



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 110

Profil immunohistochimique et moléculaire des cancers colorectaux

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 /02 /2023

PAR

Mlle. Rita BAROUDI AMINE

Née le 03 Avril 1998 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer colorectal- Immunohistochimie - Instabilité microsatellitaire-
Biologie moléculaire- Mutations RAS- BRAF

JURY

Mme. M.KHOUCHANI

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENT

Mme. H.RAIS

Professeur d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

Mr. K.RABBANI

Professeur de Chirurgie Générale

Mme. F.Z.HAZMIRI

Professeur d'Histologie-embryologie-cytogénétique

JUGES



فَتَبَسَّ ضَاحِكًا مِّن قَوْلِهَا وَقَالَ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ

الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ

وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

النمل : ١٩

١٩



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aoun	Chirurgie pédiatrique
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique

EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio- organique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	Hajhouji Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	Hajji Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie-	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie

	orthopédie		
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUITA Btissam	Radiologie

Liste arrêtée le 26/09/2022



DÉDICACES





*A Allah
Le Tout Puissant
Qui m'a inspiré
Et m'a guidé dans le bon chemin
Je Lui dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour Sa clémence et Sa miséricorde*

À ma très chère maman EL MELLOUKI Raja

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour envers toi. Tu es ma mère, ma sœur que tu n'as pas accouchée, ma meilleure amie et ma confidente. Tu es toute ma vie. Tu as fait énormément de sacrifices pour moi et je t'en serai à jamais reconnaissante. Merci de m'avoir soutenue et accompagnée et chérie. Je ne te remercierai jamais assez pour tes innombrables sacrifices. Que ce modeste travail, qui est avant tout le tien, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières.

Tu m'es l'être le plus cher sur terre. Je prendrai soin de toi jusqu'à mon dernier souffle et je t'aimerai toujours plus que tout au monde.

À mon très cher papa BAROUDI AMINE Abdelhafid

Autant d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu es la droiture, tu es la générosité, tu es l'Homme à qui je dois absolument tout. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime Baba

À mes très chers frères Reda et Badr

Aux piliers de ma vie, mes « au secours » auxquels je me retourne toujours. Merci de si bien accomplir votre rôle. Merci de créer des souvenirs et des moments précieux qui ne sont qu'à nous.

En témoignage de ma grande affection, je vous dédie ce travail et toutes mes années d'effort.

Je prie que le Dieu tout puissant comble votre vie de bonheur, de santé et vous aide à réaliser vos vœux les plus profonds. Qu'Allah nous unit à jamais.

À mes belles sœurs Houyam et Sarah

Je vous remercie pour votre soutien, et amour. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été à mes côtés.

Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et ma sincère estime.

À ma très chère nièce Lina

L'étincelle qui illumine nos vies, tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime tellement, et je prie Dieu de te guider dans ta vie. Que le Seigneur te bénisse et te garde.

À mon très cher neveu (Layth)

Un membre de plus, pour encore plus d'amour dans notre famille. T'es pas encore arrivé mais ta place dans mon cœur est déjà grande.

Je souhaite que tu viennes en pleine santé.

À ma grand-mère IDRISSI Latifa

Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés. Tes yeux pétillants plein d'amour et de tendresse me remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon entre.

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

À la mémoire de mes grands-parents, et ma grand-mère paternelle
J'espère vous avoir rendue fiers. En sachant que de là-haut vous veillez constamment sur nous, puisse vos âmes reposer en paix.

À mes tantes et oncles, à mes cousines et cousins maternels et paternels et à tous les membres de ma famille

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom.

Merci pour votre soutien et encouragements. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur. Que Dieu vous protège.

À mes très chères amies, BELHOUCHA Asmaa, BAKRI Fatima-Zahra, AMJOUR Manal

Je n'imagine pas une seconde comment aurait été mes études de Médecine sans vous à mes côtés. Vous êtes bien plus que des amies, vous êtes mes sœurs.

Nous avons tout traversé ensemble, le meilleur comme le pire.

Merci pour votre soutien, pour votre patience et pour vos encouragements, merci d'avoir toujours été là pour moi, et de m'avoir comblée. Merci d'être les personnes que vous êtes. Je vous dédie ce travail avec le souhait que notre amitié dure à jamais. Je vous aime poupouyat.

À TOUGARI Khaoula, ATIK Youness, ARABI Fatima, HAIDAR Nada, RHENIMI Khaoula, GOUJDAMI Nada, , BECHLALOOU Othmane, AIT JAJA Sara, AMLLAH Nizar, IMAD Najwa, INAJJARENE Nadir et à tous mes amis et collègues

Je suis fière d'avoir une aussi grande famille, votre amitié est un joyau que je protégerai à vie. Veuillez accepter ce travail en guise d'amour. Je vous souhaite un très bon parcours et une vie pleine de joie et de bonheur.

À Professeur RACHIDI Hind

Je vous remercie grandement pour l'aide que vous m'avez apporté pour finir ce travail. La bienvenue et la simplicité par laquelle vous m'avez accueilli m'ont beaucoup ému. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus chaleureux remerciements et de ma grande reconnaissance.

*À Dr. DABAJ Camilia et Dr. AIT OUHSSAIN Oumayma
Résidentes Au Service d'Anatomie Pathologique au CHU Mohammed VI
Marrakech*

Je vous remercie sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous m'avez prodiguée. Veuillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude et ma profonde estime.

*À Toute L'équipe Du Service D'anatomie Pathologique De L'hôpital
Arrazi Du Chu Mohammed VI Marrakech*

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



REMERCIEMENTS



*À Mon Maître et Présidente de Thèse, Madame La Professeure
KHOUCHANI Mouna Chef de service et Professeure de Radiothérapie*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'une femme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

*À Mon Maître et Rapporteur de Thèse, Madame La Professeure RAIS
Hanane Chef De Service et Professeure d'Anatomie Pathologique du CHU
Mohammed VI de Marrakech*

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir fait confiance. Votre sérieux, votre douceur, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont profondément marquée, et seront toujours pour moi un modèle et un exemple lors de l'exercice de ma profession. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidée avec rigueur et bienveillance. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

*À Mon Maître et Juge de Thèse, Monsieur Le PROFESSEUR RABBANI
Khalid Professeur de Chirurgie Générale au CHU MOHAMED VI
MARRAKECH*

*C'est pour moi un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre bonté,
votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne
peuvent que susciter ma grande estime. Veuillez trouver dans ce travail, les
marques de ma profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie.*

*À Mon Maître Et Juge De Thèse, Madame La Professeure Fz. Hazmiri
Professeure d'Anatomie Pathologique*

*Je vous remercie pour votre grande amabilité ainsi que pour l'intérêt que
vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il me soit permis, cher
maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand
respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*



ABBREVIATIONS



Liste d'abréviations

5FU	: 5-fluorouracile
ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
BRAF	: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CCR	: Cancer Colorectal
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
HE	: Hématéine Eosine
HNPCC	: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
KRAS	: Kirsten rat sarcoma virus
MLH	: MutL Homologue
MMR	: Mismatch Repair
MSH	: MutS Homologue
MSI	: Micro Satellite Instability
MSS	: Micro Satellite Stability
NRAS	: Neuroblastoma Rat Sarcoma Virus
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PMS	: Postmeiotic Segregation
SL	: Syndrome de Lynch
TNM	: Tumor, Nodes, Metastasis
WHO	: World Health Organization
WT	: Wild-Type



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Type d'étude, patients et matériels :	5
1. Type et durée de l'étude :	5
2. Critères de sélection :	5
3. Recueil des données :	6
4. Variables étudiées :	6
5. Méthodes d'analyse des données :	7
6. Difficultés rencontrées :	7
7. Aspects éthiques :	7
II. Méthode de travail :	7
1. Recherche du statut MMR par immunohistochimie (IHC) :	7
2. Protocole d'IHC pour la révélation de l'expression de MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 (Tableau II)	15
3. Biologie moléculaire : Recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF :	16
RÉSULTATS	21
I. Résultats du statut MMR :	22
1. Âge :	22
2. Sexe :	23
3. Type de prélèvement :	23
4. Site de la tumeur :	24
5. Recherche du statut MMR :	24
6. Protéines incriminées :	25
II. Recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF :	27
1. Âge :	27
2. Sexe :	27
3. Fréquence :	28
4. Type de prélèvement :	29
5. Origine de la demande de la recherche des mutations KRAS, NRAS et BRAF :	29
6. Site de la tumeur :	30
7. Type histopathologique :	31
8. Différenciation tumorale :	33
9. Localisation de la métastase :	35
10. Recherche des mutations :	37
DISCUSSION	39
I. Indications des tests moléculaires :(19–22).....	40
1. Évaluation du statut MMR :	40
2. Mutation BRAF V600E :	42
3. Mutations KRAS, NRAS :	44
II. Données épidémiologiques :	44
1. Fréquence :	44

2. Âge :	45
3. Sexe :	46
4. Caractéristiques histopathologiques des CCR :	47
5. Localisations métastatiques :	48
6. Recherche d'instabilité microsatellitaire :	49
7. Recherche de mutations KRAS, NRAS, BRAF :	49
RECOMMANDATIONS	53
CONCLUSION	55
RÉSUMÉS	57
ANNEXES	63
BIBLIOGRAPHIE	71



INTRODUCTION



Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur épithéliale maligne qui se développe à partir des cellules épithéliales du côlon et du rectum et présentant une différenciation glandulaire ou mucineuse selon la classification 2019 de l'OMS (1).

La majorité des CCR (> 90 %) sont des adénocarcinomes (2).

Selon GLOBOCAN 2020, plus de 1,9 million nouveau cas de cancer colorectal et 935 000 de décès ont été estimés en 2020, ce qui représente environ 10 % de tous les cancers diagnostiqués chaque année et des décès (3,4).

Dans l'ensemble, le CCR se classe au troisième rang en termes d'incidence, mais au deuxième rang en termes de mortalité (3,5,6) .

Au Maroc, le CCR représente 6.7% des cas selon le Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCGC) pour la période 2008–2012 (7).

Le CCR est la conséquence d'une séquence de mutations touchant des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes liés aux mécanismes de réparation de l'ADN. Selon que les mutations soient germinales (tel le cas de la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch (SL) ou somatiques, les carcinomes colorectaux peuvent être classés comme héréditaire (30%) et sporadiques (70 %) (8,9,10,11).

Le diagnostic des CCR est basé sur l'étude anatomopathologique des biopsies . Les pièces opératoires permettent de finaliser le diagnostic et de ressortir les facteurs pronostiques nécessaires à la prise en charge thérapeutique appropriée du patient et l'évaluation du pronostic (12).

Le traitement est basé essentiellement sur la chirurgie associée à une chimiothérapie ou thérapie ciblée selon les indications (13).

Le choix du traitement du CCR suit une approche multidisciplinaire réunissant clinique, radiologie, chirurgie, anatomopathologie, oncologie, et psychologie... (8) .

Le diagnostic du CCR est souvent posé à un stade tardif ou pendant la surveillance et l'apparition de métastases et dans cette situation il faut faire la recherche des marqueurs moléculaires .

La recherche des mutations KRAS, NRAS et BRAF sur prélèvement tumoral est un facteur pronostiques et prédictifs de réponse thérapeutique bien établis dans le CCR métastatique et vont guider l'attitude thérapeutique dans ce qui est appelé la médecine de précision ou la médecine personnalisée (14,15).

L'instabilité micro-satellitaire (MSI) est reconnu comme l'une des principales voies de carcinogénèse du CCR. C'est la conséquence d'une défaillance du système « Mis Match Repair » (MMR), dont les principaux gènes codants sont les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. La recherche du statut MSI est réalisé sur prélèvement tissulaire tumoral par technique d'immunohistochimie ou biologie moléculaire (16).

Les patients atteints de CCR à un stade précoce avec MSI ont généralement un meilleur pronostic et une résistance à la chimiothérapie type 5-FU ; alors qu'ils sont plus susceptibles de répondre à l'immunothérapie (17,18).

OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

L'objectif de ce travail est de :

- ❖ Définir le profil immunohistochimique pour identifier le profil MMR fonctionnel (proficient) ou MMR défaillant (deficient) approchant ainsi l'instabilité micro - satellitaire des cancers colorectaux.
- ❖ Établir le profil moléculaire des CCR via la recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF.
- ❖ Analyser les résultats obtenus au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech et de les comparer à la littérature afin d'approcher le traitement personnalisé des patients.



*MATÉRIELS
ET
MÉTHODES*



I. Type d'étude, patients et matériels :

1. Type et durée de l'étude :

Pour pouvoir répondre aux objectifs précités, nous avons convenu de mener une étude rétrospective descriptive au service d'Anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech durant la période qui s'étend du 1^{er} Janvier 2016 au 31 Août 2022.

Nous avons recensé 384 prélèvements entre l'étude du profil immunohistochimique et moléculaire des CCR.

2. Critères de sélection :

2.1. Critères d'inclusion :

- ❖ Patients ayant un CCR ou une localisation secondaire d'un CCR confirmé à l'étude anatomo-pathologique.
- ❖ Prélèvements internes provenant des différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech ainsi que les prélèvements externes reçus de laboratoires d'anatomie pathologique du secteur public et du secteur libéral sur lesquels une étude de biologie moléculaire à la recherche de mutations RAS/BRAF ou d'immunohistochimie à la recherche d'une instabilité micro-satellitaire a été réalisée.

2.2. Critères de non inclusion :

- ❖ Épuisement du matériel tumoral
- ❖ Non-conformité du prélèvement secondaire à une altération tissulaire (congélation) ou à un retard de fixation du matériel tumoral, aléas de la phase pré-analytique.

3. Recueil des données :

Les renseignements cliniques, histopathologiques, d'immunohistochimie et de biologie moléculaire ont été recueillis en consultant les données relatives à chaque dossier à partir des fiches de demande d'examens anatomo-pathologiques et de biologie moléculaire archivées en version papier et version informatisée sur logiciel File Maker pour les années 2016-2017-2018, et à partir d'une requête via le logiciel DIAMIC du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour les années 2019-2020-2021-2022.

4. Variables étudiées :

À travers cette étude nous avons traité un ensemble de paramètres qui ont été recueillis grâce à une fiche d'exploitation [annexe] :

- ❖ L'âge
- ❖ Le sexe
- ❖ Date de prélèvement
- ❖ La localisation de la tumeur
- ❖ La nature du prélèvement : biopsie ou pièce opératoire
- ❖ Les caractéristiques microscopiques à l'examen anatomo-pathologique de la tumeur : Taille tumorale, aspect macroscopique, type histologique, différenciation tumorale infiltration tumorale et pariétale
- ❖ L'envahissement ganglionnaire
- ❖ Le site de recherche du statut full RAS et BRAF
- ❖ La technique de biologie moléculaire utilisée
- ❖ Les différents exons mutés
- ❖ La présence d'instabilité micro-satellitaire

5. Méthodes d'analyse des données :

- ❖ La saisie des textes a été faite sur Logiciel Microsoft Office Word 2021.
- ❖ Les données ont été recueillies manuellement, puis elles ont été saisies et traitées sur Microsoft Office Excel 2021.

6. Difficultés rencontrées :

Les principaux problèmes rencontrés ont été :

- ❖ Les renseignements cliniques insuffisants sur les bons de demande d'examen anatomopathologique ;
- ❖ Les prélèvements non conformes liés aux aléas de la phase pré-analytique (retard de fixation, fixateur inapproprié ou insuffisant, prélèvement non contributif...).

7. Aspects éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

II. Méthode de travail :

1. Recherche du statut MMR par immunohistochimie (IHC) :

Les microsatellites sont des séquences courtes et répétitives de l'ADN dispersées dans tout le génome humain, particulièrement exposées aux erreurs de mésappariements lors de la réplication de l'ADN, de recombinaison génétique ou de dommages chimiques ou physiques et qui sont réparées par le système « Mis Match Repair » (MMR), un gardien clé de l'intégrité génomique. Ces altérations peuvent être d'origine somatiques ou germinales.

La technique d'immunohistochimie permet d'étudier, sur coupes fixées au formol et incluses en paraffine, l'expression tissulaire de protéines MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 du système MMR. Elle signe le statut MSI en objectivant l'absence d'expression d'une protéine impliquée dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Ainsi, elle permet de mettre en évidence l'expression ou l'extinction de ces protéines au niveau des cellules tumorales, en utilisant comme témoin interne positif l'expression nucléaire des cellules non tumorales.

L'expression de protéines recherchées peut être testée sur biopsie ou pièce opératoire, sur la tumeur principale ou le site métastatique ou lors d'une récurrence.

Un circuit standard est traversé par les prélèvements tissulaires internes reçus au sein du service d'anatomie-pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour l'obtention d'un résultat histologique, immunohistochimique ou moléculaire des cancers colorectaux.

À noter que les demandes externes ont été acheminées à notre service sous forme de blocs communiqués, fixés et inclus en paraffine et leur étude histopathologique a été réalisée en dehors de notre structure.

La phase pré-analytique conditionne la qualité de la technique IHC et donc la détection des protéines. C'est pour cela ces étapes doivent être contrôlées et maîtrisées, en particulier par le personnel en charge de la fixation(du bloc opératoire, salle d'endoscopie et du service d'anatomopathologie).

Il est recommandé de réduire le plus possible la durée d'ischémie froide des prélèvements. L'ischémie froide est définie comme le temps écoulé entre le moment où le prélèvement tissulaire est extrait du corps humain et sa mise au contact du fixateur.

