



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animal

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques / Biotechnologies / Écologie et Environnement

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude de la toxicité médicamenteuse induite par les "anti-EGFR" dans les traitements des cancers colorectaux.

---

Présenté par : Arem Lilia

Le : 12/06/2024

Belghalem Yousra

Jury d'évaluation :

**Président :** LALAOUI Korrichi (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** HAMADOU Imene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur(s):** KANDOULI Chouaib (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2023 - 2024

# **Remerciements**

*Nous remercions Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.*

*Nous nous ferons un agréable devoir de remercier notre encadreur **Dr. Hamadou Imène**, pour sa gentillesse, qui a soutenu dans les différentes étapes de réalisation de notre travail et qui nous a donné la confiance et la force, tous ces précieux conseils qu'elle nous a prodigué tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Merci énormément !*

*Nous remercions aussi l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'attribuer des remarques et des corrections très intéressantes et c'est un honneur pour nous qu'ils jugent ce travail, et tout particulièrement **Pr. K LALAOUI** et **Dr. C KANDOUJI**.*

*Nous tenons à remercier également **Dr A.Chirouf** et toute l'équipe du service d'oncologie médicale du CHU Ben badis de Constantine, nous les remercions d'avoir partagé les informations dont nous avons besoin dans nos recherches.*

*Nous tenons à remercier, en particulier, **Farih CHAABAN** et l'association **INSERTION** qui nous a aidé dans la réalisation de nos statistiques.*

*On remercie en derniers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.*

***Merci !***

# ***Dédicace***

*Tout d'abord, louange à « Allah » qui m'a permis de voir ce jour tant attendu, de m'avoir aidé à arriver jusqu'au bout de mes études.*

*Je dédie cette modeste thèse à :*

## ***Mon très cher père***

*Je voudrais te louer pour ton amour, ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, aucune Dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

## ***À ma chérie mère***

*La lumière rayonnante de toute ma vie, qui a souffert sans me laisser souffrir, Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation, je t'aime mama.*

## ***À mes jolies sœurs***

*RAHMA et SOUMIA, chères frères ALI, ABD ELWADOUD, ANAS, et MOUAD, que dieu les protège mon grand-père qui je souhaite une bonne santé. Et aussi à mon cher oncle, sa femme et ses enfants. Ma chère tante et ses enfants, que Dieu vous protège tous A tout ma famille.*

## ***A mon binôme Yousra***

*Merci pour tous les beaux souvenirs et tous les moments qu'on a partagé ensemble afin de donner naissance à ce projet.*

*A mes amis particulièrement Karima, Rania, Roumaïssa, Nada, Lamis, Chaima.*

*À tous ceux qui m'ont aidé et soutenu dans les moments difficiles. À tous ceux que j'aime et à ceux qui m'aiment.*

*À toute la promo «**Toxicologie**» 2023/2024 tant un par un.*

***LILIA***

# **Dédicace**

*Tout d'abord louange à « Allah » qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.*

***Je dédie ce modeste travail***

*à ma mère et mon père, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.*

***À ma famille***

*Hanadi et Randa et mon seul frère Nacer, qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

***À la petite Celia*** Chère nièce que j'aime beaucoup.

***À mes amis,*** Aya, Halima, Mahiteb, Ikram, Batoul, Rania, Amina, Marwa, Chourouk, Selsabil, Achwak, Wissel, Roumaissa, Nada je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

***A ma meilleure amie,*** Chère Chaima qui m'a toujours soutenu et encouragé merci beaucoup ma belle. Tu es comme ma sœur.

***À Lilia,*** chère amie avant d'être mon binôme.

*Et à tous ceux qui aiment le bon travail et ne reculent pas devant les obstacles de la vie.*

*À tous la promo «toxicologie » 2023/2024 tant un par un.*

***YOUSRA***

# **Etude de la toxicité médicamenteuse induite par les "anti-EGFR" dans les traitements des cancers colorectaux.**

## **Résumé**

Le cancer colorectal métastatique (CCRm) est une maladie grave avec un pronostic sombre. Les anti-EGFR (cétuximab et panitumumab) sont des médicaments ciblés qui ont montré une certaine efficacité dans le traitement du CCRm. Cependant, leur impact sur l'efficacité et la toxicité n'est pas entièrement élucidé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la thérapie ciblée chez les patients atteints de CCRm traités par des anti-EGFR.

Cette étude rétrospective a porté sur 36 patients atteints d'un CCRm avec statut K-ras sauvage, traités par anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) au niveau du CHU de Constantine entre 2021 et 2023. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients et d'un questionnaire préétabli. La toxicité cutanée a été évaluée selon les critères CTCAE v4.03. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères RECIST v1.1. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS v23.0.

L'analyse épidémiologique a montré une prédominance masculine (63,9%), avec un âge moyen de 59 ans et 38,9% d'antécédents familiaux de cancer colorectal. La majorité des tumeurs étaient classées T3N2M1 avec un adénocarcinome moyennement à bien différencié. Concernant la toxicité, 100% des patients ont développé une anémie, environ 50% une leucopénie/thrombopénie. Une toxicité neurologique (56%), digestive (72%) et rénale (14%) a également été observée, probablement liée à la chimiothérapie concomitante. La toxicité cutanée (rash acnéiforme) était la plus fréquente (97%), avec 29% de grades sévères à très sévères. Aucune corrélation avec les facteurs épidémiologiques ou le type de traitement n'a été mise en évidence. En effet, le traitement par le Cetuximab a montré chez 37,5% des cas un rash cutané de grade 3 et 6,25% de grade 4. Cependant, la toxicité induite par le panitumumab a révélé 60% de rash cutané de grade 2 et 15% de grade 3. Outre, environ 28% des patients ont montré une résistance au traitement anti-EGFR, pouvant être liée aux mutations NRAS/BRAF détectées dans notre population d'étude.

