



LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Mémoire présenté par

Docteur BAHJA Sarra

Née le 09/08/1992

Pour l'obtention du

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

OPTION : GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous la direction du Professeur LAHMIDANI Nada

Session Juin 2022

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

Table des matières

ABREVIATION :	4
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODE	9
I. Matériel d'étude.....	10
1. Période et type de l'étude :	10
2. Recueil des données:	10
3. Critères d'inclusion :	10
4. Critères d'exclusion :	11
II. METHODES D'ETUDE :	12
1. La fiche d'exploitation :	12
2. L'étude immuno histochimique :	23
3. Analyse des données :	24
4. Comité d'éthique :	24
5. Financement :	24
RESULTATS :	25
I. Étude descriptive :	26
a. Données épidémiologiques.....	26
b. Données cliniques :	27
c. Données paraclinique :	29
d. Prise en charge thérapeutique :	32
e. Résultats histologique	33
f. L'hyper-expression du COX 2 dans le CCR	34
g. L'hyperexpression du HER 2 dans le CCR :	36
h. L'analyse de la survie.....	37
II. Etude analytique :	39

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

1. La corrélation entre l'expression du COX-2 et les paramètres clinico pathologique dans le cancer colorectal :	39
2. La corrélation entre l'expression du HER2 et les paramètres clinico pathologique dans le cancer colorectal	45
3. L'analyse de la survie :	45
RAPPEL	47
Partie I : Rappel sur le cancer colo rectal	47
I. Aspect épidémiologique	48
II. Facteurs de risque :	51
Partie II : carcinogénèse du cancer colo rectal :	57
I. Principaux mécanismes de la carcinogénèse colorectale :	58
II. Bases moléculaires de la carcinogénèse colorectale :	63
III. Autres facteurs impliqués dans la carcinogénèse colorectale :	64
Partie III: La Cyclo-oxygénase 2 et l'HER 2 dans le CCR :	68
I. La Cyclo-oxygénase 2 dans le CCR :	69
II. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) dans le CCR:	71
DISCUSSION :	73
I. L'hyper-expression du COX2 dans le CCR :	75
II. La corrélation entre l'hyper expression du COX2 et les paramètres clinico pathologiques du CCR :	76
III. L'hyper-expression de l'HER2 dans le CCR :	79
IV. La corrélation entre l'hyper expression du HER2 et les paramètres clinico pathologiques du CCR :	81
V. La corrélation entre l'expression du COX2 et de l'HER2 dans le CCR :	85
VI. L'analyse de la survie lors de l'hyper expression du COX2 et de l'HER2 dans le CCR :	85
CONCLUSION :	87

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

RESUME :	89
ABSTRACT :	92
REFERENCES :	95

ABREVIATION :

Cox2 : cyclo oxygénase 2

Her2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

CCR : cancer colo rectal

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RCH : recto colite hémorragique

HTA : hyper tension artérielle

AEG : altération de l'état général

Ant : antérieur

Post : posterieur

Lat : latéral

Gche : gauche

Dt : droite

HPM : hépatomégalie

SPM : splénomégalie

ADP : adénopathie

CMT : chimiothérapie

RTH : radiothérapie

ATCD : antécédents

AEG : altération d'état général

ADK : adénocarcinome

HNPCC : Hereditary non polyposis colon cancer

PAF : Familial adenomatous polyposis

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

CIN : instabilité chromosomique

MSI : instabilité microsatellitaire

CIMP : hyperméthylation des îlots cpg

5FU :5-fluorouracile

INTRODUCTION

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne très fréquente du tube digestif, avec environ 1,93 million de nouveaux cas et 935 000 de décès dans le monde en 2020. Globalement, le colorectal occupe le troisième rang en termes d'incidence et le deuxième en termes de mortalité. (1)

Au Maroc, il représente 6,7% des cancers enregistrés entre 2008 et 2012 et il occupe le 3^{ème} rang de tous les cancers. L'incidence du CCR est en constante croissance comme le prouve le registre des cancers dans la région du grand Casablanca, cette dernière est passée de 5.5 cas/100000 habitants en 2005–2007 à 8.1 cas/100000 habitants en 2008–2012 pour les deux sexes confondus. Il est devenu le premier cancer digestif, surclassant le cancer de l'estomac.

(2)

Le cancer colo rectal est l'exemple type de cancer dont le développement se fait en multi étape et dont la carcinogénèse est complexe. La clarification des mécanismes responsables du développement et de la progression du cancer colorectal ainsi la mise en évidence des marqueurs immunohistochimique et moléculaire d'agressivité ayant permis l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Dernièrement il a été démontré que la cyclooxygénase 2 (COX2) qui est une enzyme responsable de la production des prostaglandines favorisant de ce fait l'angiogénèse tumorale ; ainsi l'HER2 qui est une protéine dont l'activation entraîne une croissance cellulaire incontrôlée; jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la progression du CCR. Cependant, leurs valeurs pronostiques restent débattues vu l'hétérogénéité des études.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

L'objectif de notre étude est de :

- ❖ Déterminer le taux l'expression de COX2 dans le CCR
- ❖ Déterminer le taux d'expression de l'HER2 dans le CCR
- ❖ Etudier la relation entre l'expression de la COX2 et l'expression de l'HER2
- ❖ Etudier la relation entre cette expression et le pronostic du cancer colorectal.
- ❖ Etudier l'impact de cette expression sur la survie globale et la survie sans progression

MATERIEL ET METHODE

I. Matériel d'étude

1. Période et type de l'étude :

Il s'agit d'une cohorte prospective démarrée en Septembre 2019. Cette étude a été menée par le service d'Hépto-gastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès en collaboration avec la faculté de médecine et de pharmacie de Fès, incluant des patients avec un diagnostic histologique d'adénocarcinome colorectal sur biopsie ou pièce opératoire. Tous les patients ont donné leur accord verbal pour la réalisation des examens et l'inclusion dans l'étude et on a recueilli pour cela différents paramètres à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

2. Recueil des données:

Nous avons recueillis les cas de cancers colo rectal à partir des registres de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les renseignements clinico-pathologiques y compris l'âge, le sexe, le site anatomique, le stade pathologique, la prise en charge thérapeutique, l'évolution ont été recueillies à partir du système informatique HOSIX.

3. Critères d'inclusion :

On a inclus dans notre étude tous les patients avec :

- ❖ Age $\geq$ 18 ans au moment du diagnostic.
- ❖ Absence de Colite inflammatoire chronique de l'intestin.
- ❖ Diagnostic histologique d'adénocarcinome colorectal.
- ❖ Absence de trouble cognitif ou patient grabataire.
- ❖ Absence d'autre cancer associé.

4. Critères d'exclusion :

Les cas exclus sont les cas dont :

- ❖ L'étude anatomopathologique n'est pas faite au CHU hassan II de FES.
- ❖ Ayant un autre type histologique de cancer colorectal.
- ❖ Le suivi n'est pas fait au sein du CHU hassan II de FES.
- ❖ Ayant un dossier médical incomplet.

II. METHODES D'ETUDE :

1. La fiche d'exploitation :

I- IDENTITE :

Nom.....Prénom.....Age.....Sexe : F / M.....

Etat civil.....Profession.....

Nde Tel :

IP.....

II- ANTECEDENTS :

Personnels:

- Médicaux:

-RCH oui non

-Crohn oui non

-Polype oui non nombre taille siège

-Hémorroïdes oui non

-autres cancer oui non

-comorbidité : diabète HTA cardiopathie néphropathie

- prise médicamenteuse : oui non

Si oui : lequeldepuis quand

- Chirurgicaux

-Toxiques : oui / non

Alcoolique

Tabagique

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

Familiaux :

–cancer digestifs : oui non

–polyposes adénomateuse familiales : oui non

–HNPCC : oui non

–Autres

III – CLINIQUE:

– Date de début des symptômes

.....

– Date de 1^{ère} consultation

.....

– Date du diagnostic du cancer colo–rectal

.....

– Motif de consultation:

- Rectorragies : oui / non

si oui : faible moyenne grande abondance

- Méléna : oui / non

- Ecoulement anormal : oui / non

- Syndrome rectal: oui / non

si oui : ténesme épreinte faux besoin

- Douleur abdominale: oui / non

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

- Troubles de transit: oui / non
si oui : Diarrhée constipation alternance
- Complication : occlusion perforation AEG
- Autres :

IV- EXAMEN PHYSIQUE

1-examen proctologique: F / NF

Résultats:

- Tumeur : accessible non accessible
- Distance de la marge anale cm
- Aspect macroscopique: bourgeonnant
 - ulcère-bourgeonnant
 - Ulcéré
 - Infiltrant
 - Sténosant
- Hauteur :..... cm
- Localisation; circonférentielle ant post lat gche lat dt
- Tonus du sphincter anal: normal anormal

2-examen abdominal:

- Sensibilité : oui non
- Masse abdominale : oui non
- HPM : oui non
- SPM : oui non
- ADP : oui non siège :
- Ascite: oui non

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

- Autres:

V – BILAN PARACLIMQUE :

1-colonoscopie : F NF

- Tumeur : Colon gauche / colon droit / rectum

Franchissable / infranchissable

Présence de polype /tumeur synchrone

autres.....

- Si polype :

Siège : colon droit colon transverse colon gauche sigmoïde rectum

- Aspect
- Nombre
- Taille du plus grand
- Classification de PARIS :

- Si tumeur synchrone:

- Nombre
- Distance de la marge anale.....cm
- Taille.....cm

2-TDM thoraco abdomino pelvienne : F / NF

- Caractère de la tumeur : Taille d'épaississement :..... mm

Etendue en hauteur :.....cm

Pole inférieure:

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

- Extension circonférentielle :
 - atteinte de la graisse périphérique : oui non
 - Atteinte de la vessie : oui non
 - Atteinte de la prostate : oui non
 - atteinte du vagin : oui non
- Carcinose péritonéale : oui non
- Métastases hépatique : oui non
- Métastases pulmonaire : oui non
- Adénopathies : oui non

VI – CLASSIFICATION CTNM :

VII – TRAITEMENT NEOADJUVANT :

1– RTE PRE –OP : OUI NON

- Protocole
 - courte durée
 - classique
 - semi classique
 - hypo fractionné
- Dose totale.....
- Dose par séance.....
- Complications.....
- Délai entre RTH et chirurgie

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

2- CMT PRE-OP: OUI NON

- Protocole :.....
- Nombre de cures.....
- Complication.....

3- RCC : OUI NON

- Protocole de CMT :.....
- Dose totale de RTE
- Complication.....

VIII- TRAITEMENT CHIRURGICAL:

- Opérabilité : opéré non opéré cause :
- Geste réalisé :.....

IX- TRAITEMENT ADJUVANT: oui non

- Si oui :
Protocole

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

x- ANATOMIE PATHOLOGIE (biopsie/ pièce opératoire):

1 –macroscopie:

- Bourgeonnante
- Ulcéré
- Ulcère–bourgeonnante
- Infiltrant

2–microscopie:

–Type histologique:

- Adénocarcinome : bien différencié moyennement
 différencié peu différencié
- Autres :

–Qualité de résection : RO R1 R2

–Envahissement ganglionnaire : oui /non :

Nombre du gg examinés :

Non précisé

–Envahissement périnerveux:.....

–Envahissement vasculaire :

– Classification p TNP :

–Etude immunohistochimique :

➡ COX2 / HER-2 Immunohistochemistry :

- The percentage of cells stained
 - 0 = 0%–5%
 - 1 = 6%–25%

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

- 2 = 26%–50%
- 3 = 51%–75%
- 4 = 76%–100%.

- Staining intensity:

- 1 = faintly yellow
- 2 = brownish yellow
- 3 = brown.

- Combined score :

- 0–1:negative
- 2–3:positive
- 4–5:moderately positive
- 6–7:strongly positive

➡ HER–2 Immunohistochemistry:

0: no reactivity or membrane staining in 10% of tumor cells

1: faint/barely perceptible partial membrane staining in 10% of tumor cells

2: weak/ moderate complete or basolateral membrane staining in 10% of tumor cells

3: moderate–to–strong complete membrane staining in 10% of tumor cells.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

XI- EVOLUTION:

Recul à 06 .mois

Résultats : rémission complète / stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

Recul à 12 mois

Résultats : rémission complète / stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Recul à 18 mois

Résultats : rémission complète /stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

Recul à 24 mois

Résultats : rémission complète /stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Recul à 30 mois

Résultats : rémission complète / stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

Recul à 36 mois

Résultats : rémission complète / stabilité

Récidive locorégionale : oui – non

Délai de survenue.....

Traitement

Métastase

Types : hépatique pulmonaires autres

Délai de survenue.....

Traitement.....

Décès

2. L'étude immuno histo chimique :

L'évaluation de l'immunocoloration a été réalisée en utilisant un système de notation semi-quantitative en estimant le pourcentage de cellules colorées et l'intensité de la coloration. Les coupes colorées par immunohistochimie ont été évalués par des experts pathologistes.

L'expression immunohisto chimique du COX2 :

Le pourcentage des cellules colorées a été noté comme suit :

- ❖ 0 = 0 % à 5 %
- ❖ 1 = 6 % à 25 %
- ❖ 2 = 26 % – 50 %
- ❖ 3 = 51 % – 75 %
- ❖ 4 = 76%–100%

L'intensité de la coloration a été notée comme suit :

- ❖ 1 = légèrement jaune
- ❖ 2 = jaune brunâtre
- ❖ 3 = marron

Un score combiné a été calculé comme la somme de l'intensité de coloration et le pourcentage de cellules colorées, et de ce fait l'immuno coloration a été notée comme suit :

- ❖ Négative : score combinée note = 0–1
- ❖ Faiblement positive : score combiné = 2–3
- ❖ Modérément positive : score combiné = 4–5
- ❖ Fortement positive : score combiné = 6–7

L'expression immunohistochimique de l' HER-2 :

- ❖ 0 : aucune réactivité ou coloration de la membrane dans 10 % des cellules tumorales.
- ❖ 1 : coloration partielle de la membrane dans 10 % des cellules tumorales.
- ❖ 2 : coloration faible à modérée de la membrane complète dans 10 % des cellules tumorales.
- ❖ 3 : coloration modérée à forte de la membrane complète dans 10 % des cellules tumorales.

3. Analyse des données :

Les données saisies ont été ensuite analysées avec le logiciel SPSS 20. Pour les comparaisons, nous avons eu recours au test « t de student » pour les variables quantitatives et test de «chi deux » pour les variables qualitatives.

La différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque le p est inférieur ou égal à 0,05.

4. Comité d'éthique :

Ce travail a eu l'accord du comité d'éthique de la faculté de Médecine et de pharmacie et du centre hospitalier Hassan II du FES (REF 12/14)

5. Financement :

Ce travail a été financé par le Moffit Cancer Center, USA

RESULTATS

I. Étude descriptive :

a. Données épidémiologiques :

1. Nombre des patients inclus:

L'effectif cible dans ce projet est 100 patients ; 66 patients ont bénéficié jusqu'à présent d'une étude immunohistochimique à la recherche de l'expression de COX2 et de l'HER2 et suivis durant une période de 3 ans.

2. Répartition selon l'Âge :

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude est de 55.5 ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 83 ans.

Le nombre des patients avec un âge supérieur à 50 ans est de 41 patients soit 62% des cas.

3. Répartition selon le sexe:

Notre série comporte 32 patients de sexe masculin (48%) et 34 patients de sexe féminin (52%), soit un sexe-ratio (F/H) de 1.06.