Généralement pour les pièces opératoires, un retard de fixation supérieur à 1 heure diminue de manière significative la qualité morphologique des coupes histologiques et la détection de marqueurs immunohistochimiques. Pour les biopsies, il faut fixer le prélèvement immédiatement dans le fixateur (délai de quelques minutes). Tout retard de fixation peut être délétère avec des conséquences non rattrapables.

Le meilleur fixateur recommandé est le formol tamponné à 4%.

Les prélèvements doivent être fixés durant minimum 6 heures pour les biopsies et jusqu'à 48h pour les pièces opératoires, en utilisant un volume de fixateur suffisant. Il est nécessaire aussi de respecter la proportion du volume du fixateur sur la quantité du tissu ; il est recommandé d'avoir un rapport volume fixateur/volume pièce=10.



Figure 1: Formol tamponné à 4%

L'évaluation de la qualité de la préservation des tissus, de sa fixation et de la quantité de cellules tumorales sur coloration standard Hématéine éosine (HE) est une étape préliminaire nécessaire à toute interprétation.

L'utilisation rationnelle des prélèvements tumoraux (surtout lorsqu'on a des prélèvements de petite taille) est conseillée en favorisant l'inclusion des fragments dans plusieurs cassettes par déshydratation à l'aide d'une machine d'inclusion de paraffine. Les blocs ainsi obtenus sont découpés au microtome, colorés en HE. Cette coloration se fait soit manuellement soit automatiquement au Cover Stainer DAKO.

En outre, plusieurs lames blanches (coupes en paraffine de 3µm à 5µm) doivent être réalisées dès le départ, afin de ne pas avoir à dégrossir à nouveau le bloc et ainsi épuiser la

matière tissulaire. Il est donc nécessaire de prévoir un nombre suffisant de lames blanches pour reconstitution Technique : Immunohistochimie et éventuellement biologie moléculaire.



Figure 2: Essuyage du microtome et de la pince par une solution DNA lytique . Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech



Figure 3 : Réalisation de coupes au microtome et rubans pour étude de biologie moléculaire. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech



Figure 4: Étalement des prélèvements étudiés et préparation de lames. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech

Étapes techniques de l'étude immunohistochimique :

Les lames blanches doivent être déparaffiner et hydrater en passant par les étapes suivantes :

- ❖ Incubation : les lames sont incubées toute une nuit dans l'étuve à 37°C ou 1h à 60°.
- ❖ Déparaffinage et démasquage : les lames sont prétraitées par ébullition pendant 20 min dans un bain-Marie automatique « PT Link » (Figure 5) et dans un tampon de démasquage (pH 9, Dako) à une température de 98°C. Cette opération va nous permettre de débarrasser le tissu de la paraffine, de le réhydrater et enfin de démasquer les antigènes. Dans notre méthode, on cible les protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), on utilisera donc des anticorps anti-MLH1, AC anti-MSH2, AC anti MSH6, AC anti-PMS2 (Tableau I).

- ❖ Méthode d'immunopéroxydase : Après démasquage les lames ont été rincées par le Tampon de lavage (dilution 1 /20). Cette méthode est utilisée pour visualiser les anticorps fixés, avec comme chromogène le 3,3'- Diaminobenzidine (DAB) de Dako qui en présence de l'enzyme peroxydase produit un précipité brun.
- ❖ Réaction AG-AC, amplification et visualisation : cette étape est réalisée à l'aide de l'appareil Autostainer Link 48 de Dako (Figure 6) qui a permis d'effectuer la technique immunohistochimique (IHC) automatisée sur 55 coupes de tissus de CCR fixés et inclus en paraffine. Ceci pour évaluer l'expression des marqueurs du statut MMR (MLH-1, PMS2, MSH2, MSH6). L'automatisation de la technique permet de la standardiser et d'avoir une paillasse de qualité. Cette technique immunohistochimique est soumise au contrôle qualité de l'UK NEQAS (Service national externe d'évaluation de la qualité du Royaume-Uni).

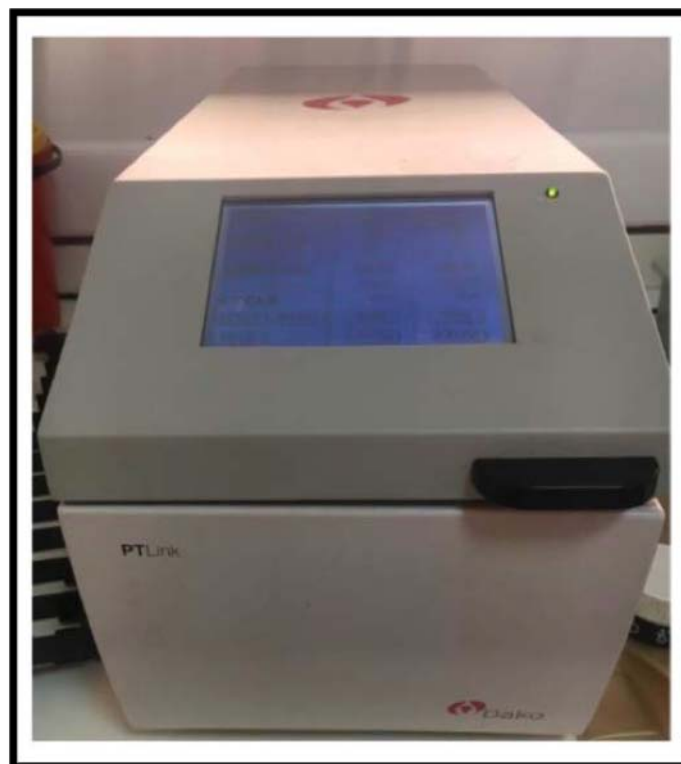


Figure 5:Appareil de prétraitement PT Link. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech



Figure 6: Appareil d'immunohistochimie Autostainer Link48 de Dako. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech

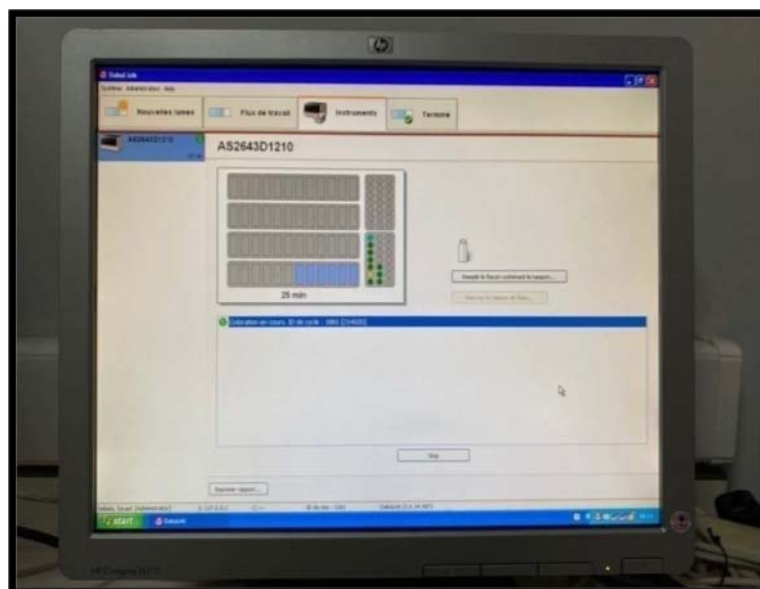


Figure 7: Logiciel de traçabilité de la technique immunohistochimique. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech

Actuellement, la technique IHC est réalisée par l'automate DAKO OMNIS qui est intégré au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI depuis 2020.

À la différence de l'Autostainer Link 48, l'étape du démasquage/déparaffinage ,qui se faisait par l'appareil TP Link, est désormais réalisé par l'automate DAKO OMNIS qui est entièrement automatisé.(Figure 8)



Figure 8: Automate d'immunohistochimie DAKO OMNIS. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

Tableau I : Marqueurs utilisés en technique immunohistochimique.

Marqueurs	Fabriquant	Clone	Isotype	Expression
MLH1	Dako	ES05	IgG1	Nucléaire
PMS2	Dako	EP51	IgG1	Nucléaire
MSH2	Dako	FE11	IgG1	Nucléaire
MSH6	Dako	EP49	IgG1	Nucléaire

2. Protocole d'IHC pour la révélation de l'expression de MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 (Tableau II) :

Pour la révélation du statut MMR dans le CCR, la technique IHC a été légèrement modifiée : augmentation du temps d'incubation de l'anticorps et du DAB, l'ajout d'un Linker après incubation de l'anticorps primaire pendant 10minutes. Ceci est dû au fait que le test MMR se fait généralement sur des pièces opératoires qui sont souvent mal fixées (modifications recommandées par le fournisseur des anticorps (Dako)).

Après un dernier rinçage par l'eau distillé, les coupes ont été contre colorées par l'Hématoxyline de Mayer qui entraîne une coloration bleu clair à bleu foncé des noyaux cellulaires, ce qui permet de visualiser le marquage immunohistochimique quand il existe. Finalement, les tissus ont été déshydratés et montés pour l'observation.

Tableau II : Protocole d'immunohistochimie pour la révélation des protéines utilisées.

Anticorps Primaire	Prétraitement	Dilution	Temps d'incubation	Réactif de visualisation	Dilution	Temps d'incubation	Révélation du complexe AG-AC
Anti-MLH1	Tampon concentré (x50) PH9	1 :50 Dako	1h	Polymère HRP-conjugué (Dako)	Prêt à l'emploi	30min	DAB (Kit Dako)
Anti-PMS2	Tampon concentré (x50) PH9	1 :50 Dako	1h	Polymère HRP-conjugué (Dako)	Prêt à l'emploi	30min	DAB (Kit Dako)
Anti-MSH2	Tampon concentré (x50) PH9	1 :50 Dako	1h	Polymère HRP-conjugué (Dako)	Prêt à l'emploi	30min	DAB (Kit Dako)
Anti-MSH6	Tampon concentré (x50) PH9	1 :50 Dako	1h	Polymère HRP-conjugué (Dako)	Prêt à l'emploi	30min	DAB (Kit Dako)

3. Biologie moléculaire : Recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF :

Pour effectuer la recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF, les laboratoires doivent être certifiés par des programmes d'assurance qualité. C'est le cas du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech qui propose des tests validés par des organismes internationaux (EQA Expert Lab-University Munich Germany).



Figure 9: Certifications d'assurance qualité et de performance du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech



Figure 10: Remise de la certification d'assurance qualité par le RAS-Expert Laboratory (LMU)

3.1. Technique utilisée :

a. Low density microarray-based platform: « Genomica »

C'est une plateforme de micropuces à faible densité à usage clinique qui permet la détection de cibles multiples en un seul test. Le traitement des échantillons est simple. L'analyse et l'interprétation des résultats sont effectuées automatiquement par un lecteur (CAR ou Clinical Array Reader) Figure ci-dessous utilisant un logiciel sur mesure.

Sa simplicité rend cette technologie adaptée à tous les laboratoires de diagnostic moléculaire.

Elle permet l'automatisation complète de l'étape de visualisation afin de réduire le temps de manipulation nécessaire au processus, ainsi que la variabilité inter-essai.

Elle permet aussi de tester de 1 à 96 échantillons à la fois.



Figure 11: Clinical array reader « Appareil GENOMICA ». Centre de recherche clinique CHU Mohammed VI Marrakech

La technique débute par une macrodissection de la zone la plus riche en cellules tumorales (>50% si possible). La macrodissection est suivie par une extraction de l'ADN tumorale. Il s'agit d'une étape essentielle automatisée utilisant l'appareil Maxwell 16 System.

Cet automate utilise une technologie innovante de capture de billes magnétiques, sans distribution, filtration, ni aspiration de réactifs, limitant le temps de manipulation et les risques d'erreurs.



Figure 12: Étapes de sélection tumorales et extraction d'ADN (richesse en cellules tumorales de 60% marquée par le pathologiste). Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI Marrakech

b. Full-automated real-time PCR based molecular testing system: « Idylla »

L'appareil Idylla est un système de test moléculaire révolutionnaire, entièrement automatisé, basé sur la PCR en temps réel conçu pour offrir des résultats en un minimum de temps. Il rend les tests moléculaires rapides, pratiques et adaptés à n'importe quel laboratoire certifié.

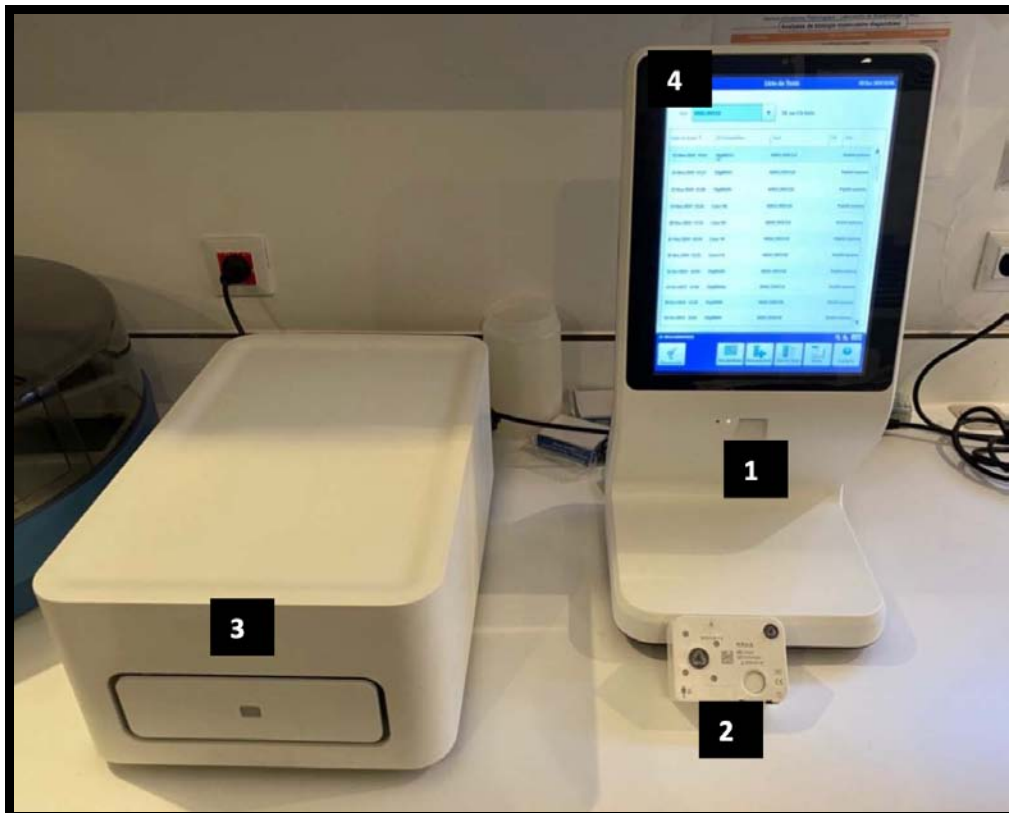


Figure 13: Appareil Idylla automatisé de recherche de mutations. Centre de recherche clinique CHU Mohammed VI, Marrakech

1. Scanner le prélèvement et la cartouche.
2. Insérer le prélèvement dans la cartouche.
3. Insérer la cartouche pour analyse.
4. Affichage du résultat après 90 à 150min



RÉSULTATS



I. Résultats du statut MMR :

Nous avons recueilli 150 cas de CCR sur lesquels une étude immunohistochimique a été faite pour identifier le profil MMR fonctionnel ou défaillant approchant ainsi l'instabilité micro-satellitaire.

- ❖ Statut pMMR (proficient) par IHC renseigne sur une absence d'instabilité micro-satellitaire(MSS).
- ❖ Statut dMMR (déficient) par IHC traduit la présence d'une instabilité micro-satellitaire(MSI).

1. Âge :

Notre étude comporte 150 patients avec des âges allant de 24 ans à 85 ans avec une prédominance de la tranche d'âge entre 50 et 59 ans.

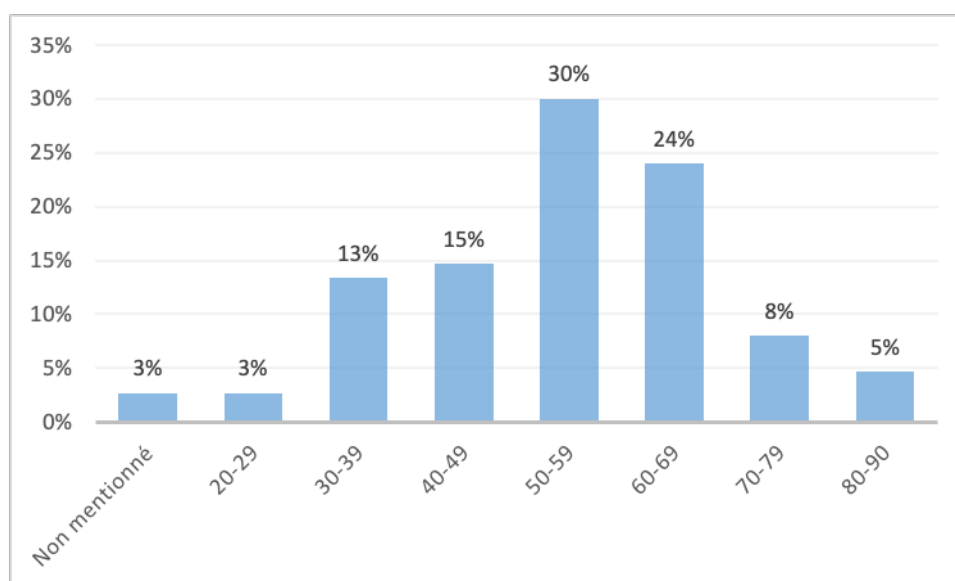


Figure 14: Répartition des cas par tranche d'âge

2. Sexe :

Notre série dénombrait au total 80 femmes et 70 hommes avec un sexe ratio de 0.87.

