



CONSTRUIRE  
L'AVENIR  
DE LA MÉDECINE  
LIBÉRALE  
POUR UNE  
MEILLEURE SANTÉ  
EN MARTINIQUE

# DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Docteur Stéphanie PENNONT  
7 MARS 2017



UNION  
RÉGIONALE  
DES MÉDECINS  
LIBÉRAUX

MARTINIQUE

# 1 GENERALITES

# CCR: QUELQUES CHIFFRES

- 4<sup>ème</sup> cause de cancer dans le monde
- En France, 3<sup>ème</sup> localisation cancéreuse la plus fréquente chez l'homme (après prostate et poumon) et 2<sup>ème</sup> chez la femme après le sein
- 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % chez l'homme  
Incidence en augmentation jusqu'en 2000 puis stabilisation à partir de 2005 et diminution après
- 17 722 décès en 2012, dont 52 % chez l'homme  
2<sup>e</sup> rang des décès par cancers  
La mortalité diminue régulièrement chez l'homme comme chez la femme entre 1980 et 2012 ( accès au dépistage, résection de lésions précancéreuses entre autres)
- Espérance de vie: 63% après 5 ans, tous stades confondus  
95% de survie à 5 ans pour stades I



# CANCER COLORECTAL

- **80 % : adénocarcinome lieberkühnien +++**
- 10 % adénocarcinome mucineux ou colloïde muqueux
- Formes histologiques particulières
  - carcinome en bague à chaton
  - carcinome épidermoïde
  - carcinome adénosquameux
  - carcinome à petites cellules
  - tumeur maligne indifférenciée



Plus rarement: tumeurs carcinoïdes, lymphomes, sarcomes, mélanomes et métastases



# ADENOCARCINOME COLORECTAL

---

- Localisation colique dans 65% des cas
- Siège des cancers colo-rectaux
  - 50 % rectosigmoïde
  - 15 % caecum
  - 15 % colon ascendant et angle colique droit
  - 13 % colon descendant et angle colique gauche
  - 8 % colon transverse
- En Occident, souvent précédé par une lésion bénigne: ADENOME → ACCESSIBLE A UNE STRATEGIE DE PREVENTION EFFICACE



# 2 CANCER COLORECTAL: CARCINOGENESE ET FACTEURS DE RISQUE

# CANCER COLORECTAL: CARCINOGENESE

---

- Deux types de CCR ayant des facteurs de risque différents surviendraient avec une fréquence inégale suivant les pays :
  - type végétant : pour la plupart, suivraient la filiation adénome-cancer ( pays à haut risque comme pays occidentaux )
  - type infiltrant, principalement non précédés d'un adénome macroscopiquement détectable (plus fréquents dans les régions à faible risque de CCR, Japon)

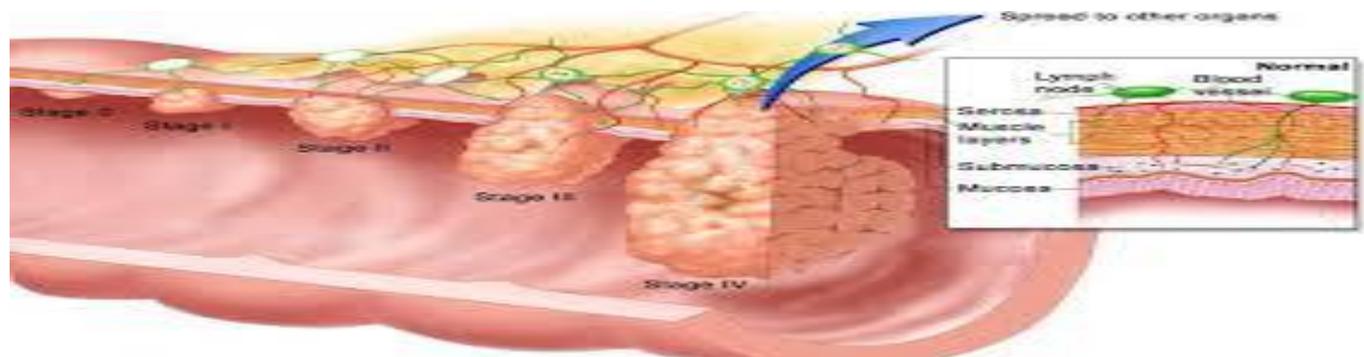
# SEQUENCE ADENOME CANCER

Pourcentage de cancers colorectaux développés sur adénome : mal connu  
Mais **réduction de l'incidence du CCR dans les populations soumises à une surveillance endoscopique après exérèse d'adénome**

