

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département des sciences biologiques de l'environnement**  
**Spécialité de Biochimie Appliquée**



**Réf :.....**

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

## **MASTER**

### *Thème*

**Mécanismes biochimiques sous-jacents à la  
résistance aux médicaments dans les  
cancers colorectaux métastatiques**

Réalisé par :

**ALIOUI Abdelkrim & ALIOUI Fatima**

Soutenu le : 02/07/2024

Devant le jury composé de :

M. ATMANI Djebbar	Professeur	Président
Mme. METROUH - AMIR Hassiba	MCA	Encadrant
M. TACHERFIOUT Mustapha	MCA	Examineur
Mme. KECHRID Souad	Médecin	Co-promotrice

**Année universitaire : 2023 / 2024**

# Remerciement

Louanges et gratitude au Tout-Puissant, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

C'est grâce à Sa bénédiction et Sa guidance que ce mémoire a vu le jour.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre encadrante, **METROUH -AMIR Hassiba**, pour son soutien indéfectible, ses conseils avisés et son encouragement tout au long de cette recherche. Sa rigueur scientifique et son expertise ont été des sources d'inspiration et de motivation constantes.

Nos sincères remerciements vont également à notre Co-encadrante, **KECHRID Souad**, dont l'assistance précieuse et les retours constructifs ont grandement contribué à la qualité de ce travail.

Nous remercions chaleureusement tous les professeurs qui ont participé à la rédaction de ce mémoire, pour leurs enseignements enrichissants et leur disponibilité. Leur expertise et leurs conseils ont été d'une grande aide pour mener à bien ce projet.

Nous sommes également reconnaissant au président du jury, **ATMANI Djebbar**, pour son implication et son temps consacré à l'évaluation de ce mémoire. Son regard critique et ses remarques judicieuses ont été essentiels pour peaufiner ce travail.

Enfin, nous remercions vivement l'examineur, **TACHERFIOUT Mustapha**, pour ses remarques pertinentes et ses suggestions constructives, qui ont permis d'améliorer significativement la qualité de ce mémoire.

À tous, nous vous adressons nos sincères remerciements.

# Dédicaces

Je remercie, sur ce petit passage, toute personne m'ayant soutenu de loin ou de prêt ; pendant mon cursus mais aussi en dehors du cursus académique.

Je remercie notamment les personnes qui sont devenues mes amis et mes camarades de classe tout au long de mon cursus universitaire : Yanis, Faiza, Oualid et Kenza ; des amis avec qui j'ai partagé le stress des examens, les joies des résultats ; des fous rires et une amitié que l'on retrouve rarement ailleurs.

Je remercie aussi ma petite famille que j'ai choisi, mes amis que j'ai connu pendant une plus longue période : Abdelkamel, Sarah, Ilidina et Aghiles, avec qui j'ai partagé un peu plus de ma personne ; des amis qui m'ont aidé pendant des périodes d'incertitude dans ma vie, et qui m'ont aussi toujours considéré leur grand et petit frère, comme moi je les considère mes grandes sœurs, grand frère et petit frère.

Ceci dit, je ne serais rien sans ma véritable famille : **Mes parents** qui m'ont inculqué les valeurs fondamentales du bien et du mal, et qui se sont toujours investis corps et âme pour façonner la personne que je suis aujourd'hui. Je ne les remercierai jamais assez pour les sacrifices et les efforts incommensurables qu'ils ont consentis afin de me voir grandir. Cependant, je ne serais pas celui que je suis aujourd'hui sans le soutien indéfectible de ma grande sœur, **Tassadit Anissa**, et de mon petit frère, **Amine** : ce sont eux qui ont nourri ma personnalité, et qui ont complété l'œuvre que mes parents ont commencée, tout en la préservant avec amour et dévouement. Un remerciement tout particulier à mes cousins et cousines que je considère comme des frères et sœurs : Arris, Yasmina, Akli, Yakout, Salah, Hichem, Salah, Kahina, Ghilas, Islem, Raouf et Arris

De plus, je remercie infiniment ma binôme et ma cousine, **Fatima** ; sans qui ce projet n'aurait pas pu prendre vie ; elle a été ma famille, mon amie, ma camarade de classe en plus d'être une merveilleuse binôme : je suis conscient qu'elle a pu ressortir le meilleur de moi-même et qu'elle a su contenir le pire, ce que j'espère peut être dit inversement aussi.

Je n'oublie pas mes piliers, les personnes qui m'ont le plus soutenues dans ma vie : ma grand-mère, que Dieu la protège, et mon grand-père, qui je sais serait tellement fier de moi s'il était là aujourd'hui ; lui qui a toujours voulu être là durant tous mes succès : **lui pour qui je dédie tous mes succès.**

Enfin, je remercie toute personne ayant de prêt ou de loin aidé pour ma réussite, des amis que j'ai pu oublier, des professeurs qui m'ont aidé, ma grande famille, mes promoteurs que je salue encore plus chaleureusement, ou même toute personne ayant eu une bonne intention envers moi.

**Abdelkrim**

# Dédicace



Le devoir de reconnaissance m'oblige de dédier ce modeste mémoire a tout ce qui me sont chère, ce sont ceux a qui je dois mon sucées.

Je me dédie ce sucées en premier et je voudrais me remercier pour ce que je suis maintenant.

A notre « Seigneur » Dieu tout puissant, merci dieu de m'avoir donnée la vie, la foi, les prières exaucées pour m'y arriver.

A celui qui ma dis un jour que je suis la prunelle de ses yeux et qui voyait dans mon plus simple sucées la plus grande réalisation, a celui dont je porte son Nom, a l'homme qui as fait de moi ce que je suis aujourd'hui car il est Mon père.

A celle dont ses paroles m'accompagnant depuis que j'étais petite, la premiere femme courageuse, a celle dont ses prrières ont été la raison de ma réussite et le baume de mes blessures, a mon ange dans la vie, Ma Mère.

A mes frères bien-aimé SAMY , ADEL , ALICIA et notre petit trésor HANA , a mon soutien , au meilleur de mes jours a , ceux qui'ils m'ont attendu la main dans ma faiblesse , je vous souhaite prospérité et réussite dans la vie .

A mes chers témoins des etapes de ma vie , dans mon succès , joie , tristesse , mes chères amis : FAIZA , YANIS, OUALID, KENZA... a toute la promo de biochimie appliquée 2024 , a tous mes cousines et cousins : MELISSA, CHAFIA ,NORA, LINA ,SARAH ,MHEMED ,HICHAM et TANYNA ... je vous souhaite la même réussite et cette joie.

ABDELKRIM la source du prestige et du charisme, mon ami, mon binome mais avant tout mon chère et unique cousin adoré, merci pour le soutien, les encouragements et toutes les démarches que tu as fait avec moi.

Je n'oublie jamais les personnes qui ont été des piliers dans ma vie, celles qui m'ont apporté le plus de soutien : ma grand-mère, que Dieu la protège, et mon grand-père, dont je suis certain qu'il serait immensément fier de moi s'il était encore parmi nous. Ma grand-mère m'a toujours entouré de son amour inconditionnel et de ses sages conseils, me guidant à travers les défis de la vie. Mon grand-père, bien qu'il ne soit plus là, a toujours été une source d'inspiration et de motivation pour moi. Il souhaitait tellement être présent pour célébrer chacun de mes succès, et c'est à sa mémoire que je dédie toutes mes réussites. Son influence continue de m'accompagner et de m'encourager à persévérer, faisant de lui un modèle de détermination et de bienveillance que je m'efforce d'honorer chaque jour (tu me manque tellement ).

A toutes personnes formidables que je connais. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

A toutes les autres personnes qui ont été une leçon dans ma vie, un énorme merci, grace à vous j'ai avancé loin. Que Dieu vous bénisse de toute bonté.

Merci de me rendre très bien entourée ! Merci d'être la.  
Enfin je dédie ce travail à moi même. C'est le temps D'être !



***Fatima***

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 5-FU** : 5-fluoro-uracile ;
- AC** : Anticorps ;
- ACE** : Antigène Carcino- Embryonnaire ;
- AKT** : Activation de la Proteine Kinase B;
- APC** : Adenomatous Polyposis Coli ;
- CA** : Antigène Carbohydrate ;
- Cas9** : Caspase 9 ;
- CCR** : Cancer Colorectal ;
- CCRM**: Cancer Colorectal Métastatique ;
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire ;
- CT** : Contrôle Tumorale ;
- ECG** : Electrocardiogramme ;
- EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor;
- EPH** : Etablissement Public Hospitalier ;
- FDA**: Administration et foundation des denrées
- FNS** : Formule Numération Sanguine ;
- IMC** : Indice de Masse Corporelle ;
- KRAS**: Kristen ras sarcoma viral oncogen homolog;
- MS** : Maladie Stable.
- MT** : Marqueurs Tumoraux ;
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé ;
- P53**: Protein 53;
- PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale ;
- PD1**: Programmed cell death protein 1;
- PDK1**: 3-Phosphoinositide-dependent kinase 1;
- PDL1**: Programmed Death Ligand 1;
- PI3K**: Phosphoinositide-3-kinase;
- PIP2**: Phosphatidyl Inositol diphosphate;
- PM** : Progression de la Maladie ;
- RC** : Réponse complète;
- RECIST**: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ;

**RO** : Réponse Objective ;

**RP** : Réponse Partielle ;

**TAP** : Antigène Tissulaire Polypeptidique ;

**TC** : Thérapie Ciblée ;

**TDM** : Tomodensitométrie;

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor;

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01</b> : Anatomie du colon-rectum .....	03
<b>Figure 02</b> : Coupe histologique de colon .....	04
<b>Figure 03</b> : Mécanisme d'action de Cétuximab (anti EGFR) .....	16
<b>Figure 04</b> : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF .....	17
<b>Figure 05</b> : Segment montrant un cancer colorectal.....	20
<b>Figure 06</b> : Répartition des patients selon le sexe .....	26
<b>Figure 07</b> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.....	27
<b>Figure 08</b> : Sièges de la tumeur primitive.....	28
<b>Figure 09</b> : Réponse thérapeutique au protocole Bevacizumab-Folfox .....	31
<b>Figure 10</b> : Réponse thérapeutique au protocole Cétuximab-Folfox. ....	33

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Caractéristiques de la population étudiée. ....	25
<b>Tableau II :</b> Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	27
<b>Tableau III:</b> Résultats du statut RAS .....	28
<b>Tableau IV:</b> Délai de prise en charge. ....	29
<b>Tableau V :</b> Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole Bevacizumab- Folfox.	30
<b>Tableau VI:</b> Evaluation du contrôle tumoral du protocole Bevacizumab- Folfox .....	31
<b>Tableau VII :</b> Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole Cetuximab-Folfox ...	32
<b>Tableau VIII:</b> Evaluation du contrôle tumoral du protocole Cétuximab-Folfox .....	33



## Glossaire

**Adénocarcinome** : est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire. Le terme est à distinguer de celui d'adénome qui désigne une tumeur bénigne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

**Adénome** : est une tumeur bénigne touchant une glande (glandes endocrines, foie, pancréas, estomac, prostate, rein, sein, vésicule biliaire, testicules, glandes salivaires) ou certaines muqueuses (utérus, côlon, rectum, bronches).

**Carcinome** : (du grec karkinôma, cancer) ou épithélioma est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).

**KRAS** : K-Ras (Ki-Ras, Kirsten-Ras) est un pro-oncogène localisé sur le chromosome 12 qui code pour la protéine p21 (nommée ainsi pour son poids moléculaire 21kDa) localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique qui se lie au GTP, c'est un membre de la famille de Ras qui comprend 3 gènes : H-RAS, N-RAS et K-RAS.

**Polype** : est une croissance anormale de tissus en saillie (adénome), ou tumeur bénigne, se développant sur les muqueuses. Certains sont plats (polypes sessiles), d'autres possèdent un pied plus ou moins long (polypes pédiculés).

**Syndrome de Lynch** : est une affection génétique, appelée aussi syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose). L'anomalie touche les gènes qui contrôlent la réparation des erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN, au moment de la division cellulaire.

**Tumeur bénigne** : est une tumeur sans gravité, c'est-à-dire ne pouvant donner lieu à des métastases et n'étant pas mortelle, néanmoins, une telle tumeur peut évoluer vers une tumeur maligne.

**Tumeur maligne** : ou cancéreuse correspond à la prolifération incontrôlée des cellules, donc elle est dangereuse.

# TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Glossaire

**Introduction** ..... 01

## Synthèse bibliographique

**Chapitre I : Généralité sur le colon-rectum et le cancer colorectal**..... 03

I.1. Anatomie du colon-rectum..... 03

    I.1.1. Aspect macroscopique du côlon..... 03

    I.1.2. Aspect macroscopique du rectum ..... 03

I.2. Histologie du côlon ..... 04

I.3. Cancer colorectal..... 04

    I.3.1. Définition ..... 04

    I.3.2. Epidémiologie du cancer colorectal ..... 05

    I.3.3. Facteurs de risques ..... 05

    I.3.4. Dépistage..... 06

    I.3.5. Diagnostic ..... 07

    I.3.6. Stades et grades du cancer colorectal..... 09

    I.3.7. Cancérogénèse ..... 09

        I.3.7.1. Étapes de la carcinogénèse..... 10

        I.3.7.2. Mécanisme moléculaire de la carcinogénèse ..... 10

    I.3.8. Voies de signalisation ..... 11

**Chapitre II : Traitements et thérapeutique** ..... 13

    II.1. Chirurgie..... 13

    II.2. Chimiothérapie ..... 13

    II.3. Radiothérapie ..... 14

    II.4. Thérapie ciblée..... 14

        II.4.1. Traitement ciblant les voies liées à l'EGFR ..... 15

        II.4.2. Traitement ciblant la voie VEGF/VEGFR..... 16

## PARTIE PRATIQUE

<b>I. Matériel et méthodes</b> .....	18
I.1. Matériel.....	18
I.1.1. Cadre de l'étude.....	18
I.1.2. Présentation du lieu de travail.....	18
I.1.2.1. Service d'oncologie.....	18
I.1.2.2. Service d'anatomie et de pathologie des cellules.....	18
I.1.3. Population ciblée.....	19
I.1.3.1. Critères d'inclusion.....	19
I.1.3.2. Critères d'exclusion.....	19
I.2. Méthodes et organisation du travail.....	19
I.2.1. Bilan initial.....	19
I.2.2. Phase pré –thérapeutique (prémédication.....	21
I.2.3. Phase thérapeutique.....	21
I.2.3.1. Patients à RAS Muté.....	22
I.2.3.2. Patients à RAS Non Muté (type Sauvage).....	22
I.2.4. Recueil et analyse des données.....	22
I.2.4.1. Fiche du patient.....	22
I.2.4.2. Saisie et traitement informatique des données.....	23
I.2.5. Evaluation de l'efficacité du traitement.....	23
I.2.6. Critères de jugement de l'efficacité du traitement.....	24
<b>II. Résultats et Discussion</b> .....	25
II.1. Résultats de l'étude.....	25
II.1.1. Caractéristiques des patients.....	25
II.1.1.1. Sexe des patients.....	26
II.1.1.2. Age au diagnostic.....	26
II.1.1.3. Sièges de la tumeur primitive.....	27
II.1.1.4. Statut RAS.....	28
II.1.2. Délai de prise en charge.....	29
II.1.3. Evaluation du traitement.....	29
II.1.3.1. Evaluation thérapeutique du protocole Bevacizumab-Folfox (anti- VEGF.....	29