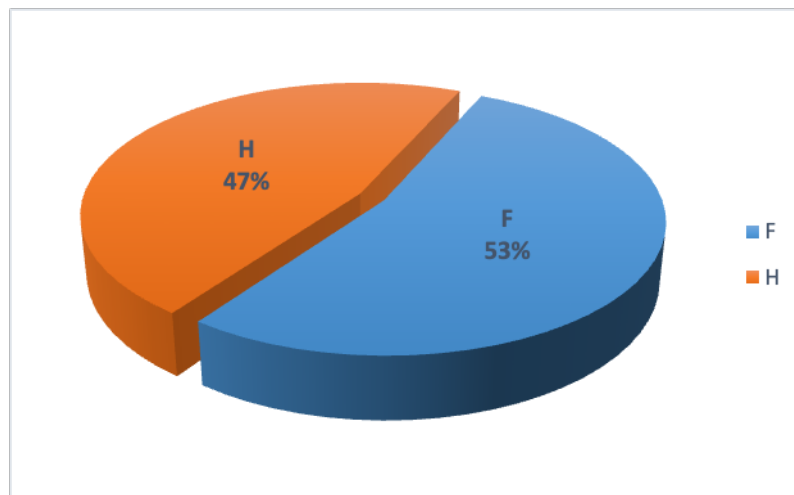


Figure 15: Répartition des cas selon le sexe

3. Type de prélèvement :

Sur l'ensemble des cas étudiés, 94 cas soit 63% étaient communiqués sous forme de pièces opératoires contre 37 cas soit 25% sous forme de biopsies. Alors que le type de prélèvement était imprécis dans 19 cas soit 13%.

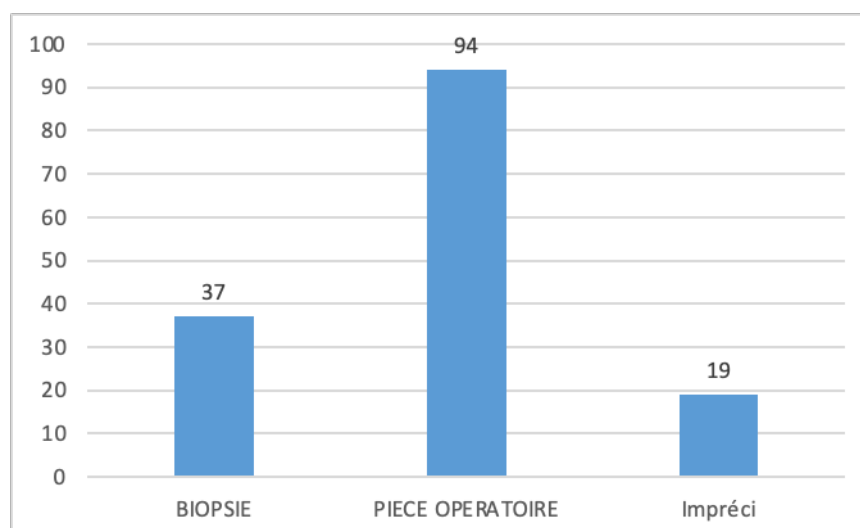


Figure 16: Répartition des cas selon le type de prélèvement.

4. Site de la tumeur :

Dans notre série, la localisation tumorale colique représentait 76% alors que la localisation rectale représentait 20%.

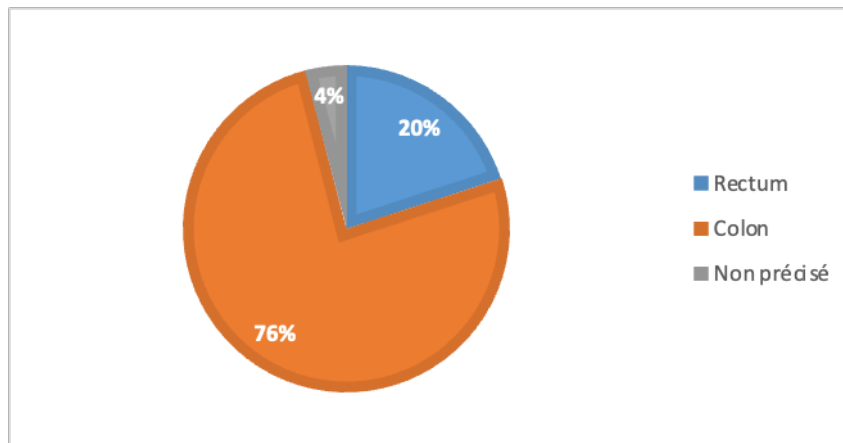


Figure 17: Localisation des CCR

5. Recherche du statut MMR :

Dans notre série, on a trouvé une instabilité micro-satellitaire (dMMR) dans 18 cas soit 12% contre 127 cas soit 85% de profil MMR proficient (pMMR).

À noter que dans 5 cas, soit 3%, le résultat était non concluant.

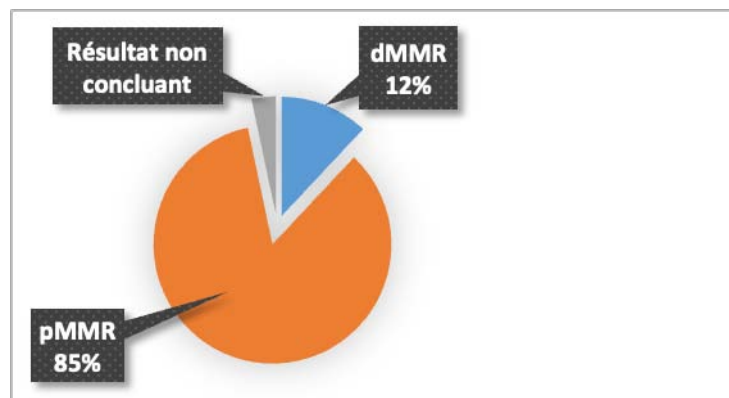


Figure 18: Répartition des cas du statut MMR

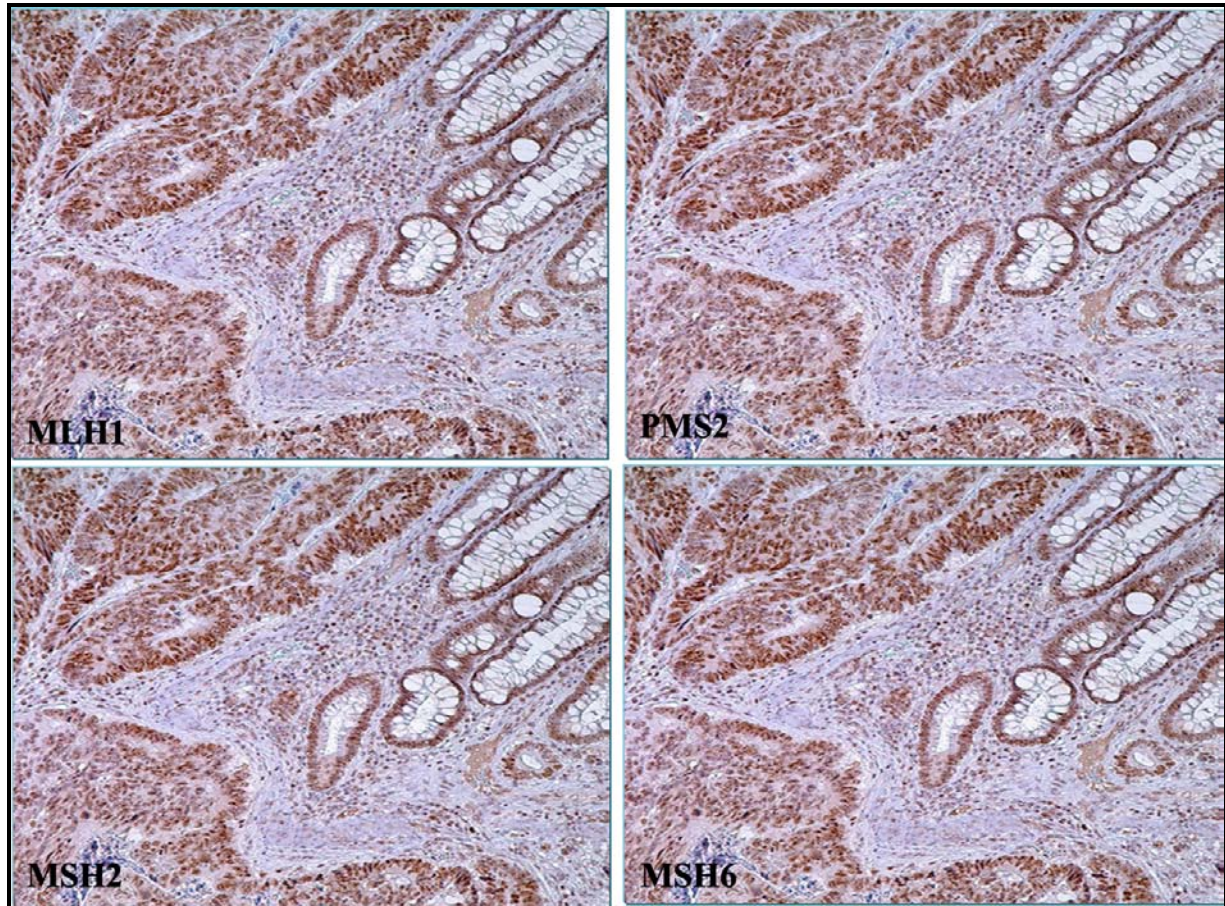


Figure 19: Expression nucléaire des cellules carcinomateuses infiltrantes des Ag MLH1 ;PMS2 ;MSH2 ;MSH6 renseignant sur le statut pMMR(MSS) du CCR. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

6. Protéines incriminées :

Pour les cas ayant une instabilité micro-satellitaire, on note que le couple MLH1 /PMS2 est le plus touché avec un pourcentage de 67% suivi du couple MSH2/MSH6 avec un pourcentage de 17%.

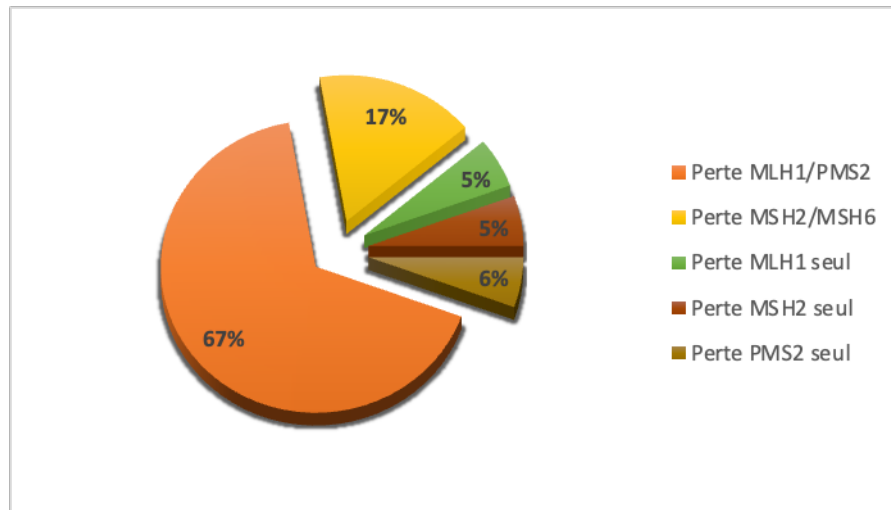


Figure 20: Répartition du statut dMMR selon la protéine incriminée.

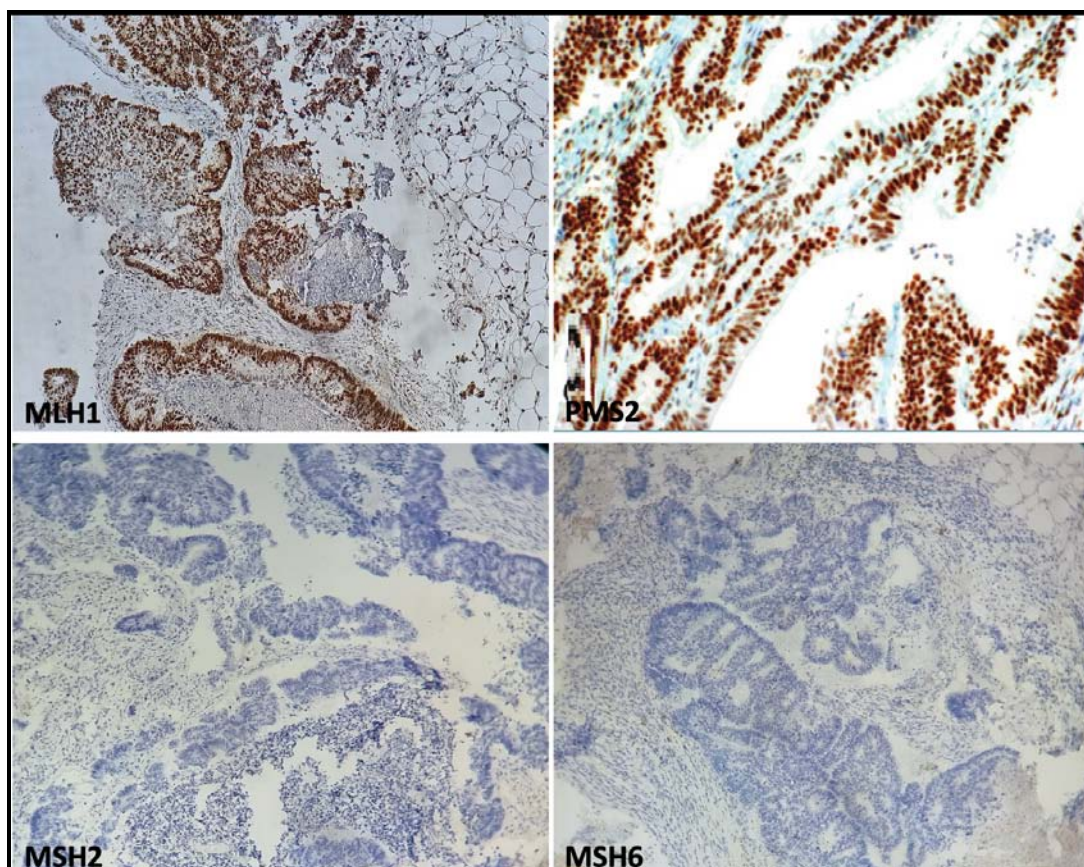


Figure 21: Cas représentatif d'un statut dMMR (MSI) du CCR avec expression des Ag MLH1 et PMS2 et extinction des Ag MSH2 et MSH6. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

II. Recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF :

Il s'agit d'une deuxième étude portant sur 234 cas de CCR pour lesquels une demande de recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF a été établie.

1. Âge :

Dans notre série, on note une nette prédominance de la tranche d'âge entre 60 et 69 ans suivie par la tranche d'âge entre 50 et 59 ans avec une moyenne d'âge de 56 ans.

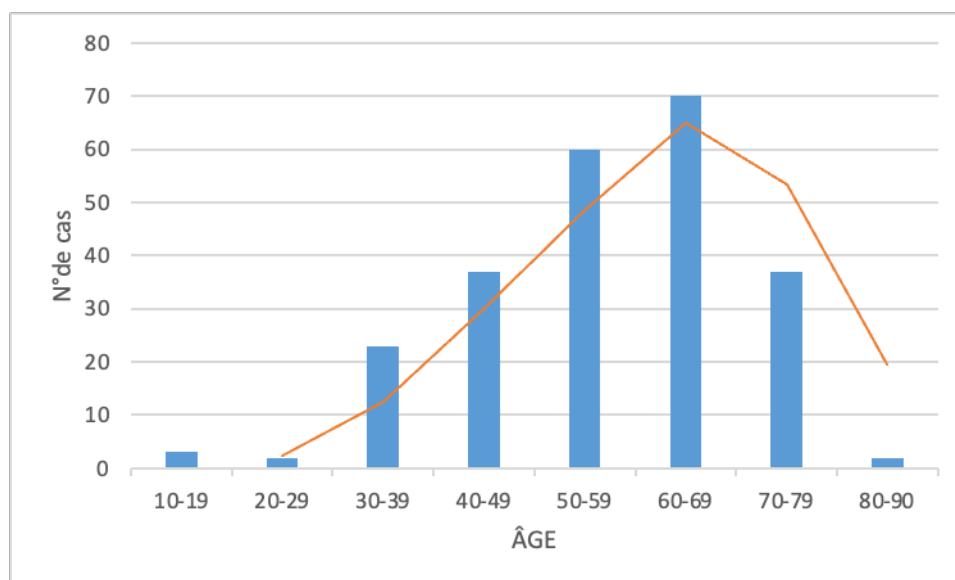


Figure 22: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Sexe :

Sur 234 cas de CCR, 118 étaient de sexe masculin et 116 étaient de sexe féminin avec un sexe ratio H/F proche de 1.

