

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche Scientifique
Université Constantine 3
Faculté des Sciences Médicales Belkacem Bensmail



Mr. 1449

THESE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat d'Etat en Science Médicales

**LES CANCERS COLORECTAUX ETUDE STATISTIQUE SUR CINQ ANS ET
RECHERCHE DE LA MUTATION DU GENE KRAS DANS LES CAS
METASTATIQUES**

Présentée par :

Le Docteur Souad HAMDUCHE
Maitre Assistante en Anatomie Pathologique
CHU de Constantine

Membres du jury :

Pr A. LANKAR (Président) Faculté de médecine d'Annaba
Pr K. BENAHSENE (Directrice) Faculté de médecine de Constantine
Pr A. RAHAL (Examineur) Faculté de médecine de Constantine
Pr S. BENSACI (Examineur) Faculté de médecine de Constantine
Pr A. BENSLEM (Examineur) Faculté de médecine de Constantine
Pr N. BOUSSOUF (Examineur) Faculté de médecine de Constantine

2015-2016

Introduction.....	13
Chapitre I : rappel anatomique et histologique.....	15
I – Rappel anatomique.....	16
1- Le côlon.....	16
2- Le rectum.....	17
II-Rappel histologique.....	19
Chapitre II : Epidémiologie	21
I-Incidence et mortalité.....	22
II-Age et sexe	23
Chapitre III : Facteurs de risque.....	24
I-Détermination des groupes à risque	25
1- Groupe à risque très élevé	25
1-1-Polypose adénomateuse familiale.....	25
1-2-Syndrome de lynch ou syndrome HNPCC.....	26
2-Groupe à risque élevé.....	27
2-1-Parents au premier degré des sujets atteints d'un cancer ou d'adénome colorectal.....	27
2-2-Antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal.....	27
2-3-Maladies inflammatoires chroniques colorectales.....	28
2-3-1-Rectocolite ulcéro-hémorragique.....	28
2-3-2-Maladie de Crohn.....	28
2-4-Autres groupes à risque élevé.....	28
3-Groupe à risque moyen	28
II-Les facteurs alimentaires et environnementaux	28
1- Les facteurs favorisants.....	29
1-1-Viande rouge et charcuterie.....	29
1-2-Surpoids et obésité.....	29

1-3-Alcool et tabac.....	29
1-4- Le syndrome métabolique.....	29
2- Les facteurs associés à une diminution du risque.....	29
2-1- Les fibres alimentaires et les végétaux.....	29
2-2- L'activité physique.....	29
Chapitre IV : la carcinogenèse.....	30
I- La carcinogenèse colorectale	31
1- Les mécanismes moléculaires de la carcinogenèse	31
1-1-l'instabilité chromosomique ou les cancers LOH+ ou CIN.....	31
1-2-l'instabilité des microsatellites : cancers RER+ ou MSI.....	32
1-3-l'instabilité épigénétique.....	33
2- Les principales voies moléculaires.....	33
2-1-voie RAS/RAF/MEK/MAPK.....	33
2-2-la voie Pi3K/AKT 23.....	35
2-3-les autres voies de signalisation.....	36
3- Rôle de la voie EGFR dans la cancérogenèse colorectale	36
3-1-expression de l'EGFR dans les tumeurs.....	37
3-2-mécanismes de résistance aux anti-EGFR	38
4- Le gène KRAS	38
4-1-mutation du gène KRAS	39
4-2-facteur pronostique.....	40
4-3-facteur prédictif	40
5-Les altérations génétiques des lésions précurseurs du CCR	41
6- Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse colorectale	42
Chapitre V : Etude clinique et Moyens diagnostic.....	43
I-Etude clinique	44

2-2-Les polypes festonnés atypiques ou adénomes festonnés sessiles.....	52
2-3-Les adénomes festonnés ou adénomes traditionnels.....	52
III-Les cancers épithéliaux	54
1-Aspect macroscopique.....	54
2-Aspect histologique	54
2-1-Les tumeurs épithéliales.....	54
2-1-1- L'adénocarcinome.....	54
2-1-2- L'adénocarcinome mucineux ou colloïde muqueux	54
2-1-3-Carcinome à cellules en bague à chaton	55
2-1-4-Carcinome adéno-squameux	55
2-1-5-Carcinome épidermoïde	55
2-1-6-Carcinome indifférencié	56
2-1-7-Carcinome médullaire	56
2-1-8-Adénocarcinome cribriforme type comédo	56
2-1-9-Adénocarcinome micropapillaire	57
2-1-10-Adénocarcinome dentelé ou festonné	57
2-1-11-Carcinome a cellules fusiformes	57
2-1-12-Autre variantes rares	57
IV-Tumeurs à différenciation neuroendocrine	58
1-Aspect macroscopique	58
2-Aspect histologique	58
2-1-NET (tumeur neuroendocrine)	58
2-2-NEC (carcinome neuroendocrine)	58
2-2-1-Small cell NEC.....	59
2-2-2-Large cell NEC.....	59
2-3-MANEC (Mixed adeno-neuro-endocrinecarcinoma).....	59