II.1.3.2. Evaluation thérapeutique du protocole Cetuximab-Folfox (anti-EGFR).....	32
II.2. Discussion des résultats .....	34
II.2.1. Analyse des caractéristiques des patients .....	34
II.2.1.1. Age et sexe des patients .....	34
II.2.1.2. Statut RAS .....	35
II.2.1.3. Délai de prise en charge.....	35
II.2.2. Analyse de l'évaluation thérapeutique.....	35
II.2.2.1. Protocole Bevacizumab-Folfox .....	35
II.2.2.2. Protocole Cetuximab-Folfox.....	36
II.2.3. Paramètres influençant le choix du traitement.....	36
II.2.4. Durée d'exposition aux traitements.....	36
II.2.4.1. Impact sur l'efficacité du traitement.....	37
II.2.4.2. Considérations de sécurité et de tolérance .....	37
II.2.4.3. Stratégies de gestion du traitement .....	37
II.2.4.4. Variabilité individuelle .....	37
<b>Conclusion</b> .....	<b>39</b>
<b>Références Bibliographiques</b> .....	<b>41</b>

# **INTRODUCTION**

## **Introduction**

Le cancer ou tumeur maligne résulte de la multiplication d'une famille de cellules anormales qui, au sein d'un organisme pluritissulaire, échappent aux mécanismes de régulation qui veillent à un équilibre entre les tissus (**Kaoudi, 2014**). Le terme "cancer" fait référence à plus de 200 affections ; cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, cancer du côlon, etc. Les cancers diffèrent les uns des autres, mais ils partagent une caractéristique commune : ils ciblent les cellules (**Marcotte et Ouime, 2008**).

Le cancer colorectal représente un enjeu majeur pour la santé publique. Il se forme à partir d'un adénome, une tumeur bénigne non cancéreuse. Souvent, ces anomalies sont légères mais peuvent se transformer en une forme cancéreuse connue sous le nom d'adénocarcinome. Il est primordial de les détecter et de les éliminer dès que possible.

Par sa fréquence et sa gravité, le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers digestifs les plus courants. Il s'agit du troisième type de cancer à l'échelle mondiale après le cancer du poumon et celui du sein (**Ewing et al., 2014**).

Le cancer colorectal métastatique se distingue par sa complexité et sa résistance aux traitements standards, nécessitant des approches thérapeutiques innovantes et ciblées. L'objectif de ce travail est de fournir une analyse détaillée des mécanismes d'action des médicaments utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour optimiser les protocoles de traitement, développer de nouvelles thérapies et améliorer la qualité de vie des patients.

Afin de réaliser l'objectif de cette étude notre travail est organisé comme suit :

La première partie de cette étude présente une définition exhaustive du cancer colorectal, couvrant ses aspects épidémiologiques, cliniques et pathologiques. Une attention particulière est accordée aux processus de carcinogenèse et aux facteurs de risque associés, tels que les antécédents familiaux, les régimes alimentaires et les modes de vie. Ce chapitre établit ainsi le cadre théorique nécessaire pour appréhender les défis spécifiques posés par le cancer colorectal métastatique.

La seconde partie détaille le matériel et les méthodes utilisés dans notre étude. Elle décrit les techniques de laboratoire, les modèles expérimentaux et les approches

méthodologiques adoptées pour analyser l'efficacité et les mécanismes d'action des différents médicaments. Cette partie est cruciale pour la reproductibilité de la recherche et la validation des résultats obtenus.

Le cœur de ce mémoire réside dans la partie consacrée aux résultats et à la discussion. Ici, nous présentons et analysons les données obtenues, en mettant en lumière les interactions moléculaires spécifiques et les voies de signalisation affectées par les traitements étudiés. Les résultats sont discutés en regard des connaissances actuelles, en soulignant les avancées significatives ainsi que les limitations et les perspectives pour des recherches futures.

En conclusion, ce mémoire vise à enrichir la compréhension des mécanismes d'action des médicaments utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique. En fournissant des insights détaillés et fondés sur des données empiriques, il aspire à contribuer à l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus efficaces et personnalisées, offrant ainsi un espoir renouvelé aux patients confrontés à cette maladie dévastatrice.

# **Généralité sur le colon- rectum et le cancer colorectal**



## Chapitre I. Généralités sur le colon-rectum et le cancer colorectal

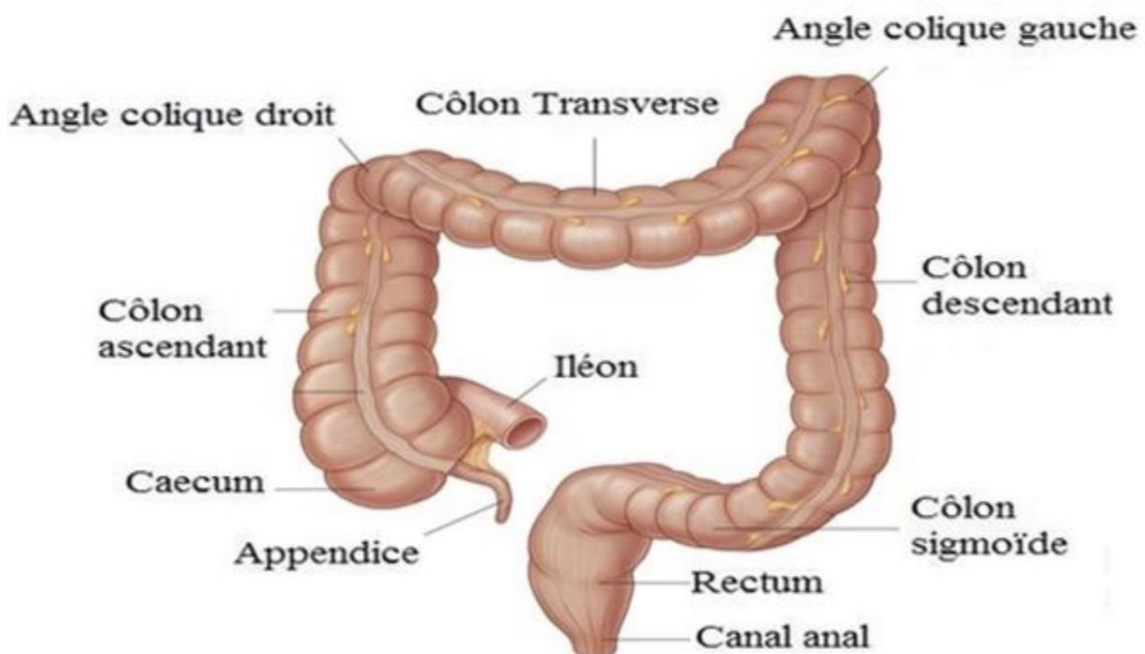
### I.1. Anatomie du colon-rectum

#### I.1.1. Aspect macroscopique du côlon

Le côlon est la partie du tube digestif qui s'étend de la valve iléo-cæcale jusqu'à l'anus. Son diamètre est supérieur à celui de l'intestin grêle, mais sa longueur est moindre (environ 1,5 m). Il comprend les parties suivantes : caecum avec appendices vermiculaire, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde, rectum et canal anal (**Figure 01**) (Marieb,1999).

#### I.1.2. Aspect macroscopique du rectum

Le rectum correspond à la partie du tractus alimentaire qui relie le côlon sigmoïde au canal anal. En avant de la troisième vertèbre sacrale, se trouve la jonction recto-sigmoïdienne. A ce stade, les ténias (bandes musculaires longitudinales) du côlon sigmoïde se développent pour créer une couche musculaire lisse continue, tandis que les appendices (franges) épiploïques disparaissent (**Figure 01**) (Moore et Dalley, 2001).

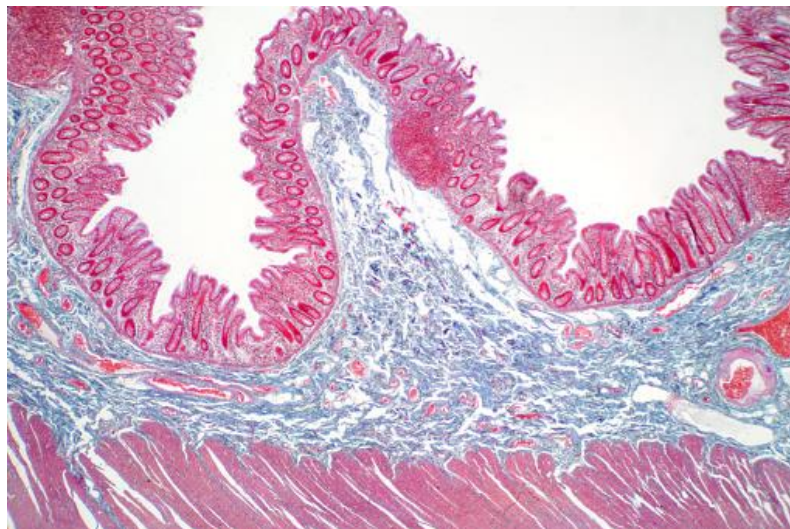


**Figure 01** : Anatomie du colon-rectum (Beaugerie et al., 2014).

## **I.2. Histologie du côlon**

La paroi colique est composée de quatre tuniques superposées de l'extérieur vers l'intérieur :

- Le péritoine viscéral, qui entoure la surface libre du côlon, jusqu'aux zones fixes, est appelé la séreuse.
- La structure musculaire est constituée de la superposition de deux couches. A l'extérieur, elle est longitudinale, incomplète, épaisse uniquement en regard des bandelettes, et à l'intérieur, elle est circulaire.
- Le plan de glissement entre les deux couches adjacentes est lâche dans la sous-muqueuse.
- La muqueuse, sans plis circulaires (valvules conniventes) et sans villosités (à la différence de l'intestin grêle) (**Lequerrier, 1991**) (**figure02**).



**Figure 02** : coupe histologique de colon (**Wartman, 1959**).

## **I.3. Cancer colorectal**

### **I.3.1. Définition**

Le cancer colorectal (CCR) se manifeste par la formation d'une tumeur maligne dans les cellules glandulaires qui entourent la paroi du côlon ou du rectum (**Sergevnin et al., 2016**).

Effectivement, il s'agit d'un cancer toujours évoluant à partir d'un polype bénin. Il n'y a pas de dégénérescence chez tous les polypes, mais ce risque augmente avec leur

taille. Il s'agit généralement d'un adénocarcinome présent dans les glandes de Lieberkühn qui produisent le mucus de la paroi colique (**Picard-Croguennec, 2018**).

### **I.3.2. Epidémiologie du cancer colorectal**

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus courant dans le monde et occupe la seconde place en termes de mortalité, représentant 10 % des cancers mondiaux avec 19,29 millions de nouveaux cas et 9,4 % des décès liés au cancer, soit 9,96 millions de décès (**Shan et al., 2022 ; Xi et Xu, 2021**). En Algérie, selon les registres du cancer de l'Institut national de santé publique, près de 6500 nouveaux cas de CCR ont été enregistrés, répartis entre 3500 hommes et 3000 femmes (**INSP, 2021**).

### **I.3.3. Facteur de risque**

- **Facteurs de risque exogène** : Les facteurs de risque exogènes sont principalement dus à l'environnement et au mode de vie tels que : la consommation de tabac et d'alcool, le surpoids et l'obésité et certains aliments. De nombreux aliments sont désormais reconnus comme des facteurs de risque (viandes rouges et transformées) (**Lafay et Ancellin, 2015**).
- **Les facteurs de risque endogène** :
  - **L'Âge** : Comme pour tous les cancers, le risque de contracter un cancer colorectal augmente avec l'âge. Le CCR est rare avant l'âge de 40 ans. Le niveau de risque augmente à partir de 50 ans. 95 % des cas de cancer colorectal surviennent chez les individus âgés de plus de 50 ans (**Defossez et al., 2019**).
  - **Les antécédents personnels ou familiaux et les facteurs génétiques** : Il est plus probable que les individus ayant des antécédents personnels de cancer du côlon ou du rectum développent un autre CCR, connu sous le nom de récurrence locale, ou un deuxième cancer qui est complètement différent du cancer initial (**Heresbach et al., 2016**).
  - **Les maladies inflammatoires** : La présence de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn, accroissent le risque de cancer, en particulier lorsqu'elles se développent depuis plus de 10 ans (**Heresbach et al., 2016**).

### **I.3.4. Dépistage**

- **Niveau de risque :** Il y a diverses catégories de CCR, qu'elles soient sporadiques ou héréditaires, ainsi que divers facteurs de risque. Grâce à ces informations, il est possible de déterminer divers niveaux de risque de survenue d'un CCR. En plus de ces programmes de dépistage, il est recommandé aux patients de signaler à leur médecin traitant tout symptôme pouvant suggérer un CCR (rectorragies, méléna, perturbation du transit intestinal, syndrome rectal, douleurs abdominales inexplicables, coliques violentes, perte de poids inexplicables) (**Jia et Guo, 2013**).

- **Les différents programmes de dépistage :**

**a. Patients à risque très élevé :** les patients présentant un risque très élevé représentent 1 à 3 % des cas de CCR et leur dépistage est réalisé dans le cadre d'une prise en charge spécialisée comprenant une consultation d'oncogénétique et une endoscopie.

Lorsque des antécédents familiaux de polypose adénomateuse familiale (PAF) sont présents, la consultation en oncogénétique cherchera les principales mutations impliquées (dans les gènes APC et MYH). En cas d'identification d'une mutation, le dépistage est effectué par coloscopie tous les ans à partir de la puberté. Si tel n'est pas le cas, le programme est identique à celui des patients à risque modéré (**Bejou et Benamouzig, 2009**).

**b. Patients à risque élevé :** 15 à 20% des cas sont des patients à risque élevé, présentant un risque de CCR supérieur à la moyenne en raison d'antécédents personnels ou familiaux spécifiques :

- Individus ayant un antécédent personnel de CCR ou d'un (ou plusieurs) adénome(s) ;
- Individus dont un parent au premier degré a été atteint d'un CCR ou d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre avant 65 ans ;
- Individus dont les deux parents au premier degré ont été atteints de ce type de cancer, peu importe leur âge au moment du diagnostic ;
- Individus atteints d'une MICI étendue au moment du diagnostic et qui évolue depuis plus de 20.