Dans les pays occidentaux à haut risque de CCR, 50 à 85 % des CCR naissent sur un adénome.  
(proportion plus faible dans les pays à faible risque de CCR et au Japon)

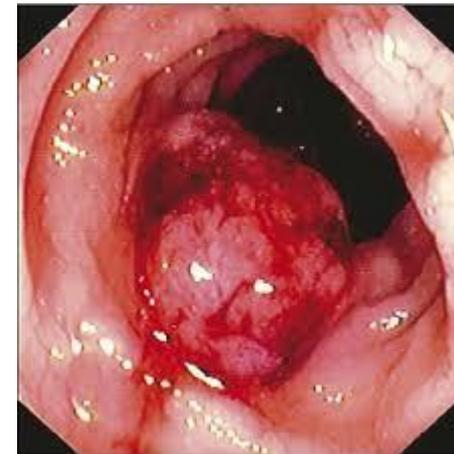
Parmi les CCR nés sur adénome:

- 75 à 85 % pour les cancers du rectum et du colon gauche
- < 50% pour les cancers du colon droit



# TRANSFORMATION MALIGNE DES ADENOMES

- < 5%
- varie selon 4 facteurs :
  - **taille de l'adénome** : risque pour adénome < 10 mm: < à 1 %  
adénome entre 10 et 20 mm: 10 %  
adénome >20 mm: 30 %
  - **nombre d'adénomes**
  - **type histologique** : présence d'un **contingent vilieux**
  - **degré de dysplasie** : anomalies progressivement croissantes, d'abord de bas grade puis de haut grade (témoigne des anomalies génétiques précoces de la transformation maligne)
- Délai entre l'apparition d'un adénome visible et sa transformation en cancer: **moyenne de 10 ans**



# MODELE DE CANCEROGENESE MULTI-ETAPE

- Apparition d'**altérations génétiques successives au sein du noyau des cellules coliques** → transformation d'une cellule colique normale en cellule cancéreuse
- Altérations génétiques touchant les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs
- Plusieurs voies de cancérogenèse colique dont deux principales
  - **instabilité chromosomique: LOH**: loss of heterozygoty nombreuses pertes d'hétérozygotie et hyperploïdie
  - **type MSI: INSTABILITE MICROSATELLITAIRE**: altérations plus restreintes au niveau nucléotidique
- Voies différentes à l'échelle moléculaire mais lésions semblables au plan morphologique → ADENOMES

# Perte du matériel chromosomique LOH = loss of heterozygoty → inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs

- 90% des cancers du colon gauche et 30 % des cancers du colon droit
- Contenu anormalement élevé en ADN (hyperploïdie) dans les cellules cancéreuses
- Pertes chromosomiques fréquentes et mutations fréquentes des gènes APC, p 53 et K-RAS2

# Perte du matériel chromosomique LOH = loss of heterozygoty → inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs (2)

- Gène APC (Adenomatous Polyposis Coli): gène suppresseur de tumeur dont la mutation constitutionnelle est responsable de la PAF
- Mutation du gène K-RAS2 : oncogène dont la mutation activatrice entraîne une augmentation de l'activité cellulaire avec transformation d'une hyperprolifération des cellules épithéliales en adénome.
- Le gène suppresseur de tumeur TP 53 : code pour une protéine (p 53) mutation inactivatrice plus tardive dans le développement du CCR

# Instabilité des séquences répétées de type microsatellite

## MSI = microsatellite instability

- 15 % des cancers colorectaux sporadiques, syndrome de Lynch (HNPCC)
- Inactivation du système de réparation des mésappariements de bases: **MMR pour mismatch repair**
- Mutation ou méthylation de la région promotrice des gènes MMR → déficience du système de réparation et accumulation de mutations, préférentiellement au niveau des microsatellites
- 6 gènes impliqués identifiés: **hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3, hPMS2 et hMLH3** : rôle dans la détection et la réparation des erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose.
- **40% des cancers du colon droit, 5% des cancers coliques gauches**

