



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 168

DATABASE CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DES CANCERS COLORECTAUX À L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE DE RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Boutaina Atmane

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer colorectal, profile clinique, réparation des mésappariements de l'ADN, mutation RAS, mutation BRAF

Membres du Jury :

Monsieur Hassan Errihani

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Hind M'RABTI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Saber BOUTAYEB

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Basma EL KHANNOUSSI

Professeur d'anatomie pathologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie-

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécoologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUEH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

Dédicaces

A l'âme de ma mère,

A ma famille,

A mes amis,

Je me dois d'avouer ma reconnaissance aux personnes qui me soutiennent depuis toujours. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et la gratitude que je porte pour vous.

A mes patients

Vous êtes ma raison d'exister. Je vous remercie pour votre patience, vos encouragements et vos ad'iyah. Ce travail est fait grâce à vous et pour vous.

A L'Association des Médecins Internes de Rabat

Un interne ne peut qu'être fier d'appartenir à une grande famille réunis pour un seul but : l'excellence.

Vive l'internat, Vive l'AMIR,

A tous ceux qui ont participé dans cette étude

Je vous remercie.

Remerciements

A mon maître et président de thèse

Pr Errihani Hassan

Depuis mes premiers jours au service d'oncologie, j'ai senti une ambiance différente.

*Une ambiance saine et calme qui se dégage d'un chef de service modeste
et aimable qui est toujours à l'écoute.*

*Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter
de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.*

A mon maître et rapporteur de thèse

Pr M'rabti HIND

J'admirais la façon dont vous travaillez sans tenir compte des heures.

Vous êtes un exemple à suivre, mon exemple.

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué.

*Veillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect et ma sincère gratitude pour avoir
guidé les premiers pas de ma carrière.*

A mon maître et juge de thèse

Pr Boutayeb Saber

Je suis particulièrement touchée par la sympathie avec laquelle vous m'avez aidé à accomplir ce travail. Votre charisme et vos qualités professionnelles et humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel.

A mon maître et juge de thèse

Pr EL Ghissassi Ibrahim

Votre précision au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité m'ont toujours impressionnés et sont pour moi un idéal à atteindre.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A mon maître et juge de thèse

Pr EL Khannoussi Bassma

Je vous remercie de votre enseignement, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger, cet honneur me touche énormément.

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Liste des abréviations

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
5FU	: 5-fluorouracile
APC/C	: Anaphase Promoting Complex/Cyclosome (complexe promoteur de l'anaphase/cyclosome)
ASCO	: American Society for Clinical Oncology (Société Américainne d'oncologie Clinique)
BRAF	: B-Raf Proto-Oncogene
BUB1	: Budding Uninhibited by Benzimidazole 1 (bourgeonnement non inhibié par benzimidazole 1)
BUB3	: Budding Uninhibited by Benzimidazole 3 (bourgeonnement non inhibié par benzimidazole 3)
BUBR1	: Budding Uninhibited by benzimidazole-related 1 (bourgeonnement non inhibé par le benzimidazole apparenté 1)
CCR	: Cancer Colorectal
CCRm	: Cancer Colorectal métastatique
CENP-E	: Centromere protein E
CIN	: Chromosome INstability (instabilité chromosomique)
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CpG	: Cytosine-phosphate-Guanine
dMMR	: MMR déficient (déficience du système MMR)
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (recepteur du facteur de croissance épidermique)
FAP	: Polypose adénomateuse familiale
Fz	: Frizzled;
GSK3	: Glycogen Synthase Kinase 3
HER	: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HNPCC	: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IC	: Intervalle de Confiance
ICI	: Immune Checkpoint Inhibitors (inhibiteur de point de contrôle immunitaire)
IDH	: Indice de Développement Humain
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
INO	: Institut National d'Oncologie
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Virus (Virus du sarcome du rat de Kirsten)
LRP	: low density lipoprotein Receptor-related Protein (protéine liée aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité)
MAD1	: Mitotic Arrest Deficiency 1 (Déficit d'arrêt mitotique 1)
MAD2	: Mitotic Arrest Deficiency 2 (Déficit d'arrêt mitotique 2)
MLH	: MutL homologue
MMR	: MisMatchRepair (mésappariements de l'ADN)
MSH	: MutS homologue
MSI	: Micro Satellite Instability (instabilité microsatellitaire)
MSI-H	: MSI high
MSI-L	: MSI low
MSS	: Micro Satellite Stability (stabilité microsatellitaire)
NAACCR	: Association nord-américaine des registres centraux du cancer
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Réseau national de cancérologie)
NCI	: National Cancer Institute (Institut National de Cancérologie)
NGS	: Next Generation Sequencing (séquençage de nouvelle génération)
NRAS	: Neuroblastome Rat Sarcoma Virus
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds Ratio
PCR	: Polymérase Chain Reaction
PI3K/AKT	: Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B
PMS2	: PostMeiotic Segregation Increased 2
RAMED	: Régime d'Assistance Médicale
RAS/RAF/MEK/ERK	: Rat sarcoma/Rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/mitogen-activated protein kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
Wnt : Wingless/Integrated (sans ailes/intégré)
WT : Wild Type (type sauvage)

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Régulation de la séparation des chromatides sœurs à la transition métaphase-anaphase.	6
Figure 2: Séquence d'un dinucléotide CpG d'un brin d'ADN comparé à une paire de bases C-G sur des brins complémentaires(30).....	8
Figure 3: Hyperméthylation de l'ADN des îlots CpG et hypométhylation globale de l'ADN dans le CCR par rapport à l'épithélium colique normal(34).	8
Figure 4: La voie MMR de la cellule humaine(43).....	10
Figure 5: Expression des protéines MMR détectée par IHC.	13
Figure 6: Schéma de la signalisation Wnt/ β -caténine(62).....	16
Figure 7: La cascade de signalisation de l'EGFR.	17
Figure 8: Les voies de l'EGFR.....	19
Figure 9: Fréquence du cancer du côlon et du rectum.....	25
Figure 10: Répartition des patients selon les tranches d'âge.	26
Figure 11: Répartition des patients par sexe.	26
Figure 12: Répartition des patients selon le statut marital.	27
Figure 13: Répartition des malades selon le milieu de résidence Urbain/Rural.	27
Figure 14: Répartition des patients selon la ville de résidence.	28
Figure 15: Répartition des patients selon leur profession.....	29
Figure 16: Répartition des patients selon la couverture médicale.....	29
Figure 17: Répartition des patients selon leur niveau d'instruction.	30
Figure 18: Répartition des patients selon le mode de révélation.	33
Figure 19: Répartition des patients selon le siège de la tumeur primitive.....	33
Figure 20: Répartition des patients selon la classification TNM initiale.	35
Figure 21: Répartition des tumeurs dans notre série selon le type histologique.	36

Figure 22: Répartition des tumeurs dans notre série selon la différenciation histologique.	36
Figure 23: Répartition des patients selon le statut RAS.	38
Figure 24: Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2020 (6).	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Gènes méthylés utilisés pour le dépistage du CCR (34)	9
Tableau 2: Modèles de coloration immunohistochimique et interprétation pour les protéines MMR (47).	12
Tableau 3: Répartition des facteurs de risque des patients de notre série.	30
Tableau 4: Comparaison des délais de consultation en fonction des caractéristiques socio-économique des patients.	31
Tableau 5 : Comparaison des délais thérapeutiques en fonction des caractéristiques socio-économique des patients.	32
Tableau 6: Caractéristiques des patients selon la latéralité.....	34
Tableau 7: Répartition des patients selon la localisation anatomique des métastases.	35
Tableau 8: Comparaison des caractéristiques des patients selon le statut MMR.....	37
Tableau 9: Comparaison des caractéristiques des patients selon le statut RAS.....	39
Tableau 10 : Comparaison de l'incidence du cancer colorectal selon les données du Globocan 2020.	44
Tableau 11: Comparaison de la fréquence du CCR dans différentes séries marocaines.....	45
Tableau 12: Comparaison de l'âge moyen et du pourcentage des patients atteints de CCR ayant un âge inférieur à 40 ans entre différentes séries.	48
Tableau 13: Comparaison du sexe ratio des patients atteints du CCR dans différentes séries.	50
Tableau 14: Comparaison des caractéristiques socio-économiques des patients atteints de CCR au Maroc.	51
Tableau 15: Distribution des facteurs de risque dans différentes études.....	54
Tableau 16: Comparaison des délais de consultation chez des patients atteints de CCR entre différentes séries.....	60
Tableau 17: Comparaison du pourcentage des types histologiques dans différentes séries marocaines.	62
Tableau 18 : Comparaison du pourcentage des patients pMMR dans différentes études.	64
Tableau 19 : Comparaison du statut RAS et BRAF dans différentes séries.....	67

Plan

<i>Introduction</i>	1
<i>Généralités</i>	5
I. Génétique et cancers colorectaux :	6
II. Les voies de signalisation:	15
<i>Matériels et méthodes</i>	21
I. Période et type de l'étude :	22
1) Recueil de données :	22
2) Critères d'inclusion :.....	22
3) Critères d'exclusion :	22
II. Méthodes d'étude :	23
1) Variables étudiées :	23
2) Analyses des données :	23
<i>Résultats</i>	24
I. Aspects épidémiologiques :	25
1) Fréquence :.....	25
2) Répartition selon l'âge :.....	25
3) Répartition selon le sexe :	26
4) Caractéristiques socio-économiques :	26
5) Facteurs de risque du CCR :	30
II. Aspects cliniques	31
1) Délai de prise en charge diagnostique et thérapeutique :.....	31
• Délai de consultation :.....	31
• Délai thérapeutique :.....	32
2) Mode de révélation :	33
3) Siège de la tumeur primitive (Latéralité):	33
4) Localisation anatomique des métastases :	34
1) Classification TNM :	35
III. Aspects morphologiques:	36
1) Type histologique :	36
2) Degré de différenciation :.....	36
III. Aspects Immunohistochimiques : statut MMR	37
IV. Aspects moléculaires : mutation RAS et BRAF	38
<i>Discussion</i>	40
I. Données épidémiologiques :	41
1) Fréquence :.....	41
2) Age :	45
3) Sexe :	48
4) Caractéristiques socio-économiques :	50
5) Facteurs de risque des CCR:.....	52
II. Distinction entre le côlon droit et côlon gauche :	54

1) Sur le plan anatomique :	54
2) En terme de fréquence :	56
3) En terme de type histologique :	56
4) En terme de stade de la maladie et de pronostic :	56
5) En terme de biologie moléculaire :	57
III. Délai de prise en charge diagnostique et thérapeutique :	58
IV. Anatomie pathologique :	60
1) Type histologique et degré de différenciation :	60
2) Immunohistochimie : statut MMR	62
3) Biologie moléculaire : mutation RAS et BRAF	64
Conclusion	68
Annexe	68
Références	68

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus répandu dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein (1). Il est la deuxième cause de décès par cancer, entraînant près d'un million de décès par an (6).

Au Maroc, le CCR occupe également la troisième place en terme d'incidence avec un taux de 9 par 100000 habitants. Il représente 7,7% de l'ensemble des nouveaux cas enregistrés entre 2013 et 2017 au niveau de la région du grand Casablanca (2). L'OMS estime un total de 4558 nouveaux cas en 2020 et place le CCR au 6^{ème} rang parmi les causes de décès par cancer au Maroc (107).

Environ 60-65% des cas de CCR surviennent de manière sporadique par des aberrations génétiques somatiques et épigénétiques acquises, largement attribuables à des facteurs de risque potentiellement modifiables. Environ 25 % des cas de CCR ont des antécédents familiaux de CCR sans syndrome cancéreux génétique évident. Seuls 5 % sont attribués à des syndromes cancéreux héréditaires tels que le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse familiale (FAP) (7).

Au cours des vingt dernières années, notre compréhension de l'épidémiologie, de la biologie moléculaire et des aspects cliniques du CCR s'est considérablement améliorée offrant des thérapies nouvelles aux patients (8). Des molécules extrêmement actives appelées « thérapies ciblées » ont été développées et ont révolutionné la prise en charge de la maladie cancéreuse. Il s'agit notamment des anticorps monoclonaux du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le Cetuximab et le Panitumumab (9).

Cependant, moins de 20 % des patients atteints de CCRm répondent aux thérapies ciblées anti-EGFR lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie (10,11). La question qui se pose est la suivante : Pourquoi certains patients répondent et d'autres ne répondent pas ?

Il est apparu que les tumeurs sans mutations dans le codon 12 ou 13 du gène KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog = gène codant pour la protéine KRAS qui est un proto-oncogène) répondaient aux traitements anti-EGFR dans 13 à 17 % des cas, alors que seulement 0 à 2 % des tumeurs mutantes de KRAS y répondaient (12,13).

Par conséquent, l'état de type sauvage de KRAS semble être une condition de la réponse. Néanmoins, la plupart des patients présentant des tumeurs KRAS de type sauvage (non muté) ne répondent pas aux anticorps monoclonaux anti-EGFR (14). Des mutations dans d'autres effecteurs en aval de la voie de signalisation de l'EGFR, comme BRAF(B-Raf proto-oncogène), et NRAS (neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog), peuvent également avoir un effet négatif sur la réponse aux anticorps anti-EGFR (15,16).

A côté des thérapies ciblées, l'immunothérapie est devenue le point central du paradigme thérapeutique rénové du cancer. L'immunothérapie a permis d'obtenir une rémission tumorale étonnante et durable pour plusieurs tumeurs malignes solides communes et réfractaires (17,18). Toutefois, l'application clinique étendue des immunothérapies a été limitée car certaines tumeurs présentent une efficacité relativement faible et de faible taux de réponse (18,19). De ce fait, des biomarqueurs sont nécessaires pour distinguer les patients sensibles et pour prévoir la réponse thérapeutique. De nombreuses preuves soutiennent le déficit de réparation des mésappariements (dMMR) et l'instabilité des microsatellites à un niveau élevé (MSI-H) comme biomarqueurs prédictifs permettant de guider l'application clinique du blocage des points de contrôle immunitaires (20).

Ainsi, l'étude des biomarqueurs dans les CCR est désormais impliquée dans la pratique clinique. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pour le cancer du côlon ont intégré des tests génétiques tels que KRAS, NRAS, BRAF et HER2 pour guider la thérapie ciblée et l'instabilité des microsatellites (MSI) / la réparation des mésappariements (MMR) pour guider le traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (21).

Nous rapportons dans cette thèse les principales données cliniques disponibles, ainsi que le statut moléculaire RAS, BRAF et MSI qui ont été réalisés jusqu'à présent.

Les objectifs de ce travail sont :

- Dégager les particularités épidémiologiques et cliniques des patients atteints de CCR.
- Etablir le profil immuno-histochimique par l'identification du profil MMR (MisMatch Repair).
- Identifier le profil moléculaire des CCR via la recherche de mutations RAS et BRAF.
- Comparer les résultats obtenus à la littérature pour permettre le traitement personnalisé des patients.

Généralités

I. Génétique et cancers colorectaux :

La muqueuse colorectale se renouvelle tous les 3 à 6 jours. À cette fin, il existe plusieurs milliards de divisions cellulaires et donc d'anomalies de réparation de l'ADN (22). L'accumulation de ces erreurs aboutit à la formation d'une crypte aberrante pouvant être le point de départ d'un processus de carcinogenèse (23).

Classiquement, on décrit trois voies initiatrices de la carcinogenèse colorectale :

❖ L'instabilité chromosomique :

L'instabilité chromosomique ou Chromosomal Instability (CIN) désigne une fréquence élevée des gains ou des pertes de chromosomes entiers ou de larges portions de chromosomes en rapport avec des défauts dans les voies qui assurent la ségrégation des chromosomes. Elle est observée dans 65%-70% des CCR sporadiques (24).

Le point de contrôle mitotique est le principal mécanisme qui garantit la haute-fidélité de la ségrégation des chromosomes (Figure 1). Les défauts dans la signalisation du point de contrôle entraînent une aneuploïdie avec un nombre anormal de chromosomes distribués aux cellules filles (25).

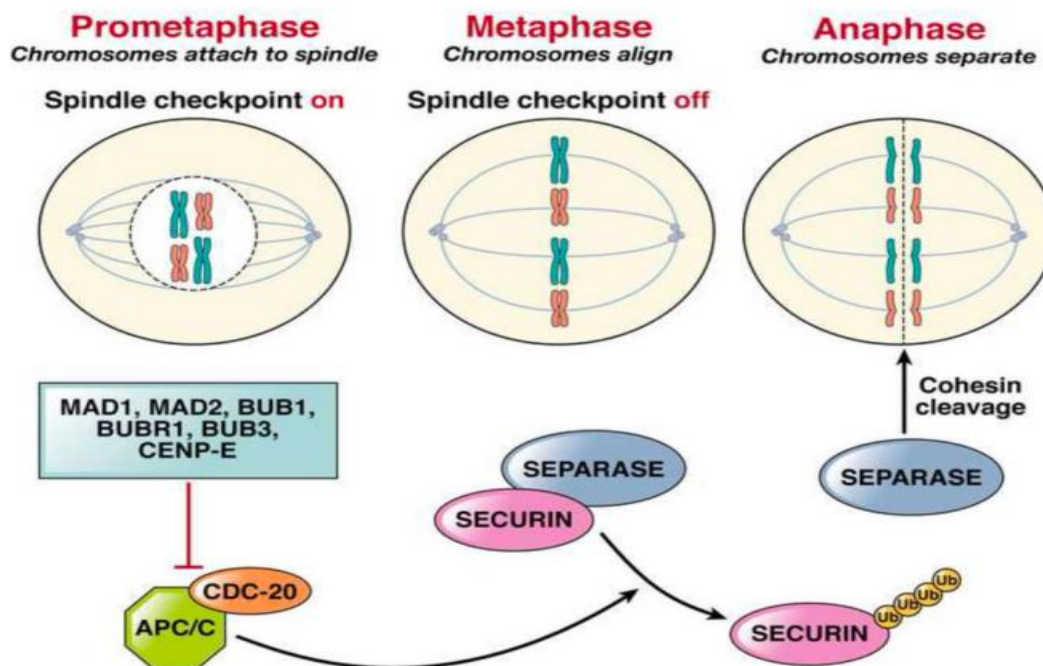


Figure 1: Régulation de la séparation des chromatides sœurs à la transition métaphase-anaphase (25).

En prométaphase, les chromosomes hautement condensés établissent des liaisons bipolaires avec le fuseau mitotique. Les chromosomes non attachés ou mal orientés génèrent un signal pour retarder l'anaphase jusqu'à ce que toutes les paires de chromatides sœurs soient correctement alignées sur la plaque de métaphase. Ce signal est transmis par un relais de protéines de contrôle du fuseau, dont MAD1, MAD2, BUB1, BUBR1, BUB3 et la protéine centromère E (CENP-E) pour inhiber le complexe promoteur de l'anaphase/cyclosome (APC/C). Après la fixation et l'alignement de tous les chromosomes en métaphase, le signal est levé permettant à l'APC/C d'activer la séparase et initier ainsi l'anaphase.

Les anomalies caryotypiques observées dans les tumeurs CIN (Hyperploïdie perte de 17p, 18p et 5q) sont associées à l'accumulation d'un ensemble caractéristique de mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes (APC, p53 et K-RAS). Ces mutations activent des voies oncogènes essentielles à la pathogenèse du CCR et transforme le tissu de l'adénome en adénocarcinome (26).

❖ L'hyperméthylation des îlots CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) :

La méthylation de l'ADN désigne l'ajout, par des ADN méthyltransférases, de groupements méthyles aux bases de l'ADN. La méthylation de l'ADN dans des zones promotrices (régions d'ADN où la transcription d'un gène est initiée) est corrélée à l'activation de l'expression des gènes spécifiant les futurs tissus et types cellulaires durant le développement embryonnaire et post-natal (27,28). De la même manière dans les tissus adultes, les promoteurs des gènes « souches » deviennent plus méthylés lorsqu'une cellule entreprend sa différenciation (29). Cependant, des profils de méthylation de l'ADN anormaux ont été associés à de nombreux types de cancers.

Les CpG sont des régions de l'ADN où une cytosine est suivie d'une guanine dans la direction 5' à 3' du même brin d'ADN.

La notation "CpG" est utilisée pour distinguer cette séquence linéaire de l'appariement de bases CG complémentaires (cytosine et guanine) sur deux brins différents (Figure 2).

Dans les génomes, les dinucléotides CpG ont une distribution particulière car ils se regroupent en îlots correspondant aux régions promotrices des gènes.

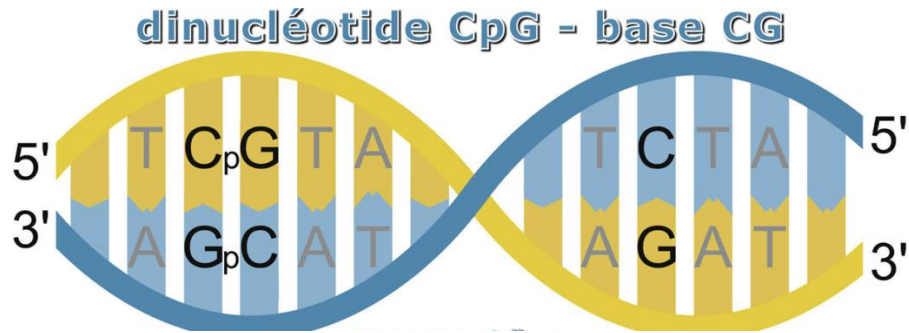


Figure 2: Séquence d'un dinucléotide CpG d'un brin d'ADN comparé à une paire de bases C-G sur des brins complémentaires(30).

Les îlots CpG sont souvent définies comme des séquences d'au moins 200 bases avec un pourcentage de CG supérieur à 50% et un rapport entre les CpG observés par rapport aux CpG attendus de $>0,6$ (26). Les îlots CpG chevauchent la région promotrice de 60 à 70 % des gènes et ont tendance à être protégés de la méthylation; toutefois, ils peuvent devenir aberrants dans le cancer (32,33).

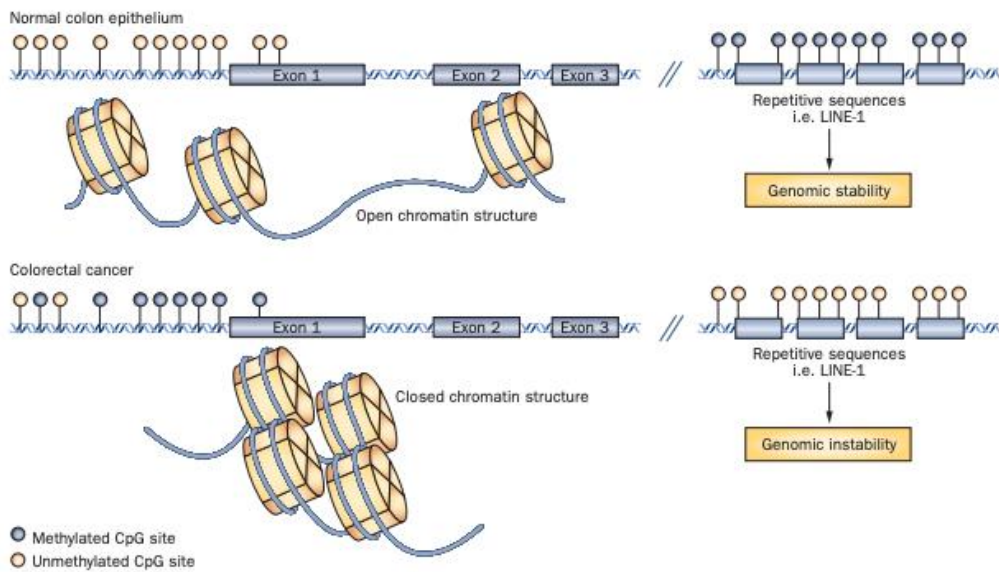


Figure 3: Hyperméthylation de l'ADN des îlots CpG et hypométhylation globale de l'ADN dans le CCR par rapport à l'épithélium colique normal(34).

Les îlots CpG non méthylés dans la région promotrice des gènes sont corrélés à une structure chromatinienne ouverte (euchromatine), tandis que les îlots CpG méthylés sont corrélés à une structure chromatinienne condensée et fermée (hétérochromatine) et à l'extinction

de la transcription. L'épithélium colique normal présente généralement des îlots CpG non méthylés dans les régions promotrices des gènes, alors que l'hyperméthylation aberrante des îlots CpG associés aux promoteurs est une caractéristique des néoplasmes.

La méthylation augmente avec l'âge, s'accélère dans le côlon en réponse à une inflammation chronique et pourrait être une réponse adaptative à une blessure (35,36). Un sous-ensemble de CCR a été identifié et est caractérisé par le CIMP (CpG island methylator phenotype) (37). Ces tumeurs progressent en méthylant les gènes suppresseurs de tumeurs, tels que p16 et le facteur de croissance 2 analogue à l'insuline, ainsi que dans les gènes de réparation de l'ADN tels que la méthylguanine méthyltransférase et le gène MLH1.

Les progrès réalisés dans la compréhension de la pathologie moléculaire du CCR ont permis d'identifier des marqueurs moléculaires prometteurs pour la détection précoce du CCR (38). L'hyperméthylation des régions promotrices dans le CCR se produit tôt dans certains gènes, et ces gènes méthylés sont utilisés pour le dépistage précoce (Tableau 1). Pour l'instant, les tests de vimentine méthylée (Vim) est un marqueur cliniquement validé pour la détection précoce du CCR et qui est désormais disponible dans le commerce aux États-Unis sous le nom de ColoGuard® (39).