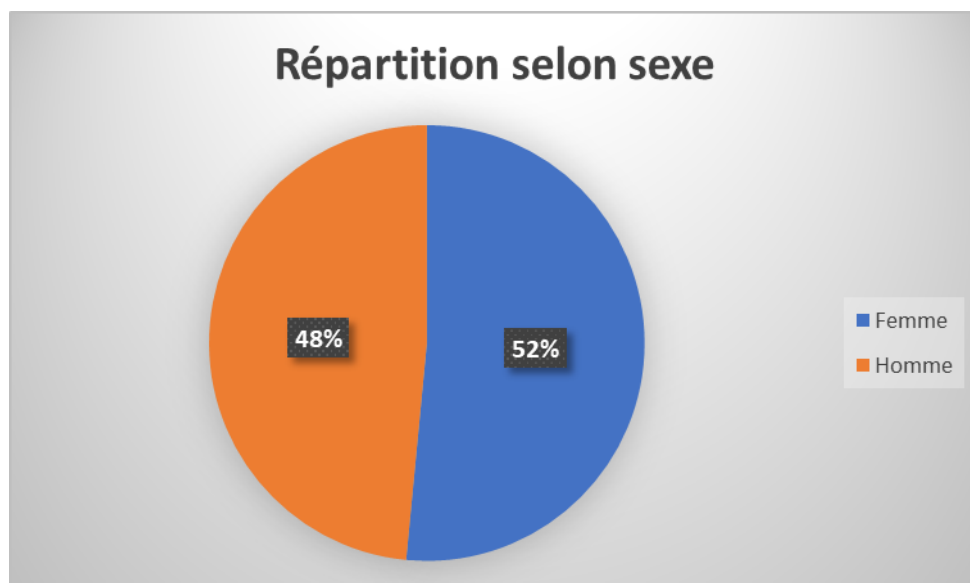


Figure 01 : répartition des patients selon le sexe

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

4. Antécédents personnels :

L'interrogatoire a révélé comme antécédents :

Les Antécédents personnels

Diabète	06 patients (9%)
HTA	06 patients (9%)
cardiopathie	03 patients (4.5%)
Autres pathologies médicales	07 patients (11%)
Prise médicamenteuse	17 patients (26%) dont 03 prenaient l'aspirine (4.5%)
Habitudes toxiques	12 patients tabagiques (18%)
ATCD Chirurgicaux	10 patients (15%)

Antécédents familiaux

Cancer dans la famille	03 patients (4.5%)
-------------------------------	--------------------

Tableau 01 : les antécédents des patients inclus dans l'étude

b. Données cliniques :

1. Signes cliniques :

Les motifs de consultation dans notre série sont répartis comme suit :

Motif de consultation	%
Rectorragies	42%
Syndrome rectal	23%
Douleur abdominale	32%
Trouble de transit	32%
Occlusion	14%
AEG	65%

Tableau 02 : motif de consultation des patients inclus dans l'étude

Le motif de consultation le plus fréquent est donc les rectorragies avec altération d'état général.

Le délai moyen de consultation dans notre étude est de 6.5 mois.

2. L'examen physique :

L'examen physique était normal dans 70% des cas. On a noté une sensibilité abdominale au niveau de la fosse iliaque gauche dans 28%. Une masse palpable a été révélée chez un seul patient (1.5%) et l'ascite a été objectivée chez un seul patient (1.5%). Aucune HMG n'a été trouvée dans notre examen physique.

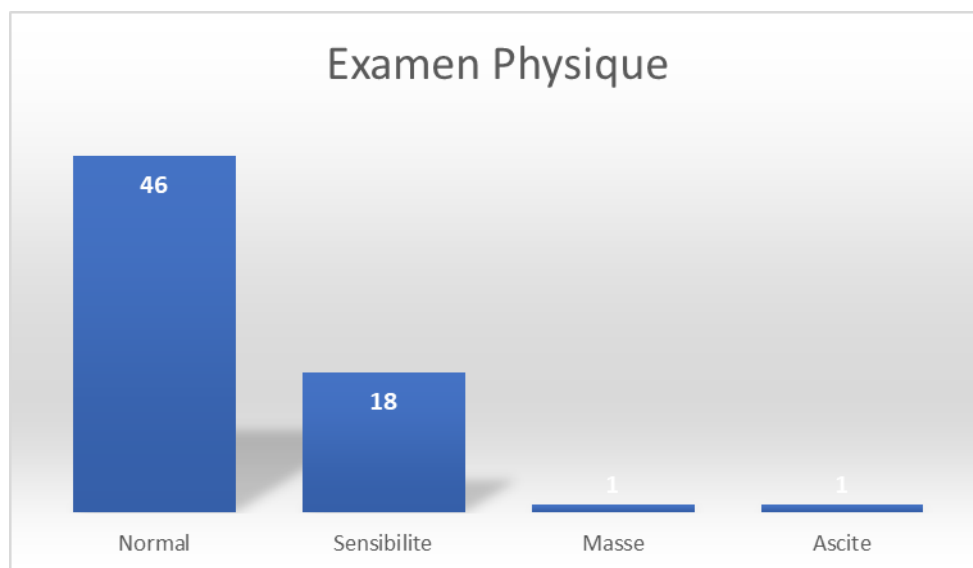


Figure 02 : résultats de l'examen physique

3. L'examen proctologique:

L'examen proctologique a été réalisé sans sédation chez 43 patients soit 65% des cas. La tumeur était accessible chez 56% des patients. Une tumeur du bas rectum soit une distance de la marge anale inférieure à 5 cm a été individualisée chez 29% des cas.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

L'état des sphincters a été évalué chez tous les patients avec tumeur du bas rectum et on a objectivé des troubles sphinctériennes soit une hypotonie chez 04 patients (6%).

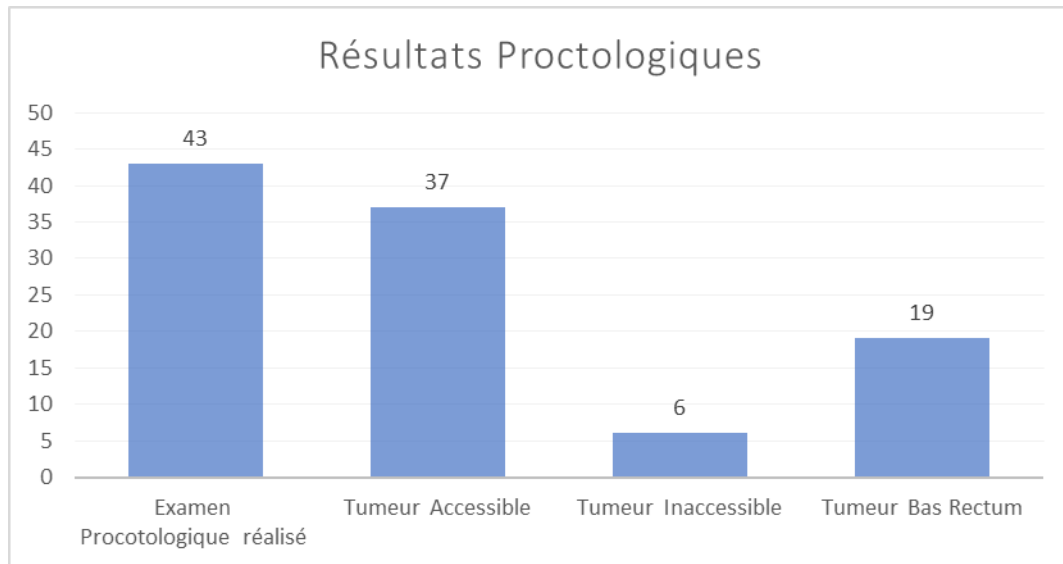


Figure 03 : résultats de l'examen proctologique

c. Données paraclinique :

1. Coloscopie :

Trente-quatre patients ont bénéficié d'une coloscopie soit 51% des cas dont 20% ont bénéficié initialement d'un examen proctologique complété ensuite par une coloscopie.

La coloscopie a objectivé:

- Une tumeur sténosante infranchissable dans 24% cas.
- Polype chez 12% des cas.
- Une tumeur synchrone : colon droit et rectum chez un cas soit 1.5%.

2. Scanner thoraco -abdomino-pelvien :

Le scanner thoraco -abdomino-pelvien a été réalisé chez tous les patients ; la taille moyenne de la tumeur est de 6.4 cm.

Une Taille tumorale supérieure ou égale à 5 cm a été objectivé chez 54 patients soit 82% des cas

La localisation a été comme suit :

- Tumeurs coliques chez 29 patients soit 44% des cas dont 16 tumeurs (24%) sont situées au niveau du colon gauche et 13 tumeurs (20%) sont situées au niveau du colon droit.
- Tumeurs rectales chez 36 patients soit 54.5% des cas.
- Double localisation colique et rectale chez un seul patient soit 1.5% des cas.

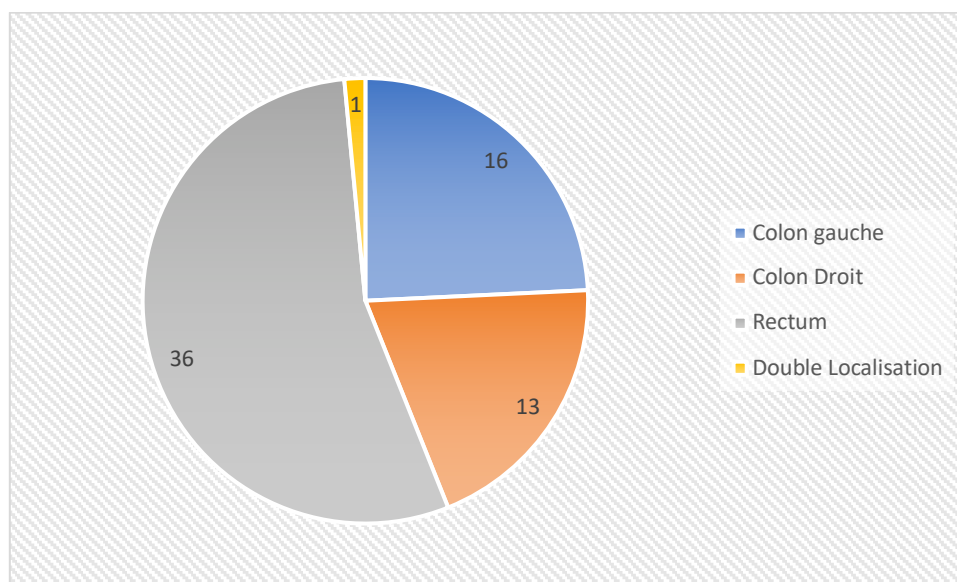


Figure 04 : répartition de la localisation du CCR

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

L'analyse de l'extension locorégionale des tumeurs colorectales a objectivé une infiltration de la graisse périphérique chez 40 patients soit 60% des cas ; un envahissement de la vessie chez 03 patients soit dans 4.5% des cas ; un envahissement du vagin chez 03 patients soit dans 4.5% des cas et un envahissement de la prostate chez un seul patient soit 1.5% des cas.

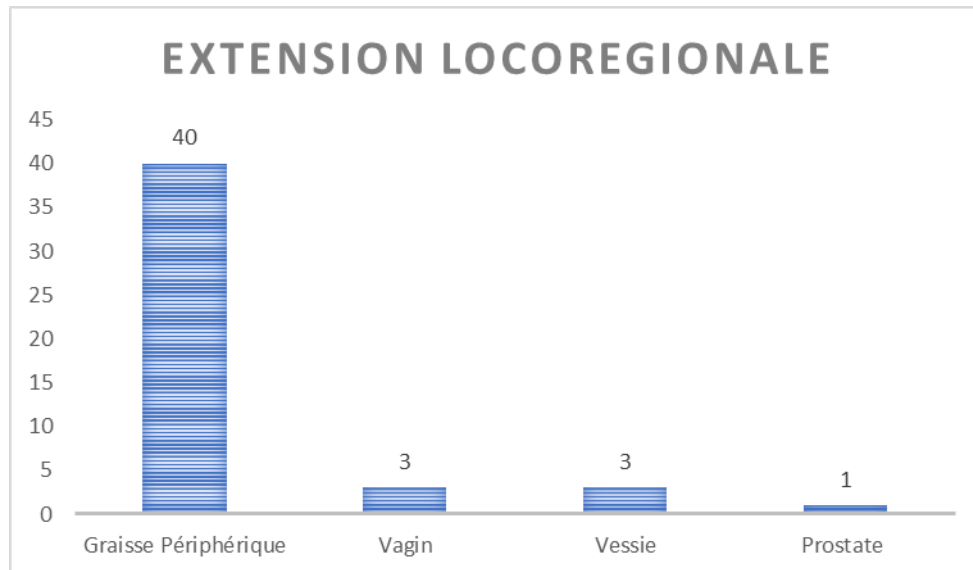


Figure 05 : l'extension locorégionale des CCR

La présence d'ADP locorégionale est mentionnée dans 50 cas soit 76%.

La présence de métastase à distance au moment du diagnostic a été objectivée chez 10 patients soit chez 15% des cas.

Le grade TNM a été également évalué chez tous les patients de notre série et est réparti comme suit :

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Grade TNM	Pourcentage
Grade I	3%
Grade II	42.4%
Grade III	30.3%
Grade IV	24.3%

Tableau 03 : grade TNM des patients inclus dans notre étude

d. Prise en charge thérapeutique :

Concernant le traitement du CCR : 06 patients soit 9% ont reçu une chimiothérapie néo adjuvant à base de 5-FU et 23 patients soit 39% ont reçu une radio chimiothérapie concomitante.

Cinquante-deux patients ont été opérés soit 79% des cas dont 22 patients soit 33% ont bénéficié par la suite d'une chimiothérapie adjuvante vu la présence d'envahissement ganglionnaire lors de l'étude antomo-pathologique.

Les 14 patients soit 21% des cas non opérés vue la présence de métastase au moment de diagnostic ou vu la progression après un traitement néo adjuvant ont reçu une chimiothérapie palliative.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Traitement néo adjuvant	
Chimiothérapie	10%
Radio chimiothérapie concomitante	39%
Traitement chirurgicale	
Chirurgie carcinologique	79%
Traitement adjuvant	
Chimiothérapie adjuvante	33%
Chimiothérapie palliative	21%

Tableau 04 : données thérapeutiques des patients avec CCR

e. Résultats histologique :

On a inclus dans l'étude que les adénocarcinomes confirmés sur biopsie ou sur pièce opératoire et donc les 66 adénocarcinomes (ADK) inclus ont été répartis comme suit: 02 ADK mucineux (3%) ; 02 ADK en bague à chaton (3%) et 62 ADK Lieberkuhnien (94%).

Les ADK lieberkuhnien ont été bien différenciés chez 28 patients soit 45% des cas ; moyennent différenciés chez 33 patients soit 53% des cas et peu différenciés chez un seul patient soit 2% des cas.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Type histologique		Pourcentage
ADK mucineux		3%
ADK en bague à chaton		3%
ADK Lieberkuhnien	bien différenciés	45%
	moyennent	53%
	différenciés	
	peu différenciés	2%

**Tableau 05 : type histologique et degré de différenciation des pièces
tumorales**

L'invasion de la séreuse a été objectivée dans 80% des cas

Quant à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire :

- La résection tumorale R0 a été objectivée dans 67% des cas.
- L'Envahissement ganglionnaire a été révélé chez 22 patients soit 33% des cas.
- L'envahissement péri nerveux chez 06 patients soit 10% des cas.
- L'envahissement vasculaire chez 03 patients soit 4.5% des cas.

f.L'hyper-expression du COX 2 dans le CCR :

Nous avons analysé la prévalence de l'expression de COX2 par technique immunohistochimique. Les cellules COX2 positives présentaient des granules jaunes brunâtres dans le cytoplasme soit une intensité de coloration scorée 2.
De ce fait :

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

- Une expression négative du COX 2 était objectivée chez 21 patients soit 32% des cas.
- Une expression positive du COX 2 était objectivée chez 45 patients soit 68% des cas.

