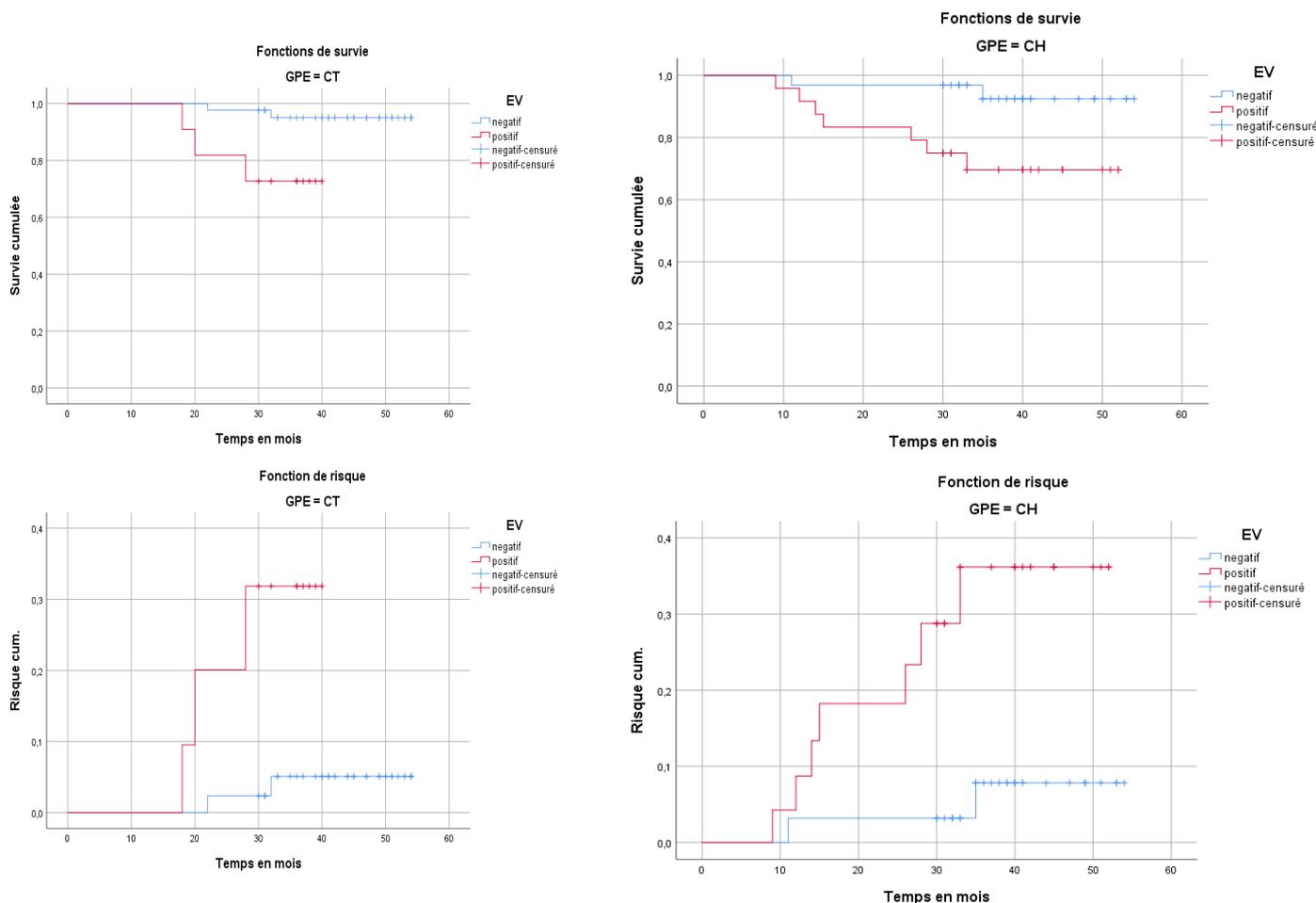


Figure n°60. Courbes de survie globale selon les EV par bras et courbes de risque cumulé

Le test de Log Rank $p=0.001$

HR=6.00 [1.81-19.86]

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, le taux de survie globale chute de 95% lorsqu'il n'y a pas d'embolies vasculaires à 72% lorsqu'ils sont positifs avec une durée moyenne de survie de 53 mois à 35 mois. Dans le bras chirurgie première, le taux de survie globale chute de 92% lorsqu'il n'y a pas d'embolies vasculaires à 69% lorsqu'ils sont positifs et la durée moyenne de survie de 52 mois à 42 mois avec une différence statistiquement significative.

- En fonction de l'existence d'engainement péri nerveux :

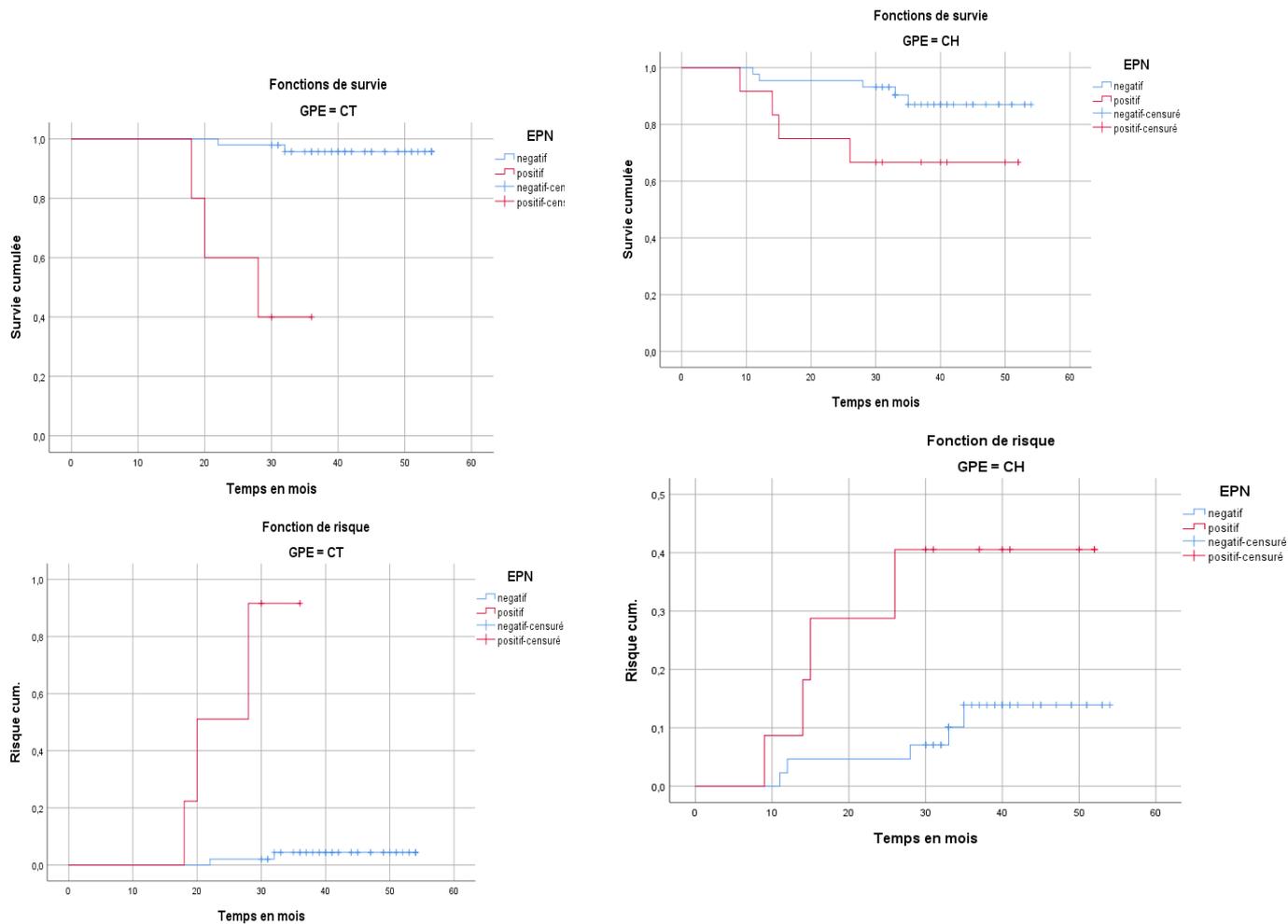


Figure n°61. Courbes de survie globale selon l'EPN par bras et courbes de risque cumulé

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=6.84 [2.26-20.69]

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, le taux de survie globale chute de 96% lorsqu'il n'y a pas d'engainement péri nerveux à 40% lorsqu'ils sont positifs avec une durée moyenne de survie de 53 mois à 28 mois. Dans le bras chirurgie première, le taux de survie globale chute de 87% lorsqu'il n'y a pas d'embolies vasculaires à 68% lorsqu'ils sont positifs et la durée moyenne de survie de 50 mois à 40 mois avec une différence statistique fortement significative.

- **En fonction de la survenue de récurrence par bras :**

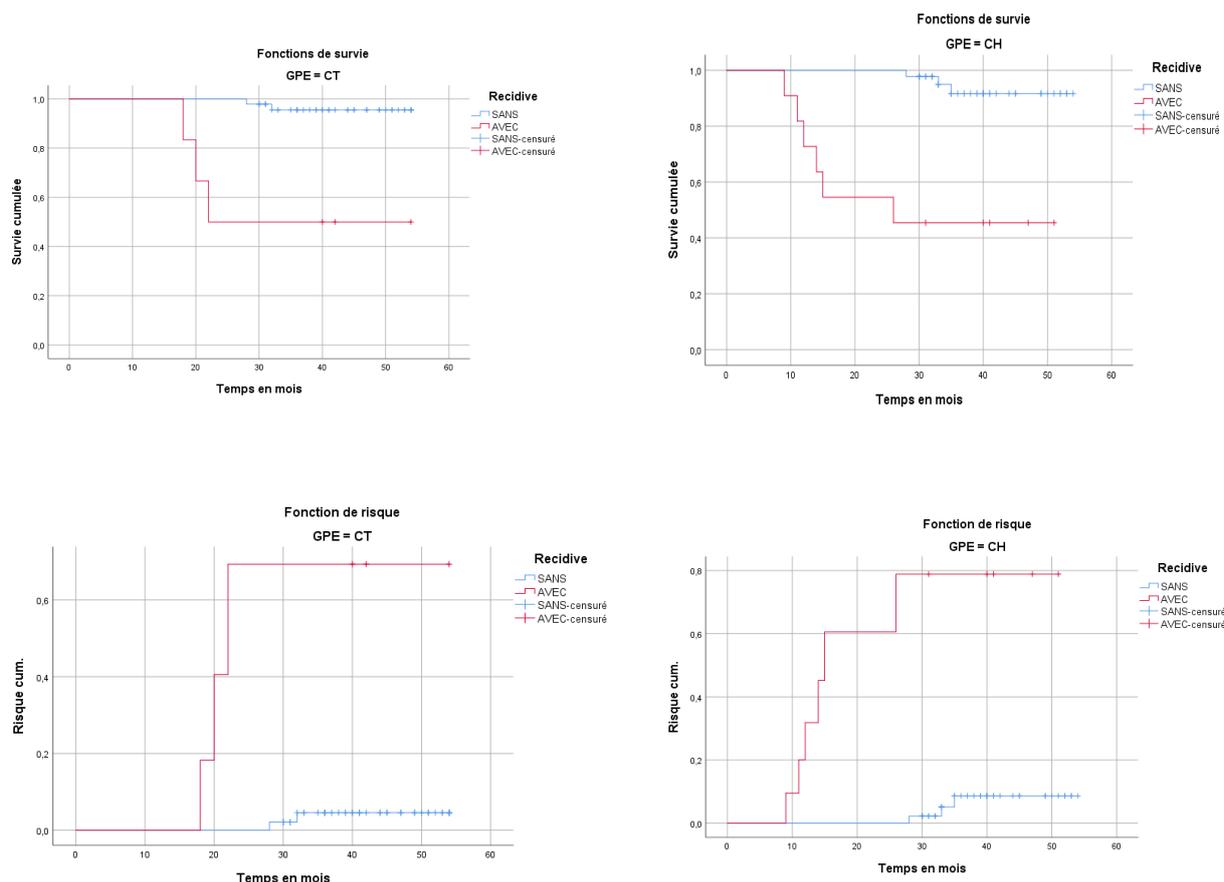


Figure n°62. Courbes de survie globale selon les récurrences par bras et courbes de risque cumulé

Le test de Log Rank $p=0.000$

HR=14.27 [4.70-43.40]

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, le taux de survie globale chute de 95% lorsqu'il n'y a pas de récurrence à 50% lorsqu'il y a une récurrence avec une durée moyenne de survie de 53 mois à 37 mois. Dans le bras chirurgie première, le taux de survie globale chute de 91% lorsqu'il n'y a pas de récurrence à 45% lorsqu'il y a une récurrence et la durée moyenne de survie de 52 mois à 31 mois avec une différence statistique fortement significative.