Gene	Abnormality	Biomarker function
MLH1	Hypermethylation	Sporadic MSI tumor marker (the likelihood of Lynch syndrome decreases if MLH1 is methylated)
VIM	Hypermethylation	Early detection of CRC
SEPT9	Hypermethylation	Early detection of CRC

Abbreviations: CRC, colorectal cancer; MSI, microsatellite instability.

Tableau 1 : Gènes méthylés utilisés pour le dépistage du CCR (34)

❖ L'instabilité des microsatellites :

Les microsatellites sont de courtes séquences d'ADN répétées, qui peuvent s'allonger ou se raccourcir et rendre l'ADN instable dans le cas d'un système de réparation des mésappariements défectueux (40). Ces régions accumulent les erreurs, car l'ADN polymérase peine à se lier efficacement à ces séquences répétées du génome (41).

L'instabilité des microsatellites (MSI : MicroSatellite Instability) est un phénotype tumoral causé par une défaillance du système de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR : MisMatch Repair) (42).

Le système MMR est constitué d'un complexe protéique comprenant MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui fonctionnent sous la forme d'hétérodimères (MLH1/PMS2, MSH2/MSH6) selon 4 grandes étapes (Figure 4) :

1-Au cours du processus normal de réplication de l'ADN, les mésappariements d'une seule base peuvent résulter d'une mauvaise incorporation par la polymérase et les mésappariements plus importants peuvent résulter d'un glissement de brin.

2-Reconnaissance du mésappariement par deux homologues du MutS: (MSH2/MSH6). Le MutS se fixe ainsi sur la lésion de l'ADN, induisant une modification conformationnelle qui va initier le recrutement de MutL (MLH1/PMS2).

3-Recrutement de MutL (MLH1/PMS2) qui va couper la zone d'erreur sur l'ADN lésé.

4-Synthèse de chaînes d'ADN corrigées dans le site de mésappariement par une ADN polymérase et raccordement du brin par des ADN ligases.

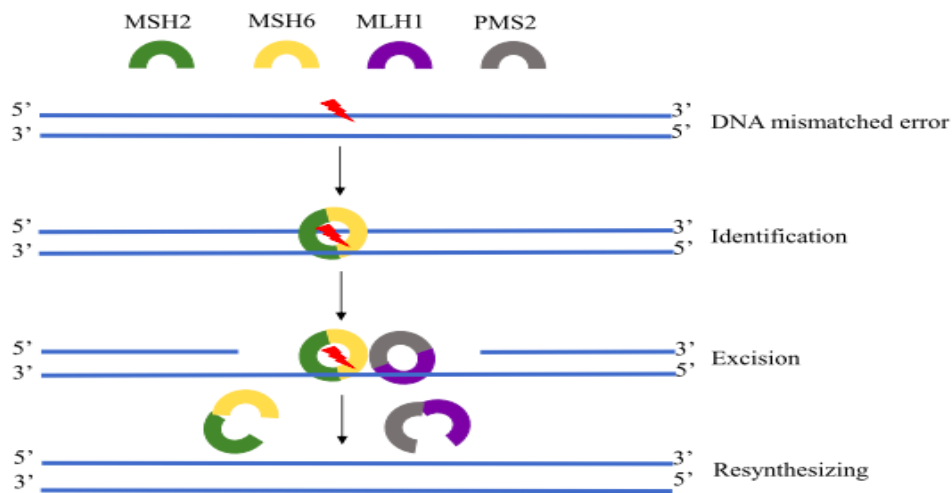


Figure 4: La voie MMR de la cellule humaine(43).

Il existe deux voies moléculaires pour le développement du CCR avec MSI :

- Environ 20 à 25 % des tumeurs colorectales avec MSI apparaissent chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch, le plus commun des syndromes du cancer du côlon héréditaire causé par des mutations germinales dans les gènes MMR de l'ADN (44).

- Cependant, la plupart des cas de CCR associés à une MSI ne sont pas héréditaires (familiaux), mais résultent d'une affection sporadique induite par la méthylation sporadique de MLH1. Lorsque le promoteur de MLH1 est méthylé, l'activité MMR échoue et le MSI s'ensuit. Ainsi, la signature mutationnelle des tumeurs sporadiques comprend la méthylation des îlots CpG (détaillé dans le paragraphe précédant) et le MSI (45).

Outre le CCR, le phénotype MSI est retrouvé dans l'endomètre et, dans une fréquence relativement moindre, dans le cancer de l'ovaire, l'estomac, le col de l'utérus, le sein, la peau, le poumon, la prostate et la vessie, ainsi que les gliomes, les leucémies et les lymphomes (44).

Les tumeurs avec MSI sont plus fréquemment localisées dans le côlon droit et sont histopathologiquement caractérisées par la sécrétion du mucus, un nombre élevé de lymphocytes infiltrant la tumeur, une faible différenciation et une réaction lymphocytaire de type Crohn. Ils sont plus fréquents au stade II et relativement peu fréquents parmi les tumeurs métastatiques(46).

Traditionnellement, l'identification du phénotype MSI repose sur deux techniques:

- L'immunohistochimie (IHC):

L'immunohistochimie permet d'étudier l'expression des protéines du système MMR au sein de la tumeur sur une coupe histologique. Elle peut être réalisée par des colorations immunohistochimiques. Les protéines MMR sont présentes de manière ubiquitaire dans les cellules normales mais peuvent présenter une perte d'expression dans les cellules tumorales. Plusieurs profils de coloration peuvent être observés en fonction des anomalies génétiques ou épigénétiques sous-jacentes (Tableau 2).

MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	Interprétation
+	+	+	+	MMR proéficent
-	+	+	-	Mutation germinale ou hyperméthylation MLH1
+	-	-	+	Mutation germinale MSH2
+	+	-	+	Mutation germinale MSH6
+	+	+	-	Mutation germinale PMS2

+ : marquage nucléaire positive (expression normale)

- : marquage nucléaire négative (perte d'expression)

il existe des exemples de mutations germinales dans d'autres gènes qui peuvent produire une protéine détectable par IHC mais qui provoquent néanmoins une MSI.

Tableau 2: Modèles de coloration immunohistochimique et interprétation pour les protéines MMR (47).

Comme décrit auparavant, les protéines du système MMR fonctionnent sous forme d'hétérodimères. MLH1 et MSH2 se lient obligatoirement à PMS2 et MSH6, respectivement. Ainsi, une mutation ou une hyperméthylation des gènes MLH1 et MSH2 se traduit par l'absence de marquage de PMS2 et MSH6. Cependant, la perte d'expression isolée de PMS2 ou MSH6 n'induit pas l'absence de marquage de MLH1 ou MSH2. Ces derniers ont la capacité d'interagir avec d'autres molécules (48,49).

Ainsi, la perte de MLH1 entraîne une perte totale de l'activité MMR, mais la perte de PMS2 peut être partiellement compensée par MLH3(42).

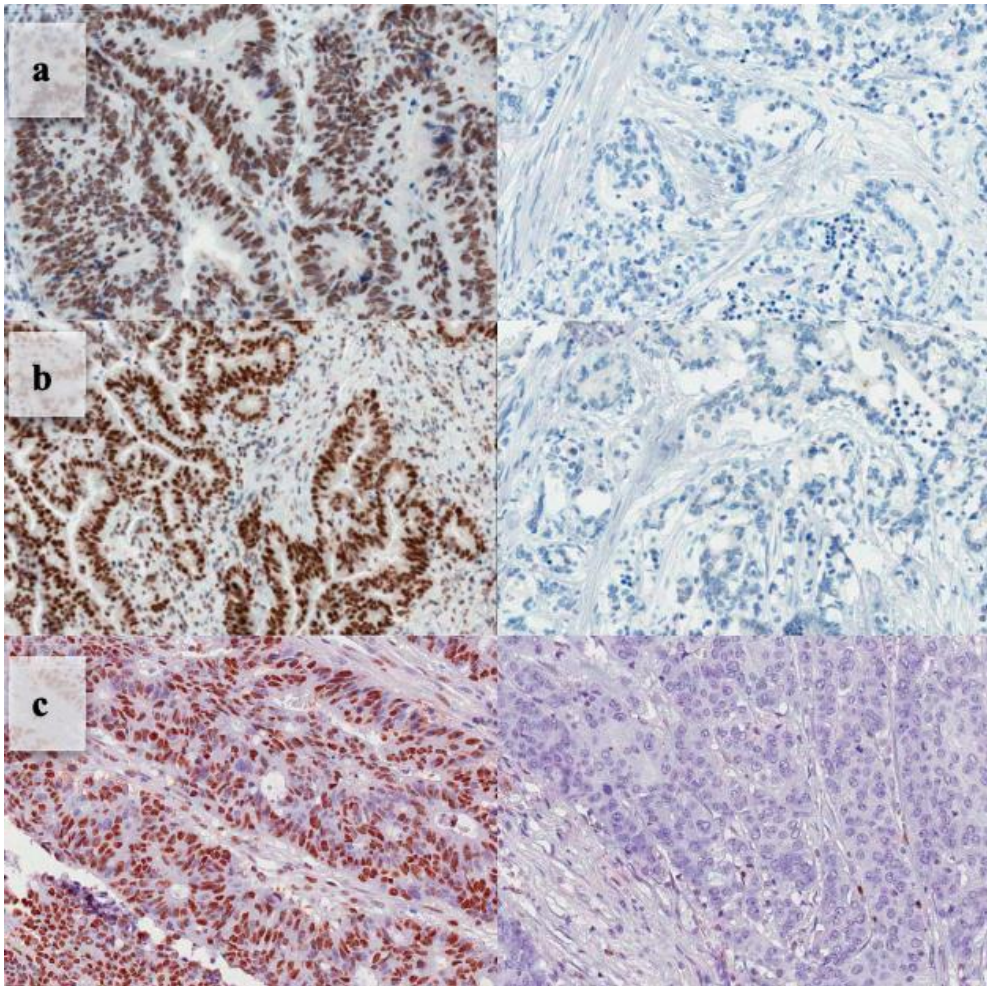


Figure 5: Expression des protéines MMR détectée par IHC.

Expression protéique positive (à gauche) et négative (à droite) de (a) MLH1, (b) MSH2, (c) MSH6 détectée par immunohistochimie dans le tissu tumoral primaire de patients atteints de CCR(50).

▪ **PCR (Polymérase Chain Reaction) :**

Contrairement à l'IHC qui détecte les tumeurs présentant une perte d'une ou de plusieurs protéines du système de mésappariement c'est à dire dMMR, la PCR détecte les changements dans les microsatellites de l'ADN causés par la perte de l'activité de ces protéines.

Pour ce faire, des séquences mononucléotidiques spécifiques sont amplifiées à partir d'un échantillon d'ADN tumoral et d'un échantillon d'ADN normal correspondant. Un changement de taille entre l'échantillon tumoral et normal indique une instabilité des microsatellites(51).

Dans certains cas, les protéines peuvent perdre leur fonction mais conserver leur capacité à fixer les anticorps. Cela se traduit par un statut MSI sur PCR et une absence de détection de déficience MMR sur IHC.

Dans un effort pour unifier l'analyse MSI dans le CCR, en 1997 l'Institut national du cancer (NCI : National Cancer Institute) a recommandé d'utiliser un panel de référence de cinq marqueurs MSI composé de 2 répétitions mononucléotidiques (BAT-25 et BAT-26) et 3 répétitions dinucléotidiques (D5S346, D2S123, et D17S250)(44).

Une tumeur est désignée comme MSI-H (high-level) si deux ou plus (>40%) des cinq marqueurs microsatellites montrent une instabilité, et MSI-L (low-level) si un seul marqueur montre une instabilité, ou MSS si aucun des marqueurs ne montre une instabilité(52).

En raison de la nature polymorphe des marqueurs dinucléotidiques, il fallait disposer non seulement de l'ADN tumoral mais aussi de l'ADN normal correspondant de chaque individu pour interpréter les résultats(53).

Par la suite, il a été démontré qu'un panel de cinq marqueurs répétitifs mononucléotidiques quasi-monomorphes dans une PCR pentaplex ne nécessitera pas l'utilisation d'ADN normal de chaque patient et peut offrir une meilleure spécificité et sensibilité que les marqueurs du panel NCI (52).

Les cancers MSI-H sont de meilleur pronostic par rapport aux cancers MSI-L et MSS dans les stades II et III. Cela est dû au fait que les tumeurs MSI connaissent des taux de récurrence tumorale plus faibles que les tumeurs MSS (54). Cependant, les patients atteints de CCR métastatique MSI-H ne semblent pas avoir de meilleurs résultats(55).

▪ **Le séquençage de nouvelle génération :**

Comme une procédure de biopsie peut difficilement produire suffisamment de tissus pour un profilage complet du statut MMR/MSI ainsi que d'un ensemble d'autres gènes d'intérêt, la grande majorité des patients ne disposent généralement que d'une quantité limitée de tissus(56). Par conséquent, il existe une demande pour une stratégie permettant de détecter simultanément différents biomarqueurs dans un seul test.

Le séquençage de nouvelle génération ou Next Generation Sequencing (NGS) est une méthode de séquençage de l'ADN ayant la capacité d'analyser plusieurs gènes avec un seul test par rapport aux méthodes traditionnelles(57). Il existe un certain nombre de plateformes NGS utilisant différentes technologies de séquençage.

Cependant, toutes les plateformes NGS effectuent le séquençage de millions de petits fragments d'ADN en parallèle. Des analyses bioinformatiques sont utilisées pour reconstituer ces fragments en faisant correspondre les lectures individuelles au génome humain de référence.

Chacune des trois milliards de bases dans le génome humain est séquencé plusieurs fois, ce qui permet d'obtenir une grande profondeur des données précises et un aperçu des variations inattendues de l'ADN(58).

II. Les voies de signalisation:

Les altérations génétiques somatiques activent des voies de transduction de signaux clés qui confèrent aux cellules cancéreuses un état de prolifération. Dans le cas du CCR, les principales voies de signalisation proliférative sont les voies EGFR-RAS et WNT- β -caténine.

❖ La Voie Wnt/APC/ β caténine

Les Wnts sont impliqués dans le maintien des cellules souches de l'épithélium intestinal(59). L'activation inappropriée de la voie Wnt contribue à de nombreux cancers humains (60,61) (Figure 6).

Dans le CCR, la voie Wnt est activé le plus souvent par des mutations de APC (adenomatous polyposis coli) induisant la synthèse d'une protéine APC tronquée incapable d'interagir avec le complexe protéique qui ne peut alors phosphoryler la β -caténine. Celle-ci s'accumule alors et peut stimuler le cycle cellulaire et la prolifération.

La Polypose adénomateuse familiale (FAP) est une maladie autosomique à transmission dominante causée par une mutation germinale dans l'un des allèles APC sur le chromosome 5q21 (63). Par ailleurs, l'APC est retrouvé dans 70 à 80% de tous les adénomes et carcinomes colorectaux sporadiques. Son inactivation représente l'événement génétique initial dans la

séquence adénome-carcinome. Cependant, l'APC ne joue aucun rôle dans le pronostic et les paramètres thérapeutiques(64).

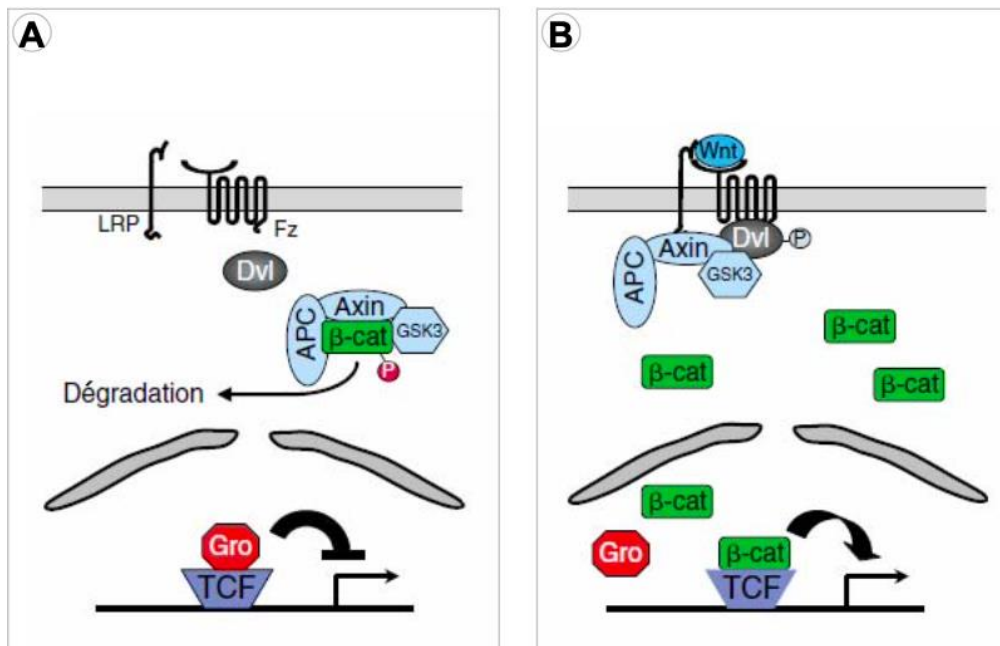


Figure 6: Schéma de la signalisation Wnt/β-caténine(62).

(A) En l'absence de Wnt, la β-caténine est phosphorylée via le complexe Axin-APC-GSK3. Ce complexe multiprotéique contenant la protéine d'échafaudage Axin, le suppresseur de tumeur Adenomatous Polyposis Coli (APC) et la Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3), induit la dégradation rapide de la β-caténine ;

(B) Lorsque des ligands de Wnt sont présents (Wingless), ils se lient et activent des complexes récepteurs comprenant les protéines Fz (Frizzled) et LRP (lipoprotein receptor-related protein), initiant une réponse de signalisation via le transducteur cytoplasmique Dishevelled (Dvl) qui finit par inhiber le APC-Axin-GSK3 et l'empêche de phosphoryler la β-caténine. La β-caténine s'accumule alors dans le noyau où elle transforme TCF (Transcription Factor) en un activateur de transcription ;

❖ La voie EGFR-RAS :

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), également appelé ErbB1/HER1 (Erythroblastic oncogene B1/Human Epidermal growth factor Receptor-1), est un membre de la famille HER des récepteurs à tyrosine kinase, qui comprend également ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 et ErbB4/HER4 (Figure 7) (65,66).

- EGFR : sa surexpression a été observée dans 15-30% des cancers du sein, 60% des cancers du poumon non à petites cellules et 25-77% des CCR (67,68).

- HER2 : sa surexpression se produit dans 20 à 30 % des cancers du sein et de l'ovaire (69,70), de 3,8 à 36,6 % des cancers de l'estomac (71) et de 1 à 2 % des cancers de la prostate et dans 1,3 à 47,7 % des CCR (72).

HER activés favorisent de nombreuses cascades de signalisation affectant de nombreux résultats biologiques clés(77).

L'expression (ou la surexpression) de l'EGFR (définie comme une coloration 2+ et/ou 3+ ou dans >50% des cellules), généralement déterminée par l'IHC, a été associée à la progression tumorale et à une faible survie dans diverses tumeurs malignes, telles que les carcinomes de la tête et du cou (80). Cependant, l'importance de l'expression de la protéine EGFR est controversée dans d'autres tumeurs, comme les carcinomes pulmonaires (81). Bien que la surexpression de l'EGFR a été rapporté dans 25 à 82 % des CCR (82), certaines études récentes font état d'une surexpression de la protéine EGFR dans 35 à 49% des cas(83,84).

Cependant, la signification clinique de la surexpression de l'EGFR dans le CCR est incertaine. Alors qu'une étude portant sur 249 cancers colorectaux a démontré une association entre la surexpression de l'EGFR et le grade de la tumeur (différenciation médiocre) ($p=0,014$)(85), un autre groupe n'a trouvé aucune association avec le grade dans 134 tumeurs(83).

L'activation de l'EGFR déclenche en aval les cascades de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT (Figure 8). Ces composants de signalisation sont fréquemment mutés dans les CCR (86).

La famille des proto-oncogènes RAS est formée par deux principaux membres : NRAS et KRAS. Les protéines RAS sont des petites protéines qui servent d'interrupteur binaire dans la transduction des signaux de la plupart des récepteurs de facteurs de croissance, notamment les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Les voies de signalisation régulées par RAS contrôlent des processus comme la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'adhésion cellulaire, l'apoptose et la migration cellulaire(87). Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires tyrosine kinase (RTK) dont l'EGFR.

KRAS : KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) est un proto-oncogène et un membre de la famille des gènes RAS. Sa mutation entraîne une activation EGFR-indépendante de la prolifération des cellules tumorales et leur protection contre l'apoptose. Ceci rend les thérapies ciblant l'EGFR inefficace, comme le confirme plusieurs études(89,90). Cela

indiquent que l'ajout du Cetuximab aux protocoles de chimiothérapie standard tels que FOLFOX et FOLFIRI n'a pas de bénéfice chez les patients présentant une mutation de KRAS. Cependant, chez les patients présentant un RAS de type sauvage (WT), l'ajout de Cetuximab a permis d'améliorer le pronostic(91,92). Par conséquent, le dépistage de la mutation de KRAS chez les patients atteints de CCRm avant l'initiation d'un thérapie anti-EGFR a été impliqué dans la pratique clinique (93,94). Ainsi, l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont recommandé l'analyse de la mutation du gène KRAS chez les patients candidats qui recevront des thérapies anti-EGFR (14,95). De plus, l'Agence européenne des médicaments a limité la prescription de médicaments aux patients atteints de tumeurs KRAS de type sauvage(96).

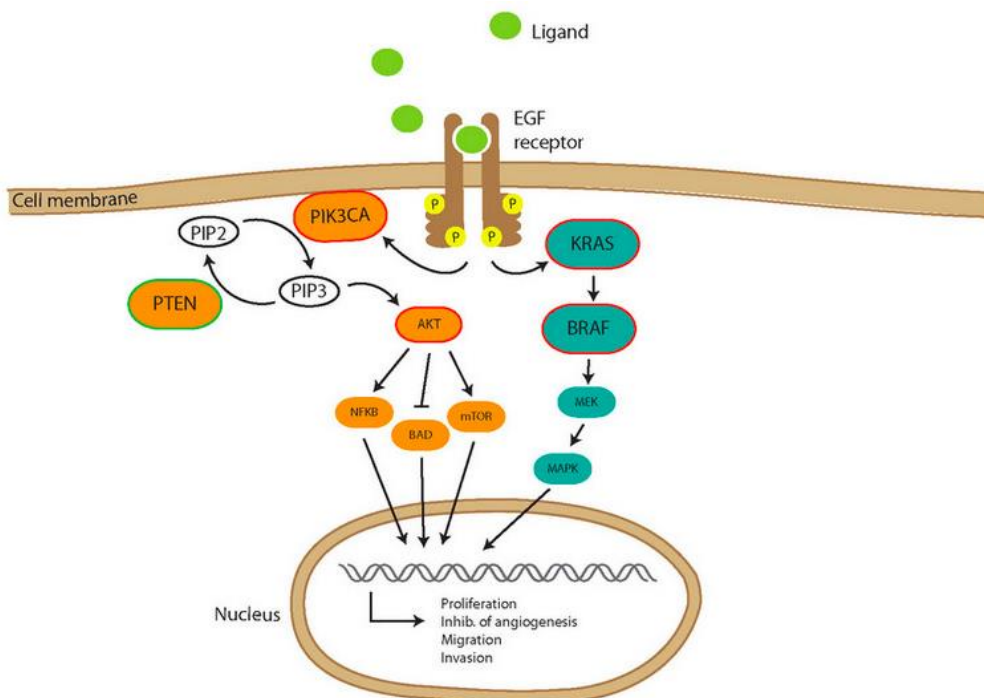


Figure 8: Les voies de l'EGFR. Source: EGFR and Downstream genetic alterations. L'activation de l'EGFR entraîne l'activation de l'oncogène KRAS, qui active à son tour l'oncogène BRAF, la protéine (MEK) et la protéine (MAPK), et conduit à l'expression de gènes favorisant la croissance. Outre l'activation de KRAS, l'EGFR active l'oncogène PIK3CA lequel active après des phénomènes de phosphorylation l'AKT et plusieurs effecteurs en aval, ce qui entraîne la synthèse des protéines, la croissance et la survie des cellules, la prolifération, la migration et l'angiogénèse(88).

NRAS : Les patients présentant une mutation NRAS forment un sous-groupe distinct du CCRm d'un point de vue clinique et moléculaire (97). 3 à 5 % des CCR présentent une mutation dans les exons 2, 3 et 4 du gène NRAS, mais l'impact de ces modifications génétiques est moins étudié que celui des mutations de KRAS et BRAF, en raison du faible nombre de patients(97). La littérature disponible indique que les caractéristiques cliniques et pathologiques des patients présentant une mutation KRAS et NRAS sont similaires (98). Dans une étude, les tumeurs mutantes KRAS et NRAS présentent des schémas de métastases similaires, à savoir leur dissémination est fréquemment hépatique, pulmonaire et péritonéale. Néanmoins, il existe des différences individuelles : faible incidence de l'histologie mucineuse chez les patients présentant une mutation NRAS (4 % contre 26 %, $p = 0,012$) et métastases pulmonaires moins fréquentes (30 % contre 35 %) (97).