# FACTEURS DE RISQUE DU CCR

- **AGE supérieur à 50 ans**

risque de CCR entre 50 à 74 ans sans autre FdR: 3,5%

- **MUTATION GENETIQUE**

- **Syndrome de Lynch ou HNPCC:** hereditary non-polyposis colorectal cancer : transmission AD, touche les gènes de réparation des mésappariements des erreurs de réplication ADN
- **Polypose adénomateuse familiale:** deux types de mutation
  - AD à forte pénétrance mutation gène APC
  - AR de mutation du gène MUTYH
  - Risque de CCR de 100% en l'absence de traitement
  - Fréquence cumulée de cancer rectal sur rectum restant après colectomie: 5 à 10 % à 50 ans, et 14 à 30% à 60 ans



# FACTEURS DE RISQUE DU CCR (2)

## Maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales

- Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
- Augmentation du risque de CCR après 7 à 10 ans d'évolution
- Maladie de Crohn: 3% de risque de développer un CCR si début de maladie à 30 ans, 10 % si début à 45 ans
- RCH: 2% après 10 ans d'évolution, 8% après 20 ans et 18% après 30 ans

# FACTEURS DE RISQUE DU CCR (3)

- **Consommation d'alcool**

(groupe 1 des agents nutritionnels cancérigènes): augmentation du risque de 9% dès un verre par jour (ou 7 verres en 1 fois dans la semaine) (quantité d'OH et non type d'alcool) → carence en folates et transformation de l'alcool en acétaldéhyde par le microbiote colique

- **Tabagisme:**

facteur indépendant de l'alcool, risque adénome et Cancer



## FACTEURS DE RISQUE DU CCR (4)

- Antécédents personnels ou familiaux (Parents au 1<sup>er</sup> degré) de:
  - Adénome rectocolique de diamètre > 10 mm ou à contingent villosus
  - CCR
- Après résection complète d'un cancer colorectal, risque de nouveau cancer colorectal est significativement plus élevé dans les 5 premières années suivant le traitement



# FACTEURS DE RISQUE DU CCR (5)



## Surpoids et obésité

- augmentation de l'IMC de 5kg/m<sup>2</sup> → augmentation du risque de 15%
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du risque de 33% par rapport à IMC entre 18 et 25
- Augmentation du taux de certaines hormones et facteurs de croissances (IGF1, INSULINE, LEPTINE, HORMONES SEXUELLES): rôle dans cancérogenèse
- Etat inflammatoire chronique induit par obésité (TNF alpha, IL6, CRP, leptine) favorisant la prolifération cellulaire

## ACROMEGALIE



# FACTEURS DE RISQUE DU CCR (6)

## Consommation de viande et charcuterie

- Risque de CCR augmenté de 29% par portion de viande consommée de 100g/ jour et de 21% par portion de charcuterie de 50g/jour
- Apport de sels nitrités (groupe 2 des agents probablement cancérrogènes) ou production de composés N-nitrosés cancérrogènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique.



## Risque moyen

- Population dont âge > 50 ans

## Risque élevé

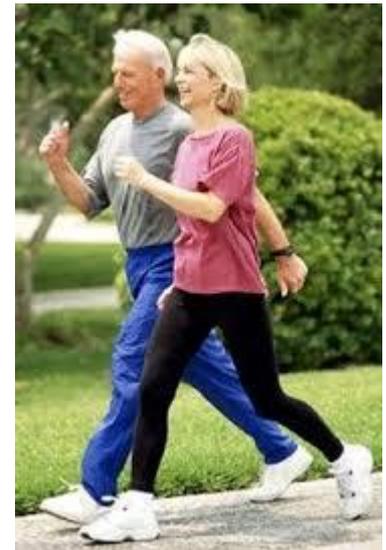
- ATCD personnel de: CCR; adénome > 10 mm; adénome vilieux; 2 adénomes
- ATCD familial ( 1 parent au 1<sup>er</sup> degré ou 2 parents du 2<sup>nd</sup> degré) de CCR ou d'adénome (villeux ou > 10mm)
- MICI