11.3. Survie sans récidive de la série :

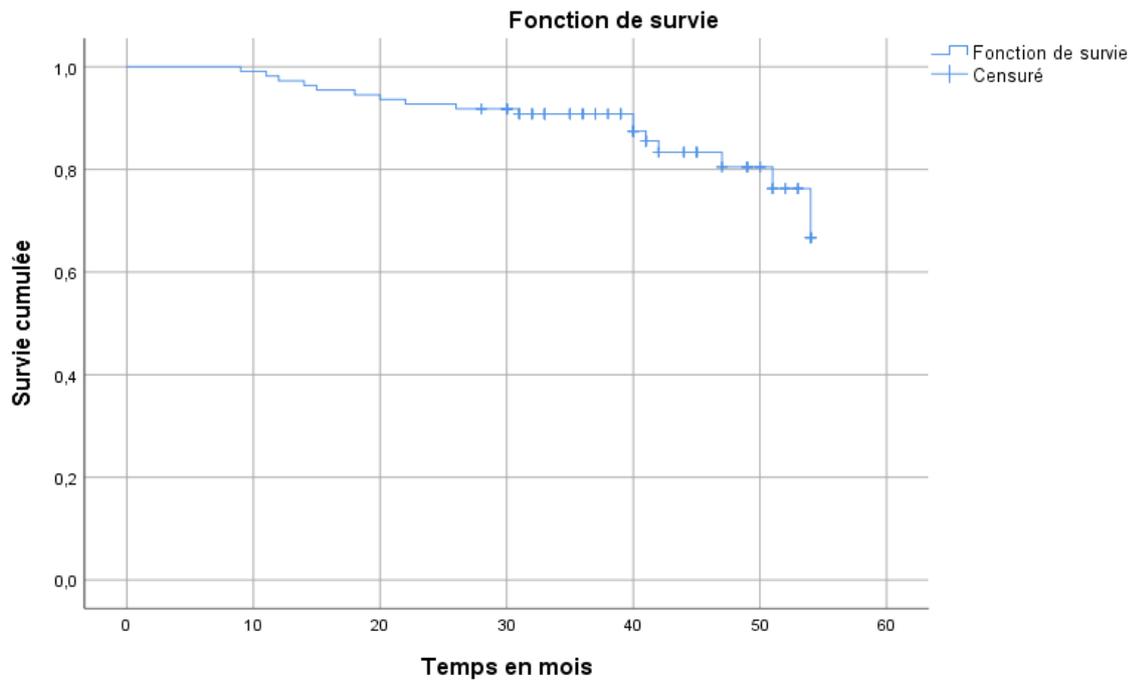


Figure n°63. Courbe de survie sans récidive de la série

Le taux de survie sans récidive de toute la série à 54mois est de 67 %. La durée moyenne de survie sans récidive dans la série était de 49 mois

11.4. Survie sans récidive par bras de l'étude:

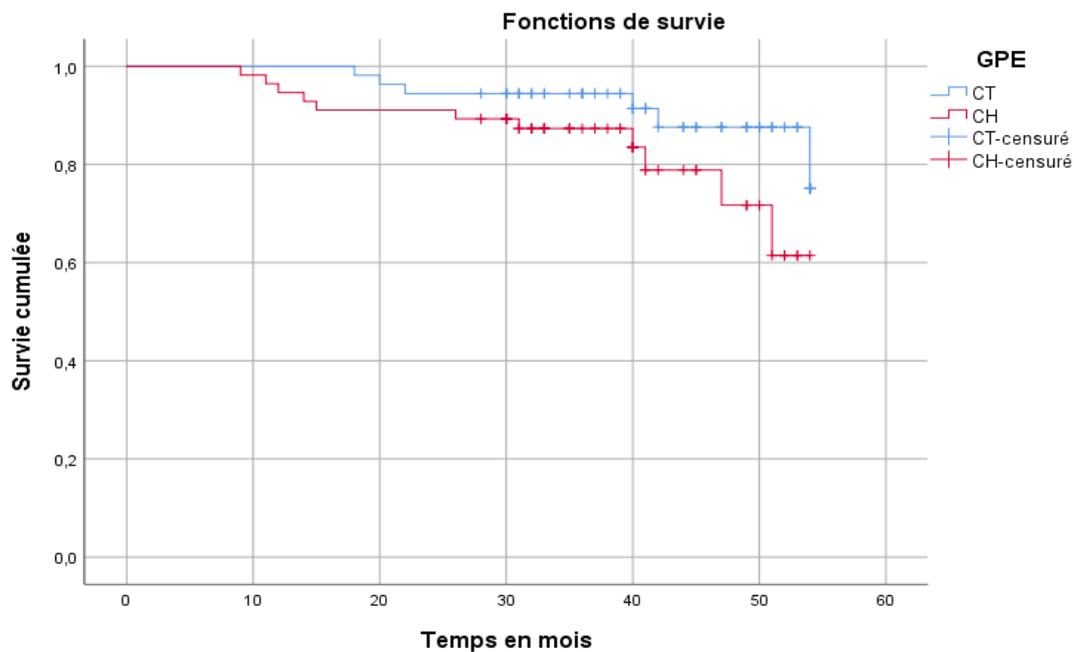


Figure n°64. Courbe de survie sans récidive par bras

Le test de Log Rank $p=0.078$

HR=2.43 [0.88-6.76]

Tableau 47 : Récapitulatif de la survie sans récurrence par bras de l'étude

	12 MOIS	18 MOIS	24 MOIS	36 MOIS	48 MOIS	54 MOIS
CT	100%	98.1%	94.4%	91.4%	87.6%	75.1%
CH	94.6%	91.1%	89.3%	87.3%	71.7%	61.5%

Le taux de survie sans récurrence à 54mois est de 75% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 61% dans le bras chirurgie première. La durée moyenne de survie sans récurrence pour les patients ayant eu une chimiothérapie néo adjuvante est de 51 mois contre 47 mois pour les patients du bras chirurgie première, cependant il n'existe aucune différence statistiquement significative (p=0.07).

- **Etude de la survie sans récurrence selon le critère RECIST**

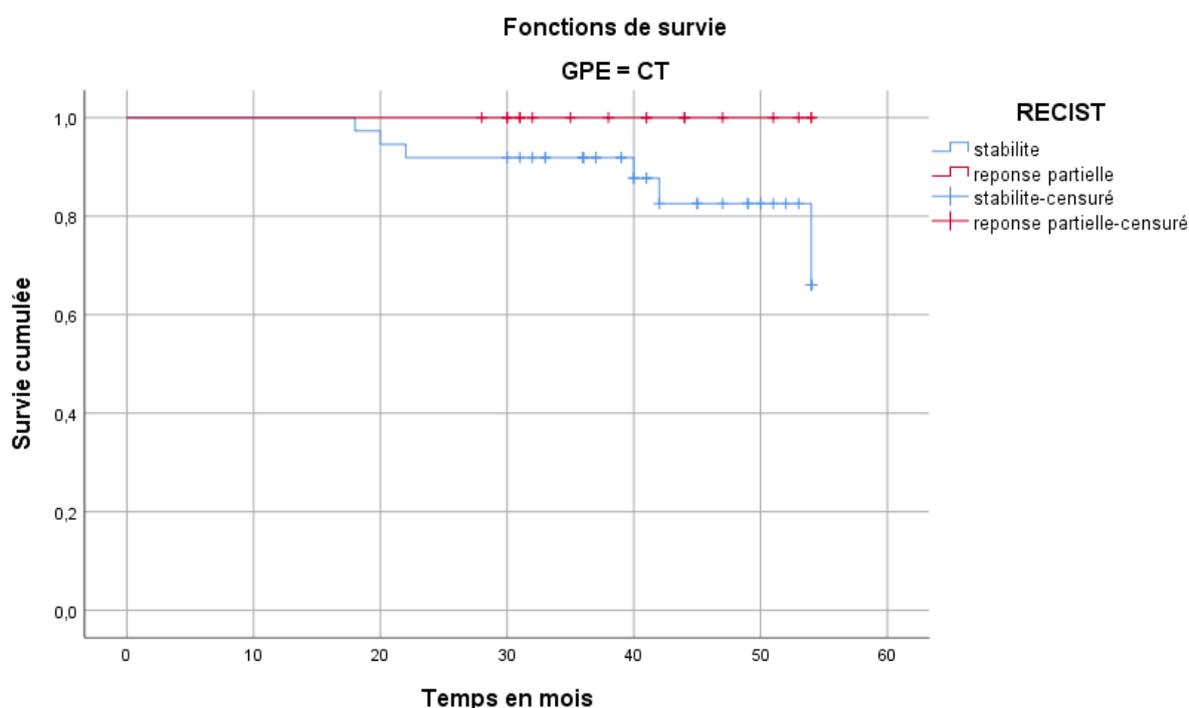


Figure n°65. Courbe de survie sans récurrence selon le critère RECIST

On observe clairement que l'obtention d'une réponse partielle radiographique après chimiothérapie « down sizing » influence sur le taux de survie sans récurrence.

- **Étude de la survie sans récurrence selon le LNR**

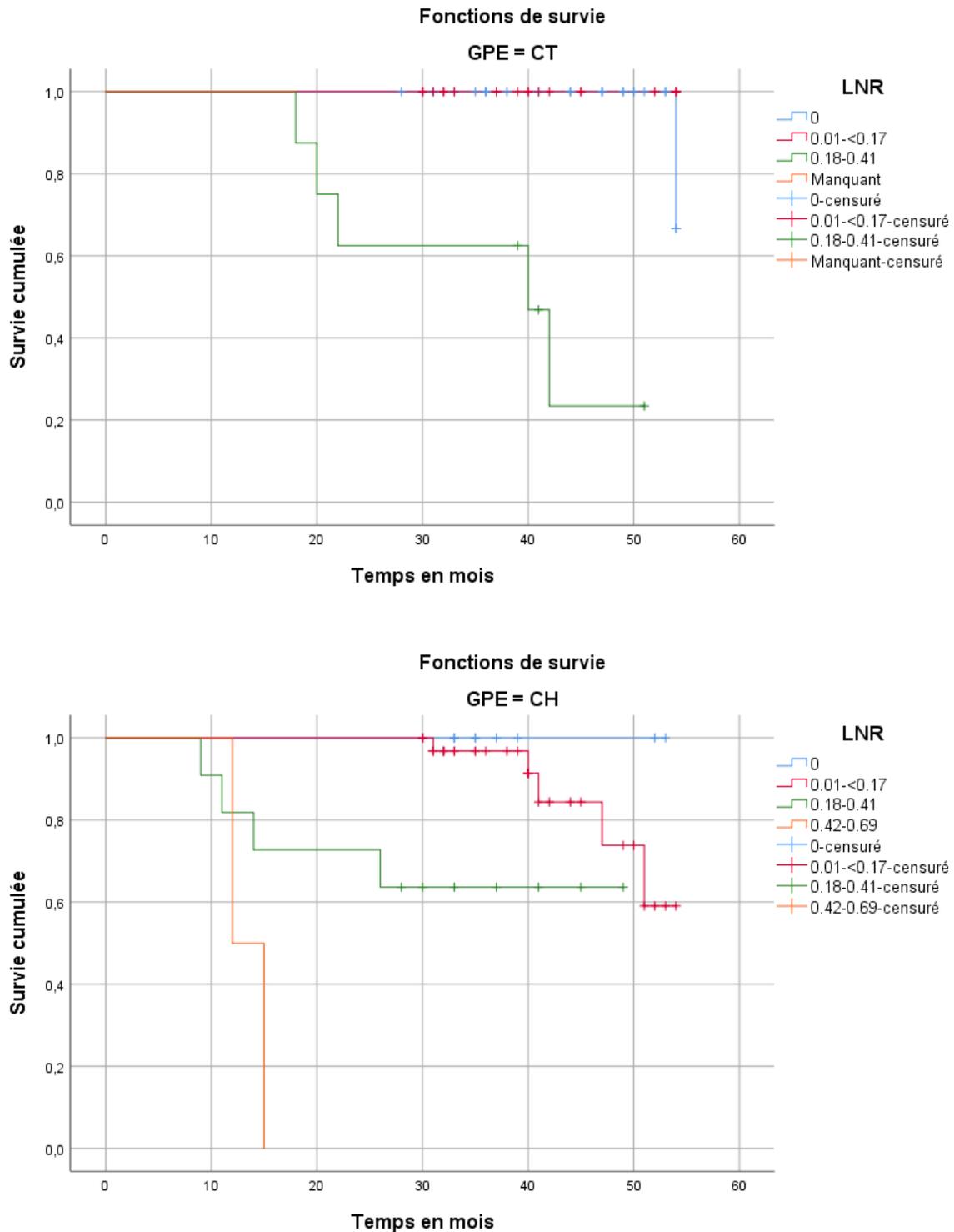


Figure n°66. Courbe de survie sans récurrence selon le LNR

Dans le bras chimiothérapie, il n'y a aucun cas de récurrence dans le groupe 0.42-0.69. Dans le bras chirurgie première, le groupe 0.42-0.69 récidive à partir de 12 mois.

DISCUSSION

VI. DISCUSSION

Paramètres préopératoires (tableau page 80) :

Les deux bras de l'étude sont homogènes et comparables pour tous les paramètres préopératoire, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le sexe, l'âge, le score ASA, OMS, le BMI, l'anémie, le taux d'albumine, les marqueurs tumoraux ACE, la localisation de la tumeur et son degré de différenciation ainsi que la classification cTNM et la taille tumorale.

➤ **Sexe**

Dans notre étude, nous avons inclus 58 hommes et 52 femmes avec une légère prédominance masculine et un sex-ratio H/F à 1,11. Dans la série Amoura [105], le sex-ratio H/F à 1,15. Selon la dernière version de la base de données GLOBOCAN (2020) qui donne des estimations de l'incidence, de la mortalité et de la prévalence de 36 types de cancer et pour tous les cancers combinés dans 185 pays du monde, les hommes ont environ 1,5 fois plus de risques de développer un CCR que les femmes [29].

➤ **Age**

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 56,17 ans et 33,7% de nos patients étaient âgés de moins de 50 ans. Dans la série algérienne Amoura [94], l'âge moyen des patients était de 59,11 ans avec 22% de patients de moins de 50 ans. Dans la littérature, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic varie de 56 ans à 69 ans selon les séries [23]. Aux États-Unis, le taux d'incidence chez les moins de 50 ans a largement augmenté ses dernières décennies et cela peut être le reflet d'un mode de vie plus sédentaire. Il a été recommandé d'abaisser l'âge de dépistage à 45 ans afin de détecter plus précocement les cas chez les adultes jeunes [95].

Nos résultats se rapprochent de ceux des pays développés avec un âge de diagnostic de plus en plus précoce. Cela semble être le fait de changements environnementaux, tels qu'un mode de vie plus sédentaire, une plus grande obésité, une plus forte consommation d'aliments transformés et de viande, et une plus grande longévité globale [96].

➤ **BMI**

Le BMI moyen des patients était de 23,39 avec des extrêmes allant de 18,4 à 29,8 et un $p=0,8$. Sachant que nous avons pris comme critère d'inclusion un BMI entre 18 -30. La surcharge pondérale mesurée avant le diagnostic réduit la probabilité de survie du CCR [97-98].