L'évaluation de l'immunocoloration a été réalisée en utilisant un système de notation semi-quantitative en estimant le pourcentage de cellules colorées et l'intensité de cette coloration. Un score combinant ces 2 paramètres a été calculé et a permis d'identifier une expression de COX2:

- ❖ Négative soit un score 0-1 chez 7 cas soit 11%.
- ❖ Faiblement positive soit un score 2-3 chez 17 cas soit 26%.
- ❖ Modérément positive soit un score 4-5 chez 22 cas soit 33%.
- ❖ Fortement positive soit un score de 6-7 chez 20 cas soit 30%.

Une hyper expression sera donc considérée à partir d'un score combiné supérieur ou égale à 4 soit une expression modérée à forte et de ce fait ; le total de l'hyper-expression du COX2 dans notre étude est de 63%.

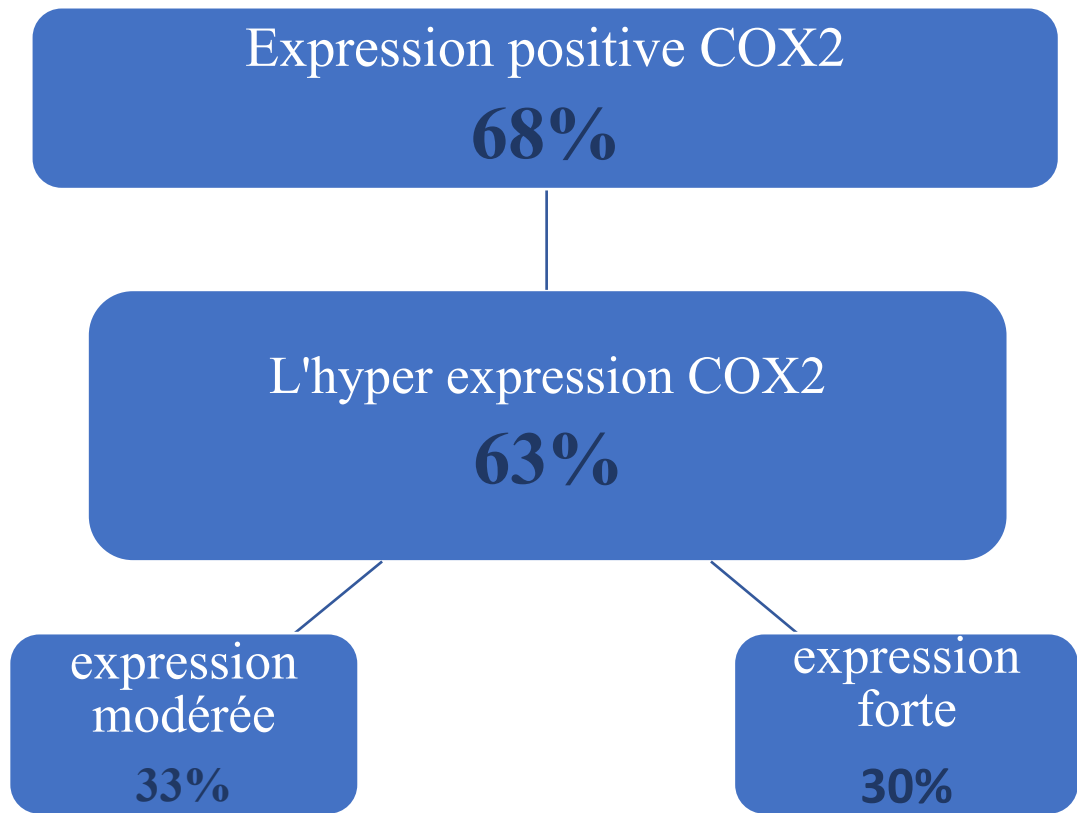


Figure 06 : taux d'expression du COX2 dans notre série

g. L'hyperexpression du HER 2 dans le CCR :

Les cellules HER2 positives présentait des granules jaunes brunâtres dans la membrane cellulaire. De ce fait :

- Une expression négative de l'HER2 dans les tissus tumoraux soit un score 0 est objectivé chez 52 patients soit 78.8% des cas.
- Une expression positive de l'HER2 dans les tissus tumoraux soit un score 1-2-3 est noté chez 14 patients soit 21.2% des cas.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

h. L'analyse de la survie:

- **La survie globale :**

Les patients inclus dans notre étude ont été suivis pendant une durée de 3 ans; 25 patients soit 37.8% sont décédés, 35 patients soit 53.1% sont toujours vivant et 06 patients soit 9.1% sont perdus de vue.

La survie globale médiane est estimée à 3.496 années et la survie globale moyenne est estimée à 3.297 années.

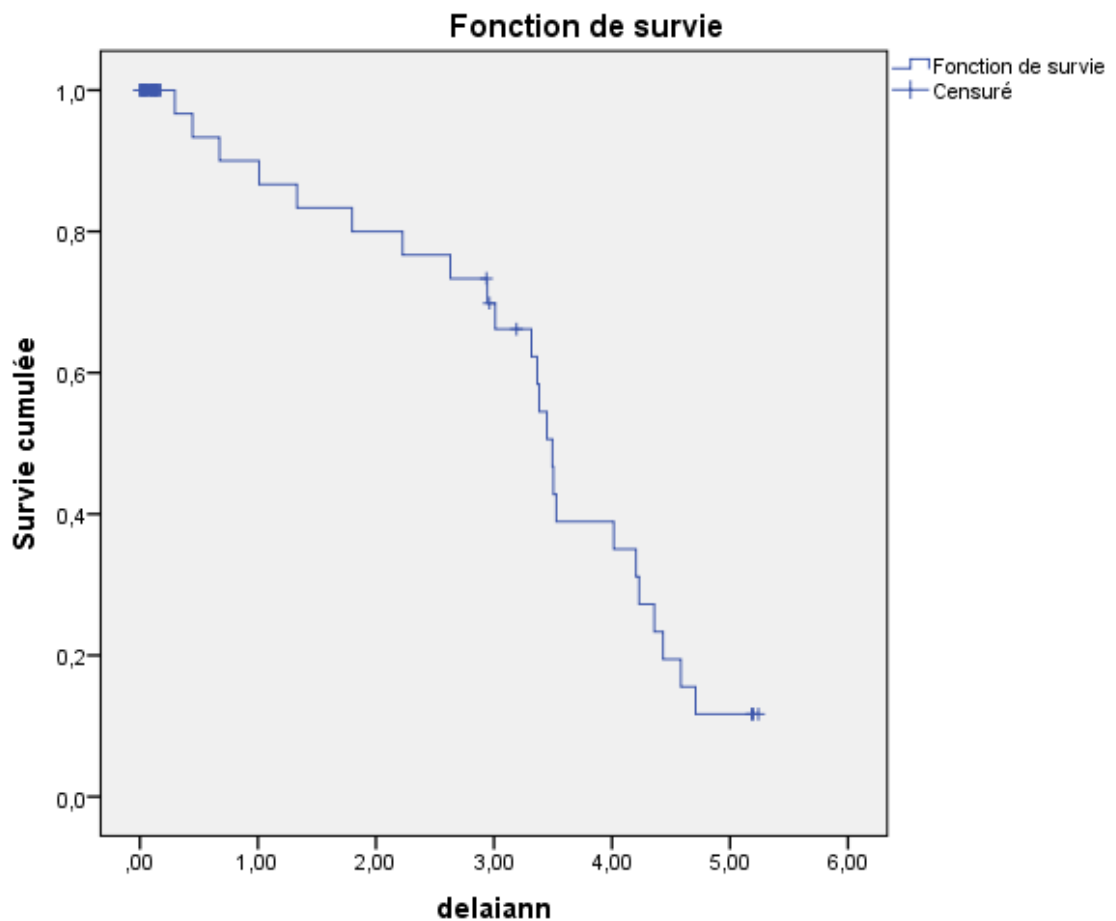


Figure 07 : Analyse de la survie globale de Kaplan-Meier.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

- La survie en fonction de la progression :

Dans notre étude; l'analyse de la progression lors du suivi des patients pendant 03 ans a révélé 29 progressions au total dont 21 parmi eux ont décédé et 08 sont toujours vivants.

La moyenne de la survie avec progression est de 2.982 années et la médiane de la survie avec progression est de 3.367 années.

La moyenne de la survie sans progression est de 4.544 années et la médiane de la survie sans progression est de 4.584 années.

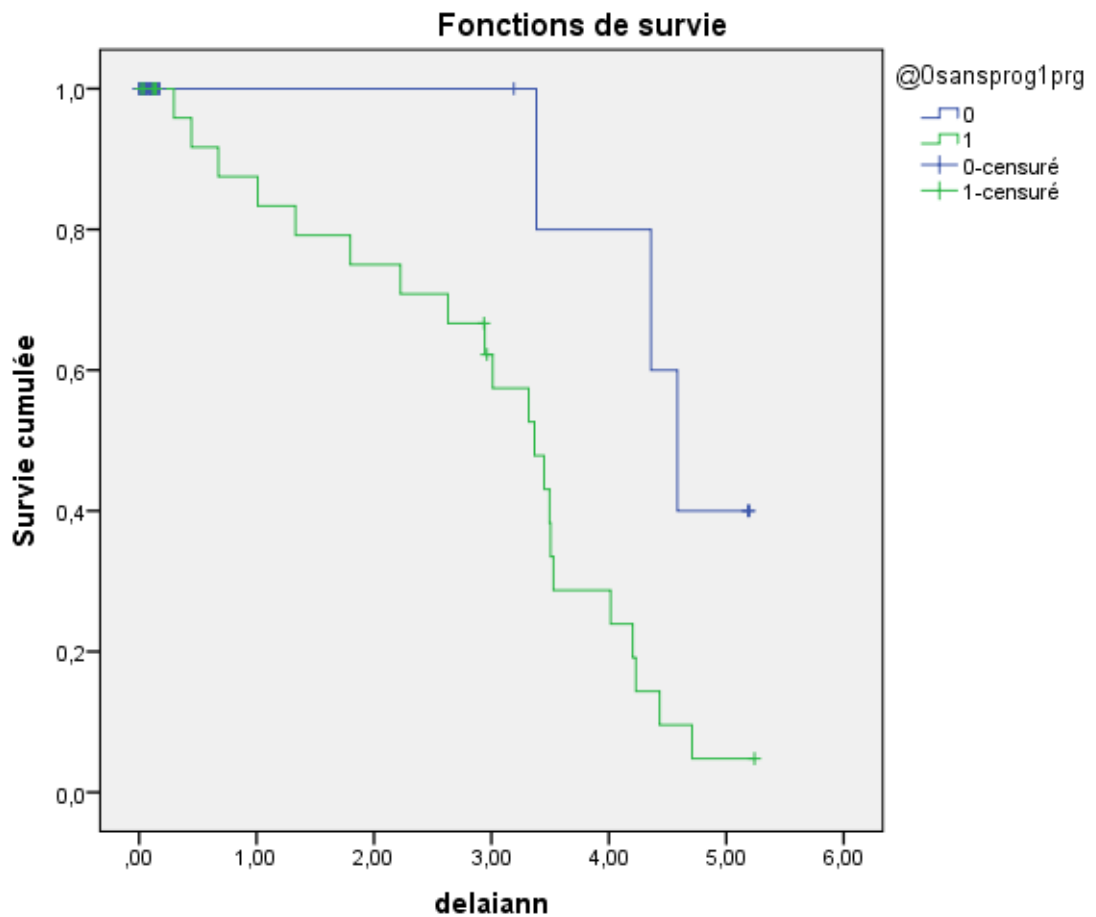


Figure 08: Analyse de la survie de Kaplan-Meier en fonction de la progression.

II. Etude analytique :

Dans notre série, nous avons réalisé une étude analytique dans l'optique de dégager certains facteurs de risques de l'hyperexpression des protéines COX2 et de L'HER2 dans le CCR ; ainsi d'évaluer l'impact de cette hyperexpression sur le pronostic du cancer colo rectal

Les paramètres étudiés sont : l'âge ; le sexe ; la localisation ; la taille ; l'invasion de la séreuse ; le stade tumoral TNM ; la différenciation tumorale ; l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastase.

1. La corrélation entre l'expression du COX-2 et les paramètres clinico pathologique dans le cancer colorectal :

a. Expression de COX-2 et la taille de la tumeur :

Dans notre étude; 81.8 % des patients tumeurs soit 54 avaient une tumeur dont la taille est supérieure ou égale à 5 cm et ces patients exprimaient la COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 39 patients.
- Faible chez 08 patients.
- Négative chez 07 patients.

Cependant les patients avec une tumeur inférieure à 5 cm et qui présentent 18.2% de la totalité des patients inclus dans l'étude, exprimaient COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 03 patients.
- Faible chez 09 patients.
- Négative chez aucun patient.

Cette différence était statistiquement significative avec une valeur p de 0.002.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Taille	Nombre	Expression COX-2		
		Négative	Positive	
			Faiblement Positif	Modérément/Fortement Positif
< 5 cm	12 (18.2%)	0 (0%)	9 (75%)	3 (25%)
>= 5 cm	54 (81.8%)	7 (13%)	8 (14.8%)	39 (72.2%)
Total	66 (100.0%)	7 (10.6%)	17 (25.8%)	42 (63.6%)

p=0.002

Tableau 06 :l'expression du COX2 en fonction de la taille tumorale

b. Expression de COX-2 et l'envahissement ganglionnaire :

Quant à l'envahissement ganglionnaire : 54.4% des patients soit 36 cas avaient un envahissement ganglionnaire (22 cas confirmés dans l'étude anatomopathologique et 14 cas confirmés sur scanner et mis sous CMT néo-adjuvante ou palliative) .Ces patients exprimaient COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 22 patients.
- Faible chez 10 patients.
- Négative chez 04 patients.

Cependant les patients qui ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire et qui sont au nombre de 30 soit 45.6% exprimaient COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 21 patients.
- Faible chez 06 patients.
- Négative chez 03 patients.

Cette différence est statiquement significative avec une valeur p de 0.045.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Envahissement Ganglionnaire	Nombre Total des cas	Expression COX-2 Négative	Expression COX-2 Positive	
			Faiblement Positif	Modérément/Fortement Positif
NON	30 (45.6%)	3 (10%)	4 (13.3%)	23 (76.7%)
OUI	36 (54.4%)	4 (11%)	13 (36.1%)	19 (52.8%)
Total	66 (100.0%)	7 (10.6%)	17 (25.8%)	42 (63.6%)

p=0.045

Tableau 07: l'expression du COX2 et envahissement ganglionnaire

c. Expression de COX-2 et la présence de métastase :

En ce qui concerne la corrélation de l'hyper-expression du COX2 et la présence de métastase on a objectivé les résultats suivant : Dix patients présentaient des métastases au moment du diagnostic et 28 patients ont progressé lors du suivi et ayant présenté des métastases soit au total 38 patients (57.6%). Ces patients exprimaient COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 28 patients.
- Faible chez 07 patients.
- Négative chez 03 patients.

Cependant les patients qui ne présentaient pas de métastases et qui sont au nombre de 28 soit 45.4% exprimaient COX2 de façon :

- Modérée à forte chez 14 patients.
- Faible chez 10 patients.
- Négative chez 04 patients.

Cette différence était statistiquement significative avec une valeur p de 0.048.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Métastase	Nombre Total des cas	Expression COX-2 Négative	Positive	
			Faiblement Positif	Modérément /Fortement Positif
NON	28 (42.4%)	4 (14.3%)	10 (35.7%)	14 (50%)
OUI	38 (57.6%)	3 (7.9%)	7 (18.4%)	28 (73.7%)
Total	66 (100.0%)	7 (10.6%)	17 (25.8%)	42 (63.6%)

p=0.048

Tableau 08 :l'expression du COX2 en fonction de la présence de métastase

d. Expression de COX-2 et grade TNM :

On a trouvé ainsi une corrélation significative entre le grade TNM et l'hyper expression du COX2 avec une valeur p de 0.045.