BRAF : membre de la famille des gènes RAF (BRAF, ARAF1,et RAF1), code pour une sérine-thréonine protéine kinase, qui est un effecteur en aval du KRAS activé (99). Les mutations BRAF se trouvent dans 4 à 15 % de tous les cas sporadiques de CCR, dont 34 à 70 % sont observés dans les tumeurs MSI-H par inactivation épigénétique du système MMR, et non due à des mutations germinales comme dans le syndrome de Lynch(100,101). La mutation BRAF la plus fréquemment rapportée dans les tumeurs (>95%) est la mutation V600E(99). Les thérapies ciblées (Cetuximab-Encorafenib) ont été efficaces pour les patients atteints de CCR métastatique mutant BRAFV600E(102,103). Les mutations BRAF et KRAS sont mutuellement exclusives(99).

Les mutations RAS et BRAF peuvent être évaluées en utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS) ou des tests basés sur la PCR en temps réel. Le délai d'obtention des résultats est de 1 à 2 semaines pour le NGS et de 1 à 3 jours pour les tests basés sur la PCR en temps réel. L'utilisation du NGS peut retarder le traitement de première ligne et l'utilisation de tests basés sur la PCR est limitée par le nombre de cibles analysées possibles(96).

Matériels et méthodes

I. Période et type de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective descriptive et analytique étendue sur une période de 3 ans allant du 01 Mars 2017 jusqu'au 28 Février 2021 ayant inclus 283 patients suivis pour CCR au sein de l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

1) Recueil de données :

Le projet consistait en la création d'une data base clinique et moléculaire des CCR, permettant un suivi prospectif des patients et la détermination de leur profil moléculaire. Tous les patients qui se sont présentés à l'accueil de l'Institut National d'Oncologie (INO) avec un diagnostic histologique de CCR ont été inclus de façon prospective dans la database qui était disponible en ligne. Tous les patients devaient fournir un consentement éclairé de participation d'étude. Le suivi des patients était également effectué en ligne, grâce à une collecte prospective des données par un doctorant dédié à l'étude, à chaque fois que le patient se présentait en consultation. Pour ce faire, un cahier d'observation a été créé en ligne. Parallèlement, une collecte des échantillons tumoraux au sein du service d'anatomie pathologique de l'INO a été effectuée en vue des analyses futures qui seront réalisées par des techniques d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire. L'étude prévoit une analyse de : RAS, BRAF, MSI et HER2.

Nous rapportons dans cette thèse les principales données cliniques disponibles, ainsi que le statut moléculaire RAS, BRAF et MSI qui ont été réalisés jusqu'à présent.

2) Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude : 1) les patients qui se présenteront à l'accueil de l'Institut National d'Oncologie entre mars 2017 et 28 Février 2018 avec un diagnostic histologique de CCR ; 2) un consentement écrit. L'accord du comité d'éthique de la faculté de médecine de Rabat a été obtenu.

3) Critères d'exclusion :

N'étaient pas inclus dans cette étude, 1) les tumeurs colorectales bénignes ou non confirmées par l'histologie ; 2) les carcinomes péritonéaux d'origine indéterminées ; 3) les patients n'ayant pas consenti.

II. Méthodes d'étude :

1) Variables étudiées :

Les paramètres suivants ont été recueillis grâce à une fiche d'exploitation : ANNEXES

- Age
- Sexe
- Facteurs de risque
- La date des premiers symptômes
- La date de la première consultation à l'INO
- Mode de révélation
- Type histologique
- Degré de différenciation
- Siège de la tumeur primitive
- Siège des métastases
- Stade TNM
- Recherche du statut MMR par IHC
- Recherche de mutations RAS et BRAF par biologie moléculaire

2) Analyses des données :

L'ensemble des données recueillies ont été saisies au moyen du logiciel Excel puis analysées et traitées sur le logiciel SPSS 29.0.1 (Statistical Package for the Social Sciences).

Les variables quantitatives sont exprimé en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimés en médiane et en interquartile.

Les tests de Fisher et de Khi-deux ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives.

Le Mann-Whitney-U test a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

L'ensemble des références ont été archivés au moyen du logiciel Zotero.

Résultats

I. Aspects épidémiologiques :

1) Fréquence :

Durant la période d'étude, 4935 patients se sont présentés à l'accueil de l'Institut National d'Oncologie avec un diagnostic histologique de cancer, dont 325 patients avaient un diagnostic de CCR, soit 6,58%.

Parmi les 325 patients, 283 patients ont donné leur consentement éclairé et ont été donc inclus :

- 122 patients avec un cancer colique (43%).
- 157 avec un cancer rectale (55,5%).
- 4 de siège non précisé (1,5%).

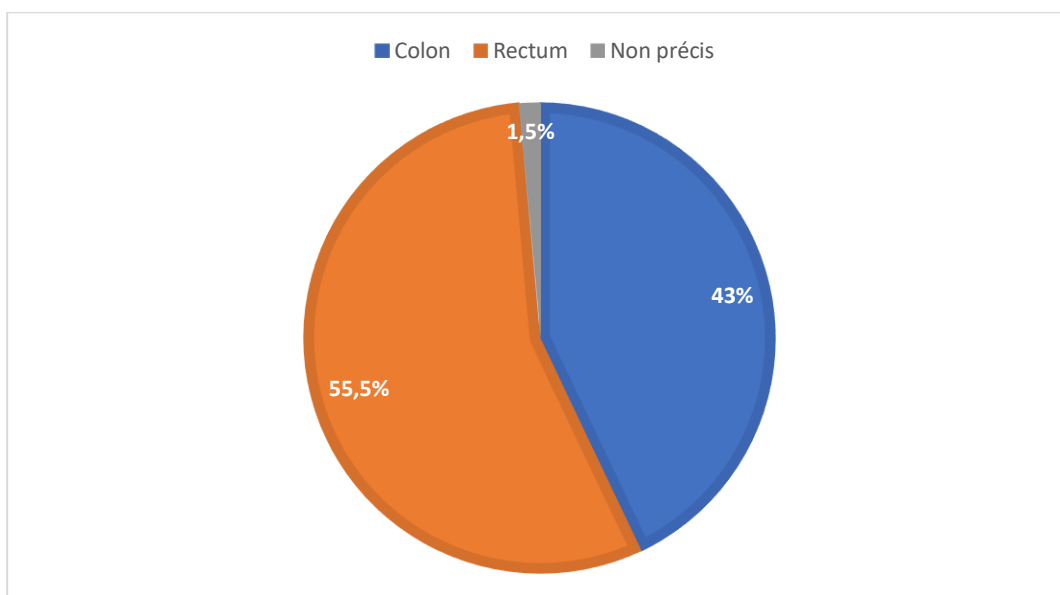


Figure 9: Fréquence du cancer du côlon et du rectum.

2) Répartition selon l'âge :

L'âge médian était de 60 ans (48 – 68). Les âges extrêmes étaient 18 et 91 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 60 et 69 ans, ce qui représente un pourcentage de 30,74%. Les patients ayant un âge inférieur à 40 ans représentent 11,2%.

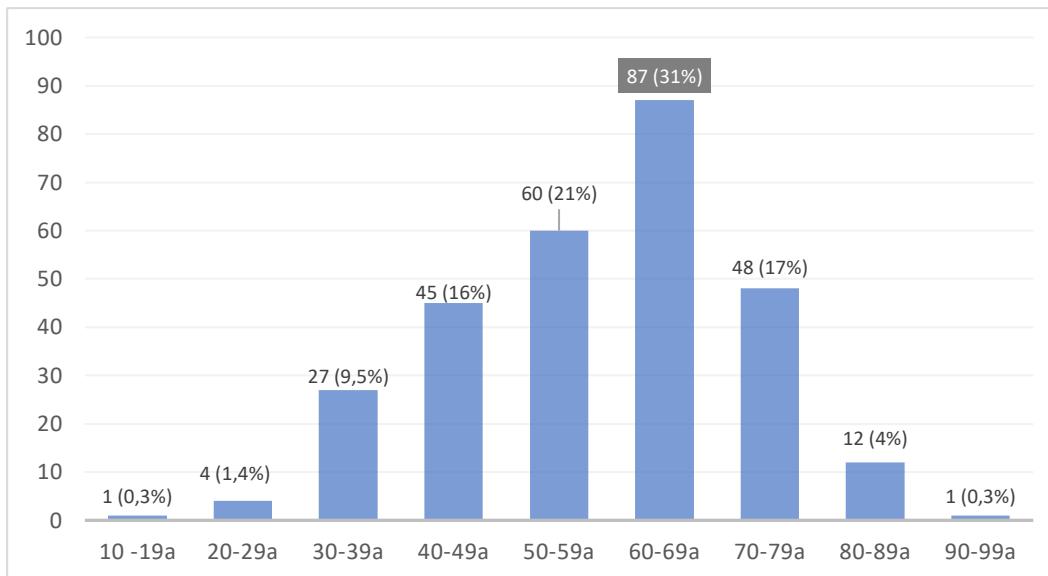


Figure 10: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

3) Répartition selon le sexe :

Le sexe-ratio était de 1,44 en faveur d'une légère prédominance masculine (Figure 11).

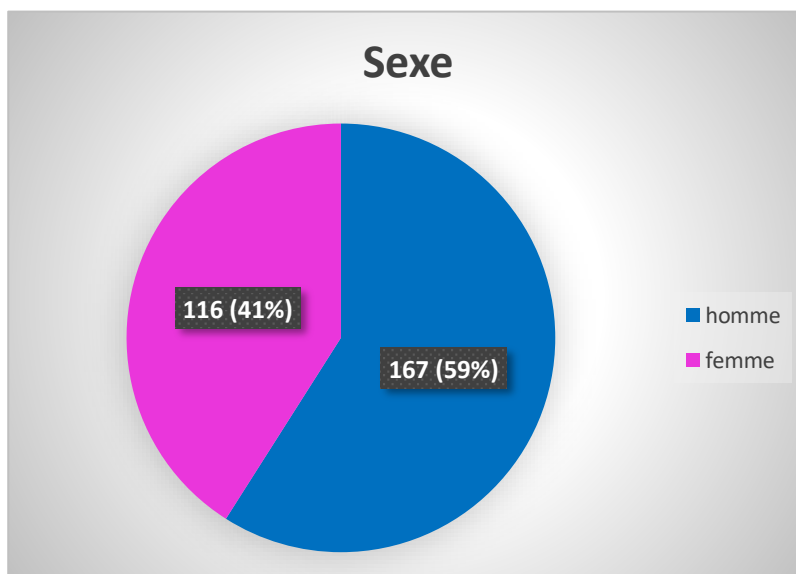


Figure 11: Répartition des patients par sexe.

4) Caractéristiques socio-économiques :

❖ Statut Marital :

La majorité des patients de notre série sont mariés (80%).

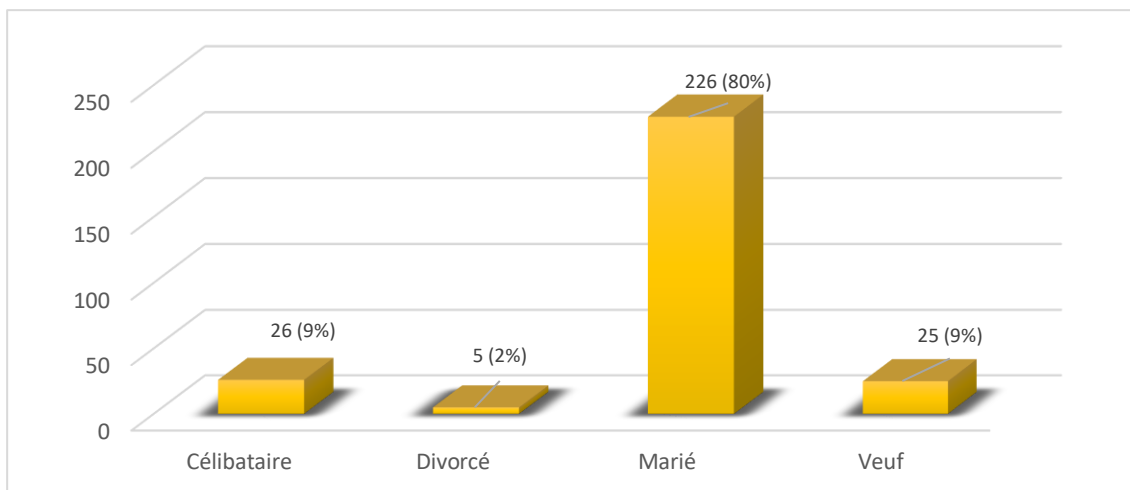


Figure 12: Répartition des patients selon le statut marital.

❖ Milieu de résidence :

Concernant le milieu de résidence, 66% de nos patients habitent au milieu urbain et 34% au milieu rural.

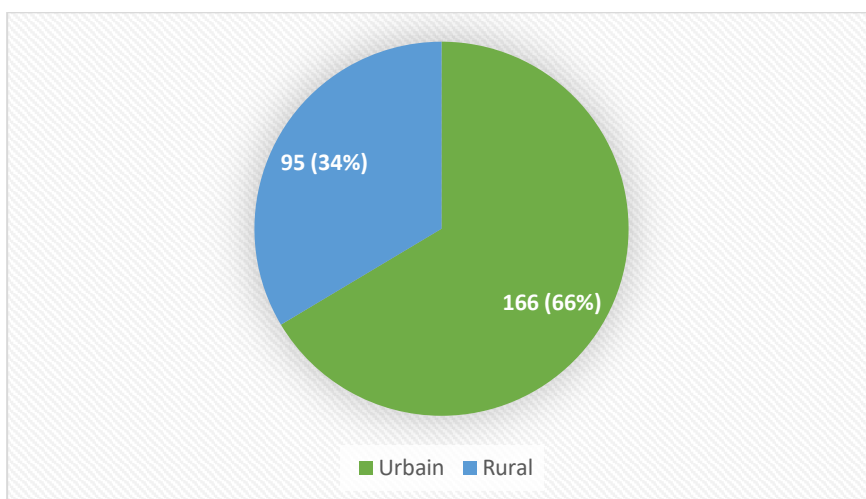


Figure 13: Répartition des malades selon le milieu de résidence Urbain/Rural.

La majorité de nos malades (64%) proviennent de la région Rabat - Salé – Kénitra suivie de la Région de Tanger-Tétouan -El Hoceima :

- Région de Rabat : 23%
- Région de Kénitra : 23%
- Région de Salé : 18%

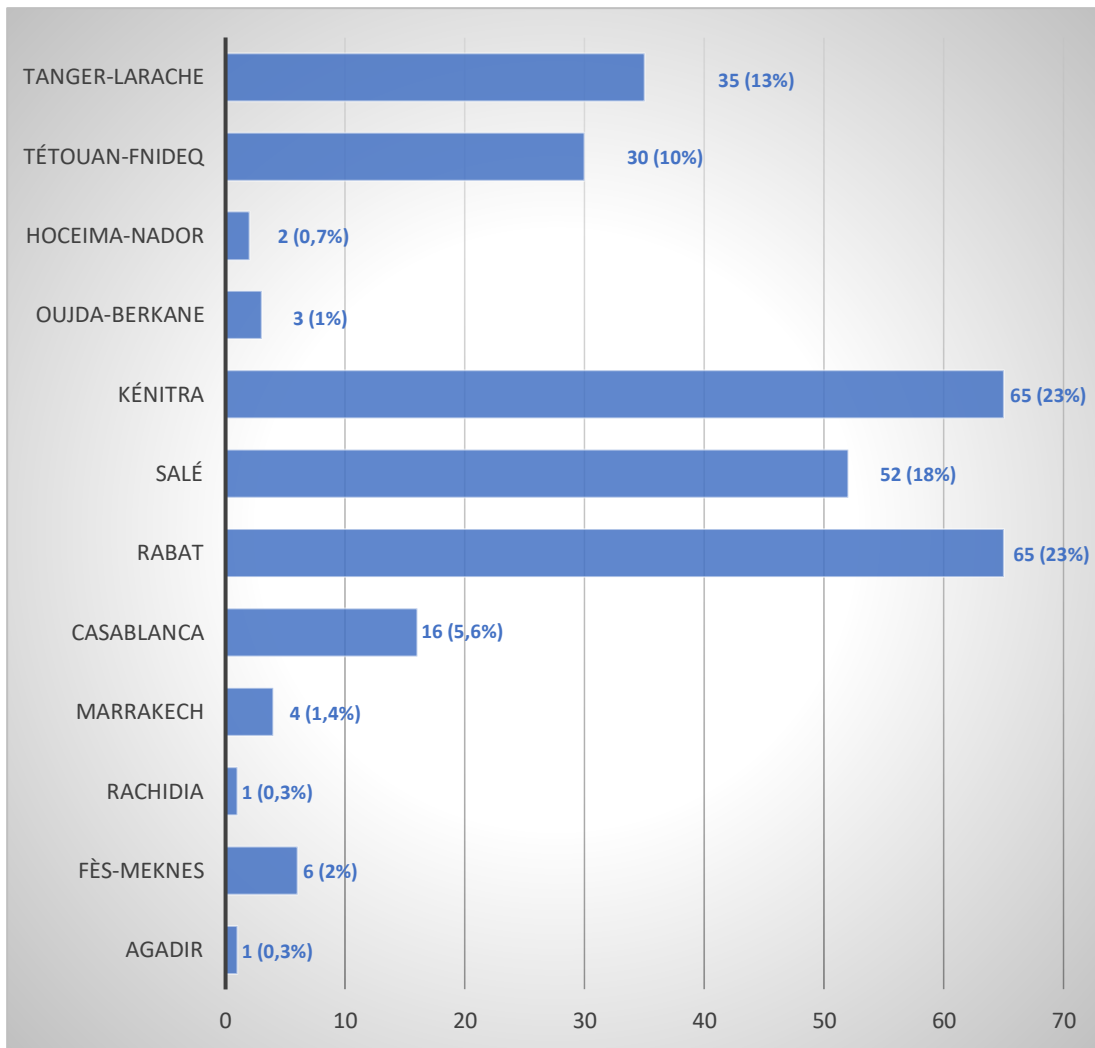


Figure 14: Répartition des patients selon la ville de résidence.

❖ Profession :

Dans notre série, 46% des patients étaient sans profession, 24% étaient des femmes au foyer, 18% étaient en activité et 11% retraités.

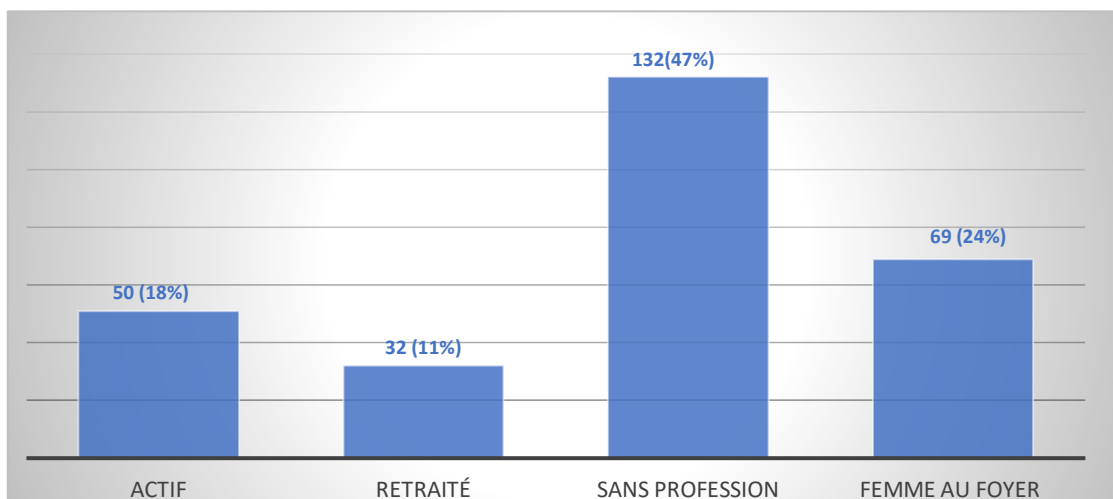


Figure 15: Répartition des patients selon leur profession.

❖ Couverture médicale :

La majorité de nos patients (70%) bénéficiaient du régime d'assistance médicale (RAMED), 29% étaient mutualistes et 1 % n'avaient aucune couverture médicale.

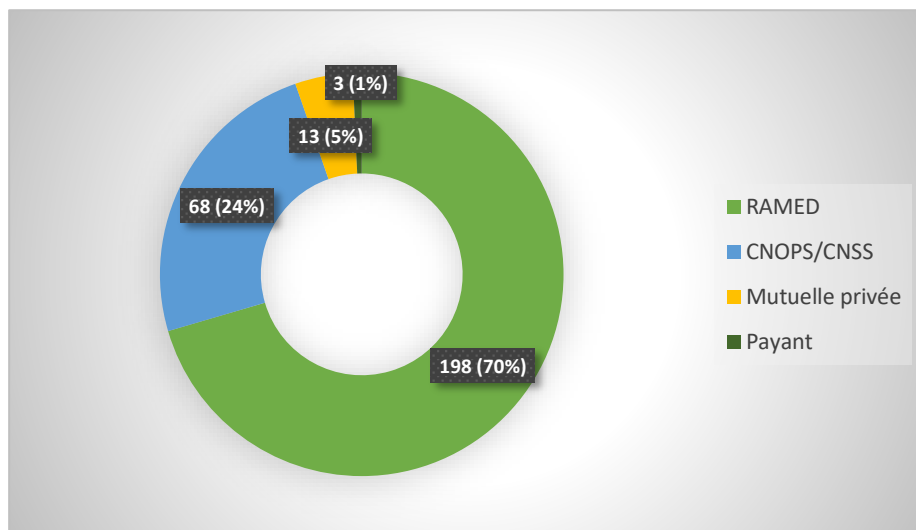


Figure 16: Répartition des patients selon la couverture médicale.

❖ Niveau d'instruction :

Les analphabètes représentaient 57% des patients dans notre série. Le niveau d'instruction coranique, primaire et secondaire constituaient 7%, 20% et 15% respectivement. Seulement 1% des patients avaient un enseignement universitaire.

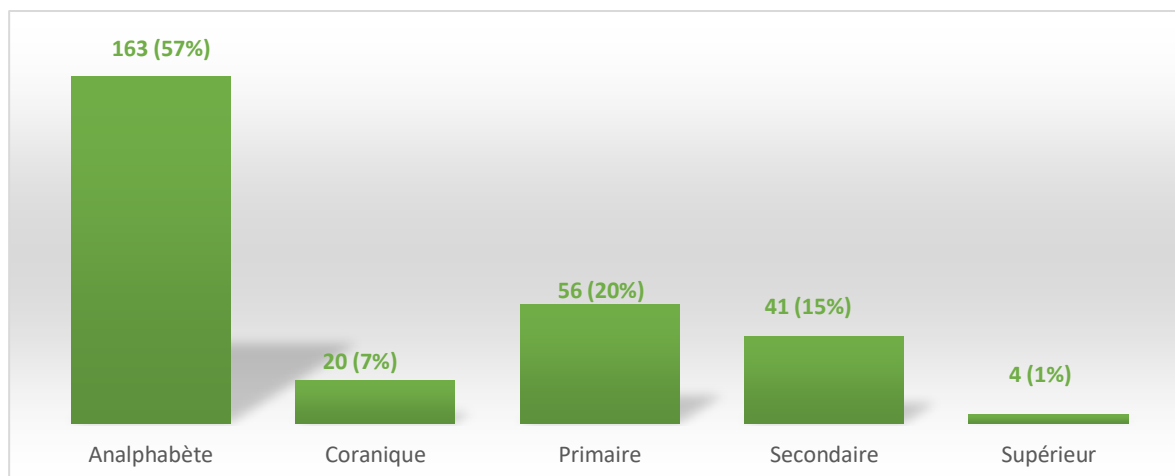


Figure 17: Répartition des patients selon leur niveau d'instruction.

5) Facteurs de risque du CCR :

Les facteurs de risque que nous avons pu étudiés sont : le diabète type 2, le tabagisme, l'alcoolisme et le terrain familial. 7,42% des patients de notre série ont un antécédant familial de CCR (Tableau 4).

Facteur de risque	Effectif	Pourcentage
Diabète type 2	42	14,8%
Tabagisme	89	31,4%
Éthylisme	23	8,12%
CCR chez un parent de 1er ou 2ème degré	21	7,42%

Tableau 3: Répartition des facteurs de risque des patients de notre série.

II. Aspects cliniques

1) Délai de prise en charge diagnostique et thérapeutique :

- Délai de consultation :

Le délai de consultation est le nombre de jours estimés entre l'apparition des premiers symptômes et la première visite à l'INO (médecin spécialiste). Sa valeur médiane était de 110 jours (46 j– 212j).

Dans notre étude le délai médian de consultation chez le médecin spécialiste était significativement plus long chez les patients atteints de cancer rectal ($p= 0,02$). Alors qu'il était plus court chez les patients ayant un niveau socio-culturel supérieur ($p=0,02$) (Tableau 5).

