

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Boubnider CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

Département de pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

THESE

Méta analyse sur le cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées

Soutenu publiquement le 26 juin 2023

Réalisé et présenté par :

OUARETS Soumeya

MEHENNAOUI Anouar

HOUARI Imene Nesrine

Encadré par :

Dr. BENSaad Sara

Maitre assistante en BIOCHIMIE

Membres de jury :

Dr. BOUKHELKHAL Amira

Dr. TEHAMI Soumia

Année universitaire : 2022/2023

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	i
DEDICACES.....	ii
TABLE DES MATIERES.....	v
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES ABREVIATIONS	xv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : CANCER COLORECTAL METASTATIQUE.....	3
1. Définition	3
2. Historique du cancer	3
3. Epidémiologie	4
3.1. Dans le monde	4
3.2. En Algérie	5
4. Facteurs de risques et facteurs prédisposant	5
5. Facteurs protecteurs	6
6. Carcinogénèse colorectale	7
6.1. Etapes de la carcinogénèse	7
6.1.1. Initiation	7
6.1.2. Promotion	8
6.1.3. Progression	8
6.2. Mécanismes génétiques de la carcinogénèse	8
6.2.1. L'instabilité chromosomique	9
6.2.2. L'instabilité microsatellitaire	9
6.2.3. Hyperméthylation des îlots CpG	9
6.3. Voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse colorectale	10
6.3.1. Voie de signalisation Wnt	10
6.3.2. Voie de signalisation TGF β	10
6.3.3. Voie de signalisation MAPK	11
6.3.4. Voie de signalisation PI3K	11
6.3.5. Voie de signalisation p53	11
6.4. Facteurs impliqués dans la carcinogénèse colorectale	12
6.4.1. MicroARN	12

6.4.2. Génome mitochondrial	12
6.4.3. Cellules souches tumorales	12
6.4.4. Transition épithélio-mésenchymateuse	12
6.4.5. Le microbiote intestinal	12
6.4.6. Cyclooxygénase 2	12
6.4.7. Inflammation et échappement à la réponse immune	12
6.5. Sous-groupes moléculaires des cancers colorectaux	13
7. Anatomie-Anatomopathologie du colorectum	14
7.1. Rappel anatomique	14
7.1.1. Colon	14
7.1.2. Rectum	15
7.2. Anatomopathologie	15
7.2.1. Localisation	15
7.2.2. Macroscopie	16
7.2.3. Microscopie	16
7.2.4. Immunohistochimie	16
8. Dépistage	17
8.1. Le test immunologique	17
8.2. La coloscopie	18
9. Diagnostic	18
9.1. Circonstance de découverte	18
9.2. Examens cliniques	18
9.2.1. Interrogatoire	18
9.2.2. Examen physique	19
9.3. Examens complémentaires	19
9.3.1. Colonoscopie avec biopsie	19
9.3.2. Lavement baryté en double contraste	19
9.3.3. La coloscopie virtuelle	19
9.3.4. Tests de dosage des marqueurs tumoraux	20
9.3.5. Échographie	20
9.3.6. IRM	20
10. Bilan d'extension	20
11. Classification – Stadification	21
11.1. Classification TNM 8 ^{ème} édition (2017)	21
11.1.1. Classification clinique (cTNM)	21
11.1.2. Classification histopathologique (pTNM)	24
11.2. Stadification	25