En conclusion, la toxicité cutanée est l'effet secondaire le plus fréquent, chez les patients atteints du CCRm sous traitement des anti-EGFR mais elle est généralement de faible grade. Hormis, la toxicité cutanée sévère observée, nécessite une surveillance étroite durant les traitements.

**Mots clés : EGFR, Thérapie ciblée, Cancer colorectal, Métastase, K-ras, Toxicité.**

# **Study of toxicity induced by anti-EGFR drugs in metastatic colorectal cancer treatment**

## **Abstract**

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is a serious disease with a poor prognosis. Anti-EGFR drugs (cetuximab and panitumumab) are targeted therapies that have shown some efficacy in the treatment of mCRC. However, their impact on efficacy and toxicity is not fully elucidated. The objective of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of targeted therapy in patients with mCRC treated with anti-EGFR agents.

This retrospective study included 36 patients with mCRC and wild-type K-ras status, treated with anti-EGFR drugs at the Constantine University Hospital between 2021 and 2023. Data were collected from patient medical records and a pre-established questionnaire. Skin toxicity was assessed according to CTCAE v4.03 criteria. Tumor response was assessed according to RECIST v1.1 criteria. Data were analyzed using SPSS v23.0 software.

Epidemiological analysis showed a male predominance (63.9%), with a mean age of 59 years and a family history of colorectal cancer in 38.9%. The majority of tumors were classified as T3N2M1 with moderately to well-differentiated adenocarcinoma.

Regarding toxicity, 100% of patients developed anemia, and approximately 50% developed leukopenia/thrombocytopenia. Neurological (56%), digestive (72%), and renal (14%) toxicity was also observed, possibly related to concomitant chemotherapy. Skin toxicity (acneiform rash) was the most common (97%), with 29% of cases being severe to very severe. No correlation with epidemiological factors or treatment type was found. Indeed, cetuximab treatment showed a grade 3 skin rash in 37.5% of cases and a grade 4 rash in 6.25%. However, panitumumab-induced toxicity revealed a grade 2 skin rash in 60% of cases and a grade 3 rash in 15%. In addition, approximately 28% of patients showed resistance to anti-EGFR therapy, which could be related to NRAS/BRAF mutations detected in our study population.

Skin toxicity is the most common side effect in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR agents, but it is generally low grade. However, severe skin toxicity requires close monitoring during treatment

**Key words: EGFR, Targeted therapy, colorectal cancer, metastasis, K-ras, Toxicity.**

# دراسة السمية الناجمة عن عقاقير مضادات مستقبلات الجلدية (EGFR) في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي

## ملخص

سرطان القولون والمستقيم النقيلي (mCRC) هو مرض خطير يصعب علاجه. تعتبر أدوية مضادات المستقبلات الجلدية (EGFR) (مثل سيتوكسيماب و panitumumab) علاجات موجهة أظهرت بعض الفعالية في علاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي. ومع ذلك، لم يتم توضيح تأثيرها على الفعالية والسمية بشكل كامل. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وسمية العلاج الموجه لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي الذين يتلقون أدوية مضادات مستقبلات البشرة (EGFR).

شملت هذه الدراسة 36 مريضًا بسرطان القولون والمستقيم النقيلي وحالة كراس من النوع البري، الذين عولجوا بأدوية مضادات مستقبلات الجلدية (EGFR) في مستشفى جامعة قسنطينة بين عامي 2021 و 2023. تم جمع البيانات من السجلات الطبية للمرضى واستبيان معد مسبقًا. تم تقييم سمية الجلد وفقًا لمعايير RECIST v1.1. تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS v23.0.

أظهر التحليل الوبائي سيطرة الذكور (63.9%)، ومتوسط العمر 59 عامًا، ووجود تاريخ عائلي للإصابة بسرطان القولون والمستقيم لدى 38.9%. تم تصنيف غالبية الأورام على أنها T3N2M1 مع سرطان غدي متوسط إلى جيد التمايز.

فيما يتعلق بالسمية، أصيب 100% من المرضى بالأنيميا، وأصيب حوالي 50% بقلة الكريات البيضاء/قلة الصفائح. كما لوحظت سمية عصبية (56%) وهضمية (72%) وكلوية (14%)، ويرجع ذلك على الأرجح إلى العلاج الكيميائي المصاحب. كانت سمية الجلد (طفح حب الشبابي) هي الأكثر شيوعًا (97%)، حيث كانت 29% من الحالات شديدة إلى شديدة جدًا. لم يتم العثور على أي ارتباط بالعوامل الوبائية أو نوع العلاج. في الواقع، أظهر علاج سيتوكسيماب طفحًا جلديًا من الدرجة الثالثة في 37.5% من الحالات وطفحًا من الدرجة الرابعة في 6.25%. ومع ذلك، كشفت السمية الناجمة عن panitumumab عن طفح جلدي من الدرجة الثانية في 60% من الحالات وطفح من الدرجة الثالثة في 15%. بالإضافة إلى ذلك، أظهر حوالي 28% من المرضى مقاومة للعلاج بمضادات مستقبلات الجلدية (EGFR)، والتي قد تكون مرتبطة بطفرات NRAS/BRAF التي تم اكتشافها في عينة الدراسة لدينا.