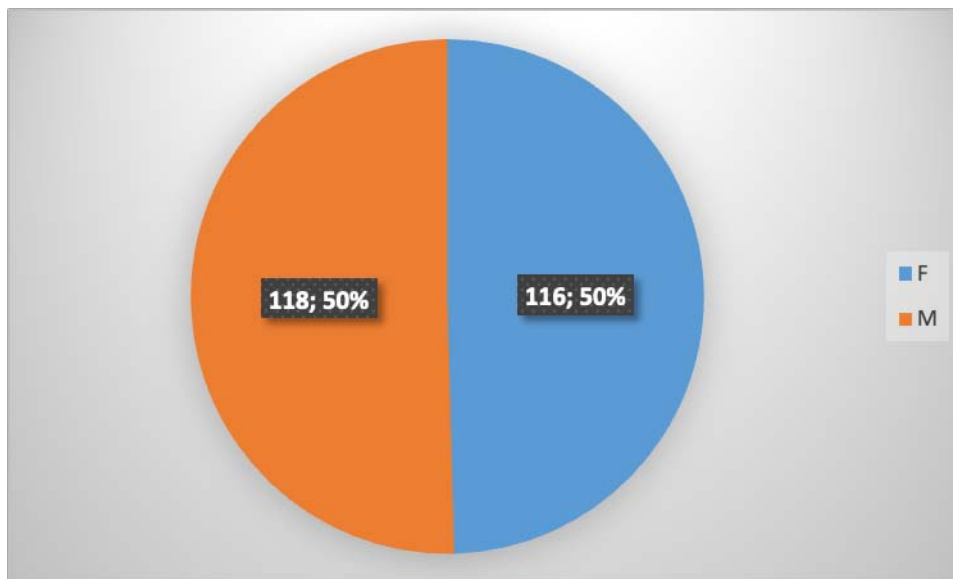


Figure 23 : Répartition selon le sexe.

3. Fréquence :

Durant notre période d'étude, la moyenne de cas par an était de 33,42.

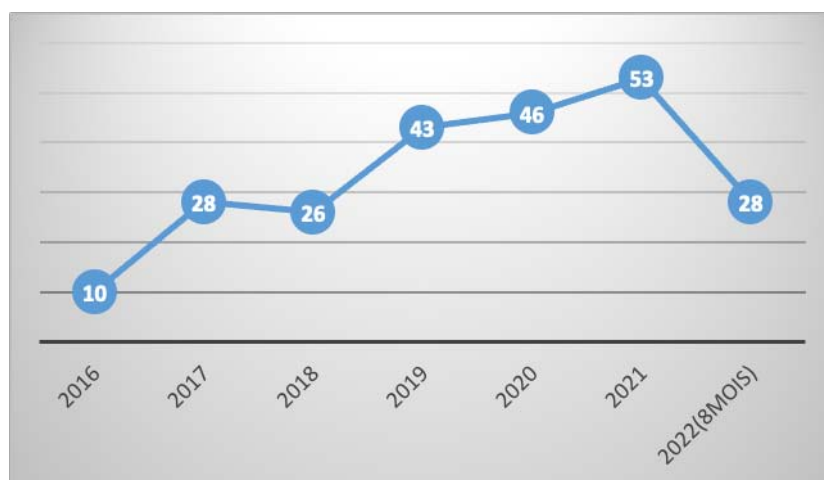


Figure 24: Nombre de prélèvements de CCR ayant fait l'objet d'une recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF/an.

4. Type de prélèvement :

Dans notre étude, 115 prélèvements soit 49% étaient des pièces opératoires contre 108 prélèvements soit 46% étaient des biopsies. Tandis que le type de prélèvement n'a pas été précisé dans 11 prélèvements soit 5%.

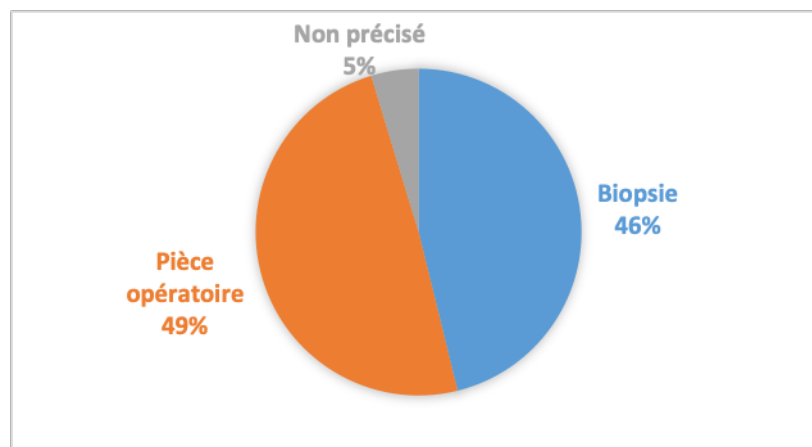


Figure 25: Répartition des prélèvements selon le type de prélèvement.

5. Origine de la demande de la recherche des mutations KRAS, NRAS et BRAF :

La majorité des prélèvements étudiés sont des blocs communiqués provenant de laboratoires d'anatomie pathologique du secteur privé ou public avec un pourcentage de 62% (145 prélèvements). Les 89 cas restants soient 38% provenaient des différents services du CHU Mohammed VI.

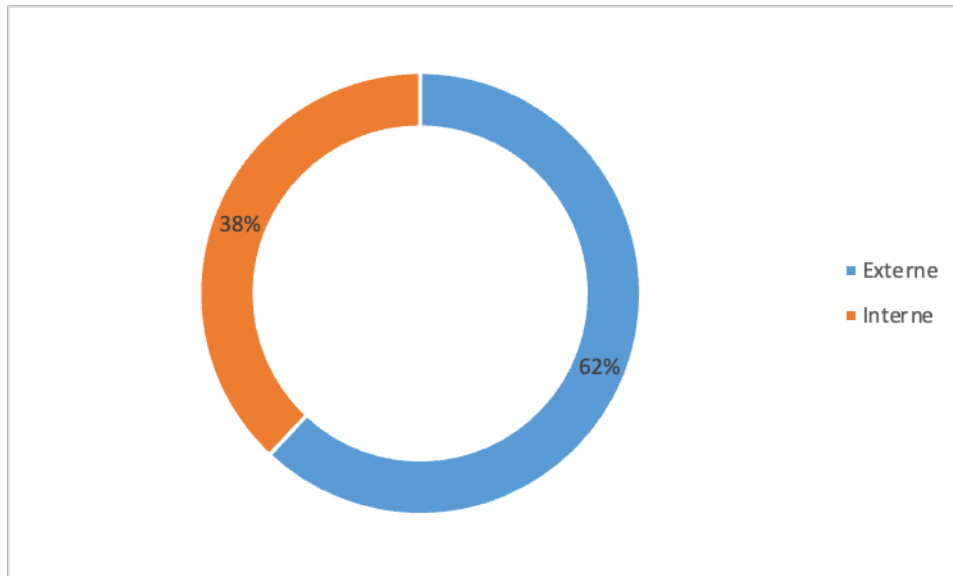


Figure 26: Répartition des prélèvements selon leur origine.

6. Site de la tumeur :

Dans notre série, la localisation tumorale colique représentait 62% soit 145 cas dont 18 au niveau iléo-caecal, 11 au niveau du colon gauche, 10 au niveau du colon droit et 1 seul cas au niveau du colon transverse. Le reste n'a pas été notifié sur la fiche de demande d'étude anatomopathologique.

La localisation rectale représentait 37% soit 86cas alors que 1% (3cas) étaient de localisation imprécise.

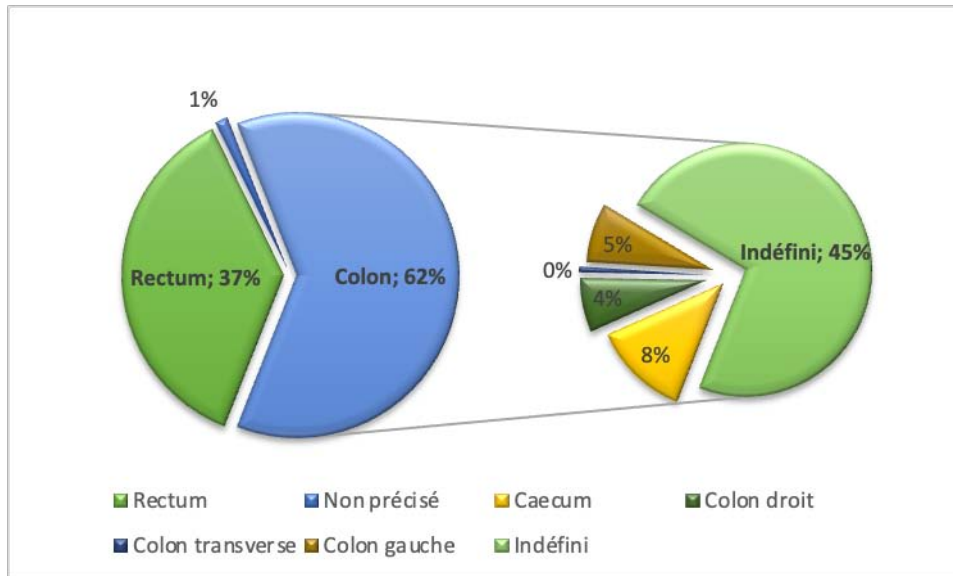


Figure 27: Localisation du CCR.

7. Type histopathologique :

Tous les cancers colorectaux de notre série étaient des carcinomes dominés par l'adénocarcinome lieberkühnien (82,48%), suivi de l'adénocarcinome à composante mucineuse (12,39%) puis du carcinome à cellules indépendantes en bagues à chaton (2,14%).

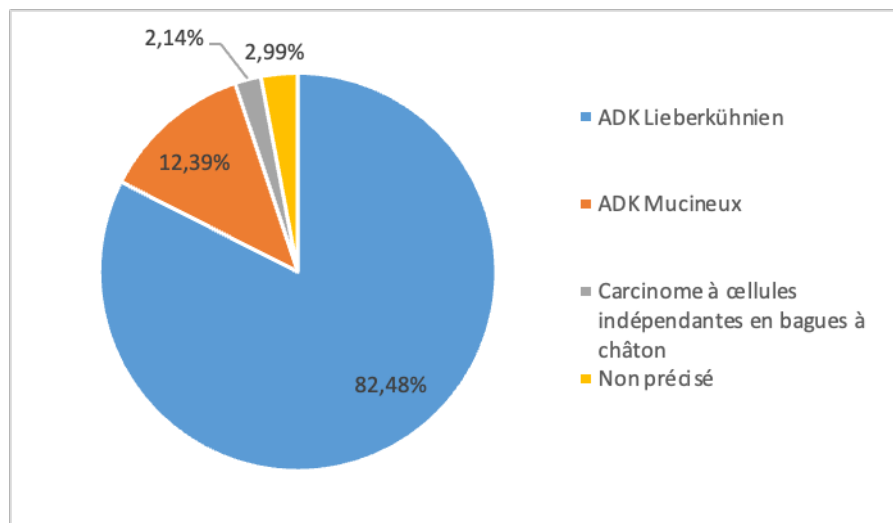


Figure 28: Répartition en fonction de l'aspect microscopique des CCR de notre série

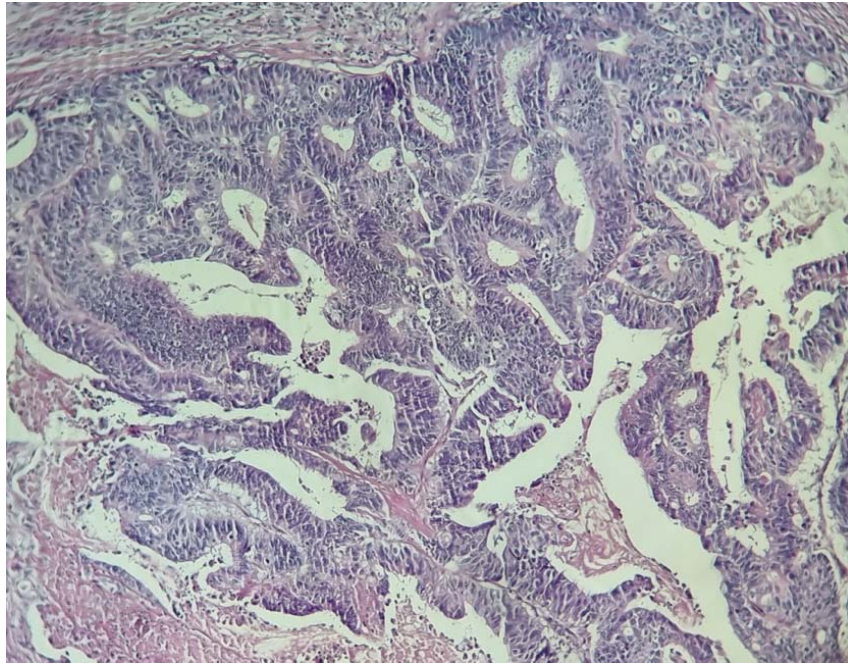


Figure 29: Adénocarcinome Lieberkühnen avec prolifération carcinomateuse infiltrante faite de glandes et de massifs cribriformes. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI.

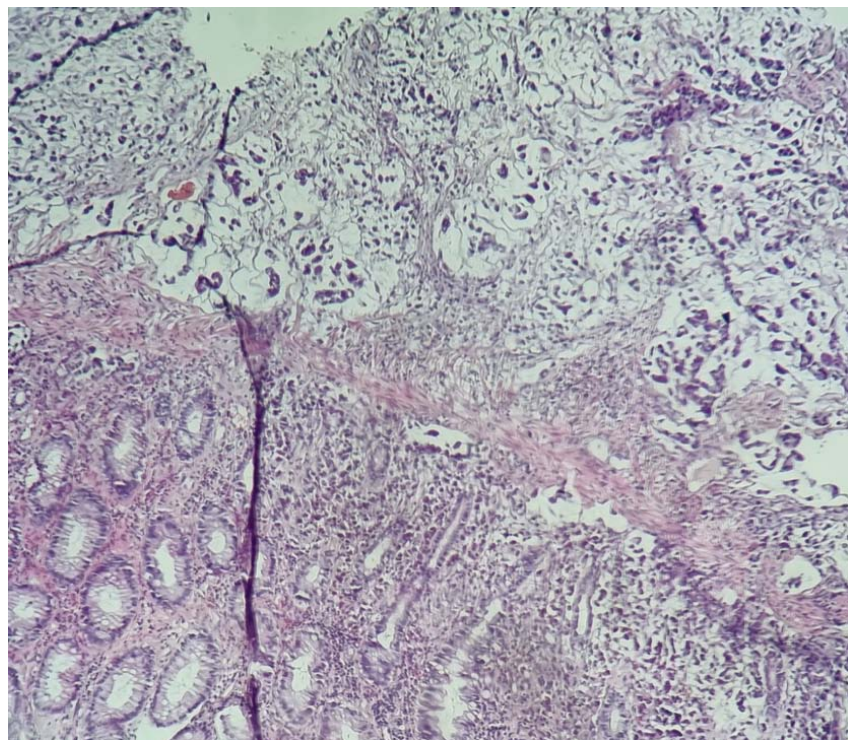


Figure 30: Adénocarcinome mucineux. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI.

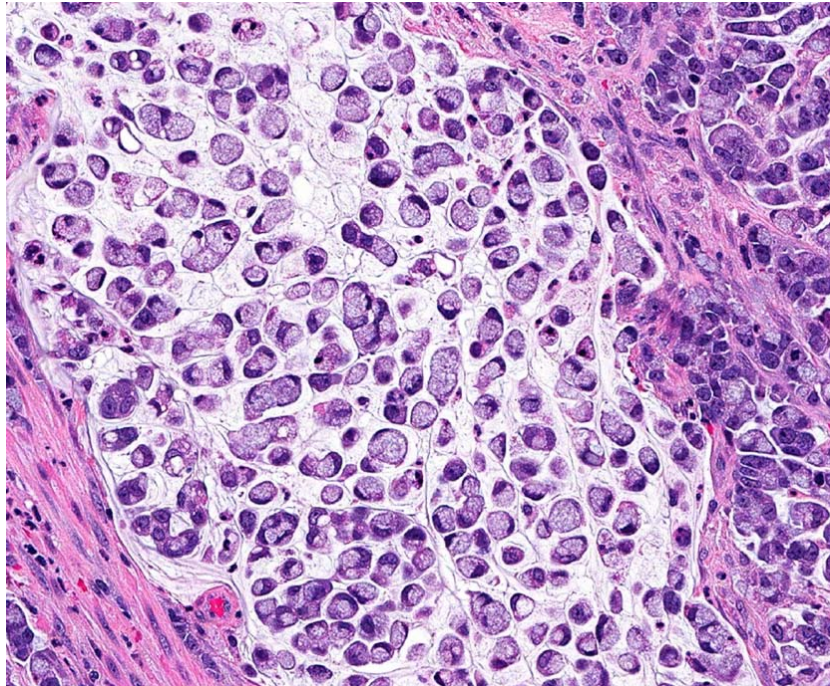


Figure 31: Carcinome à cellules isolées en bague à chaton. Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI.

8. Différenciation tumorale :

L'analyse de la différenciation tumorale du CCR démontre une prédominance significative du grade 2 (moyennement différencié) avec un pourcentage de 62,82% (147 cas) par rapport aux autres différenciations.