Caractéristiques	Nombre de cas	Délai de consultation médian en jour (P25 - P75)	p
Age : < ou = 40 ans 40 – 65 ans 66 ou plus	32 157 94	106,5 (31 – 153) 100 (31 – 212) 119 (59 – 214)	0,780
Localisation : Colon Rectum	122 156	86 (31 – 202) 121(61 – 214)	0,02
Profession : Actif Retraité Sans profession Femme au foyer	50 32 132 69	92 (31 – 194) 112 (44 – 274) 121 (45 – 231) 106 (58 – 203)	0,70
Milieu : Urbain Rural	188 95	92 (32 – 212) 121(61 – 206)	0,08
Couverture médical : RAMED Mutualiste	198 84	105 (45 – 212) 109 (45 – 210)	0,9
Niveau d'étude : Analphabète Coranique Primaire Secondaire Supérieur	163 20 56 41 4	102 (42 – 187) 159 (92 – 241) 109 (59 – 252) 147 (55 – 208) 12 (10 – 35)	0,02

Tableau 4: Comparaison des délais de consultation en fonction des caractéristiques socio-économique des patients.

- **Délai thérapeutique :**

Le délai thérapeutique est le nombre de jours entre la première consultation à l'INO et l'instauration du traitement spécifique (Chimiothérapie, Radiochimiothérapie concomitante ou chirurgie première). Sa valeur médiane est de 98 jours (64 – 155).

Nous avons constaté que ce délai était significativement plus long chez les patients âgés de plus de 66 ans ($p= 0,032$), atteints de cancer rectal ($p= 0,011$) et habitants en milieu rural ($p=0,013$).

Caractéristiques	Nombre de cas	Délai thérapeutique médian en jour (P25 - P75)	p
Age : < ou = 40 ans 40 – 65 ans 66 ou plus	32 157 94	84 (59 – 128) 92 (59 – 143) 132 (75 – 169)	0,032
Localisation : Colon Rectum	122 156	82 (49 – 132) 119 (72 – 202)	0,011
Profession : Actif Retraité Sans profession Femme au foyer	50 32 132 69	92 (67 – 190) 78 (36 – 160) 98 (74 – 142) 120 (65 – 166)	0,092
Milieu : Urbain Rural	188 95	91 (60 – 148) 125 (81 – 166)	0,013
Couverture médical : RAMED Mutualiste	198 84	103 (73– 159) 80 (49 – 144)	0,056
Niveau d'étude : Analphabète Coranique Primaire Secondaire Supérieur	163 20 56 41 4	113 (71 – 164) 127 (82 – 150) 86 (61 – 192) 78 (41 – 124) 114 (53 – 208)	0,094

Tableau 5 : Comparaison des délais thérapeutiques en fonction des caractéristiques socio-économique des patients.

2) Mode de révélation :

Dans notre série, le CCR a été découvert dans un contexte d'urgence chez 48 patients, soit 17%. Parmi eux, 46 patients se sont présentés initialement avec syndrome occlusif et 2 patients avec une perforation (Figure 18).

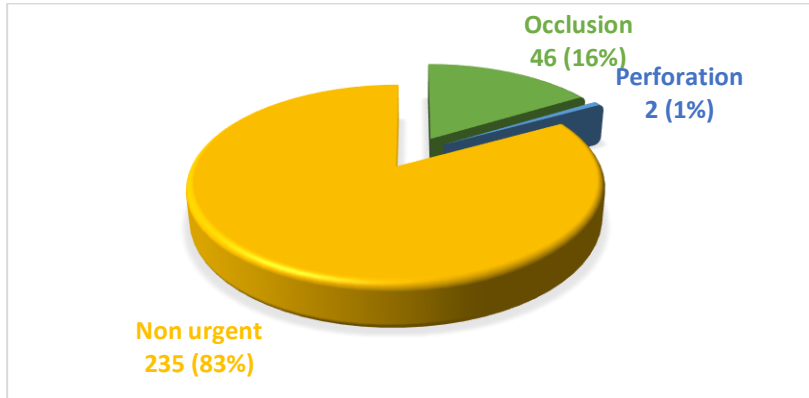


Figure 18: Répartition des patients selon le mode de révélation.

3) Siège de la tumeur primitive (Latéralité):

La rectoscopie a été réalisée chez 167 patients et la coloscopie chez 185 patients. Ils ont permis de préciser le siège de la tumeur par rapport à la marge anale, et de réaliser des biopsies pour confirmation histologique.

Le rectum était la localisation la plus fréquente (55,5 %) du cancer, tandis que les proportions de patients atteints d'un cancer du côlon gauche et droit étaient respectivement de 25 % et 19 %.

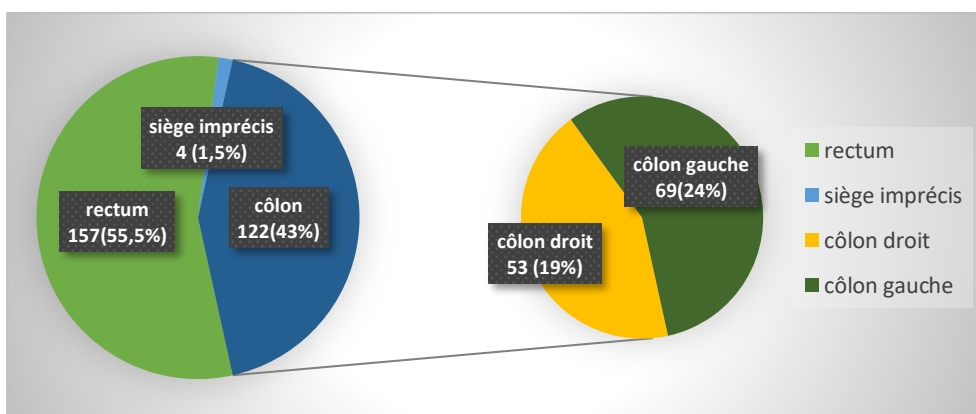


Figure 19: Répartition des patients selon le siège de la tumeur primitive.

Le sous type mucineux été retrouvé dans 12 tumeurs coliques : 7 (58%) au niveau du côlon proximal et 5 (42%) au niveau du côlon distal.

Dans l'ensemble des cas de cancers coliques, 51 tumeurs étaient bien différenciées dont 32 (62,7%) siégeaient au niveau du côlon gauche et 19 (37,2%) étaient localisées au niveau du côlon droit.

Nous avons retrouvé que le stade métastatique est associé de manière significative ($p=0,005$) avec la localisation du cancer au niveau du côlon droit.

Le tableau ci-dessous (Tableau 6) résume les caractéristiques des patients selon le siège de la tumeur colique :

Siège de la tumeur	Colon droit	Colon gauche	p value
Nombre	53	69	
Sexe			
Homme	38	40	0,11755
Femme	15	29	
Type mucineux :			
non	46	64	0,27310
oui	7	5	
Différenciation			
Bien	19	32	0,25139
Moyen	22	20	
Peu	5	4	
Non précise	6	3	
Stade TNM			
Stade I et II et III	30	55	0,005
Stade IV	23	14	

Tableau 6: Caractéristiques des patients selon la latéralité.

4) Localisation anatomique des métastases :

Les localisations secondaires relevées en terme de fréquence dans notre étude sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 7):

Siège des métastases	Effectif	Pourcentage
• Foie	84	29,68%
• Péritoine	16	5,65%
• Poumon	10	3,53%
• Os	5	1,76%
• Ganglions à distance	3	1,06%
• Autres	5	1,76%
Total	122	43,5%

Tableau 7: Répartition des patients selon la localisation anatomique des métastases.

1) Classification TNM :

Nous nous sommes basé sur la classification TNM (8^{ème} édition, 2017) pour classer nos patients à partir des données de la TDM TAP, l'IRM hépatique, la scintigraphie osseuse et du PET-scanner.

Dans notre étude, 122 cas étaient d'emblée métastatique soit 43% (Figure 20).

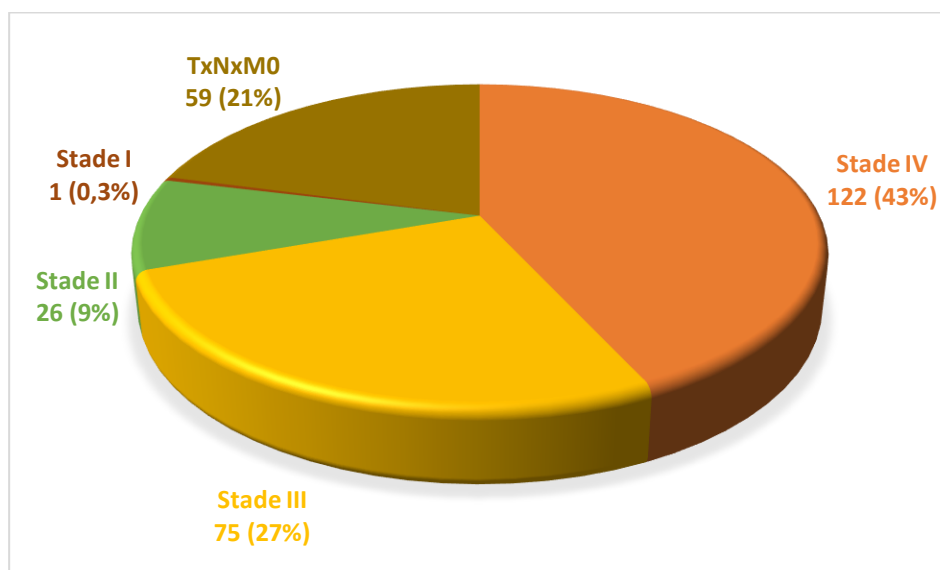


Figure 20: Répartition des patients selon la classification TNM initiale.

III. Aspects morphologiques:

1) Type histologique :

L'étude anatomopathologique était en faveur d' adénocarcinome (ADK) lieberkuhnien dans 242 cas (85,816%). L'adénocarcinome mucineux était retrouvé chez 19 cas (6,738%) et la composante à cellules en bague à chaton dans 1 seul cas (0,355%) (Figure 21).

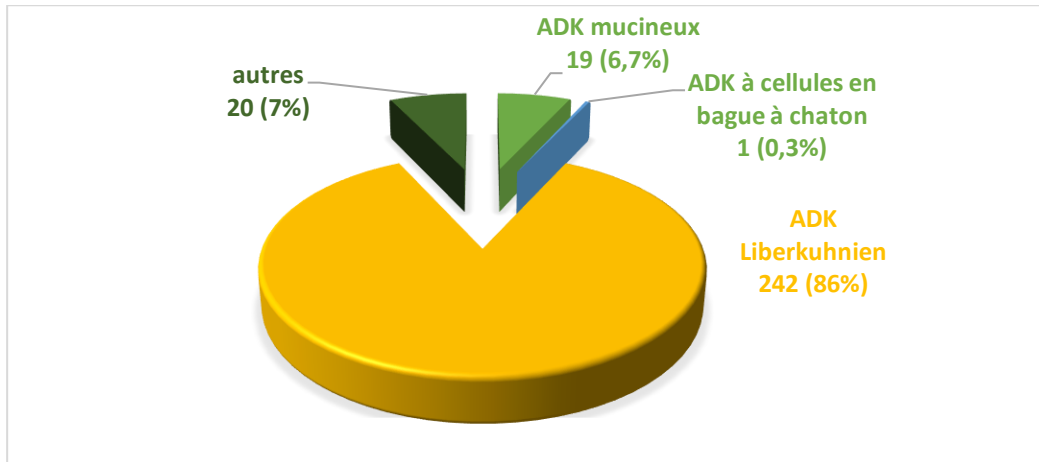


Figure 21 : Répartition des tumeurs dans notre série selon le type histologique.

2) Degré de différenciation :

L'étude de la différenciation a révélé la prédominance des type bien et moyennement différencié avec une fréquence de 47% et 42% respectivement (Figure 22).

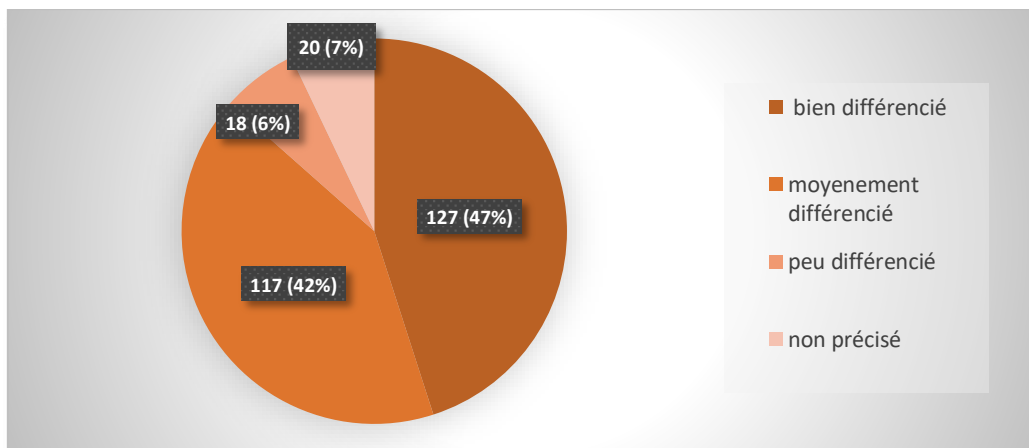


Figure 22: Répartition des tumeurs dans notre série selon la différenciation histologique.

III. Aspects Immunohistochimiques : statut MMR

Nous avons pu avoir le résultat du statut MMR chez 28 patients. Le statut dMMR a été retrouvé chez 7 patients soit 25%. Tous les malades dMMR/MSS étaient découverts dans un stade localisé ou localement avancé de la maladie. Concernant le sous-type mucineux, le statut dMMR était détecté dans 3/5(60%) des cas. Cependant ces résultats ont été retrouvés sur un échantillon réduit (Tableau 8).

Caractéristiques	MMR déficient	MMR proficient	p-value
Nb de patients	7	21	
Localisation de la tumeur			
Colon droit	2	5	1
CCR gauche	5	15	
Sexe			
Féminin	2	8	1
Masculin	5	13	
Age			
<65	6	18	1
> ou =65	1	3	
Cancer dans la famille			
Non	4	13	1
1 ^{er} ou 2 ^{ème} degré atteint de CCR	3	8	
Stade TNM			
Stade I- Stade II- Stade III	7	16	0,289
Stade IV	0	5	
Grade de différenciation			
Peu ou moyen	1	8	0,483
Bien	3	11	
Non précisé	3	2	
Type mucineux			
Oui	3	2	0,082
Non	4	19	

Tableau 8: Comparaison des caractéristiques des patients selon le statut MMR.

IV. Aspects moléculaires : mutation RAS et BRAF

La recherche des mutations a été réalisée chez 58 patients par séquençage de nouvelle génération sur un Panel ciblant 25 exons avec les gènes BRAF, NRAS, KRAS, EGFR, PIK3CA, P53, et PTEN. L'analyse a une spécificité de >98% ; elle détecte toutes les mutations possibles dans les codons ciblés.

Le nombre de cas de CCR de type sauvage « WildType(WT) » était de 35 patients ce qui représente 60%. 22 cas (38%) étaient RAS mutés et 1 seul cas (2%) était BRAF muté (Figure 23).

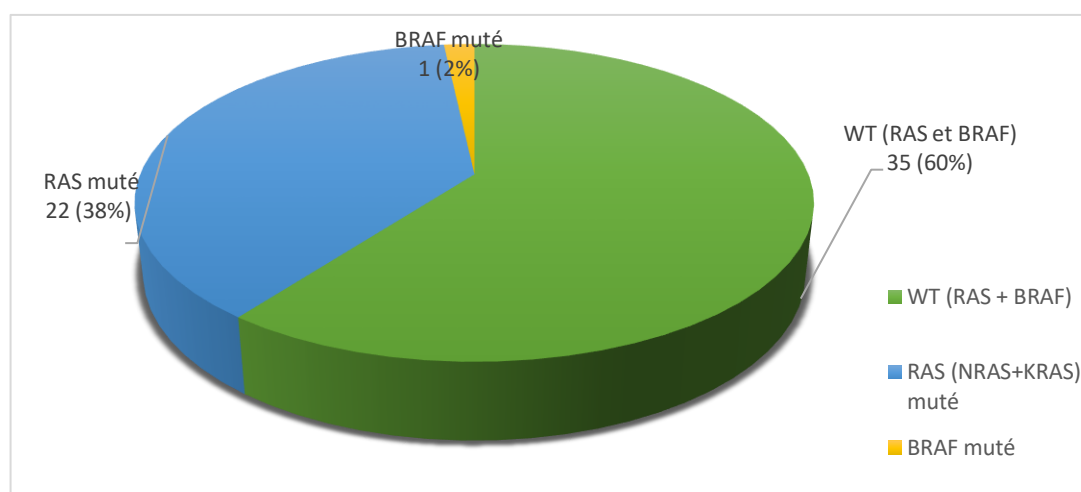


Figure 23: Répartition des patients selon le statut RAS.

Dans notre série, nous avons retrouvé un seul cas de BRAF muté chez une femme suivie pour adénocarcinome non mucineux du côlon gauche classé pT3N1.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des patients porteurs ou non de la mutation RAS (Tableau 9):

Caractéristiques	RAS non muté	RAS muté	p value
Nombre	36	22	
Sexe			
Femme	13	10	0,498
Homme	23	12	
Age			
<65	24	12	0,258
>ou=65	12	10	
Site du primitif			
Colon droit	7	4	1
CCR gauche	29	18	
Type mucineux			
Oui	3	2	1
Non	33	20	

Tableau 9: Comparaison des caractéristiques des patients selon le statut RAS.

Discussion

I. Données épidémiologiques :

1) Fréquence :

Le CCR est l'un des cancers les plus répandus dans le monde avec plus de 1,9 million de nouveaux cas et 930 000 décès estimés en 2020 (6). Ainsi, le CCR vient en 3ème place (10,0%) après le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon. Ce dernier reste la principale cause de décès par cancer (18,0 % du total des décès par cancer), suivi du CCR (9,4 %) (Figure 24).

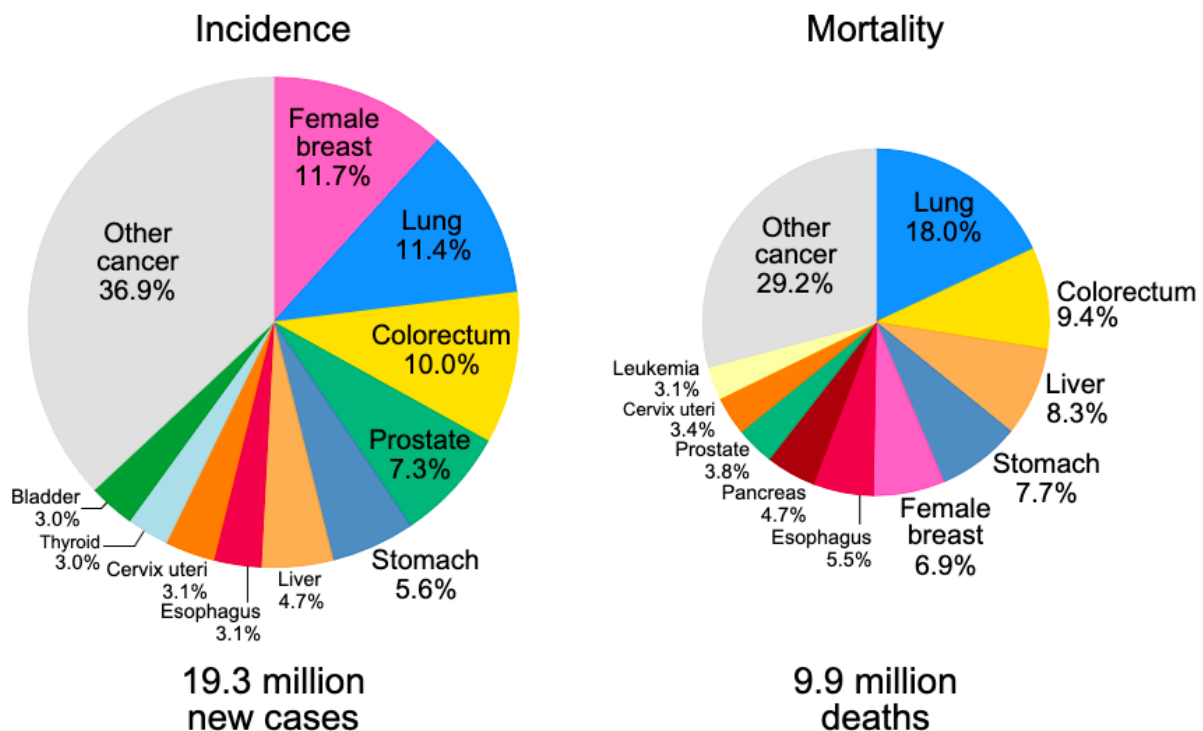


Figure 24: Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2020(6).

En 2020, les taux d'incidence du CCR étaient les plus élevés en Australie/Nouvelle-Zélande et dans les régions européennes (40,6 pour 100 000, hommes) et les plus faibles dans plusieurs régions africaines et en Asie du Sud (4,4 pour 100 000, femmes) (6).

Le CCR peut être considéré comme un marqueur du développement socio-économique. En général, les pays qui ont atteint des niveaux de revenu très élevés ont tendance à avoir également atteint des taux d'incidence très élevés de ce cancer(104).

Selon l'étude de Martin C S Long et all. faite sur 39 pays de 2007 à 2016, de 2006 à 2015, ou de 2005 à 2014, selon la disponibilité des données, l'incidence du cancer du côlon a augmenté dans 10 des 36 pays analysés (tous en Asie ou en Europe); L'Inde a connu la plus forte augmentation, suivie de la Pologne. Ces 10 pays ont tous un indice de développement humain (IDH) moyen à élevé. Six pays ont connu une diminution de l'incidence du cancer du côlon; ces pays avaient les scores d'IDH les plus élevés ; les États-Unis ont enregistré la diminution la plus importante(106).

Aux états unis, le taux d'incidence annuel du CCR standardisé était de 38,7 pour 100 000 personnes (2012-2016), et le taux de mortalité était de 13,9 pour 100 000 personnes (2013-2017) (106).

Selon les données du Globocan 2020, le CCR occupe la 4^{ème} place en France dont 61% d'origine colique (107).

En 2020, la Chine a connu une augmentation substantielle des nouveaux cas de cancer colorectal. L'incidence brute est passée de 38,8 pour 100 000, pour les deux sexes, en 2015 à 55,5 pour 100 000 en 2020(108).

En Algérie, le CCR occupe la deuxième place et représente 7,4 % de l'ensemble des cancers incidents(109). En 2018, les taux de CCR ont classé l'Algérie à la première place parmi les pays du Nord africain, avec environ 3000 morts et plus de 5500 nouveaux cas(146).

En Tunisie du Nord, le CCR vient au 2^{ème} rang (5,7%) chez la femme, et au 5^{ème} rang chez l'homme après les cancers du poumon, de la vessie, de la prostate et de la peau (110).

Au Maroc, entre 2006 et 2008 et selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence du cancer du côlon est plus élevée que celle du rectum (6,6/100 000 ha vs. 3,8/100 000). Cette incidence rejoint celles des pays nord africains et du moyen orient mais reste inférieure aux taux enregistrés en Europe, Amérique du nord et extrême orient. Selon le même registre, le cancer du côlon occupait la 3^{ème} place chez la femme après le cancer du sein et du col utérin avec un pourcentage de 4,5%. Chez l'homme, le cancer du côlon vient à la 5^{ème} place après le poumon, la prostate, la vessie et le lymphome Hodgkinien (112).

Depuis 2008, le CCR occupe la 3ème place au niveau des registres des cancers de la région du Grand Casablanca avec un pourcentage de 6,7% des cas enregistrés entre 2008 et 2012 et de 7,7% des cas enregistrés entre 2013 et 2017. Chez la femme, le CCR vient au 4ème rang après le cancer du sein, du col utérin et celui de la thyroïde. Chez l'homme, le CCR est classé troisième après celui du poumon et de la prostate (2,113). Le Nombre de cas de CCR enregistré était de 199 en 2004 et de 374 en 2012. L'incidence brute est passée de 5,5 pour 100 000, chez les deux sexes, en 2004 à 9,9 pour 100000 en 2012 (Figure 25) . Sur le dernier registre du grand Casablanca, un total de 1942 patients a été enregistré avec une incidence brute de 9,0 par 100000(2).

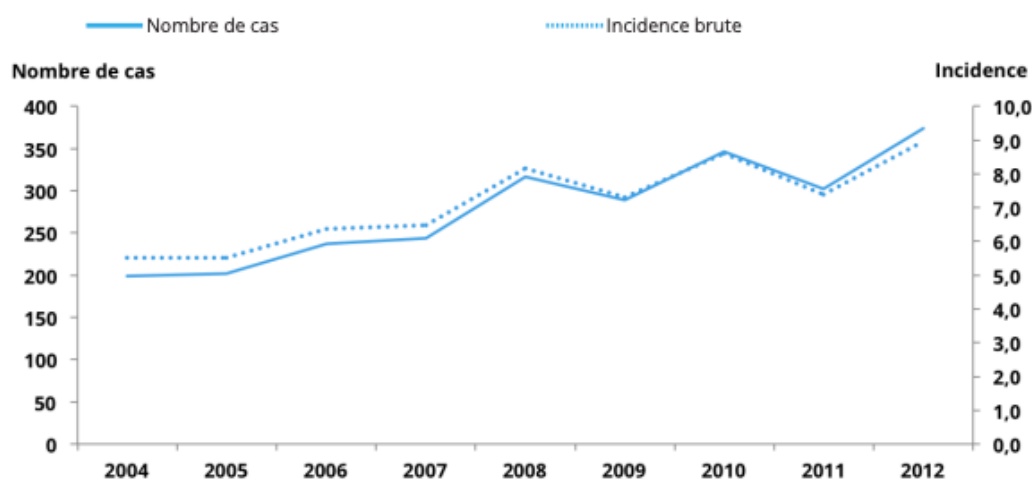


Figure 25: Evolution du nombre de cas et de l'incidence brute du CCR chez les deux sexes entre 2004 et 2012, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA(113).