➤ **Bilan biologique**

Tous nos patients ont fait un bilan biologique complet. Une anémie avec un taux d'hémoglobine bas a été retrouvée chez 22,7% des patients ce qui se rapproche des taux retrouvés dans différentes séries [99-101].

Une hypo albuminémie a été relevée dans 24,5% des cas.

Le dosage de l'ACE a été réalisé chez 100 % des patients. Il était élevé dans 22,7% des cas. Sachant qu'un taux d'ACE n'est pas utile au diagnostic positif mais constitue un élément de la surveillance post-thérapeutique, sa réapparition ou son augmentation signe la récurrence ou la présence de métastases [85]. Par ailleurs, une étude rétrospective américaine qui a inclus un total de 1027 patients atteints d'un cancer colique résectable de stade I à III et dont l'objectif était d'analyser la relation entre un taux d'ACE préopératoire élevé et le risque de récurrence avait conclu qu'un ACE préopératoire élevé qui se normalise après la résection n'est pas un indicateur de mauvais pronostic [102]. En cas d'élévation préopératoire de l'ACE, sa concentration sanguine se normalise quatre à six semaines après la chirurgie à visée curative. En cas d'élévation persistante au-delà de ce délai, il faut craindre une maladie métastatique synchrone non détectée lors du bilan d'extension initiale. Il faut bien sûr éliminer les causes de faux positif tel qu'un tabagisme persistant. La sensibilité de l'ACE chez les patients avec une concentration préopératoire normale est deux fois inférieure à celle observée chez les patients avec une concentration préopératoire élevée (33 % versus 77 %) [103]. Environ 30 à 40 % des récurrences de cancer du côlon n'entraînent pas d'élévation de l'ACE, quelle que soit sa concentration sanguine initiale, normale ou élevée en préopératoire. Par ailleurs, 44 % des patients avec un ACE préopératoire normal peuvent avoir une augmentation de l'ACE en cas de récurrence. Un cancer du côlon avec un ACE normal en préopératoire peut donc être surveillé par des dosages d'ACE au même titre que ceux avec un ACE préopératoire élevé. Le dosage sérique du CA 19-9 n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à celui de l'ACE.

L'envahissement ganglionnaire a été évalué par le scanner, qui reste l'examen de référence, même si sa performance et surtout sa spécificité (64%) restent faibles compte tenu des critères de discrimination qui sont : la taille, le nombre, l'aspect morphologique, la forme ronde ou arrondie, excentration ou disparition du hile graisseux, la présence d'une nécrose centrale et/ou d'un rehaussement marqué, une vascularisation périphérique anarchique. Mais parfois, il peut exister une micro-métastase au sein d'un ganglion de taille et d'aspect normal, et une adénopathie de taille supérieure à 10 mm peut être inflammatoire ou réactionnelle [104].

➤ **Classification c TNM**

Tableau 48 : Récapitulatif et comparatif des stades pré thérapeutiques de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

	cT2	cT3	cT4	cN0	cN+
Foxtrot, UK, n=1053 [105]	0 (0)	790 (75)	263 (25)	263 (25)	790 (75)
Vejle, Danemark, n=71 [22]	0 (0)	60 (85)	11 (15)	1 (1.4)	70 (98.6)
ICT-XEL, Spain, n=65 [24]	5 (7.7)	48 (73.8)	12 (18.5)	15 (23.1)	50 (76.9)
NCDB USA, n=27575 [106] (rétrospective avec 921 s/ CNA)	0 (0)	20478 (74)	6607 (24)	11556 (42)	14725 (53)
Shanghai, China, n=47 [107]	0 (0)	12 (26)	35 (74)	16 (34)	31 (66)
Song, China, n=23 [108]	0 (0)	0 (0)	23 (100)	0 (0)	23 (100)
Amoura, Algérie n=71 [94]	0 (0)	24 (34)	47 (66)	13 (18)	58 (82)
Notre série, n=110	0 (0)	60(54,5)	50(45,4)	17(15,5)	93(84,5)

➤ **Taille de la lésion**

La taille moyenne de la lésion sur le scanner initial était de 42,26 mm, avec une médiane à 41 mm et des extrêmes de 24 à 76 mm. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane de taille était de 44 mm et dans le bras chirurgie première, la médiane de taille était de 38 mm.

➤ **Chimiothérapie néo adjuvante**

Cinquante-quatre patients ont été randomisés dans le bras chimiothérapie néo adjuvante. Ces patients ont bénéficié de quatre cycles de chimiothérapie. Le nombre total de cycles prévus pour l'ensemble des patients était de 216 cycles. Le nombre de cycles effectués par l'ensemble des patients est de 211 cycles soit 97.68% des cycles de chimiothérapie néo adjuvante prévus. Un patient a fait trois cycles de chimiothérapie préopératoire, Deux patients ont fait uniquement deux cycles et 51 patients (94.44%) ont terminé les 4 cycles prévus par le protocole.

Tableau 49 : Comparatif de l'observance de la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

	Observance de la chimiothérapie néo adjuvante	
	Patients commençant la CT: n(%)	Patients terminant la totalité de la CT : n(%)
Foxtrot (2012), UK, n=99 [105]	95 (96)	85 (89)
Vejle (2015), Danemark, n=77 [22]	73 (95)	64 (83)
Shanghai (2016), China, n=47 [107]	47 (100)	42 (89.3)
Beijing (2016), China, n=23 [108]	23 (100)	12 (52.2)
ICT-XEL (2017), Spain, n=65 [24]	65 (100)	61 (93,8)
PRODIGE 22 (2020), France, n=52 [26]	52 (100)	50 (96)
Amoura(2020), Algérie ,n=35 [94]	35 (100)	32 (91)
Notre série, n=54	54(100)	51(94,4)

✓ Les taux d'observance de la chimiothérapie néo adjuvante relevés de la littérature varient de 52% à 96%. Dans notre série, il était de 94.4% (51 sur 54 ont terminé les 4 cycles prévus).

Tableau 50 : Comparatif de la toxicité de la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

	Toxicité de la chimiothérapie néo adjuvante	
	Toxicité globale (%)	Patients nécessitant l'arrêt de la CT (%)
Foxtrot, UK, n=1053 [105]	20	9,5
Vejle (2015), Danemark, n=77 [22]	21,12	12,3
PRODIGE 22 (2020), France, n=52 [26]	38	4
Amoura(2020), Algérie ,n=35 [94]	39	5,7
Notre série, n=54	21,8	3,7

- ✓ La toxicité globale dans notre série est de 21,80%.
- ✓ La toxicité en fonction des grades : Un patient a arrêté au 2^{ème} cycle de chimiothérapie pour toxicité digestive grade III et un autre patient a arrêté à la 3^{ème} cure pour toxicité neurologique de grade III soit 3,7% des patients qui ont dû arrêter la chimiothérapie néo adjuvante.
- ✓ Dans la littérature, l'étude Amoura [94], rapporte un taux de toxicité globale de 39%. l'arrêt a concerné 5,71% des patients. Dans l'essai Foxtrot Britannique [105], la toxicité de grade 3 ou 4 de la chimiothérapie néo adjuvante était de 20% avec 9,6% de toxicité hématologique, 4% de toxicité digestive, 2,5% de toxicité cutanée, 1,8% de douleurs et 2,1% d'asthénie et elle a été arrêtée 9,5% des patients, pour ce qui est de l'étude Danoise [22] qui avait relevé 21,12% de toxicité de grade 3 ou 4 avec notamment 8,45% de toxicité digestive et 12,67% de toxicité cutanée, la chimiothérapie néo adjuvante a été arrêtée dans 12,3% des cas. Cette majoration de la toxicité \geq grade 3 dans ces 2 études peut être expliquée par l'ajout du panitumumab aux patients porteurs d'une tumeur KRAS de type sauvage avec comme conséquence une augmentation de la toxicité cutanée.
- ✓ Nous avons relevé une seule complication (1,85%) de la tumeur colique sous chimiothérapie néo adjuvante après la deuxième cure opérée en urgence. Ces résultats sont dû au fait que la tumeur primitive était non compliqué (les tumeurs coliques compliquées étant non incluse) et de l'utilisation d'un protocole de chimiothérapie efficace avec une durée limitée de la chimiothérapie néo adjuvante.

Plusieurs études ont évalué le risque de complications locales liées à la tumeur primitive laissée en place sous chimiothérapie pour des maladies en situation métastatiques. Sur 625 patients traités par chimiothérapie première, ce risque varie de 8.5% à 30% et est essentiellement représenté par le risque occlusif (6-29%). Ces résultats sont issus de séries anciennes, de patients en situation palliative avec des protocoles de chimiothérapie hétérogènes [89-91], [95-100].

Notre étude montre que la chimiothérapie néo adjuvante est faisable et bien tolérée.

➤ Réponse radiologique (selon les critères RECIST)

Les critères RECIST ont défini une méthode simple d'évaluation unidimensionnelle en 1999 [109]. Ces critères ont été réévalués en 2009, sous l'appellation RECIST 1.1 [90]. Ces critères sont aujourd'hui utilisés dans l'immense majorité des essais thérapeutiques.

L'évaluation par l'imagerie de la réponse thérapeutique en oncologie est essentielle pour optimiser la prise en charge. La TDM est aujourd'hui l'examen de base de la surveillance en oncologie. En effet, elle est largement disponible, d'un coût raisonnable, peu invasive, elle est reproductible et donc le plus facile à standardiser des examens d'imagerie disponibles aujourd'hui [91].

Les patients du bras chimiothérapie néo adjuvante ont été revus deux semaines après la dernière cure de chimiothérapie avec un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté selon le protocole sus décrit. Aucune réponse complète n'a été retrouvée sur le scanner de réévaluation, de même qu'aucune progression n'a été signalée. En revanche une réponse partielle a été rapportée dans 32% des cas et une stabilité lésionnelle retrouvée dans 68% des cas. L'étude Amoura [94] a retrouvé une réponse partielle chez 38,24% patients et une stabilité tumorale dans 61,76% des cas, sans aucune réponse morphologique complète. L'étude Foxtrot a retrouvée 29% de réponses partielles et 2% de réponses complètes. L'étude Espagnole de J. Arredondo et al a par contre, a rapportée 65% de réponses partielles et 4,6% de réponses complètes [24-25].

Tableau 51 : Comparatif de la réponse radiologique a la chimiothérapie néo adjuvante de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

La réponse radiologique (selon les critères RECIST)			
	Réponse complète(%)	Réponse partielle(%)	Stabilité(%)
Foxtrot, UK, n=1053 [105]	2	29	69
ICT-XEL, Spain, n=65 [24]	4,6	65	30,4
Amoura(2020), Algérie, n=35 [94]	0	38,24	61,76
Notre série, n=54	0	32	68

Paramètres opératoires

Les deux bras sont homogènes et comparables pour tous les paramètres opératoires, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes sauf pour le paramètre « gestes opératoires associés »

Il a été observé que la chimiothérapie néo adjuvante ne retarde ni compromet la chirurgie prévue, qui est pratiquée chez tous les patients de l'étude. Dans l'essai Prodiges 22 Français et l'étude Danoise, seuls 92% des patients du bras néo adjuvant ont bénéficié d'une chirurgie curative. Les causes du non aboutissement à une chirurgie curative étaient la progression de la maladie, le refus du patient et la découverte peropératoire d'une tumeur non résécable. Les deux études ; Britannique Foxtrot et Espagnole de J. Arredondo et al. ; 100% des patients du bras néo adjuvant ont été réséqués [22-25].

Une hémicolectomie droite a été réalisée chez 29,6% des patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 37,5% des patients du bras chirurgie première. Une colectomie segmentaire basse gauche a été effectuée chez 40,7% des patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 39,3% des patients du bras chirurgie première. Les résections ont été réalisées avec CME (Complète Mesocolic Excision). Toutes nos anastomoses ont été faites manuellement par le même chirurgien. Aucune différence statistique concernant le geste pratiqué n'a été décelée entre les deux groupes ($P=0,90$). Lors de la résection colique et pour des besoins carcinologique il a été pratiqué des gestes opératoires associés en monobloc qui ont été nécessaire chez 4 patients (7,4%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante et chez 13 patients (23,2%) dans le bras chirurgie première avec une différence statistiquement significative ($P=0,033$). Ces gestes associés concernait la paroi antérieure de l'abdomen, une partie du muscle psoas, une pastille vésicale et une annexectomie pour les 4 patients du bras chimiothérapie néo adjuvante et concernait une anse grélique, la paroi antérieure de l'abdomen chez 4 patients, une partie du muscle psoas chez 2 patients, une pastille vésicale deux fois, une annexectomie trois fois et une double résection grélique et annexectomie une seule fois pour les 13 patients (23,2%) du le bras chirurgie première.

Le principe de la résection «en monobloc» dans les cancers du côlon T4b, avec des adhérences aux organes adjacents est bien démontré. Plusieurs études ont conclu à l'intérêt d'une résection monobloc sur l'augmentation du taux de résections R0 et sur la survie globale de ces patients [75-79].

Tableau 52 : Comparatif de la survie en fonction de la résection R0

	pT4b(%)	R0(%)	SG à 3 ans(%)	SG à 5 ans(%)
Lehnert 2002 [75]	50	59		51
Nakafusa 2004 [76]	53	-		77
Gezen 2012 [77]	34	91		69
Kim 2012 [78]	42,5	68,5		60,5
Eveno 2014 [79]	64,5	89		77
Foxtrot 2020[105]	20	98		-
Amoura 2020 [94]	7,2	100	95,16	-
Notre série, n=54	10,9	100		87

➤ **Transfusion sanguine per opératoire**

Plus de la moitié (54,5%) des patients ont bénéficié d'une transfusion peropératoire avec une moyenne de deux concentrés globulaires iso groupe iso rhésus par transfusion. La décision de transfusion est prise en concertation entre le médecin réanimateur et le chirurgien opératoire en prenant en considération plusieurs paramètres liés à l'état physiologique du patient (âge, score ASA), aux difficultés opératoires et à des paramètres hémodynamiques et biologiques. Cette transfusion a été menée de manière équivalente dans les deux bras de l'étude (P=0,33).