Stade TNM	Nombre Total des cas	Expression COX-2 Négative	Positive	
			Faiblement Positif	Modérément/Fortement Positif
Stade I	2 (3%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Stade II	28 (42.4%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)	22 (78.6%)
Stade III	20 (30.3%)	3 (15%)	6 (30%)	11 (55%)
Stade IV	16 (24.3%)	1 (6.3%)	7 (43.7%)	8 (50%)
Total	66 (100.0%)	7 (10.6%)	17 (25.8%)	42 (63.6%)

p=0.045

Tableau 09 : l'expression du COX2 en fonction du grade TNM

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

e. Autres paramètres clinico biologique :

La corrélation de l'expression du COX2 avec l'âge, le sexe, localisation, l'invasion de la séreuse et le degré de différenciation n'est pas statiquement significatif avec une valeur p égale à 0.485, 0.256, 0.531, 0.678 et 0.826 respectivement.

VARIABLE		n	COX2				
			NEG	POS	KH12	P-value	
SEX					0,487	0,485	
	HOMME	32 (48.5%)	13 (40.6%)	19 (59.4%)			
	FEMME	34 (51.5%)	11 (32.3%)	23 (67.7%)			
AGE					1,289	0,256	
	<60	39 (59.1%)	12 (30.8%)	27 (69.2%)			
	>=60	27 (40.9%)	12 (44.4%)	15 (55.6%)			
Site					2,206	0,531	
	COLON DROIT	13 (19.7%)	4 (30.8%)	9 (69.2%)			
	COLON GAUCHE	16 (24.2%)	5 (31.2%)	11 (68.8%)			
	RECTUM	36 (54.6%)	14 (38.9%)	22 (61.1%)			
	RECTUM + COLON DROIT	1 (1.5%)	1 (100%)	0 (0%)			
TAILLE					9,461	0,002	
	< 5 cm	12 (18.2%)	9 (75%)	3 (25%)			
	>= 5 cm	54 (81.8%)	15 (27.8%)	39 (72.2%)			
INVASION					2,318	0,678	
	T0	1 (1.5%)	1 (100%)	0 (0%)			
	T1	2 (3%)	1 (50%)	1 (50%)			
	T2	10 (15.2%)	4 (40%)	6 (60%)			
	T3	33 (50%)	12 (36.4%)	21 (63.6%)			
	T4	20 (30.3%)	6 (30%)	14 (70%)			
STADE TNM					4,036	0,045	
	STADE I	2 (3%)	1 (50%)	1 (50%)			

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

	STADE II	28 (42.4%)	6 (21.4%)	22 (78.6%)		
	STADE III	20 (30.3%)	9 (45%)	11 (55%)		
	STADE IV	16 (24.3%)	8 (50%)	8 (50%)		
GRADE HISTOLOGIQUE					0,898	0,826
	Bien Différencié	28 (45.2%)	11 (39.3%)	16 (57.1%)		
	Moyennement Différencié	33 (53.2%)	12 (36.4%)	21 (63.6%)		
	Peu Différencié	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (100%)		
ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE					4,036	0,045
	NON	30 (45.5%)	7 (23.3%)	23 (76.7%)		
	OUI	36 (54.5%)	17 (47.2%)	19 (52.8%)		
METASTASE					3,908	0,048
	NON	28 (42.4%)	14 (50%)	14 (50%)		
	OUI	38 (57.6%)	10 (26.3%)	28 (73.7%)		

**Tableau 10 : corrélation des paramètres clinico pathologique avec
expression du COX2**

2. La corrélation entre l'expression du HER2 et les paramètres clinico pathologique dans le cancer colorectal

L'étude de la corrélation de l'expression de l'HER2 avec les paramètres clinico pathologique a objectivé qu'il existe une corrélation significative entre cette expression et :

- ✓ La taille supérieure à 5 cm avec $p = 0.047$
- ✓ L'envahissement ganglionnaire $p = 0.028$
- ✓ Le stade TNM avec $p = 0.047$

3. L'analyse de la survie :

L'analyse de la survie dans notre étude est comme suit :

Survie globale

moyenne	3.297 années
médiane	3.496 années

Survie sans progression

moyenne	4.544 années
médiane	4.584 années

Survie avec progression

moyenne	2.982 années
médiane	3.367 années

Tableau 11 : l'analyse de la survie dans notre étude

 L'analyse de la progression a révélé 29 progressions au total dont 21 parmi eux ont décédé et 08 sont toujours vivants. De ce fait on a noté une corrélation significative entre la survie globale et la progression avec une valeur p de 0.022.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

L'étude de la survie globale avec l'hyper expression de cox2 a

objectivé les résultats suivants:

L'hyper expression du COX 2 *	N tota l	Patients décèdés	Patients non décédés		Survie moyenne	Survie médiane
			N :	Pourcentage		
Négative	23	8	15	65,2%	3,071	3,011
Positive	43	17	26	61,9%	3,402	3,496
Totale	66	25	41	63,1%	3,297	3,496

*score combiné égale ou supérieur à 4

Tableau 12 : l'analyse de la survie en fonction de l'hyper expression du COX2

On n'a pas trouvé de corrélation significative entre l'hyper expression du COX2 et la survie globale avec une valeur p de 0.670.

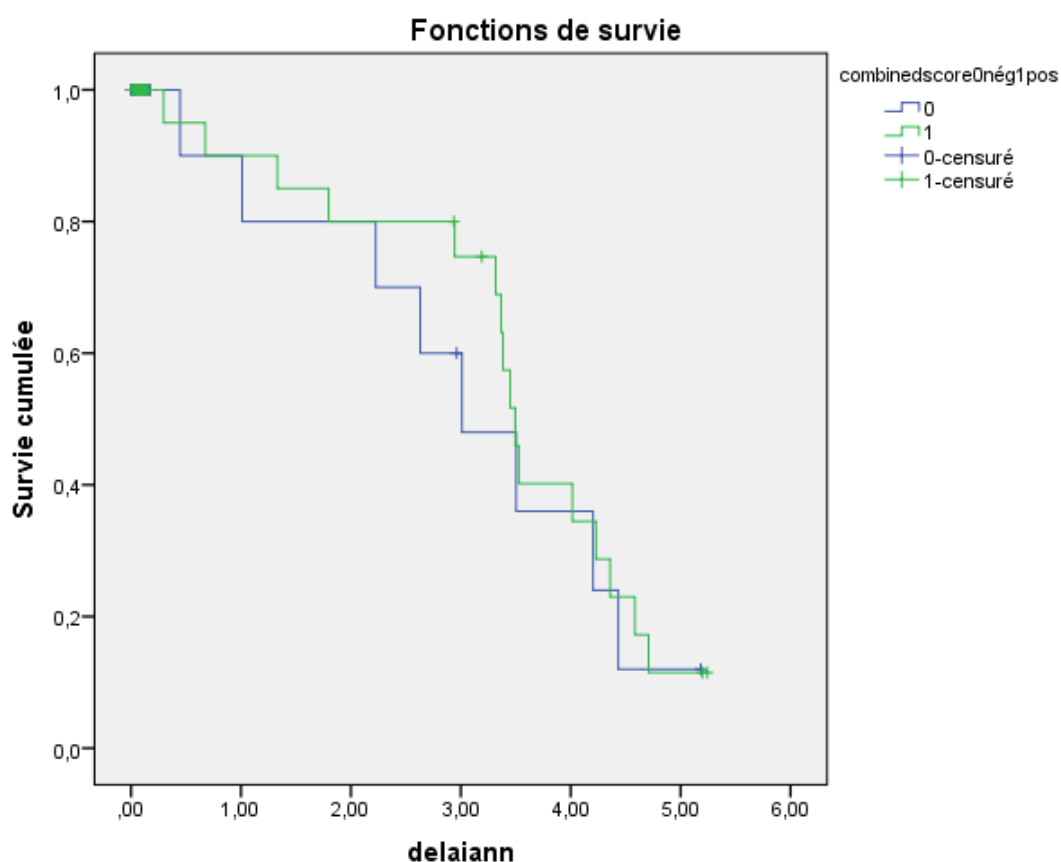


Figure 09 : Analyse de la survie de Kaplan-Meier basée sur l'expression de COX2.

RAPPEL

Partie I : Rappel sur le cancer colo rectal

I. Aspect épidémiologique

1. incidence et mortalité :

Le cancer colorectal est une tumeur maligne très fréquente du tube digestif, avec environ 1,93 million de nouveaux cas et 935 000 décès dans le monde en 2020. Globalement, le colorectal occupe le troisième rang en termes d'incidence, mais le deuxième en termes de mortalité (1). Au Maroc, il représente 6,7% des cancers enregistrés entre 2008 et 2012 et il occupe le 3^{ème} rang de tous les cancers. l'incidence du CCR est en constante croissance comme le prouve l'évolution de l'incidence dans la région du grand Casablanca qui est passée de 5.5 cas/100000 habitants en 2005–2007 à 8.1 cas/100000 habitants en 2008–2012 pour les deux sexes confondus. Il est devenu le premier cancer digestif, surclassant le cancer de l'estomac.(2)

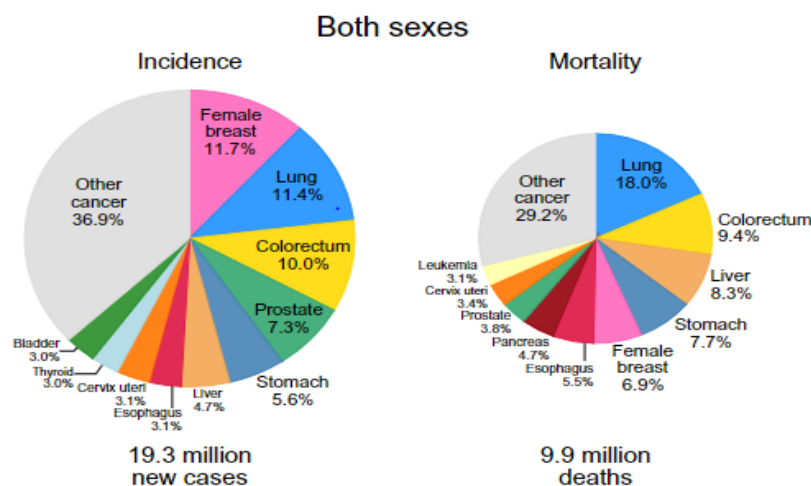


Figure 10 : incidence et mortalité du cancer colo rectal dans le monde en
2020 (1)

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

A Fès, une étude a été réalisée par l'équipe du service d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU Hassan II de Fès entre 2004 et 2007, 432 cas de cancers digestifs ont été hospitalisés durant cette période, représentant 18,5% de l'ensemble des cancers, Le cancer colorectal a occupé la première place avec 166 cas(3).

2. Répartition du cancer colorectal selon le sexe :

Plusieurs séries à travers le monde ont pu démontrer une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5. L'incidence est la même dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme, secondaire à une fréquence plus grande des cancers du côlon ascendant et du sigmoïde.(4) Selon l'OMS, on estime qu'en 2020 le cancer colorectal représentera 10% de tous les cancers. Chez l'homme l'incidence est de 10.6% de tous les cancers avec une mortalité de 9.3% et chez la femme l'incidence 9.4% avec une mortalité de 9.5%. (1)

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

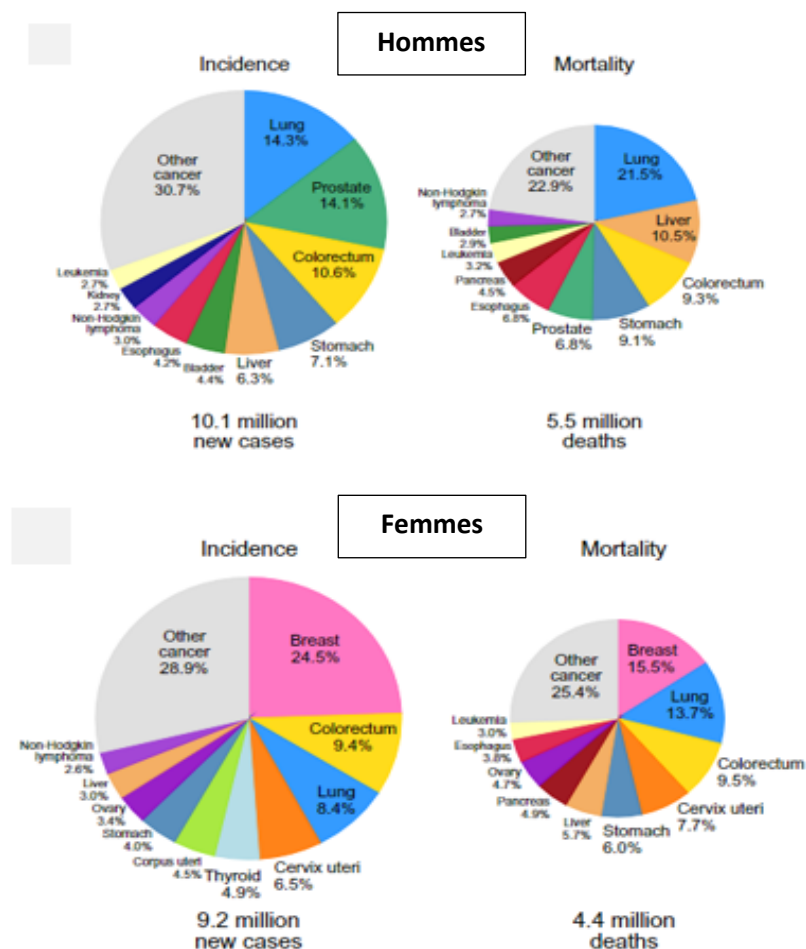


Figure 11 : Incidence et la mortalité du cancer colo rectal en fonction du sexe (1)

3. Répartition du cancer colorectal selon l'âge:

Les tendances favorables du cancer colorectal pour les adultes âgés de ≥ 50 ans masquent des taux croissants de cancer colorectal d'apparition précoce soit avant < 50 ans dans de nombreux pays, y compris les États-Unis, le Canada, l'Australie et d'autres pays à revenu élevé, et dont l'incidence augmente de 1 % à 4 % par an ; cette augmentation est due aux habitudes alimentaires, à l'excès de poids et aux facteurs liés au mode de vie, cependant

des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider des facteurs sous-jacents spécifiques. (5)

Afin d'atténuer le fardeau croissant du cancer colorectal d'apparition précoce, l'American Cancer Society a abaissé l'âge recommandé pour le début du dépistage pour les personnes à risque moyen de 50 à 45 ans en 2018. (6)

Chez les sujets de plus de 50 ans la moyenne d'âge est de 69 pour les hommes et 73 pour les femmes, ceci concernant le cancer du côlon. Ce qui est du cancer du rectum, la moyenne d'âge était de 63 pour les hommes et 65 pour les femmes.(7)

II. Facteurs de risque :

1. Les facteurs familiaux et génétiques :

Le risque d'avoir un cancer colorectal est plus élevé lorsqu'un ou plusieurs parents du premier degré ont déjà été atteints par la maladie, notamment avant l'âge de 50 ans (8). Selon l'Institut de veille sanitaire (InVS), les cancers colorectaux héréditaires représentent moins de 5 % des cas, et surviennent principalement avant 40 ans, plus particulièrement au niveau du côlon droit (9).

Au cours des 20 dernières années, les scientifiques ont mis à la lumière différents syndromes génétiques impliqués dans la genèse du cancer colorectal, comme le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch), la polypose adénomateuse familiale (PAF), la polypose

associée au gène MYH (PAM) et les syndromes de polypose hamartomateuse (Peutz-Jeghers, la polypose juvénile et la maladie de Cowden).(10)

La PAF et l'HNPCC constituent la majorité des syndromes héréditaires du cancer colorectal (11).