Au Maroc, nous ne disposons pas d'un registre des cancers du pays. L'OMS estime à 4558 le nombre de nouveaux cas de CCR au Maroc en 2020(107).

Pays	Période	Incidence standardisé du CCR chez les hommes	Incidence standardisé du CCR chez les femmes
Nouvelle Zélande (107)	2020	38,3	29,7
Australie (107)	2020	37,3	29,2
France (107)	2020	36,3	24,9
USA (107)	2020	28,7	22,9
Algeria (107)	2020	15,3	8,3
Tunisie (107)	2020	12,7	6,4
Maroc (107)	2020	11,3	6,2
India (107)	2020	6	3,7

Tableau 10 : Comparaison de l'incidence du cancer colorectal selon les données du Globocan 2020.

Une étude faite au CHU Hassan II de Fès entre 2009 et 2011 a objectivé 162 cas de CCR, dont 52,5% sont des cancers du rectum (115). Selon une étude rétrospective au centre d'oncologie Hassan II d'Oujda, 100 cas de CCR ont été pris en charge dont 65% sont des cancers du rectum (116). A Marrakech, une étude étalé sur une période de 19 ans (1997 – 2015) a colligés 2584 patients (56% cancer rectum, 44% cancer du côlon)(135).

Durant la période de notre étude, 4935 patients se sont présentés à l'accueil de l'Institut National d'Oncologie avec un diagnostic histologique de cancer dont 325 patients soit 6,58% avaient un diagnostic de CCR.

Dans notre échantillon, 55 ,5% des patients avaient un cancer du rectum et 43% avaient un cancer colique. Le taux plus élevé du cancer du rectum par rapport au cancer du côlon est peut être du à un biais de sélection par le fait que notre centre soit un centre de radiothérapie.

Le tableau ci-dessous (Tableau 11) représente le pourcentage des cancers du côlon et du rectum dans différentes séries :

Série	Période	Cas de CCR	% du cancer colique	% du cancer rectal
Registre de Casablanca (2)	2013 – 2017	1915	56,4%	43,6%
Fès (CHU HassanII)(115)	2009 - 2011	162	47,5%	52,5%
Oujda (Centre d'oncologie HassanII)(116)	2009– 2011	100	35%	65%
Marrakech (CHU Mohammed VI)(135)	1997 – 2015	2584	44%	56%
Registre de Rabat (112)	2006 - 2008	201	63,7%	36,3%
Notre série	2017 – 2018	283	43,1%	55,5%

Tableau 11: Comparaison de la fréquence du CCR dans différentes séries marocaines.

2) Age :

L'incidence des cancers du côlon et du rectum augmente avec l'âge, et environ 40 % des cas sont diagnostiqués après 75 ans(117).

Selon les statistiques de SEER 1958-2016, l'âge médian au moment du diagnostic du CCR est de 66 ans chez les hommes et de 69 ans chez les femmes, mais il est plus jeune pour le cancer du rectum (62 et 63 ans respectivement) que pour le cancer du côlon (67 et 71 ans, respectivement) (118).

Une série malaisienne a révélé que la plus grande part des patients diagnostiqués avaient entre 60 et 69ans (119). Une tendance similaire a été observée à Singapour (120).

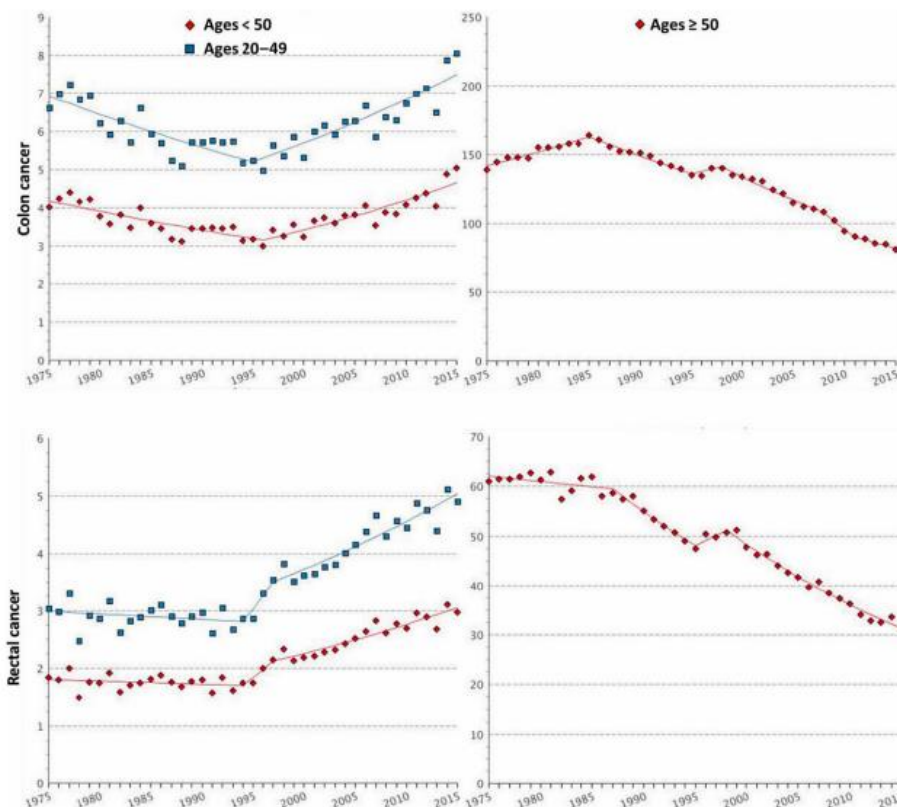
Selon Joy Zhou Done et al., le CCR semble augmenter chez les personnes plus jeunes(121). Au Canada, bien que l'incidence du CCR ait diminué chez les hommes et les femmes âgés, les taux chez les hommes et les femmes plus jeunes ont respectivement augmenté depuis 2006 et 2010 (122).

Depuis 1994, l'incidence du CCR chez les personnes de moins de 50 ans a augmenté de 2 % par an (Figure 26). L'augmentation de l'incidence du CCR chez les jeunes adultes est particulièrement alarmante, car la fréquence globale du CCR a diminué. Les CCR à début précoce sont caractérisés par un stade plus avancé au moment du diagnostic, une moins bonne différenciation cellulaire, une plus grande prévalence de l'histologie des cellules en bague à chaton et une localisation de la tumeur primaire du côté gauche du côlon. Parmi les CCR à

début précoce, environ 30 % des patients sont affectés par des tumeurs portant des mutations à l'origine de syndromes héréditaires de prédisposition au cancer, et 20 % présentent un CCR familial (123).

Selon les données américaines, une augmentation globale de l'incidence de 22% a été observée chez les personnes âgées de moins de 50 ans entre 2000 et 2013. Cela est expliqué par l'augmentation de l'incidence chez les jeunes adultes et sa diminution dans les groupes d'âge plus élevés (124).

En Australie, dans le même groupe d'âge, les taux de cancer du côlon ont augmenté à partir du milieu des années 2000 avec des variations annuelles en pourcentage allant de 1,7 % à 9,3 %. L'augmentation des cas précoces a également été signalée en Norvège (125) et au Canada (126).



Aux États-Unis, le CCR est maintenant l'un des 10 cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les hommes et les femmes âgés de 20 à 49 ans (127).

Au Qatar, 20% des patients atteints de CCR avaient un âge inférieur à 40 ans (128).

Selon Rebecca L. Siegal et all, les jeunes patients sont plus souvent diagnostiqués à un stade avancé (129).

En Tunisie, l'âge moyen des patients atteints de cancer du côlon est de 60,4 ans chez l'homme et de 58,7 ans chez la femme. Les patients atteints de cancer du rectum ont un âge moyen de 61,7 ans chez l'homme et de 59 ans chez la femme. Les malades âgés de moins de 40 ans constituent respectivement les pourcentages de 8,5% et 10,7% dans le cancer du côlon et du rectum (110).

Selon une étude faite dans l'est algérien, l'âge moyen était de 50,4 ans et le pourcentage des patients âgés de moins de 40 ans était de 22% (132).

Selon le registre de cancer de la région du grand Casablanca 2013-2017, la tranche d'âge la plus touchée par le CCR chez les deux sexes est comprise entre 60 et 64 ans (2).

Dans une étude faite au centre d'oncologie Al azhar de Rabat, l'âge moyen des patients atteints du CCR était de 54.5 ± 13.5 ans (130).

A l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, la tranche d'âge des patients atteints de CCR varie entre 36 ans et 85 ans avec un âge moyen de 56,8 ans et 10% des cas avaient moins de 40 ans (131).

Dans notre série, la classe d'âge la plus touchée est celle comprise entre 60 et 69 ans avec un âge médian de 60 ans. Ce qui est conforme aux données de la littérature. Les patients ayant un âge inférieur à 40 ans représente 11,2% de tous les cas.

Ville/Région	Age Moyen/ Médian	Pourcentage des patients âgés de < 40 ans
Nord-Tunisie(110)	Côlon :59,6 Rectum :58,6	Côlon :8,5% Rectum :10,7%
Est Algérien (132)	50,5	22%
Oujda(116)	58	-
Fès(115)	58	17%
Casablanca(113)	56,67	-
Marrakech(135)	54,45	18,2%
Meknès(131)	56,8	10%
Notre série	60 (48 – 68)	11,2%

Tableau 12: Comparaison de l'âge moyen et du pourcentage des patients atteints de CCR ayant un âge inférieur à 40 ans entre différentes séries.

3) Sexe :

Selon l'Association nord-américaine des registres centraux du cancer (NAACCR) 2019, les taux d'incidence du CCR sont 30% plus élevés chez les hommes que chez les femmes, avec une disparité plus importante pour le cancer du rectum (60 % de plus) que pour le cancer du côlon (136).

Bien que le risque de CCR au cours de la vie soit similaire chez les hommes (4,4 %) et les femmes (4,1 %) parce que les femmes ont une espérance de vie plus longue, le taux d'incidence est 31 % plus élevé chez les hommes(107).

Les disparités entre les sexes reflètent probablement des différences dans l'exposition aux facteurs de risque (par exemple, le tabagisme) et aux hormones sexuelles, ainsi que des interactions complexes entre ces facteurs (137).

Dans une étude réalisée en France entre 1980 et 2005, le taux d'incidence était estimé à 31,6/100 000 dans la population générale avec un taux 1,6 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme (138).

En 2000-2003, la base de données d'incidence du SEER comprenait 74 111 hommes et 72 290 femmes ayant reçu un diagnostic de CCR. Chez les hommes l'incidence cumulée au cours des 10 années suivantes est passée de 0,8 % à 50 ans, à 1,2 % à 55 ans et à 1,9 % à 60 ans. Chez les femmes, des niveaux comparables d'incidence cumulée sur 10 ans ont été atteints

à 54, 60 et 66 ans seulement, c'est-à-dire 4, 5 et 6 ans plus tard, respectivement (Figure 27) (141).

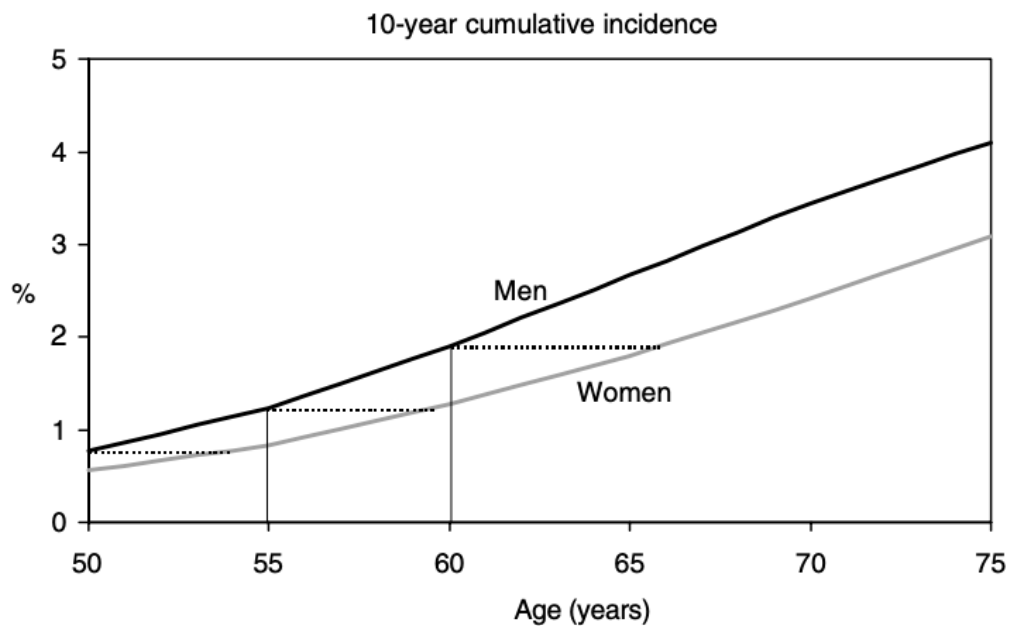


Figure 27: Incidence cumulative du CCR au cours des 10 années suivantes chez les hommes et les femmes à différents âges. Les lignes en pointillés indiquent les différences d'âge à des niveaux comparables d'incidence cumulée entre les femmes et les hommes. Programme SEER, États-Unis, 17 registres, 2000-2003 (Ries et al, 2006)(141).

Par ailleurs, le taux de survie à 5 ans du CCR chez les femmes est plus faible que chez les hommes, ce qui est particulièrement remarquable chez les femmes de plus de 70 ans. Ces preuves impliquent que le CCR est une menace majeure pour la santé des femmes âgées(140).

Les statistiques japonaises de l'année 2022 montrent que le sexe ratio des CCR était de 1,31 en faveur d'une prédominance masculine (143).

Une légère prédominance masculine est présente aussi au Norvège avec un sex ratio de 1,2 (126). Par contre une légère prédominance féminine a été noté au Brésil (sex-ratio : 0,88) (145).

En Tunisie, dans une étude impliquant 1443 patients, une prédominance masculine a été noté avec un sexe ratio de 1,17 (142).

Selon le registre du grand Casablanca, la proportion des femmes atteintes de CCR était presque la même que celle des hommes (48,2% contre 51,8% des cas) (113). Une tendance pareille a été noté sur le nouveau registre de la même région (2).

D'après les données d'une étude réalisée dans la région de Marrakech durant la période 1995-2008, une prédominance masculine a été retrouvée avec un sex-ratio =1,3 (135). Ceci concorde avec notre étude qui a trouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,44.

Pays/ville	% hommes	% femmes	Sexe-ratio
USA(142)	-	-	1,31
Japan(143)	56,7%	43,3%	1,31
France(144)	55%	45%	1,22
Norvège(126)	-	-	1,20
Brésil(145)	47%	53%	0,88
Canada(127)	52,5%	47,1%	1,12
Tunisie(142)	54,5%	45,5%	1,19
Algérie(146)	52,2%	47,8%	1,09
Egypt(147)	43,6%	56,4%	0,77
Maroc (Marrakech)(135)	57,3%	42,7%	1,34
Maroc (Fès)(115)	-	-	Colon : 1,65 Rectum : 1,02
Maroc (Oujda)(116)	57,4%	42,6%	1,34
Notre série	59%	41%	1,44

Tableau 13: Comparaison du sexe ratio des patients atteints du CCR dans différentes séries.

4) Caractéristiques socio-économiques :

Nous avons analysé les caractéristiques socio-économiques de 283 patients atteints de CCR au niveau de l'Institut National d'Oncologie de Rabat. 70% des patients de notre série bénéficiaient du Régime d'assistance médicale aux démunis. Les chômeurs étaient les plus représentés dans notre travail avec un pourcentage de 47%. Cela pourraient être expliqué par le fait que notre institut soit un établissement public permettant l'accès gratuit aux soins pour les patients démunies.

La majorité de notre échantillon (64%) provenait de la région de Rabat-Salé-Kénitra. Nous pouvons lier ces résultats à l'existence de dix Centres Régionaux d'Oncologie (CRO) réparties dans dix différentes régions et qui s'inscrivent dans le cadre du Plan National de Prévention et de contrôle du cancer (116).

Dans notre série, 66% des patients habitent au milieu urbain et 34% au milieu rural. Cela pourrait être expliqué par le phénomène d'urbanisation, et l'existence de plusieurs centres d'oncologie répartis dans les différentes régions du royaume.

Les caractéristiques sociodémographiques de notre population d'étude sont superposables à ceux trouvés par Errihani(150) et Elkhalloufi(151) dans leurs travaux sur le niveau socio-économique des patients au niveau de l'Institut National d'Oncologie en 2010 et 2020, respectivement (Tableau 12). Nous pouvons ainsi affirmer que la répartition sociodémographique de la population de ce centre d'oncologie n'a pas changé depuis.

Série	Errihani(150)	Elkhalloufi(151)	Notre série
Nombre	1600	1102	283
Année	2010	2020	2017
Statut Marital			
Célibataire	25%	11%	9%
Marié	52%	73,8%	80%
Divorcé	17%	8,3%	2%
Veuf/veuve	6%	6,8%	9%
Milieu de Résidence			
Urbain	75%	71%	66%
Rural	25%	29%	34%
Provenance			
Région de Rabat	20%	31,5%	23%
Autres régions	80%	68,5%	77%
Couverture médicale			
Mutualiste	12%	32%	25%
Non mutualiste	83%	66%	70%
Payant	5%	2%	1%
Niveau d'étude			
Analphabète	38%	43%	57%
Coranique	35%	18%	7%
Primaire	20%	21%	20%
Secondaire	3%	14%	15%
Supérieure	4%	4%	1%

Tableau 14: Comparaison des caractéristiques socio-économiques des patients atteints de CCR au Maroc.

5) Facteurs de risque des CCR:

Bien que tout le monde puisse développer un CCR, plusieurs facteurs sont associés à un risque accru de la maladie. Certains facteurs de risque sont modifiables, comme l'alimentation, l'obésité, le manque d'activité physique, le tabagisme et la consommation modérée à forte d'alcool (152). D'autres facteurs de risque ne sont pas modifiables, comme les antécédents personnels ou familiaux de polypes colorectaux ou de CCR, des conditions héréditaires comme le syndrome de Lynch, des antécédents personnels de maladies intestinales inflammatoires, l'origine ethnique, et la présence d'un diabète de type 2 (153).

Cependant, aucune composante unique ne peut expliquer la grande variation internationale de l'incidence du CCR (154). Plusieurs études antérieures ont utilisé un score de risque génétique pour prédire le risque prédéterminé des individus (155,156). En outre, certaines études antérieures ont examiné l'association entre les facteurs combinés du mode de vie et l'incidence du CCR (157,158). Cependant, ces études ne sont pas comparables en raison de l'utilisation de différents facteurs liés au mode de vie, de différents seuils et de différents systèmes de notation (157).

Dans une étude danoise, il a été clairement démontré que le respect des recommandations de santé publique en matière de tabagisme, de consommation d'alcool, d'activité physique, de tour de taille et de régime alimentaire était associé à un risque considérablement réduit de CCR (158).

En Nouvelle Zélande, Ann Richardson et al. proposent que si l'on pouvait réduire l'obésité, la consommation d'alcool, le tabagisme et la consommation de viandes rouges et transformées, et augmenter l'activité physique chez les Néo-Zélandais, cela réduirait considérablement le risque de CCR (159).

A l'Arabie Saoudite, une étude affirme que l'incidence du CCR dans le pays est liée essentiellement à l'inactivité physique, au surpoids et au tabagisme. Elle préconise des programmes de santé publique visant à réduire la prévalence de ces facteurs de risque (160).

Tetsuya Otani et al. suggèrent qu'environ la moitié des cas de CCR pourraient être évités par des contrôles du tabac et de l'alcool chez les hommes japonais d'âge moyen et âgés (161).

Dans le même sens, une étude américaine affirme que les preuves accumulées, en grande partie au cours de la dernière décennie, soutiennent fortement l'ajout du CCR à la liste des tumeurs malignes associées au tabac et la possibilité que jusqu'à un CCR sur cinq aux États-Unis soit potentiellement attribuable au tabagisme (162).

Dans une étude coréenne menée par Aesun shin et al., des relations dose-réponse ont été observées entre le nombre quotidien de cigarettes fumées, la durée du tabagisme, les paquets-années de tabagisme et le risque d'adénomes. Une plus longue durée de consommation d'alcool était associée à un risque plus élevé d'adénomes avancés (163).

Alors que les facteurs environnementaux et génétiques jouent un rôle majeur dans la pathogenèse du cancer du côlon, des recherches approfondies ont suggéré que la nutrition pouvait jouer un rôle à la fois causal et protecteur dans le développement du cancer du côlon(164).

Selon une étude cas-témoin menée au centre Mohamed VI pour le traitement des cancers de Casablanca, une obésité a été retrouvée chez 50% des patients contre 20% des témoins ($p<0,001$) et 32% des patients étaient fumeurs vs 13 % des témoins ($p=0,001$) (169).

Dans notre étude, le mode d'alimentation, le tour de taille et l'indice de masse corporelle n'ont pas été précisés chez nos patients. Cependant, les antécédents toxiques ont été rapportés chez 46 patients soit 16,2% de tous les patients.

Concernant l'histoire familiale, Di Leo et al., affirme dans leur étude que les antécédents familiaux de CCR étaient associés à la survenue du CCR à un âge précoce (OR = 8,8). Ils ont démontré que l'association des antécédents familiaux avec des syndromes cancéreux héréditaires augmenterait l'OR pour le CCR à apparition précoce à 21 (165).

En outre, Xuechen Chen et al. révèlent dans leur étude qu'un score de risque polygénique supérieur au 90e percentile était associé de manière significative à un risque 3.6, 4.3 et 6.4 fois plus élevé chez les personnes n'ayant jamais fumé, les anciens fumeurs et les fumeurs actuels, respectivement, par rapport à un score de risque polygénique inférieur au 10e percentile chez les personnes n'ayant jamais fumé (166).

Dans une série coréenne, 8,1% des patients atteints de CCR avaient un antécédant familial de CCR contre 5,5% chez les patients non atteints de CCR. Les scores de risques génétiques les plus élevés ont été associés à un risque accru de CCR (odds ratio [OR], 2,57 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,89 à 3,49 pour le tertile le plus élevé par rapport au tertile le plus bas) (167).

Dans notre série, 7,42% des patients avaient un antécédant familial de CCR. Ce qui est conforme aux données de la littérature (Tableau 15).

Série	Tabagisme(%)	Alcoolisme(%)	Tour de taille élevé ou BMI>25 (%)	CCR dans la famille (%)
Danemark(158)	44%	41%	24%	-
Corée du sud(167)	54,8%	69,6%	49,1%	8,1%
Allemagne(168)	55%	25,9%	67,6%	14,5%
Casablanca(169)	32%	-	-	7%
Notre série	31,4%	8,12%	-	7,42%

Tableau 15: Distribution des facteurs de risque dans différentes études.

II. Distinction entre le côlon droit et côlon gauche :

1) Sur le plan anatomique :

Actuellement, il y a un consensus général sur le fait que le site anatomique est un facteur important dans la gestion du CCR.

Bufill et al. ont commencé à décrire le CCR en fonction du site anatomique (170). Il s'agissait d'une tentative de sous-classer le CCR, car les données cliniques montraient des disparités en termes d'incidence et de résultats entre le cancer du côlon droit et le cancer du côlon gauche.

Le point de distinction entre les CCR droits et gauches ne fait pas l'objet d'une définition uniforme. La distinction la plus courante distingue les cancers proximaux comme étant du côté

droit par rapport à la flexion splénique et les cancers situés au niveau de la flexion splénique ou distalement par rapport à celle-ci comme étant gauches(1,171,172)(Figure 28).

Ce point de coupure est souvent utilisé car la grande partie (les deux tiers proximaux) du côlon transverse provient embryologiquement de l'intestin moyen, et seul le tiers distal provient de l'intestin postérieur. Bien que l'intestin moyen donne également naissance à d'autres organes, dont l'intestin grêle et l'appendice vermiforme (173), les rares carcinomes provenant de ces organes ont une biologie unique, avec des taux différents de mutation et sont traités cliniquement de manière distincte (138,139).