Paramètres post opératoire

➤ **Durée de séjour**

La durée médiane du séjour post opératoire était de 5 jours aussi bien dans le bras chimiothérapie néo adjuvante que dans le bras chirurgie première, avec des extrêmes allant de 5 à 15 jours. Ceci est dû au fait que nous avons appliqué dans le service les principes de la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) colique autant que faire ce peu. La récupération améliorée après chirurgie (RAAC) ou ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) est un ensemble de mesures prises avant, pendant et après l'acte chirurgical, qui permettent de contrecarrer ou de limiter les effets délétères de la chirurgie. Les principaux moyens utilisés pour nos patients ont été : l'absence de préparation colique, l'immunonutrition préopératoire, le jeûne pré opératoire, une antibioprofylaxie et une thromboprofylaxie systématique, la SNG qui a été évitée, une analgésie multimodale efficace avec épargne morphinique (avec une analgésie péridurale), l'optimisation du remplissage IV tout au long de la procédure chirurgicale, la quasi-totalité des patients ont eu un sondage urinaire de courte durée, aucun

drainage péritonéal, la réalimentation orale précoce de même que la déambulation des patients. Une méta-analyse [110], comparant des prises en charge dans le cadre d'un protocole de réhabilitation améliorée avec des prises en charge traditionnelles chez des malades opérés pour pathologies colorectales et incluant pas moins de 13 essais randomisés, dans lesquels un minimum de 50 % des recommandations du protocole furent appliquées, sur un nombre total de 1910 patients analysés pour leurs durées de séjours, montre avec un bon niveau de preuves, que la réhabilitation améliorée dans la chirurgie colorectale, réduit de façon significative la durée moyenne de séjour (DMS) post opératoire de 2,4 jours, IC95%, [-3,06;-1,83] jours ($p < 0,00001$). Une autre méta-analyse [111], évaluant 2595 patients pris en charge dans un programme RAAC contre 2646 patients pris en charge dans un programme standard, retrouve une réduction significative de la DMS de -2,25 jours, [-2,93, -1,58] ; $p < 0,001$.

➤ **Mortalité et la morbidité post opératoires**

Aucun décès n'a été enregistré dans les deux bras de l'étude. Pour la morbidité il a été utilisé la classification de Clavien et Dindo (annexe3).

Une vue globale de la morbidité retrouve 18,51% de complications dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 23,21% complications dans le bras chirurgie première ce qui représente aucune différence statistiquement significative dans les deux bras avec un $p=0,73$. Cependant si on axe sur les complications grade III que sont les fistules / abcès intra abdominaux on retrouve 3,70% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante contre 8,92% dans le bras chirurgie première, ce qui est une différence non négligeable mais statistiquement non significative. La chimiothérapie néo adjuvante n'a pas entraîné une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire dans notre étude par rapport au groupe témoin. Plusieurs études scientifiques ont montré l'absence d'impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur les taux de complications postopératoires [112-114]. Pour Amoura[94], il y ait eu une plus grande proportion d'infections des plaies dans le bras chimiothérapie néo adjuvante cependant, les proportions de patients présentant des complications majeures de grade III et IV de Clavien et Dindo, étaient sensiblement les mêmes pour les deux groupes ($p= 0,99$). Les résultats complets de l'essai FOxTROT ont conclu que la chimiothérapie néo adjuvante était sûre, bien tolérée et sans augmentation des complications chirurgicales avec moins de complications postopératoires dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante (lâchage anastomotique 4,7 versus 7,4 % [$p = 0,07$]).

Par rapport au groupe du traitement néo adjuvant, plus de patients du groupe témoin ont dû subir une autre opération (7,1 % contre 4,3 % ; $p=0,05$) [105].

Silva en 2021[115] a analysé rétrospectivement sur 4 années 90 055 patients dont 7,8 % sous chimiothérapie néo adjuvante et retrouve que celle-ci était indépendamment associée à un risque plus élevé de fuite anastomotique (OR 1,35 [1,05–1,97], $p = 0,03$) et de réadmission à 30 jours (OR 1,54 [1,24–2,05], $p < 0,01$) par rapport à la chirurgie première. En revanche, aucune association n'a été trouvée entre la chimiothérapie néo adjuvante et les complications à 30 jours et la mortalité à 30 jours. Cependant, les deux bras de l'étude étaient pas homogène avec des patients du groupe chimiothérapie néo adjuvante qui étaient plus jeunes (60 ± 12 ans contre 68 ± 13 ans, $p < 0,01$) et de sexe masculin (62 % contre 50 %, $p < 0,01$) que les patients du groupe chirurgie première.

Par ailleurs, concernant le protocole de réhabilitation post opératoire pratiqué dans l'étude, une méta-analyse [116], incluant 16 études randomisées et contrôlées, conclue que la RAAC était associée à une réduction de la morbidité globale $RR=0,60$ [0,46-0,76] $p < 0.0001$. Grant dans un essai [117] avait su démontrer de façon significative cet avantage, après avoir constaté une réduction des infections respiratoires de 62 % ; $p < 0.0001$, une réduction de 58 % des infections urinaires, $p=0,004$, ainsi qu'une réduction de 25 % des infections des sites opératoires, $p=0,04$.

Paramètres anatomopathologiques

➤ Taille tumorale

La taille moyenne de la lésion à l'examen macroscopique de la pièce opératoire était de 37,7mm, avec une médiane à 36 mm et des extrêmes de 26 à 55 mm dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, alors qu'elle était de 41,68mm, avec une médiane à 40 mm et des extrêmes de 21 à 71 mm dans le bras chirurgie première. Cette différence est statistiquement significative avec un $P=0,051$. Le même résultat a été rapporté dans l'étude Amoura [94] qui retrouvait une différence significative en matière de taille tumorale entre les deux bras avec un $p= 0,001$ mais également dans l'essai Foxtrot avec une taille tumorale moyenne de 49,6 mm dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 62,2 mm dans le bras chirurgie première ($p=0,05$) [25]. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature pour conclure que la chimiothérapie néo adjuvante entraîne un downsizing tumoral.

➤ **Nombre de ganglions**

Le nombre de ganglions moyen retrouvés dans le curage était de 21,2, avec une médiane à 20 et des extrêmes de 10 à 48. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane était de 19,5 avec des extrêmes de 10 à 32 et dans le bras chirurgie première, la médiane était de 21,5 avec des extrêmes de 12 à 48. Aucune différence statistique n'a été retrouvée avec $P=0,07$. Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés dans la littérature, où il est clairement admis que le traitement néo adjuvant quel que soit sa nature diminue de manière significative le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés sur pièce opératoire [118-119].

➤ **Nombre de ganglions envahis**

Le nombre de ganglions envahis moyen retrouvés dans le curage était de 2,35, avec une médiane à 2 et des extrêmes de 0 à 8. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la médiane était de 1 avec des extrêmes de 0 à 6 et dans le bras chirurgie première, la médiane était de 3 avec des extrêmes de 0 à 8. Il existe une différence statistique hautement significative $< 1\%$. Amoura [94] a trouvé qu'il y avait plus de ganglions métastatiques dans le bras chirurgie première que dans le bras chimiothérapie néo adjuvante : 2,29 versus 1,40 avec un $p=0,038$. Pour prodige 22 [26], le nombre de ganglions envahis étaient de $1,65 \pm 2,9$ dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus $2,5 \pm 3,9$ dans le bras chirurgie première avec un $p=0,21$.

➤ **p TNM**

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, il y avait 11,1% de tumeur pT2 et aucune dans le bras chirurgie première. Le taux de stades pT4b était de 7,4 % dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 14,3% dans le bras chirurgie première. Ces différences sont statistiquement significatives avec un $P=0,05$. Les stades pN0 représentaient 48,1% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 17,9% dans le bras chirurgie première et les tumeurs classées pN2 étaient de 11,1% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante sans tumeurs classées pN2b versus 48,2% dans le bras chirurgie première dont 10,7% de tumeurs classées pN2b. Il existe une différence statistique hautement significative $< 1\%$.

Amoura [94], a constaté qu'alors qu'en préthérapeutique les patients étaient homogènes selon les stades cT et cN dans les deux bras, il y avait plus de patients classés pT2 (14,28% vs 0%, $p=0,022$) et moins de patients classés pT3 (22,86% vs 32,35%, $p=0,377$) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante que dans le bras chirurgie première.

Il a également relevé plus de stade pN0 (42,86% vs 23,53%, p= 0,089) et moins de stades pN2 (5,71% vs 20,59%, p= 0,066) dans le groupe du traitement néo adjuvant par rapport au groupe contrôle.

En comparant nos résultats cTNM et pTNM on constate clairement qu'il existe un glissement des stades ypT et ypN dû à l'effet downstaging tumoral induit par la chimiothérapie néo adjuvante, alors que dans le bras chirurgie il n'y a pas de différence entre les stades cT et cN et les stades pT et pN.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre la profondeur de l'extension pariétale (pT) et le degré d'envahissement ganglionnaire (pN) avec un Coefficient de corrélation R (Rho de Spearman) =0.53 et un P = < 1 pour mille.

Tableau 53 : Résultats anatomopathologique de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

	pT0-1-2 (%)	pT3 (%)	pT4 (%)	pN0 (%)	pN1 (%)	pN2 (%)
Foxtrot, UK, n=1053 [105]	11,7	67,8	20,5	59,4	25,4	15,2
Vejle, Danemark, n=71 [22]	21	65	14	66	21	13
ICT-XEL, Spain, n=65 [24]	42	52	6	74	12	14
Shanghai, China, n=47 [107]	4	32	64	62	21	17
Beijing, China, n=23 [108]	9	43	48	52	27	21
Amoura, Algérie CT n=71 [94]	14	23	63	43	51	6
CH	0	32	68	23	56	21
Notre série, n=110 CT	11	46	42	48	56	11
CH	0	48	52	18	34	48

➤ LNR

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante 48,1 % des patients avaient un ratio ganglionnaire égale a 0 versus 17,9 % seulement dans le bras chirurgie première, pour le ratio (0,18-0,41) 14,8% des patients dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 19,6% dans le bras chirurgie première. la différence est statistiquement significative avec un P=0,003.

Plusieurs études ont démontré, que le ratio ganglionnaire était un facteur prédictif indépendant d'une diminution de la survie globale et sans maladie chez les patients opérés avec résection curative carcinologique pour cancer du côlon. Le ratio ganglionnaire était supérieur au stade pN pour prédire la survie globale et sans maladie [120-124].

Rosenberg et al ont constaté que le LNR était effectivement un facteur pronostique, quel que soit le nombre des Ganglions analysés (12 ou plus contre moins de 12) [125]. Une étude japonaise sur 5463 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III avait considéré des seuils de ratio ganglionnaires de 0,16 et 0,22 pour le cancer du côlon droit et gauche respectivement, comme une valeur cut off déterminante dans le pronostic [126]. Enfin, le LNR n'a pas été inclus dans la 7ème édition de le système de classification TNM, cependant, Un LNR de 10 % semble être le coupure optimale pour faire la distinction entre « bon pronostic » et « mauvais pronostic » des patients atteints du cancer du côlon stade III [127].

➤ **Emboles vasculaires et engainements péri nerveux**

Les emboles vasculaires ont été retrouvés chez 11 patients (20,4%) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 24 patients (42,9%) dans le bras chirurgie première. Cette différence est statistiquement significative avec $P=0,011$.

Les engainements péri nerveux ont été retrouvés chez 9,3% des patients dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 21,4% des patients dans le bras chirurgie première. Cette différence est cependant statistiquement non significative avec $P=0,078$.

De ce fait, nous avons moins d'emboles vasculaires et moins d'engainements péri nerveux dans le bras chimiothérapie néo adjuvante que dans le bras chirurgie première ce qui rend compte de la bonne réponse à la chimiothérapie néo adjuvante et d'un bon control local de la maladie.

L'invasion vasculaire extramurale et l'engainement péri nerveux dans le cancer colorectal sont signalés comme des facteurs de mauvais pronostic indépendants du stade dans plusieurs publications [126].

Dans l'essai Prodigé 22 [26], il y avait une différence statistique entre les deux bras de l'étude concernant les emboles vasculaires et les engainements péri nerveux avec 19 versus 49 et $p=0,001$.

➤ TRG

Dans soixante-cinq pourcent (64,8%) des cas il n'y a pas eu de régression tumorale histologique décelable. Une réponse partielle a été retrouvée, dans 31,5% des cas et une réponse modérée a été retrouvée dans 3,7% des cas. Dans l'étude Foxtrot, Il y avait 33,9 % de non réponse histologique avec 3,9% de réponses histologiques complètes, 4,1% de réponses marquées, 12,3% de réponses modérées, 43,9% de réponses faibles.

Tableau 54 : Comparatif des résultats du TRG de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature

	Le TRG			
	Régression complète(%)	Régression modérée (%)	Régression minime (%)	Pas de régression(%)
Foxtrot, UK, n=1053 [105]	3,9	16,4	43,9	33,9
PRODIGE 22, France, n=104 [26]	8	36	48	
Notre série, n=54	0	3,7	31,5	64,8

➤ Résection R0

La résection chirurgicale était classée R0 chez tous nos patients (100%).dans l'étude Foxtrot, le taux de résection a été identique entre les 2 bras (98,2 versus 97,7 %).

Toutes les colectomies avec résections associées par nécessité carcinologique ont été classées R0. Plusieurs études ont conclu à l'intérêt d'une résection monobloc sur l'augmentation du taux de résections R0 qui été respectivement 59%, 91%, 68,5% et 89% [75-77-78-79] voir tableau 52.

La chimiothérapie néo adjuvante dans notre série a entraîné un downsizing et un downstaging tumoral avec moins de ganglions métastatiques, d'embolies vasculaires et d'engainements périnerveux par rapport au groupe témoin. Il existe également un glissement des stades ypT et ypN en signe de bonne réponse à ce traitement néo adjuvant.