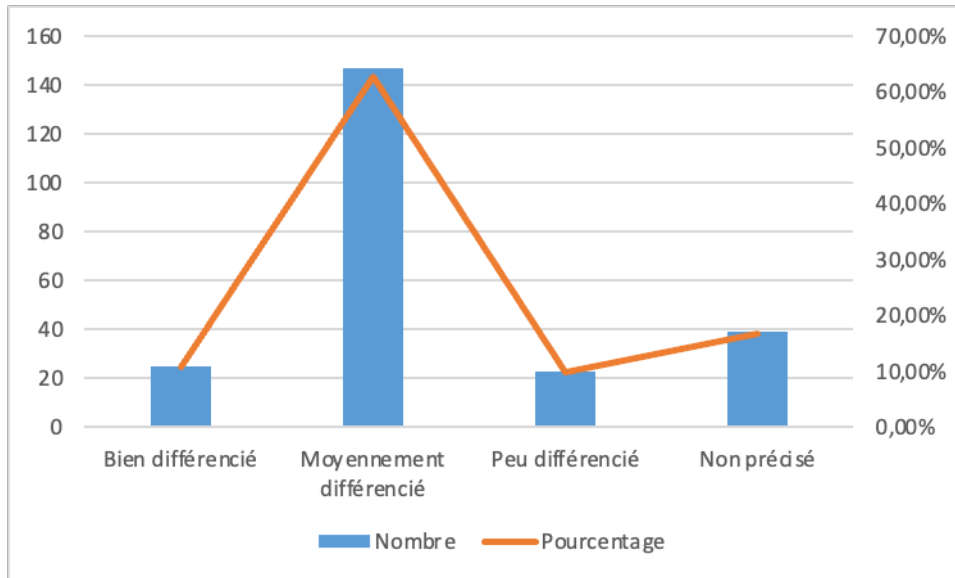


Figure 32: Répartition de la différenciation tumorale du CCR dans notre série

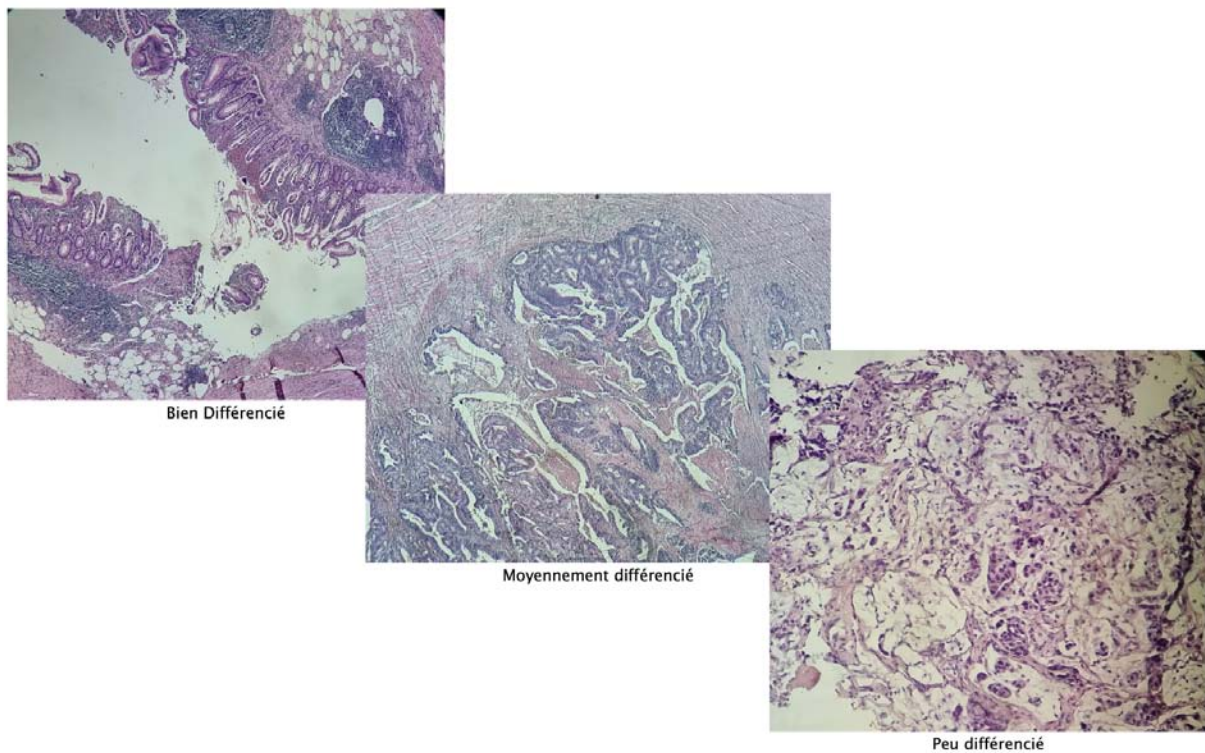


Figure 33: Les différents grades de différenciation du CCR. Images prises au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

9. Localisation de la métastase :

Sur l'ensemble des prélèvements étudiés, 74 cas avaient une seule localisation de métastase au moment de l'étude, 25 cas avaient deux localisations et 1 seul cas avait trois localisations métastatiques. Tandis que le nombre de site métastatique était imprécis dans 134cas.

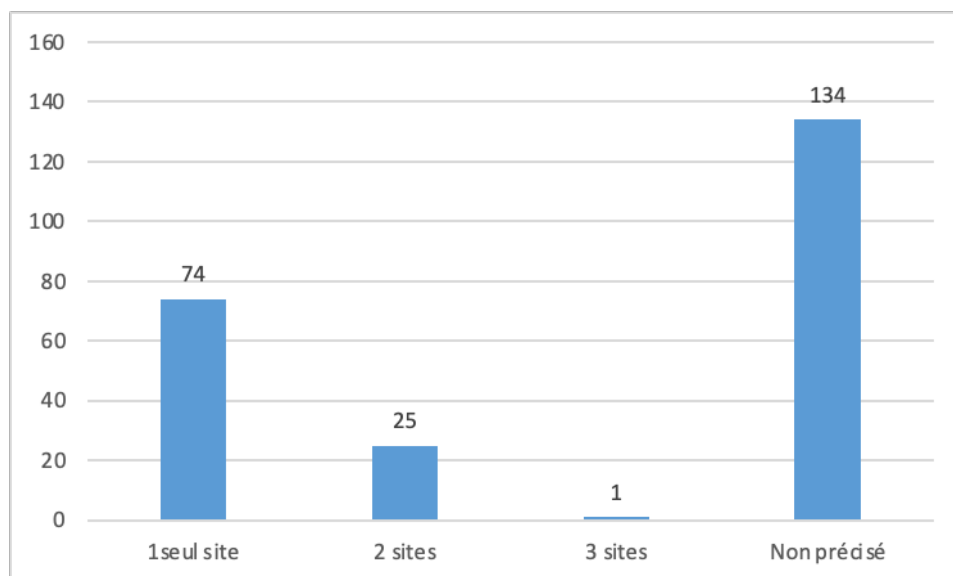


Figure 34: Répartition des métastases selon le nombre d'organes atteints

Chez les patients qui ont une seule métastase, on note une prédilection de la localisation hépatique avec un pourcentage de 47% suivie du péritoine avec 16%.

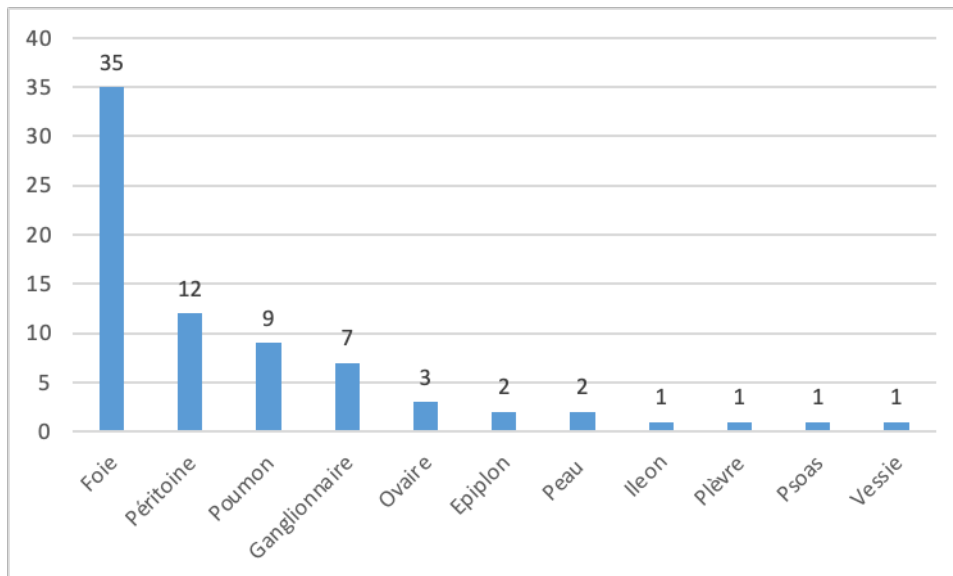


Figure 35: Répartition des localisations métastatiques uniques.

Concernant les patients qui ont 2 sites métastatiques ; 11 cas avaient une association foie/poumon avec un pourcentage de 44%, suivie du foie/péritoine qui représente 16%.

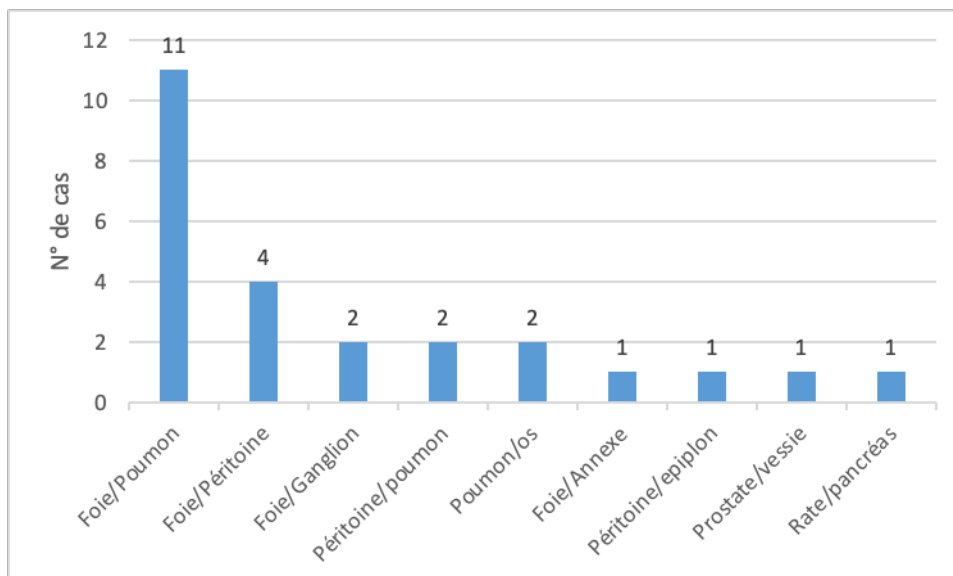


Figure 36: Les cas ayant deux métastases

10. Recherche des mutations :

Dans notre série, dans 22,22% des cas (n=52) la recherche des mutations a été faite par la technique « Genomica » (Low density microarray based platform), et dans 77.35% des cas (n=181) par la technique « Idylla » (Fully-automated real-time PCR based molecular testing system).

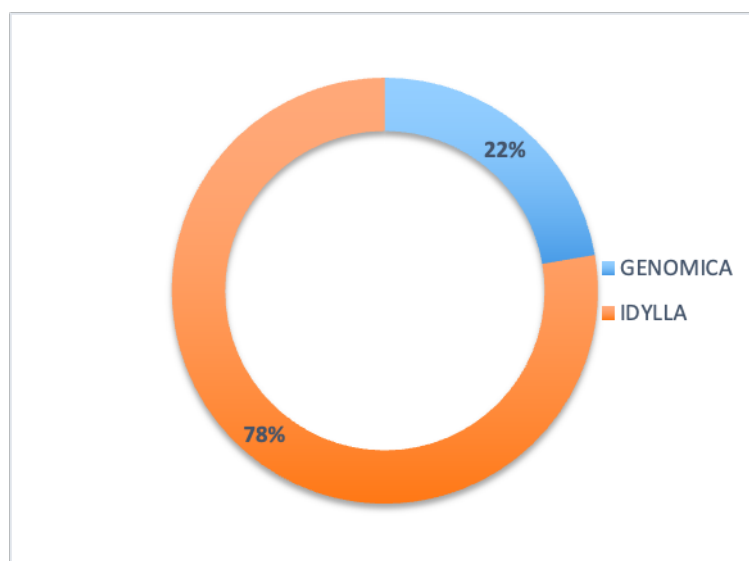


Figure 37: Techniques utilisés dans l'étude

10.1. Répartition des CCR non muté et muté en fonction des gènes KRAS/NRAS/BRAF :

Sur nos 234 cas, les cas de CCR de type non muté représentaient 46% contre 52% de type muté dont 45% de type KRAS, 5% de type NRAS et 2% de type BRAF. Tandis que 2% des cas avaient un résultat non concluant.

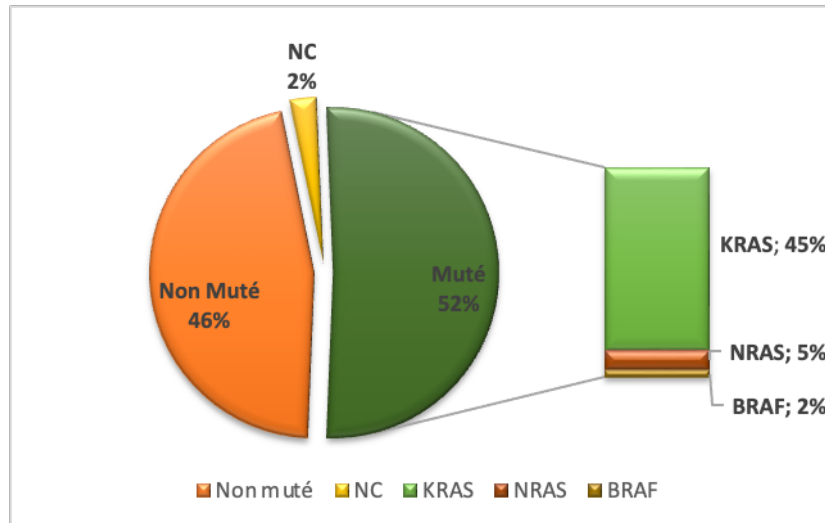


Figure 38: CCR non muté et muté en fonction du gène

10.2. Répartition des CCR mutés en fonction du type de mutation :

Sur l'ensemble des cas de CCR de type muté et qui est de l'ordre de 120 cas, on retrouve une nette prédominance de la mutation KRAS.G12 avec 57,50% comme montre la figure 39.

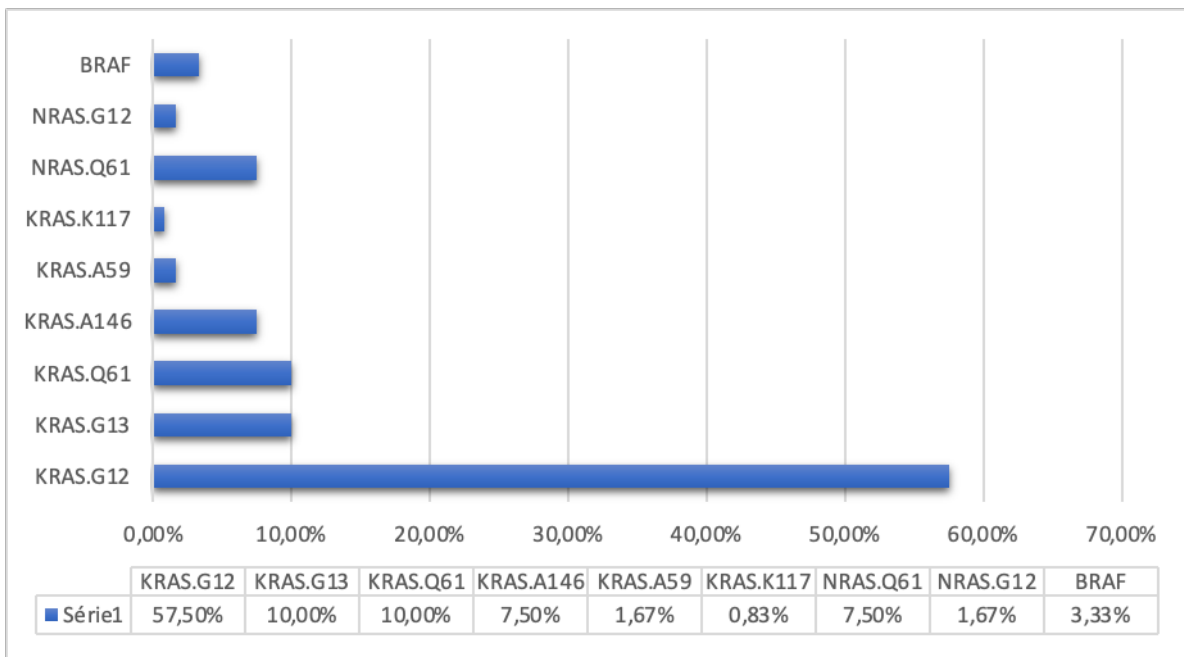


Figure 39: Les différents types de mutations KRAS/NRAS/BRAF en pourcentage



DISCUSSION



I. Indications des tests moléculaires :(19-22)

1. Évaluation du statut MMR :

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral (Universal screening) par IHC et/ ou biologie moléculaire pour tous les cancers colorectaux, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte personnel et familial du patient.