تعد سمية الجلد أكثر الآثار الجانبية شيوعًا لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي الذين يتلقون أدوية مضادات مستقبلات الجلدية (EGFR)، ولكنها عادة ما تكون منخفضة الدرجة. ومع ذلك، تتطلب سمية الجلد الشديدة مراقبة دقيقة أثناء العلاج.

**الكلمات المفتاحية:** مستقبلات الجلدية (EGFR)، العلاج الموجه، سرطان القولون والمستقيم، السمية.

# Table des Matières

Liste des Abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>Synthèse Bibliographique.....</b>	<b>3</b>
1.	Carcinogène Colique.....	3
1.1.	Définition du cancer colorectal.....	3
1.2.	Architecture et histologie du Gros intestin.....	3
1.2.1.	Anatomie du gros intestin.....	3
1.2.2.	Histologie du gros intestin.....	5
1.2.3.	Physiologie et rôle du gros intestin.....	6
1.2.3.1.	Unité fonctionnelle du gros intestin ‘Les cryptes de Lieberkühn’.....	6
1.2.3.2.	Rôle du gros intestin.....	7
1.3.	Mécanismes génétiques de carcinogène colique.....	8
1.3.1.	Instabilité chromosomique (CIN : Chromosomal Instability).....	9
1.3.2.	Instabilité des microsatellites (MIN ou MSI : Microsatellite Instability).....	9
1.3.3.	Méthylation de l'ADN.....	10
1.4.	Epidémiologie et étiologie du cancer colorectal.....	11
1.4.1.	Epidémiologie.....	11
1.4.2.	Etiologie du cancer colorectal.....	13
1.5.	Classification du cancer colorectal.....	15
1.5.1.	Classification TNM.....	15
1.5.2.	Classification selon le grade tumoral.....	16
1.6.	Prise en charge et traitement de cancer colorectal.....	17
1.6.1.	Dépistage.....	17
1.6.2.	Diagnostique.....	18
1.6.3.	Prévention.....	18
1.6.4.	Les traitements du cancer colorectal.....	18
2.	Thérapie ciblée « Anti-EGFR ».....	19
2.1.	Généralités.....	19
2.2.	Les cibles moléculaires de la thérapie ciblée.....	19
2.3.	Types de thérapies ciblées.....	21
2.3.1.	Les inhibiteurs de tyrosines kinases.....	22
2.3.2.	Les anticorps monoclonaux.....	22
2.4.	Principales voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse colique.....	24
2.4.1.	Voie Wnt/ $\beta$ caténine.....	25
2.4.2.	Voie de signalisation du TGF $\beta$ .....	26
2.4.3.	Voie RAS/RAF/MAPK.....	26
2.4.4.	La voie P53.....	27
2.4.5.	Voie PI3K/AKT/mTOR.....	28
2.5.	Les thérapies ciblées anti-EGFR.....	29
2.5.1.	Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR).....	29
2.5.2.	Les anti-EGFR.....	31
2.5.2.1.	Le Cetuximab.....	31



2.5.2.1.	<i>Le Panitumumab</i> .....	32
2.5.3.	Pharmacocinétique des biothérapies ciblée.....	33
2.5.3.1.	<i>L'absorption des anticorps monoclonaux</i> .....	33
2.5.3.2.	<i>Distribution</i> .....	33
2.5.3.3.	<i>Clairance et élimination</i> .....	34
3.	<i>Toxicité cutanée des anti-EGFR</i> .....	34
3.1.	Généralités .....	34
3.2.	Définition de toxicité cutanée.....	34
3.3.	Physiopathologie.....	35
3.3.1.	Rash .....	35
3.3.2.	XEROSE.....	35
3.4.	Mécanisme cellulaire et moléculaire de la toxicité cutanée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFR.....	36
3.5.	La relation entre la toxicité cutanée et l'efficacité anticancéreuse.....	40
<b>III.</b>	<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>41</b>
1.	Recrutement des patients.....	41
2.	Evaluation de la toxicité cutanée.....	41
3.	Etude statistique.....	42
<b>IV.</b>	<b>Résultats et discussion</b> .....	<b>44</b>
1.	Etude de l'aspect épidémiologique, clinique et anatomopathologique de la population d'étude.....	44
1.1.	Caractéristiques et profils épidémiologiques des patients.....	44
1.2.	Historique du patient.....	47
1.3.	Facteurs clinico-anatomopatologique et histopronostique.....	48
2.	Etude des Effets indésirables induit par les anti-EGFR.....	49
3.	Etude des facteurs influençant la sévérité de la toxicité cutanée induite par les anti-EGFR.....	54
3.1.	Evaluation de la toxicité cutanée liées au Cetuximab.....	54
3.2.	Evaluation de la toxicité cutanée liées au Panitumumab .....	56
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>58</b>
	<b>Références Bibliographiques</b> .....	<b>59</b>

