



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

AVIS DE SOUTENANCE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : IHSANE EL OTMANI

Discipline : Biomédecine

Spécialité : Génétique et biologie moléculaire

Sujet de la thèse : Biomarqueurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum.

Formation Doctorale : Recherche biomédicale et translationnelle.

Thèse présentée et soutenue le lundi 17 février 2020 à 10h au Centre de conférences devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Khalid MAZAZ	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Président
Mehdi KARKOURI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca	Rapporteur
Basma EL KHANNOUSSI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Samia ARIFI	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Bachir BENJELLOUN	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Hinde EL FATEMI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Touria BOUHAFI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Laila CHBANI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Directrice de thèse

Laboratoire d'accueil : Recherche Biomedicale et Translationnelle.

Etablissement : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Titre de la thèse : Biomarqueurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum.

Nom du candidat : Ihsane EL OTMANI

Spécialité : Génétique et biologie moléculaire

Résumé de la thèse

Le cancer du rectum représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale. L'évolution de la stratégie thérapeutique mise en œuvre pour traiter ce cancer a permis une grande amélioration de son pronostic. Cependant plus de 50 % des malades présentent des complications post-opératoires majeures.

Notre travail s'inscrit dans la stratégie de sélectionner les patients bons répondeurs au traitement néoadjuvant afin de limiter au maximum la morbidité. L'objectif principal de notre projet est de déterminer les facteurs prédictifs de réponse aux traitements néoadjuvants ainsi que les facteurs pronostiques.

Notre travail a consisté en une étude rétrospective et prospective concernant 250 patients diagnostiqués pour un cancer rectal. Nous avons d'abord analysé les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives du cancer du rectum des patients de la région de Fès, suivie d'une comparaison des résultats obtenus avec ceux de la littérature. Par ailleurs une analyse détaillée a concerné spécifiquement les ganglions lymphatiques et l'effet du traitement néoadjuvant sur leurs caractéristiques morphologiques.

Un panel de biomarqueurs protéiques incluant le facteur de prolifération cellulaire d'expression nucléaire Ki67, le facteur de contrôle apoptotique p53, l'oncoprotéine membranaire HER2, les protéines de contrôle des mésappariements de bases (MMR) ont été analysés par marquage immunohistochimique sur 57 biopsies tumorales avant traitement néoadjuvant. En plus, l'analyse des biomarqueurs génétiques a intéressé la recherche des mutations dans les gènes de la famille RAS. L'identification du statut mutationnel a concerné les exons 2, 3, et 4 des gènes KRAS et NRAS, ainsi que l'exon 15 du gène BRAF par la technique de séquençage classique, et de pyroséquencage. L'exploration du microenvironnement tumorale a été réalisée sur 54 biopsies avant traitement néoadjuvant, à l'aide du test immunoscore par analyse de l'infiltration lymphocytaire des CD3 et CD8 dans le corps de la tumeur ainsi que la marge d'invasion. Les résultats ont été corrélés avec la réponse histologique des patients ainsi qu'avec la survie globale (SG) et la survie sans-rechute des patients (SSR).

L'âge moyen au diagnostic des patients était de 56 ans. Une légère prédominance féminine a été observée avec un sex-ratio de 1.3. La survie globale de notre population a été de 94%. 17.2 % (n=43) des patients ont présenté une réponse histologique complète après traitement néoadjuvant.

Nos résultats ont montré que le traitement néoadjuvant diminue considérablement le nombre et la taille des ganglions lymphatiques. La présence d'effet thérapeutique a été associée avec une survie globale prolongée. La protéine p53 a été fortement exprimée chez le groupe de patients présentant une réponse incomplète au traitement, en plus on a montré d'une part que les tumeurs HER-2 positifs sont les moins fréquents, contrairement aux HER-2 négatifs qui sont présents avec un pourcentage élevé et d'autre part une durée de survie sans rechute (SSR) courte a été associée avec un score HER-2 positif (score 3). La majorité des tumeurs analysées ont été caractérisées par un indice de prolifération cellulaire Ki67 élevé sans corrélation avec la réponse thérapeutique. Les mutations (p.G12V, p.G12D, p.G12C, p.G13D) du codon 12 (14/16) de l'exon 2 ont été les plus fréquemment retrouvées. Les mutations du codon 146 (A146T, A146V) ont été corrélées avec l'apparition de récurrence locale et de métastases ce qui révèle l'effet de ces mutations sur l'agressivité et la malignité de la tumeur. Aucune mutation n'a été retrouvée dans l'exon 15 du gène BRAF. Le microenvironnement tumoral a été caractérisé par une forte expression lymphocytaire au niveau des tumeurs qui ont répondu complètement au traitement néoadjuvant.

A travers cette étude nous avons pu mettre le point sur les principaux axes qui caractérisent la problématique du cancer du rectum à travers le profil épidémiologique, clinique, histologique, mais également les biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement néoadjuvant.

Mots clés : cancer rectal, traitement neoadjuvant, biomarqueurs prédictifs, réponse thérapeutique, pronostic, région de Fès.