## Risque très élevé

- PAF
- Syndrome de Lynch

# MODIFICATIONS DES HABITUDES DE VIE

- Sevrage tabagique
- Limiter la consommation d'alcool
- Augmenter la consommation de fibres alimentaires et limiter celle de viandes rouges
- Pratiquer une activité physique régulière
- Maintenir son poids dans les limites d'un IMC normal



# 3 CANCER COLORECTAL: DEPISTAGE

# DEPISTAGE DU CCR: DEUX PROCEDURES DISTINCTES

1. DEPISTAGE ORGANISE COMMUNAUTAIRE → Campagne nationale de dépistage (2009) Test immunologique
2. DEPISTAGE INDIVIDUEL

# DEPISTAGE ORGANISE: POPULATION CONCERNEE

Age: 50 à 74 ans

Sujet asymptomatique à risque moyen de CCR

Absence de coloscopie dans les 5 dernières années

Pas de test Hémoccult dans les 2 dernières années

Sont exclus:

- Sujets à risque élevé et très élevé
- Patients symptomatiques: rectorragies, douleurs, modification du transit, amaigrissement inexpliqué, syndrome rectal...

## Structures de gestion départementales AMREC

envoi des invitations à la  
réalisation du test  
immunologique: courrier

coordination des actions, formation des  
généralistes

PATIENT

MEDECIN TRAITANT

TEST IMMUNOLOGIQUE

Centres de lecture agréés

- Test négatif → Renouvelé  
deux ans après

- Test positif  
→ COLOSCOPIE

HEPATO  
GASTROENTEROLOGUE

# TEST IMMUNOLOGIQUE

- Remplace le test Hémoccult II depuis mai 2015
- Plus efficace: Se 80%, Sp 95% ( 2 à 2,5 fois plus de cancers, 3 à 4 fois plus d'adénomes)
- Un seul prélèvement (contre 6 avec le gaïac)
- Meilleure participation
- VPP : 40% pour les adénomes, 10% pour carcinomes



# DEPISTAGE INDIVIDUEL: INDICATIONS DE LA COLOSCOPIE

45 – 50 ans:

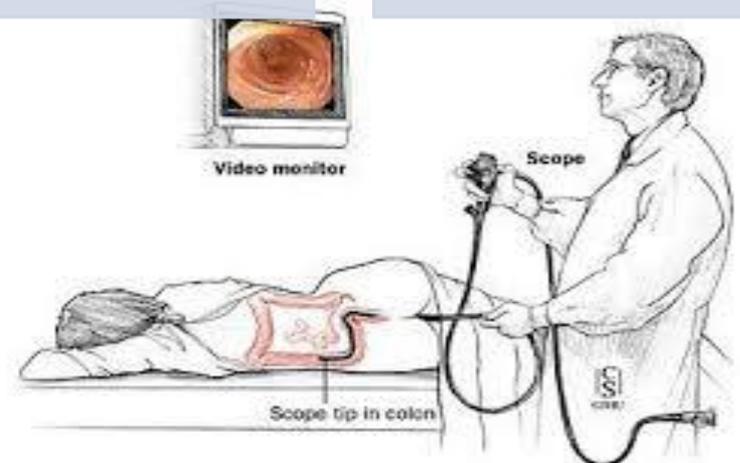
- Rectorragies
- Modification récente du transit
- Syndrome rectal (faux besoins, ténésme, épreintes)
- Douleurs abdominales inexplicables
- **Occlusion intestinale**
- **Amaigrissement inexplicé**
- **Anémie ferriprive sans autre étiologie**

## Risque élevé

- ATCD personnel de: CCR; adénome >10 mm; adénome villositéux; 2 adénomes
- ATCD familial ( 1 parent au 1<sup>er</sup> degré ou 2 parents du 2<sup>nd</sup> degré) de CCR ou d'adénome (villositéux ou >10mm)
- MICI