**Annexe**

# Liste des Abréviations

**ADK** : Adénocarcinome.

**ATCD** : Antécédent.

**BRAF**: V- Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B.

**CCR** : Cancer Colorectal.

**CCRM**: Cancer Colorectal métastatique.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor.

**HER**: Human Epidermal Growth Factor Receptor.

**KRAS**: V- Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

**LV5FU2** : Protocole de chimiothérapie associant l'acide folinique + 5 fluors uracile.

**Mab** : monoclonal anti body.

**MAPK** : Mitogen Activated Proteins Kinase.

**MEK** : Mitogen-activated Extracellular signal – regulated kinase ; voie de signalisation.

**NRAS**: Neuroblastome RAS Viral Oncogène homologue.

**PAF** : polypose adénomateuse familiale.

**Pi3k** : Phosphatidylinositol- 3- kinase ; voie de signalisation.

**RAF**: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

**RAS** : gène ou protéine impliquée dans la voie des MAP kinases.

**TK**: Tyrosine Kinas.

**TNM** : Tumeur Nodule Métastase.

# Liste des Figures

**Figure 1** : Anatomie du gros intestin (page 4).

**Figure 2** : Structure générale du rectum (page 5).

**Figure 3** : Structure en couches du gros intestin (page 6).

**Figure 4** : Structure de la crypte de Lieberkühn (page 7).

**Figure 5** : Instabilité chromosomique (page 9).

**Figure 6** : Mutation d'un microsatellite codant et oncogenèse MSI (page 10).

**Figure 7** : Les deux principales voies de carcinogenèse colorectale (page 11).

**Figure 8** : Incidence et mortalité du CCR à travers le monde (page 12).

**Figure 9** : Les stades du CCR (page 16).

**Figure 10** : Les différents niveaux de blocage des thérapies (page 20).

**Figure 11** : Cibles visées par une thérapie ciblée contre le cancer par voie moléculaire (page 21).

**Figure 12** : Mécanisme d'action des inhibiteurs des tyrosines kinases (page 22).

**Figure 13** : Mécanisme d'élimination de la cible par les anticorps monoclonaux (page 23).

**Figure 14** : Structure d'un anticorps monoclonal (page 23).

**Figure 15** : Les trois générations des anticorps monoclonaux (page 24).

**Figure 16** : Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal (page 24).

**Figure 17** : Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la  $\beta$ -caténine (page 25).

**Figure 18** : Voie de signalisation TGF  $\beta$  (page 26).

**Figure 19** : Voie RAS/RAF/MAPK (page 27).

**Figure 20** : La Voie de p53 (page 28).

**Figure 21** : Voie de signalisation p13k/AKT/mTOR (page 28).

**Figure 22** : Les différentes méthodes d'inhibition de l'EGFR Cetuximab (page 29).

**Figure 23** : Structure des quatre membres de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs ligands (page 30).

**Figure 24** : Dimérisation de l'EGFR, sa signalisation cellulaire et les conséquences cellulaires de son activation (page 31).

**Figure 25** : mécanisme d'action du Cetuximab (page 32).

**Figure 26** : Mécanisme d'action du Panitumumab (page 33).

**Figure 27** : Quatre population cellulaire composant l'épiderme viable (page 38).

- Figure 28** : Mécanisme de toxicité dermatologique induite par les inhibiteurs de l'EGFR (page 39).
- Figure 29** : Le traitement EGFRi provoque des éruptions cutanées et des complications infectieuses (page 40).
- Figure 30** : Effets indésirables cutanée induits par les anti-EGFR en fonction du délai d'apparition (page 43).
- Figure 31** : Répartition des patients selon les facteurs épidémiologiques (n= 36) (page 46).
- Figure 32** : Répartition des patients selon les antécédents personnel et familiaux (n= 36) (page 47).
- Figure 33** : Répartition des patients selon le degré d'infiltration de la tumeur (a) et différenciation (b) (n= 36) (page 46).
- Figure 34** : Répartition des patients selon les symptômes (a) et le degré de sévérité (b) de la toxicité hématologique n= 36. (page 48).
- Figure 35** : Répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité neurologique n= 36 (page 51).
- Figure 36** : Répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité digestive n= 36 (page 51).
- Figure 37** : Répartition des patients selon la présence de la toxicité rénale n= 36 (page 51).
- Figure 38** : Répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité cutanée n= 36 (page 52).
- Figure 39** : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie n= 36 (page 53).

# Liste des Tableaux

**Tableau 1 :** Les principaux facteurs de risque du CCR en fonction de leur nature (page 14).

**Tableau 2 :** Classification du CCR selon le degré d'infiltration de la tumeur TNM (page 15).

**Tableau 3 :** Classification selon le grade (page 17).

**Tableau 4 :** Manifestations dermatologiques induites par les anti-EGFR (page 37).

**Tableau 5 :** Critères d'évaluation du grade de sévérité des lésions cutanée (page 42).

**Tableau 6 :** Incidence du cancer colorectal entre 2021-2023 en fonction de la présence de métastase et le statut K-ras (page 44).

**Tableau 7 :** Répartition des patients selon le type de Métastase. (page 49).

**Tableau 8 :** Profil de prise en charge thérapeutique et suivi des patients (n= 36) (page 50).

**Tableau 9 :** Effets indésirables liés au Cetuximab n=16 (page 55).

**Tableau 10 :** Répartition des patients atteints du cancer colorectal traité par Cetuximab ayant développé des rashes acnéiformes selon le grade n=16 (page 55).

**Tableau 11 :** Effets indésirables liés au Panitumumab n=20. (page 56).

**Tableau 12 :** Répartition des patients atteints du cancer colorectal traité par Panitumumab ayant développé des rashes acnéiformes selon le grade n=20 (page 57).