Pour les patients présentant un risque élevé, la coloscopie est recommandée, dont la fréquence sera fixée par le gastroentérologue en fonction des lésions détectées, du profil et des antécédents de chaque patient. En cas de signes évocateurs d'un CCR

entre deux rendez-vous de coloscopie, un patient à risque élevé sera directement dirigé vers son gastroentérologue (**Bejou et Benamouzig, 2009**).

**c. Patients à risque modéré :** 80% des cas de CCR sont des patients à risque modéré.

Le programme national de dépistage du CCR est destiné aux personnes âgées de 50 à 74 ans. Il s'appuie sur un test effectué tous les deux ans. Les patients présentant des symptômes ou ayant un risque élevé ou très élevé lié à une coloscopie ou ayant une coloscopie de moins de 5 ans sont exclus. Ce programme de dépistage exclut aussi les patients souffrant d'une pathologie grave extra-intestinale (**Bejou et Benamouzig, 2009 ; Sportes et al., 2016 ; Denis et al., 2020**).

Depuis 2015, le dépistage du cancer colorectal utilise le test immunologique OC-Sensor. Ce test quantitatif détecte l'hémoglobine dans les selles des patients grâce à des anticorps spécifiques de la globine humaine. Le test OC-Sensor offre une spécificité de 96 à 97% et une sensibilité de 60 à 65%. Il est fiable, simple à utiliser et nécessite un seul prélèvement de selles (**Bejou et Benamouzig, 2009 ; Sportes et al., 2016 ; Denis et al., 2020**).

### **I.3.5. Diagnostic**

L'évaluation clinique d'un CCR vise principalement à repérer une éventuelle extension métastatique et à évaluer l'impact de la tumeur et du patient.

Pour finaliser le diagnostic, il est essentiel de réaliser un bilan d'extension. Il permet d'évaluer la diffusion du cancer vers d'autres organes, afin de déterminer les options chirurgicales et les traitements médicaux les plus appropriés. Au cours de ce bilan, un examen clinique approfondi est effectué ainsi qu'une étude des antécédents familiaux. On effectue aussi des analyses biologiques. Donc, un hémogramme ou une numération de la formule sanguine (NFS) est effectué, ainsi qu'un bilan hépatique et rénal. Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) complète ce bilan sanguin.

L'ACE est une protéine présente dans l'organisme de manière naturelle, mais elle peut être excrétée par certaines cellules cancéreuses. Un taux de l'ACE dans le sang anormalement élevé peut indiquer la présence d'une tumeur cancéreuse. On procède à un examen anatomopathologique pour vérifier si les ganglions lymphatiques sont affectés et si le cancer s'est propagé.

Ce bilan d'extension comprend également un bilan d'imagerie. Celui-ci est basé sur la tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne avec injection de contraste. Une échographie hépatique, une IRM (Imagerie par résonance magnétique) hépatique (en particulier en cas de métastases), une scintigraphie osseuse ou tomodensitométrie cérébrale peuvent être effectuées en complément en fonction des symptômes. Au moment du bilan d'extension, on cherche la présence ou non de métastases (**Inoue et Kudo, 2007**).

**a. Examens cliniques**

Les symptômes cliniques du cancer colorectal (CCR) incluent :

- Des douleurs intermittentes, des nausées et des vomissements, souvent associés aux cancers coliques. Ces cancers sont généralement diagnostiqués par un syndrome hémorragique bas ou des complications mécaniques comme des occlusions ou des perforations.
- La rectorragie (présence de sang rouge dans les selles) est le symptôme le plus courant, pouvant s'accompagner de constipation alternant avec diarrhée, d'une diminution du calibre des selles, de ténésme, d'épreintes, de troubles urinaires comme la rétention, de douleurs périnéales en position assise et d'un œdème unilatéral des membres inférieurs (**Daly-Schweitzer et al., 2003**).

**b. Examens complémentaires**

**b.1. Sigmoidoscopie-coloscopie :** Ce diagnostic permet au médecin d'examiner la muqueuse rectale et du côlon jusqu'à la valvule de Bauhin (limite de l'intestin grêle) afin de réaliser une biopsie, retirer des polypes ou détecter la présence de tumeurs. Il possède une sensibilité de diagnostic du cancer de plus de 95% (**Monge et al., 2007**).

**b.2. Echographie :** Cet examen permet d'identifier des localisations hépatiques infracliniques (signes observables chez le patient avant l'apparition des symptômes) (**Daly-Schweitzer et al., 2003**).

**b.3. Lavement baryté en double contraste :** Ce test réalisé en radiologie donne une représentation du gros intestin. Il permet d'observer la lésion avec une plus faible sensibilité que la coloscopie. Il ne permet pas de confirmer le diagnostic histologiquement. Cet examen demeure pertinent lorsque la coloscopie est déconseillée (en cas de syndrome occlusif aigu) (**Monge et al., 2007**).

### **I.3.6. Stades et grades du cancer colorectal**

Le cancer colorectal CCR comporte cinq stades :

**Stade 0 :** Les cellules tumorales ne se trouvent que dans le tissu intérieur du côlon ou du rectum. On le retrouve généralement à la surface d'un polype (une croissance sur une membrane muqueuse).

**Stade 1 :** Les cellules cancéreuses ont été déplacées du tissu interne vers les couches intermédiaires de la paroi musculaire du côlon ou du rectum.

**Stade 2 :** Le cancer s'est développé à la surface externe du côlon ou du rectum et peut affecter les tissus environnants, mais pas les ganglions lymphatiques.

**Stade 3 :** Les ganglions lymphatiques environnants ont été touchés par le cancer.

**Stade 4 :** Le cancer s'est déplacé vers d'autres parties de l'organisme, telles que le foie ou les poumons (**Rex et al., 2006**).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté un système de classification en 4 grades (**Danjanov et al., 2007**) :

- ✓ **Grade 1 :** Adénocarcinome bien différencié, composé de plus de 95 % de glandes.
- ✓ **Grade 2 :** Adénocarcinome moyennement différencié, composé de 50 à 95% de glandes.
- ✓ **Grade 3 :** Adénocarcinome peu différencié, avec 5 à 50 % de glandes.
- ✓ **Grade 4 :** Carcinome indifférencié, caractérisé par la présence de moins de 5 % de glandes.

### **I.3.7. Cancérogénèse**

Le cancer désigne de nombreuses maladies causées par la mutation de cellules qui deviennent anormales et qui prolifèrent de manière excessive. La multiplication des cellules anormales entraîne la création d'une masse appelée tumeur maligne.

La carcinogénèse colique se produit lorsque des cellules normales se transforment en cellules anormales (**Kinzler et Vogelstein, 1996**), en raison de l'accumulation de modifications dans leur patrimoine génétique (ADN), ce qui entraîne un dysfonctionnement du fonctionnement cellulaire (**Ducrotté et Gourcerol, 2005**). Lors du

développement des cancers colorectaux (CCR), la perte de l'intégrité génomique favorise l'accumulation de mutations multiples (**Dienstmann et Tabernero, 2016**).

### **I.3.7.1. Étapes de la carcinogenèse**

La cancérogenèse colorectale suit une série de différentes étapes :

- Le tiers moyen et supérieur des cryptes présentent une prolifération cellulaire clonale avec une anomalie de différenciation, ce qui entraîne la formation d'adénomes ;
- Une croissance et une modification architecturale de certains adénomes, ce qui entraîne la formation d'adénomes tubuleux, tubulo-villeux ou vilieux, avec l'apparition de dysplasie à ce stade. Les anomalies cellulaires au niveau nucléaire et cytoplasmique sont responsables de la dysplasie ;
- La dégénérescence qui se manifeste par la formation d'un clone cellulaire capable de traverser la membrane basale ;
- La paroi digestive est envahie et des métastases ganglionnaires et viscérales apparaissent (**Morere et al., 2010**).

Sur le plan moléculaire, le développement d'un adénome puis d'un CCR correspond à l'accumulation progressive de mutations des gènes au sein du noyau des cellules épithéliales coliques, l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (**Morere et al., 2010**).

### **I.3.7.2. Mécanisme moléculaire de la carcinogenèse**

Le cancer colorectal est le résultat d'une série d'anomalies génétiques qui impactent certains gènes oncogènes, suppresseurs de tumeur ou gènes de stabilité de l'ADN (**Olivier et al., 2011**).

Ces changements proviennent de diverses origines. Il existe différentes formes d'instabilité : instabilité chromosomique, instabilité des microsatellites et instabilité épigénétique (**Karoui et al., 2007**).

#### **a. Instabilité chromosomique**

Le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus courant dans le CCR est le CIN (chromosomal instability). Il s'applique à 80- 85 % des CCR sporadiques et il est observé de manière représentative pendant la PAF (**Paillas, 2011**). Les chromosomes les



plus souvent perdus dans les CCR sont 5q, 8p, 17p, 18q et 22q (**Goasguen et al., 2004**). En perdant ou en gagnant du matériel génétique, l'instabilité chromosomique entraîne l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (APC, TP53, SMAD2 et SMAD4) ainsi que l'activation de protooncogènes (**Ried et Knutzen, 1996**).

#### **b. Instabilité des microsatellites**

Environ 15 % des cancers sporadiques du côlon présentent le MSI (Microsatellite instability) et 95% des cas dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC. On qualifie ces cancers de RER+ (Réplication Error) ou MSI+ (**Paillas, 2011**).

L'ADN polymérase est principalement composé de protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui se combinent sous forme d'hétéromères pour détecter et réparer les erreurs de l'ADN polymérase. Ensuite, ces protéines favorisent l'action d'enzymes qui rectifient le déséquilibre (**Magalis et al., 2011**).

#### **c. Instabilité épigénétique**

L'épigénétique est un ensemble de phénomènes qui impactent l'expression d'un gène sans altérer sa séquence d'ADN. Elles peuvent être transmises par la mitose (**Saxonov et al., 2006**). La méthylation de l'ADN (la méthylation des îlots CPG) représente une modification épigénétique qui est fréquente dans les CCR (**Morere, Mornex, et Soulieres, 2011**). Ces îlots CPG sont des régions contenant une grande quantité de di nucléotides cytosine-guanine, situés aux promoteurs et aux premiers exons des gènes (**Saxonov et al., 2006**).

### **I.3.8. Voies de signalisation**

#### **a. Initiation de la cancérisation (Voie du Wnt/APC/ $\beta$ caténine)**

Dans 90 % des cas, la perturbation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine est responsable de l'apparition de cancérisation des muqueuses colique et rectale, ce qui entraîne l'apparition d'un adénome précoce (**Olivier et al., 2011**). Lorsque l'APC est inactivée, cela entraîne une surproduction de  $\beta$ caténine, ce qui entraîne une stimulation inappropriée de la transcription de nombreux gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire (**Fodde et al., 2001**).

#### **b. Progression du CCR (Voies de signalisations associées aux récepteurs à activité tyrosine kinase)**

**b.1. Voie du RAS/RAF/MAPK :** Elle possède de nombreuses fonctions cellulaires, telles que la multiplication, la migration et l'apoptose. Le récepteur de

facteurs de croissance est l'EGFR. Ce dernier active la voie RAS. Dans de nombreux cancers tels que le CCR, elle peut être dérégulée soit par une activation de récepteurs membranaires comme l'EGFR, soit par des mutations somatiques, en particulier au niveau des gènes codant pour la protéine RAS. Ces mutations donnent aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti-EGFR (**Lievre et Laurent-Puig, 2010**).

**b.2. Voie du PI3K/AKT/mTOR :** Elle joue un rôle essentiel dans la multiplication et la survie des cellules. AKT, par l'intermédiaire de mTOR, bloque 4EBP1 et active le facteur de transduction eIF-4<sup>E</sup>, ce qui favorise la transcription de divers gènes impliqués dans la prolifération (myc, CDK2), l'inhibition de l'apoptose (Bcl2) et l'angiogenèse (VEGF). Le gène suppresseur de tumeur PTEN régule négativement la voie PI3K/AKT. Les mutations de PI3KCA et les altérations inactivatrices de PTEN sont présentes dans le cancer colorectal (**Ikenoue et al., 2005**).

### **c. Progression vers le cancer invasif**

La croissance cellulaire est contrôlée par ces deux voies de signalisation qui déclenchent l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Il est donc nécessaire d'inhiber ces voies anticancéreuses afin d'empêcher la tumeur de progresser vers un stade invasif (**Olivier et al., 2011**).

**c.1. Voie du TGFβ :** L'activité de cette voie est de réguler la croissance de l'épithélium colique, mais elle participe également à la réponse immunitaire et à la production de la matrice extracellulaire (**Yang et Moses, 2008**). La présence excessive de TGFβ stimule la réponse T régulatrice, ce qui entraîne la suppression de l'activité antitumorale de certaines populations de la réponse immunitaire, ce qui entraîne un potentiel métastatique des tumeurs (**Chaput et al., 2009**).

**c.2. Voie du P53 :** Le gène TP53 joue un rôle dans la réaction cellulaire contre les dommages de l'ADN en supprimant les tumeurs. Les gènes TP53 sont essentiels pour réguler le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN (**Lane, 1992**). Les tumeurs CIN sont inactivées par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène TP53, tandis que les tumeurs MSI-H sont inactivées par une mutation de Bax (**Sjoblom et al., 2006**).

**Traitements**

**Et**

**Thérapeutique**

## **II. Traitements et thérapeutique**

### **II.1. Chirurgie**

La chirurgie demeure le traitement de référence pour le cancer colorectal non métastasé, avec pour objectif principal l'ablation de la tumeur et des ganglions lymphatiques pour minimiser le risque de métastases. Les polypes malins peuvent souvent être traités par endoscopie, évitant ainsi une chirurgie majeure dans de nombreux cas.

Pour les cancers coliques, la colostomie est souvent nécessaire, tandis que pour les cancers rectaux, l'exérèse rectale totale est préférée dans certains cas. Les complications chirurgicales, telles que la fuite de l'anastomose, l'hernie parastomale et l'incontinence fécale, peuvent altérer la qualité de vie des patients à long terme. En résumé, la chirurgie reste un pilier essentiel du traitement du cancer colorectal, mais elle peut être associée à des risques et à des complications importantes qui nécessitent une prise en charge appropriée (**Daly-Schweitzers et al., 2003**).