Chimiothérapie postopératoire

Les patients du bras chirurgie première éligible à une chimiothérapie postopératoire après RCP était au nombre de 48, les huit autres patients était de stade II à faible risque après concertation en RCP. Deux patients du bras chimiothérapie néo adjuvante ont refusé de recevoir la chimiothérapie en postopératoire (les deux patients ayant présenté une toxicité digestive de grade III et une toxicité neurologique de grade III lors de la chimiothérapie préopératoire). Cinquante-deux patients (96,29%) du bras chimiothérapie néo adjuvante et quarante-huit patients (85,71%) du bras chirurgie première ont commencé la chimiothérapie postopératoire. Quarante-neuf patients (94,23%) du bras chimiothérapie néo adjuvante ont terminé les 8 cycles prévus en postopératoire contre seulement quarante-deux patients (87,5%) du bras chirurgie première qui ont terminé les 12 cycles prévus en postopératoire. Pour ce qui est de la tolérance on rapporte la survenue de 74 évènements de toxicité sur les 410 cycles de chimiothérapie dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, ce qui représente un taux de toxicité globale de 18,04 %. Dans le bras chirurgie première, sur les 538 cycles de chimiothérapie effectués, nous avons relevé 203 évènements de toxicité, ce qui donne une toxicité globale de 37,73%. la chimiothérapie est mieux tolérée par les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie néo adjuvante.

Amoura [94], a retrouvé qu'une proportion plus élevée de patients ont commencé une chimiothérapie préopératoire (100% vs 88,23%) avec un taux d'achèvement de la chimiothérapie également plus élevés dans le groupe de traitement préopératoire avec 88,57% vs 73,53 %. Même constat dans l'étude Foxtrot Britannique, avec 96% vs 78% de patients qui ont commencé la chimiothérapie et des taux d'achèvement de 68 % vs 57%. Pour l'étude prodige 22, dans le groupe péri opératoire, 96 % ont reçu les quatre cycles néo adjuvants prévus et tous sauf un ont reçu du FOLFOX en adjuvant pendant huit cycles. Dans le bras contrôle, 73% patients ont reçu du FOLFOX en adjuvant [26].

Paramètres de suivi

➤ Délai de suivi

Le délai médian de suivi dans notre série est de 39 mois ; 36,5 mois dans le bras chirurgie première versus 41 mois dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, avec des extrêmes de 9 à 54 mois. Ce délai était identique dans les deux bras de la série.

➤ **Récidives**

Nous avons observé 17 récidives (15,5%), 11 (19,6%) dans le bras chirurgie première et 6 (11,1 %) dans le bras chimiothérapie néo adjuvante mais sans aucune différence statistiquement significative avec un $p=0,29$.

L'estimation du risque de récurrence par rapport à la présence ou pas de chimiothérapie est de 1,956 avec un intervalle de confiance de 95% [0,668-5,728].

Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude FOxTROT [105], avec un taux de récurrence à 2 ans de 14% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 18% dans le bras chirurgie avec $P=0,11$.

Le délai de survenue de la récurrence a été d'environ 16 mois pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie néo adjuvante et de seulement 11 mois pour les patients opérés d'emblée ce qui est statistiquement significatif avec un $P=0,003$. La chimiothérapie néo adjuvante retarde le délai d'apparition des récurrences ce qui rend compte d'une tendance vers un meilleur contrôle de la maladie.

Les récurrences du cancer du côlon sont principalement métastatiques et surviennent dans environ 80 % des cas durant les trois premières années qui suivent le traitement curatif [128]. Une étude rapporte que 95 % des récurrences surviennent dans les cinq premières années après une chirurgie à visée curative [129]. Elles sont localisées majoritairement au niveau abdominal sous la forme de métastases hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires. Dans environ 15 % des cas, elles sont de localisations extra-abdominales, principalement pulmonaires et, plus rarement, osseuses et cérébrales. Le risque de récurrence locale est plus faible que pour le cancer du rectum, avec un taux cumulé d'environ 12 %, et la récurrence est associée dans 50 % des cas à une récurrence métastatique.

➤ **Survie sans récurrence**

La survie sans récurrence de toute la série est de 67 % à 54 mois. La moyenne du délai de survie sans récurrence dans la série était de 49 mois. La survie sans récurrence à 54 mois est de 75% dans le bras chimiothérapie néo adjuvante versus 61% dans le bras chirurgie première. La survie sans récurrence pour les patients ayant eu une chimiothérapie néo adjuvante est de 51 mois en moyenne contre 47 mois pour les patients du bras chirurgie première.

Dans l'étude Amoura, il n'a été relevé aucune différence significative en matière de survie sans récurrence entre les deux bras de l'étude à 3 ans [94].

Deux études Zhuang 2016[130] et Song 2017[131] ont rapporté une amélioration significative de la survie sans maladie. Elles avaient une proportion relativement élevée de patients pT4.

On observe clairement que l'obtention d'une réponse partielle radiographique après chimiothérapie « down sizing » influe sur la survie sans récurrence avec 100% de survie sans récurrence si réponse partielle obtenue vs 65% si stabilité lésionnelle.

L'étude Espagnole de J. Arredondo et al. a rapporté une survie sans récurrence à 3 et 5 ans de 88,9% et 85,6%, respectivement dans le bras de chimiothérapie néo adjuvante [24].

➤ **Mortalité**

A la date de pointe nous avons enregistré 14 décès soit 12,72%. Le statut vital a été renseigné pour la totalité des patients. Aucun perdu de vue n'a été enregistré. La moyenne d'âge était de 63,71 ans, avec une médiane à 66,5 ans et des extrêmes de 42 ans à 74 ans.

➤ **Survie globale**

Le taux de survie globale de toute la série à 54 mois est de 87 %. La durée moyenne de survie globale dans la série était de 50 mois.

Le taux de survie globale pour le groupe chimiothérapie néo adjuvante à 54 mois était de 90% contre 83% pour le groupe chirurgie première.

La durée moyenne de survie globale pour le groupe chimiothérapie néo adjuvante était de 51 mois contre 48 mois pour le groupe chirurgie première. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée.

La survie globale est excellente pour les deux bras concernant les groupes LNR 0 et 0,01- <0,17. cependant elle chute de 62% pour le bras chimiothérapie néo adjuvante à 44% pour le bras chirurgie première dans le groupe 0,18-0,41. Aucun patient avec un LNR du groupe 0,42-0,69 dans le bras chimiothérapie et une survie globale nulle pour ce groupe dans le bras chirurgie première à 15 mois. la différence est statistiquement significative entre les deux bras de l'étude.

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la survie globale chute de 95% lorsque il n'y a pas d'embolies vasculaires à 72% lorsqu'ils sont positifs avec une moyenne de durée de survie de 53 mois à 35 mois. Dans le bras chirurgie première, la survie globale chute de 92% lorsque il n'y a pas d'embolies vasculaires à 69% lorsqu'ils sont positifs avec une moyenne de durée de survie de 52 mois à 42 mois avec une différence statistiquement significative. Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la survie globale chute de 96% lorsque il n'y a pas d'engainement péri nerveux à 40% lorsqu'ils sont positifs avec une moyenne de durée de survie de 53 mois à 28 mois. Dans le bras chirurgie première, la survie globale chute de 87% lorsque il n'y a pas d'embolies vasculaires à 68% lorsqu'ils sont positifs avec une moyenne de durée de survie de 50 mois à 40 mois avec une différence statistique fortement significative.

Dans le bras chimiothérapie néo adjuvante, la survie globale chute de 95% lorsque il n'y a pas de récurrence à 50% lorsqu'ils y a une récurrence avec une moyenne de durée de survie de 53 mois à 37 mois. Dans le bras chirurgie première, la survie globale chute de 91% lorsque il n'y a pas de récurrence à 45% lorsqu'ils y a une récurrence avec une moyenne de durée de survie de 52 mois à 31 mois avec une différence statistique fortement significative.

Dans l'étude Amoura, il n'a été relevé aucune différence significative en matière de survie globale entre les deux bras de l'étude à 3 ans [94].

L'étude Espagnole de J. Arredondo et al. a rapporté une survie globale à 5 ans de 95,3% dans le bras de chimiothérapie néo adjuvante [24].

Dehal et al. en 2018[106] a établi qu'aucune différence de la SG a été trouvée dans le groupe chimiothérapie néo adjuvante chez les patients avec T3 (HR :1,03, IC 95 % : 0,85–1,24, P = 0,79) ou T4a (HR : 0,97, IC 95 % :0,62-1,53, P = 0,90), mais un bénéfice significatif pourrait être démontré pour les patients T4b (RR : 0,7, IC 95 % : 0,56-0,87, P = 0,002.cependant il s'agit d'une étude rétrospective incluant 27575 patients dont 33% sous chimiothérapie néo adjuvante.

De Gooyer en 2020[132] a établi qu'aucune différence de la SG a été trouvée dans le groupe chimiothérapie néo adjuvante chez les patients avec T3 -T4.cependant il s'agit d'une étude rétrospective incluant 2146 patients dont 09% sous chimiothérapie néo adjuvante. Par ailleurs, il n'a pas été trouvé d'amélioration significative du taux de résection R0, les auteurs ont suspecté que cela était dû à un pourcentage significatif de patients présentant des tumeurs défavorables dans le bras chimiothérapie néo adjuvante.

Pour prodige 22 [26]: Le suivi médian était de 54,3 mois. La SG à trois ans était de 90,4 % dans les deux bras [hazard ratio (HR) = 0,85], la DFS, la RFS et le TTR à 3 ans étaient respectivement de 76,8 % et 69,2 % (HR = 0,94), 73 % et 69,2 % (HR = 0,86) et 82 % et 72 % (HR = 0,67) dans les bras péri opératoire et contrôle, respectivement. L'étude n'a montrée aucun sous-groupe avec une différence significative pour les résultats de survie.

Plusieurs revues récentes de la littérature publiées: CK Cheong 2020[133], YC Chen 2021[134] et Z Liang en octobre 2022[135] concluent que la chimiothérapie néo adjuvante est une option sûre et faisable pour les patients atteints de cancer du côlon localement avancé non métastatique mais qu'aucun bénéfice significatif en termes de survie n'a pu être démontré. Ces mêmes conclusions sont retrouvées dans les deux seules grandes études contrôlées, randomisées et publiées : FOxTROT [105] et PRODIGE 22[26].

Tableau 55 :Méta-analyse de la survie globale a 5 ans

Etudes	Année	Hazard Ratio	IC 95%	Interprétation
Zhuang	2016	0,77	[0,60-0,98]	Significative
Song	2017	0,66	[0,44-0,98]	Significative
Dehal	2018	0,77	[0,60-0,98]	Significative
de Gooyer	2019	0,95	[0,51-1,75]	Non Significative
de Gooyer	2020	1,13	[0,76-1,67]	Non Significative
Morton	2019	0,74	[0,53-1,03]	Non Significative
Karoui	2021	0,20	[0,00-13,38]	Non Significative

Enfin, un essai randomisé Jakobsen 2015 [136] comparant différents types de chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du côlon a révélé un faible taux de récurrence et une survie sans maladie élevée dans un sous-groupe de patients pour lesquels la chimiothérapie adjuvante a été complètement omise. Le taux de récurrence différait significativement selon la conversion. Seuls deux patients (6 %) ont récidivé dans le groupe converti contre 32 % dans le groupe non converti ($p = 0,005$). La différence se reflétait sur la DFS avec une durée médiane d'observation de 26,4 mois, la DFS à trois ans était de 94 % dans le groupe converti et de 63 % dans le groupe non converti ($p = 0,005$). Cet essai suggère qu'une sélection du traitement basée sur la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante est une alternative possible pour le cancer du côlon .cette discussion est en cours dans le cancer du sein.

IX. CONCLUSION

Les points forts de notre étude : C'est une étude prospective, mono centrique, comparative, randomisée et une des rares à avoir un effectif de 110 patients avec un recul de 54 mois en termes d'analyse de survie globale et sans récurrence. De plus tous les patients ont été opérés par le même selon une chirurgie standardisée afin de minimiser au maximum les biais inhérents à la technique opératoire.

Notre étude conforte l'idée qu'une chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge des cancers coliques localement avancés non compliqués, non métastatiques est une option très intéressante à promouvoir car la survie globale et la survie sans récurrence semblent impactées par la chimiothérapie néo adjuvante cependant sans signification statistique nette ce qui est l'objectif principal de l'étude.

Concernant les objectifs secondaires :

- La chimiothérapie néo adjuvante est une solution « safe » car pas de toxicité excessive.
- Elle n'induit pas de morbi mortalité post opératoire supplémentaire.
- L'évaluation du stade radiologique (RECIST) retrouve un « down sizing » avec 32% de réponses radiologiques partielles.
- Elle agit également sur la qualité du geste opératoire carcinologique et sur l'étendue des gestes associés permettant une résection R0 qui est le seul garant d'un traitement curateur du cancer du côlon localement avancé non métastatique.
- La chimiothérapie néo adjuvante entraîne un « down staging » avec moins de ganglions métastatiques, d'embolies vasculaires et d'engainements péri nerveux, un glissement des stades ypT et ypN et un LNR plus bas qui est un puissant facteur pronostic indépendant.
- En outre, cette chimiothérapie néo adjuvante a permis l'obtention d'une régression tumorale histologique dans 31,5% des cas.
- Elle contribue à faire retarder l'arrivée des récurrences et de la mortalité inhérente aux cancers.
- Elle serait une sorte de préhabilitation à la chirurgie.