La polypose recto-colique familiale (Familial adenomatous polyposis), maladie associée à la mutation du gène APC, gène suppresseur de tumeur, sur le bras long du chromosome 5. Cette mutation est responsable de l'apparition de centaines de polypes à l'âge adulte.

Le syndrome de Lynch, ou cancer héréditaire du côlon sans polypose (HNPCC, Hereditary non polyposis colon cancer), caractérisé par des mutations dans les gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN (famille des gènes MMR). Ces mutations entraînent des accumulations d'insertions/délétions qui peuvent être sur des gènes pro-oncogéniques ou suppresseurs de tumeurs. Cette maladie se caractérise par des tumeurs colorectales précoces mais aussi moins fréquemment par des cancers de l'intestin grêle, de l'endomètre, de l'ovaire, des voies urinaires, de l'estomac et des voies biliaires . Ce syndrome toucherait les hommes beaucoup plus précocement que les femmes (12)

2. L'âge :

Le cancer colorectal est un cancer dont la fréquence augmente avec l'âge. Il est ainsi rarement diagnostiqué avant 45 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans (9).

3. Les habitudes de vie :

L'alimentation est un facteur important directement lié au cancer colorectal. Il semble être associé à un régime alimentaire pauvre en fibres ainsi qu'à une consommation importante de viande rouge, de charcuterie, de graisses animales et de boissons alcoolisées(13).

Selon une grande méta-analyse publiée, les gens qui ont consommé les plus grandes quantités de légumes, en particulier le soja, avaient le risque le plus faible de développer le cancer colorectal (RR 0,91 ; IC à 95%: 0,84 à 0,98) (14). En revanche, une forte consommation de viande peut être nocive. Cela est expliqué par le fait que la viande et la graisse peuvent induire des changements génétique et épigénétiques au niveau du côlon entraînant une instabilité du génome(15).

Le rapport du WCRF/IARC de 2011 a conclu à une diminution du risque de CCR de 9 % pour chaque consommation de 200 g/j de lait. Cette association peut provenir du calcium. En se liant aux acides biliaires secondaires et aux acides gras ionisés, le calcium réduirait leur effet prolifératif dans l'épithélium du côlon. Le calcium pourrait également influencer les échanges intracellulaires conduisant à la différenciation et à l'apoptose dans les cellules tumorales. De plus, le calcium réduirait le nombre de mutation du gène KRAS, impliqué dans le cancer colorectal. (16)

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Facteur de risque	Localisation du cancer	RR (IC 95 %)*	Unité d'apport alimentaire
<i>Consommation faible de</i>			
Fruits			
	Bouche, oropharynx, hypopharynx & larynx	1,05 (0,99–1,12)	100 g/jour en moins
	Bronches et poumon	1,09 (1,05–1,12)	100 g/jour en moins
Légumes			
	Bouche, oropharynx, hypopharynx & larynx	1,14 (0,98–1,33)	100 g/jour en moins
Fibres alimentaires			
	Côlon-rectum	1,11 (1,06–1,16)	10 g/jour en moins
	Sein	1,05 (1,02–1,10)	10 g/jour en moins
Produits laitiers			
	Côlon-rectum	1,08 (1,05–1,13)‡	1 portion/jour en moins
<i>Consommation élevée de</i>			
Viande rouge			
	Côlon-rectum	1,17 (1,05–1,31)	100 g/jour en plus
	Pancréas	1,11 (0,94–1,32)	100 g/jour en plus
Viande transformée			
	Estomac (non cardia)	1,18 (1,01–1,38)	100 g/jour en plus
	Côlon-rectum	1,39 (1,21–1,64)	100 g/jour en plus

g = gramme ; IC = intervalles de confiance ; RR = risque relatif ; WCRF = World Cancer Research Fund
‡ Basé sur le RR pour le lait

Figure 12 : Risque relatif pour le développement du cancer selon l'aliment considéré et la localisation du cancer(17)

Enfin, la sédentarité et le surpoids sont deux facteurs de risque identifiés; Les mécanismes invoqués sont liés au fait que l'obésité augmente la réponse inflammatoire, la résistance à l'insuline et l'hyperlipidémie. À l'inverse, une activité physique régulière est un facteur protecteur et les risques de développer un cancer du côlon auxquels sont exposés des sujets ayant une

forte activité physique sont de 18 % et 20 % inférieurs, respectivement chez l'homme et la femme, à ceux dont l'activité physique est minimale. (18)

Une publication récente a montré que La fumée du tabac contient plus de 7000 substances chimiques dangereuses comprenant des agents cancérigènes qui peuvent affecter le bon fonctionnement de certains gènes tels que le gène p53 suppresseur de tumeur et les oncogènes KRAS et BRAF. Environ 20% des cancers colorectaux sont associés au tabagisme. Différentes études ont montré une association de la cigarette avec l'incidence la mortalité du cancer colorectal. (19)

Quant à l'association entre la consommation d'alcool et le cancer colorectal, une revue a analysé 103 études de cohorte et a montré que les personnes qui consomment le plus d'alcool avaient 60% de risque accru de développer le cancer colorectal par rapport aux non ou légers buveurs (20).

Il a été également démontré que les femmes qui utilisent les traitements hormonaux post ménopausiques ont des taux plus bas de cancer colorectal que celles qui ne les utilisent pas. Les œstrogènes peuvent prévenir le cancer colorectal par la diminution de la production des acides biliaires et insuline-like growth factor ou par un effet direct sur l'épithélium colique ou la combinaison tous ces mécanismes. (21)

4. L'exposition à des polluants et à des substances chimiques :

Les expositions professionnelles étaient à l'origine d'environ 12 000 nouveaux cas de cancer en 2015 en France, soit plus de 3 %, toutes localisations confondues. Les principaux cancers concernés étaient le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Une corrélation

a été observée entre l'exposition prolongée à l'amiante et la survenue de cancer colorectal.

De ce fait. La mise en place d'actions de prévention en milieu professionnel s'avère indispensable pour réduire ces cas de cancer évitables.(17)

Partie II : carcinogénèse du cancer colo rectal :

La carcinogenèse colorectale est définie par une accumulation multi-étape d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées(22). Les étapes de la transformation maligne sont bien connues : cryptes aberrantes, adénome, dysplasie, cancer et métastases.

Trois mécanismes principaux ont été décrits dans la carcinogenèse colorectale : (23)

-  L'instabilité chromosomique (CIN)
-  L'instabilité microsatellitaire (MSI)
-  L'hyperméthylation des îlots cpG . (CIMP)

I. Principaux mécanismes de la carcinogenèse colorectale :

1. Lésions colorectales précancéreuses :

La transformation de l'épithélium colique suit dans la majorité des cas la filiation : adénome → dysplasie → cancer(24).

Les CCR se développent à partir de lésions précancéreuses qui sont les cryptes aberrantes ces dernières correspondent à une anomalie de l'abouchement des cryptes associée à une hyperplasie épithéliale, évoluant vers l'adénome. Les adénomes sont associés à des lésions de dysplasie plus ou moins sévère (dysplasie de bas grade puis de haut grade) qui évoluent vers l'adénocarcinome intramuqueux (ou in situ), puis vers une tumeur invasive localisée puis métastatique. (23)

L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne, dont la croissance est définie par une perte du contrôle de la prolifération cellulaire. Il existe quatre grands types histologiques d'adénome :

- ❖ L'adénome tubuleux (75 % environ des adénomes) est une prolifération de tubes épithéliaux séparés par un tissu conjonctif peu abondant associé à une mucosécrétion diminuée et à un aspect plus basophile du cytoplasme (dédifférenciation).
- ❖ L'adénome vilieux est constitué d'axes conjonctifs grêles tapissés de cellules cylindriques.
- ❖ L'adénome tubulovilleux associe des aspects tubuleux et vilieux.
- ❖ L'adénome festonné, comportant un aspect festonné (en « dents de scie ») avec des atypies cellulaires correspondant souvent à des lésions dysplasiques. Les adénomes festonnés sont plutôt localisés dans le côlon droit, surviennent préférentiellement chez la femme, et sont souvent multiples.

Un petit adénome mettrait environ cinq ans à devenir un adénome de plus de 1 cm, et cet adénome mettrait environ dix ans à se transformer en adénocarcinome, puis environ deux ans à acquérir les propriétés aboutissant à la dissémination métastatique(24).

Dans les cryptes aberrantes, il est possible d'identifier certaines anomalies moléculaires comme des mutations de kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) ou d'APC, un phénotype MSI ou CIMP, suggérant que ces événements sont initiateurs de la carcinogenèse colorectale.

Les altérations des voies p53 et TGF- sont moins fréquentes dans les adénomes que dans les CCR invasifs suggérant que ce sont des événements plus tardifs.(25)

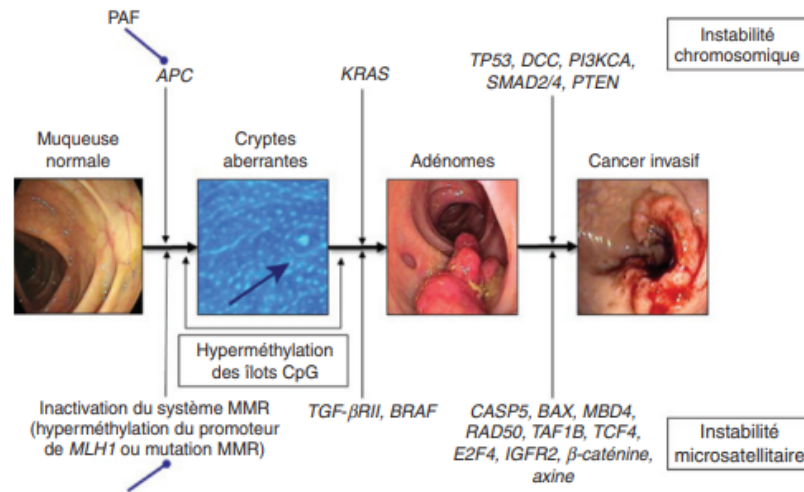


Figure 13 : Principales anomalies moléculaires en fonction de la voie de carcinogenèse(23)

2. Instabilité chromosomique :

L'instabilité chromosomique (CIN) est retrouvée dans approximativement 75% des CCR sporadiques, mais aussi dans tous les CCR des patients atteints de PAF. Ces tumeurs sont préférentiellement localisées au niveau du côlon gauche et du rectum.

Le phénotype CIN est caractérisé par des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes conduisant à une aneuploïdie.(26)

La perte ou le gain de matériel génétique va induire l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ; notamment APC, TP53, DCC, CABLES, SMAD2 et SMAD4, et l'activation de proto-oncogènes. (27)

Le processus tumoral débute le plus souvent par une mutation inactivatrice d'un des gènes de la voie Wnt/APC/-caténine (APC le plus souvent), puis une mutation activatrice de la voie KRAS/BRAF favorisant la croissance des cryptes aberrantes et des lésions adénomateuses. Ensuite, l'inactivation de gènes

suppresseurs de tumeurs, tels que TP53, et l'altération d'autres gènes de différentes voies de signalisation, tels que SMAD2 et SMAD4 (voie du TGF-), DCC, PI3KCA (sous-unité catalytique de la phosphatidylinositol 3-kinase), PTEN participent à la transformation d'un adénome en adénocarcinome.(28)

3. Instabilité microsatellitaire :

Le statut MSI, retrouvé dans 15 % des CCR sporadiques, est une forme particulière d'instabilité génétique touchant principalement les séquences répétées du génome, les microsatellites, dont la réplication est plus difficile. De manière physiologique, ces erreurs d'appariement sont naturellement réparées lors de la réplication par le système MMR et le statut MSI est donc dû à l'inactivation acquise ou héréditaire du système MMR.

En routine la détection de ce phénotype MSI peut se faire soit par génotypage de marqueurs microsatellitaires à partir de l'ADN tumoral soit par marquage immunohistochimique des quatre principales protéines MMR sur le tissu tumoral.

Les tumeurs MSI sont le plus souvent localisées dans le côlon droit (environ 90 %). Elles surviennent soit à un âge précoce (le plus souvent avant 60 ans dans le syndrome de Lynch), soit à un âge tardif (le plus souvent après 80 ans dans les cas sporadiques). Elles sont souvent peu différenciées et mucineuses (composante colloïde muqueuse importante). Contrairement aux tumeurs CIN, ces tumeurs présentent rarement des mutations d'APC, KRAS et TP53 et sont diploïdes.

En revanche, la mutation V600E de BRAF est présente dans plus de 60 % des CCR MSI. (29)

Les tumeurs MSI sporadiques dérivent des adénomes festonnés qui sont eux-mêmes le plus souvent localisés dans le côlon droit. Ce phénotype MSI est associé à un infiltrat lymphocytaire tumoral important, ainsi qu'à une meilleure survie après chirurgie curative. En revanche, ces tumeurs sont moins sensibles au 5-fluorouracile (5FU).(30,31)

4. Hyperméthylation des îlots CpG :

Les modifications épigénétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. L'hyperméthylation des îlots CpG, régions riches en dinucléotides cytosine-guanine localisés au niveau des promoteurs, est la modification épigénétique la plus fréquente dans les cancers (32).

Comme pour les CCR MSI, les tumeurs CIMP se développent majoritairement à partir des adénomes festonnés. On retrouve un phénotype CIMP dans environ 20 à 30 % des CCR et il est associé au phénotype MSI dans environ 50 à 60 % des cas (33).

Le phénotype CIMP est principalement associé aux CCR MSI sporadiques. Une mutation activatrice de BRAF est également fréquemment associée à ce phénotype, alors que les altérations de p53 sont rares (34).

Lors de la carcinogenèse colorectale, ce phénomène survient précocement dans les cellules précancéreuses des cryptes aberrantes, des adénomes festonnés et des polypes hyperplasiques de grande taille (35).

II. Bases moléculaires de la carcinogenèse colorectale :

Des dizaines de mutations ont été identifiées comme impliquées dans la carcinogenèse colorectale mais, en fait, certaines ne reflètent que l'instabilité génétique, et sont actuellement qualifiées de mutations « passagères » (passenger mutations). D'autres, en nombre limité, interviennent de façon causale dans la transformation maligne et dans la progression de la maladie (23).

Dans les CCR, le séquençage étendu du génome a permis de mettre en évidence plus de 80 mutations mais seul un petit nombre (< 15) s'est révélé réellement pathogénique(36).

Parmi les gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale, certains sont des proto-oncogènes (KRAS, β -caténine, BRAF), d'autres sont des gènes suppresseurs de tumeurs (APC, TP53, deleted in colorectal carcinoma [DCC], SMAD4, SMAD2, TGF- β receptor type II [TGF- β RII], insulin-like growth factor 2 receptor [IGF2R], BCL2-associated X protein [BAX], MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6, phosphatase and tensin homolog [PTEN]).

Mutation	Fréquence (%)
KRAS	42
Bêta caténine	7
BRAF	12
APC	75
TP53	60
DCC	10
SMAD4	16
PTEN	9

Figure 14 : Fréquences des altérations moléculaires des principaux gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale (23)

III. Autres facteurs impliqués dans la carcinogenèse colorectale :

1. Flore intestinale :

La flore intestinale, ou microbiote intestinal, est impliquée dans de nombreuses pathologies et il existerait un lien entre la dysbiose et le CCR(37). Le microbiote est connu pour jouer un double rôle, un rôle de protection de l'hôte via l'homéostasie intestinale et un rôle plus nocif, lors de la dysbiose, de production de toxines, modifiant l'épithélium et l'environnement immunitaire et favorisant la transformation maligne des cellules épithéliales coliques. Certaines bactéries commensales, notamment du groupe des Bacteroides, ont ce rôle carcinogène démontré. Les mécanismes carcinogènes en jeu seraient l'altération de la muqueuse colique, les lésions à l'ADN, et l'inflammation. À l'inverse d'autres bactéries, comme les lactobacilles et bifidobactéries contenus dans le lait, pourraient avoir un rôle protecteur (38). Des études sont en cours pour identifier des profils de microbiotes différents entre un tissu colique sain, un polype bénin et un tissu colique tumoral, et ainsi déterminer les populations à risque de CCR. Il sera peut-être bientôt possible de prévenir le CCR en modifiant le microbiote. Le microbiote interviendrait aussi sur l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie et de l'immunothérapie (39).