Pour les cancers rectaux, il est envisageable de réaliser deux interventions radicales :

- ✓ La réalisation par voie antérieure analogues à la chirurgie colique avec anastomose colorectale, voire colo-anale. C'est la chirurgie de sélection des formes hautes recto-sigmoïdiennes.
- ✓ Récemment étendues à des topographies de plus en plus basses, l'amputation rectale à double voie abdomino-périnéale (AAP) entraîne une exérèse anorectale complète avec colostomie définitive (**Daly-Schweitzers et al., 2003**).

### **II.2. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est basée sur l'utilisation des médicaments de nature chimique dans le traitement du cancer. Elle a comme but l'inhibition de la prolifération cellulaire et la progression des tumeurs, évitant ainsi l'invasion et les métastases (**Amjad et al., 2021**). Les médicaments anticancéreux largement utilisés et approuvés dans le traitement du cancer colorectal comprennent des agents tels que le Fluorouracil® (5-FU), la Capecitabine®, le Chlorhydrate d'Irinotécan®, et l'Oxaliplatine®. Cependant, il est important de noter que la chimiothérapie, bien qu'efficace, peut entraîner des effets

indésirables significatifs. Outre la perte de cheveux (alopécie), la chimiothérapie peut avoir des effets néfastes sur divers organes et systèmes du corps, notamment le système nerveux, le système hématopoïétique, le foie, le cœur, les gonades et le tube digestif.

### **II.3. Radiothérapie**

La radiothérapie empêche la croissance incontrôlable des cellules cancéreuses, mais elle peut également causer des dommages aux cellules saines qui les entourent. Heureusement, après la thérapie, elles peuvent se régénérer (**Smalleysr et al., 2006**). Deux types de radiothérapie peuvent être utilisés : la radiothérapie externe et parfois la curiethérapie ou la brachythérapie.

- En radiothérapie externe, les rayons du faisceau sont dirigés vers la tumeur.
- La curiethérapie consiste à injecter l'élément radioactif à l'intérieur de la tumeur, ce qui permet de traiter le cancer de manière très ciblée.

### **II.4. Thérapie ciblée**

La thérapie ciblée est un type de traitement du cancer qui cible les protéines qui contrôlent la croissance, la division et la propagation des cellules cancéreuses. Les petites molécules telles que les anticorps monoclonaux, sont les acteurs majeurs de la thérapie ciblée alors que les kinases dépendantes des cyclines (CDK), les tyrosines kinases, les protéasomes et la poly ADP-ribose polymérase constituent les principales cibles moléculaires (**Xie et al., 2020**). En 2004, le premier agent ciblant le CCR, le Cetuximab®, est approuvé par la FDA suivi par le Bevacizumab®. Ensuite, de nouveaux médicaments sont successivement mis sur le marché, et d'autres sont en cours de développement (**Pissarra et al., 2020 ; Xie et al., 2020**).

Les médicaments de la thérapie ciblée les plus couramment utilisés sont le Bévacizumab (Avastin®), le Cétuximab (Erbix®) et le Panitumumab (Vectibix®)

Le médicament agit comme un anticorps qui cible les cellules malignes qui contiennent l'antigène cible et les élimine. Le médicament possède des mécanismes concentrés qui agissent spécifiquement sur une cible spécifique ou un chemin biologique, ce qui entraîne des régressions ou la destruction du processus malin (**Ross et al., 2004**). Il est possible de combiner les anticorps avec des radio-isotopes cytotoxiques (qui causent la mort des cellules), des médicaments cytotoxiques et des poisons cellulaires (**Ross et al., 2004**).

### **II.4.1. Traitement ciblant les voies liées à l'EGFR**

Les médicaments visant à cibler la voie de l'EGFR comprennent généralement des anticorps monoclonaux anti-EGFR et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui agissent sur les kinases intracellulaires (**Xie et al., 2020**).

Le Cetuximab® est un anticorps (IgG) qui induit l'internalisation et la dégradation de l'EGFR une fois lié à son domaine externe (**Xie et al., 2020**).

Le Panitumumab® est un anticorps monoclonal anti-EGFR, à l'inverse du Cetuximab®, il s'agit d'un IgG2 entièrement humain, qui a montré des réactions immunogènes réduites et une affinité et une spécificité élevées pour les récepteurs EGF (**El Bali et al., 2021**).

- A. **Cétuximab (Erbix®)** : En agissant sur la cellule cancéreuse, le Cétuximab® cible une protéine connue sous le nom de récepteur du facteur de croissance épidermique. L'EGFR se retrouve dans environ 80 % des cas des CCR. En transmettant des signaux, l'EGFR encourage la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Son interaction avec ces récepteurs empêche la transmission du signal aux cellules cancéreuses et entraîne leur mort (**Figure 03**). Le Cétuximab n'est pas efficace en présence d'un gène KRAS muté dans la tumeur (**Xie et al., 2020**).
- B. **Panitumumab (Vectibix®)** : Tout comme le Cétuximab, le Panitumumab est un médicament qui cible l'EGFR et il ne fonctionne que sur les tumeurs qui ne présentent pas de mutation spécifique du gène KRAS. Il est généralement employé dans le traitement des CCR métastatiques après l'échec des autres traitements (**Xie et al., 2020**).

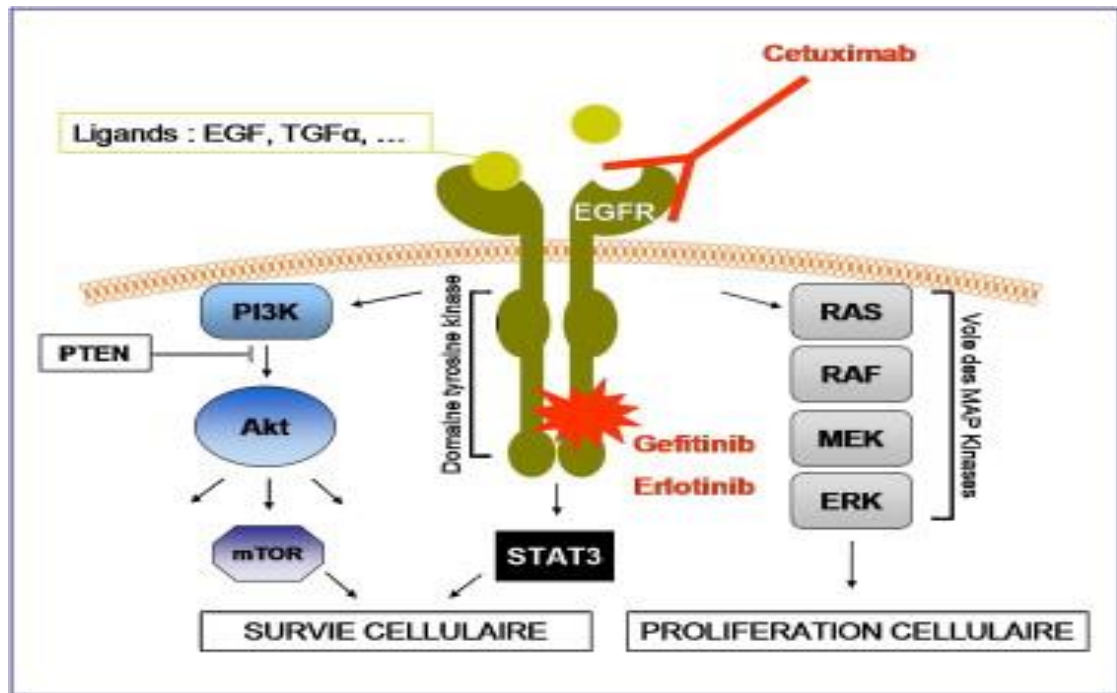


Figure 03 : Mécanisme d'action de Cétuximab (anti EGFR) (Piawah et Venook, 2019).

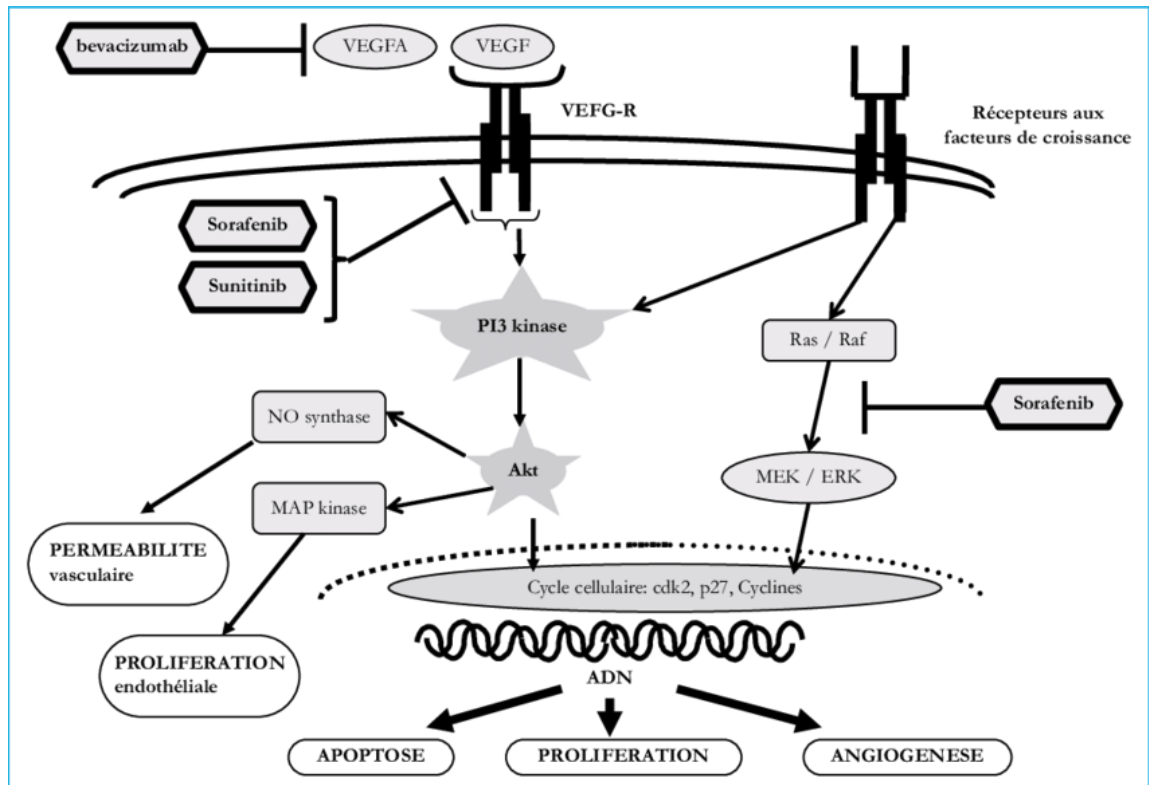
#### II.4.2. Traitement ciblant la voie VEGF/VEGFR

Depuis longtemps, le ciblage de la voie angiogénique est considéré comme une approche importante pour le traitement du cancer (El Bali et al., 2021). L'inhibition de la voie de signalisation de VEGF peut être obtenue par des anticorps neutralisants qui se lient aux ligands de VEGF ou bloquent le VEGFR, ou par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui bloquent la signalisation intracellulaire dépendante de VEGFR (Pissarra et al., 2020).

**A. Bévacicumab (Avastin®) :** Le Bévacicumab est le premier médicament anti-VEGF qui a été approuvé par la FDA (Administration des denrées et médicaments) en 2004 pour le traitement des patients atteints de CCR, initiant son utilisation comme traitement standard de première intention en association avec la chimiothérapie. Le Bévacicumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF-A, empêchant sa liaison à ses récepteurs (El Bali et al., 2021).

Selon Souglakos et al. (2006), le Bévacicumab est généralement administré en association avec d'autres médicaments comme le Fluorouracil® (5-FU), l'Oxaliplatine, l'Irinotécan et la Capécitabine, il empêche la fixation du ligand sur le VEGFR.

Le Bévacicumab® se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale (**Figure 04**).



**Figure 04** : Mécanismes d'action des agents dirigés contre le VEGF (**Rodriguez, 2007**).

B. **Aflibercept®** : Est une protéine de fusion recombinante qui agit comme un récepteur, se liant au VEGF et au facteur de croissance placentaire (PGF). Il est composé de domaines extracellulaires des récepteurs du VEGF humain, fusionnés à la partie Fc de l'immunoglobuline humaine (IgG). Il piège les ligands de haute affinité et les empêche de se lier à leurs récepteurs endogènes (**El Bali et al., 2021**).



# **Partie pratique**

# **Matériel et méthodes**

## **I. Matériel et méthodes**

### **I.1. Matériel**

Dans cette section, nous avons présenté en détail le matériel essentiel à notre étude, mettant en lumière les outils et les ressources nécessaires à la conduite des expériences. Nous avons ainsi posé les bases matérielles sur lesquelles s'appuie notre démarche scientifique.

#### **I.1.1. Cadre de l'étude**

Cette étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie de l'établissement hospitalier public d'Amizour et au laboratoire d'anatomie et de cytologie de Sidi Ali-Lebher (Bejaia).

L'objectif de ce travail était d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques et de détecter le mécanisme d'action des médicaments utilisés dans le cancer colorectal métastatique collectés dans une période de 3ans (2021-2023).

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, observationnelle s'étendant sur une période de 02 mois et demi (du 15 février au 29 avril 2024).

#### **I.1.2. Présentation du lieu de travail**

##### **I.1.2.1. Service d'oncologie**

Le service d'oncologie qui a ouvert ses portes fin 2007, se situe dans l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) d'Amizour (Bejaia). Il comprend 38 lits de chimiothérapie. L'esprit initial de ce service est de répondre à tous les problèmes liés à la cancérologie des malades opérés au niveau des différents services de l'EPH. Il est constitué de 09 médecins et de 09 infirmiers.

##### **I.1.2.2. Service d'anatomie et de pathologie des cellules**

Le service d'anatomie et de pathologie des cellules est situé au niveau de Sidi Ali-Lebher, c'est une annexe du Centre hospitalier universitaire de Khelil Amrane (Bejaia). Il prend en charge l'étude macroscopique et microscopique des pièces opératoires et des biopsies reçues afin de déterminer leurs types histologiques. Cette unité est constituée d'un laboratoire nommée salle d'histologie subdivisée en deux salles, une salle technique et une salle pour l'étude macroscopique, suivi d'un bureau pour les médecins résidents et un autre

pour les assistants médicaux et les professeurs dans lesquels se trouvent les microscopes photoniques, un bureau du chef de service, un autre pour la réception, une salle du secrétariat nommée salle de frappe des comptes rendus et enfin une salle d'immunohistochimie.

### **I.1.3. Population ciblée**

La présente étude est portée sur 35 patients (22 hommes et 13 femmes) présentant un cancer colorectal au 4<sup>ème</sup> stade (phase métastatique) prouvé histologiquement parmi 302 patients qui présentent un CCR, répondant aux critères d'inclusion selon les informations recueillies à partir des dossiers des malades recrutés dans l'EPH D'Amizour. Ces renseignements sont établis par le service d'oncologie.