V-Les lymphomes malins.....	59
Chapitre VII : Les facteurs pronostiques	60
I- Les facteurs pronostiques cliniques	61
1-Age et sexe.....	61
2- Le cancer colorectal révélé par une complication.....	61
3- La qualité de l'exérèse chirurgicale.....	61
II-Les facteurs histopronostiques.....	62
1- Le type histologique	62
2- Le grade	62
3-La classification PTNM	62
4- La maladie résiduelle	62
5-Extension veineuse et nerveuse	63
6-Aspect morphologique du front d'infiltration	63
7-Tumor budding.....	63
8-Stroma réaction lymphocytaire.....	64
III-Facteurs cytogénétiques	64
1- L'instabilité des microsatellites	64
2- La mutation du gène BRAF	64
3-La mutation du gène KRAS	65
4-Augmentation de l'expression du VEGF	65
Chapitre VIII : Le dépistage	66
Chapitre IX : Le traitement.....	69
Chapitre X : Etude pratique.....	74
I- Méthodologie.....	75
1-Objectifs de l'étude	75
2-Matériels	75

3-Méthodes	76
3-1-Etude macroscopique du colon et du rectum.....	76
3-2-Sélection des blocs pour la recherche de la mutation du gène KRAS.....	78
Chapitre XI : Résultats	81
I- Etude descriptive transversale	82
1- La fréquence des cancers colorectaux selon les années.....	82
2- La fréquence des cancers colorectaux en fonction de l'âge.....	83
2-1-Fréquence selon l'âge moyen	83
2-2-Fréquence par tranche d'âge pour les deux.....	83
3-La fréquence en fonction du sexe.....	84
3-1- En fonction du sexe pour le cancer colorectal.....	84
3-2- En fonction du sexe pour le cancer du côlon	84
3-3- En fonction du sexe pour le cancer du rectum.....	84
4- La fréquence par tranche d'âge et par sexe.....	84
5- La fréquence des CCR selon le siège de la tumeur	85
5-1-Répartition dans le cadre colique.....	86
5-2-Répartition dans le rectum.....	87
6- La fréquence des cancers colorectaux selon le siège et le sexe	87
7- La fréquence des cancers colorectaux en fonction de l'aspect macroscopique	89
8- La fréquence des cancers colorectaux en fonction du type histologique.....	92
9- La fréquence des cancers colorectaux en fonction de la différenciation de la tumeur.....	100
10- La fréquence en fonction de la classification pTNM.....	100
10-1-Le statut pT.....	100
10-2-Le statut pN.....	101
10-3-Le statut pM.....	101
11- La fréquence des CCR selon le stade.....	107

12- La fréquence des CCR en fonction de l'infiltration des structures vasculo-nerveuses.....	107
12-1-Emboles vasculaires.....	108
12-2- Engainement perinerveux	108
13- La fréquence en fonction de la qualité de la résection chirurgicale de la tumeur.....	110
14- La fréquence en fonction des lésions associées à la tumeur	111
II- La recherche du statut mutationnel du gène KRAS.....	112
1-La fréquence de la mutation du gène KRAS.....	112
2- La fréquence de la mutation en fonction du codon.....	112
3- La fréquence de la mutation en fonction des séquences nucléotidiques mutées.....	113
4- La fréquence de la mutation en fonction du sexe	114
5- La fréquence de la mutation en fonction de l'âge	114
6- La fréquence de la mutation du gène KRAS en fonction du siège.....	115
7-La fréquence de la mutation en fonction du type et de la différenciation tumorale.....	115
Chapitre XII : Discussion.....	116
Chapitre XIII : Conclusion et perspectives d'avenir.....	136

..

Résumé

Introduction : Le cancer colorectal est le troisième cancer dans le monde tout sexe confondu, il est responsable de 8,5% de décès, avec environ 52% dans les régions les moins développées au monde.

Son pronostic a été amélioré ces dernières années grâce aux progrès de la chirurgie et de la thérapie ciblée. L'objectif de ce travail est d'étudier certains aspects épidémiologiques et histologiques de cette affection et de rechercher la mutation du gène KRAS afin d'identifier les patients qui peuvent bénéficier du traitement anti-EGFR.

Matériel et méthodes : Notre étude a porté sur 391 cas de cancers colorectaux, colligés au service d'anatomie pathologique du CHU de Constantine durant la période janvier 2009-décembre 2013. Les renseignements ont été recueillis pour chaque malade sur une fiche de renseignement sur laquelle sont mentionnés, le nom, le prénom, l'âge et le sexe du patient ainsi que le siège de la tumeur.

Résultats : Il ressort de cette étude que l'âge moyen de nos patients est de 58,56 ans avec une légère prédominance masculine ; la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 51-60 ans. 32,46% de nos patients ont moins de 50 ans. Les tumeurs sont de siège colique dans 61,12% des cas.

Les aspects macroscopiques sont dominés par les formes végétantes (65,72%) et les types histologiques par les adénocarcinomes 99,48%.

33,74% sont diagnostiqués au stade II et environ 12% des cas sont diagnostiqués au stade de métastases avec une localisation préférentielle pour le foie.

Les cancers colorectaux métastatiques, présentent une mutation du gène KRAS dans 39,13% des cas, cette mutation porte surtout sur le codon 12. Les mutations les plus retrouvées dans notre étude sont la substitution de la Glycine par la Valine au niveau du codon 12 (G12V), et de la Glycine par l'Aspartate au niveau du codon 13 (G13D).

Conclusion : L'âge de découverte du CCR chez les patients de notre série est jeune par rapport aux pays occidentaux, avec une localisation tumorale prédominante au niveau du côlon.

En outre, ce cancer survient à un âge plus tardif chez l'homme que chez la femme. La grande majorité des cancers colorectaux sont diagnostiqués à un stade avancé de l'évolution de la tumeur, qui présente au moment du diagnostic au moins une extension transpariétale.

Le gène KRAS est muté dans environ 40% des cas, conférant à la tumeur une résistance aux thérapies ciblées.

Mots clés : Cancer colorectal, Adénocarcinome, Mutation de gène KRAS, Résistance aux thérapies ciblées.