X. LIMITES DE NOTRE TRAVAIL

Les limites de l'étude ne doivent pas être oubliées. Tout d'abord, il s'agit d'un essai de phase II et par conséquent il ne permet aucune conclusion quant à l'importance de la chimiothérapie néo adjuvante dans la population générale de patients. Nous avons par ailleurs inclus une faible proportion de tumeurs cT4b et cela est dû au fait qu'au moment du diagnostic, la plupart de ces tumeurs sont déjà assez évoluées sur le plan locorégional (non résécables ou compliquées) ou métastatiques. Notre étude est mono centrique, elle gagnerait à impliquer plusieurs centres maîtrisant cette chirurgie afin d'agrandir notre échantillon car avec un effectif plus important on pourrait conclure sur la survie globale et sans récurrences avec plus de précisions. Nous signalons l'absence d'une détermination du statut MSI/MMR au niveau de notre centre, chose qui pourrait probablement faire ressortir un sous-groupe avec des caractéristiques intéressantes à prendre en considération dans le choix de la stratégie thérapeutique.

XI. PERSPECTIVES

Il y a un intérêt de continuer l'étude en augmentant le nombre de malades (échantillon plus grand) d'une part et de voir l'impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la survie à long terme (5ans) d'autre part.

Il serait intéressant de lancer une étude phase II comparant les cancers coliques localement avancés T3 versus T4b.

Il est nécessaire de lancer une étude de phase III, idéalement multicentrique, afin de tester l'impact d'une telle stratégie sur la survie globale et la survie sans récurrence à long terme et pour faire ressortir la spécificité algérienne de ce type de cancer colique localement avancé.

Les enjeux dans le futur seront d'établir des scores prédictifs permettant d'ajuster au mieux la prise en charge pour diminuer le risque de récurrence. Ces scores devront intégrer les caractéristiques tumorales classiques (TNM) mais également la biologie moléculaire et l'environnement immunologique de la tumeur mais également des scores pronostiques afin de proposer un traitement personnalisé en fonction des spécificités de la tumeur primitive.

XII. RECOMMANDATIONS

La prise en charge des cancers coliques localement avancés non métastatiques nécessite une concertation multidisciplinaire dans le cadre d'une RCP digestif comme c'est le cas dans le centre de lutte contre le cancer de SETIF depuis 2016.

A l'issue de ce travail, nous pouvons formuler un certain nombre de recommandations :

- Optimisation de la chimiothérapie par l'évaluation de paramètres biologiques prédictifs de l'efficacité et/ou la tolérance de la chimiothérapie.
- La détection précoce des récurrences par bio marquage notamment l' ADN tumoral circulant (ct ADN) qui est un examen sanguin non invasif utile pour la détection plus précoce des récurrences en moyenne 08 mois plus tôt qu'un examen radiologique, en outre un ct ADN négatif après chirurgie rendra pas nécessaire une chimiothérapie adjuvante. la chimiothérapie néo adjuvante suffirait à elle seule a contrôlé la maladie.
- Appliquer autant que faire ce peu un protocole de réhabilitation après la chirurgie du cancer du côlon pour réduire la morbi mortalité.
- Faire une chirurgie carcinologique complète avec CME et résection en monobloc pour aboutir à une chirurgie R0 pour améliorer les résultats oncologiques.
- Informer sur l'intérêt d'un dépistage précoce des cancers colorectaux.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi REM, Corcione F (2016) worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updat Surg* 68(1):7–11
2. Batra A, Rigo R, Sheka D, Cheung WY. Real-world evidence on adjuvant chemotherapy in older adults with stage II/III colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12(6): 604-618.
3. Edge SB, Edge SB (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed*: Springer
4. Eisenberg S, Kraybill WG, Lopez M (1990) Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*. 108(4):779
5. Carolyn C. Compton, L. Peter Fielding, Lawrence J. Burgart, Barbara Conley, Harry S. Cooper, Stanley R. Hamilton, M. Elizabeth H. Hammond, Donald E. Henson, Robert V. P. Hutter, Raymond B. Nagle, Mary L. Nielsen, Daniel J. Sargent, Clive R. Taylor, Mark 118 Welton, and Christopher Willett (2000) Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: July 2000, Vol. 124, No. 7, pp. 979-994.
6. Varghese A. Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015; 28:256–61.
7. André T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C. , et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3109-3116
8. André T., de Gramont A., Vernerey D., Chibaudel B., Bonnetain F., Tijeras-Raballand A. , et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC Study *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 4176-4187
9. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, WilliamsNS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007; 370:2020-9.
10. Zeamari S, Roos E, Stewart FA. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer*. 2004; 40:1431–40.
11. Scheer MG, Stollman TH, Vogel WV, Boerman OC, Oyen WJ, Ruers TJ. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med*. 2008; 49:887–91.
12. van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2009;249:727–34
13. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, Charachon A, Laurent A, Piedbois P, et al. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:3440-6.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20.

15. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 119 2006; 355:1114–23.
16. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–16
17. Conroy T et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-Progige 23): a multicenter, randomized, open-label, phase3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May.
18. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al: Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl.15): Abstract 3501.
19. Petrelli F, Rulli E, Labianca R, et al. Overall survival with 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy in Italian TOSCA phase 3 randomised trial. *Ann Oncol.* 2021; 32:66-76.
20. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6:547-51.
21. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol.* 2021; 32:77-84.
22. Anders Jakobsen, Fahimeh Andersen, Anders Fischer, Lars H. Jensen, Jens C. R. Jørgensen, Ole Larsen, Jan Lindebjerg, John Pløen, Søren R. Rafaelsen & Jesper Vilandt (2015) Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial, *Acta Oncologica*, 54:10, 1747-1753, DOI: 10.3109/0284186X.2015.1037007.
23. Arredondo, J., Pastor, E., Simó, V. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02289-4>.
24. Arredondo J, Baixauli J, Pastor C et al (2017) Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol* 19:379–385. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1539-4> - DOI - PubMed
25. Northover J, Parmar M, Slevin M, et al. FOxTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov; 13(11): 1152–1160. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.

26. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, Lecaille C, Bouche O, Ammarguella H, Brunetti F, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020 Avr; 271 (4): 637-645.
27. Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive : embryologie, anatomie du colon, histologie, physiologie, sémiologie. Editions elesevier-masson - octobre 2014.
28. Flatres C, Loffet E, Neunlist M, Mahé M. Façonner l'intestin à partir des cellules souches pluripotentes humaines - Scientific Figure on Research Gate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Developpement-embryonnaire-de-lintestin-A-A-3-semaines-de-gestation-la-gastrulation_fig1_334255845 [accessed 16 Aug, 2022]
29. Hyuna Sung ; Jacques Ferlay; Rebecca L. Siegel; Mathieu Laversanne ; Isabelle Soerjomataram ; Ahmedin Jemal ; Freddie Bray .Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN MAY/JUNE 2021; VOLUME 71 | NUMBER 3:209–249.*
30. Mokhtar Hamdi Cherif, Lamia Kara, Saida Atoui, Farida Boudefar. Service d'épidémiologie et de médecine préventive de Sétif .Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. *ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES.VOL. 2 SUPPLEMENT 2 (2020) S14-S31.*
31. Meddah D, Meddah, Tir Touil A et al. Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J Afr Cancer (2009) 1: 31.*doi:10.1007/s12558-008-0006-8
32. Abid, L. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers.*J Afr Cancer (2009) 1: 98.* doi:10.1007/s12558-009-0019-y
33. Données de prévalence Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer, 132(5):1133–1145.* <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27711> PMID:22752881
34. Hamdi-Cherif M, Sekfali N, Benlatreche K, et al (2001) Données d'incidence et de survie du registre du cancer de Setif. *Epidemiol Cancer Solide Alger, 7–25*
35. Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, et al (2003) Cancer in Africa. *Epidemiology and prevention. IARC Scientific publication no 153*
36. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
37. Belkaid Z, Ait benamar N, Bensalem A, Bouzid K, et al. Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Colon. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Structures de Santé. Algérie. Février 2016.
38. Larbaoui B, Djillali L (2007) Données épidémiologiques des cancers colorectaux en Algérie. *Registre du cancer dans l'Ouest algérien 11:1–109*

39. Oukkal M, Bouzid K (2006) Études épidémiologiques des cancers colorectaux au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger. *Registre Tumor Alger*, 3–6
40. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6: e20456.
41. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutr Res*. 2013; 33: 983-994.
42. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2015;65: 428-455.
43. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66: 7-30.
44. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 1033-1034.
45. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1517-1525.
46. Phipps AI, Baron J, Newcomb PA. Prediagnostic smoking history, alcohol consumption, and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry. *Cancer*. 2011; 117: 4948-4957.
47. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 603-613.
48. Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2007; 121: 2065-2072.
49. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24: 301-308.
50. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response metaanalysis. *Br J Cancer*. 2015;112: 580-593.
51. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 1548-1561. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019* 33.
52. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22: 492-505.
53. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 876-885.
54. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106.
55. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, et al. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 2187-2195.

56. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a metaanalysis. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 216-227.
57. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2992-3003.
58. Grady W M, Markowitz S D. Hereditary colon cancer genes. *Methods Mol Biol*. 2003; 222:59–83.
59. Sieber O M, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003; 348:791–799.
60. Lynch H T, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer*. 1996; 78:1149–1167.
61. Watson P, Lynch H T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*. 1993; 71:677–685.
62. 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, [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>].
63. Ren J, Kirkness CS, Kim M, Asche CV, Puli S. Long-term risk of colorectal cancer by gender after positive colonoscopy: populationbased cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32: 1367-1374.
64. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 789-799.
65. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1988; 150(2):301-306. doi:10.2214/ajr.150.2.301.
66. Faivre J, Adenis A, Bretagne J.F, Carpentier F, et al. Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. Paris, France, 29-30 janvier 1998 [Consensus conference: Prevention Screening and Management of the Colonic Cancers. Paris, France, January 29-30, 1998. Proceedings]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998; 22(3 Suppl):S1-S295.
67. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. 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 Cancer J Clin*. 2017; 67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388.
68. Gönen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6166-6171. doi:10.1200/JCO.2009.23.7958.
69. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT0089. *J Clin Oncol*. 2003; 21(15):2912-2919. doi:10.1200/JCO.2003.05.062.

70. Maggard MA, Yermilov I, Tomlinson JS, Ko CY. Are 12 nodes needed to accurately stage T1 and T2 colon cancers?. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(3):640-647. doi:10.1007/s10620-008-0373-0.
71. Wu Z, Qin G, Zhao N, Jia H, Zheng X. Assessing the adequacy of lymph node yield for different tumor stages of colon cancer by nodal staging scores. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):498. Published 2017 Jul 25. doi:10.1186/s12885-017-3491-2.
72. C.Debove , J.H. Lefèvre , Y.Parc . Mesocolic excision for colonic adenocarcinoma. Doi : 10.1016/j.bulcan.2016.11.004.
73. T.Zurleni , A. Cassiano, E.Gjoni, A.Ballabio,G. Serio,L. Marzoli, F.Zurleni. Surgical and oncological outcomes after complete mesocolic excision in right-sided colon cancer compared with conventional surgery: a retrospective, single-institution study. *Int J Colorectal Dis.*doi.org/10.1007/s00384-017-2917-2.
74. W. Hohenberger, K. Weber, K. Matzel, T. Papadopoulos, S. Merkel. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. Accepted 6 October 2008.
75. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002; 235(2):217-225. Doi: 10.1097/00000658-200202000-00009.
76. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47(12):2055-2063. Doi: 10.1007/s10350-004-0716-7.
77. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:39. Published 2012 Feb 15. Doi: 10.1186/1477-7819-10-39.
78. Kim KY, Hwang DW, Park YK, Lee HS. A single surgeon's experience with 54 consecutive cases of multivisceral resection for locally advanced primary colorectal cancer: can the laparoscopic approach be performed safely?. *Surg Endosc.* 2012; 26(2):493-500. Doi: 10.1007/s00464-011-1907-7.
79. Eveno C, Lefevre JH, Svrcek M, et al. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors. *Surgery.* 2014; 156(3):669-675. doi:10.1016/j.surg.2014.03.040.
80. Oprescu C, Beuran M, Nicolau AE, et al. Anastomotic dehiscence (AD) in colorectal cancer surgery: mechanical anastomosis versus manual anastomosis. *J Med Life.* 124 2012; 5(4):444-451.
81. Di B, Li Y, Wei K, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a metaanalysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol.* 2013; 22(3):e39-e43. doi:10.1016/j.suronc.2013.03.002.
82. T. Lecomte, B. Anon, D. Bressand, M. Caulet. Prise en charge du cancer du côlon après résection curative. *EMC - Gastro-entérologie* 2017:1-15 [Article 9-120-A-35].
83. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., Haller D.G., Laurie J.A., Goodman P.J. , et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 352-358

84. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T. , et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer N Engl J Med 2004 ; 350 : 2343-2351
85. Fournet J, Arnaud J.P, Audigier J.C, Cassigneul J, et al .Conférence de consensus - texte du consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:S275-S288.
86. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. Clin Radiol. 2010; 65:708–19.
87. Dighe S, Swift I, Magill L, Handley K, Gray R, Quirke P, et al. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. Colorectal Dis. 2012; 14:438–44.
88. André T, Sargent D, Tabernero J, O'Connell M, Buyse M, Sobrero A, et al. Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. Ann Surg Oncol. 2006; 13:887–98.
89. Fournier.LS. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST 1.1, mRECIST, Cheson, Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle, Volume 95, n° 7-8 ; pages 678-692 (juillet 2014).
90. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228-47.
91. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet 2000; 356(9227):373-8.
92. Zazzo J-F. Place de la pharmaconutrition en périopératoire. Nutr Clin Metabol 2010; 24:178-92.
93. Slim k, Lasser P. Recommandation SFCD. Cancérologie digestive: Pratiques chirurgicales, cancer du côlon. Journal de chirurgie 2009,146suppl2 :S45-S48.
94. Amoura M O. Les cancers du côlon localement avancés non métastatiques : Étude prospective comparative randomisée de chimiothérapie néo adjuvante par FOLFOX-4 versus chirurgie d'emblée. Thèse octobre 2020.
95. Edwards BK, Ward E, Kohler BA et al. Annual Report to the Nation on the State of Cancer, 1975-2006, presenting colorectal cancer trends and the impact of interventions (risk factors, screening and treatment) to reduce future rates. Cancer. 2010; 116 : 544–73.
96. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072.
97. Wang N, Khankari NK, Cai H, et al. Prediagnosis body mass index and waist-hip circumference ratio in association with colorectal cancer survival. Int J Cancer. 2016.

98. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol.* 2012;30: 42-52.
99. Teng CL, Yu JT, Chen YH, Lin CH, Hwang WL. Early colonoscopy confers survival benefits on colon cancer patients with pre-existing iron deficiency anemia: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2014;9(1):e86714. Published 2014 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0086714.
100. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y (2013) Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg* 5: 104–109. 120.
101. Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2003; 5(2):145-148. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00415.x.
102. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018; 4(3):309- 315. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4420.
103. Su B.B., Shi H., Wan J. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection *World J Gastroenterol* 2012 ; 18 : 2121-2126.
104. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2938–47.
105. Seymour M, Morton D, on behalf of the International FOxTROT Trial Investigators (2019) FOxTROT: an international randomized controlled trial in 1052 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 37(15 Suppl):3504–3504.
106. Dehal AN, Graf-Baker AN, Vuong B et al (2018) Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *J Gastrointest Surg* 22:242–249. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3566-z>.
107. Liu F, Yang L, Wu Y, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res.* 2016; 28(6): 589-597. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.
108. Zhou H, Song Y, Jiang J, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer. *Chin J Cancer Res.* 2016;28(6):598-605. doi:10.21147/j.issn.1000-604.2016.06.06.
109. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3): 205-16.
110. Cheng-L Zhuang: Enhanced Recovery After Surgery Prog Versus Traditional Care for Colorectal Surgery: A Meta-analysis, China. *Diseases of the Colon & Rectum* Volume 56: 5 (2013). DOI: 10.1097/DCR. 0b013e 3182812842.

- 111.Christine S, Enhanced Recovery After Surgery Programs Improve Patient Outcomes and Recovery: A Meta-analysis, USA.WJS. 2016. DOI10.1007/s00268-016-3807-4 (2016).
- 112.Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H et al (2008) Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 51:1195– 1201. [https:// doi.org/10.1007/s10350-008-9368-3](https://doi.org/10.1007/s10350-008-9368-3) 45.
- 113.Arredondo J, Martínez P, Baixauli J et al (2014) Analysis of surgical complications of primary tumor resection after neoadjuvant treatment in stage IV colon cancer. *J Gastrointest Oncol* 5:148– 153. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.01546>.
114. Navarro GV, Mompean JA, Agüera QH et al (2007) Influence of the neo-adjuvant radiochemotherapy as a factor in the surgical treatment of rectal cancer by expert surgeon. A comparative study. *Int J Colorectal Dis* 22:1233–1238.
- 115.Silva R, Hamidi M, Omesiete P, Osman F, Charlton C, Banerjee S, et al. Does preoperative neoadjuvant chemotherapy impact short-term surgical outcomes in patients with locally advanced colon cancer? *Int J colorectal Dis* (2021) 36(10):2127–34. doi: 10.1007/s00384-021-03949-z.
- 116.M Greco: Enhanced Recovery Program in Colo rectal Surgery: A Meta -analysis. Italy. WJS. DOI 10.1007/ s00268 -013 -2416 - 8 (2013).
- 117.MC. Grant: Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Fast Track Surgery Pathways on Health care -associated Infections: Results From a Systematic Review and Meta -analysis. USA. *Annals of Surgery*. DOI: 10.1097 /SLA.0000000000001703. (2017).
- 118.Rullier A, Laurent C, Capdepon M. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:45– 50.
- 119.Robert Amajoyi, Yoori Lee, Patrick J. Recio, Philip D.et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer decreases the number of lymph nodes harvested in operative specimens , *The American Journal of Surgery* (2013) 205, 289-292.
- 120.Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, et al. Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection. *Br J Cancer*. 2015; 113(2):212-219. doi:10.1038/bjc.2015.211.
- 121.Wong KP, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):1116-1122. doi:10.1111/j.1463- 1318.2010.02435.x.
- 122.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*. 2010;17(11):2847-2855. doi:10.1245/s10434-010-1158-1.
- 123.Shinto E, Ike H, Hida JI, et al. Marked impact of tumor location on the appropriate cutoff values and the prognostic significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer: a multi-institutional retrospective analysis. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):597-607. doi:10.1007/s00535-018-01539-5.

124. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F, et al. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg.* 2009;33(12):2704-2713. doi:10.1007/s00268-009-0207-z. 123
125. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008;248(6):968–978.
126. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(2):181-188. doi:10.1097/DCR.0000000000001258.
127. C Sabbagh, F Mauvais, Cl Cossel, L Rebibo, J-P Joly, D Dromer, C Aubert, S Carton, B Dron, I Dadamessi, B Maes, G Perrier, D Manaouil, J-F Fontaine, M Gozy, X Panis, P H Foncelle, H de Fresnoy, F Leroux, P Vaneslander, C Ghighi, APCD-LNR-2011 study group, J-M Regimbeau. A Lymph Node Ratio of 10% Is Predictive of Survival in Stage III Colon Cancer: A French Regional Study. *Int Surg* 2014;99:344–353 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00052.1
128. Manfredi S., Bouvier A.M., 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* 2006 ; 93 : 1115-1122
129. Seo S.I., Lim S.B., Yoon Y.S., Kim C.W., Yu C.S., Kim T.W. , et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients *J Surg Oncol* 2013 ; 108 : 9-13
130. Zhuang Y, Lin J, Huang M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable locally advanced colon carcinoma: a prospective case controlled trial. *Lingnan Modern Clinics in Surgery* 2016; 16:266-9. [[Google Scholar](#)]
131. Song T, Wang D, Xiao G, et al. Clinical efficacy of capecitabine combined with oxaliplatin on preoperative neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Journal of Guizhou Medical University* 2017;42:1107-10. [[Google Scholar](#)]
132. de Gooyer JM, Verstegen MG, t Lam-Boer J, Radema SA, Verhoeven RHA, Verhoef C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: A nationwide propensity-score matched cohort analysis. *Dig Surg* (2020) 37(4):292–301. doi:10.1159/000503446
133. Cheong CK, Nistala KRY, Ng CH, Syn N, Chang HSY, Sundar R, et al. Neoadjuvant therapy in locally advanced colon cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Oncol* (2020) 11(5):847–57. doi: 10.21037/jgo20-220
134. Chen YC, Tsai HL, Li CC, Huang CW, Chang TK, Su WC, et al. Critical reappraisal of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for treatment of locally advanced colon cancer. *PloS One* (2021) 16(11):e0259460. doi: 10.1371/journal.pone.0259460
135. Liang Z, Li Z, Yang Q, Feng J, Xiang D, Lyu H, Mai G and Wang W (2022) The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 12:1024345. doi: 10.3389/fonc.2022.1024345

136. Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol* 2015; 54:1747-53. 10.3109/0284186X.2015.1037007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

ANNEXES

ANNEXES

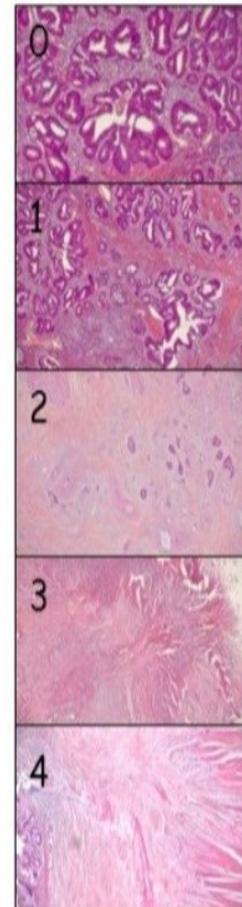
Annexe 1. Réponse radiologique selon les critères RECIST v1.1

Réponse radiologique selon les critères RECIST v1.1

Complete réponse (CR) Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles
Partial réponse (PR) Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres des lésions cibles
Progressive disease (PD) Progression de la lésion	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme la plus basse des diamètres des lésions cibles durant l'étude. En plus de l'augmentation de 20%, la somme doit également augmenter de plus de 5 mm au moins en valeur absolue (NB : l'apparition d'une nouvelle lésions est également considérée comme progression)
Stable disease (SD) Stabilisation de la lésion	Lorsque les critères sus-cités ne sont pas retrouvés (en prenant comme référence la somme la plus basse des diamètres des lésions cibles durant l'étude)

Grades de Dworak

- grade 0 : pas de régression
- grade 1: masse tumorale prédominante, peu de fibrose
- grade 2: quelques groupes de cellules tumorales, fibrose prédominante
- grade 3: très peu de cellules au sein de tissu fibreux avec ou sans flaques de mucus
- grade 4: pas de cellule tumorale, fibrose = régression ou réponse totale



Dworak o et al, Int J Colorect Dis 1997 ; 28.

Annexe 3. Classification de Clavien et Dindo :

Grade	Définition
0	Aucune complication
I	Minime, ne nécessitant aucun traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les médicaments autorisés sont : antiémétiques, antalgiques, antipyrétiques, diurétiques, électrolytes. Les abcès de paroi traités au lit du patient sont inclus dans ce groupe de complication
II	Nécessitant un traitement médical avec d'autres médicaments que ceux cités précédemment. Les transfusions et la nutrition parentérale sont incluses dans ce groupe
III	Nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique
IIIa	Sans anesthésie générale
IIIb	Avec anesthésie générale
IV	Mise en jeu du pronostic vital
IVa	Défaillance d'un organe (incluant la dialyse)
IVb	Défaillance multi viscérale
V	Décès

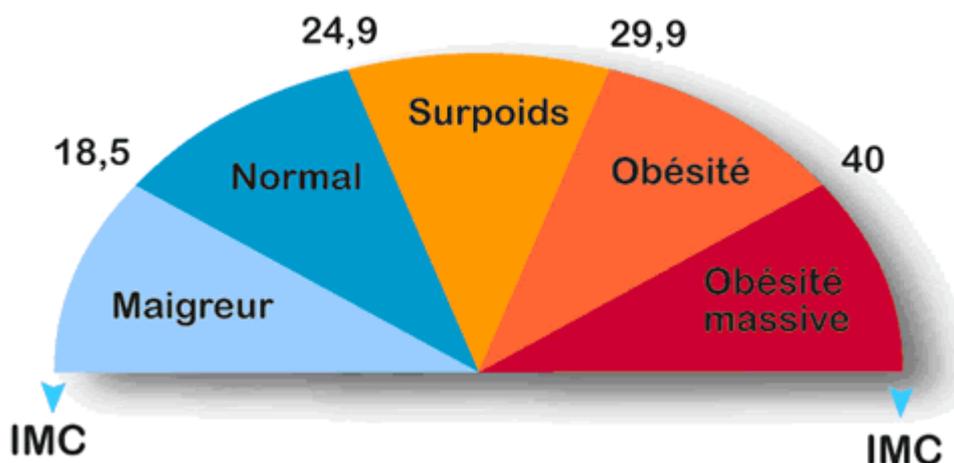
Annexe 4. BMI (Body mass index)

Body mass index (BMI)

En Français on parle de indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle permet d'évaluer rapidement la corpulence simplement avec le poids et la taille, quel que soit le sexe. Calculez l'IMC avec la formule $POIDS / TAILLE^2$, permet de découvrir dans quelle catégorie ont se situe.

L'indice de masse corporelle (IMC) est le seul indice validé par l'Organisation mondiale de la santé pour évaluer la corpulence d'un individu et donc les éventuels risques pour la santé. L'IMC permet de déterminer si l'on est situation de maigreur, de surpoids ou d'obésité.



Annexe 5. Indice de performance OMS

Classification OMS

Classification de l'état général échelle de l'OMS

0 - Activité normale sans restriction

1 - Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 - Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 - Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 - Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Annexe 6. Le score ASA (American Society of Anesthesiologists)

Le score ASA, ou Physical status score, a été mis au point 1941 par la société américaine des anesthésistes American Society of Anesthesiologists (ASA). Il est utilisé en médecine pour exprimer l'état de santé pré-opératoire d'un patient.

Il permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri-opératoire.

Scores :

- 1** : Patient normal
- 2** : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3** : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4** : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5** : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6** : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

ASA Physical Status Classification System Committee of Oversight: Economics (Approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014, and last amended on December 13, 2020)

Annexe 7. Guidelines du protocole ERAS pour la chirurgie colorectale

Pré opératoire

- Information du patient
- Immunothérapie
- Pas de jeûne avec bolus hydrate de carbone 2h avant la chirurgie
- Pas de lavage colique
- Pas de prémédication

Per opératoire

- Chirurgie mini invasive
- Péridural thoracique
- Optimisation des apports intra veineux
- Prévention de l'hypothermie
- Prévention des nausées et vomissements
- Initiation des traitements antalgiques
- Absence de drainage intra abdominal

Post opératoire

- Pas de sonde urinaire
- Pas de sonde naso gastrique
- Analgésie post opératoire
- Prévention des nausées et vomissements
- Mobilisation précoce
- Reprise précoce de l'alimentation orale
- Prévention thromboembolique

Annexe 8. Classification Tomodensitométrique (CTNM)

Tumeur primitive (T)

TX Impossible d'évaluer la tumeur primitive

T0 Aucun signe de tumeur

Tis Carcinome in situ : Cancer à un stade très précoce : les cellules tumorales n'ont pas encore envahi les tissus voisins. – tumeur limitée au revêtement interne (épithélium) ou à la couche de tissu conjonctif (lamina propria) de la muqueuse du côlon

T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculuse (couche musculaire)

T3 Tumeur envahissant la couche appelée sous-séreuse, qui se trouve entre la musculuse et la séreuse, ou bien le tissu entourant le côlon ou le rectum

T4 Tumeur envahissant directement d'autres organes ou structures ou qui passe à travers (perfore) la membrane qui recouvre l'extérieur des organes (péritoine viscéral)

T4a – tumeur qui perfore le péritoine viscéral

T4b – tumeur envahit directement d'autres organes ou structures, dont d'autres segments du côlon par la séreuse.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux

N0 Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

N1 Présence de métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a – métastases dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b – métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c – nids de cellules cancéreuses (satellites) dans les zones de drainage lymphatique de la sous-séreuse ou dans le tissu qui entoure le côlon sans métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

N2 Présence de métastases dans au moins 4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a – métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b – métastases dans au moins 7 ganglions lymphatiques régionaux

M é t a s t a s e s à d i s t a n c e (M)

M0 pas de Métastase

M+ Métastase à distance quel que soit le cT

Classification pathologique :

En plus de la classification TNM du cancer colorectal, il y a également la classification pathologique. Les médecins lui assignent un stade clinique selon les résultats des épreuves diagnostiques. Le stade pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus à la suite de l'ablation chirurgicale. Le pTNM correspond aux catégories de la classification TNM.