# I. INTRODUCTION

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents et représente un problème majeur de santé publique. Malgré les avancées thérapeutiques, les taux de survie restent faibles pour les stades métastatiques de la maladie. L'avènement des thérapies ciblées, notamment les anticorps monoclonaux anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) comme le cétuximab et le panitumumab, a permis d'améliorer la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques exprimant un phénotype KRAS non muté [1].

L'EGFR joue un rôle crucial dans la progression tumorale du CCR. Son activation par les ligands spécifiques, tels que l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou le TGF- $\alpha$  (Transforming Growth Factor-alpha), déclenche une cascade de signalisation intracellulaire complexe impliquant diverses voies de transduction du signal, notamment les voies RAS/RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT/mTOR. Ces voies de signalisation régulent diverses fonctions cellulaires, telles que la prolifération, la survie, la motilité et l'invasion, contribuant ainsi à la progression tumorale et à la dissémination métastatique [2].

Les inhibiteurs de l'EGFR ont démontré leur efficacité dans le traitement du CCR métastatique, en particulier lorsqu'ils sont associés à une chimiothérapie conventionnelle. Cependant, ces traitements sont associés à de nombreux effets indésirables, principalement d'ordre dermatologique sous la forme d'éruptions cutanées sévères appelées "rash acnéiforme". Cette toxicité est particulièrement invalidante pour les patients et peut altérer considérablement leur qualité de vie. D'autres effets secondaires hématologiques, digestifs ou neurologiques sont également fréquemment rapportés lors de l'utilisation des anti-EGFR [3].

Dans ce contexte, il est essentiel d'évaluer précisément le profil de toxicité de ces thérapies ciblées afin d'optimiser la prise en charge des patients et de déterminer les facteurs prédictifs de survenue de ces effets indésirables. Une meilleure compréhension de ces mécanismes de toxicité permettrait également d'améliorer la tolérance et l'efficacité de ces traitements innovants.

C'est dans cette optique que s'inscrit cette étude, menée au sein du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis Constantine (CHUC). Dont, l'objectif principal de ce travail est d'évaluer la toxicité cutanée induite par les inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab et panitumumab) chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Nous avons également exploré les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et

anatomopathologiques de cette population de patients, ainsi que les facteurs potentiellement associés à la sévérité de la toxicité cutanée observée.

Les objectifs spécifiques sont :

1. Déterminer l'incidence et caractériser les différents types de toxicité (cutanée, hématologique, neurologique, digestive, etc.) liés à l'utilisation des anti-EGFR.
2. Évaluer les facteurs épidémiologiques, cliniques et moléculaires pouvant influencer la survenue et la sévérité de ces effets secondaires.
3. Comparer les profils de toxicité entre le cétuximab et le panitumumab.
4. Analyser l'impact de la toxicité cutanée sur la réponse au traitement et la survie des patients.

Cette étude vise à apporter une contribution significative à la compréhension de la toxicité cutanée induite par les inhibiteurs de l'EGFR dans le cadre du traitement du CCR métastatique. Les résultats obtenus permettront d'éclairer les stratégies de prise en charge thérapeutique et le suivi des patients, d'optimiser l'utilisation de ces thérapies ciblées et d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche dans ce domaine crucial de l'oncologie.

## **II. Synthèse Bibliographique**

### **1. Carcinogène Colique**

#### **1.1. Définition du cancer colorectal**

Le cancer colorectal (CCR) est un processus de carcinogène qui s'effectue en plusieurs étapes, caractérisé par une série d'anomalies successives affectants divers gènes de la muqueuse intestinale. En fonction de la nature des altérations génétiques, quelles soit somatiques ou constitutionnelles, on distingue trois principaux mécanismes moléculaires du CCR : l'instabilité chromosomique (75% des CCR), et l'instabilité des microsatellites (15% des CCR) et l'hyperméthylation des ilots CpG (25% des CCR) [4].

Ces trois mécanismes sont responsables de la transformation maligne des cellules de la muqueuse colique, mais ils diffèrent dans leurs cibles génétiques spécifiques. Malgré cette distinction, ils interagissent à divers niveaux moléculaire, affectant finalement les mêmes voies de signalisation impliquées dans la progression maligne.

Ils sont également associés à la prédisposition héréditaire résultant à la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le Syndrome du Lynch (ou syndrome HNPCC). En effet, la PAF est caractérisée par des mutations constitutionnelles du gène APC, se manifeste par le développement de polypes adénomateux et présente une instabilité chromosomique. En revanche, le Syndrome du Lynch est lié à des mutations constitutionnelles dans les gènes de réparation des mésappariements (MMR), se traduit par un cancer colorectal sans formation significative de polypes et présente une instabilité génétique des microsatellites (MSI) [5].