1.1. À visée thérapeutique :

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral dans les cancers colorectaux de stade II et IV compte tenu de son impact pronostique et thérapeutique (réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante avec adaptation de ses modalités dans les stades II, immunothérapie dans les stades IV).

1.2. À visée oncogénétique :

Une évaluation systématique du statut MMR tumoral est recommandée pour tout cancer colorectal, compte tenu de son intérêt dans l'identification des patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch.

L'évaluation du statut MMR tumoral est réalisable sur biopsie ou pièce opératoire.

Lorsque plusieurs prélèvements sont disponibles chez un même patient, il est recommandé de privilégier le prélèvement le plus riche en cellules tumorales et le plus récent et qui est réalisé avant tout traitement néoadjuvant ou d'induction.

Le statut MMR peut-être évalué par immunohistochimie ou par biologie moléculaire.

a. Immunohistochimie des protéines du système MMR :

Il est recommandé de réaliser l'immunohistochimie en utilisant les anticorps dirigés contre les 4 protéines MMR : MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Aucun anticorps ne peut être recommandé en particulier et la meilleure combinaison anticorps/automate doit être trouvée dans chaque laboratoire (accord d'experts).

Il existe 4 profils d'expression possibles des protéines MMR, avec 6 combinaisons possibles de perte d'expression de protéines MMR et donc de tumeur dMMR-IHC :

- ❖ Expression normale des 4 protéines (pMMR-IHC) ;
- ❖ Expression anormale de protéines MMR – perte d'expression de protéines (d »-IHC) :
- ❖ Perte d'expression conjointe de MLH1 et de PMS2 ;
- ❖ Perte d'expression conjointe de MSH6 et de MSH2 ;
- ❖ Perte d'expression isolée de PMS2 ;
- ❖ Perte d'expression isolée de MSH6 ;
- ❖ Perte d'expression clonale de protéines MMR ;
- ❖ Perte d'expression complexe (autres que celles décrites ci-dessus) ;
- ❖ Expression équivoque (indéterminée ou douteuse) ;
- ❖ Non interprétable.

Un phénotype dMMR en immunohistochimie se traduit par une perte d'expression complète d'une ou plusieurs protéines MMR dans la tumeur (avec un maintien d'expression dans les cellules normales).

b. Biologie moléculaire : techniques MSI-PCR

Pour déterminer le statut MSI, la technique de référence est le panel NCI-Pentaplex.

Il est recommandé de réaliser le test MSI-PCR sur des échantillons avec un pourcentage de cellules tumorales supérieur à 20 % et 30 %.

Une tumeur est définie comme MSI quand 3 marqueurs microsatellitaires sur 5 sont instables, en cas de 2 marqueurs instables sur 5, il est recommandé de réaliser une analyse comparative avec de l'ADN de tissu sain pour déterminer s'il s'agit d'un profil d'instabilité microsatellitaire ou d'un profil lié à un polymorphisme.

2. Mutation BRAF V600E :

La mutation BRAF V600E est un marqueur des cancers sporadiques et donc élimine un syndrome de Lynch. Dans les cancers colorectaux avec perte d'expression de la protéine MLH1, et uniquement pour ces cancers, la présence de la mutation BRAF V600E est un bon prédicteur négatif de syndrome de Lynch.

Elle est indiquée dans cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire et perte d'expression de MLH1/PMS2 ainsi que le cancer colorectal au stade métastatique.

La présence de cette mutation permet la prescription d'une bithérapie anti-BRAF et anti-EGFR: encorafenib et cetuximab.

De plus, bien que les données de la littérature soient contradictoires sur la valeur prédictive de «non-efficacité» des anti-EGFRs en première ligne de traitement en cas de mutation BRAF V600E, il est par contre clairement établi que la présence de la mutation V600E confère un mauvais pronostic.

L'analyse du promoteur du gène *MLH1* (région proximale uniquement) dans les cancers colorectaux avec perte d'expression de la protéine MLH1 est recommandée, et permet de distinguer les tumeurs liées au syndrome de Lynch des tumeurs sporadiques avec une très bonne sensibilité et spécificité.

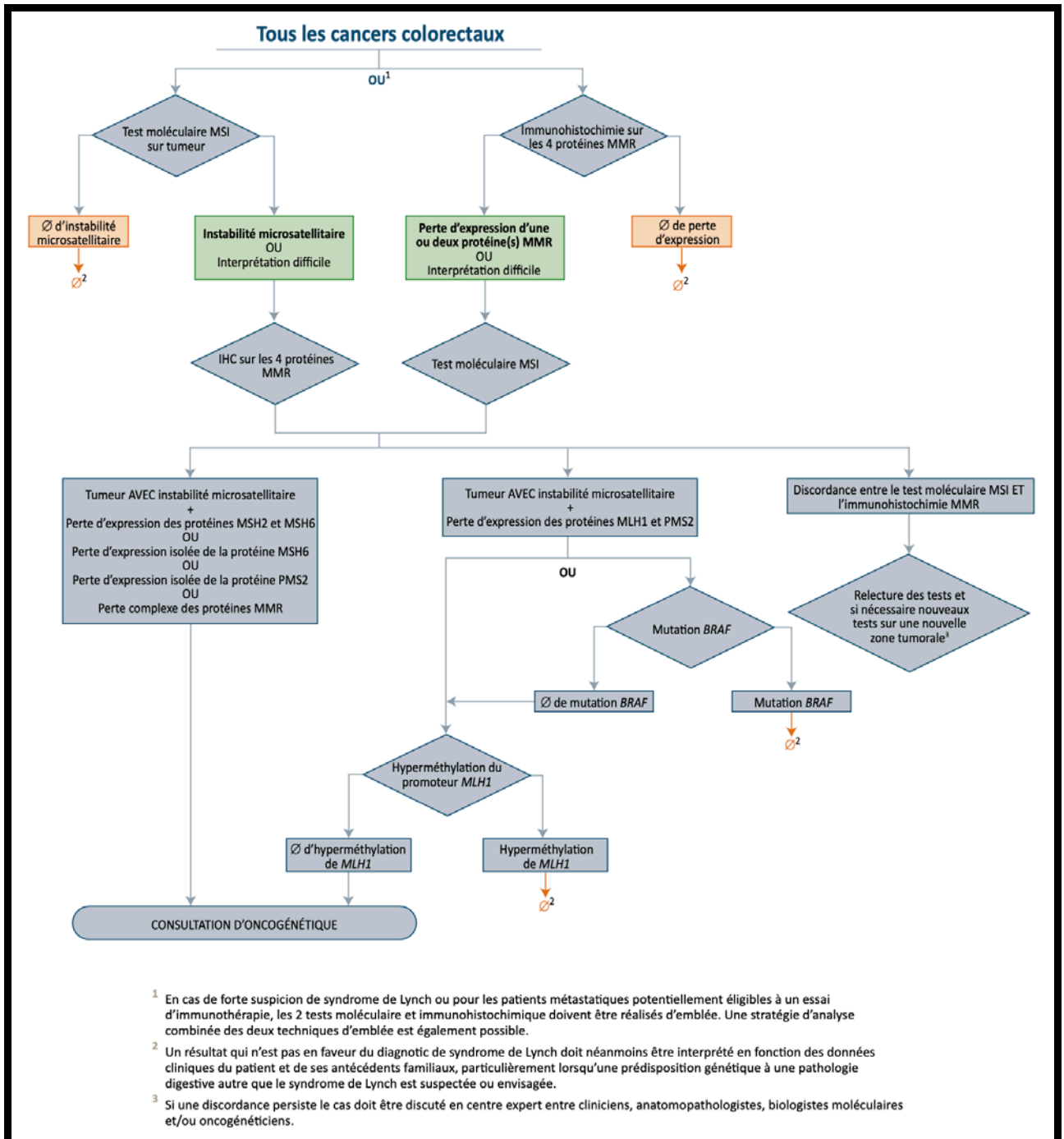


Figure 40: Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers colorectaux.

3. Mutations KRAS, NRAS :

La détermination du statut mutationnel RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) est nécessaire pour la prescription d'un anticorps anti-EGFR :cetuximab ou panitumumab. C'est donc un facteur de prédiction à la réponse aux anti-EGFR dans les cancers colorectaux aux stade métastatique. Les mutations KRAS et NRAS sont associées à une inefficacité des traitements anti-EGFR.

Tableau III: Les biomarqueurs à tester pour la prise en charge d'un cancer colorectal

INDICATION		BIOMARQUEURS A TESTER	BUT DU TEST
Adénocarcinome non métastatique	Stade II-III	statut MMR tumoral	Décision de prescription d'une chimiothérapie adjuvante ou inclusion dans un essai thérapeutique
Adénocarcinome colorectal métastatique		RAS (mutations KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4)	Décision de prescription de cetuximab ou panitumumab
		statut MMR tumoral	Décision de prescription d'immunothérapie
		BRAF (mutation V600E)	Altération de mauvais pronostic Indication de la bithérapie encorafenib et cetuximab

II. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Le cancer est l'une des principales causes de décès et un obstacle important à l'augmentation de l'espérance de vie dans tous les pays du monde. Le CCR se classe au troisième rang en termes d'incidence, mais au deuxième rang en termes de mortalité.

Au Maroc, le CCR reste encore sous-estimé en raison du manque de dépistage et du retard de diagnostic.

Le CCR se positionne au 3^{ème} place de tous les cancers (3,3 %) selon l'étude de Pr.Guerbaoui (23).

Dans nos séries d'étude, la localisation de la tumeur au niveau du côlon est plus fréquente par rapport à la localisation rectale, ce qui va dans le même sens avec les études menées en Espagne, Égypte et Algérie (24-26), et contrairement à l'étude de DEMB et al et celle de HAKAM qui ont trouvé une localisation rectale dominante(27,28).

Tableau IV: Fréquence du CCR selon le siège de la tumeur.

Études	Pays	Cas de cancers colorectaux	% Cancers coliques	% Cancers rectaux
Étude DEMB et al(27)	US	21 744	67,72%	32,27%
Étude ALONSO-ABREU et al(24)	Espagne	257	68,5%	31,5%
Étude de HAMDOUNE.S et al(26)	Algérie	391	61,12%	38,87%
Étude GADO et al (25)	Égypte	57	84%	16%
Étude de J. HAKAM(28)	Marrakech	2584	43,8%	56,2%
Notre étude KRAS, NRAS, BRAF	Marrakech	234	62%	37%
Notre étude du statut MMR	Marrakech	150	76%	20%

2. Âge :

Dans nos études, la moyenne d'âge était de 56 et 54 ans ce qui rejoint les résultats d'autres séries.(Tableau V)

Tableau V: L'âge de survenue des CCR selon différentes études.

Études	Pays	Extrêmes d'âges	Moyenne d'âge
Étude DEMB et al(27)	US	-	68
Étude de HAMDUCHE.S et al(26)	Algérie	12-90	58,56
Étude GADO et al (25)	Égypte	16-80	51
Étude de J. HAKAM(28)	Marrakech	18-100	55,4
Notre étude KRAS,NRAS,BRAF	Marrakech	17-83	56
Notre étude du statut MMR	Marrakech	24-85	54,67

3. Sexe :

On note que l'incidence du CCR est augmentée chez le sexe masculin selon la littérature avec un sexe ratio supérieur à 1.

L'incidence du CCR est prédominante chez le sexe féminin selon KASSAB et al avec un sexe ratio de 0,69, ce qui est comparable avec nos études où on a trouvé un sexe ratio proche de 1 et de 0,87.

Tableau VI: Comparaison du pourcentage du CCR chez les deux sexes et du sexe ratio.

Études	Pays	%Hommes	%Femmes	Sexe Ratio
Étude ALLEN et al(29)	Australie	55,8	44,2	1,26
Étude Aguiar Junior et al(30)	Brazil	51,3	48,7	1,05
Chatila et al.(31)	Liban	55,8	44,2	1,26
Étude MALLEM D.(32)	Algérie	51,4	48,6	1,06
Étude KASSAB et al(33)	Tunisie	41%	59%	0,69
Étude SEDRATI Y.(34)	Fès	56,2	43,8	1,28
Notre étude KRAS,NRAS,BRAF	Marrakech	50	50	1
Notre étude du statut MMR	Marrakech	47	53	0.87

4. Caractéristiques histopathologiques des CCR :

4.1. Type histologique :

La majorité de tous les CCR sont des adénocarcinomes (90 %).

Dans notre série l'adénocarcinome représentait également la forme histologique la plus fréquente avec plus de 82% des cas.

Tableau VII: Fréquence du CCR selon le type histologique.

Études	Pays	Aspects microscopiques
Étude Mogoantă et al(35)	Roumanie	Adénocarcinome lieberkühnien (77.29%)
		ADK mucineux (19.34%)
		Carcinome à cellules indépendantes en bagues à chaton (3.46%)
Étude BARRY B.(36)	Mali	Adénocarcinome lieberkühnien (93,6%)
		Adénocarcinome mucineux (5,6%)
		Adénocarcinome myxoïde (0,4%)
		Épithélioma spinocellulaire (0,4%)
Étude Nehmeh <i>et al.</i> (37)	Liban	Adénocarcinome lieberkühnien(88,2%)
		Adénocarcinome mucineux(9,1%)
Étude Imad et al(38)	Casablanca	ADK Lieberkühnien (82 %)
		ADK Mucineux (15%)
		Autres (3%)
Notre étude KRAS,NRAS,BRAF	Marrakech	Adénocarcinome lieberkühnien (82,48%)
		Adénocarcinome à composante mucineuse (12.39%)
		Carcinome à cellules indépendantes en bagues à chaton (2,14%)
		Non précisé (2,99%)

4.2. Différenciation tumorale :

L'adénocarcinome moyennement différencié est majoritairement le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage de 62,82%, ce qui est également le cas en Australie, Roumanie et Tunisie. Contrairement au Togo et Meknès où l'adénocarcinome bien différencié est le plus fréquent.

Tableau VIII: Comparaison de la différenciation tumorale selon certaines séries .

Études	Pays	Bien différencié	Moyennement différencié	Peu différencié
Étude ALLEN et al(29)	Australie	5.8%	71.4%	21.8%
Étude de Mogoantă et al(35)	Roumanie	35.52%	51.83%	12.65%
Étude de Darre(39)	Togo	80,7%	15,8%	3,5%
Jarrar et al (40)	Tunisie	23%	59%	6%
Belhamidi et al(41)	Meknès	58,7%	28%	28%
Étude Ben Youness(42)	Marrakech	7%	83%	10%
Notre étude KRAS,NRAS,BRAF	Marrakech	10,68%	62,82%	9,83%

5. Localisations métastatiques :

Le foie est le premier site métastatique. Après la survenue d'un cancer colorectal, 40 à 50% des malades développent des métastases hépatiques.

Les autres localisations de métastases de cancer colorectal sont plus rares ; elles concernent le poumon, le péritoine et les ganglions abdominaux pelviens et sont souvent associées à la présence de métastases hépatiques (43).

Dans notre étude, le foie représente le premier site métastatique ce qui concorde avec l'ensemble des études comme montre le Tableau IX.

Tableau IX :Les localisations secondaires dans différentes études.

	Foie	Poumon	Péritoine	Ganglions
KHANFIR.A et al(44)	69,6%	23%	16,3%	13%
HAMDOUCHE.S et al(26)	58,69%	-	21,73%	-
SKALI.H(45)	77,27%	7,58%	13,64%	1,51%
Notre série KRAS,NRAS,BRAF	47%	12%	16%	9%

6. Recherche d'instabilité microsatellitaire :

MSI identifie un sous-ensemble de patients distincts avec un meilleur pronostic ajusté en fonction du stade, chez qui le traitement par chimiothérapie standard à base de 5-FU est contre-indiqué, et chez qui l'oxaliplatine et l'immunothérapie pourraient être particulièrement bénéfiques (46-48).

Il est recommandé que tous les patients atteints d'un cancer colorectal soient testés pour l'instabilité microsatellitaire (MSI), un phénotype hypermutable causé par des défauts de réparation des mésappariements de l'ADN, qui affecte, selon plusieurs études (49), 12 à 15 % des patients atteints d'un CCR.

Dans notre étude du statut MMR, 127 cas sont MSS, et 18 MSI dont 12 avec perte d'expression de MLH1/PMS2, 3 MSH2/MSH6 et 1 cas pour chaque perte seule du MLH1,MSH2,PMS2.

Tableau X: Comparaison du pourcentage du statut MSS et MSI.

Études	Pays	Nombre de cas de CCR	MSS	MSI
SHUBIN V. et al (50)	Russie	514	84,3%	15,7%
BAI W. et al (51)	Chine	271	85,6%	14,39%
ATEF N. et al (52)	Égypte	100	64%	36%
BEN YOUNESS (42)	Marrakech	18	88,88%	11,11%
ALAOUI BOUFARES (53)	Marrakech	55	74%	24%
Notre étude du statut MMR	Marrakech	150	85%	12%

7. Recherche de mutations KRAS, NRAS, BRAF :

Les gènes KRAS et NRAS sont des oncogènes bien connus dans les CCR, et leur mutation prédit une mauvaise réponse au traitement ciblé anti-EGFR (54).

