



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine 3  
Faculté de Médecine Pr. B. BENSMAIL



# THÈSE

Pour l'obtention du grade de Doctorat en Sciences Médicales

## Facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique des cancers colorectaux

Présentée par :

**Docteur ATHAMNIA Houda**

Maître assistante en Oncologie Médicale

### *Jury :*

Président :	Pr. BOUZID	Kamel	EHS CPMC Alger
Rapporteur :	Pr. BENSALÉM	Assia	EHDH Constantine
Membres:	Pr. BEDDAR	Leila	CHU Constantine
	Pr. OUKKAL	Mohammed	CHU Beni Messous Alger
	Pr. ARBAOUI	Nadia	CHU Annaba
	Pr. DJEDI	Hanene	CHU Annaba

– Année : 2018 –

# Sommaire

Avant-propos.....	01
Abréviations.....	02
 <b>❖ PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>PREMIERE PARTIE : Généralités cancer colorectal</b>	
<b>I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....</b>	<b>05</b>
<b>II. RAPPEL ANATOMIQUE.....</b>	<b>12</b>
<b>III. HISTOLOGIE ET CARCINOGENESE.....</b>	<b>14</b>
1. Histologie de la paroi colique et rectale	
2. Deux principales voies de cancérogenèse	
<b>IV. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET BIOMOLECULAIRES.....</b>	<b>19</b>
1. Données anatomopathologiques.....	19
2. Les biomarqueurs du cancer colorectal (CCR) .....	20
2.1. La biologie moléculaire tissulaire .....	20
2.1.1. Sélection des tissus pour le test des biomarqueurs	
2.1.2. Définition et validation des biomarqueurs	
2.1.3. Les différents biomarqueurs tumoraux des CCR	
a) RAS	
b) BRAF	
c) L'instabilité microsatellitaire (MSI)	
d) Les nouveaux biomarqueurs	
2.2. La biologie moléculaire plasmatique (la biopsie liquide).....	24
a) Les applications de la biopsie liquide	
b) Les limites de la biopsie liquide	
3. La nouvelle classification moléculaire .....	28
<b>V. COLON DROIT ET COLON GAUCHE .....</b>	<b>31</b>
1. Embryologie du colon	
2. Différences épidémiologiques	
3. Différences fonctionnelles et métaboliques	
4. Différences moléculaires	
<b>VI. STAGING ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>33</b>
1. Staging.....	33
2. Stratégie thérapeutique .....	34
2.1. Le schéma thérapeutique en fonction du stade TNM.....	34
a) Les indications pour le cancer du colon	
b) Les indications pour le cancer du rectum	

<b>2.2.</b>	<b>Stratégie thérapeutique en phase métastatique.....</b>	<b>39</b>
1-	Choix de la thérapie systémique en 1ère ligne métastatique	
2-	Choix de la biothérapie (thérapie ciblée) en 1ère ligne métastatique	
3-	Maintenance	
4-	Thérapie après progression	
5-	La pause thérapeutique	
6-	L'immunothérapie	
7-	Les soins de support	

## **DEUXIEME PARTIE : facteurs pronostiques et prédictifs de réponse thérapeutique**

<b>I.</b>	<b>FACTEURS PRONOSTIQUES DU CCR.....</b>	<b>49</b>
1.	Facteurs pronostiques cliniques et biologiques.....	49
a.	L'âge	
b.	Le sexe	
c.	Le caractère initialement obstructif ou perforé de la tumeur	
d.	L'obésité et la maigreur	
e.	Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)	
f.	L'antigène CA19.9	
g.	L'immunité anti-tumorale	
2.	Facteurs pronostiques anatomopathologiques .....	52
a.	L'envahissement pariétal	
b.	L'envahissement ganglionnaire	
c.	Le nombre des ganglions examinés	
d.	Les différents types histologiques	
e.	Le grade histologique	
f.	Les marges de résection	
g.	Les emboles tumoraux lymphatiques et/ou vasculaires et les engainements péri nerveux	
h.	La résection des métastases hépatiques	
3.	Classification TNM.....	57
<b>II.</b>	<b>FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DU CCR .....</b>	<b>58</b>
1-	L'instabilité microsatellitaire (MSI)	
2-	Le statut RAS	
3-	Le statut BRAF	
4-	La nouvelle classification moléculaire (CMS)	
5-	La localisation tumorale (colon droit et colon gauche)	
6-	La quantification de l'ADN tumoral circulant (l'ADN tc)	
7-	L'oncotype DX	
8-	Le TP53	
9-	Les nouveaux biomarqueurs	