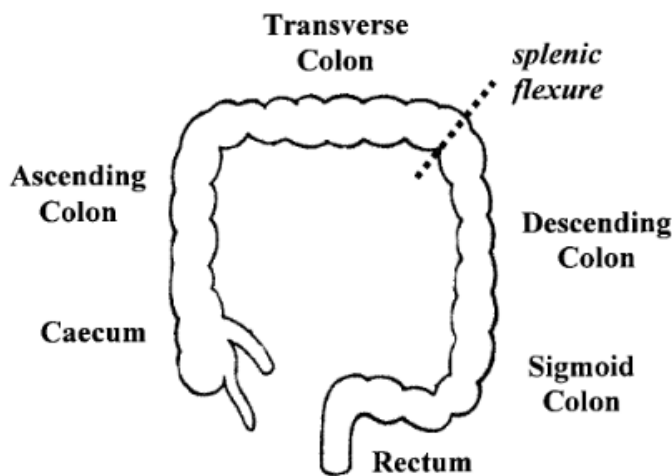


Figure 28: Les tumeurs droites sont classées comme ayant une origine proximale à la flexion splénique (cæcum, côlon ascendant, côlon transverse), tandis que les tumeurs gauches ont une origine distale par rapport à ce site (côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum)(5).

Pour des raisons pratiques, étant donné l'origine embryologique mixte du côlon transversal, certaines études excluent le côlon transverse des analyses dichotomisant les CCR de droite et de gauche (176,177). Le cancer du rectum est également souvent exclu, notamment parce que les cancers du rectum localisés de stade II-III font l'objet d'un paradigme de traitement différent de celui des cancers du côlon. Cependant, biologiquement, sur la base de la variation du nombre de copies somatiques et des analyses d'expression de l'ARNm et des microARN, les cancers du rectum et du côlon sont indiscernables(178). De plus, les thérapies systémiques pour les cancers métastatiques du rectum et du côlon sont identiques, et plusieurs études récentes ont inclus les deux dans leurs analyses(179,180).

2) En terme de fréquence :

Historiquement, l'incidence du CCR gauche (LCRC : Left ColoRectal Cancer) a été plus élevée que celle du Cancer du colon droit (RCC : Right Colon Cancer), et les derniers chiffres rapportés par les database de SEER confirment une proportion plus élevée de LCRC (56%) par rapport au RCC (42%) aux Etats-Unis (181).

En chine, entre 2014 et 2018, 20 739 patients atteints de CCR ont été identifiés. Le rectum était la localisation la plus fréquente (48,3 %) du cancer, tandis que les proportions de patients atteints d'un cancer du côlon distal et proximal étaient respectivement de 24,5% et 18,6% (114).

Selon le registre des cancers du Nord-tunisien (2004-2006), le cancer du colon distal représente 60% des cancers du côlon (110).

Conformément à ces différentes études, le cancer colique gauche représente dans notre échantillon 56,5% des cancers coliques et la proportionalité du CCR gauche (rectum inclus) représente 79,5% de l'ensemble des CCR

3) En terme de type histologique :

L'incidence des carcinomes mucineux, est plus fréquente dans le côlon proximal que dans le côlon distal(106).

L'adénocarcinome mucineux du côlon est histologiquement caractérisé par d'abondantes réserves de mucine extracellulaire et est associé à une instabilité des microsattellites (MSI) (182,183).

Dans notre étude, aucune relation statistiquement significative n'était retrouvée entre les tumeurs mucineuses et la localisation colique droite.

4) En terme de stade de la maladie et de pronostic :

Une importante étude de cohorte portant sur 17641 patients a comparé le cancer du côlon gauche au cancer du côlon droit en termes de caractéristiques cliniques et histologiques. Les résultats ont révélé que les stades du cancer du côlon droit étaient plus avancés et moins différenciés que le cancer du côlon gauche (184).

Dans le même sens, des études ont montré que le pronostic des patients atteints d'un cancer du côlon proximal était plus mauvais que celui des patients atteints d'un cancer du côlon distal (185,186). Cependant, la raison et l'implication clinique de cette différence de survie restent floues. Weiss et al. ont rapporté qu'aucune différence de mortalité à 5 ans n'a été observée entre les cancers du côlon droit et ceux du côté gauche. En outre, ils ont montré que le cancer du côlon proximal avait une mortalité plus faible au stade II alors qu'elle était plus élevée au stade III (171).

Dans notre étude, le stade métastatique était associé de manière significative ($p = 0,005$) avec la localisation du cancer au niveau du côlon droit, ce qui est conforme aux données de la littérature.

5) En terme de biologie moléculaire :

Les taux de mutations dans les principaux oncogènes et suppresseurs de tumeurs diffèrent entre les CCR du côté droit et ceux du côté gauche (182). Notamment, les mutations de BRAFV600E, qui sont associées à une survie nettement inférieure dans les CCR de stade IV (191–193), et sont plus fréquentes dans les CCR du côté droit. Inversement, les mutations dans APC et TP53 sont souvent retrouvées dans les CCR du côté gauche (182).

L'instabilité chromosomique, associée à 60-70% des CCR, est plus souvent observée dans le cancer du côlon gauche. Les gènes défectueux comprennent la polypose adénomateuse colique, KRAS, DCC, et p53 (181,194). D'autre part, l'instabilité élevée des microsatellites (MSI)-high, phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP), et mutation BRAF sont souvent observés dans le cancer du côlon droit (181,195). Le CCR héréditaire sans polypose est plus susceptible de développer des tumeurs sur le côté droit du côlon, tandis que la polypose adénomateuse familiale est associée au cancer du côlon du côté gauche (Figure 29) (148).

Dans notre étude, la déficience en MMR était légèrement plus fréquente au niveau du côlon droit (2/5) que dans le côlon gauche (5/15), avec 40% et 33%, respectivement, mais avec une différence non statistiquement significative ($p=1$). De même, les taux des mutations RAS au niveau du colorectum gauche (18/47) par rapport au côlon droit (4/11) était statistiquement indifférente ($p=1$) avec des pourcentages de 38% et 36% respectivement.

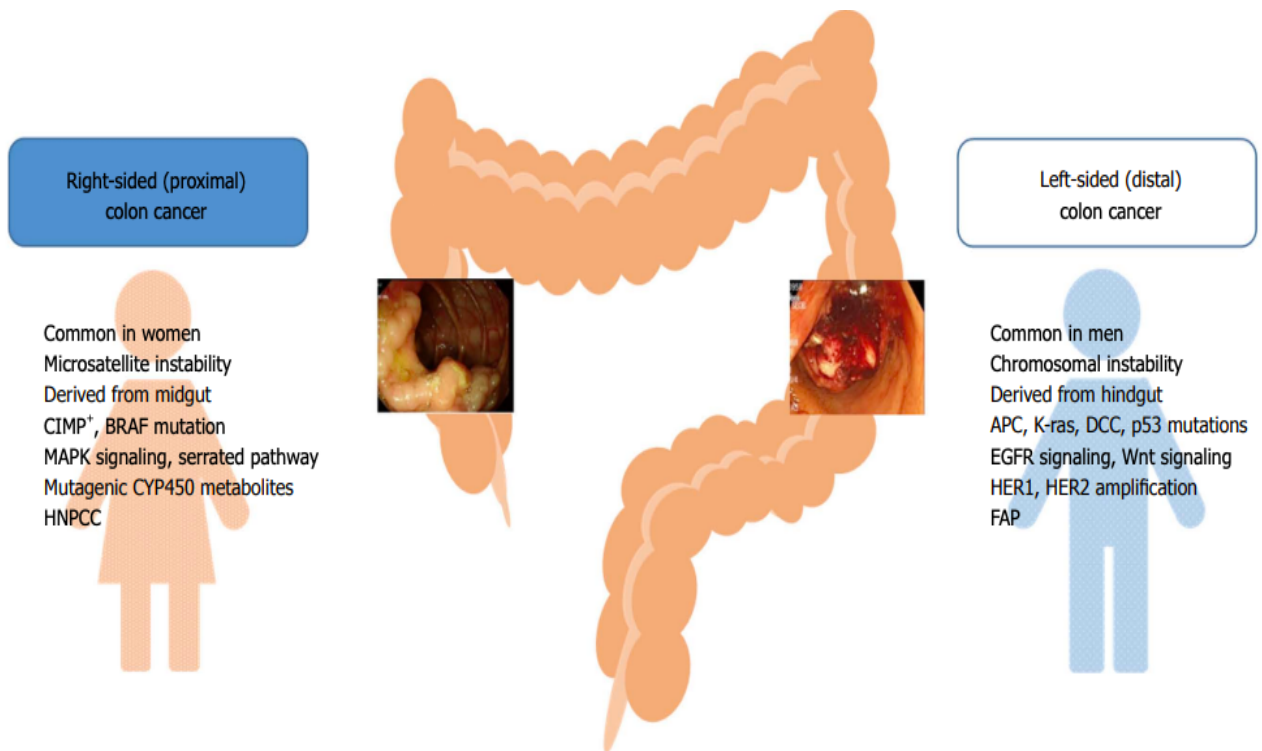


Figure 29: Caractéristiques cliniques et moléculaires communes aux tumeurs du côlon de droite et de gauche. APC : Polypose adénomateuse coli ; CIMP : Phénotype méthylateur des îlots CpG; DCC : Deleted in colorectal cancer ; FAP : Polypose adénomateuse familiale ; HNPCC : Cancer colorectal héréditaire sans polypose ; K-ras : Kirsten-ras(148).

III. Délai de prise en charge diagnostique et thérapeutique :

Dans une étude descriptive transversale menée pendant 10 ans dans deux hôpitaux régionaux du Burkina Fasso. Le délai moyen de consultation était de 6,2 mois. Dans 25 cas (19,9 %), le cancer a été découvert dans un contexte d'urgence abdominale. Les stades III et IV représentaient respectivement 37,1% et 42,2% (194).

Au Pays-Bas, une étude rétrospective d'observation portant sur 197 patients atteints de CCR a montré que le délai médian entre l'apparition des symptômes et le début du traitement était de 138 jours. Les délais médians pour les quatre périodes : première consultation d'un médecin généraliste, première consultation d'un spécialiste, diagnostic histologique et début du traitement étaient respectivement de 30, 14, 27 et 18 jours (195).

Au Danemark, le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation chez le médecin généraliste était long, en particulier pour les patients atteints de cancer rectal (médiane de 44 jours contre 18 jours) (196).

Dans une étude rétrospective menée entre janvier 2009 et décembre 2011 au niveau du service de chirurgie viscérale B au CHU HASSAN II de Fès, le délai moyen de consultation était de 6,5 mois. Les stades III représentaient 73% des cas(115).

Au niveau de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, le délai moyen entre le début des symptômes et la première consultation médicale de 100 patients atteints de CCR était de 26,9 jours. Le délai moyen entre la première consultation médicale et le diagnostic était de 111,1 jours (198).

Dans notre étude, le délai de consultation chez le médecin spécialiste correspond au délai de consultation entre le début des symptômes et la consultation chez le médecin généraliste + le délai entre la consultation chez le médecin généraliste et le diagnostic histologique puisque l'admission dans notre centre nécessite un diagnostic histologique pré-établie. Le délai de consultation médian obtenu dans notre série est de 110 jours (3,6 mois) et rejoint celui de Burkina Fasso et des autres séries marocaines (Tableau 14). Cependant il reste long par rapport aux pays développés. Comme au Danemark, nous avons constaté que le délai était significativement plus long chez les patients atteints de cancer rectal ($p=0,02$). Concernant le délai thérapeutique, la médiane était de 98 jours. Ce délai était significativement plus long chez les sujets âgés de plus de 66 ans ($p=0,032$) et les patients habitants au milieu rural ($p=0,013$). Ce qui peut être expliqué par les comorbidités des sujets âgés retardant la prise en charge et la difficulté d'accès au soins des patients habitants au milieu rural.

Pays	Année	Délai de consultation moyen/médian	Délai thérapeutique
Burkina-Fasso(194)	2018	6,2 mois	
Pays-Bas(195)	2011	71 jours	18 jours
Maroc (Hôpital militaire Marrakech) (198)	2018	138 jours	71 jours
Maroc (CHU HassanII)(115)	2009-2011	6,5 mois	
Notre série	2017-2018	110 jours	98 jours

Tableau 16: Comparaison des délais de consultation chez des patients atteints de CCR entre différentes séries.

IV. Anatomie pathologique :

1) Type histologique et degré de différenciation :

Plus de 90 % des carcinomes colorectaux sont des adénocarcinomes provenant des cellules épithéliales de la muqueuse colorectale. L'adénocarcinome classique se caractérise par la formation de glandes, ce qui constitue la base du classement histologique de la tumeur. Dans les adénocarcinomes bien différenciés, plus de 95% de la tumeur est glandulaire. L'adénocarcinome modérément différencié présente une formation glandulaire de 50 à 95%. L'adénocarcinome peu différencié est principalement solide avec une formation de glandes de moins de 50%. En pratique, la plupart des adénocarcinomes colorectaux (~70%) sont diagnostiqués comme modérément différenciés. Les carcinomes bien et peu différenciés représentent respectivement 10 % et 20 % (47).

Le degré de différenciation constitue un élément prédictif de l'envahissement locorégional et métastatique (8). La présence d'une composante colloïde muqueuse est un facteur de mauvais pronostic avec un taux élevé des récurrences locales et une diminution de la survie globale à 5 ans de 19% (203).

Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un certain nombre de variantes histologiques des carcinomes colorectaux sont répertoriées, telles que les carcinomes mucineux, à cellules en bague à chignon, médullaires, micropapillaires, dentelés, cribriformes de type comédionien, adénosquameux, à cellules fusiformes et indifférenciés. Seules les 2 premières variantes sont abordées ici :

❖ L'adénocarcinome mucineux :

Il s'agit d'un sous-type d'adénocarcinome qui sécrète de la mucine extracellulaire. Au moins 50% de la tumeur doit être mucineuse pour que le diagnostic soit posé (204). Les adénocarcinomes mucineux sont associés à une instabilité des microsatellites (183)(184). Une modification mucineuse peut également être observée dans les adénocarcinomes ordinaires traités par chimioradiothérapie néoadjuvante.

Le pronostic de l'adénocarcinome mucineux par rapport à l'adénocarcinome conventionnel est controversé dans différentes études (10,11) (205). De nombreux adénocarcinomes mucineux surviennent chez des patients atteints de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch) et représentent donc des tumeurs à haut niveau de MSI (MSI-H) (12). On s'attend à ce que ces tumeurs se comportent comme des tumeurs de bas grade. En revanche, les adénocarcinomes mucineux qui sont stables au niveau des microsatellites (MSS) devraient se comporter de manière plus agressive, en particulier lorsqu'ils sont détectés à un stade avancé.

❖ L'adénocarcinome en bague à chignon :

Contrairement à celui de l'estomac, l'adénocarcinome à cellules en bague à chignon appelé aussi à cellules indépendantes est rare dans le rectum, représentant <1% de tous les carcinomes colorectaux. Défini par la présence de plus de 50 % des cellules tumorales présentant des caractéristiques de cellules en bague à chignon ; et caractérisées par une vacuole de mucine intracytoplasmique qui repousse le noyau à la périphérie. Cette forme est rarement primitive. Elle survient particulièrement chez les sujets jeunes (199). Cette forme ne représentait dans notre série que 0,355% des cas.

Par définition, le carcinome à cellules en bague à chignon est peu différencié (haut grade) et son issue est moins bonne que celle d'un adénocarcinome classique (137–138). Cependant, certains carcinomes à cellules en bague à chignon peuvent être des tumeurs MSI-H et donc se comporter biologiquement comme des tumeurs de bas grade (209).

Dans une étude faite dans la région de Marrakech ayant colligés 2584 patients atteints de CCR, le pourcentage des adénocarcinomes Liberkuhnien était de 87% (135). Des résultats pareils ont été noté dans deux autres séries marocaines (115)(116).

Type histologique	ADK liberkuhnien	ADK mucineux	ADK en bague à châton
Marrakech(135)	87%	3,1%	0,1%
Fès(115)	90,4%	1,4%	0%
Oujda(116)	88%	6%	0%
Registre Rabat(112)	93,7%	2,3%	0,8%
Notre série	86%	7%	0,355%

Tableau 17: Comparaison du pourcentage des types histologiques dans différentes séries marocaines.

2) Immunohistochimie : statut MMR

Le déficit de réparation des mésappariements (dMMR) est observé chez 10 à 20 % des patients atteints d'un CCR et indique un type de CCR biologiquement distinct avec une grande pertinence pronostique, prédictive et thérapeutique (217).

L'adénocarcinome mucineux du côlon est histologiquement caractérisé par d'abondantes réserves de mucine extracellulaire et est associé à une instabilité des microsatellites (MSI) (183,184).

Dans une étude chinoise, le taux des patients MMR déficient était de 11,43%. Aussi la déficience en MMR était fortement associée à la localisation proximale (20,5 % dans le côlon droit contre 9,2 % dans le gauche et 5,1 % dans le rectum, $p < 0,001$), à un stade précoce du cancer (15,0 % aux stades I-II contre 7,7 % aux stades III-IV, $p < 0,05$), et une différenciation mucineuse (20,2 % vs 9,2 % sans mucine, $p < 0,01$) (218).

Au Danemark, 1000 tumeurs colorectales ont été analysées par immunohistochimie (IHC) pour la perte des protéines MMR, MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6. Ils ont trouvé des dMMR dans 14,6 % des cas, la majorité d'entre eux n'exprimant ni MLH1 ni PMS2 (219).

Selon l'étude de E.Salem et al. ,le MMR déficient a été observé dans 22,3 % (25/112) des tumeurs du côlon droit, 7,1 % (3/42) des tumeurs du côlon gauche et seulement 0,7 % (1/133) des tumeurs du rectum. Toutes étaient statistiquement significativement différentes les unes des autres (4) (Figure 30).

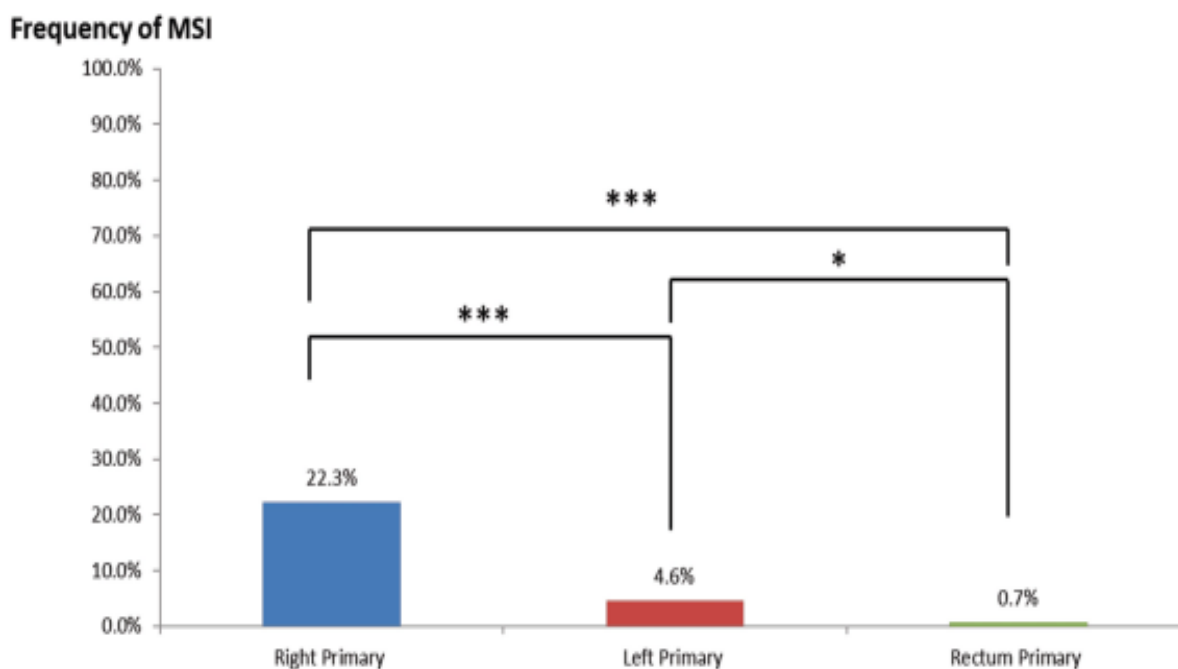


Figure 30: Fréquence des MMR déficients dans les cancers du côlon droit, les cancers du côlon gauche et les cancers du rectum. * = $p < 0.05$, *** = $p < 0,001$ par tests du Chi carré(4).

Selon une étude espagnole, une instabilité des microsatellites a été trouvée dans 27,2 % (12/44) des échantillons de tumeurs analysés. MSI-H a été déterminé dans 11,3 % (5/44) et MSI-L dans 15,9 % (7/44), tandis que la stabilité des microsatellites a été trouvée dans 72,7 % (32/44). L'instabilité des microsatellites était plus fréquente chez les hommes (8/44) que chez les femmes (4/44), avec 18% et 9%, respectivement, et une différence statistiquement significative ($p=0,047$)(220).

Dans une expérience du service d'anatomie pathologique du CHU de Marrakech, une étude immunohistochimique a été réalisée à la recherche du statut MMR sur 55 tumeurs colorectales et a objectivé 13 cas MMR défaillant (déficient) soit 24% (197).

Dans notre étude, le taux des patients MMR déficients était de 25%. La déficience en MMR était associée de manière statistiquement non significative à la localisation proximale (40% dans le côlon droit contre 33% dans le colorectum gauche, $p = 1$), à une différenciation mucineuse dans 60% vs 21 % sans mucine ($p=0,08$) et aux stades non métastatiques (30 % aux stades I-II-III contre 0 % aux stades IV, $p = 0,289$).

Série	Nombre	dMMR	pMMR
Ju-Xiang et al.(218)	481	55(11,43%)	426(88%)
Svenstrup Poulsen et al. (219)	1000	146(14,6%)	854(85,4%)
E.Salem et al.(4)	287	29(10,1%)	258(89,9%)
Afanador et al. (220).	44	12(27,2%)	32(72,7%)
Boufares et al. (197)	55	13(24%)	(74%)
Notre série	28	7(25%)	21(75%)

Tableau 18 : Comparaison du pourcentage des patients pMMR dans différentes études.

3) Biologie moléculaire : mutation RAS et BRAF

Les mutations du gène KRAS conduisent à l'expression d'une protéine KRAS activée de manière constitutive, qui est détectée dans ~40% des cancers colorectaux (206,207).

Dans une étude regroupant 1413 patients avec CCR, les mutations KRAS sont retrouvées dans 32% des cas. Les mutations du codon 12 étaient significativement plus fréquentes dans les tumeurs proximales que distales (29,1% contre 20,5 % ; $p < 0,01$) et dans les tumeurs de stade avancé(212). Environ 85-90% de ces mutations se produisent dans les codons 12 ou 13. Les autres mutations se produisent principalement dans les codons 61 (5%) et 146 (5%)(208,209).

Ottaiano et al, affirment dans leur étude qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les mutations les plus répandues (p.G12D, p.G12V, p.G13D, p.G12A, p.G12C et p.G12S) en termes d'âge (<65 ans vs. ≥ 65 ans), de sexe (homme vs. femme), de classification (G1/G2 vs. G3), de côté de la tumeur primaire (gauche vs. droite), de pT et de pN(3). Cependant, trois groupes pronostiques ont été identifiés : patients de type sauvage (groupe A, survie médiane : 27,5 mois), les mutants p.G13D/p.G12A/p.G12V/p.G12D (groupe B, survie médiane : 17,3 mois) et mutants p.G12C/p.G12S (groupe C, survie médiane : 5,0 mois, $p < 0,0001$). Ainsi, ils concluent que la mutation de KRAS est un facteur de mauvais pronostic et que les variantes p.G12C/p.G12S présentent les pires évolutions cliniques(Figure 31)(3).

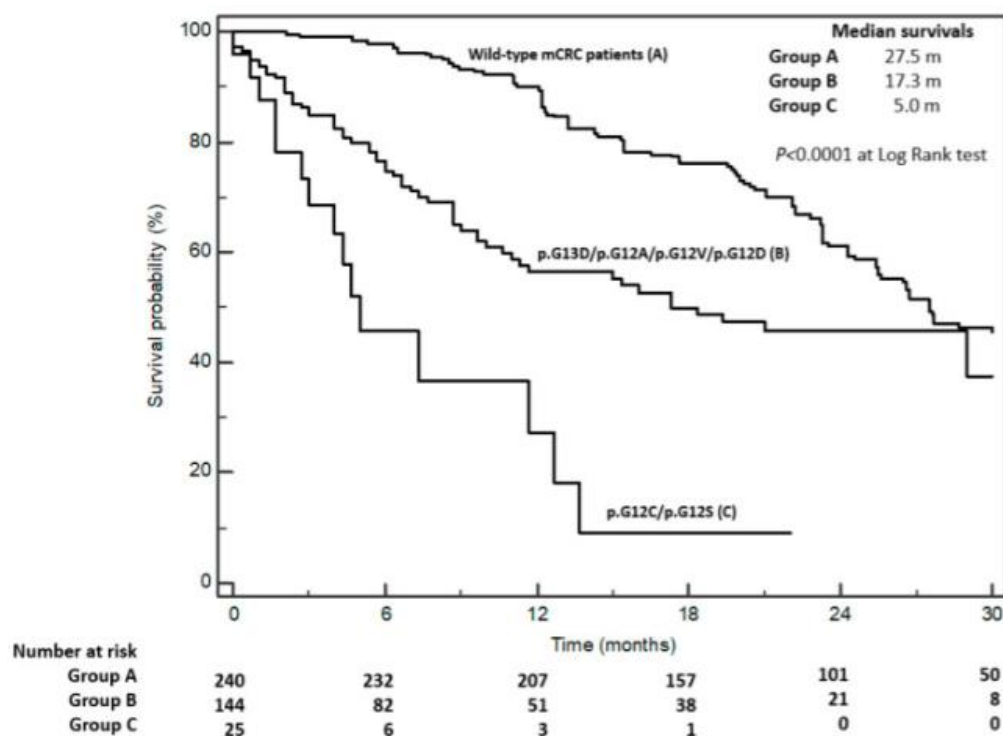


Figure 31: Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction des trois groupes : A, patients atteints de CCRm de type sauvage KRAS ; B, patients mutés pG13D/p.G12A/p.G12V/p.G12D ; C, patients mutés pG12C/p.G12S(3).