12. Principaux sites métastatiques des CCRm	26
13. Facteurs pronostiques du CCRm	28
13.1. Facteurs lié à la tumeur primitive	28
13.2. Facteurs liés aux métastases hépatiques	29
13.2.1. Nombre de métastases	29
13.2.2. Taille des métastases	29
13.3. Facteurs lié aux métastases extra hépatiques	29
13.4. Facteurs biologiques (ACE= Antigène Carcino Embryonnaire)	29
13.5. Facteurs histologiques	29
14. Facteurs prédictifs de réponse au traitement	30
14.1. Statut MSI	30
14.2. Statut mutationnel RAS	31
14.3. Le BRAF	32
15. Prise en charge des CCRm	32
15.1. Exploration préthérapeutique	33
15.2. But du traitement	34
15.3. Armes thérapeutiques	34
15.3.1. Traitement non spécifique	34
15.3.1.1. Traitement des effets secondaires de la chimiothérapie	34
15.3.1.2. Traitement de la douleur	38
15.3.1.3. Apport psychologique et apport nutritionnel	39
15.3.2. Traitement spécifique	39
15.3.2.1. La chirurgie	40
15.3.2.2. La chimiothérapie	45
15.3.2.3. Les thérapies ciblées	48
15.3.2.4. L'immunothérapie	48
15.3.2.5. La radiothérapie	48
15.3.2.6. Autres traitements	49
CHAPITRE II : THERAPIES CIBLEES	50
1. Définition-Notion de ciblage thérapeutique	50
2. Historique	51
3. Rappel physiologique	51
4. Différence entre les thérapies ciblées et la chimiothérapie classique	52
5. Utilisation des thérapies ciblées en Algérie	53
6. Les indications des thérapies ciblées	54
7. Classification	54
7.1. Classification de l'institut National du Cancer	54

7.2.	Classification des TC établie par l'Institut du cancérologie Arsène Burny	56
7.2.1.	Selon leur composition	56
7.2.2.	Selon leur mode de fonctionnement ou de ce qu'ils ciblent au sein des cellules	57
8.	Les succès thérapeutiques	58
8.1.	Trastuzumab dans le cancer du sein HER2+	58
8.2.	Imatinib dans le traitement de la Leucémie myéloïde chronique	59
8.3.	Les anti angiogéniques dans le cancer du rein métastatique	62
8.4.	Les thérapies anti-EGFR et anti-ALK dans le cancer bronchique non à petite cellule	64
8.5.	L'immunothérapie et inhibiteurs BRAF dans le traitement du mélanome métastatique ..	66
9.	Les résistances aux traitement	68
9.1.	Les mécanismes génétiques	68
9.2.	Les mécanismes non génétiques	69
10.	Les effets secondaires	69
11.	La toxicité des thérapies ciblées	70
11.1.	Toxicité Cardiovasculaires	70
11.2.	Toxicité Cutané	71
11.2.1.	La folliculite	71
11.2.2.	Le syndrome main-pied	71
11.2.3.	Les paronychies	72
11.3.	Toxicité endobuccale	73
11.4.	Toxicité digestive	73
11.5.	Toxicité rénales	73
11.6.	Toxicité Médullaires	74
11.7.	Toxicités métaboliques et endocriniennes	75
11.8.	Toxicité pulmonaire	76
11.9.	Toxicités biologiques et générales	76
12.	Les interactions médicamenteuses	77
CHAPITRE III : LES THERAPIES CIBLEES DANS LE CCRM		80
1.	Thérapies ciblées de 1ère ligne dans le CCRM	80
1.1.	Les inhibiteurs de l'angiogénèse	80
1.1.1.	Bevacizumab	80
1.1.1.1.	Présentation	80
1.1.1.2.	Structure	81
1.1.1.3.	Mode d'administration et posologie	81
1.1.1.4.	Mécanisme d'action et pharmacodynamie	82
1.1.1.5.	Production	83
1.1.1.6.	Effets secondaires et toxicité	83