2. Inflammation chronique :

Un lien fort existe entre l'inflammation chronique et le cancer. Dans les MICI ; le risque de développer un CCR est plus important s'il existe une pancolite, une maladie d'une durée supérieure à huit ans, un mauvais contrôle de l'inflammation colique et/ou l'association avec d'autres facteurs procancérigènes tels qu'une cholangite sclérosante (23).

Les voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse des CCR associés aux MICI sont proches de celles impliquées dans les CCR sporadiques mais de chronologie différente. Cependant, les mutations de TP53 et le phénotype CIMP semblent être des événements précoces, alors que les mutations d'APC sont plus tardives et moins fréquentes par opposition aux CCR sporadiques(40).

La séquence adénome → cancer dans les formes sporadiques, est remplacée par la séquence inflammation → dysplasie (souvent plane et multifocale) → cancer dans les CCR associés aux MICI. Les cytokines, et plus largement l'inflammation, ont un rôle paradoxal, permettant à la fois le déclenchement d'une réponse immune antitumorale, mais également jouant un rôle important dans le développement et la progression des CCR (23).

L'inflammation chronique est également responsable d'un stress oxydant à l'origine de la synthèse de dérivés réactifs de l'oxygène pouvant conduire à des dommages à l'ADN (mutation de TP53 et inactivation du système MMR), mais aussi affecter le métabolisme protéique et lipidique (41).

Certaines cytokines pro-inflammatoires favorisent la carcinogenèse colorectale, telles que l'interleukine [IL]-6, l'IL-23 et l'IL-1. D'autres

cytokines, telles que le TGF- et le tumor necrosis factor α (TNF- α), ont des rôles paradoxaux pro- et antitumoral. Il a été aussi mis en évidence que le TNF-, pouvait favoriser l'angiogenèse, induire la COX-2 et promouvoir des dommages à l'ADN(42).

3. Échappement à la réponse immune :

Une altération du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH I) et donc l'absence de présentation des antigènes immunogènes, est observée dans plus de 70 % des CCR dès les stades précoces (23).

La perte de l'expression du CMH I peut être due à une diminution d'expression de la 2-microglobuline, du CMH-I et/ou des protéines intervenant dans la présentation des antigènes (mutations décalant le cadre de lecture dans les tumeurs MSI, mutations ponctuelles ou délétions dans les tumeurs CIN) (43).

Les cellules tumorales peuvent aussi échapper à la réponse immunitaire par des mécanismes de résistance à la lyse (voie perforine/granzymes et Fas/Fas ligand), notamment par la perte d'expression membranaire de Fas, par des mutations de TP53 ou des caspases ou par l'expression d'inhibiteur de la voie perforine/granzymes ou de la voie Fas/Fas ligand.

Chez les patients atteints de CCR, un shift cytokinique de la réponse T CD4+ Th1 vers Th2 est retrouvé dans le sang périphérique, cette orientation entraînerait une perte d'efficacité de la réponse immunitaire antitumorale cytotoxique, qui va s'accroître avec le stade de la maladie et semble donc corrélé avec la progression tumorale (44).

Les mécanismes par lesquels les CCR provoquent une dysrégulation Th1/Th2 sont mal connus et différents facteurs semblent impliqués (surexpression de

la COX-2, surproduction locale d'histamine, de TGF-, d'IL-10, de Fas ligand soluble, d'indolamine-2,3-dioxygénase [IDO] et de VEGF).

Enfin, un des principaux mécanismes d'échappement à la réponse immune est l'induction d'une tolérance périphérique par différents mécanismes : une présentation antigénique par des cellules dendritiques immatures, une anergie lymphocytaire due à l'absence de signaux costimulateurs, une délétion des lymphocytes effecteurs ou une inhibition de l'activation des lymphocytes T effecteurs par des lymphocytes T régulateurs(45).

Partie III: La Cyclo-oxygénase 2 et

l'HER 2 dans le CCR :

I. La Cyclo-oxygénase 2 dans le CCR :

Les Cyclo-oxygénase (COX) ou prostaglandine-endoperoxyde synthase (PTGS) ont été découverte en 1991 par le Laboratoire Daniel Simmons de l'Université Brigham Young. Elles sont des régulateurs importants de l'angiogenèse, de l'inflammation et de la carcinogenèse et sont situés du côté luminal dans le réticulum endoplasmique(46).

Il existe trois isoformes : (47).

- 📌 La COX-1 est une enzyme d'entretien qui répond aux besoins de base en prostaglandines.
- 📌 LA COX-3 est une variante de la COX-1, principalement dans le système nerveux central.
- 📌 LA COX-2 est une enzyme qui assure la biosynthèse et la libération de prostaglandines en utilisant l'acide arachidonique (AA) comme substrat. L'un des principaux produits de la COX-2 est la PGE2, qui peut réguler l'angiogenèse, l'immunité et la tumorigenèse.

La COX-2 convertit d'abord l'acide arachidonique en prostaglandine G2 et en prostaglandine H2, et synthétise ensuite la prostaglandine D2, E2, F2 α , I2 et la thromboxane A2, qui sont impliquées dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale et dans l'agrégation plaquettaire et qui exercent leurs actions par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)(48).

L'expression élevée de COX2 existe dans les lésions précancéreuses et le carcinome in situ et est significativement plus élevé que dans le tissu normal. De nombreux facteurs tel que : l'acide désoxycholique DCA, l'Interleukin 1 β

IL-1 β et les lipopolysaccharides LPS pourraient favoriser l'expression de la COX-2 de façon modérée dans les fibroblastes normaux (NFs), mais de façon importante dans les fibroblastes associés au cancer (CAF). Ce qui suggère que la COX-2 est impliqué dans les stades précoces de la tumorigénèse (49).

La PGE2 peut agir sur les récepteurs : EP1, EP2, EP3 et EP4 pour induire une cascade de signaux entraînant des modifications du calcium intracellulaire, de l'AMPc et de certains facteurs inflammatoires. Ces modifications vont réguler la prolifération (voie Wnt, RAS et AKT), l'angiogenèse (VEGF, basic fibroblast growth factor [bFGF]), la réponse immune (chemokine ligand 2 [CCL2], chemokine C-X-C motif ligand 9 [CXCL9] et chemokine C-X-C motif ligand 10 [CXCL10]), l'apoptose et la migration cellulaire(50).

La COX-2 est également essentielle pour le développement de métastases en particulier les métastases osseuses, cérébrales, hépatiques et des ganglions lymphatiques (51) et il a été prouvé que l'inhibition de la COX-2 peut antagoniser les métastases colorectales chez des modèles humains et murins (52).

Les inhibiteurs de la COX-2 soit les anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine et inhibiteur sélectif de la COX-2) peuvent diminuer la prolifération et l'invasion des cellules cancéreuses colorectales mais les auteurs suggèrent que le traitement devrait être administré pour prévenir le CCR plutôt que de supprimer cette progression, en particulier pour les adénomes et tumeurs colorectales dans lesquelles l'expression est plus élevée notamment chez les patients atteints de syndrome de Lynch(53).

II. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) dans le

CCR:

HER2 est une protéine à activité tyrosine kinase codée par l'oncogène cellulaire ERBB2, qui est situé sur le chromosome 17q21(54)

Dans des circonstances normales l'oncogène est inactif et constitue le composant normal du génome cellulaire participant à la croissance, la différenciation et la division cellulaire. (54)

Les principales formes d'activation d'ERBB2 sont l'amplification anormale du gène, la régulation anormale de la transcription et la surexpression de l'ARNm ce qui entraîne une expression excessive de son produit protéique résultant croissance cellulaire incontrôlée et entraînant l'apparition de tumeurs(55)

Les fragments peptidiques de HER2 après une digestion enzymatique sont presque complètement cohérents avec ceux du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) de ce fait l'oncogène HER2 est considéré un membre de la famille EGFR (HER2/EGFR/ERBB). L'homodimérisation ou l'hétérodimérisation de HER2 avec un autre récepteur de la famille EGFR entraîne l'activation des voies de transduction du signal (RAS-RAF-ERK et PI3K-PTEN-AKT) qui contrôlent la croissance et la différenciation des cellules épithéliales et régulent la résistance aux médicaments(56).

L'amplification du gène HER ou la surexpression de sa protéine ont été ciblées avec succès dans multiples tumeurs malignes, notamment le cancer du sein et les adénocarcinomes gastriques où la surexpression de HER2 est associée à un risque accru de récurrence et à un pronostic défavorable (57).

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Les traitements ciblant HER2 sont le trastuzumab, le lapatinib et le pertuzumab; cependant à l'heure actuelle, cette thérapie ciblée est rarement rapporté dans le CCR mais son utilité est démontrée dans les études publiées par « the Cancer Genome Atlas Network »(58).

Ces études ont montré que l'amplification de HER2 chez les patients présentant un CCR métastatique avec un KRAS de type sauvage « exon2 » est présente dans 4 à 5 % des cas, cependant chez les patients RAS et BRAF de type sauvage, le taux d'amplification est de 14 % (59).

En outre, chez les patients avec un CCR KRAS de type sauvage et qui présentent une résistance de novo aux thérapies anti-EGFR, 13,6 % présentaient une surexpression de l'HER2 et la prévalence a augmenté à 36 % dans les xénogreffes dérivées de patients qui étaient KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA de type sauvage (60).

La détection de la surexpression de HER2 sera de grande utilité dans l'avenir et cette dernière peut être détectée par une coloration immunohistochimique (IHC) pour la protéine HER2 et par une hybridation in situ (ISH) pour l'amplification génique ou par une réaction en chaîne par polymérase avec transcription inverse (RT-PCR) pour la surexpression de l'ARN HER2.

DISCUSSION

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Le cancer colorectal est l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes du système digestif. Ces dernières années, l'incidence du cancer colorectal a rapidement augmenté en raison du régime alimentaire riche en protéines pauvre en fibres et du manque d'exercice physique, ainsi l'exposition à divers facteurs pathogènes (61). Le taux de récurrence du CCR est élevé et il est donc important de trouver de nouveaux traitements améliorant la survie. L'évaluation des facteurs pronostiques moléculaires serait de ce fait d'une grande utilité pour identifier les patients qui bénéficieraient de thérapies adjuvantes.

La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et son produit PGE2 jouent un rôle important à différents niveaux dans la carcinogenèse colorectale. Ils ont été impliqués dès le stade de l'initiation à la progression tumorale. Certains de ses mécanismes carcinogénétiques comprennent l'augmentation de l'expression de bcl2 et l'inhibition de l'apoptose médiée par Fas, l'activation de la voie APC- β caténine, l'augmentation de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), la diminution de l'expression de l'E-cadhérine favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et l'augmentation des métalloprotéinases-2 (MOS) de la matrice, ce qui augmente le potentiel d'invasion et le potentiel métastatique des cellules tumorales. Par conséquent, l'inhibition de la COX2 peut avoir des effets bénéfiques sur la prévention et le traitement de ces types de cancer (62).

L'HER2 est le seul membre de la famille EGFR qui ne se lie pas à des ligands. Il est activé par hétérodimérisation avec d'autres récepteurs liés à un ligand et les signaux mitogènes les plus forts sont créés par les hétérodimères HER2-HER3. La surexpression de HER2, généralement due à l'amplification génique,

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

permet à son activation ce qui entraîne la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. 3 à 5 % des CCR présentent une amplification de l'HER2 en situation métastatique ce qui le rend une nouvelle cible thérapeutique.

Les objectifs de la présente étude étaient d'évaluer le taux d'expression de COX2 et de l'HER2, le corrélér avec les paramètres clinico biologique afin de les valider en tant que marqueurs pronostiques.

I. L'hyper-expression du COX2 dans le CCR :

La COX-2 a été démontré pour la première fois comme étant augmenté dans le cancer colorectal par rapport au tissu sain par Eberhart et al. (1994) et depuis, de nombreuses études ont réalisé dans ce sens.

Le taux d'expression du COX 2 dans notre étude est de :

Taux d'hyper expression du COX2	63%
Expression modérément positive	33%
Expression fortement positive	30%

Tableau 13 : taux d'expression du COX2 dans notre étude

Les résultats de notre étude sont corrélés avec les études suivantes

Etude	Taux d'expression du Cox 2 dans le CCR
Ram Rattan Negi et al (2019) (63)	70%
Venkatachala S et al (2017) (64)	86.2%
Wu QB et al (2015) (54)	77.97%
Elzagheid et al (2013) (65)	74%

Tableau 14 : taux d'expression du COX2 dans des études comparatives

Les études de Zhou (2018) (66) et Al Maghrabi (2012) (67) ont objectivé un taux d'expression plus faible du COX2 dans leurs échantillons. Les

divergences entre ces différentes études peuvent s'expliquer par la variabilité de la taille des cohortes, de leurs caractéristiques, des méthodes de détection et d'interprétation de l'expression du COX2.

Etude	Taux d'expression du Cox 2 dans le CCR
Zhou et al (2018)	49%
Al-Maghrabi J et al (2012)	56%

Tableau 15 : taux d'expression du COX2 dans des études comparatives

L'immunomarquage de la COX2 était principalement cytoplasmique dans les tumeurs. L'épithélium colique normal adjacent à la tumeur n'a montré aucune coloration COX2 dans l'étude de : Elzagheid (2013), Al-Maghrabi (2012) et Miladi-Abdennadher (2012) (68) ce qui confirme l'intérêt du COX2 dans la carcinogénèse.

II. La corrélation entre l'hyper expression du COX2 et les paramètres clinico pathologiques du CCR :

L'étude de la corrélation de l'hyper expression du COX2 avec les paramètres clinico pathologiques a démontré qu'il existe une corrélation significative entre cette expression et le mauvais pronostic du CCR dans de nombreux études :

Elzagheid et al (2013) ont effectué une analyse immunohistochimique du cancer colorectal en Finlande à l'Hôpital universitaire de Turku et ont constaté que les patients avec un stade TNM plus élevé ($P < 0,06$) et ceux avec le stade de Duke plus élevé ($P < 0,045$) avait des niveaux plus élevés d'expression du

COX2, bien que l'expression COX2 ne soit pas significativement associée à l'âge, au sexe, à l'histologie tumorale grade ou métastase ganglionnaire.

Selon les résultats de l'étude de Wu QB et al (2015). Les patients atteints de métastases ganglionnaires, avait un taux d'expression du COX2 arrivant à 85,04 %, significativement plus élevé que chez patients sans métastase ganglionnaire. En outre, L'expression de la protéine COX2 est significativement associée avec la taille de la tumeur, la profondeur d'infiltration, la différenciation tissulaire, stade de Duke et la présence de métastase à distance, confirmant que l'expression élevée de la protéine COX2 dans le cancer colorectal permet d'augmenter les capacités de la croissance tumorale.

Zhou et al (2018) ont montré dans leur étude que la translocation nucléaire de la protéine COX2 était présente dans les tissus tumorales par rapport aux tissus normaux, et que cette expression est corrélée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CCR. De plus, la faible expression du COX2 a été associée à un meilleur pronostic chez ces patients. Il a été constaté dans la même étude que l'expression nucléaire du COX2 était significativement corrélée avec le stade de Duke, et la présence de métastase ganglionnaire

L'étude de Ram Negi et al (2019) a également corréler l'expression de COX-2 avec les caractéristiques clinicopathologiques. Cependant, ils pas trouvé de relation significative entre ces derniers sauf pour le sexe féminin qui est révélé significativement lié à l'expression de COX-2. Il s'agit de la première étude à avoir observé une association significative entre la surexpression de l'ARNm de la COX-2 et le sexe du patient.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Wu et al. (2003) (69) ont observé que la COX-2 a un rôle essentiel dans le processus de carcinogenèse colorectale et qu'elle est associée aux caractéristiques biologiques des tumeurs et au pronostic des patients. Cependant, ils n'ont pas observé d'association entre les paramètres clinicopathologiques et l'expression de la COX-2.