Dans une étude australienne portant sur 2305 patients suivis pour CCR métastatique, 772 (33 %) présentaient une mutation RAS. Les mutations rares (hors codons 12 et 13) représentaient 12,6 % du total. Il y avait des différences numériques dans la survie entre les sous-groupes spécifiques de mutation RAS, la survie globale médiane la plus longue (30 mois) étant observée chez les personnes présentant des mutations G12S. Cependant, il n'y avait pas de différence statistique de survie en comparant les différentes mutations RAS, y compris la comparaison entre G12C et G12S ($p = 0,38$). Les patients atteints de cancers porteurs de mutations RAS rares avaient une survie médiane de 30 mois(209).

Les mutations BRAF se trouvent dans 4 à 15 % de tous les cas sporadiques de CCR, dont 34 à 70% sont observés dans les tumeurs MSI-H par inactivation épigénétique du système MMR, et non due à des mutations germinales comme dans le syndrome de Lynch(100,101). Les mutations BRAF sont plus fréquentes dans le côlon droit et dans les adénocarcinomes peu différenciés ou les carcinome mucineux(210).

Dans une autre étude portant sur 90 patients, 48 patients (53,3 %) présentaient une mutation RAS (KRAS/NRAS). Sept patients (8,9 %) présentaient une mutation de PIK3CA, et 7 autres (8,9 %) présentaient une mutation BRAF. Trente-trois patients (36,7 %) avaient des tumeurs sans mutation RAS, PIK3CA ou BRAF(211).

Une étude de Schirripa et al. a trouvé que les patients mutants BRAF, mutants RAS et tous les patients de type sauvage (WT) représentaient respectivement 12 (4%), 160 (52%) et 137 (44%)(97).

En Italie, l'étude de M. Di Bartolomeo a révélé la présence d'une mutation BRAF (V600E) dans 1 cas sur 20 (5 %). Tandis que les mutations de KRAS ont été trouvées dans 11 de 23 (48 %) cas. La mutation G12D NRAS a été observée chez un patient KRAS de type sauvage (4 %)(213).

Au niveau de l'Institut National d'Oncologie de Rabat, une étude analysant le statut RAS de 186 patients atteints de CCRm a révélé la présence d'une mutation KRAS et NRAS dans 56,5% et 4% des cas respectivement. Aucune relation statistiquement significative n'a été trouvée entre les caractéristiques des patients atteints de CCRm et les mutations KRAS/NRAS (222).

Dans notre série, le pourcentage des cas de CCR de type sauvage « WildType(WT) » était de 60%. Vingt-deux cas (38%) étaient RAS mutés et un seul cas (2%) était BRAF muté. Ce qui est en faveur d'un profil moléculaire similaire à celui des autres populations. Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre les mutations RAS et les caractéristiques suivants (âge, sexe, latéralité de la tumeur primitive).

Série	Nb	RAS WT	RAS muté	BRAF muté
Alawawdeh et al.(209)	2305	1533(67%)	772(33%)	-
Schirripa et al. (97)	309	149(48%)	160(52%)	12(4%)
M Peeters et al.(215)	3196	(55,9%)	(44,1%)	-
Nakayama et al.(211)	90	42(46,67%)	48(53,33%)	8(8,88%)
Douillard et al.(215)	1060	512(48%)	548(52%)	53/619(8,56%)
Soeda et al.(216)	43	10(27,9%)	31(72,1%)	2(4,7%)
El Alaoui Boufares et al.(197)	88	49(55,68%)	39(44,32%)	2 (2,28%)
Chaimaa Mounjid (222)	186	73 (39,2%)	112 (60,8%)	-
Notre série	58	36(60%)	22(38%)	1(2%)

Tableau 19 : Comparaison du statut RAS et BRAF dans différentes séries.

Conclusion

Le cancer colorectal (CCR) est une maladie hétérogène de grande importance, puisqu'il est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde (6).

En 2020, les taux d'incidence du CCR étaient les plus élevés en Australie/Nouvelle-Zélande et dans les régions européennes et les plus faibles dans plusieurs régions africaines et en Asie du Sud (6). L'incidence au Maroc est de 9/100 000 habitants(2).

Bien que les facteurs génétiques et le mode de vie affectent le risque de CCR, aucun élément ne peut à lui seul expliquer la grande variation internationale de l'incidence du CCR (221).

Le CCR atteint plus fréquemment les patients âgés entre 60 et 70 ans avec une prédominance masculine. Les délais de consultation reste long dans notre pays et les pays avoisinants rendant les taux des cancers diagnostiqués à des stades avancés élevé. La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome. L'étude immunohistochimique et moléculaire est désormais impliqué dans la pratique clinique. La déficience en MMR est associé à une localisation proximale, à une différenciation mucineuse et à des stades précoces de la maladie. Les mutations RAS à une résistance aux traitements anti-EGFR.

Cette étude nous a permis d'analyser globalement les résultats du profilage épidémiologique, clinique, immunohistochimique et moléculaire et de les comparer aux données de la littérature offrant ainsi une meilleure compréhension des caractéristiques des patients atteints de CCR au niveau de l'Institut National d'Oncologie de Rabat. Ultérieurement, une étude moléculaire plus étendue (portant sur Her2, MSI, RAS, BRAF) va être réalisée en vue d'une publication.

L'Institut National d'Oncologie de Rabat constitue un milieu d'épanouissement professionnel et de recherche depuis l'instauration d'un système d'information basé sur le Dossier Patient Informatisé (DPI). Ceci a contribué à l'amélioration de l'utilisation de l'information (223) et constitue une base de données pour les études de « Real World Data » à venir.

Cette étude encourage :

- L'amélioration de l'accès au soin.
- La sensibilisation vis à vis des symptômes précoces des CCR.
- Le dépistage et le diagnostic précoce du CCR.
- L'établissement d'un registre des cancers du Maroc englobant l'ensemble des données des différentes régions.
- L'amélioration de l'accès aux études d'immunohistochimie et de biologie moléculaire des patients atteints de CCR.
- Des solutions permettant de réduire le délai entre la première consultation et le début du traitement spécifique.
- La recherche en termes de médecine personnalisée.

Annexe

Database clinique, moléculaire et thérapeutique des cancers colorectaux au Maroc

Hôpital : |__|__|__|
Dossier hospitalier n° : |__|__|__| |__|__|__| / |__|__|
Date d'ouverture de dossier : |__|__|__|

Données sur le patient

Nom : |_____| Prénom : |_____|
CIN : |_____|

Téléphone N°1 : |_____|
Téléphone N°2 : |_____|
Téléphone N°3 : |_____|

Date de naissance : |__|__|__|

Profession :
 Actif Retraité Femme au foyer Sans prof

Statut matrimonial :
 Célibataire Marié Divorcé Veuf

Adresse :
.....

Lieu de résidence : ville : Urbain Rural

Couverture médicale :
 RAMED CNOPS CNSS Assurance privée
 Payant Autre :

Niveau d'étude : Analphabète Primaire Secondaire Supérieur
 Autre :

Antécédents personnels (score de charlson, MICI, adénome):

Adénome
 MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin)

Antécédents personnels de cancers : Oui
 Si oui, Type d'atteinte :
||||

||||

Non
 Année de l'atteinte :
 Année de l'atteinte :

Antécédents familiaux de cancers : Oui
 Si oui précisez : Localisation :
 Localisation :
 Localisation :

Non
 Lien de parenté :
 Lien de parenté :
 Lien de parenté :

Habitudes toxiques :

Tabagisme Oui Non
Ethylisme Oui Non

Informations sur la maladie

Date des premiers symptômes : |||| Non précisée : |
 Date de la première consultation : |||| Non précisée : |

Diagnostic

PS - OMS	<input type="checkbox"/>
ASA	<input type="checkbox"/>
Mode de découverte En urgence	<input type="checkbox"/> Symptôme <input type="checkbox"/> Dépistage <input type="checkbox"/> Occlusion <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> Hémorragie <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :
Diagnostic histologique	<input type="checkbox"/> Adénocarcinome lieberkuhnien <input type="checkbox"/> Adénocarcinome mucineux <input type="checkbox"/> Adénocarcinome à cellules indépendantes <input type="checkbox"/> Autre :
Différenciation	<input type="checkbox"/> Bien <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Peu <input type="checkbox"/> Non précisé
Date diagnostic	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1 ^{ère} Endoscopie	Date : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Coloscopie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Rectosigmoïdoscopie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
TAP	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non date : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
IRM hépatique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non date : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
IRM pelvienne	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non date :

Scintigraphie osseuse	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non date :
Pet scan	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non date :
ACE	Taux :
CA19.9	Taux :
Autre
Localisation du cancer	<input type="checkbox"/> Colon droit <input type="checkbox"/> C. transverse <input type="checkbox"/> Colon gauche <input type="checkbox"/> Sigmoidé <input type="checkbox"/> Rectum
Si rectum	Distance par rapport à la marge anale (en cm) <input type="checkbox"/>
Stade initial	<input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M Stade : <input type="checkbox"/>
Localisation des métastases	<input type="checkbox"/> Foie <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Péritoine <input type="checkbox"/> Ganglions à distance <input type="checkbox"/> os <input type="checkbox"/> Autre :
Date des métastases	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Anatomie pathologie (cancer métastatique)

Ras	<input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Non muté <input type="checkbox"/> Non fait
BRAF	<input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Non muté <input type="checkbox"/> Non fait
Her2	<input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+
Statut MSI	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non fait

Stratégie thérapeutique

Décidée suite à une RCP : Oui Non

Date RCP :

Date début du traitement

Chirurgie Tm Ive	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Date	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Type	<input type="checkbox"/> Colectomie gauche <input type="checkbox"/> Résection antérieure <input type="checkbox"/> Colectomie droite <input type="checkbox"/> Colectomie transverse <input type="checkbox"/> AAP <input type="checkbox"/> colectomie totale <input type="checkbox"/> coloproctectomie totale
Lieu	<input type="checkbox"/> INO <input type="checkbox"/> CHIS <input type="checkbox"/> Privé
Suites	<input type="checkbox"/> simples <input type="checkbox"/> compliquées (Classification de clavier :

Anapath tumeur primitive	Résultats
---------------------------------	------------------

Taille (pT)	__
Nombres de ganglions atteints	__
Nombres de ganglions prélevés	__
Adénopathies (pN)	__
Métastases (pM)	__
Qualité résection chirur	__ (R0-1-2)
Emboles Vasculaires	__ Positif __ Négatif __ Non précisé __ non applicable si méta ou loca avancé non opéré
Engainements périnerveux	__ Positif __ Négatif __ Non précisé
TIL	
CD3	__ Positif __ Négatif __ inconnu
CD8	__ Positif __ Négatif __ inconnu
Statut MSI	__ Oui __ Non __ Non fait
Si rectum : clairance latérale	__ ≥1mm __ <1mm
Si rectum : Qualité du Mesorectum	__ complet __ incomplet __ Inconnu
Si rectum irradié : Réponse histologique selon Dworak	__ Grade __ Non précisé
Ex histo des métastases hépatiques opérées	Marge la plus proche :..... Réponse histo complète oui __ non __
Ex histo des autres métastases	Siège : Marge la plus proche :..... Réponse histo complète oui __ non __

Chirurgie des métastases	__ Oui __ Non
Date	__ _ __ _ __ _
Timing	__ synchrones __ métachrones
Type	__ Chirurgie du foie Type
	d'intervention :.....
	__ chirurgie pulmonaire Type d'intervention :.....
	__ chirurgie carcinose Type d'intervention :.....
Suites	__ Autre Type d'intervention :.....

Lieu	<input type="checkbox"/> simples	<input type="checkbox"/> compliquées (Classification de clavier :)
	<input type="checkbox"/> INO	
	<input type="checkbox"/> CHIS	
	<input type="checkbox"/> Privé	
	<input type="checkbox"/> Non précisé	

Anapath des métastases	Résultats
Ex histo des métastases hépatiques opérées	Marge la plus proche : Réponse histo complète oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Ex histo des autres métastases	Siège : Marge la plus proche : Réponse histo complète oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Radiothérapie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Indication	<input type="checkbox"/> Néoadjuvante <input type="checkbox"/> Palliative
Dose totale	<input type="text"/> Gys
Dose/fraction	<input type="text"/> Gys
Nb séances	<input type="text"/>
Date début	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Date de fin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Chimiothérapie	
Concomitante	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Protocole	<input type="checkbox"/> 5-FU <input type="checkbox"/> Capécitabine <input type="checkbox"/> XELOX <input type="checkbox"/> Autre :
Date début	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Date de fin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Nb de cycles	<input type="text"/>
Evaluation, date	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Non faite
Réponse	<input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Complète <input type="checkbox"/> Stabilité <input type="checkbox"/> Progression

Chimiothérapie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Adjuvante	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ≤ 2 mois <input type="checkbox"/> > 2 mois
Protocole	<input type="checkbox"/> Xelox <input type="checkbox"/> Xeliri <input type="checkbox"/> Folfox <input type="checkbox"/> Folfiri <input type="checkbox"/> Folfirinox <input type="checkbox"/> 5-FU
Date début	_ _ _ _ _ _ _
Date de fin	_ _ _ _ _ _ _
Nb de cycles	_ _
Toxicité	Neutropénie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Neutropénie fébrile : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Thrombopénie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Anémie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Nausées vomissements : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Diarrhées : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Alopécie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Sd mains pieds : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Rash acnéiforme : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Mucite : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Neurologique : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Cytolyse : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Cholestase : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ HTA : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Protéinurie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Allergique : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Autre :
<u>Chimio ds la maladie méta</u>	_ _
<u>1^{ère} ligne</u>	<input type="checkbox"/> Néoadjuvante <input type="checkbox"/> Pseudoadjuvante <input type="checkbox"/> Palliative
Protocole	<input type="checkbox"/> Xelox <input type="checkbox"/> Xeliri <input type="checkbox"/> Folfox <input type="checkbox"/> Folfiri <input type="checkbox"/> Folfirinox <input type="checkbox"/> Bevacizumab <input type="checkbox"/> Cetuximab <input type="checkbox"/> Autre :
Date début	_ _ _ _ _ _ _
Date de fin	_ _ _ _ _ _ _
Nb de cycles	_ _ Total des cycles _ _ Cycles néoadjuvants
1 ^{ère} Evaluation, date	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Non faite
Réponse	_ _ Partielle _ _ Complète _ _ Stabilité _ _
2 ^{ème} Evaluation, date	Progression
Réponse	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Non faite
Toxicité	_ _ Partielle _ _ Complète _ _ Stabilité _ _ Progression Neutropénie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Neutropénie fébrile : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Thrombopénie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Anémie : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _ Nausées vomissements : grade 1 _ _ _ 2 _ _ 3 _ _ 4 _ _

--	--

Surveillance après fin TTT

Patient vu en consultation :

1 ^{ère} consultation, date : __ __ ____	6 ^{ème} consultation, date : __ __ ____
2 ^{ème} consultation, date : __ __ ____	7 ^{ème} consultation, date : __ __ ____
3 ^{ème} consultation, date : __ __ ____	8 ^{ème} consultation, date : __ __ ____
4 ^{ème} consultation, date : __ __ ____	9 ^{ème} consultation, date : __ __ ____
5 ^{ème} consultation, date : __ __ ____	10 ^{ème} consultation, date : __ __ ____

Dernières nouvelles

Date : |__|__|____|

|__| Vivant sans maladie

|__| Vivant avec maladie

|__| Décédé sans maladie

|__| Décédé avec maladie

RDV prévu le |__|__|____|

Rechute (après traitement curatif)

Rechute	Oui __	non __	
Locale	Oui __	non __	Date __ __ __ __
A distance	Oui __	non __	Date __ __ __ __

Résumé :

Titre : Database clinique et moléculaire des cancers colorectaux à l'Institut National d'Oncologie de Rabat

Auteur : Atmane Boutaina.

Mots clés : Cancer colorectal, profile clinique, réparation des mésappariements, mutation RAS, mutation BRAF.

Introduction : Le cancer colorectal (CCR) constitue un modèle réussi de développement de biomarqueurs génétiques en oncologie. Actuellement, plusieurs altérations génétiques prédictives ou pronostiques ont été identifiées et introduites dans la pratique clinique.

Objectifs : Définir les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, et identifier le profil de biologie moléculaire des patients atteints de CCR au niveau de l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

Matériels et Méthodes : Parmi 283 patients atteints de CCR admis à l'Institut National d'Oncologie entre le 01 mars 2017 et le 28 Février 2018, 58 patients ont fait l'objet de recherche du statut RAS et BRAF et 28 cas ont fait l'objet de recherche du statut MMR.

Résultats : L'âge médian de nos patients était de 60 ans. Le sexe ratio était de 1,44. Une histoire familiale de CCR a été retrouvé dans 7,42% des cas. Le délai moyen de consultation est de 5,4 mois. Le diagnostic a été porté dans un contexte d'urgence dans 48 cas (17%). Le diagnostic était souvent posé à des stades tardifs (79% des cas se présentaient au Stade III ou IV). L'étude de biologie moléculaire retrouve 22/58 (38%) de RAS mutés et 1/58 (2%) de BRAF. L'étude du statut MMR montre 7/28 des MMR déficients soit 25%.

Conclusion : L'évaluation des caractéristiques cliniques et moléculaires suggère que les patients atteints de CCR de l'Institut National d'Oncologie sont diagnostiqués à des stades tardifs et présentent un profil de mutation et de réparation des mésappariements similaire à celui des autres populations.

ABSTRACT :

Title: Clinical and Molecular Database of colorectal cancer in the International Institute of Oncology of Rabat.

Author : Boutaina Atmane.

Key words: colorectal cancer, clinical profile, MisMatch Repair, RAS mutation, BRAF mutation.

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a successful model for the development of genetic biomarkers in oncology. Currently, several predictive or prognostic genetic alterations have been identified and used in clinical practice.

Objectives: To define the epidemiological and clinical characteristics as well as to constrain the molecular biology profile of CRC patients in the National Institute of Oncology.

Materials and Methods: Among 283 CRC patients admitted to the National Institute of Oncology between March 01, 2017, and February 28, 2018, 58 patients were tested for RAS and BRAF status and 28 cases were tested for MMR status.

Results: The median age of our patients was 60 years. The sex ratio was 1.44. A family history of CRC was found in 7.42% of cases. The average consultation time was 5.4 months. The diagnosis was made in an emergency context in 48 cases (17%). The diagnosis was often made at late stages (79% of the cases presented at Stage III or IV). The molecular biology study of RAS and BRAF status found 22/58 (38%) of mutated RAS and 1/58 (2%) of mutated BRAF. MMR status was assessed in 28 tumors, seven of which (25%) showed MMR defects.

Conclusion: The evaluation of clinical and molecular characteristics suggests that CRC patients in the National Institute of Oncology are diagnosed at late stages and present a mutation and MMR profile similar to that of other populations.

ملخص :

العنوان: قاعدة البيانات السريرية والجزئية تاناطرسا القولون والمستقيم في المعهد الوطني للأورام في الرباط

من طرف نامتد تتيثب ةديسلا

تفرط ،نيجلا قباطتلا حلاصا تيريرسلا صناصلا ،مقتسما و نولوقلا ناطرسا :تيساسلا تاملكلا RAS و BRAF
المقدمة : يعتبر سرطان القولون والمستقيم نموذجًا ناجحًا لتطوير المؤشرات الحيوية الجينية في علم الأورام. في الوقت
الراهن تم تحديد العديد من التعديلات الجينية التنبؤية التي تستخدم في التطبيقات السريرية.
الأهداف: يهدف هذا البحث إلى تحديد الخصائص الوراثية والسريرية والبيانات المتعلقة بالبيولوجيا الجزيئية لمرضى سرطان
القولون والمستقيم.

المواد والمنهجية: من بين 283 مريض بسرطان القولون والمستقيم تم قبولهم للاستشفاء في المعهد الوطني للأورام التابع
للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا ما بين 1 مارس 2017 و 28 فبراير 2018 ، تم فحص 58 مريض لحالة RAS و
BRAF وتم البحث في 28 حالة عن وجود نقص في إصلاح التتابع الجيني.

النتائج: تمت ملاحظة أن فصنتم عمر المرضى يبلغ 60 سنة، وكانت النسبة بين الجنسين 1.44 مع غلبة للذكور. تم العثور
على حالات عائلية لسرطان القولون والمستقيم في 7.42% من الحالات. وقو قاربت المهلة المتوسطة للاستشارة الطبية
حوالي 5.4 أشهر. بينما تم التشخيص في سياق طارئ في 48 حالة (16.96%) غالبًا ما يتم التشخيص في مراحل
متأخرة (71% من الحالات تم عرضها في المرحلة الثالثة أو الرابعة)، كشفت دراسة البيولوجيا الجزيئية لحالة RAS و
BRAF عن وجود 58/22 (38%) طفرة RAS و 58/1 (2%) طفرة BRAF، كما بينت دراسة حالة نقص في إصلاح
التتابع الجيني عن (25%) 7/28 حالة معيبة لإصلاح عدم التتابع.

الخلاصة: يشير تقييم الخصائص السريرية والجزئية إلى أن مرضى سرطان القولون والمستقيم يتم تشخيصهم في مراحل
متأخرة و لديهم بيانات تعريف للطفرة ولحالة نقص في إصلاح التتابع الجيني مماثلة لتلك التي لدى السكان الآخرين.

Références

- [1] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 19 janv 2017;18(1):197.
- [2] Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Rapport d'incidence 2013-2017 Disponible sur: https://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013-2017.pdf
- [3] Ottaiano A, Normanno N, Facchini S, Cassata A, Nappi A, Romano C, et al. Study of Ras Mutations' Prognostic Value in Metastatic Colorectal Cancer: STORIA Analysis. *Cancers (Basel)*. 16 juill 2020;12(7):1919.
- [4] Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, El-Deiry WS, Hwang JJ, Gatalica Z, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*. 21 sept 2017;8(49):86356-68.
- [5] Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 10 oct 2002;101(5):403-8.
- [6] Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/early/2022/09/07/gutjnl-2022-327736>
- [7] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2044-58.
- [8] Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. *Nat Rev Dis Primers*. 5 nov 2015;1:15065.
- [9] Tran NH, Cavalcante LL, Lubner SJ, Mulkerin DL, LoConte NK, Clipson L, et al. Precision medicine in colorectal cancer: the molecular profile alters treatment strategies. *Ther Adv Med Oncol*. sept 2015;7(5):252-62.
- [10] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2335-42.
- [11] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 13 mars

2008;358(11):1160-74.

- [12] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 oct 2008;359(17):1757-65.
- [13] Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 avr 2008;26(10):1626-34.
- [14] Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 20 avr 2009;27(12):2091-6.
- [15] De Roock W, Lambrechts D, Tejpar S. K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 19 févr 2009;360(8):834; author reply 835-836.
- [16] Multi-Determinants Analysis of Molecular Alterations for Predicting Clinical Benefit to EGFR-Targeted Monoclonal Antibodies in Colorectal Cancer | PLOS ONE .
Disponible sur:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007287>
- [17] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2016;17(10):1374-85.
- [18] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
- [19] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
- [20] Yi M, Jiao D, Xu H, Liu Q, Zhao W, Han X, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer*. 23 août 2018;17(1):129.

- [21] colon.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- [22] Bouygues A. Le phénotype mésenchymateux et la réponse aux agents anti-VEGF dans le cancer colorectal.
- [23] Masson E. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/905231/carcinogenese-colorectale-donnees-fondamentales>
- [24] Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. déc 1998;396(6712):643-9.
- [25] Pino MS, Chung DC. THE CHROMOSOMAL INSTABILITY PATHWAY IN COLON CANCER. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2059-72.
- [26] Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J*. 7 janv 2022;21:162-82.
- [27] Easwaran H, Johnstone SE, Van Neste L, Ohm J, Mosbrugger T, Wang Q, et al. A DNA hypermethylation module for the stem/progenitor cell signature of cancer. *Genome Res*. mai 2012;22(5):837-49.
- [28] DNA Methylation Dynamics during In Vivo Differentiation of Blood and Skin Stem Cells - ScienceDirect. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276512005448>
- [29] Challen GA, Sun D, Mayle A, Jeong M, Luo M, Rodriguez B, et al. Dnmt3a and Dnmt3b Have Overlapping and Distinct Functions in Hematopoietic Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 4 sept 2014;15(3):350-64.
- [30] Dinucléotide CpG : définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-15037-dinucléotide-cpg.html>
- [31] Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol*. 20 juill 1987;196(2):261-82.
- [32] Caiafa P, Zampieri M. DNA methylation and chromatin structure: the puzzling CpG islands. *J Cell Biochem*. 1 févr 2005;94(2):257-65.