#### **1.2. Architecture et histologie du Gros intestin**

##### **1.2.1. Anatomie du gros intestin**

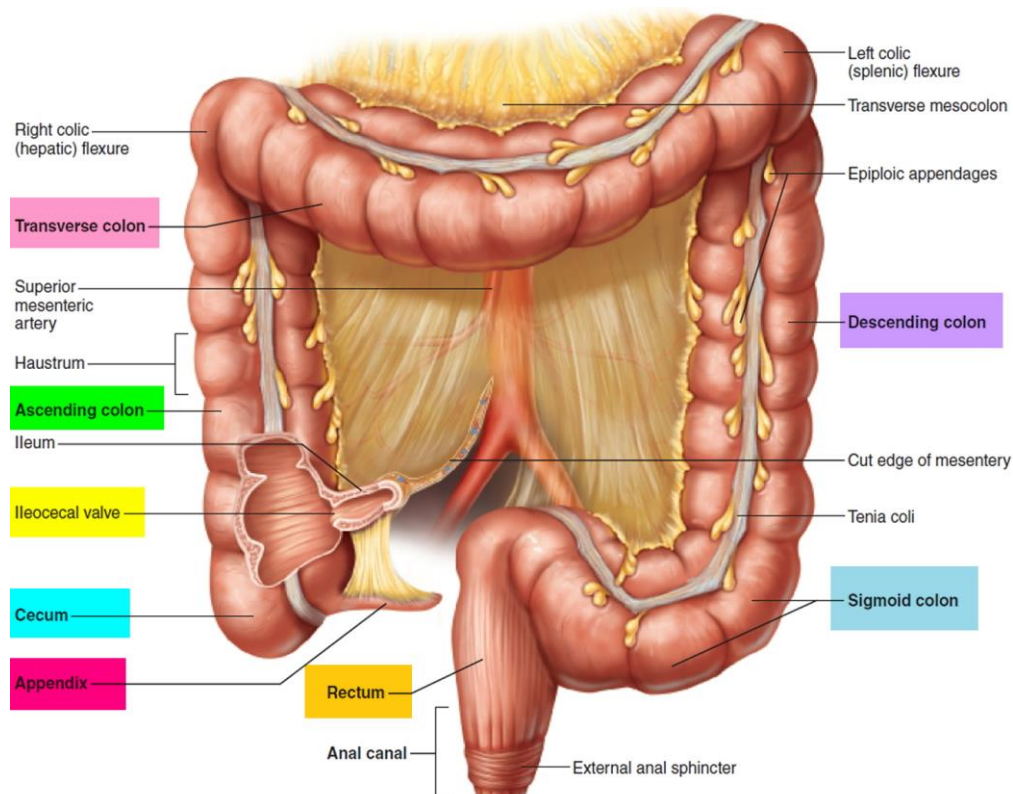
Le gros intestin constitue la dernière portion du système digestif, ayant un diamètre plus important que celui de l'intestin grêle. D'une longueur d'environ 1,5 mètre et d'un diamètre de 6,5 cm, il s'étend du caecum, situé dans la fosse iliaque droite, jusqu'au rectum et au canal anal dans le bassin [6].

Sa fonction principale est l'absorption de l'eau ainsi que des éléments résiduels de la digestion pour former les matières fécales, appelées fèces. Composé de différentes parties entourant l'intestin grêle, il joue un rôle crucial dans le processus de digestion [7].

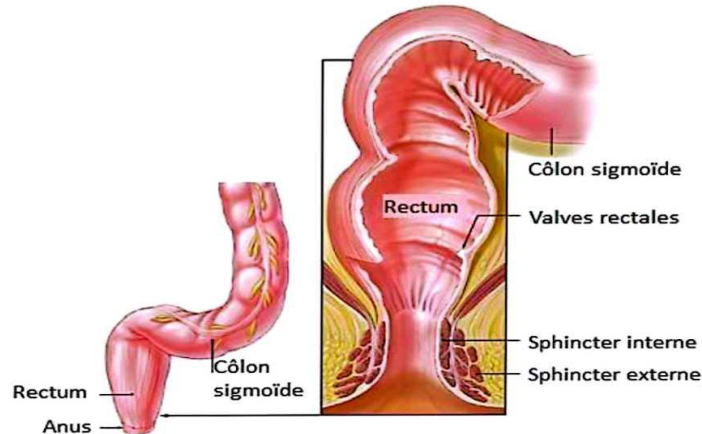


Du point de vue strictement morphologique, le gros intestin est réparti en plusieurs segments dont, La première portion du gros intestin, se présentant sous la forme d'un sac où s'ouvre l'orifice de la valvule iléo-caecale, appelée *caecum*. Suivie par un conduit vertical s'élevant depuis le caecum le long du côté droit de l'abdomen jusqu'à proximité du foie représentant le **côlon ascendant** d'une longueur d'environ 12 à 17 centimètres. Ensuite, il forme un angle et se transforme en **côlon transverse**, qui forme un tronçon de 50 à 60 centimètres traversant l'abdomen de la région hépatique à la région splénique, avant de se prolonger en **côlon descendant**. Ce dernier est un segment vertical de 14 à 20 centimètres s'étendant le long du côté gauche de l'abdomen jusqu'à sa jonction avec le **côlon sigmoïde**, qui représente à son tour le prolongement inférieur du côlon descendant, pénétrant dans la cavité pelvienne. Sa configuration peut varier d'un individu à l'autre et il se continue par le rectum. Sa longueur moyenne est de 45 à 51 centimètres (**Figure 1**) [7].

**Enfin, le rectum est** situé dans la région sous-péritonéale, représentant la dernière portion du tube digestif. Il prolonge le colon sigmoïde au niveau de la vertèbre S3 et se conclut par l'anus en bas (**Figure 2**) [8].