## ❖ PARTIE PRATIQUE

<b>PREMIERE PARTIE : étude de la série.....</b>	<b>71</b>
<b>I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>71</b>
1. Objectif principal	
2. Objectifs secondaires	
<b>II. MATERIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>72</b>
<b>A. Patients .....</b>	<b>72</b>
1. Population étudiée .....	72
2. Critères de sélection .....	73
a. Critères d'inclusion	
b. Critères de non inclusion	
<b>B. Méthodes.....</b>	<b>74</b>
1. Recueil des données.....	74
a. Les données cliniques initiales	
b. Les données anatomopathologiques	
c. Les données de biologie moléculaire et d'immunohistochimie	
d. Les données thérapeutiques et le suivi	
2. Analyse statistique .....	76
<b>III. RÉSULTATS.....</b>	<b>78</b>
<b>A. Caractéristiques cliniques des patients .....</b>	<b>78</b>
1.1 Age	
1.2 Sexe	
1.3 Antécédents personnel et familiaux	
1.4 IMC	
1.5 Localisation tumorale	
1.6 Stade	
<b>B. Caractéristiques biologiques des tumeurs.....</b>	<b>89</b>
<b>C. Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs.....</b>	<b>90</b>
1. Type et grade histologique	
2. Curage ganglionnaire	
<b>D. Caractéristiques moléculaires des tumeurs.....</b>	<b>94</b>
1. Statut RAS	
2. Statut BRAF	
3. Statut MSI	
4. Statut TP53	
<b>E. Traitement.....</b>	<b>99</b>
<b>F. Survie globale et Survie sans récidence .....</b>	<b>106</b>

## **DEUXIEME PARTIE : discussion et recommandations**

<b>I. DISCUSSION.....</b>	<b>165</b>
1. analyse des paramètres cliniques	
2. analyse des paramètres anatomopathologiques	
3. analyse des sites métastatiques	
4. analyse des résultats biomoléculaires des tumeurs	
5. analyse des résultats du traitement	
6. analyse des résultats de la survie globale et la survie sans récurrence	
<b>II. RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>176</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>179</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>180</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>193</b>
<b>RESUME</b>	

# Résumé

## Introduction

Le CCR représente en Algérie un problème de santé publique. Il occupe la première place des cancers digestifs chez les 02 sexes en 2015. L'étude des facteurs pronostiques en oncologie permet au clinicien de sélectionner les patients pour un traitement donné et pour un protocole de surveillance adapté.

## Objectif de l'étude

Le but de notre travail était de décrire les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et moléculaires des CCR et mettre le point sur leurs facteurs pronostiques et prédictifs et leurs impacts sur les taux des survies globale et survie sans progression.

L'étude portait sur 140 cas de CCR traités en 2016 au niveau des différents services d'oncologie médicale.

## Matériel et méthodes

L'âge moyen de nos patients était de 57 ans (22-92 ans). Les sujets de moins de 50ans représentent 33 % des cas avec un sex-ratio de 1.22 et une légère prédominance masculine.

Concernant le siège tumoral, 30% des lésions se localisaient au niveau du rectum et 70% au niveau du colon. Pour l'analyse histologique 80% des cancers étaient des adénocarcinomes dont 56% étaient bien différenciés, 65% des cas étaient au stade IV avec un curage ganglionnaire non évaluable pour 58% des cas et des marges de résection envahies dans 23%des cas.

A travers ces résultats nous avons relevé des insuffisances concernant les différentes données des comptes rendus anatomopathologiques, d'où l'intérêt de proposer une fiche de compte rendu anatomopathologique standardisée.

Sur le plan immuno-histochimique et moléculaire, 127 patients ont bénéficié de la recherche de la mutation du gène RAS qui était présente dans 48% des cas. Aucune mutation BRAF n'a été détectée chez les 115 cas analysés.

La recherche d'instabilité microsatellitaire par immuno-histochimie était réalisée chez 04 malades qui ont présenté un statut MSI. Trente quatre pourcent des cancers colorectaux sont caractérisés par une surexpression de la P53. La chirurgie était faite pour 75% des cas (dans un but palliatif ou curatif). Une chimiothérapie adjuvant était faite chez 26 cas des cancers coliques (à partir d'un stade II TNM). Une radiothérapie néoadjuvante était réalisée chez 12 patients porteurs d'un adénocarcinome rectal.

Avec un recul moyen de 34.41 mois (extrêmes 24 à 147 mois), la survie médiane globale est de 42 mois avec un intervalle de confiance (IC 95 %) allant de 28,74 à 55,25 mois avec un taux de survie globale à 3ans estimé à 57% . Différents facteurs pronostiques étaient identifiés en analyse univariée après analyse de la survie selon Kaplan-Meier et comparaison des taux de survie par le test du Log-rank ( $p < 0,005$ ).

## Conclusion :

Dans cette série, l'étude univarié des différents facteurs pronostiques et prédictifs analysant les taux des survies globales avait permis l'identification de 14 variables significatives ( $p < 0,05$ ) qui sont l'âge ,le stade , le siège des métastases ,le nombre et la taille des métastases hépatiques, les taux des marqueurs tumoraux ,le traitement chirurgical ,le curage ganglionnaire et son degré d'envahissement, l'envahissement vasculaire et lymphatique, le type et le protocole de la chimiothérapie de la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique et le statut RAS.

**Mots clés :** CCR ; facteurs pronostiques et prédictifs, survies globales et survie sans progression