- [33] Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.* 15 mai 2011;25(10):1010-22.
- [34] Lao VV, Grady WM. Epigenetics and Colorectal Cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 18 oct 2011;8(12):686-700.
- [35] Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP, Brentnall TA. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res.* 1 mai 2001;61(9):3573-7.
- [36] Issa JP, Baylin SB, Belinsky SA. Methylation of the estrogen receptor CpG island in lung tumors is related to the specific type of carcinogen exposure. *Cancer Res.* 15 août 1996;56(16):3655-8.
- [37] Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, et al. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology.* janv 2007;132(1):127-38.
- [38] Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 7 oct 2008;149(7):441-50, W81.
- [39] Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2007;5(1):111-7.
- [40] Lai E, Liscia N, Donisi C, Mariani S, Tolu S, Pretta A, et al. Molecular-Biology-Driven Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 13 mai 2020;12(5):1214.
- [41] Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* janv 2020;158(2):291-302.
- [42] Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* juin 2010;138(6):2073-2087.e3.
- [43] Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell.* oct 1996;87(2):159-70.

- [44] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 15 nov 1998;58(22):5248-57.
- [45] Boland CR, Shin SK, Goel A. Promoter methylation in the genesis of gastrointestinal cancer. *Yonsei Med J.* 30 juin 2009;50(3):309-21.
- [46] Jenkins MA, Hayashi S, O'shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* juill 2007;133(1):48-56.
- [47] Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* sept 2012;3(3):153-73.
- [48] hMSH2 forms specific mispair-binding complexes with hMSH3 and hMSH6 [Internet]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.93.24.13629>
- [49] Kadyrov FA, Dzantiev L, Constantin N, Modrich P. Endonucleolytic Function of MutL α in Human Mismatch Repair. *Cell.* juill 2006;126(2):297-308.
- [50] PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL DANS LA REGION ORIENTALE (A propos de 100 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II [Internet]. Disponible sur: <http://www.chu-fes.ma/profil-epidemiologique-du-cancer-colorectal-dans-la-region-orientale-a-propos-de-100-cas/>
- [51] Microsatellite Instability Resource Center | MSI Education [Internet]. Disponible sur: https://worldwide.promega.com/resources/technologies/microsatellite-instability-resource-center/?utm_source=youtube_pinnedcomment&utm_medium=social&utm_campaign=run_social_youtube
- [52] Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology.* déc 2002;123(6):1804-11.

- [53] Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An Optimized Pentaplex PCR for Detecting DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancers. *PLoS One*. 24 févr 2010;5(2):e9393.
- [54] Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 8 juin 2011;103(11):863-75.
- [55] Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. mai 2014;25(5):1032-8.
- [56] Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, Hechtman JF, Tran C, Cercek A, et al. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *J Clin Oncol*. 20 juin 2016;34(18):2141-7.
- [57] Xiao J, Li W, Huang Y, Huang M, Li S, Zhai X, et al. A next-generation sequencing-based strategy combining microsatellite instability and tumor mutation burden for comprehensive molecular diagnosis of advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*. 16 mars 2021;21:282.
- [58] S B, Ps T. What is next generation sequencing? *Archives of disease in childhood Education and practice* edition. déc 2013;98(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986538/>
- [59] Pinto D, Clevers H. Wnt, stem cells and cancer in the intestine. *Biology of the Cell*. 2005;97(3):185-96.
- [60] Gregorieff A, Clevers H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev*. 15 avr 2005;19(8):877-90.
- [61] Wnt signaling and cancer . Disponible sur: <http://genesdev.cshlp.org/content/14/15/1837.long>
- [62] Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *Journal of Cell Science*. 1 févr 2006;119(3):395-402.

- [63] Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. août 1987;328(6131):614-6.
- [64] Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
- [65] Tebbutt N, Pedersen MW, Johns TG. Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy. *Nat Rev Cancer*. sept 2013;13(9):663-73.
- [66] Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell*. 17 mars 2014;25(3):282-303.
- [67] Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. janv 2014;79:34-74.
- [68] Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. déc 2016;35(4):575-88.
- [69] Hayes DF. HER2 and Breast Cancer - A Phenomenal Success Story. *N Engl J Med*. 26 sept 2019;381(13):1284-6.
- [70] Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. *Methods Mol Biol*. 2017;1652:3-35.
- [71] Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. janv 2014;17(1):1-12.
- [72] Takegawa N, Yonesaka K. HER2 as an Emerging Oncotarget for Colorectal Cancer Treatment After Failure of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2017;16(4):247-51.
- [73] Kiavue N, Cabel L, Melaabi S, Bataillon G, Callens C, Lerebours F, et al. ERBB3 mutations in cancer: biological aspects, prevalence and therapeutics. *Oncogene*. janv 2020;39(3):487-502.
- [74] Cleavable ErbB4 isoform in estrogen receptor-regulated growth of breast cancer cells - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735025/>
- [75] Veikkolainen V, Vaparanta K, Halkilahti K, Iljin K, Sundvall M, Elenius K. Function of ERBB4 is determined by alternative splicing. *Cell Cycle*. 15 août 2011;10(16):2647-57.
- [76] Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2006;12(18):5268-72.

- [77] Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*. oct 2018;10(10):342.
- [78] Pines G, Köstler WJ, Yarden Y. Oncogenic mutant forms of EGFR: lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett*. 18 juin 2010;584(12):2699-706.
- [79] P W, Z W. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers* [Internet]. 17 mai 2017;9(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513565/>
- [80] A History of Innovations in the Diagnosis and Treatment of Oral and Head and Neck Cancer . Disponible sur: https://html5-player.libsyn.com/embed/episode/id/9462638/height/27/width/200/theme/standard-mini/autonext/no/thumbnail/no/autoplay/no/preload/no/no_addthis/no/direction/backward/
- [81] July 2008 - Volume 15 - Issue 4: Advances in Anatomic Pathology [Internet]. Disponible sur: <https://journals.lww.com/anatomicpathology/toc/2008/07000>
- [82] Spano JP, Fagard R, Soria JC, Rixe O, Khayat D, Milano G. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol*. févr 2005;16(2):189-94.
- [83] Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res*. 1 mai 2004;10(9):3069-75.
- [84] Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer*. 1 sept 2001;92(5):1331-46.
- [85] McKay JA, Murray LJ, Curran S, Ross VG, Clark C, Murray GI, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. nov 2002;38(17):2258-64.

- [86] Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalpour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* juin 2021;35(11-12):787-820.
- [87] Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and Microsatellite Instability in Metastatic Colorectal Cancer – Practical Implications for the Clinician. *Radiol Oncol.* 24 sept 2019;53(3):265-74.
- [88] Berg M, Soreide K. EGFR and Downstream Genetic Alterations in KRAS/BRAF and PI3K/AKT Pathways in Colorectal Cancer — Implications for Targeted Therapy. *Discovery Medicine.* 27 sept 2012;14(76):207-14.
- [89] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology.* juill 2011;22(7):1535-46.
- [90] 90. Eric VC, Claus-Henning K, Erika H, Jerzy Z, Chung-Rong CC, Anatoly M, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *n engl j med.* 2009;
- [91] 91. Mao C, Yang ZY, Hu XF, Chen Q, Tang JL. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* juin 2012;23(6):1518-25.
- [92] Pentheroudakis G, Kotoula V, De Roock W, Kouvatsos G, Papakostas P, Makatsoris T, et al. Biomarkers of benefit from cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer: interaction of EGFR ligand expression with RAS/RAF, PIK3CA genotypes. *BMC Cancer.* 2 févr 2013;13:49.
- [93] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 1 juill 2014;25(7):1346-55.

- [94] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *JCO*. nov 2010;28(31):4697-705.
- [95] Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. mars 2017;15(3):370-98.
- [96] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5924-30.
- [97] Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, Morvillo M, Bergamo F, Zoratto F, et al. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1 janv 2015;136(1):83-90.
- [98] KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer - *The Lancet Oncology* [Internet]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70209-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70209-6/fulltext)
- [99] Wang L, Cunningham JM, Winters JL, Guenther JC, French AJ, Boardman LA, et al. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res*. 1 sept 2003;63(17):5209-12.
- [100] Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405-15.
- [101] Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*. 1 avr 2018;8(4):428-43.

- [102] Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600–Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 1 déc 2015;33(34):4023-31.
- [103] Gilson P, Franczak C, Dubouis L, Husson M, Rouyer M, Demange J, et al. Evaluation of KRAS, NRAS and BRAF hotspot mutations detection for patients with metastatic colorectal cancer using direct DNA pipetting in a fully-automated platform and Next-Generation Sequencing for laboratory workflow optimisation. *PLoS One*. 2 juill 2019;14(7):e0219204.
- [104] Dean T. Jamison Rachel Nugent Hellen Gelband Susan Horton Prabhat Jha Ramanan Laxminarayan. *DISEASE CONTROL PRIORITIES • THIRD EDITION* [Internet]. Disponible sur:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343628/pdf/Bookshelf_NBK343628.pdf
- [105] Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mai 2021;19(5):955-966.e61.
- [106] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(3):145-64.
- [107] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
- [108] Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)*. 5 avr 2021;134(7):783-91.
- [109] Negrichi S, Taleb S. Hereditary, environmental, and dietary risk factors of colorectal cancer: a case-control study in the Algerian East. *Environ Sci Pollut Res*. mars 2021;28(10):12372-81.
- [110] Le Registre des Cancers Nord Tunisie . Disponible sur:

<http://www.insp.rns.tn/doc/cancer/cancer17.pdf>

- [111] Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krimou H, Menfaa M, Sakit F, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. Pan African Medical Journal [Internet]. 22 juin 2018;30(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/209518>
- [112] Registre-Cancer-Rabat 2006-2008.pdf. Disponible sur: <http://biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf>
- [113] REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA.
Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- [114] Qu R, Ma Y, Tao L, Bao X, Zhou X, Wang B, et al. Features of colorectal cancer in China stratified by anatomic sites: A hospital-based study conducted in university-affiliated hospitals from 2014 to 2018. Chin J Cancer Res. 31 août 2021;33(4):500-11.
- [115] Sedrati Youssef, CANCER COLORECTAL ETUDE DESCRIPTIVE (A propos de 162 cas) Disponible sur: https://cdim.fmp-usmba.ac.ma/mediatheque/e_theses/56-13.pdf
- [116] PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER COLORECTAL DANS LA REGION ORIENTALE (A propos de 100 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II
Disponible sur: <http://www.chu-fes.ma/profil-epidemiologique-du-cancer-colorectal-dans-la-region-orientale-a-propos-de-100-cas/>
- [117] SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/index.html
- [118] Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics [Internet]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
- [119] Colorectal cancer in Malaysia: Its burden and implications for a multiethnic country | Elsevier Enhanced Reader. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1015958416301774?token=6ACD9BCB7479E49EFB256E3567A360DB344BE075477B9324AB359588F405E0CA7F529E6401499585BA60B432E639C749&originRegion=eu-west->

1&originCreation=20230104184533

- [120] Trends-in-cancer-incidence-in-singapore-2009-2013-interim.pdf. Disponible sur: <https://www.nrdo.gov.sg/docs/librariesprovider3/Publications-Cancer/trends-in-cancer-incidence-in-singapore-2009-2013-interim.pdf?sfvrsn=0>
- [121] Joy Zhou Done and Sandy H Fang. Young-onset colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2021 Aug 15; 13(8): 856–866.
- [122] Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, Ruan Y, Tinmouth J, Heitman SJ, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw Open.* 31 juill 2019;2(7):e198090.
- [123] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol.* févr 2019;13(2):109-31.
- [124] Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst.* 1 août 2017;109(8):djw322.
- [125] Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *International Journal of Cancer.* 2010;126(3):721-32.
- [126] Patel P, De P. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15-49-year-olds in Canada, 1969-2010. *Cancer Epidemiol.* juin 2016;42:90-100.
- [127] Fairley TL, Cardinez CJ, Martin J, Alley L, Friedman C, Edwards B, et al. Colorectal cancer in U.S. adults younger than 50 years of age, 1998-2001. *Cancer.* 1 sept 2006;107(5 Suppl):1153-61.
- [128] Rasul KI, Awidi AS, Mubarak AA, Al-Homsy UM. Study of colorectal cancer in Qatar. *Saudi Med J.* août 2001;22(8):705-7.

- [129] Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]. 21 avr 2020; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_279901?role=tab
- [130] Arfaoui A, A. Q, Soulaymani A, F H, Choulli mohamed K. Cancer colorectal au Maroc. Etude rétrospective sur l'échantillon : Centre d'oncologie Al Azhar de Rabat. Médecine du Maghreb. 1 janv 2008;156:37-43.
- [131] Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krimou H, Menfaa M, Sakit F, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. Pan Afr Med J [Internet]. 2018;30. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/159/full/>
- [132] AMARA KORBA Derradji, BOUDRAA Bilel. Etude épidémiologique anatomopathologique et immunohistochimique du cancer colorectal dans l'est algérien. Sept 2020.
- [133] Abou-Zeid AA, Khafagy W, Marzouk DM, Alaa A, Mostafa I, Ela MA. Colorectal cancer in Egypt. Dis Colon Rectum. sept 2002;45(9):1255-60.
- [134] Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution. Circulation. 14 août 2018;138(7):743-5.
- [135] J.HAKAM. Le cancer colorectal dans la région de Marrakech : bilan de 19 ans. Janv 2017. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these01-17.pdf>
- [136] Street W. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022.
- [137] Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. Int J Cancer. 1 avr 2011;128(7):1668-75.
- [138] Chevreur K. Colorectal cancer in France. Eur J Health Econ. janv 2010;10(S1):15-20.
- [139] Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. Br J Cancer. 12 mars 2007;96(5):828-31.
- [140] Park HC, Shin A, Kim BW, Jung KW, Won YJ, Oh JH, et al. Data on the

- characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol.* août 2013;29(4):144-9.
- [141] Missaoui N, Jaidaine L, Abdelkader AB, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, et al. Clinicopathological Patterns of Colorectal Cancer in Tunisia.
- [142] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2017;67(3):177-93.
- [143] cancer statistics in Japan. Disponible sur: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2021.pdf
- [144] Kudjawu YC, Eilstein D, Decool E, De Maria F, Beltzer N, Chatellier G. Time to first treatment after colonoscopy in patients suffering from colon or rectum cancer in France. *Cancer Epidemiology.* 1 déc 2015;39(6):877-84.
- [145] Sierra MS, Forman D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* sept 2016;44 Suppl 1:S74-81.
- [146] Hammouda - REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER.pdf. Disponible sur: <https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf>
- [147] Egypt, Source: GLOBOCAN 2020, March 2021 Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/818-egypt-fact-sheets.pdf>
- [148] Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 7 mai 2015;21(17):5167-75.
- [149] Maamri A. Le Cancer au Maroc Oriental: Etat et évolution entre 2005 et 2010. *Annales des sciences de la santé.* 20 mars 2016;1(5):3-19.
- [150] Errihani H, Mrabti H, Sbitti Y, Kaikani W, El Ghissassi I, Afqir S, et al. Impact psychosocial et religieux du diagnostic de cancer chez les patients marocains : expérience de l'Institut national d'oncologie de Rabat. *Bulletin du Cancer.* avr 2010;97(4):461-8.
- [151] Elkhalloufi F, Boutayeb S, Mamouch F, Rakibi L, Elazzouzi S, Errihani H. The evolution of the socio-cultural and religious characteristics of cancer patients in Morocco: case of the National Institute of Oncology Rabat. *BMC Cancer.* 7 mai 2021;21:516.

- [152] Cancer Facts and Statistics 2015 | Research | American Cancer Society Disponible sur: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2015.html>
- [153] Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 19 juill 2016;11:967-76.
- [154] Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clin Colorectal Cancer*. sept 2016;15(3):195-203.
- [155] Iwasaki M, Tanaka-Mizuno S, Kuchiba A, Yamaji T, Sawada N, Goto A, et al. Inclusion of a genetic risk score into a validated risk prediction model for colorectal cancer in Japanese men improves performance. *Cancer Prev Res (Phila)*. sept 2017;10(9):535-41.
- [156] Jung KJ, Won D, Jeon C, Kim S, Kim TI, Jee SH, et al. A colorectal cancer prediction model using traditional and genetic risk scores in Koreans. *BMC Genet*. 9 mai 2015;16:49.
- [157] Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med*. mars 2007;120(3):257-63.
- [158] Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 26 oct 2010;341:c5504.
- [159] Richardson A, Hayes J, Frampton C, Potter J. Modifiable lifestyle factors that could reduce the incidence of colorectal cancer in New Zealand. *N Z Med J*. 16 déc 2016;129(1447):13-20.
- [160] Al-Zalabani A. Preventability of Colorectal Cancer in Saudi Arabia: Fraction of Cases Attributable to Modifiable Risk Factors in 2015-2040. *Int J Environ Res Public Health*. 2 janv 2020;17(1):320.
- [161] Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, et al. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. déc 2003;12(12):1492-500.

- [162] Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* juill 2001;10(7):725-31.
- [163] Shin A, Hong CW, Sohn DK, Chang Kim B, Han KS, Chang HJ, et al. Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2011;174(5):552-62.
- [164] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients.* 14 janv 2019;11(1):164.
- [165] Di Leo M, Zuppardo RA, Puzzono M, Ditunno I, Mannucci A, Antoci G, et al. Risk factors and clinical characteristics of early-onset colorectal cancer vs. late-onset colorectal cancer: a case-case study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* sept 2021;33(9):1153.
- [166] Chen X, Jansen L, Guo F, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H. Smoking, Genetic Predisposition, and Colorectal Cancer Risk. *Clin Transl Gastroenterol.* 1 mars 2021;12(3):e00317.
- [167] Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* juill 2019;51(3):1033-40.
- [168] Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ.* 26 oct 2010;341:c5504.
- [169] Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti NT, Benider A, et al. Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. *Pan Afr Med J [Internet].* 2019 [cité 16 févr 2023];32. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/32/56/full/>
- [170] Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 15 nov 1990;113(10):779-88.
- [171] Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by

- stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 20 nov 2011;29(33):4401-9.
- [172] Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. sept 2008;15(9):2388-94.
- [173] Larsen's Human Embryology. Disponible sur: <https://shop.elsevier.com/books/larsens-human-embryology/schoenwolf/978-0-323-69604-3>
- [174] Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2013;10(9):534-44.
- [175] Raghav KPS, Shetty AV, Kazmi SMA, Zhang N, Morris J, Taggart M, et al. Impact of molecular alterations and targeted therapy in appendiceal adenocarcinomas. *Oncologist*. 2013;18(12):1270-7.
- [176] Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3504-3504.
- [177] Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. oct 2014;25(10):1995-2001.
- [178] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 18 juill 2012;487(7407):330-7.
- [179] Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3505-3505.
- [180] Snyder M, Bottiglieri S, Almhanna K. Impact of Primary Tumor Location on First-line Bevacizumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):139-49.
- [181] 185. Rivers ZT, Parsons HM, Jacobson PA, Kuntz KM, Farley JF, Stenehjem DJ. Opportunities for Personalizing Colorectal Cancer Care: An Analysis of SEER-

Medicare Data. *Pharmacogenomics J.* mai 2022;22(3):198-209.

- [182] Tanaka H, Deng G, Matsuzaki K, Kakar S, Kim GE, Miura S, et al. BRAF mutation, CpG island methylator phenotype and microsatellite instability occur more frequently and concordantly in mucinous than non-mucinous colorectal cancer. *Int J Cancer.* 1 juin 2006;118(11):2765-71.
- [183] Song GA, Deng G, Bell I, Kakar S, Sleisenger MH, Kim YS. Mucinous carcinomas of the colorectum have distinct molecular genetic characteristics. *Int J Oncol.* mars 2005;26(3):745-50.
- [184] Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* janv 2010;53(1):57-64.
- [185] Suttie SA, Shaikh I, Mullen R, Amin AI, Daniel T, Yalamarthi S. Outcome of right- and left-sided colonic and rectal cancer following surgical resection. *Colorectal Dis.* août 2011;13(8):884-9.
- [186] Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer.* 15 nov 2001;92(10):2547-54.
- [187] Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2 juill 2009;361(1):98-9.
- [188] Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 15 oct 2011;117(20):4623-32.
- [189] Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 7 août 2013;105(15):1151-6.
- [190] Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 17 déc 2009;361(25):2449-60.
- [191] Jacobs ET, Thompson PA, Martínez ME. Diet, gender, and colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol.* sept 2007;41(8):731-46.

- [192] Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer - PubMed [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670694/>
- [193] Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 15 mai 2009;124(10):2406-15.
- [194] Masson E. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *EM-Consulte*. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1325168/epidemiologie-traitement-et-pronostic-du-cancer-co>
- [195] Van Hout AMGH, de Wit NJ, Rutten FH, Peeters PHM. Determinants of patient's and doctor's delay in diagnosis and treatment of colorectal cancer. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. nov 2011;23(11):1056.
- [196] Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer--a population-based Danish study. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(1):45-51.
- [197] ELYAZID EL ALAOUI Boufares. Profil immunohistochimique et biologie moléculaire des cancers coloréctaux: expérience du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these270-19.pdf>
- [198] H.Chaima. Les délais diagnostiques et thérapeutiques en oncologie médicale
- [199] Treanor D, Quirke P. Pathology of Colorectal Cancer. *Clinical Oncology*. déc 2007;19(10):769-76.
- [200] Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol*. avr 2003;16(4):376-88.
- [201] Makino T, Tsujinaka T, Mishima H, Ikenaga M, Sawamura T, Nakamori S, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: report of eight cases and review of 154 Japanese cases. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(72):845-9.
- [202] Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. juin 2005;48(6):1161-8.
- [203] Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, et al. Clinical outcome of

signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J.* 2010;33(1):51-7.

- [204] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* janv 2020;76(2):182-8.
- [205] Brink M, de Goeij AFPM, Weijenberg MP, Roemen GMJM, Lentjes MHFM, Pachen MMM, et al. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis.* avr 2003;24(4):703-10.
- [206] Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol.* janv 2010;17(1):23-32.
- [207] Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* nov 2000;9(11):1193-7.
- [208] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* août 2010;11(8):753-62.
- [209] Alawawdeh A, Piantadosi C, Townsend AR, Karapetis CS, Padbury R, Roy AC, et al. Prognostic Differences of RAS Mutations: Results from the South Australian Metastatic Colorectal Registry. *Targ Oncol.* 1 janv 2022;17(1):35-41.
- [210] Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, Lenz HJ, Garraway L, Waldman F, et al. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist.* 2010;15(4):390-404.
- [211] Nakayama I, Shinozaki E, Matsushima T, Wakatsuki T, Ogura M, Ichimura T, et al. Retrospective study of RAS/PIK3CA/BRAF tumor mutations as predictors of response to first-line chemotherapy with bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 9 janv 2017;17:38.

- [212] Roock WD, Vriendt VD, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology*. juin 2011;12(6):594-603.
- [213] Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Perrone F, Dotti KF, Lampis A, Bertan C, et al. Lack of KRAS, NRAS, BRAF and TP53 mutations improves outcome of elderly metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab, oxaliplatin and UFT. *Targ Oncol*. 1 juin 2014;9(2):155-62.
- [214] Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. sept 2015;51(13):1704-13.
- [215] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 12 sept 2013;369(11):1023-34.
- [216] Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, Suzuki T, Gamoh M, Mori T, et al. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. août 2013;18(4):670-7.
- [217] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*. 1 août 2019;30(8):1232-43.
- [218] Ye JX, Liu Y, Qin Y, Zhong HH, Yi WN, Shi XY. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 7 févr 2015;21(5):1595-605.
- [219] Poulsen TS, de Oliveira DVNP, Espersen MLM, Klarskov LL, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E. Frequency and coexistence of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations and occurrence of MMR deficiency in Danish colorectal cancer patients. *APMIS*. 2021;129(2):61-9.
- [220] Humberto Afanador C, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón

CM. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. *Biomedica*. 1 mai 2022;42(Suppl 1):154-71.

- [221] Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clin Colorectal Cancer*. sept 2016;15(3):195-203.
- [222] Mounjid C, El Agouri H, Mahdi Y, Laraqui A, Chtati E, Ech-charif S, Khmou M, Bakri Y, Souadka A, El Khannoussi B. Assessment of KRAS and NRAS status in metastatic colorectal cancer: Experience of the National Institute of Oncology in Rabat Morocco. *Ann. Cancer Res. Ther.* Vol. 30, No. 2, pp. 80-84, 2022
- [223] Plan_National_de_Prevention_et_de_Controle_du_Cancer_2020-2029_VF.pdf.
Disponible sur:
https://www.sante.gov.ma/Documents/2021/03/Plan_National_de_Prevention_et_de_Controle_du_Cancer_2020-2029_VF.pdf?csf=1&e=eJDja

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 168

سنة : 2023

قاعدة البيانات السريرية والجزئية لسرطانات القولون والمستقيم في المعهد الوطني للأورام في الرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة بثينة عثمان

لنيل دبلوم دكتورة في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان القولون والمستقيم، الملف السريري، إصلاح عدم التطابق، طفرة RAS، طفرة

BRAF

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة	السيد حسن الريحاني
مدير الأطروحة	أستاذ في طب الأورام السيدة هند لمرايط
عضو	أستاذ في طب الأورام السيد صابر بوطيب
عضو	أستاذ في طب الأورام السيد إبراهيم الغسائي
عضوة	أستاذ في طب الأورام السيدة باسمة الخنوسي
	أستاذة في علم التشريح الدقيق