1.1.1.7.	Biomarqueurs prédictifs de réponse au Bevacizumab	85
1.2.	Les anticorps anti-EGFR	86
1.2.1.	Cétuximab	86
1.2.1.1.	Présentation	86
1.2.1.2.	Structure	87
1.2.1.3.	Mode d'administration et posologie	88
1.2.1.4.	Mécanisme d'action et pharmacodynamie	89
1.2.1.5.	Production	90
1.2.1.6.	Effets secondaires et toxicité	90
1.2.2.	Panitumumab	91
1.2.2.1.	Présentation	91
1.2.2.2.	Structure	93
1.2.2.3.	Mode d'administration et posologie	93
1.2.2.4.	Mécanisme d'action et pharmacodynamie	93
1.2.2.5.	Production	94
1.2.2.6.	Effets secondaires et toxicité	94
1.2.3.	Biomarqueurs prédictifs de réponse aux Anti-EGFR	95
2.	Efficacité des TC dans la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} ligne de traitement	95
2.1.	Efficacité des anti angiogéniques	95
2.2.	Efficacité des anti EGFR	96
2.3.	Impact prédictif de la localisation tumorale sur l'efficacité	97
3.	Autres molécules utilisées dans le traitement du CCRm	98
3.1.	Regorafenib (Stivagra®).....	98
3.2.	Aflibercept (Zaltrap®).....	99
3.3.	Ramucirumab (Cyramza®).....	100
4.	Suivi thérapeutique des patients	100
5.	Vivre avec et après la maladie	102
6.	Conseils aux patients	103
	CHAPITRE IV : META-ANALYSE SUR LE STATUT MUTATIONNEL RAS/BRAF	106
1.	Introduction	106
2.	Matériels et méthodes	106
2.1.	Type d'étude	106
2.2.	La sélection des études	106
2.2.1.	Critères d'inclusion	106
2.2.2.	Critères de non inclusion	107
2.2.3.	Critères de jugement	107
2.3.	La sélection des données	107

3.	Comparaison des différents paramètres et études	111
3.1.	Selon le sexe	111
3.2.	Selon l'ethnie	116
3.2.1.	Amérique du nord	116
3.2.2.	Asie de l'Est	117
3.2.3.	Asie de Sud Est	120
3.2.4.	Europe	120
3.2.5.	Moyen-Orient	121
3.2.6.	Payes Caucasiens	123
3.2.7.	Afrique du nord	123
3.3.	Selon la localisation et le stade de la tumeur	123
3.4.	Selon le type de mutation	128
4.	Discussion	131
	CONCLUSION	133
	BIBLIOGRAPHIE.....	

Abstract :

This thesis focuses on the evaluation of targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. The objectives of this study were to analyze the efficacy of targeted therapies, identify predictive biomarkers of response, and characterize the challenges associated with their use.

To achieve these objectives, a literature review was carried out, collecting data from clinical studies, scientific publications and medical databases. Selected articles were analyzed to extract relevant information on the efficacy of targeted therapies, predictive biomarkers and challenges encountered. The results were processed using word 2016 office.

The results of this study demonstrated that targeted therapies, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors and kinase inhibitors, showed significant efficacy in the treatment of metastatic colorectal cancer. Improvements have been observed in terms of overall survival, progression-free survival and tumor response.

In addition, the identification of predictive biomarkers, notably genetic mutations in the KRAS, BRAF and PIK3CA genes, has made it possible to guide therapeutic decisions and predict response to targeted therapies. These biomarkers play a crucial role in personalizing treatments and improving clinical outcomes.

However, despite these promising results, challenges remain in the use of targeted therapies in metastatic colorectal cancer. The acquisition of resistance to targeted therapies remains a major problem, requiring ongoing research to develop new therapeutic strategies. In addition, access to these therapies may be limited by economic and logistical considerations.

This study confirms the efficacy of targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. The identification of predictive biomarkers enables a more personalized approach, thus improving clinical outcomes. However, further efforts are needed to overcome the challenges of resistance acquisition and access to targeted therapies. These results provide a solid basis to guide clinical decision-making and direct future research in this field.

Keywords : Metastatic colorectal cancer ; Targeted therapy ; RAS mutation ; BRAF mutation ; Overall survival.

ملخص:

تركز هذه المذكرة على تقييم العلاجات الموجهة في علاج سرطان القولون والمستقيم المنتشر. كانت أهداف هذه الدراسة تحليل فعالية العلاجات الموجهة، وتحديد المؤشرات الحيوية للاستجابة التنبؤية وتوضيح التحديات المرتبطة باستخدامها.

لتحقيق هذه الأهداف، تم إجراء مراجعة للأدبيات من خلال جمع البيانات من الدراسات السريرية والمنشورات العلمية وقواعد البيانات الطبية. تم تحليل المقالات المختارة لاستخراج معلومات ذات صلة بفعالية العلاجات المستهدفة والمؤشرات الحيوية التنبؤية والتحديات التي تمت مواجهتها. تم تحليل النتائج باستخدام برنامج وورد 2016.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن العلاجات الموجهة، مثل مثبطات عامل نمو البشرة (EGFR) ومثبطات الكيناز، أظهرت فعالية كبيرة في علاج سرطان القولون والمستقيم المنتشر. وقد لوحظت تحسينات من حيث البقاء على قيد الحياة بشكل عام، والبقاء بدون تقدم واستجابة الورم.