Mahmoud et al. (2014) (70) n'ont trouvé aucune association entre l'expression de la COX-2 et les caractéristiques clinicopathologiques.

	Notre étude	Ram Negi et al 2019	Venkatachala S et Al 2017	Zhou et al 2018	Al- Maghrabi J et al 2012	Wu QB et al (2015)
Sexe	p=0.0485	p=0.009	p=0.47	p=0.71	p=0.97	p=0.129
Age >60 ans	p=0.256	p=0.249	p=0.82	p=0.54	p=0.59	p=0.156
Localisation	p=0.531	P=0.68		p=0.296	p=0.80	p=0.157
Taille	p=0.002		p=0.27			p=0.026
Degré de différentiation	p=0.826		p=0.9		p=0.05	p=0.038
Invasion de la séreuse	p=0.678	p=0.58	p=0.021	p=0.031		p=0.001
Grade TNM	p=0.45		p=0.05		p=0.01	p=0.001
Métastase ganglionnaire	p=0.45	p=0.58		p=0.002	p=0.07	p=0.001
Métastase à distance	p=0.48			p=0.07	p=0.02	p=0.047

**Tableau 16 : comparaison de la corrélation de l'expression du COX2 avec
paramètres clinico biologique**

III. L'hyper-expression de l'HER2 dans le CCR :

La surexpression ou l'amplification de HER2 a été signalée dans 13 % à 20 % des cancers du sein, 7 % à 34 % des cancers gastriques et 1,9 % à 14,3 % des carcinomes pulmonaires (71).

Divers taux de surexpression de HER2 ont été rapportés dans le CCR :

Etude	Nb de patients inclus dans l'étude	Taux d'amplification d'HER2 2+/3+
Ni et al. (72)	4913	1.4%
Valtorta et al. (73)	1086	4.1%
Song et al. (74)	106	7.5%
Kruwszewski et al. (75)	202	15.3%
Essapen et al. (76)	170	40%
Kapitanovic et al.(77)	221	43%
Wu QB et al (54)	1026	46.20%

Tableau 17 : taux d'expression du HER2 dans des études comparatives

Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer ces taux différents, notamment la taille de la population étudiée, les différents anticorps utilisés pour l'immunohistochimie (IHC), et l'application de divers systèmes de notation (71).

Valtorta et ses collègues ont mené une étude pour définir des critères IHC/ISH spécifiques pour déterminer la positivité de HER2 dans le CRC, et de sélectionner avec précision les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique HER2-positif et de type KRAS sauvage pour le recrutement de

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

l'étude de phase II HERACLES (HER2 Amplification for Colorectal Cancer Enhanced Stratification) d'un traitement ciblant HER2 (73).

L'expression de la protéine HER2 a été évaluée manuellement par IHC en utilisant l'anticorps HercepTest (Dako A/S Glostrup, Glostrup, Danemark) et automatiquement en utilisant l'anticorps VENTANA 4B5 sur BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc. Tucson, AZ, USA).

L'amplification de HER2 a été évaluée aussi par FISH à l'aide d'un kit de sonde ADN PathVysion HER2 DNA Probe Kit (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) et par SISH à l'aide d'un test bicolore VENTANA 4B5 Inform HER2 (73).

La positivité de HER2 a été définie comme des tumeurs présentant un score 3 dans 50 % des cellules par IHC, un score 2 ou CEP17 2 dans 50 % des cellules par FISH (73).

	Negative	Equivocal	Positive
Colorectal cancer VENTANA (based on Rüschoff et al. [13])	IHC score 0: no staining or staining in <10% of cells IHC score 1+: faint, barely perceptible in >10% of the cells; segmental or granular ISH <4 copies or HER2: CEP17 <1.8	IHC score 2+: weak to moderate staining in >10% of cells; circumferential, basolateral, or lateral ISH mandatory ISH HER2 4–6 copies or HER2: CEP17 1.8–2 in ≥10% of cells	IHC score 3+: intense in >10% of cells; circumferential, basolateral, or lateral ISH mandatory ISH HER2 >6 copies or HER2: CEP17 >2 in ≥10% of cells
Colorectal cancer HERACLES (Valtorta et al. [17])	IHC score 0: no staining IHC score 1+: faint staining (segmental or granular); moderate staining <50% of cells (any cellularity); intense staining ≤10% cells ^c	IHC score 2+: moderate staining in ≥50% of cells ^c ISH mandatory if >50% cellularity confirmed following IHC retest ISH HER2: CEP17 ≥2 in ≥50% of cells	IHC score 3+: intense staining in ≥50% of cells ^c ISH not mandatory; intense staining in >10% but <50% of cells ^c ISH mandatory if >10% cellularity confirmed following IHC retest ISH HER2: CEP17 ≥2 in ≥50% of cells

^aAt least five consecutive cells.
^bIf additional scoring does not allow a definitive result to be rendered, multiple options are feasible: (1) consultation between scorer and pathologist regarding selection of malignant cells or tumor areas for scoring, (2) use of an alternative chromosome 17 probe in a retest to calculate the ratio, (3) selecting a different tumor block, (4) using genomics or an alternative analytic method to evaluate HER2 amplification.
^cCircumferential, basolateral, or lateral.
 CEP, chromosome enumeration probe.

Figure 15 : résultats de la recherche de l'HER2 par étude immunohistochimique (71)

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

Les études récentes sur le CCR, qui appliquent un scoring conforme à ces critères, objectivent taux de positivité de HER2 variait de 1,6 % à 6,3 %, contrairement aux valeurs très variées précédemment rapportées.

📊 Le taux d'expression de l'HER2 dans notre étude est estimé à 21% ; mais si on suit ces critères; le taux sera estimé à 3% soit une expression de l'HER2 cotée 3 à l'immunohistochimie . Ces resultats modifiés seront correlé à la littérature

L'amplification de HER2 dans le CCR a également été étudiée à l'aide de techniques moléculaires telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) et le séquençage génomique complet (CGS), avec des taux allant de 1,8 % à 22,0 % (71).

Le profilage moléculaire en utilisant le NGS, l'IHC et l'ISH chromogénique (CISH)/FISH dans un grand échantillon de patients atteints de CCR surexprimant HER2 a révélé un taux de 1,8 % (81/4110 patients) de surexpression de HER2, avec une concordance de 97 % entre l'expression de la protéine HER2 et l'amplification génique (71).

IV. La corrélation entre l'hyper expression du HER2 et les paramètres clinico pathologiques du CCR :

Les tumeurs coliques droites diffèrent des tumeurs du côlon gauche ou du rectum dans leur épidémiologie, leur pathologie, leur profil de mutation et de présentation, probablement en raison des origines embryologiques distinctes du côlon proximal et distal. Des méta-analyses récentes ont montré une détérioration constante et significative de la survie globale dans le cancer

colorectal métastatique provenant du côté droit par rapport au côté gauche du côlon (78).

Un certain nombre d'études sur le CCR ont rapporté une expression différentielle de l'HER2 en fonction des caractéristiques pathologiques de la tumeur, y compris la localisation :

- Dans l'essai de PETACC-3, les carcinomes distaux (côlon descendant, rectum) étaient plus susceptibles d'être amplifiés par HER2 que les carcinomes proximaux (cæcum, côlon ascendant, côlon transverse) (79).
- Dans l'étude de Ingold Heppner B et al (2014): Une tendance similaire de surexpression plus fréquente de l'HER2 dans les tumeurs du rectum, du colon sigmoïde et du côlon descendant a été rapportée (80) .
- Dans l'essai HERACLES-A, parmi 33 patients présentant un CCRm HER2-positif, 64 % avaient des tumeurs distales (81).

Cependant, d'autres chercheurs n'ont trouvé aucune association entre l'amplification de l'HER2 et la localisation du CCR comme :

- L'essai de PETACC-8 concernant le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III basé sur FOLFOX (71).
- L'étude de Raghav KPS qui a fait une analyse rétrospective de deux cohortes incluant 196 patients atteints de CCRm (81).

Le rôle pronostique de HER2 dans le CCR reste incertain vu que les résultats incohérents des études portant sur cette question :

- Une méta-analyse de 30 études portant sur 4942 patients atteints de CRC a évalué l'expression de HER2 par IHC et a démontré que cette expression était significativement plus élevée chez les patients atteints

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

de tumeurs de stade C/D de Duke [odds ratio (OR) 0,335, intervalle de confiance à 95 % (IC) 0,198–0,568 ; $P < 0,001$], et chez les patients avec métastase ganglionnaires (OR 1,987, IC à 95 % 1,209–3,265 ; $P = 0,007$). (71)

- L'étude de Wu QB et al a montré dans que l'expression élevée de la protéine HER2 était significativement corrélée à la taille de la tumeur, à l'invasion de la séreuse, au stade avancé de Duke, à la différenciation tumorale, à la présence des métastases à distance et les métastases ganglionnaires ($P < 0,05$), mais pas avec le sexe, l'âge ou la localisation de la tumeur (54).
- L'étude PETACC-8, a été également identifié HER2 comme un indicateur de mauvais pronostic chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III. (71)
- L'étude de Lu et al a estimé que l'EGFR et le HER2 peuvent être utilisés comme biomarqueurs potentiels pour les métastases ganglionnaire et le pronostic du cancer colorectal (71).

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

Voici d'autres études ayant évalué la surexpression de l'HER2 et ayant analysé son impact pronostique dans le CCR

Etude	Nb des patients inclus	% Amplification de l'HER 2	Impact sur le pronostic
Ni et al. (72)	4913	1.4	Oui
Laurent-Puig et al.(70)	1795	1.4	Oui
Richman et al. (82)	1914	1.3	Non
Song et al. (74)	106	7.5	Non
Essapen et al.(76)	170	40%	Oui
Osako et al. (83)	146	4.5	Oui
Kapitanovic et al.(77)	221	43	Oui
Kruwszewski et al.(75)	202	15.3	Non
Kountourakis et al.(84)	106	2.8	Non

**Tableau 18 : impact de l'expression de l'HER2 sur le pronostic dans des
études comparatives**

Vu taux faible d'expression positive de l'HER2 qui est à 03% on n'a pas trouvé de corrélation significative entre de cette dernière avec les paramètres clinico biologique.

V. La corrélation entre l'expression du COX2 et de l'HER2 dans le CCR :

Kiguchi et al et Vadlamudi et al ont trouvé que la surexpression de HER-2 provoque l'expression de la COX2 et l'accumulation de prostaglandine E2.(71) Ainsi, nombreux chercheurs suggèrent qu'il existe une association entre l'expression de COX2 et de HER2 dans le CRC et que cette association a des effets synergiques dans la progression du cancer notamment :

- L'étude de Zhou et al qui a objectivé une relation significative entre la non expression nucléaire de COX2 et la faible expression de HER2 dans les CCR ($P < 0,001$). (66)
- L'étude de Wu QB et al. qui analysé 800 échantillon et a trouvé que 350/800 étaient positifs pour HER2 et COX2 simultanément et donc il a objectivé une corrélation positive significative entre l'expression de COX2 et de HER2 dans le cancer colorectal ($\chi^2 = 8,762$; $P < 0,05$). (54)
- On n'a pas trouvé de corrélation entre l'expression du COX2 et de l'HER2 dans notre étude avec p à 0.49

VI. L'analyse de la survie lors de l'hyper expression du COX2 et de l'HER2 dans le CCR :

L'Analyse de survie dans les études qui ont évalué le retentissement de l'Hyper expression de COX2 et de l'HER2 sur la survie globale et la survie sans progression a montré les résultats suivants :

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

- ELZAGHEID a montré que la survie à 3 ans avec des métastases était significativement associée à l'expression de COX2 $p < 0,025$. (65)
- Quant à Al-Maghrabi, il a analysé la survie sans progression et a objectivé que les patients qui ont développé une récurrence précoce (22 mois) avaient une expression positive de la COX-2, contrairement à ceux sans expression de la COX-2 qui ont développé une récurrence beaucoup plus tard (32 mois) ($P = 0,009$). Cependant la COX-2 n'a montré aucun pouvoir prédictif sur la survie globale dans l'analyse Kaplan-Meier ($P = 0,32$). (67)
- En ce qui concerne l'étude de Wu QB, il a également analysé la survie des patients positifs à la fois pour COX2 et HER2, ceux positifs pour l'un ou l'autre, et ceux négatifs pour les deux et il a objectivé que la durée de survie des patients positifs pour COX2 et HER2 était significativement inférieure à celle des patients négatifs pour COX-2 et HER2 ($P < 0,05$). (54)
- Li et al ont réalisé une méta-analyse et ont trouvé que la surexpression de HER2 avait peu d'impact sur la survie des patients atteints de cancer colorectal contrairement à Xu TW et al qui a montré que le taux de survie à cinq ans des patients présentant une surexpression de HER2 était significativement inférieur à celui des patients présentant une expression négative de HER2. (71)
- Dans notre étude, on n'a pas trouvé de corrélation significative entre l'hyper expression du COX2 et la survie globale.

CONCLUSION

Les résultats présentés suggèrent que le taux d'hyper expression du COX 2 dans le cancer colorectal dans notre série est de 63% cependant l'HER2 n'est exprimé que dans 21 % des cas. Notre étude montre aussi qu'il existe une corrélation significative entre la présence de métastase, l'envahissement ganglionnaire et la taille tumorale avec l'hyper-expression du COX2 et l'HER2 et suggère de ce fait un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer colorectal.

La détection de l'expression de COX2 et HER2 dans le tissu du cancer colorectal peut être utilisé comme un indice efficace pour évaluer le pronostic et le dépistage des patients atteints d'un risque élevé de métastases.

Les médicaments ciblant la COX2 et HER2 peuvent fournir une autre option thérapeutique efficace, complète et individualisée selon les profils des patients. Reste à savoir comment standardiser les indications thérapeutiques basées sur l'expression de COX2 et HER2.

Cela nécessitera une approche pluridisciplinaire afin de déterminer le moment et la dose du médicament ciblé, la possibilité de combiner d'autres médicaments ciblés avec chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

RESUME

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne très fréquente du tube digestif, avec environ 1,93 million de nouveaux cas et 935 000 de décès dans le monde en 2020. Globalement, le colorectal occupe le troisième rang en termes d'incidence, mais le deuxième en termes de mortalité. L'incidence du CCR au Maroc est en constante croissance ; elle est passée de 5.5 cas/100000 habitants en 2005–2007 à 8.1 cas/100000 habitants en 2008–2012 pour les deux sexes confondus.

La clarification des mécanismes responsables du développement et de la progression du cancer colorectal ainsi la mise en évidence des marqueurs immunohistochimique et moléculaire d'agressivité ayant permis l'amélioration de la prise en charge thérapeutique. Dernièrement il a été démontré que la COX2 et l'HER2 jouent un rôle essentiel dans la régulation de la progression du CCR.

Le but de notre étude est de déterminer la prévalence de l'hyper expression du COX2 et de l'HER2 dans le CCR ; analyser leur signification clinique et de déterminer l'impact de cette expression sur le pronostic du CCR.