La compilation des données sur dossiers médicaux des patients et de leurs observations médicales, nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

#### **I.1.3.1. Critères d'inclusion**

- Les patients présentant un cancer colique et un cancer du rectum métastatique.
- Age inférieur à 80 ans.

#### **I.1.3.2. Critères d'exclusion**

- Grossesse et allaitement.
- Les patients traités et déclarés guéris par le CCR.
- Les patients atteints d'autres pathologies malignes.
- Les patients atteints des tumeurs colorectales bénignes.
- Les patients décédés.

## **I.2. Méthodes et organisation du travail**

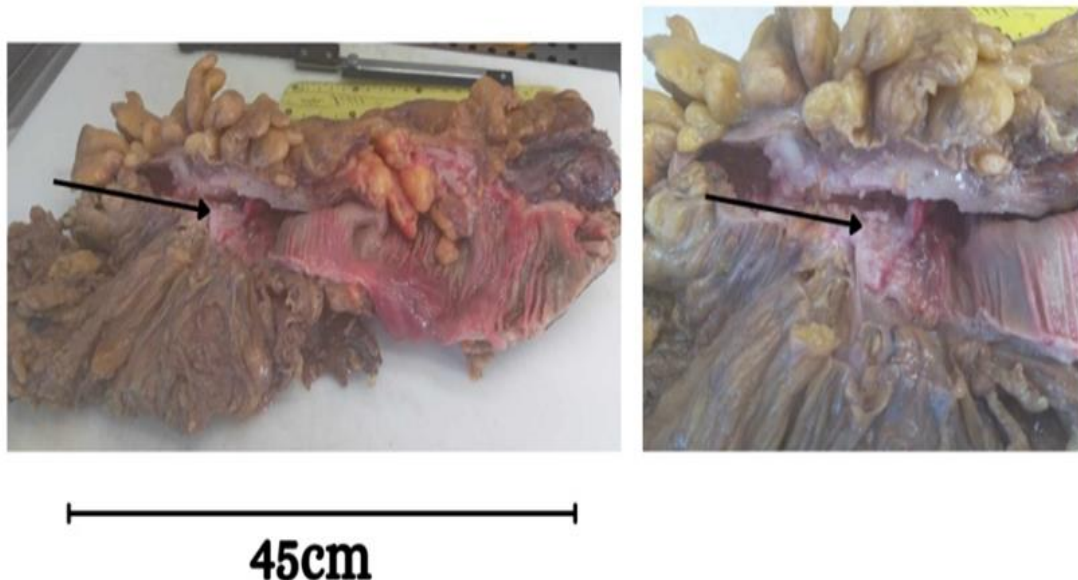
Dans cette partie de l'étude étape, nous nous tournons vers la méthodologie et l'organisation de notre travail, dévoilant les stratégies mises en place pour atteindre nos objectifs de recherche.

### **I.2.1. Bilan initial**

Tous les patients recrutés pour ce travail, durant la période allant de 2021 jusqu'à 2023, ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude et ils avaient un bilan initial de base, réalisé dans le cadre de la prise en charge de routine des malades, comportant au minimum :

- Un interrogatoire précisant l'identité du patient, l'âge, le sexe, la provenance, les antécédents personnels pathologiques (diabète, hypertension artérielle)
- Antécédents familiaux de cancer notamment du cancer colorectal.
- Un examen clinique : L'examen clinique à l'admission apprécie l'état général selon l'échelle du statut de performance de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le poids, la taille, la surface corporelle, l'indice de masse corporelle (IMC).
- Un compte rendu anatomo-pathologique détaillé de la tumeur primitive ou de la métastase ainsi que le résultat de recherche du statut du gène RAS.

La figure suivante présente un échantillon prélevé d'un patient atteint d'un CCR au stade II réalisé au laboratoire du CHU Khelil Amrane, découpé par des médecins spécialistes.



**Figure 05 :** Segment montrant un cancer colorectal. Les flèches en noir montrent la zone prédisposée aux phénomènes de cancérogenèse (**Originale**).

- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien qui rentre dans le cadre du bilan d'extension initial et servant de référence pour l'évaluation du traitement, les autres examens radiologiques (scanner cérébral, scintigraphie osseuse...) sont demandés en cas de signes d'appel.
- Un bilan biologique de routine comportant le bilan FNS (Formule Numération Sanguine) avec équilibre leucocytaire, bilan rénal avec chimie urinaire avant toute perfusion de thérapie ciblée (TC), bilan hépatique avec dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale et directe, sérologie virale.

- Un bilan cardiaque fait d'un électrocardiogramme (ECG), et d'une échocardiographie.
- Classification initiale : tout patient métastatique appartient au stade IV de la maladie.

Après avoir reçus les résultats demandés par le médecin aux patients, et après avoir détecté le RAS (Muté ou Sauvage), le médecin entame l'un de ces deux protocoles de traitement de première ligne :

- ✓ Bevacizumab + Folfox (Anti-VEGFR (récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)) pour les patients avec RAS muté ;
- ✓ Cetuximab + Folfox (Anti-EGFR (récepteurs du facteur de croissance épidermique)) pour les patients avec RAS type sauvage.

Une évaluation du traitement a été faite après une période de 3 mois soit après 6 cures de traitement, ce dernier était maintenu jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

### **I.2.2. Phase pré –thérapeutique (prémédication)**

Avant de commencer le traitement chimiothérapeutique, une phase pré-thérapeutique ou ce qu'on appelle prémédication est mise en place pour préparer et protéger le patient.

- Solumedrol : 80mg (Corticoïdes) ;
- Azantac : 50 mg (Anti-IPP / Pansement gastrique) ;
- Zophren : 8mg (Antiémétique)
- Solutions pour perfusion : Sérum salé isotonique 9%.

### **I.2.3. Phase thérapeutique**

Les molécules de chimiothérapie utilisées dans ce traitement sont :

- Oxaliplatine: Sel de platine ;
- Irinotecan : Inhibiteur de topoisomérase I ;
- Folfox : (5 FU + oxaliplatine) ;
- 5Fluoro-uracile (5FU) : Anti métabolite ;
- Capécitabine : Prodrogue de 5FU orale.

Le but de la phase thérapeutique est d'appliquer des protocoles différents, spécifiquement définis par un ensemble de médecins, en se fondant sur le statut RAS individuel de chaque patient

### **I.2.3.1. Patients à RAS Muté**

Pour les patients avec statut RAS muté on utilise un anti-VEGFR (Bévacizumab), le protocole reçu est le suivant :

➤ **Bevacizumab + Folfox :**

- Bévacizumab : 5mg/kg en IV ;
- Oxaliplatine : 85mg/m<sup>2</sup> en IV ;
- Acide folinique : 400mg/m<sup>2</sup> en IV ;
- 5Fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> ;

### **I.2.3.2. Patients à RAS Non Muté (type Sauvage)**

Pour les patients avec statut RAS type sauvage on utilise un anti-EGFR (Cetuximab), le protocole reçu est le suivant :

➤ **Cetuximab + Folfox :**

- Cetuximab : 400 mg/m<sup>2</sup> (dose de charge ; perfusion IV de 2 h) ;
- Irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> en IV ;
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV ;
- 5Fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> ;
- 5Fluoro-uracile (5FU) : 2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue.

Une cure chaque 14 jours au terme de 6 cures (soit 3 mois de traitement) et une évaluation thérapeutique ont été faites pour chaque patient, comprenant un examen clinique plus un examen d'imagerie (TDM TAP).

### **I.2.4. Recueil et analyse des données**

Dans cette partie de l'étude, nous cherchons à extraire des connaissances significatives qui éclaireront notre compréhension du thème étudié. Cette étape cruciale nous permet d'explorer en profondeur les informations collectées.

### **I.2.4.1. Fiche du patient**

Pour chaque patient incluse dans l'étude, une fiche a été remplie, comportant plusieurs rubriques : Etat civil du patient, Antécédents personnels et familiaux, Bilan diagnostique, Traitement de 1ère ligne, Evaluation du traitement, Evaluation de la tolérance, Traitement de 2ème ligne, Les différentes dates, Etat à la date de pointe...

### **I.2.4.2. Saisie et traitement informatique des données**

L'exploitation et l'analyse des données ont été réalisées au service d'épidémiologie de l'EHP d'Amizour (Bejaia), par des logiciels informatiques (Microsoft Access 2007, Microsoft Excel 2007).

## **I.2.5. Evaluation de l'efficacité du traitement**

L'évaluation de l'efficacité du traitement s'est basée sur l'imagerie tomodensitométrie (TDM). Ces lésions sont mesurées sur les clichés des scanners thoraco-abdomino-pelviens effectués chez chaque patient avant et après le traitement.

Les critères d'évaluation sont ceux de RECIST (Critères d'Évaluation de la Réponse Tumorale dans les Critères des Tumeurs Solides) qui sont utilisés en oncologie pour l'évaluation des tumeurs solides. L'étude de l'efficacité du traitement est faite sur la base de la mensuration des lésions. Ces critères consistent à mesurer le plus grand diamètre des lésions cibles choisies sur l'examen de sélection (au maximum 5 par organe) avant de commencer le traitement. Les lésions non cibles sont des lésions tumorales non mesurables, soit du fait de leur petite taille, soit de leur caractère difficilement mesurable (carcinome péritonéale, miliaire métastatique, épanchement pleural...). La réponse radiologique est ensuite classée selon 4 catégories :

- **Réponse complète (RC)** : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.
- **Réponse partielle (RP)** : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).



Les lésions tumorales ne doivent pas régresser toutes à la fois pour qualifier la réponse de partielle, mais aucune lésion ne doit augmenter de volume et aucune nouvelle lésion ne doit apparaître.

- **Maladie stable (MS) :** Aucune réponse n'est observée.
- **Progression de la maladie (MP) :** Augmentation  $\geq 20\%$  de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude NADIR (c'est un examen qui fait la référence à la progression) ; y compris la visite de BASELINE (c'est un examen réalisé avant le début de traitement il fait référence à la réponse). En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

### **I.2.6. Critères de jugement de l'efficacité du traitement**

- **Le taux de réponse objective (% RO) :** Le taux de réponse objective est défini comme le rapport entre le nombre de patients qui présentent une réponse complète ou partielle et le nombre total de patients évaluables (c'est à dire avec une ou plusieurs lésions tumorales mesurables) pour un même traitement.
- **La survie sans progression :** c'est le temps écoulé entre la date de la première cure du traitement et la date de la progression de la tumeur ou le décès quel que soit sa cause. Il s'agit d'une mesure intermédiaire d'efficacité qui permet d'évaluer l'effet cytostatique et cytotoxique d'un traitement anticancéreux, de même que l'impact de ce traitement sur la survie du patient.
- **La survie globale :** c'est le temps écoulé entre la date de la première cure du traitement et la date du décès (toutes causes confondues) ou la date des dernières nouvelles pour les perdus de vue ou la date de point pour les patients toujours vivants à la fin de l'étude. Il s'agit d'une mesure finale d'efficacité, facile à mesurer et n'est pas influencée par des interprétations subjectives ou différentes erreurs de mesure.

# **Résultats et discussion**

## II. Résultats et discussion

### II.1. Résultats de l'étude

#### II.1.1. Caractéristiques des patients

Dans la présente étude l'évaluation médicale a été réalisée sur 35 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) et qui ont répondu aux critères d'inclusion déjà cité. Parmi 302 patients atteints d'un cancer colorectal et traités au service d'oncologie médicale d'Amizour, durant la période de 02 mois et demi (du 18 février au 29 avril 2024) (**Tableau I**). Tous ces patients ont reçu un traitement de 1ère ligne à base de thérapie ciblée plus chimiothérapie.

Les patients sélectionnés dans cette étude sont ceux présentant un cancer colique et un cancer du rectum métastatique et les patients âgés de 80 ans et moins.

**Tableau I** : Caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques des patients		Nombre des patients (35)	Pourcentage
Age (ans)	Moyenne d'âge : 59ans Extrême d'âge : 18-80ans		
Sexe	Masculin	22	62,85%
	Féminin	13	37,14%
	Sex-ratio= homme/femme	1,6	
Tumeur primitive	Colon	21	60%
	Rectum	14	40%
Statut RAS	Muté	24	69%
	Type sauvage	11	31%
Proportion de sujet âgés moins de 45 ans	≤ 45 ans	14	40%
	> 45 ans	21	60%

### II.1.1.1. Sexe des patients

La répartition selon le sexe de la population étudiée (35 patients) a montré une prédominance masculine, 22 hommes pour 13 femmes, soit une proportion de 62,80% versus 37,14%. Le sex-ratio homme/femme était de 1,6.

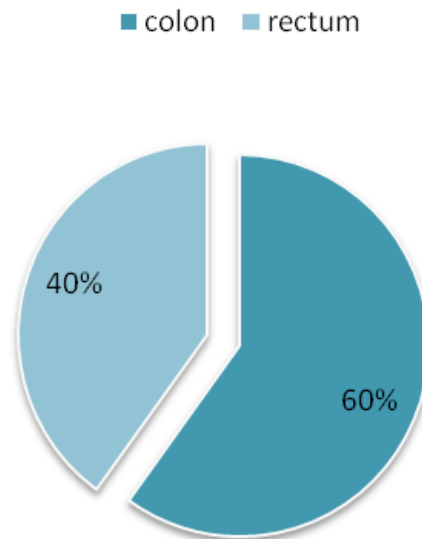


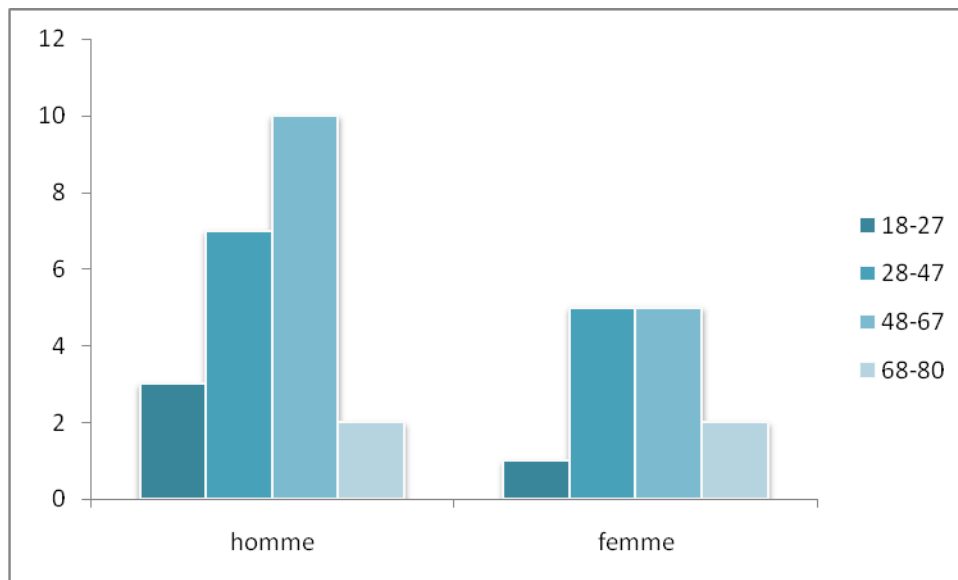
Figure 06 : Répartition des patients selon le sexe.