**Figure 1** : Anatomie du gros intestin[9].



**Figure 2 :** Structure générale du rectum [9].

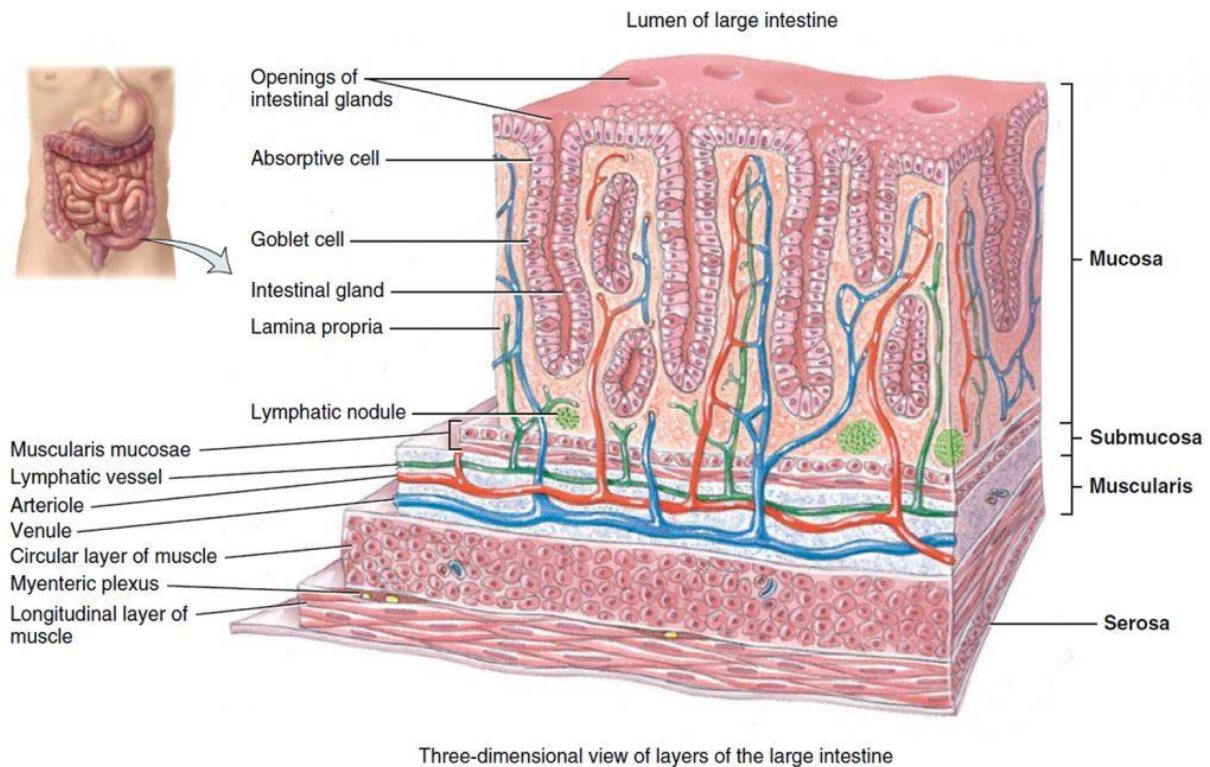
### 1.2.2. Histologie du gros intestin

La paroi du gros intestin présente quatre couches anatomiquement distinctes, allant de l'intérieur vers l'extérieur : La muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse (composée de couches circulaires internes et longitudinales externes de muscles lisses), et enfin la séreuse.

- **La muqueuse :** Constitue la paroi interne du côlon et du rectum. Elle est composée d'un épithélium, d'une couche de tissu conjonctif appelée lamina Propria, et d'une couche de muscle appelée Muscularis mucosa. Cette dernière forme des structures tubulaires, les cryptes, qui s'étendent à travers la lamina Propria jusqu'à la musculuse.
- **La sous-muqueuse :** Est une couche de tissu conjonctif fibreuse qui entoure la muqueuse. Elle abrite les vaisseaux sanguins et lymphatiques qui alimentent le gros intestin, ainsi qu'une concentration élevée de cellules immunitaires telles que les lymphocytes, les fibroblastes et les mastocytes.
- **La musculuse :** Est constituée de deux couches de muscles lisses : une couche interne de muscle circulaire et une couche externe de muscle longitudinal.
- **La séreuse :** est la couche la plus externe de la paroi intestinale (Figure 3).

Cependant, La paroi du rectum, tout comme celle du côlon, se compose de quatre couches distinctes, disposées de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse contenant le plexus veineux hémorroïdal, la musculuse formée de deux couches de fibres musculaires, et la séreuse qui fait partie du péritoine et est en contact avec le méso rectum. Dans le tiers supérieur du rectum, une couche séreuse est présente, tandis que dans les deux tiers inférieurs

enveloppés par le méso rectum, la séreuse est absente



**Figure 3 :** Structure en couches du gros intestin [10] .

### 1.2.3. Physiologie et rôle du gros intestin

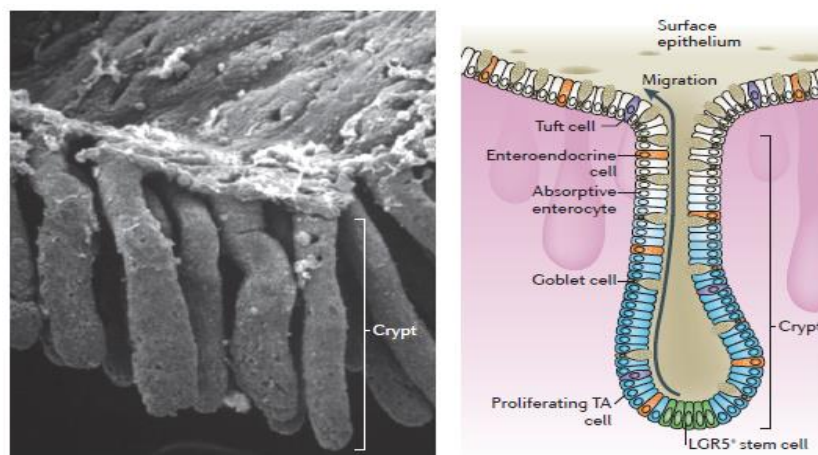
#### 1.2.3.1. *Unité fonctionnelle du gros intestin “Les cryptes de Lieberkühn”*