Classification TNM de l'UICC 2017 (8ème édition) : [39] La classification à utiliser est celle proposée par l'AJCC et l'UICC. Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition (TNM 8ème édition) est applicable depuis 2017 [44].

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC pour établir le statut N de la classification TNM [44].

- On a recours au stade clinique pour prendre des décisions relatives au traitement.
- Le stade pathologique, qui est assigné après la chirurgie, est plus précis comme indicateur pronostique.

Annexe 9. Fiche de recueil des données

N :

Sexe : Homme Femme

Age :

Wilaya :

Poids : Kg/ Taille : BMI :

Facteurs de risques :

Polype adénomateux

Antécédent personnel de cancer non oui préciser le siège

Antécédent familiaux au 1^{er} degré de cancer colorectal

Rectocolite ulcéro-hémorragique

Maladie de Crohn

Polypose adénomateuse familiale

Syndrome de lynch (HNPCC)

Circonstances de découvertes :

Troubles du transit

Hémorragie digestive

Douleur abdominale

Anémie

Amaigrissement

Examen clinique : masse palpable

Siège de la lésion :

Caecum

Colon ascendant et angle colique droit

Colon transverse

Colon descendant et angle colique gauche

Colon sigmoïde

Classification TNM T N M

Résultat anatomopathologique de la biopsie :

Adénocarcinome bien différencié

Adénocarcinome moyennement différencié

Adénocarcinome peu différencié

Carcinome colloïde muqueux

Carcinome a cellules indépendantes

Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

TAILLE

Marqueurs tumoraux

Bilan d'opérabilité

Hémoglobininémie

Albumininémie

Co morbidités :

Indice OMS

0 Activité normale

1 Réduction des efforts physiques intenses

2 Alitement <50%du temps diurne

Score ASA

1 2

Délai de prise en charge

Entre 1^{er} symptôme et le diagnostic

Entre le diagnostic et la chirurgie

Entre le diagnostic et la chimiothérapie

Entre la chimiothérapie et la chirurgie

Scanner abdominopelvien de réévaluation après chimiothérapie :

TAILLE

Classification TNM T N M

La chirurgie :

Date d'intervention :

Gestes pratiqués :

Hémi colectomie droite

Hémi colectomie gauche

Colectomie segmentaire

Exploration :

Extension générale : foie, autres viscères, péritoine,

Extension ganglionnaires

La tumeur :

Siège :

Extension loco régionale : oui/non

Organes atteints :

Transfusion per opératoire : oui/non

Anatomo pathologie :

Adénocarcinome bien différencié

Adénocarcinome moyennement différencié

Adénocarcinome peu différencié

Carcinome colloïde muqueux

Carcinome a cellules indépendantes

Classification pTNM : T N M

Nombre de ganglions prélevés :

Nombre de ganglions envahis :

LNR :

Emboles veineux

Emboles péri nerveux

TAILLE

TRG

Période post opératoire

Morbi mortalité selon la classification de ClavienDindo :

1 2 3a 3b 4a 4b 5

Préciser le type de complication :

Reprise chirurgicale : oui/non

Causes :

Date de sortie

Contrôle

Période post opératoire tardive et surveillance carcinologique

Surveillance a distance :

Récidive : Non Oui

Récidive locale : Non Oui

Récidive distance : Non Oui si Oui préciser le siège :

Date de la récurrence :

Annexe 10. Grade de toxicité de la chimiothérapie

Paramètres	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb (g/l)	>110	95-109	80-94	65-79	< 65
GB (10⁹/L)	>4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocyte (10⁹	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquette (10⁹/L)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 Jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub-occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant un	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralyse
CUTANE	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure,	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec
Créatinine	<1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26- 2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Résumé:

Introduction : Dans la prise en charge du cancer colique localement avancé non métastatique, la chirurgie avec chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine est actuellement la référence pour les stades II à haut risque et les stades III. Cependant l'échec de cette stratégie devant les 20 à 30% de risque de récurrence locale ou à distance pousse vers une stratégie péri opératoire consistant à y ajouter une chimiothérapie néo adjuvante qui a prouvé son impact pour d'autres cancers et qui commence à voir le jour pour le colon à la lumière de plusieurs essais.

Objectifs : cette étude prospective, mono centrique, comparative et randomisée a pour but de rapporter une série de 112 patients opérés pour cancer du côlon localement avancés non métastatiques dans le service de chirurgie oncologique du centre de lutte contre le cancer de Sétif avec évaluation de la survie globale et la survie sans récurrence à court et moyen terme avec comme critères de jugement la qualité de la chirurgie complète et la régression tumorale histologique ainsi que la morbi mortalité post opératoire et la tolérance à la chimiothérapie.

Matériels et méthodes : Du 01 décembre 2017 au 01 décembre 2019, 112 patients opérés pour adénocarcinome du côlon localement avancé (cT3-T4aT4bN0-N+M0) non métastatique ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie néo adjuvante (FOLFOX/CAPOX) ou chirurgie première selon les standards habituels. Deux patients dans le groupe chirurgie ont été non inclus secondairement pour découverte per opératoire d'une carcinose péritonéale et tumeur non résectable. Nous avons donc comparé 2 groupes (CT n=54; CH n=56)

Résultats : Nous avons démontré que l'administration d'une chimiothérapie néo adjuvante dans les cancers du côlon localement avancés non métastatiques est faisable, sans que cela n'entraîne une augmentation de la mortalité ou de la morbidité postopératoires supplémentaires. Le risque de progression ou de complication de la tumeur primitive n'a pas été démontré (1,85% seulement). En outre, cette chimiothérapie néo adjuvante a permis l'obtention de 32% de réponses radiologiques partielles. La chimiothérapie néo adjuvante dans notre série a entraîné un downsizing et un downstaging tumoral avec moins de ganglions métastatiques, d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux et un LNR plus bas par rapport au groupe témoin. Une diminution significative des gestes chirurgicaux associés en monobloc nécessaire à une résection R0 a été constatée. Une réponse histologique partielle a été retrouvée dans 31% des cas et une réponse modérée a été retrouvée dans 4% des cas. Nous avons observé 17 récurrences, 11 (19,6%) dans le bras chirurgie première et 6 (11,1 %) à 54 mois. La survie globale et la survie sans récurrence semblent impactées par la chimiothérapie néo adjuvante cependant sans signification statistique nette.

Conclusion : cette stratégie nouvelle péri opératoire dans la prise en charge des patients présentant un cancer colique localement avancé non métastatique semble améliorer le contrôle tumoral local mais également à distance. C'est une solution « safe » car la toxicité apparaît acceptable et pas de morbi mortalité post opératoire supplémentaire. Elle serait une sorte de préhabilitation à la chirurgie carcinologique.

Mots clés : Cancer colique, Cancer colique localement avancé, Chimiothérapie néo adjuvante, chirurgie, morbidité, survie.

Abstract:

Introduction: In the management of locally advanced non-metastatic colon cancer, surgery with oxaliplatin-based adjuvant is currently the gold standard for high-risk stage II and stage III. However, the failure of this strategy in front of the 20 to 30% risk of local or distant recurrence pushes towards a perioperative consisting of adding an improved neoadjuvant strategy which has proven its impact for other cancers and which is beginning to see the day for the colon in the light of several tests.

Objectives: this prospective, monocentric, comparative and randomized study aims to report a series of 112 patients operating for locally advanced non-metastatic colon cancer in the oncological surgery department of the Sétif cancer center with evaluation of survival. overall and recurrence-free survival in the short and medium term with the quality of complete surgery and histological tumor regression as judgment criteria as well as postoperative morbidity and mortality and tolerance to prevention.

Materials and methods: From December 01, 2017 to December 01, 2019, 112 patients operated for non-metastatic locally advanced colon adenocarcinoma (cT3-T4aT4bN0-N+M0) were randomized to receive neoadjuvant chemotherapy (FOLFOX/CAPOX) or primary surgery according to usual standards. Two patients in the surgery group were not included secondarily for intraoperative discovery of peritoneal carcinomatosis and unresectable tumour. We therefore compared 2 groups (CT n=54; CH n=56)

Results: We have demonstrated that the administration of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced non-metastatic colon cancer is feasible, without causing an increase in additional postoperative mortality or morbidity. The risk of progression or complication of the primary tumor has not been demonstrated (1.85% only). In addition, this neoadjuvant chemotherapy resulted in 32% of partial radiological responses. Neoadjuvant chemotherapy in our series resulted in tumor downsizing and downstaging with fewer metastatic lymph nodes, vascular emboli, perineural sheathing and a lower LNR compared to the control group. to an R0 resection was found. A partial histological response was found in 31% of cases and a moderate response was found in 4% of cases. We observed 17 recurrences, 11 (19.6%) in the first surgery arm and 6 (11.1%) at 54 months. Overall survival and recurrence-free survival seem to be impacted by neoadjuvant chemotherapy, however without clear statistical significance.

Conclusion: this new perioperative strategy in the management of patients with locally advanced non-metastatic colon cancer seems to improve local but also remote tumor control. It is a "safe" solution because the toxicity appears acceptable and no additional postoperative morbidity and mortality. It would be a sort of prehabilitation for cancer surgery.

Keywords: colon cancer, locally advanced colon cancer, neoadjuvant chemotherapy, surgery, morbidity. Survival.

مقدمة: في إدارة سرطان القولون غير النقيلي المتقدم محليًا ، فإن الجراحة باستخدام العلاج الكيميائي المساعد على أساس أوكساليبلاتين هي حاليًا المرجح للمرحلة الثانية والمرحلة الثالثة عالية الخطورة. ومع ذلك ، فإن فشل هذه الإستراتيجية في مواجهة خطر 20 إلى 30% من التكرار الموضعي أو البعيد يدفع نحو استراتيجية محيطة بالجراحة تتكون من إضافة العلاج الكيميائي المساعد الجديد الذي أثبت تأثيره على السرطانات الأخرى والذي بدأ في رؤية اليوم بالنسبة للسرطان. القولون في ضوء عدة تجارب

الأهداف: تهدف هذه الدراسة المرتقبة أحادية المركز والمقارنة والعشوائية إلى الإبلاغ عن سلسلة من 112 مريضًا تم إجراؤهم من أجل سرطان القولون غير النقيلي المتقدم محليًا في قسم جراحة الأورام بمركز السرطان في سطيف مع تقييم البقاء على قيد الحياة بشكل عام والبقاء على قيد الحياة بدون تكرار في على المدى القصير والمتوسط مع جودة الجراحة الكاملة وانحدار الورم النسيجي كمعايير للحكم بالإضافة إلى المراضة والوفيات بعد الجراحة وتحمل العلاج الكيميائي

المواد والطرق: من 1 كانون الأول (ديسمبر) 2017 إلى 1 كانون الأول (ديسمبر) 2019 ، تم اختيار 112 مريضًا لتلقي العلاج (ctT3-T4aT4bN0-N + M0) لإجراء عملية جراحية لسرطان غدي القولون المتقدم محليًا غير النقيلي أو الجراحة الأولية وفقًا للمعايير المعتادة. لم يتم تضمين اثنين من (FOLFOX / CAPOX) الكيميائي المساعد الجديد المرضى في مجموعة الجراحة بشكل ثانوي لاكتشاف الأورام السرطانية البريتونية والورم غير القابل للاستئصال أثناء العملية. (CT n = 54 ؛ CH n = 56)

النتائج: لقد أثبتنا أن إعطاء العلاج الكيميائي المساعد الجديد في سرطان القولون غير النقيلي المتقدم محليًا أمر ممكن ، دون التسبب في زيادة الوفيات أو المراضة الإضافية بعد الجراحة. لم يتم إثبات خطورة تطور أو مضاعفات الورم الأولي (1.85% فقط)، نتج عن هذا العلاج الكيميائي المساعد الجديد 32% من الاستجابات الإشعاعية الجزئية. نتج عن العلاج الكيميائي المساعد الجديد في سلسلتنا تقليل حجم الورم وتقليل حجمه مع عدد أقل من الغدد الليمفاوية النقيلية ، والصمات تم العثور R0 مقارنةً بالمجموعة الضابطة. تم العثور على استئصال LNR الوعائية ، وتخفيف حول العصب ، وانخفاض على استجابة نسيجية جزئية في 31% من الحالات واستجابة متوسطة في 4% من الحالات. لاحظنا 17 تكرارًا، 11 (19.6%) في ذراع الجراحة الأولى و 6 (11.1%) في 54 شهرًا. البقاء على قيد الحياة بشكل عام ويبدو أن البقاء على قيد الحياة بدون تكرار يتأثر بالعلاج الكيميائي المساعد الجديد، ولكن دون أهمية إحصائية واضحة.

الخلاصة: يبدو أن هذه الاستراتيجية الجديدة حول الجراحة في إدارة المرضى المصابين بسرطان القولون غير النقيلي المتقدم محليًا تعمل على تحسين السيطرة على الورم المحلي ولكن أيضًا عن بعد. إنه حل "آمن" لأن السمية تبدو مقبولة ولا توجد مراضة ووفيات إضافية بعد الجراحة. سيكون نوعًا من إعادة التأهيل المسبق لجراحة السرطان

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون ، سرطان القولون المتقدم محليًا ، العلاج الكيميائي المساعد الجديد ، الجراحة ، المرض ، البقاء على قيد الحياة