Dans la base de données du Foundation Medicine comprenant 13 336 échantillons colorectaux, rapporte une fréquence de mutation KRAS de \approx 50% (55). Les mutations NRAS sont trouvées dans 5 % à 10 % des CCR.

Selon la base de données COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer), les mutations du codon 12 (G12A, G12V, G12S, G12R, G12C, G12D) sont les plus importantes (> 90%), suivies de celles affectant le codon 13 (G13D, G13C), le codon 61 (Q61L, Q61R, Q61H), le codon 146 (A146T, A146V, A146P) et codon 117 (K117N) (56).

Dans notre étude, les mutations KRAS, NRAS représentaient 45% et 5% respectivement, ce qui concorde avec l'ensemble de la littérature. Le codon 12 est également le plus touché avec un pourcentage de 29,5% dans le gène KRAS (Tableau XI).

Pour la mutation BRAF elle est identifiée chez environ 8 % à 12 % des patients atteints de CCR selon plusieurs séries internationales (57), alors que notre étude a objectivé une mutation BRAF V600E dans 2% des cas (Tableau XII).

Tableau XI: Détails de l'étude des mutations KRAS et NRAS.

Études	Pays	CCR	Méthode	Mutation KRAS (%)		Mutation NRAS(%)	
				Globale	Codons	Globale	Codons
BAI et al(51)	Chine	200	PCR	52(26%)	-	3(1,5%)	-
KAWAZOE et al(58)	Japon	264	Luminex	100(37,9%)	G12,G13 :90(34,1%) Q61,146 : 3,8%	11(4,2%)	-
OUNISSI et al (59)	Tunisie	96	ARMS-PCR	47(48,96%)	-	8(8,3%)	G12,G13 :5(5,21%) A59,Q61 :3 3,12%
MAZOUZI. K(60)	Algérie	490	PCR	244(49,8%)	G12 :181(37%) G13 :55(11%) K117,A146 :8(1,6%)	6(1,22%)	-
EL AGY et al(61)	Fès	210	Pyrosequencing PCR	77(36,7%)	G12 :52(24,8%) G13 :16(7,6%) A146 :5(2,4%) K117 :3(1,4%) Q61 :1(0,5%)	6(2,9%)	Q61 :4(1,90%) G12: 2(1%)
Notre étude KRAS,NRAS, BRAF	Marrakech	234	Micro array PCR	105(45%)	G12 :69(29,5%) G13 :12(5%) Q61 :12(5%) A146 :9(4%) A59 :2(1%) K117 :1(0,4%)	11(5%)	Q61 :9(4%) G12 :2(1%)

Tableau XII: Pourcentage de la mutation BRAF selon différentes séries.

Études	Pays	Mutation BRAF (%)
RASOOL et al.(62)	Arabie Saoudite (n=100)	14%
HERREROS-VILLANUEVA et al. (63)	Espagne (n=186)	3,2%
BASKIN et al.(64)	Turquie (n=220)	6,7%
HOUSSAINI et al(65)	Casablanca (n=51)	3,9%
Notre étude KRAS, NRAS, BRAF	Marrakech (n=234)	2%



RECOMMANDATIONS



- ❖ Intérêt de respecter la phase pré-analytique pour la réussite des tests immunohistochimiques et moléculaires.
- ❖ Préférer l'utilisation de biopsie et mettre deux cassettes pour une meilleure gestion du tissu tumoral.
- ❖ Assurer une traçabilité depuis le bloc opératoire jusqu'au laboratoire d'anatomie pathologique via des logiciels d'intelligence artificielle.
- ❖ Former le personnel du bloc opératoire et salle d'endoscopie sur l'intérêt du respect de la phase pré-analytique et proposer une fiche de demande d'examen anatomopathologique comportant les informations nécessaires à la réalisation des tests immunohistochimiques et moléculaires.
- ❖ Avoir, dans l'avenir, des dossiers totalement numérisés avec consentement du patient et avoir les différents échantillons du patient notamment sang, urine et tumeur pour pouvoir créer une bio banque nationale qui aura des répercussions sur la recherche en domaine d'oncologie.



CONCLUSION



Le CCR représente au Maroc et à travers le monde un problème de santé publique . Il occupe la première place parmi les cancers digestifs dans notre pays.

Le protocole de prise en charge du CCR est basé sur la classification OMS 2019 et TNM 2017 qui font l'objet d'un consensus international. L'anatomopathologiste joue donc un rôle déterminant pour confirmer le diagnostic et déterminer les facteurs pronostiques et thérapeutiques. Pour cela , une analyse minutieuse et exhaustive de la pièce opératoire ou biopsie est nécessaire, d'où l'intérêt de l'élaboration d'un compte rendu anatomopathologique standardisé.

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la carcinogenèse du CCR . Il est clair que l'identification du statut MSI est devenue indispensable, car elle peut servir d'outil de dépistage efficace pour la détection du syndrome de Lynch, de marqueur pronostic, et de marqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie et à l'immunothérapie.

Et donc, la détermination du statut moléculaire de la tumeur devient une étape importante dans la prise en charge personnalisée des malades . L'utilisation de l'étude immunohistochimique pour établir le statut MMR a permis de guider l'attitude thérapeutique des CCR en approchant ainsi le statut microsatellitaire stable et instable.

Cette étude nous a permis d'une part d'établir le pourcentage des cas de CCR métastatiques mutés KRAS, NRAS et BRAF et de le comparer à la littérature. Et d'autre part de déterminer le pourcentage des cas de CCR présentant un statut MMR fonctionnel ou défaillant au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons pu étudier ces données et analyser quelles sont les pratiques courantes ainsi que d'améliorer leurs conditions de réalisation et leur impact pronostique pour une prise en charge personnalisée des patients atteints de CCR.



RÉSUMÉS



Résumé

Introduction: L'adénocarcinome colorectal (CCR) est une tumeur épithéliale maligne développée au dépend du gros intestin et présentant une différenciation glandulaire ou mucineuse. Le diagnostic positif des CCR est basé sur l'étude anatomopathologique de la biopsie colorectale ou de la pièce opératoire. Le traitement est actuellement personnalisé et qui repose essentiellement sur la résection chirurgicale carcinologique, associée ou non à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie et de plus en plus sur la thérapie ciblée.

Objectif de l'étude: Le but est d'une part, de définir le profil immunohistochimique pour identifier le profil MMR fonctionnel (MSS) ou défaillant (MSI) approchant ainsi l'instabilité micro-satellitaire des cancers colorectaux, et d'autre part établir le profil moléculaire des CCR via la recherche de mutations KRAS, NRAS et BRAF afin de prédire la réponse aux anti-EGFR et redresser le traitement dans les stades avancés de la maladie et comparer les résultats obtenus à la littérature afin d'approcher le traitement personnalisé des patients

Matériels et Méthodes: C'est une étude rétrospective réalisée au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech couvrant une période allant du 1^{er} Janvier 2016 au 31 Août 2022. Pour rechercher les mutations des gènes KRAS, NRAS et BRAF, 234 prélèvements ont été testés par les techniques de biologie moléculaire : microarray ou PCR en temps réel. Le statut MMR a été déterminé par immunohistochimie pour 150 cas de CCR.

Résultats: Dans l'étude immunohistochimique à la recherche du statut MMR, la moyenne d'âge était de 54 ans. Le sexe féminin était légèrement prédominant avec un sexe ratio de 0,87. Le statut dMMR a été retrouvé dans 12% des cas contre 85% de pMMR.

Pour la recherche de mutations KRAS /NRAS/BRAF, l'âge moyen de nos patients était de 56ans avec un sexe ratio était proche de 1. Les prélèvements reçus étaient des biopsies ou des pièces opératoires fixées et incluses en paraffine et représentaient 46% et 49% respectivement. La demande du test provenait de laboratoires d'anatomie pathologique privés dans 62% des cas contre 38% de cas des différents services du CHU Mohammed VI. Concernant l'examen

macroscopique, le site de la tumeur principale est colique dans 62% des cas et rectal dans 37% des cas.. Pour l'étude microscopique, l'ADK lieberkühnien était le type histologique le plus fréquent représentant 82,48%, et le CCR était moyennement différenciés dans 62,82%. Le foie est le site métastatique le plus fréquent, retrouvé dans 23% des cas. La mutation du gène KRAS a été retrouvée chez 45% des cas, contre 5% pour le gène NRAS et 2% pour le gène BRAF.

Conclusion: L'étude du statut MMR et la recherche des mutations KRAS, NRAS et BRAF est une étape indispensable pour une prise en charge personnalisée, « Traitement à la carte », du patient atteint de CCR tout en aidant à éviter une toxicité inutile et une augmentation des coûts pour les patients.

Abstract

Introduction: Colorectal adenocarcinoma is a malignant epithelial tumor arising from the large intestine with glandular or mucinous differentiation. The positive diagnosis of CRC is based on the anatomopathological study of the colorectal biopsy or the surgical specimen. The treatment is currently personalized and which is essentially based on carcinological surgical resection, associated or not with radiotherapy and/or chemotherapy and more and more on targeted therapy.

Aims: we attempted to define the immunohistochemical profile to further identify the proficient (pMMR) or deficient (dMMR) MMR status approaching the micro-satellite instability of colorectal cancers. And on the other hand, to establish the molecular profile of CRCs through the search of KRAS, NRAS and BRAF mutations in order to predict the response to anti-EGFR and to redress the treatment in the advanced stages of the disease and to compare the obtained results to the literature in order to approach the individualized treatment of patients.

Materials and Methods: This is a retrospective analysis conducted in the Department of anatomical pathology of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech from January 1, 2016 to August 31, 2022. To search for KRAS, NRAS and BRAF gene mutations, 234 samples were tested by molecular biology techniques: microarray or real-time PCR. Immunohistochemistry study for MMR proteins was done on 150 cases of CRC.

Results: In the immunohistochemical study for MMR status, the average age was 54 years. The female sex was slightly predominant with a sex ratio of 0.87. 12% were dMMR compared to 85% of pMMR.

For KRAS/NRAS/BRAF mutation testing, the mean age of our patients was 56 years with a sex ratio close to 1. The specimens received were biopsies or fixed surgical parts included in paraffin and represented 46% and 49% respectively. The source of the test's request was private pathology laboratories in 62% of the cases compared to 38% of cases from the different departments of the Mohammed VI UHC. Concerning the macroscopic examination, 62% were

located in the colon and 37% in the rectum. For the microscopic study, adenocarcinoma was the most frequent histological type representing 82.48%, and CRC was moderately differentiated in 62.82%. The liver was the most frequent metastatic site, found in 23% of cases. KRAS gene mutation was found in 45% of cases, against 5% for NRAS gene and 2% for BRAF gene.

Conclusion: The analysis of MMR status and the search for KRAS, NRAS and BRAF mutations is an essential step in the personalized management of patients with CRC and helps to avoid unnecessary toxicity and increased costs for patients.

ملخص

مقدمة: سرطان القولون والمستقيم هو ورم طلائي خبيث ينشأ من الأمعاء الغليظة مع تمايز غدي أو مخاطي. يعتمد التشخيص الإيجابي لـ هذا الورم على الدراسة التشريحية المرضية لخزعة القولون والمستقيم أو العينة الجراحية. العلاج حاليًا شخصي ويستند أساسًا على الاستئصال الجراحي للسرطان المرتبط أو غير المرتبط بالعلاج الإشعاعي و / أو العلاج الكيميائي وأكثر وأكثر على العلاج الموجه.

الأهداف: لقد حاولنا تحديد ملف التعريف الكيميائي المناعي لتحديد حالة MMR الوظيفي (pMMR) أو غير الوظيفي (dMMR) ومن ناحية أخرى، لإنشاء ملف التعريف الجزيئي لمراكز الجينات الوراثية من خلال البحث عن طفرات KRAS و NRAS و BRAF من أجل التنبؤ بالاستجابة لمضادات EGFR ولتصحيح العلاج في المراحل المتقدمة من المرض ومقارنة النتائج التي تم الحصول عليها للنتائج إلى الأدبيات من أجل الاقتراب من العلاج الفردي للمرضى.

المواد والطرق: هذا تحليل بأثر رجعي تم إجراؤه في قسم التشريح المرضي بمستشفى جامعة محمد السادس في مراكش من 1 يناير 2016 إلى 31 أغسطس 2022. للبحث عن طفرات جينية NRAS, KRAS و BRAF، تم اختبار 234 عينة بناءً على منصة رقاقة منخفضة الكثافة أو على نظام اختبار جزيئي يستند إلى PCR في الوقت الفعلي. تم إجراء دراسة الكيمياء المناعية لبروتينات MMR على 150 حالة من سرطان القولون والمستقيم.

النتائج: بالنسبة للدراسة الكيميائية المناعية لحالة MMR، كان متوسط العمر 54 سنة. كان الجنس الأنثوي

سائدًا بشكل طفيف حيث بلغت نسبة الجنس 0.87. 12% كانت dMMR مقارنة بـ 85% من pMMR. بالنسبة لاختبار طفرة KRAS / NRAS / BRAF، كان متوسط عمر مرضانا 56 عامًا مع نسبة جنس قريبة من 1. كانت العينات التي تم تلقيها عبارة عن خزعات أو أجزاء جراحية ثابتة متضمنة في البارافين ومثلت 46% و 49% على التوالي. وكان مصدر طلب الفحص هو المعامل الباثولوجية الخاصة في 62% من الحالات مقارنة بـ 38% من مختلف أقسام مستشفى محمد السادس الصحية الشاملة. أما بالنسبة للفحص العياني فقد وجد أن 62% في القولون و 37% في المستقيم. بالنسبة للدراسة المجهرية، كان الورم الغدي هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا بنسبة 82.48%، وتم تمييز هذا الورم بشكل معتدل في 62.82%. كان الكبد هو الموقع الأكثر انتشارًا، حيث وجد في 23% من الحالات. تم العثور على طفرة جينية KRAS في 45% من الحالات، مقابل 5% لجين NRAS و 2% لجين BRAF.

الخلاصة: يعد تحليل حالة MMR والبحث عن طفرات NRAS, KRAS و BRAF خطوة أساسية في الإدارة الشخصية للمرضى الذين يعانون من سرطان القولون والمستقيم ويساعد على تجنب السمية غير الضرورية وزيادة التكاليف للمرضى.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE MOHAMMED VI-MARRAKECH

Service : Anatomie pathologique

Fiche d'exploitation N° :

IDENTITE

Numéro Biomol:

IP:

Âge:

Sexe: M F

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

→ **Matériel d'étude :**

Biopsie

Pièce opératoire

Hémicolectomie Dte

Colectomie totale

Hémicolectomie G

Recto-sigmoïdite

Autres :

→ **Site anatomique : (si pièce opératoire)**

Colon droit

Colon transverse

Colon sigmoïde

Rectum

→ **Taille :**

→ **Aspect macroscopique : (si pièce opératoire)**

Bourgeonnant

Ulcéro-bourgeonnant

Sténosant

Perforant

→ **Étude histologique :**

• Type histologique :

ADK lieberkühnien

ADK mucineux

Autres :

- Grade: G1(BD) G2(MD) G3(PD)
- Infiltration:
CIS Sous-muqueuse Musculaire Séreuse
- Emboles veineux: Oui Non
- Emboles lymphatiques: Oui Non
- Engainements périnerveux: Oui Non
- Limites d'exérèse latérale : Saine Tumorale
- Limite circonférentielle : (si rectum)
Saine Si saine : Distance = Tumorale
- Métastases ganglionnaires : Oui Non
- Métastases à distance :
- Classification pTNM :
- Stade TNM :

ETUDE MOLECULAIRE

→ **Technique utilisée :**

GENOMICA IDYLLA

→ **Matériel :**

Interne Externe Origine :

Biopsie Pièce

Colon Métastase

→ **Mutation KRAS :**

Oui Non

Exon : 2 3 4

Codon : 12 13 61 117 146

Mutation :

→ **Mutation NRAS :**

Oui Non

Exon : 2 3 4

Codon : 12 13 61 117

Mutation :

- **Mutation BRAF V600E** : Oui Non
- **Non conforme** : Oui Raison : -Fixation : Oui Non
- Exigüité du matériel : Oui Non

Non

INSTABILITE MICRO SATELLITAIRE

- **Matériel** : Biopsie Pièce

PMS2 MLH1

MSH2 MSH 6

} MSS MSI

- **Non conforme** : Oui Raison : -Fixation : Oui Non

-Exigüité du matériel : Oui Non

Non

Annexe 2 :

IMMUNOHISTOCHEMIE

Renseignements cliniques : 43ans, Tumeur du moyen et du haut rectum ayant reçu une radiochimiothérapie. Résection rectale antérieure, Réf : 21H00646.

Compte Rendu :

Microscopie :

L'étude immunohistochimique par immunoperoxidase (Technique automatisée: station OMNIS, Agilent) montre :

- Une expression nucléaire modérée des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MLH1 (Clone: GM011.Dako).
- Une expression nucléaire modérée des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-PMS2 (Clone: A16-4. Dako).
- Une expression nucléaire intense des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MSH2 (Clone: N29-D. Dako).
- Une expression nucléaire intense des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MSH6 (Clone: GM024).

Conclusion :

- Profil phénotypique d'un adénocarcinome colique en faveur d'un statut MMR proficient (MSS).