Il s'agit d'une cohorte prospective démarrée en Septembre 2019 au CHU Hassan II Fès incluant 66 patients avec un diagnostic histologique d'adénocarcinome colorectal sur biopsie ou pièce opératoire et ayant bénéficié d'une analyse immunohistochimique de leurs spécimens afin de déterminer le taux d'expression positive de Cox2 et de l'HER 2 et d'étudier la corrélation de cette expression avec le pronostic du CCR.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION MAROCAINE

On a inclus 66 patients dans notre étude ; l'âge moyen est de 55.5 ans (27–83 ans) avec un sex ratio H/F de 1.06. Le motif de consultation le plus fréquent est les rectorragies avec altération de l'état général avec un délai de consultation moyen de 6.5 mois. En ce qui concerne la localisation : 29 patients avaient une tumeur au niveau du colon et 36 patients au niveau du rectum. En terme de degré de différenciation, 42% des tumeurs étaient bien différenciés, 50% étaient modérément différenciés, et 02% étaient peu différenciés. Le taux d'expression positive du COX2 et de l'HER2 dans le CCR était de 68% et 21% respectivement. L'expression de la protéine Cox2 était significativement corrélée avec la taille de la tumeur, la présence de métastase à distance et l'envahissement ganglionnaire ($P < 0,05$); l'expression de l' HER2 a été significativement corrélée avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire ($P < 0,05$). Cependant on n'a pas trouvé de corrélation significative entre l'hyper expression du COX2 et la survie globale. Ces résultats suggèrent qu'il existe une corrélation significative entre l'expression du COX2 et le pronostic du CCR et la détection de cette expression peut être utilisée comme indice efficace pour dépister les patients ayant un risque élevé de métastases ainsi de développer une thérapie ciblée pour un contrôle meilleur de la maladie.

ABSTRACT:

Colorectal cancer (CRC) is a very common tumor with an estimated 1.93 million new cases and 935,000 deaths worldwide in 2020. Globally, colorectal ranks third in terms of incidence, but second in terms of mortality. The incidence of CRC in Morocco is steadily increasing, from 5.5 cases/100000 inhabitants in 2005–2007 to 8.1 cases/100000 inhabitants in 2008–2012.

Identification of immunohistochemical and molecular markers of aggressiveness have led to improved therapeutic management.

Accumulating evidence has shown that COX2 and HER2 expression is upregulated in colorectal carcinoma and they are responsible for cancer metastasis and recurrence in CRC.

The aim of our study is to determine COX2 and HER2 immunoexpression and correlated it with clinicopathological features to assess their prognostic predictive value in colorectal carcinoma.

This is a prospective cohort started in September 2019 at Hassan II Fez University Hospital including 66 patients with a histological diagnosis of colorectal adenocarcinoma and who benefited from immunohistochemical analysis of their specimens to determine the rate of positive expression of Cox2 and HER 2 and to study the correlation of this expression with the prognosis of CRC.

We included 66 patients in our study; the average age was 55.5 years (27–83 years) with a sex ratio M/F of 1.06. The most frequent reason for consultation was rectal bleeding. Regarding the location: 29 patients had a colon cancer

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

and 36 patients had a rectal cancer. In terms of degree of differentiation, 42% of the tumors were well differentiated, 50% were moderately differentiated, and 02% were poorly differentiated.

The positive expression rate of COX2 and HER2 in CRC was 68% and 21% respectively. Cox2 protein expression was significantly correlated with tumor size ($p=0.002$), presence of distant metastasis ($p=0.48$), and lymph node involvement ($p=0.45$); HER2 expression was significantly correlated with tumor size ($p=0.047$) and lymph node involvement ($p=0.028$).

There were no significant correlations between COX-2 / Her2 expression and sex, age or tumor location.

In Kaplan–Meier survival analysis, no significant correlation was found between COX2 hyper expression and overall survival.

These results suggest that there is a significant correlation between COX2/HER2 expression and CRC prognosis and the detection of this expression can be used as an effective index to screen patients with high risk of metastasis and to develop targeted therapy for better disease control.

LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE

REFERENCES

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

1. 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 Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Registre populationnel [Internet]. Recherche en Cancerologie – IRC. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel>
3. Masson E. Épidémiologie des cancers au CHU Hassan II, Fès, 2004–2007 [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/211598/epidemiologie-des-cancers-au-chu-hassan-ii-fes-2004>
4. Cancers du colon et du rectum. Mieux les dépister et mieux les traiter [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/cancers-du-colon-et-du-rectum-mieux-les-depister-et-mieux-les-traiter>
5. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut.* déc 2019;68(12):2179-85.
6. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* juill 2018;68(4):250-81.
7. Cancer Statistics Review, 1975–2013 – Previous Version – SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/index.html

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

8. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2044-58.
9. Bouygues A. Le phénotype mésenchymateux et la réponse aux agents anti-VEGF dans le cancer colorectal [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie – Paris VI; 2017 [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01815285>
10. these01-17.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these01-17.pdf>
11. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
12. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res GCR*. janv 2012;5(1):19-27.
13. Shaukat A, Dostal A, Menk J, Church TR. BMI Is a Risk Factor for Colorectal Cancer Mortality. *Dig Dis Sci*. sept 2017;62(9):2511-7.
14. Zhu B, Sun Y, Qi L, Zhong R, Miao X. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 5 mars 2015;5:8797.
15. Alexander DD, Miller AJ, Cushing CA, Lowe KA. Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. sept 2010;19(5):328-41.
16. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2017;111.
17. PAF_FR_report.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

18. Payer J, Jackuliak P, Nagyová M. [Obesity and a risk of carcinoma]. *Vnitr Lek.* oct 2010;56(10):1082-7.
19. Zhu Y, Yang SR, Wang PP, Savas S, Wish T, Zhao J, et al. Influence of pre-diagnostic cigarette smoking on colorectal cancer survival: overall and by tumour molecular phenotype. *Br J Cancer.* mars 2014;110(5):1359-66.
20. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer.* 1 juill 2009;125(1):171-80.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. – Recherche Google [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Rossouw+JE%2C+Anderson+GL%2C+Prentice+RL%2C+et+al.+Risks+and+benefits+of+estrogen+plus+prog+est+in+healthy+postmenopausal+women%3A+principal+results+From+the+Women%E2%80%99s+Health+Initiative+randomized+controlled+trial.&q=Rossouw+JE%2C+Anderson+GL%2C+Prentice+RL%2C+et+al.+Risks+and+benefits+of+estrogen+plus+progestin+in+healthy+postmenopausal+women%3A+principal+results+From+the+Women%E2%80%99s+Health+Initiative+randomized+controlled+trial.&q=chrome..69i57.657j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
22. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1 juin 1990;61(5):759-67.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

23. Masson E. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/905231/carcinogenese-colorectale-donnees-fondamentales>
24. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 mars 2008;105(11):4283-8.
25. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 28 juill 1994;331(4):213-21.
26. Gerdes H, Chen Q, Elahi AH, Sircar A, Goldberg E, Winawer D, et al. Recurrent deletions involving chromosomes 1, 5, 17, and 18 in colorectal carcinoma: possible role in biological and clinical behavior of tumors. *Anticancer Res*. févr 1995;15(1):13-24.
27. Jefford CE, Irminger-Finger I. Mechanisms of chromosome instability in cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2006;59(1):1-14.
28. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 17 déc 1998;396(6712):643-9.
29. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 1 avr 2019;18(2):211-9.
30. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 17 juill 2003;349(3):247-57.

31. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma – PubMed [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413533/>
32. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 janv 2006;103(5):1412-7.
33. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*. mai 2002;122(5):1376-87.
34. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*. juill 2006;38(7):787-93.
35. Kondo Y, Issa JPJ. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. juin 2004;23(1-2):29-39.
36. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 13 oct 2006;314(5797):268-74.
37. Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol*. 2011;1:168.
38. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PloS One*. 27 janv 2011;6(1):e16393.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

39. Flemer B, Herlihy M, O'Riordain M, Shanahan F, O'Toole PW. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota: Addendum. *Gut Microbes*. 13 avr 2018;9(4):369-73.
40. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chang CG, Molinaro-Clark A, Baretton GB, et al. The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis. *Cancer*. 1 mars 2002;94(5):1421-7.
41. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*. avr 2003;3(4):276-85.
42. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. mai 2009;9(5):361-71.
43. Browning M, Petronzelli F, Bicknell D, Krausa P, Rowan A, Tonks S, et al. Mechanisms of loss of HLA class I expression on colorectal tumor cells. *Tissue Antigens*. mai 1996;47(5):364-71.
44. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Romano C, Orditura M, Castellano P, et al. Circulating levels of interleukin-10 and interleukin-6 in gastric and colon cancer patients before and after surgery: relationship with radicality and outcome. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. avr 2002;22(4):473-82.
45. Tirapu I, Huarte E, Guiducci C, Arina A, Zaratiegui M, Murillo O, et al. Low surface expression of B7-1 (CD80) is an immunoescape mechanism of colon carcinoma. *Cancer Res*. 15 févr 2006;66(4):2442-50.
46. Clària J. Cyclooxygenase-2 biology. *Curr Pharm Des*. 2003;9(27):2177-90.

47. Pang LY, Hurst EA, Argyle DJ. Cyclooxygenase-2: A Role in Cancer Stem Cell Survival and Repopulation of Cancer Cells during Therapy. *Stem Cells Int.* 1 nov 2016;2016:e2048731.
48. Cyclooxygénase. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cyclooxyg%C3%A9nase&oldid=168225519>
49. Zhu Y, Hua P, Lance P. Cyclooxygenase-2 expression and prostanoid biogenesis reflect clinical phenotype in human colorectal fibroblast strains. *Cancer Res.* 15 janv 2003;63(2):522-6.
50. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 27 mars 2000;1470(2):M69-78.
51. Soto MS, O'Brien ER, Andreou K, Scrace SF, Zakaria R, Jenkinson MD, et al. Disruption of tumour-host communication by downregulation of LFA-1 reduces COX-2 and e-NOS expression and inhibits brain metastasis growth. *Oncotarget.* 9 août 2016;7(32):52375-91.
52. Yao M, Kargman S, Lam EC, Kelly CR, Zheng Y, Luk P, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib attenuates the growth and metastatic potential of colorectal carcinoma in mice. *Cancer Res.* 1 févr 2003;63(3):586-92.
53. Martinez JA, Yang J, Wertheim BC, Roe DJ, Schriewer A, Lance P, et al. Celecoxib use and circulating oxylipins in a colon polyp prevention trial. *PLoS ONE.* 26 avr 2018;13(4):e0196398.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

54. Wu QB, Sun GP. Expression of COX-2 and HER-2 in colorectal cancer and their correlation. *World J Gastroenterol WJG*. 28 mai 2015;21(20):6206-14.
55. Sirica AE. Role of ErbB family receptor tyrosine kinases in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 14 déc 2008;14(46):7033-58.
56. Takegawa N, Yonesaka K. HER2 as an Emerging Oncotarget for Colorectal Cancer Treatment After Failure of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 1 déc 2017;16(4):247-51.
57. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
58. Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular... – Google Scholar [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Comprehensive%20molecular%20characterization%20of%20human%20colon%20and%20rectal%20cancer&author=Cancer%20Genome%20Atlas%20Network&publication_year=2012&pages=330-337
59. Martin V, Landi L, Molinari F, Fountzilas G, Geva R, Riva A, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. févr 2013;108(3):668-75.
60. Greally M, Kelly CM, Cercek A. HER2: An emerging target in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*. 1 nov 2018;42(6):560-71.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

61. Subramanian S, Hoover S, Tangka FKL, DeGroff A, Soloe CS, Arena LC, et al. A Conceptual Framework and Metrics for Evaluating Multicomponent Interventions to Increase Colorectal Cancer Screening Within an Organized Screening Program. *Cancer*. 1 nov 2018;124(21):4154-62.
62. Sheng J, Sun H, Yu FB, Li B, Zhang Y, Zhu YT. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer. *Int J Med Sci*. 27 avr 2020;17(8):1095-101.
63. Negi RR, Rana SV, Gupta V, Gupta R, Chadha VD, Prasad KK, et al. Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(6):1675-81.
64. Venkatachala S, Rajendran M. Correlation of COX- 2 Expression in Colorectal Carcinoma with Clinicopathological Features. *Turk Patoloji Derg*. 2017;33(3):228-34.
65. Elzagheid A, Emaetig F, Alkikhia L, Buhmeida A, Syrjänen K, El-Faitori O, et al. High Cyclooxygenase-2 Expression Is Associated with Advanced Stages in Colorectal Cancer. *ANTICANCER Res*. 2013;7.
66. Zhou FF, Huang R, Jiang J, Zeng XH, Zou SQ. Correlated non-nuclear COX2 and low HER2 expression confers a good prognosis in colorectal cancer. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. oct 2018;24(5):301-6.
67. Al-Maghrabi J, Buhmeida A, Emam E, Syrjänen K, Sibiany A, Al-Qahtani M, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of outcome in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 21 avr 2012;18(15):1793-9.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

68. Miladi-Abdennadher I, Abdelmaksoud-Dammak R, Ayed-Guerfali DB, Ayadi L, Khabir A, Amouri A, et al. Expression of COX-2 and E-cadherin in Tunisian patients with colorectal adenocarcinoma. *Acta Histochem.* oct 2012;114(6):577-81.
69. Wu AW, Gu J, Ji JF, Li ZF, Xu GW. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumor biological characteristics and patients' prognosis. *World J Gastroenterol.* 15 sept 2003;9(9):1990-4.
70. Mahmoud AS, Umair A, Azzeghaiby SN, Alqahtani FH, Hanouneh S, Tarakji B. Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Colorectal Adenocarcinoma: an Immunohistochemical and Histopathological Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 30 août 2014;15(16):6787-90.
71. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mai 2018;29(5):1108-19.
72. Ni S, Peng J, Huang D, Xu M, Wang L, Tan C, et al. HER2 overexpression and amplification in patients with colorectal cancer: a large-scale retrospective study in Chinese population. *J Clin Oncol.* 20 mai 2017;35(15_suppl):e15099-e15099.
73. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* nov 2015;28(11):1481-91.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

74. Song Z, Deng Y, Zhuang K, Li A, Liu S. Immunohistochemical results of HER2/neu protein expression assessed by rabbit monoclonal antibodies SP3 and 4B5 in colorectal carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 15 juin 2014;7(7):4454-60.
75. Kruszewski WJ, Rzepko R, Ciesielski M, Szefel J, Zieliński J, Szajewski M, et al. Expression of HER2 in colorectal cancer does not correlate with prognosis. *Dis Markers*. 2010;29(5):207-12.
76. Essapen S, Thomas H, Green M, De Vries C, Cook MG, Marks C, et al. The expression and prognostic significance of HER-2 in colorectal cancer and its relationship with clinicopathological parameters. *Int J Oncol*. févr 2004;24(2):241-8.
77. Kapitanović S, Radosević S, Kapitanović M, Andelinović S, Ferencić Z, Tavassoli M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. avr 1997;112(4):1103-13.
78. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci AMS*. 1 févr 2017;13(1):157-62.
79. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2014;25(10):1995-2001.
80. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, Haag J, Krüger S, Becker T, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. nov 2014;111(10):1977-84.

**LA PREVALENCE DE L'HYPER EXPRESSION DES PROTEINES COX2 ET HER2 DANS LE
CANCER COLORECTAL ET SON IMPACT PRONOSTIC DANS UNE POPULATION
MAROCAINE**

81. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, Meric-Bernstam F, Menter D, Kee BK, et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):3517-3517.
82. Richman SD, Southward K, Chambers P, Cross D, Barrett J, Hemmings G, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol*. mars 2016;238(4):562-70.
83. Osako T, Miyahara M, Uchino S, Inomata M, Kitano S, Kobayashi M. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and the correlation with patient survival. *Oncology*. déc 1998;55(6):548-55.
84. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrri A, Rontogianni D, Xiros N, Patsouris E, et al. Clinicopathologic significance of EGFR and Her-2/neu in colorectal adenocarcinomas. *Cancer J Sudbury Mass*. juin 2006;12(3):229-36.