بالإضافة إلى ذلك، فإن تحديد المؤشرات الحيوية التنبؤية، ولا سيما الطفرات الجينية لجينات KRAS و BRAF و PIK3CA، جعل من الممكن توجيه القرارات العلاجية والتنبؤ بالاستجابة للعلاجات الموجهة. تلعب هذه المؤشرات الحيوية دورًا حاسمًا في تخصيص العلاجات وتحسين النتائج السريرية.

ومع ذلك، على الرغم من هذه النتائج الواعدة، لا تزال هناك تحديات في استخدام العلاجات الموجهة في سرطان القولون والمستقيم المنتشر. لا يزال اكتساب المقاومة للعلاجات الموجهة مشكلة رئيسية، تتطلب إجراء بحث مستمر لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون الوصول إلى هذه العلاجات محدودًا بسبب الاعتبارات الاقتصادية واللوجستية.

تؤكد هذه الدراسة فعالية العلاجات الموجهة في علاج سرطان القولون والمستقيم المنتشر. يسمح تحديد المؤشرات الحيوية التنبؤية باتباع نهج أكثر تخصيصًا، وبالتالي تحسين النتائج السريرية. ومع ذلك، هناك حاجة إلى جهود إضافية للتغلب على تحديات اكتساب المقاومة والوصول إلى العلاجات المستهدفة. توفر هذه النتائج أساسًا متينًا لتوجيه عملية صنع القرار السريري وتوجيه البحث المستقبلي في هذا المجال.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم المنتشر؛ العلاجات الموجهة؛ الطفرة RAS؛ الطفرة BRAF؛ البقاء بشكل عام.

Résumé :

Ce mémoire se concentre sur l'évaluation des thérapies ciblées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Les objectifs de cette étude étaient d'analyser l'efficacité des thérapies ciblées, de déterminer les biomarqueurs prédictifs de réponse et de caractériser les défis associés à leur utilisation.

Pour atteindre ces objectifs, une revue de la littérature a été réalisée en recueillant des données à partir d'études cliniques, de publications scientifiques et de bases de données médicales. Les articles sélectionnés ont été analysés pour extraire des informations pertinentes sur l'efficacité des thérapies ciblées, les biomarqueurs prédictifs et les défis rencontrés. L'exploitation des résultats se sont faits à l'aide du logiciel word 2016.

Les résultats de cette étude ont démontré que les thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) et les inhibiteurs des kinases, ont montré une efficacité significative dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Des améliorations ont été observées en termes de survie globale, de survie sans progression et de réponse tumorale.

De plus, l'identification des biomarqueurs prédictifs, notamment les mutations génétiques du gène KRAS, BRAF et PIK3CA, a permis d'orienter les décisions thérapeutiques et de prédire la réponse aux thérapies ciblées. Ces biomarqueurs jouent un rôle crucial dans la personnalisation des traitements et l'amélioration des résultats cliniques.

Cependant, malgré ces résultats prometteurs, des défis subsistent dans l'utilisation des thérapies ciblées dans le cancer colorectal métastatique. L'acquisition de résistances aux traitements ciblés reste un problème majeur, nécessitant une recherche continue pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. De plus, l'accès à ces thérapies peut être limité en raison de considérations économiques et logistiques.

Cette étude confirme l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'identification des biomarqueurs prédictifs permet une approche plus personnalisée, améliorant ainsi les résultats cliniques. Cependant, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour surmonter les défis liés à l'acquisition de résistances et à l'accès aux thérapies ciblées. Ces résultats fournissent une base solide pour guider la prise de décision clinique et orienter les futures recherches dans ce domaine.

Mots-clés : Cancer colorectal métastatique ; Thérapie ciblée ; Mutation RAS ; Mutation BRAF ; Survie globale.