Annexe 3 :

IMMUNOHISTOCHEMIE

Renseignements cliniques : 67ans, localisation péritonéale d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant. Réf : 22H04053

Compte Rendu :

L'étude immunohistochimique par immunoperoxydase (Technique automatisée: station OMNIS, Agilent) montre :


- Une expression nucléaire modérée des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MSH2 (Clone: N29-D).
- Une expression nucléaire modérée des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MSH6 (Clone: GM024)
- Une absence d'expression nucléaire des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-MLH1 (Clone: GM011.Dako)
- Une absence d'expression nucléaire des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-PMS2 (Clone: A16-4. Dako)

Conclusion :


- Extinction d'expression de la protéine MLH1 et PMS2 et expression de la protéine MSH2 et MSH6 en faveur d'un statut MMR déficient (MSI)
- Un complément pour rechercher de mutation BRAF et/ou hyperméthylation de MLH1 est souhaitable pour préciser l'origine sporadique ou germinale.

Annexe 4 :

Dossier 21G00003 concernant le patient / [REDACTED]



Ministère de la Santé
 CHU Mohammed VI Hôpital ARRAZI
 Service d'Anatomie Pathologique
 MARRAKECH

FEUILLE DE PAILLASSE		
Madame [REDACTED] né(e) le 0 [REDACTED] [REDACTED] sexe : F		N° 21G00003
LABO.EXTERNES	Prélevé le 07/01/2021	Reçu le : 07/01/2021 RDVPatient : LE 22/1/2021 LABORATOIRE AMANA A20-07L06 Sénior : RH

EXAMEN(S)			
Examen	Rens. Tech.	Emballage	Nombre de cassettes
KRAS		01 BLOC	

EXAMEN(S)			
Examen	Rens. Tech.	Emballage	Nombre de cassettes
NRAS		0 INDEFINI	

EXAMEN(S)			
Examen	Rens. Tech.	Emballage	Nombre de cassettes
BRAF	1BLOC	0 INDEFINI	

ANTERIORITE(S)	
21H00101 NRAS RH	
21H00101 KRAS RH	

Annexe 5 :

Ministère de la Santé
 Mohammed VI - Hôpital Arrazi
 Service d'Anatomie-Pathologique
 MARRAKECH

saisi par HA
 N° Anapath: 21G00005
 N° Quitance
 N° Hospit.:

Patient: [REDACTED] Sexe M Age 58

Demandé par: Service Externe

Type de pvt Biopsie simple Reçu le: 18/01/2021 Répondu le: 20/01/2021

Rensei. Clini.: 21I00033
 BLOC 20H04070 LABORATOIRE EDDAFALI

Recherche de mutations somatiques de RAS, BRAF

RAPPORT DES RÉSULTATS DU TEST

idylla
powered by BEACON

ID échant.	21g00005s	Version TTP	33
Type échant.	Tissu FFIP	Date expiration	19 Aug 2021
ID Cartouche	48691275		
Type de test	KRAS.IVD/30		
ID lot	00004868		

Nom de série de l'instrument	SER1098
Version logiciel Instrument	26.0
Matériel série Epigate	C00000789
Version du logiciel	4.3.0.380
Demande de test terminée	19 Jan 2021 (12:22)
Début du Test	19 Jan 2021 (12:25)
Test terminé	19 Jan 2021 (14:34)
Fait du test	Résultat publié : Automatique, 19 Jan 2021 (14:34)
Opérateur	DR A HAKMAOUI

Résultat du Test (1) Dispositif de Diagnostic Médical In Vitro. Utilisation réservée aux procédures de diagnostic.

Idylla™ KRAS Mutation Test

GENOTYPE KRAS	PAS DE MUTATION DS CODONS 12.13.59.61.117.146 DU GENE KRAS
---------------	---

Commentaires/Annotations

Idylla System, 19 Jan 2021 (12:22)
 Le démarrage du test a échoué

Il est recommandé de consulter le manuel des procédures et les guides et l'interprétation des résultats
 fournis en complément de ce rapport.


BIOCARTIS

DR A. HAKMAOUI PR. H. RAIS

Annexe 6 :

Patient: N° Anapath: 21G00005 page:

C.R. Suite



powered by BIOCARDIS

RAPPORT DES RÉSULTATS DU TEST

ID échant.	21g00005d	Version TTP	1.0
Type échant.	Tissu FFIP	Date expiration	17 May 2021
ID Cartouche	47210067		
Type de test	NRAS-BRAF IVD/1.0		
ID lot	00004721		

Num. de série de l'instrument	SER1098
Version logiciel Instrument	26.0
Numéro série Console	C00000789
Version du logiciel	4.3.0.380
Demande de test terminée	20 Jan 2021 (13:54)
Début du test	20 Jan 2021 (13:54)
Test terminé	20 Jan 2021 (15:44)
Fin du test	Résultat publié : Automatique, 20 Jan 2021 (15:44)
Opérateur	DR A HAKMAOUI

Résultat du Test (I) Dispositif de Diagnostic Médical In Vitro. Utilisation réservée aux procédures de diagnostic.

Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test

GENOTYPE NRAS	MUTATION DÉTECTÉE DANS LE CODON 12 DU GÈNE NRAS
Mutation	G12D
Protéine	p.Gly12Asp
Changement de nucléotide	c.35G>A
GENOTYPE BRAF	AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE DANS LE CODON 600 DU GÈNE BRAF
CQ DU CONTRÔLE NRAS	34.2

Idylla™ est un dispositif de diagnostic médical in vitro. L'utilisation des procédures de diagnostic et l'interprétation des résultats
 doivent être effectués par un professionnel de santé qualifié.

BIOCARDIS

PR. H. RAIS



BIBLIOGRAPHIE



1. **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*. 2020;76(2):182-8.
2. **Keum N, Giovannucci E.**
Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. déc 2019;16(12):713-32.
3. **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.
4. **Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB.**
Colorectal cancer. *The Lancet*. oct 2019;394(10207):1467-80.
5. **Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.**
Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. avr 2017;66(4):683-91.
6. **Cancer du colon rectum . 2022 .**
Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum>
7. **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=eDjaj
8. **Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ.**
Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2017;18(1):197.
9. **Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al.**
Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in Medicine*. sept 2015;17(9):702-12.

10. **Colon polyps – Symptoms and causes. Mayo Clinic. 2021.**
Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-polyps/symptoms-causes/syc-20352875>
11. **Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD.**
Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer.
Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. avr 2022;32(2):195-213.
12. **Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL.**
Colorectal carcinoma: Pathologic aspects.
Journal of Gastrointestinal Oncology. sept 2012;3(3):153-73.
13. **American Cancer Society.**
Cancer Facts & Figures 2023. 2023;
14. **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.
Radiology and Oncology. 24 sept 2019;53(3):265-74.
15. **Formica V, Sera F, Cremolini C, Riondino S, Morelli C, Arkenau HT, et al.**
KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Journal of the National Cancer Institute. 11 avr 2022;114(4):517-27.
16. **De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al.**
Microsatellite instability in colorectal cancer.
Acta Bio-Medica. 17 déc 2018;89(9-S):97-101.
17. **Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S.**
The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review.
Cancer Treatment Reviews. déc 2016; 51:19-26.
18. **Diao Z, Han Y, Chen Y, Zhang R, Li J.**
The clinical utility of microsatellite instability in colorectal cancer.
Critical Reviews in Oncology/Hematology. janv 2021; 157:103171.
19. **BINE Sébastien, YAHIAOUI Nassima.**
Annexes□: Définition des conditions de réalisation des tests de détection des mutations activatrices de l'EGFR et des mutations BRAF, NRAS, et KRAS. 2021;

20. **INCa. 2021.**
« Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral ».
21. **Patients atteints d'un adénocarcinome colorectal / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision,**
collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.
22. **ref-oncomip-2017-biologie-moleculaire.pdf .**
Disponible sur: <https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/ref-oncomip-2017-biologie-moleculaire.pdf>
23. **Guerbaoui M.**
Le cancer au Maroc: épidémiologie descriptive.
Casablanca, Maroc: El Jadida:Najah; 2000. 250 p.
24. **Alonso-Abreu I, Alarcón-Fernández O, Gimeno-García AZ, Romero-García R, Carrillo-Palau M, Nicolás-Pérez D, et al.**
Early Colonoscopy Improves the Outcome of Patients With Symptomatic Colorectal Cancer.
Diseases of the Colon & Rectum. août 2017;60(8):837-44.
25. **Gado A, Ebeid B, Abdelmohsen A, Axon A.**
Colorectal cancer in Egypt is commoner in young people: Is this cause for alarm?
Alexandria Journal of Medicine. 1 sept 2014;50(3):197-201.
26. **HAMDOUCHE S, BENAHSENE K, KETIT S, BEDDAR L.**
LES CANCERS COLORECTAUX: Les cas colligés en cinq ans au chu de Constantine. 2016;
27. **Demb J, Earles A, Martínez ME, Bustamante R, Bryant AK, Murphy JD, et al.**
Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site.
BMJ Open Gastroenterology. 24 août 2019;6(1):e000313.
28. **HAKAM Jihane.**
Le cancer colorectal dans la région de Marrakech : bilan de 19 ans. 2017.
29. **Allen P, Gately L, Banks P, Lee AAYS, Hamilton G, Tan L, et al.**
Direct access colonoscopy: impact of intervention on time to colorectal cancer diagnosis and treatment in North West Tasmania.
Internal Medicine Journal. oct 2017;47(10):1129-35.

30. **Aguiar Junior S, Oliveira MM de, Silva DRM e, Mello CAL de, Calsavara VF, Curado MP.**
SURVIVAL OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN A CANCER CENTER.
Arquivos de Gastroenterologia. 1 juill 2020;57:172-7.
31. **Chatila R, Mansour J, Mugharbil A, Nsouli G, O'Son L, Sayad E, et al.**
Epidemiology and Survival of Colorectal Cancer in Lebanon: A Sub-National Retrospective Analysis.
Cancer Control. 1 janv 2021;28:10732748211041220.
32. **MALLEM DJAMEL.**
LES CANCERS COLORECTAUX DANS LES WILAYAS DE BATNA ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE.
UNIVERSITE DE BATNA EL HADJ LAKHDAR FACULTE DE MEDECINE; 2010.
33. **Kassab A, Landolsi S, Miled A, Ben Ahmed S, Olfa G.**
Existe-t-il une relation entre les habitudes alimentaires en Tunisie et le cancer colorectal ? Éléments de réponse à partir d'un échantillon de population.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. oct 2013;28(5-6):327-34.
34. **SEDRATI Y.**
CANCER COLORECTAL ETUDE DESCRIPTIVE (A propos de 162 cas).
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES; 2013.
35. **Mogoantă SS, Vasile I, Totolici B, Neamțu C, Streba L, Busuioc CJ, et al.**
Colorectal cancer – clinical and morphological aspects.
Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2014;55(1):103-10.
36. **Barry MB.**
CANCERS COLORECTAUX : ASPECTS CLININIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE « B » DU CHU DU POINT G. 2021;
37. **Nehmeh WA, Rassy M, Ghorra C, Abdayem P, Tohmé C.**
Sporadic colon cancer in Lebanon: A clinicopathological study.
The Gulf Journal of Oncology. mai 2018;1(27):60-3.

38. **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.
The Pan African Medical Journal. 2019.
39. **Darre T.**
Histo-épidémiologique profile of the colorectal cancers in Togo.
Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie (2014) 8:226-229. 15 oct 2014;8.
40. **Jarrar MS, Barka M, Ben Abdessalem MZ, Toumi R, Mrabet S, Abdessayed N, et al.**
East-central Tunisian patients with colorectal adenocarcinoma: a comparative study of the clinicopathological features between patients under 50 years of age and older patients.
La Tunisie médicale. 1 janv 2022;100(7):534-40.
41. **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.
The Pan African Medical Journal.2018.
42. **Ben Youness L.**
Les aspects anatomopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux et leurs facteurs histo-pronostiques.
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2016.
43. **Dromain C, Caramella C, Dartigues P, Goere D, Ducreux M, Deschamps F.**
Métastases hépatiques, pulmonaires et péritonéales des cancers colorectaux.
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. mai 2014;95(5):514-24.
44. **Khanfir A, Zidi Z, Beyrouiti MI, Boudawara T, Daoud J, Frikha M.**
Les cancers colorectaux métastatiques dans le sud tunisien: étude clinique et résultats thérapeutiques.
Journal africain du cancer. mai 2009;1(2):80-4.
45. **SKALI H.**
Cancer colorectal métastatique.
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2017.

46. **Yamashita R, Long J, Longacre T, Peng L, Berry G, Martin B, et al.**
Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer: a diagnostic study.
The Lancet Oncology. janv 2021;22(1):132-41.
47. **Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA.**
MSI testing and its role in the management of colorectal cancer.
Current treatment options in oncology. juill 2015;16(7):30.
48. **Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al.**
Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair–deficient or microsatellite instability–high colorectal cancer (CheckMate 142): an open–label, multicentre, phase 2 study.
Lancet Oncology. sept 2017;18(9):1182-91.
49. **Requena DO, Garcia–Buitrago M.**
Molecular Insights Into Colorectal Carcinoma.
Archives of Medical Research. nov 2020;51(8):839-44.
50. **Shubin V, Shelygin Y, Achkasov S, Sushkov O, Nazarov I, Ponomarenko A, et al.**
Microsatellite Instability in Russian Patients with Colorectal Cancer.
International Journal of Molecular Sciences. janv 2022;23(13):7062.
51. **Bai W, Ma J, Liu Y, Liang J, Wu Y, Yang X, et al.**
Screening of MSI detection loci and their heterogeneity in East Asian colorectal cancer patients.
Cancer Medicine. 3 avr 2019;8(5):2157-66.
52. **Atef N, Alieldin N, Sherif G, Loay I, Mahmoud AM, Mohamed G.**
Microsatellite Instability and Life Style Factors in Sporadic Colorectal Cancer.
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. mai 2020;21(5):1471-80.
53. **ALAOUI BOUFARES Y.**
Profil immunohistochimique et moléculaire des cancers colorectaux : Expérience du service d’anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2019.
54. **Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al.**
Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer.
The New England Journal of Medicine. 12 sept 2013;369(11):1023-34.

55. **Serebriiskii IG, Connelly C, Frampton G, Newberg J, Cooke M, Miller V, et al.**
Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients.
Nature Communications. 19 août 2019;10:3722.
56. **Cosmic.**
COSMIC – Catalogue of Somatic Mutations in Cancer.
57. **Cantwell–Dorris ER, O’Leary JJ, Sheils OM.**
BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy.
Molecular Cancer Therapeutics. mars 2011;10(3):385-94.
58. **Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, et al.**
A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer.
BMC Cancer. 11 avr 2015;15:258.
59. **OUNISSI D, WESLATI M, BOUGHRIBA R, HAZGUI M, BOURAOUI S.**
Clinicopathological characteristics and mutational profile of KRAS and NRAS in Tunisian patients with sporadic colorectal cancer.
Turkish Journal of Medical Sciences. 26 févr 2021;51(1):148-58.
60. **Mazouzi Khaoula.**
Genomic study of KRAS/NRAS mutations of metastatic colorectal cancer in eastern Algeria [Abstract]In: Proceedings of the AACR International Conference: New Frontiers in Cancer Research: New Frontiers in Cancer Research; 2017 Jan 18–22; Cape Town, South Africa. Philadelphia (PA):
61. **El Agy F, El Bardai S, El Otmani I, Benbrahim Z, Karim IMH, Mazaz K, et al.**
Mutation status and prognostic value of KRAS and NRAS mutations in Moroccan colon cancer patients: A first report.
PLoS One. 2021;16(3):e0248522.
62. **Rasool M, Natesan Pushparaj P, Buhmeida A, Karim S.**
Mutational spectrum of BRAF gene in colorectal cancer patients in Saudi Arabia.
Saudi Journal of Biological Sciences. oct 2021;28(10):5906-12.

63. **Herreros–Villanueva M, Rodrigo M, Claver M, Muñiz P, Lastra E, García–Girón C, et al.** KRAS, BRAF, EGFR and HER2 gene status in a Spanish population of colorectal cancer. *Molecular Biology Reports*. févr 2011;38(2):1315-20.
64. **Baskin Y, Calibasi G, Amirfallah A, Dagdeviren YK, Canda AE, Sarioglu S, et al.** KRAS and BRAF mutation frequencies in a series of Turkish colorectal cancer patients. *Translational Cancer Research*. 2014;3(2).
65. **Houssaini MS, Damou M, Guessous F, Ismaili N.** P-358 Mutational status in Ras/Raf/MAPK signaling pathway in Moroccan colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*. 1 juill 2020;31:S206.

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.
وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِّيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 110

سنة 2023

النوع الكيميائي المناعي والجزئي لسرطانات القولون والمستقيم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 10 / 02 / 2023

من طرف

الآنسة غيثة برودي أمين

المزودة في 03 أبريل 1998 في مراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان القولون والمستقيم- الكيمياء المناعية- عدم استقرار السوائل- البيولوجية الجزيئية-
الطفرات الوراثية.

اللجنة

الرئيس	م. خوشاني	السيدة
المشرف	أستاذة في طب العلاج بالأشعة ح. الرايس	السيدة
الحكام	أستاذة في علم التشريح المرضي خ. رباني	السيد
	أستاذ في الجراحة العامة ف. الهزميري	السيدة
	أستاذة في علم الأنسجة الخلوي وعلم الأجنة	