### II.1.1.2. Age au diagnostic

Les patients sélectionnés pour ce travail sont âgés de 18 à 80 ans (**Tableau II**). Selon les données récolées au service d'oncologie médicale d'Amizour, la moyenne d'âge des patients étudiés est de 59 ans. Les patients les plus touchés ont des tranches d'âge comprises entre 28 et 47 ans et entre 48 et 67 ans, ce qui représente 80% de la population de l'étude. Les patients les moins touchés sont ceux avaient plus de 67 ans (4 patients) et ceux avaient moins de 28 ans (4 patients).

**Tableau II** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

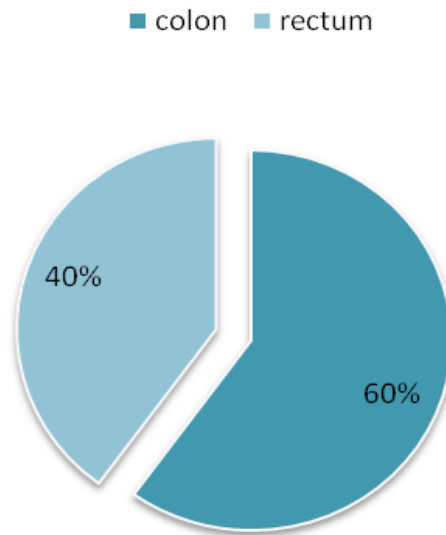
Age	18-27	28-47	48-67	68-80
Nombre de cas	4 (11.42%)	12 (34.28%)	15 (42.85%)	4 (11.42%)
Hommes (22)	3 (8.57%)	7 (20%)	10 (28.57%)	2 (5.71%)
Femmes (13)	1 (2.85%)	5 (14.28%)	5 (14.28%)	2 (5.71%)



**Figure 07** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

### II.1.1.3. Siège de la tumeur primitive

La figure suivante illustre la répartition des patients en fonction de la localisation de leur cancer. Les données de cette étude ont révélé que 21 patients étaient atteints d'un cancer colique, alors que 14 patients étaient atteints d'un cancer rectal avec des pourcentages de 60% et 40%, respectivement (**figure 08**).



**Figure 08** : Siège de la tumeur primitive.

#### II.1.1.4. Statut RAS

Des études récentes ont montré que le test RAS est nécessaire pour sélectionner le traitement à donner aux patients. Un Testing RAS avait été effectué sur les 35 biopsies tumorales (32 biopsies de tumeur primitive et 03 biopsies hépatiques) (**Tableau III**).

Les résultats de ce test ont révélé que 24 patients (68,6%) ont présenté le statut RAS muté et 11 patients (31,4%) ont présenté le statut RAS non muté (type sauvage)

Cette répartition des résultats du Testing RAS entre les patients offre des informations cruciales pour la sélection du traitement optimal. Elle met en évidence la diversité des profils génétiques des tumeurs colorectales. Les patients qui ont présenté le statut RAS muté ont pris un traitement anti- VEGF tandis que les patients qui ont présenté le statut RAS non muté (type sauvage) ont reçu un traitement anti-EGFR.

**Tableau III** : Résultats du statut RAS.

RAS	Nombre de patients	Pourcentage
RAS Muté	24	68,57%
RAS Type sauvage	11	31,43%
Total	35	100%

### II.1.2. Délai de prise en charge

Les données récoltées pendant ce travail ont indiqué que 65,70 % des patients avaient commencé leur traitement dans un délai de moins de 02 semaines, alors que 34,28 % des patients avaient un délai de prise en charge supérieur à 02 semaines (**Tableau IV**).

**Tableau IV** : Délai de prise en charge.

Durée	Nombre de patients	Pourcentage
0-2 semaines	23	65.70%
Plus de 2 semaines	12	34.28%
Total	35	100%

### II.1.3. Evaluation du traitement

Sur 35 patients qui avaient reçu en première ligne un protocole associant une molécule de thérapie ciblée et une chimiothérapie, 29 étaient évaluablees tandis que 06 patients ont été éliminés de l'évaluation ;

- 04 patients ont présenté une dégradation de l'état général avant d'arriver à la 6ème cure d'où arrêt du traitement.
- 02 patients étaient perdus de vue (un patient après la 2ème cure et l'autre la 4ème cure).

Les 29 patients évaluablees avaient reçu le traitement suivant :

- 20 patients avec RAS muté ont reçu le protocole Bevacizumab + Folfox.
- 9 patients avec RAS type sauvage ont reçu le protocole Cetuximab + Folfox.

#### II.1.3.1. Evaluation thérapeutique du protocole Bevacizumab-Folfox (anti-VEGF)

##### A. Nombre de cures

Dans cette étude, 600 cures avaient été reçues au total, la moyenne des cures était de 30 cures avec des extrêmes allant de 30 à 60 cures, depuis la prise en charge au décès.

## B. Evaluation de la réponse thérapeutique

- **Taux de réponse objective (RO) :** Les 20 patients traités par le protocole Bevacizumab-Folfox avaient été évalués après 06 cures, soit après une période de 03 mois. Ils avaient été évalués selon les critères de réponse de RECIST déjà suscités. Les résultats de l'évaluation de cette réponse thérapeutique sont présentés dans le tableau V.

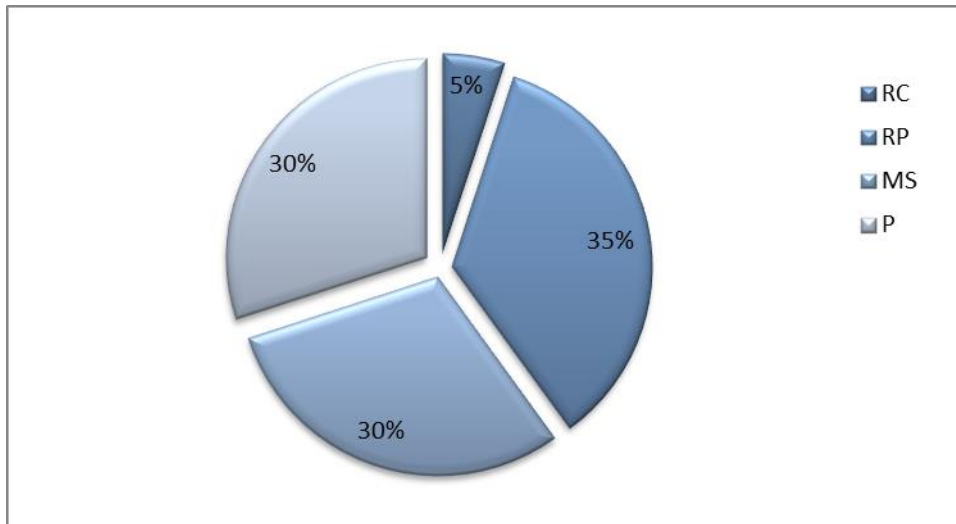
Le diagramme en tranche représente de manière concise les résultats de l'évaluation du taux de réponse objective chez 20 patients traités avec le Bevacizumab + Folfox après 6 cures (**Figure 10**). Les données indiquent que 5% des patients ont obtenu une réponse complète (RC), 35% une réponse partielle (RP), 30% ont maintenu une stabilité de la maladie (MS) et 30% n'ont pas montré de réponse (P). Ces résultats résument l'efficacité et la diversité des réponses au traitement chez les patients atteints de cancer colorectal, fournissant ainsi des informations essentielles pour évaluer son impact clinique.

Les résultats de la présente étude ont montré un taux de réponse objective (RO) de 40%. Il s'agit de la somme des taux de réponses complètes (RC) et de réponses partielles (RP).

**Tableau V :** Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole Bevacizumab- Folfox.

Réponse	Nombre de patient	Pourcentage
RC	1	5%
RP	7	35%
MS	6	30%
P	6	30%
Total	20	100%





**Figure 09** : Réponse thérapeutique au protocole Bevacizumab-Folfox.

- **Contrôle tumoral (CT)** : Le contrôle tumoral représente les sommes des réponses complètes (RC), des réponses partielles (RP) et des stabilisations (MS). Le contrôle tumoral des patients traités par le protocole Bevacizumab- Folfox est représenté par un taux de 70% (**Tableau VI**).

Avec un contrôle tumoral (CT) évalué à 70%, il est évident que la majorité des patients ont montré une réponse favorable au traitement. En parallèle, les 30% de patients qui n'ont pas montré de réponse (P) mettent en évidence une portion de la population où le traitement n'a pas été aussi efficace. Ces données offrent une vue d'ensemble importante de l'efficacité du traitement dans le contrôle de la progression tumorale chez les patients atteints de cancer colorectal.

**Tableau VI** : Evaluation du contrôle tumoral du protocole Bevacizumab- Folfox

Réponse	Nombre de patients	Pourcentage
Contrôle tumoral	14	70%
Progression	6	30%
Total	20	100%

## II.1.3.2. Evaluation thérapeutique du protocole Cetuximab-Folfox (anti-EGFR)

### A. Nombre de cures

Pendant l'évaluation thérapeutique du protocole Cetuximab-Folfox (anti-EGFR), 270 cures avaient été reçues au total, la moyenne des cures était de 30 cures avec des extrêmes de 60 cures

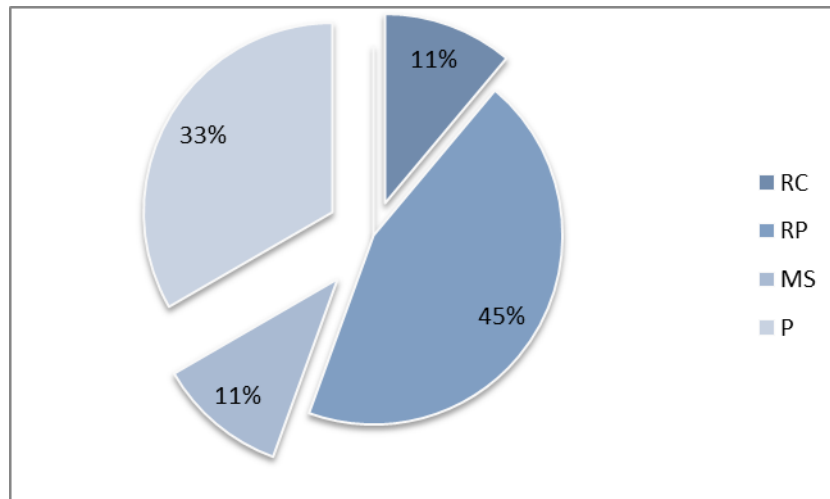
### B. Evaluation de la réponse thérapeutique

- **Taux de réponse objective** : Les 09 patients traités par Cetuximab- Folfox avaient été évalués après 06 cures (soit après une période de 03 mois). Ils avaient été évalués selon les critères de réponse de RECIST. Le taux de réponse objective détecté chez les patients traités par le protocole Cetuximab- Folfox est de 55,55% (**Tableau VII**).

Les résultats du diagramme en tranche de l'évaluation du taux de réponse objective chez les 09 patients traités avec cetuximab + Folfox après 6 cures, ont indiqué que 11,11% des patients ont obtenu une réponse complète (RC), 44,44% une réponse partielle (RP), 11,11% ont maintenu une stabilité de la maladie (MS), et 33,33% n'ont pas montré de réponse (P) (**Figure 11**). Cette répartition met en évidence la diversité des réponses au traitement, offrant ainsi des informations importantes pour évaluer son efficacité chez les patients atteints de cancer colorectal.

**Tableau VII** : Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole Cetuximab-Folfox.

Réponse au traitement	Nombre de patient	Pourcentage
RC	1	11,11%
RP	4	44,44%
MS	1	11,11%
P	3	33,33%
Total	9	100%



**Figure 10 :** Réponse thérapeutique au protocole Cétuximab-Folfox.

• **Contrôle tumoral :** Le tableau suivant fournit une vue d'ensemble claire du contrôle tumoral chez les patients traités par le protocole Cetuximab- Folfox, calculé comme la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des stabilisations. Avec un taux de contrôle tumoral (CT) évalué à 66,66%, il est évident que la grande majorité des patients ont montré une réponse favorable au traitement. En revanche, les 33,33% de patients qui n'ont pas montré de réponse (P) soulignent une portion de la population où le traitement n'a pas été aussi efficace. Ces résultats offrent des insights importants sur l'efficacité globale du traitement dans le contrôle de la progression tumorale chez les patients atteints de cancer colorectal, mettant en évidence la nécessité d'une surveillance continue et d'ajustements thérapeutiques appropriés.

**Tableau VIII :** Evaluation du contrôle tumoral du protocole Cétuximab-Folfox.

Réponse	Nombre de patient	Pourcentage
Contrôle tumoral	6	66.66%
Progression	3	33.33%
Total	9	100%

## II.2. Discussion des résultats

### II.2.1. Analyse des caractéristiques des patients

#### II.2.1.1. Age et sexe des patients

- **L'âge** : Comme pour tous les cancers, le risque de contracter un cancer colorectal augmente avec l'âge. Selon **Defossez et al. (2019)** le CCR est très rare avant l'âge de 40 ans. Le niveau de risque augmente à partir de 50 ans. 85 % des cas de cancer colorectal surviennent chez les individus âgés de plus de 50 ans.

Dans notre cas d'étude l'âge moyen de survenue du cancer colorectal est de 59 ans.

Dans notre série, le cancer colorectal est survenu à un âge plus jeune avec un pourcentage de 70 % par rapport aux données de la littérature avec des extrêmes allant de 18-80 ans.

- **Proportion des sujets jeunes** : Dans l'échantillon de patients choisis pour cette étude, 14 sur un total de 35 étaient âgés de 45 ans ou moins, ce qui est équivalent à 40 % de la population étudiée. En littérature occidentale, le cancer colorectal est rare avant 45 ans représentant 1 à 4 % des sujets atteints (**O'Connell et al., 2003**). Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs comme la frontière définissant la population jeune chez laquelle ce cancer est rare. L'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une augmentation de l'incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23 % des cas, l'Italie avec 17% des cas, le Japon avec 10 % (**Pocard et al.,1997 ; Mohamed Said et al., 2018**).