## Risque très élevé

- PAF
- Syndrome de Lynch



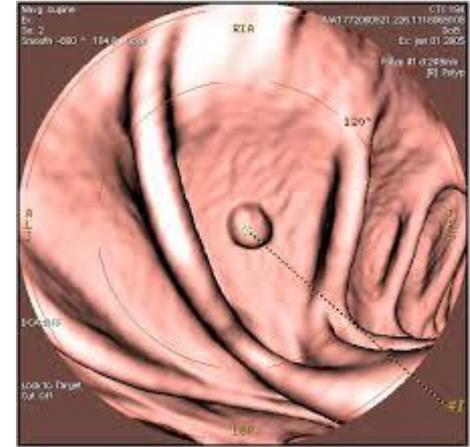
# COLOSCOPIE DE DEPISTAGE ET CCR

- Pas d'étude directe permettant d'affirmer une réduction de mortalité par CCR en population générale après coloscopie de dépistage  
MAIS arguments indirects forts à partir d'études observationnelles suggérant l'efficacité potentielle de la coloscopie
- travaux du National PolypStudy (NPS) (2003 ): la polypectomie endoscopique permettait de réduire l'incidence du CCR avec preuve d'une réduction significative de mortalité
- travail multicentrique nord américain, cohorte de 2600 individus inclus entre 1980 et 1990, avec un suivi médian de 16 ans: réduction de mortalité par CCR de 53% (RR = 0,47) après exérèse d'adénomes chez les patients ayant eu une coloscopie complète
- Globalement, les **meilleurs résultats sont toutefois obtenus pour les cancers distaux** (Il a été suggéré que le bénéfice de la coloscopie, notamment en terme de mortalité, se limiterait au colon gauche (rectosigmoïdoscopie?)

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-696.

# COLOSCANNER

- ou coloscopie virtuelle  
examen d'imagerie colique : acquisition fine, en scanner hélicoïdal d'un côlon propre, distendu à l'air ou au dioxyde de carbone avec interprétation des données sur images 2D et reconstructions 3D
- Ne détecte que 55% de polyadénomes avancés de plus de 6 mm
- AVANTAGES: peu invasif, pas d'anesthésie, faible risque de perforation, acceptabilité probablement meilleure
- INCONVENIENTS: performances inférieures pour les lésions de petite taille, nécessité de coloscopie avec nouvelle préparation en cas d'examen positif , risque théorique d'irradiation
- Performances identiques à la coloscopie pour le dépistage de polypes de plus d'un cm et des cancers
- Test de sélection au même titre que le test Hemoccult™ et doit être suivi, lorsqu'il est positif, d'une coloscopie diagnostique



# *VIDEOCAPSULE COLIQUE*



- Sensibilité et spécificité pour la détection de polypes de plus de 6 mm de 84%
- Spécificité de 90% pour les lésions supracentimétriques
- Faux positifs pour les lésions de 6 à 10 mm
- Alternative diagnostique en cas d'échec ou de contre-indication à la coloscopie
- La qualité de la préparation est primordiale et conditionne les performances

# TAKE HOME MESSENGES

DEPISTAGE DES LESIONS PRENEOPLASIQUES  
RESTE UN OBJECTIF ESSENTIEL POUR LA  
PREVENTION DU CCR

COLOSCOPIE EXAMEN DE REFERENCE

POPULATION GENERALE SANS FACTEURS DE  
RISQUE ELEVE: TEST IMMUNOLOGIQUE A  
PARTIR DE 50 ANS

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Dépistage et surveillance endoscopique des tumeurs colorectales, D  
Heresbach FMC gastro

Jass JR et al. Emerging concepts in colorectal neoplasia. Gastroenterology  
2002;123:862-76.

Lièvre A et al. Mécanismes de la cancérogenèse colorectale : acquisitions  
récentes. Rev Prat 2004;54:143-50

Actualites et nouveaux outils dans le depistage du cancer colorectal  
FMC GASTRO



MARTINIQUE

UNION  
RÉGIONALE  
DES MÉDECINS  
LIBÉRAUX



## URML Martinique

Zac de Rivière Roche  
Rue Piétonne - Rue George Zaïre  
97200 Fort de France



0596 63 20 33



0596 71 93 03



contact@urml-m.org



urml-m.org

**CONSTRUIRE  
L'AVENIR  
DE LA MÉDECINE  
LIBÉRALE  
POUR UNE  
MEILLEURE SANTÉ  
EN MARTINIQUE**