- **Sexe** : La répartition selon le sexe de la population d'étude a montré une large prédominance masculine, avec un sex-ratio homme / femme de 1.6. Ces résultats sont presque similaires aux données de la littérature occidentale, où la prédominance masculine est plus marquée avec un sex- ratio compris entre 1,5 et 2 (**Faivre et al.,1992**).

Avant l'âge de 60 ans l'incidence d'avoir un cancer colorectal est généralement identique pour les 2 sexes, mais ce cancer colorectal devient prédominant chez les hommes à partir de cet âge (**Defossez et al.,2019**).

### II.2.1.2. Statut RAS

La présence ou l'absence de la mutation RAS est devenue un critère principal pour le choix de la thérapie ciblée dans le traitement du cancer colorectal métastatique, il s'agit d'un facteur prédictif de réponse aux anti-EGFR et aux anti-VEGFR (**Bos et al., 1987**).

Chez les 35 patients étudiés, le gène RAS était muté chez 24 patients (68,57%) alors qu'il était non muté (type sauvage) chez 11 patients (31,42%). **Bos et al. (1987)** a rapporté que 50 à 60% des CCR présentent une mutation RAS. Ces valeurs sont inférieures à celui trouvé dans la présente étude.

### II.2.1.3. Délai de prise en charge

Dans la présente étude, le traitement a été instauré dans un délai inférieur à 02 semaines chez 65,7 % des patients tandis que 34,28 % des patients ont commencé leur traitement dans un délai supérieur à 02 semaines, ce délai n'a pas dépassé 04 semaines. Dans notre population, le délai de prise en charge n'a pas eu d'influence sur la réponse aux traitements.

## II.2.2. Analyse de l'évaluation thérapeutique

Une évaluation du traitement a été faite après une période de 3 mois soit après 6 cures de traitement, ce dernier était maintenu jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

### II.2.2.1. Protocole Bevacizumab-Folfox

L'analyse de l'évaluation thérapeutique des patients qui ont suivi le protocole Bevacizumab-Folfox a permis de déterminer les critères suivants :

- **Taux de réponse objective (RO)** : En situation palliative, le taux de réponse objective est un élément important de réponse au traitement, il fait partie des objectifs primaires des grandes études, il témoigne de l'activité anti-tumorale du protocole.

Dans cette étude, 20 patients avaient reçu en 1ère ligne de traitement spécifique le protocole Bevacizumab-Folfox. Après 06 cures, l'évaluation de ces patients selon les critères de réponse RECIST a révélé que 08 patients ont présenté une réponse tumorale objective avec un taux de 40 %. Les résultats rapportés par les études de **Hurwitz et al. (2004)** et **Passardi et al. (2013)** qui évaluent le protocole

Bevacizumab-Folfox, étaient en faveur de réponse objective évaluée respectivement à 45 et 54,2 %. Ces données sont comparables au résultat de la présente étude.

- **Taux de contrôle tumoral (CT) :** Le contrôle tumoral ou contrôle maladie est un élément à rechercher en situation métastatique, il reflète le taux des patients répondeurs et ceux qui sont restés stables. Dans notre étude, le pourcentage de contrôle tumoral était de 70 % ce qui correspond à un résultat très satisfaisant.

### II.2.2.2. Protocole Cetuximab-Folfox

Concernant les patients qui ont suivi le protocole Cetuximab-Folfox, l'analyse de l'évaluation thérapeutique après 06 cures a permis de déterminer les critères suivants :

- **Taux de réponse objective :** L'évaluation des 09 patients, avaient reçu en 1ère ligne de traitement spécifique le protocole Cetuximab-Folfox, selon les critères de réponse RECIST, a montré que 05 patients ont présenté une réponse tumorale objective avec un taux de 55,55 %. L'étude de **Van Cutsem et al. (2009)** évaluant Cetuximab-Folfox a montré que la réponse objective était de 57,3 %. Ce résultat concorde avec celui de la présente étude.
- **Taux de contrôle tumoral :** Le pourcentage de contrôle tumoral des patients qui ont suivi le protocole Cetuximab-Folfox était de 66,66 %, ce qui correspond à un résultat très satisfaisant en situation métastatique.

### II.2.3. Paramètres influençant le choix du traitement

Le choix du traitement doit dépendre de plusieurs paramètres :

- ✓ Paramètres liés au patient : le Poids, l'âge, les comorbidités, les facteurs pronostiques liés à la maladie...
- ✓ Paramètres liés au traitement : efficacité, tolérance, qualité de vie, cout acceptable...

### II.2.4. Durée d'exposition aux traitements

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la variation de la durée d'exposition aux traitements, tels que la réponse individuelle au traitement, la tolérance aux effets secondaires et les choix de gestion du traitement par les cliniciens. Les conséquences de cette variabilité sur les résultats cliniques sont les suivants :

### **II.2.4.1. Impact sur l'efficacité du traitement**

Il est possible que l'exposition prolongée aux molécules de thérapie ciblée soit liée à des résultats cliniques améliorés, tels qu'une réponse tumorale améliorée et une survie prolongée. Toutefois, des recherches précédentes ont indiquées que l'effet positif de la thérapie ciblée peut diminuer au fil du temps en raison de la formation de résistances au traitement, exemple le Bevacizumab (Yang *et al.*, 2003).

### **II.2.4.2. Considérations de sécurité et de tolérance**

Une exposition prolongée aux molécules de thérapie cible exemple le Bevacizumab peut augmenter le risque d'effets secondaires graves, tels que l'hypertension artérielle, les saignements gastro-intestinaux et les perforations intestinales. Par conséquent, les cliniciens doivent surveiller étroitement les patients pendant le traitement et ajuster la durée d'exposition en fonction de la tolérance individuelle (Hurwitz *et al.*, 2004).

### **II.2.4.3. Stratégies de gestion du traitement**

La durée optimale du traitement par thérapie ciblée reste un sujet de débat, et différentes approches sont utilisées dans la pratique clinique. Certains cliniciens préconisent une interruption temporaire du traitement après une période initiale pour minimiser le risque d'effets secondaires, tandis que d'autres recommandent une continuation à long terme chez les patients qui tolèrent bien le médicament (Hurwitz *et al.*, 2004).

### **II.2.4.4. Variabilité individuelle**

Les variabilités individuelles sont dues à des facteurs génétiques, l'âge, au sexe, au poids, aux états des fonctions hépatique et rénale. Même l'heure d'administration des médicaments affecte la réponse individuelle au traitement. L'effet positif de ces médicaments peut diminuer au fil du temps en raison de la formation de résistances (Vyzantiadis *et al.*, 2006).

Certains patients ne réagissent pas aux traitements en raison de leurs tolérances individuelles, et cela peut être dû aux techniques d'échappements des cellules tumorales face aux thérapies ciblées. Plusieurs mécanismes ont été identifiés pour expliquer cette résistance thérapeutique :

• **Activation de voies de signalisation alternatives** : Les cellules tumorales peuvent activer des voies de signalisation de survie alternatives pour contourner l'effet inhibiteur du médicament. Par exemple, l'inhibition de la voie du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par le Bevacizumab peut induire une signalisation compensatoire par d'autres facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance épidermique (EGF) ou le facteur de croissance des fibroblastes (FGF). Cette activation de voies alternatives favorise la néovascularisation et la croissance tumorale malgré le traitement (**Huang, 2019**).

• **Mutations acquises ou amplifications géniques de la cible du médicament** : Des études ont rapporté que des mutations dans le gène VEGF ou l'amplification génique de cette cible peuvent conférer une résistance au Bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal. Ces altérations génétiques modifient la structure ou l'expression de la cible du médicament, rendant ainsi les cellules tumorales moins sensibles à son action inhibitrice (**Kopetz et al., 2010**).

• **Adaptation du microenvironnement tumoral** : Le microenvironnement tumoral, comprenant les cellules stromales, les cellules immunitaires et les facteurs de croissance, joue un rôle crucial dans la résistance aux thérapies ciblées. Par exemple, la stimulation de l'angiogenèse par des cellules stromales ou la présence de cytokines pro-inflammatoires peut neutraliser l'effet anti-angiogénique du Bevacizumab et favoriser la progression tumorale (**Bergers et Hanahan, 2008**).

• **Plasticité phénotypique des cellules tumorales** : Les cellules tumorales peuvent présenter une plasticité phénotypique leur permettant d'adopter des états cellulaires différents en réponse au stress environnemental. Cette plasticité peut conduire à l'apparition de sous-populations de cellules résistantes au traitement, capables de proliférer malgré l'inhibition de la voie ciblée par le médicament (**Sharma et al., 2010**).

En résumé, les cellules tumorales déploient divers mécanismes pour échapper à l'action des thérapies ciblées comme le Bevacizumab et le Cetuximab. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces et surmonter la résistance aux traitements dans le cancer colorectal (**Lamberti et al., 2019**).



# **Conclusion**

## **Conclusion**

Le présent travail a été consacré à analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques et de détecter le mécanisme d'action des médicaments utilisés dans le cancer colorectal métastatique collectés dans une période de 3ans. Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, observationnelle s'étendant sur une période de 3 mois.

Cette étude a été portait sur 35 patients (22 hommes et 13 femmes) présentant un cancer colorectal au 4ème stade (phase métastatique) prouvé histologiquement parmi 302 patients qui présentent un cancer colorectal.

L'analyse des données recueillies à partir des dossiers des malades recrutés dans l'EPH d'Amizour a révélé plusieurs caractéristiques.

Les patients sélectionnés pour ce travail sont âgés de 18 à 80 ans. La moyenne d'âge des patients étudiés est de 59 ans. Les patients les plus touchés ont des tranches d'âge comprises entre 28 et 47 ans et entre 48 et 67 ans, ce qui représente 77 % de la population de l'étude.

En ce qui concerne le sexe, une prédominance masculine a été observée dans notre population d'étude. Cependant, il est intéressant de noter que l'incidence du cancer colorectal devient prédominante chez les hommes après l'âge de 60 ans.

Les données de cette étude ont révélé que 60% de patients étaient atteints d'un cancer colique, alors que 40% patients étaient atteints d'un cancer rectal.

Par ailleurs, l'analyse du statut RAS a montré que 68,6% de patients ont présenté le statut RAS muté tandis que 31,4% ont présenté le statut RAS non muté (type sauvage). Cette répartition des résultats du Testing RAS entre les patients offre des informations cruciales pour la sélection du traitement optimal. Les patients qui ont présenté le statut RAS muté ont pris un traitement anti- VEGF (Bevacizumab-Folfox) tandis que les patients qui ont présenté le statut RAS non muté (type sauvage) ont reçu un traitement anti-EGFR (Cetuximab-Folfox).

L'analyse de l'évaluation thérapeutique des 20 patients qui ont suivi le protocole Bevacizumab-Folfox a montré que 08 patients ont présenté une réponse tumorale objective avec un taux de 40 % et que pourcentage de contrôle tumoral était de 70 % ce qui correspond à un résultat très satisfaisant.

Concernant les patients qui ont suivi le protocole Cetuximab-Folfox, l'évaluation des 9 patients, a montré que 05 patients ont présenté une réponse tumorale objective avec un taux de 55,55 %. Le pourcentage de contrôle tumoral de ces patients était de 66,66 %, ce qui correspond à un résultat très satisfaisant en situation métastatique.

Enfin, la variabilité individuelle dans la réponse aux traitements a été abordée, mettant en lumière les défis posés par la résistance aux thérapies ciblées. Comprendre les mécanismes de résistance est crucial pour développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces et surmonter les obstacles dans la lutte contre le cancer colorectal.

En somme, cette étude offre des insights précieux sur les caractéristiques des patients, l'efficacité des traitements et les défis rencontrés dans la prise en charge du cancer colorectal, ouvrant la voie à des recherches et des interventions futures pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

### -A-

**Amjad, R., Singh, J. K., Wunnava, A., Al Obeed, O., Abdulla, M., et Srivastava, S. K. (2021).** Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, 47(3), 1-1.

### -B-

**Beaugerie, L., Sokol, H., Aubé, C., et Bardou, M. (2014).** *Les fondamentaux de la pathologie digestive*©. CDU-HGE. Éditions Elsevier-Masson. 262 p.

**Bejou, B., et Benamouzig, R. (2009).** Dépistage du cancer colorectal. *EMC Gastro-Entérologie*, 1, 13.

**Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., et Choho, A. (2018).** Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal : à propos de 36 cas. *Journal médical panafricain*, 30(1).

**Bergers, G., et Hanahan, D. (2008).** Modes de résistance au traitement anti-angiogénique. *Nature Reviews Cancer*, 8(8), 592-603.

**Bos, J. L., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Verlaan-de Vries, M., van Boom, J. H., van der Eb, A. J., et Vogelstein, B. (1987).** Prévalence des mutations du gène ras dans les cancers colorectaux humains. *Nature*, 327(6120), 293-297.

### -C-

**Chaput, N., Louafi, S., Bardier, A., Charlotte, F., Vaillant, J. C., Ménégaux, F., Rosenzweig, M., Lemoine, F., Klatzmann, D., et Taieb, J. (2009).** Identification des cellules T suppressives CD8<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> dans les tissus du cancer colorectal. *Intestin*, 58(4), 520-529.

### -D-

**Daly-Schveitzer, N., Cabarrot, E., Guimbaud, R., et Moyal, E. (2003).** *Cancérologie clinique*. MASSON, Belgique, pp. 127-128.

**Danjanov, H., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P., et al. (2007).** Type, density, and

location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313(5795), 1960-1964.

**Defossez, G., Le Guyader-Peyriu, S., Uhry, Z., et Grosclaude, P. (2019).** Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Tumeurs Solides*, 1, 92-114.

**Denis, B., Gendre, I., Perrin, P., Tuzin, N., et Pioche, M. (2020).** Management of large polyps in a colorectal cancer screening program with fecal immunochemical test: a population-based study. *medRxiv*, 2020-05.

**Dienstmann, R., et Taberero, J. (2016).** Spectrum of gene mutations in colorectal cancer: implications for treatment. *The Cancer Journal*, 22(3), 149-155.

**Ducrotté, P., et Gourcerol, G. (2005).** Motricité du côlon et du rectum. *EMC Gastro-Entérologie*, 9, 9.

**-E-**

**El Bali, M., Bakkach, J., et Bennani Mechita, M. (2021).** Colorectal cancer: From genetic landscape to targeted therapy. *Journal of Oncology*, 2021, 9918116.

**Ewing, R., Meakins, G., Hamidi, S., et Nelson, A.C. (2014).** Relationship between urban sprawl and physical activity, obesity, and morbidity – Update and refinement. *Health et Place*, 26, 118-126.

**-F-**

**Faivre, J., Grosbost, O., et Chtrenet, Ph. (1992).** Épidémiologie du cancer colorectal. *Acta Endoscopica*, 22(1), 75–80.

**Fodde, R., Smits, R., et Clevers, H. (2001).** APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 55-67.

**-G-**

**Goasguen, N., Julié, C., Vaillant, J. N., Radvani, H., Nordlinger, B., Clavero-Fabri, M. C., et Laurent-Puig, P. (2004).** Adénocarcinome ovarien, tumeur primitive ou métastase d'un adénocarcinome colique: Apport de la biologie moléculaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(11), 1165-1167.

**-H-**

**Heresbach, D., Pienkowski, P., Chaussade, S., Barthet, M., Bories, E., Canard, J. M., Cellier, C., Dalbies, P., Hochberger, J., Joly, I., et al. (2016).** Prévention du cancer colorectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED. *Acta Endoscopica*, 46(1-2), 68-73.

**Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., et Kabbinavar, F. (2004).** Bevacizumab plus irinotécan, fluorouracile et leucovorine pour le cancer colorectal métastatique. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 350(23), 2335-2342.

**-I-**

**Ikenoue, T., Kanai, F., Hikiba, Y., Obata, T., Tanaka, Y., et Imamura, J. (2005).** Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Research*, 65(10), 4562-4567.

**Inoue, H., et Kudo, S. (2007).** Résection muqueuse endoscopique (RME) versus dissection sous-muqueuse endoscopique (DSE) dans les néoplasies intra-épithéliales du tractus digestif. *Acta Endoscopica*, 37(5), 635.

**Institut national de santé publique (INSP). (2021).** Le cancer colorectal en Algérie. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie>.

**-J-**

**Jia, Y., et Guo, M. (2013).** Modifications épigénétiques du cancer colorectal. *Journal chinois du cancer*, 32(1), 21

**-K-**

**Kaoudi, A. M. D. (2014).** *L'imagerie médicale dans la prise en charge des cancers pédiatriques au sein des centres hospitaliers universitaires de Ouagadougou : place actuelle et perspectives.*

**Karoui, M., Tresallet, C., Brouquet, A., Radvanyi, H., et Penna, C. (2007).** Carcinogénèse colorectale : 2. Mécanismes génétiques et épigénétiques de la progression tumorale et classification moléculaire des cancers colorectaux. *Journal de Chirurgie*, 144(2), 97-104.

**Kinzler, K. W., et Vogelstein, B. (1996).** Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), 159-170.

**-L-**

**Lafay, L., et Ancellin, R. (2015).** Alimentation et cancer colorectal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50(5), 262-270.

**Lamberti, M., Pansa, R., Vera, M., Fernandez-Zapico, N., et RumieVittar, V. (2019).** Transcriptional activation of HIF-1 by a ROS-ERK axis underlies the resistance to photodynamic therapy. *PLoS One*, 12, e0177801.

**Lane, D. P. (1992).** Cancer P53. Guardian of the genome. *Nature*, 358, 15-16.

**Lequerrier, A. (1991).** ABDOMEN. Nouvelle nomenclature. *Nouveaux dossiers d'anatomie P.C.E.M. Heures de France*. 207 pages.

**Lievre, A., et Laurent-Puig, P. (2010).** La voie de signalisation RAS/MAPK (RAS/MAPK signaling pathway). *CancéroDig*, 2(1), 38-42.

**-M-**

**Magalis, Pascale C., Richard H., Olivers L., Alex D., et Jean-Francois F. (2011).** Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées. *Francophone des laboratoires*, 428, 29-41.

**Marcotte, J. T., et Ouime, R. (2008).** *Le cancer*. Montréal, Canada. ISBN : 2-922908-10-0. 40 pages.

**Marieb, E. (2000).** Anatomie et physiologie humaine. *Revue De L'éducation Physique*, 40(1), 46-46.

**Monge, M., Bergeron, C., Lacroix, I., Olichon, D., et Schlageter, M.-H. (2007).** Cancérologie et Biologie : marqueurs tumoraux organe par organe. *Elsevier Masson, Belgique*, 230.

**Moore, K. L., et Dalley, A. F. (2001).** *Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques*. Amazon. 1177 pages.

**Morère, J. F., Mitry, E., et Rainfray, M. (2010).** *Les cancers digestifs du sujet âgé*. Springer-Verlag Paris.



**Morere, J.-F., Mornex, F., et Soulieres, D. (2011).** *Thérapeutique du cancer (2ème éd.)*. Springer. 1028 pages.

**-O-**

**O'Connell, J. B., Maggard, M. A., Liu, J. H., Etzioni, D. A., Livingston, E. H., et Ko, C. Y. (2003).** Les taux de cancers du côlon et du rectum augmentent chez les jeunes adultes. *Le chirurgien américain*, 69(10), 866-872.

**Olivier, S., Mir, A. M., Michalski, J. C., et Lefebvre, T. (2011).** Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal. *Médecine/Sciences*, 27(5), 514-520.

**-P-**

**Paillas, S. (2011).** *Étude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38*. Thèse de doctorat, Université Montpellier II, Science et Technique Du Languedoc. 93 pages.

**Passardi, A., Scarpi, E., Cavanna, L., Fontana, A., Vertogen, B., Ruscelli, S., Tamburini, E., Ragazzini, A., Frassinetti, G. L., Nanni, O., et al. (2013).** *Efficacité du bevacizumab ajouté à la chimiothérapie de référence dans le cancer colorectal métastatique (mCRC) : résultats finaux de l'essai clinique randomisé Itaca*.

**Piawah, S., et Venook, A. P. (2019).** Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 125(23), 4139-4147.

**Picard-Croguennec, M. (2018).** Le cancer colorectal, physiopathologie et principaux symptômes. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(577), 22-23.

**Pissarra, A. J., Abreu, C., Mansinho, A., Costa, A. L., Dâmaso, S., Lobo-Martins, S., Martins, M., et Costa, L. (2020).** *Landscape of current targeted therapies for advanced colorectal cancer*. In A. Vannelli (Ed.), in *Colorectal Cancer* (pp. 129-160).IntechOpen.

**Pocard, M., Gallot, D., Derycke, Y., et Malafosse, M. (1997).** Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 21(12), 955-959.

**-R-**

**Rex, D. K., Kahi, C. J., Levin, B., Smith, R. A., Bond, J. H., Brooks, D., et Winawer, S. J. (2006).** Lignes directrices pour la surveillance de la coloscopie après résection du cancer : une

mise à jour consensuelle par l'American Cancer Society et le groupe de travail multisociété américain sur le cancer colorectal. *Gastroentérologie*, 130(6), 1865-1871.

**Ried, T., Knutzen, R., Steinbeck, R., Blegen, H., Schröck, E., Heselmeyer, K., du Manoir, S., et Auer, G. (1996).** L'hybridation génomique comparative révèle un modèle spécifique des gains et des pertes chromosomiques au cours de la genèse des tumeurs colorectales. *Gènes, chromosomes et cancer*, 15(4), 234-245.

**Rodriguez. (2007).** Biology and Clinical Applications of Angiogenesis Inhibition in Malignant Disease. *The Molecular Oncology*, 1, 23.

**Ross, J. S., Schenkein, D. P., Pietrusko, R., Rolfe, M., Linette, G. P., Stec, J., Stagliano, N. E., Ginsburg, G. S., Symmans, W. F., Pusztai, L., et al. (2004).** Targeted therapies for cancer 2004. *American Journal of Clinical Pathology*, 122(4), 598-609.

-S-

**Saxonov, S., Berg, P., et Brutlag, D. L. (2006).** A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 1412-1417.

**Sergevnin, V. S., Blinkov, I. V., Volkhonskii, A. O., Belov, D. S., Kuznetsov, D. V., Gorshenkov, M. V., et Skryleva, E. A. (2016).** Wear behaviour of wear-resistant adaptive nanomultilayeredTi-Al-Mo-N coatings. *Applied Surface Science*, 388, 13-23.

**Shan, E., Hao, Y., Wang, H., Zhang, Z., Hu, J., Wang, G., et Yang, J. (2022).** Differentiated embryonic chondrocyte expressed gene-1 (DEC1) enhances the development of colorectal cancer with an involvement of the STAT3 signaling. *Neoplasia*, 27, 100783.

**Sharma, A., Takata, H., Shibahara, K. I., Bubulya, A., et Bubulya, P. A. (2010).** Son is essential for nuclear speckle organization and cell cycle progression. *Molecular Biology of the Cell*, 21, 650–663.

**Sjoblom, T., Jones, S., Wood, L. D., Parsons, D. W., Lin, J., et Barber, T. D. (2006).** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 314, 268-274.

**Smalley, S. R., Benedetti, J. K., et Williamson, S. K. (2006).** Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 3542-3547.

**Souglakos, M., Karim, R., terHaar, N. T., van der Burg, S. H., Trimpos, J. B. M. Z., Fleuren, G. J., Gorter, A., et Jordanova, E. S. (2006).** CXCR7 expression is associated

with disease-free and disease-specific survival in cervical cancer patients. *British Journal of Cancer*, 106, 1520–1525.

**Sportes, A., Bejou, B., Catajar, N., et Benamouzig, R. (2016).** Dépistage du cancer colorectal. *GastroEntérologie*, 12(2). Springer-Verlag Paris.

-V-

**Van Cutsem, E., Köhne, C. H., Hitre, E., Zaluski, J., Chang Chien, C. R., Makhson, A., D'Haens, G., Pintér, T., Lim, R., Bodoky, G., et al. (2009).** Cetuximab et chimiothérapie comme traitement initial du cancer colorectal métastatique. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 360(14), 1408-1417.

**Vyzantiadis, T., Karagiannis, A., Douma, S., Harsoulis, P., Vyzantiadis, A., et Zamboulis, C. (2006).** Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 28(7), 603-609.

-W-

**Wartman, W. B. (1959).** Sinus cell hyperplasia of lymph nodes regional to adenocarcinoma of the breast and colon. *British Journal of Cancer*, 13(4), 389-397.

-X-

**Xi, Y., et Xu, P. (2021).** Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), 101174.

**Xiao, R., Mansour, A. G., Huang, W., Chrislip, L. A., Wilkins, R. K., Queen, N. J., Youssef, Y., Mao, H. C., Caligiuri, M. A., et Cao, L. (2019).** Adipocytes: a novel target for IL-15/IL-15R $\alpha$  cancer gene therapy. *Molecular Therapy*, 27(5), 922-932.

**Xie, Y. H., Chen, Y. X., et Fang, J. Y. (2020).** Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-30.

-Y-

**Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., et Rosenberg, S. A. (2003).** Un essai randomisé sur le bevacizumab, un anticorps anti-facteur de croissance endothélial vasculaire, pour le cancer rénal métastatique. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre*, 349(5), 427-434.

**Yang, L., et Moses, H.-L. (2008).** Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter. Are host immune cells the answer? *Cancer Research*, 68, 9107-9111.

## Résumé

Ce travail a été consacré à l'analyse des caractéristiques épidémiologiques et à l'étude des mécanismes d'action des médicaments sur le cancer colorectal métastatique.

L'analyse des données recueillies à partir des dossiers des malades recrutés dans l'EPH D'Amizour, a révélé que la moyenne d'âge des patients étudiés est de 59 ans. En ce qui concerne le sexe, une prédominance masculine a été observée. Par ailleurs, l'analyse du statut RAS a montré que 68,6% de patients ont présenté le statut RAS muté tandis que 31,4% ont présenté le statut RAS non muté. Les patients qui ont présenté le statut RAS muté ont pris un traitement anti- VEGF que les patients qui ont présenté le statut RAS non muté ont reçu un traitement anti-EGFR.

Cependant l'évaluation thérapeutique montrait une réponse tumorale objective chez 40% des patients sous Bevacizumab-Folfox et chez 55,55% des patients sous Cetuximab-Folfox, avec un contrôle tumoral de 70% et 66,66% respectivement. Comprendre ces mécanismes est crucial pour améliorer les stratégies thérapeutiques.

Cette étude fournit des informations précieuses sur l'efficacité des traitements et les défis dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique, ouvrant la voie à des recherches futures pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie.

**Mot clés :** Cancer colorectal, métastase, Bevacizumab, Cetuximab

## Abstract

This thesis examines the epidemiological characteristics and mechanisms of action of medications in metastatic colorectal cancer.

Analysis of data collected from the records of patients recruited in the EPH of Amizour, revealed that the average age of the patients studied is 59 years. Regarding gender, a male predominance was observed. Furthermore, the analysis of the RAS status showed that 68.6% of patients presented the mutated RAS status while 31.4% presented the non-mutated RAS status. Patients who presented the mutated RAS status took anti-VEGF treatment while patients who presented the non-mutated RAS status received anti-EGFR treatment.

However, therapeutic evaluation showed an objective tumor response in 40% of patients under Bevacizumab-Folfox and in 55.55% of patients under Cetuximab-Folfox, with tumor control of 70% and 66.66% respectively. Understanding these mechanisms is crucial to improve therapeutic strategies.

This study provides valuable information on the efficacy of treatments and challenges in the management of metastatic colorectal cancer, paving the way for future research to improve clinical outcomes and quality of life.

**Key words:** Colorectal cancer, metastasis, Bevacizumab, Cetuximab

## ملخص

تم تخصيص هذا العمل لتحليل الخصائص الوبائية ودراسة آليات عمل الأدوية على سرطان القولون والمستقيم النقيلي.

وكشف تحليل البيانات التي تم جمعها من ملفات المرضى المعينين في مستشفى أميزور أن متوسط عمر المرضى الذين شملتهم الدراسة هو 59 عاماً. وفيما يتعلق بالجنس، لوحظت هيمنة الذكور. علاوة على ذلك، أظهر تحليل حالة RAS أن 68.6% من المرضى قدموا حالة RAS المتحورة بينما قدم 31.4% حالة RAS غير المتحورة. المرضى الذين قدموا مع حالة RAS متحورة تلقوا علاجاً مضاداً لـ VEGF في حين أن المرضى الذين قدموا مع حالة RAS غير متحورة تلقوا علاجاً مضاداً لـ EGFR.

ومع ذلك، أظهر التقييم العلاجي استجابة موضوعية للورم في 40% من المرضى الذين يتلقون بيفاسيزوماب-فولفوكس وفي 55.55% من المرضى الذين يتلقون سيتوكسيماب-فولفوكس، مع السيطرة على الورم بنسبة 70% و 66.66% على التوالي. فهم هذه الآليات أمر بالغ الأهمية لتحسين الاستراتيجيات العلاجية.

توفر هذه الدراسة رؤية قيمة حول فعالية العلاج والتحديات في إدارة سرطان القولون والمستقيم النقيلي، مما يمهد الطريق للبحث المستقبلي لتحسين النتائج السريرية ونوعية الحياة.

**الكلمات الدالة :** سرطان القولون والمستقيم، ورم خبيث، بيفاسيزوماب، سيتوكسيماب