Les cryptes de Lieberkühn, nommées d'après l'anatomiste allemand Karl Friedrich Lieberkühn, sont de minuscules invaginations en forme de doigt de gant qui parsèment la surface interne de la muqueuse du gros intestin. Elles constituent des unités structurales essentielles au maintien de la santé intestinale (Figure 4).

Ces cryptes jouent un rôle crucial dans le renouvellement cellulaire de l'épithélium colique. Elles abritent une population dynamique de cellules souches non spécialisées, situées à leur base. Ces cellules souches prolifèrent activement et donnent naissance à des cellules progénitrices. Au fur et à mesure que les cellules progénitrices migrent vers la lumière intestinale, elles se différencient en divers types de cellules matures, telles que les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules mucoïdes [11].

Ces cellules différenciées assurent des fonctions essentielles pour la digestion et l'absorption des nutriments, la protection contre les agents pathogènes et la régulation de l'homéostasie intestinale.

Le renouvellement cellulaire constant dans les cryptes de Lieberkühn est indispensable pour maintenir l'intégrité et la fonction de l'épithélium colique. Ce processus permet de remplacer les cellules endommagées ou vieilles, et de s'adapter aux changements de l'environnement intestinal. Un dysfonctionnement du renouvellement cellulaire peut conduire à diverses pathologies intestinales, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le cancer colorectal [11].



**Figure 4:** Structure de la crypte de Lieberkühn [12].

#### 1.2.3.2. *Rôle du gros intestin*

Le gros intestin, joue un rôle essentiel dans notre santé. Cette dernière partie du système digestif, est bien plus qu'un simple tube de stockage des déchets. Mais elle assure plusieurs fonctions afin de maintenir le bon fonctionnement du gros intestin [13].

- **Absorption de l'eau et des électrolytes :** Le gros intestin assure l'absorption d'environ 90% de l'eau et des électrolytes ingérés, un processus crucial pour maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. En suivant le gradient osmotique créé par l'absorption active des électrolytes qui attire l'eau par osmose, et la réinjectant ensuite dans la circulation sanguine.
- **Fermentation :** Le gros intestin abrite un écosystème bactérien complexe et dynamique, composé de milliards de micro-organismes. Ces bactéries intestinales, ou microbiote intestinal, ne se contentent pas de cohabiter passivement ; elles jouent un

rôle crucial dans la fermentation des glucides non digérés par l'intestin grêle. Cette fermentation produit des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane),

- **Formation des selles** : Le gros intestin poursuit l'absorption d'eau initiée dans l'intestin grêle, transformant le contenu digestif en une masse semi-solide : les selles. Ce processus de compaction permet une élimination efficace des déchets alimentaires.
- **Barrière intestinale** : La muqueuse intestinale, tapissée de cellules épithéliales serrées et munie d'un système immunitaire sophistiqué, constitue une barrière redoutable contre les agents pathogènes nuisibles. Elle protège l'organisme des infections en empêchant les bactéries et autres agents pathogènes de pénétrer dans la circulation sanguine.
- **Production de vitamines** : Certaines vitamines, comme la vitamine B12 et la vitamine K, sont synthétisées par les bactéries intestinales. Ces vitamines jouent un rôle crucial dans divers processus métaboliques et contribuent au maintien d'une bonne santé [14].

### 1.3. Mécanismes génétiques de carcinogenèse colique

Dans le cas du cancer colorectal, les cellules de l'organisme, qui sont généralement soumises à une régulation rigoureuse des signaux de croissance, d'apoptose, de différenciation et d'interactions cellulaires, peuvent subir de multiples altérations génétiques et épigénétiques. Ces altérations comprennent des mutations ponctuelles, la perte de gènes, l'inactivation épigénétique par hyperméthylation du promoteur, l'amplification de gènes, une augmentation de la transcription et des translocations. Ces modifications entraînent l'activation des oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, permettant ainsi aux cellules de contourner les mécanismes de contrôle habituels.

L'instabilité génomique, qu'elle affecte les chromosomes ou les microsatellites, est un état génétique anormal induit par des modifications des gènes du système de réparation d'ADN, appelé également le système de réparation des mésappariements (MMR), tels que MLH1, MSH2, MSH6 et MYH. Ces modifications peuvent être transmises au fil des générations sous forme de mutations germinales ou acquises de manière somatique. La présence de ces altérations vont créer une instabilité conduisant à une accélération significative de l'accumulation de divers types de mutations génétiques, ce qui facilite la transformation des cellules tumorales en cellules malignes. En réalité, il est estimé que 80 % des cas de cancer colorectal diagnostiqués chez des individus de moins de 40 ans sont dus à des mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements d'ADN (Figure 7) [15].

### 1.3.1. Instabilité chromosomique (CIN : Chromosomal Instability)

L'instabilité chromosomique (CIN) est la forme d'instabilité génétique la plus courante dans les cancers colorectaux (CCR), affectant environ 85% des transformations de l'adénome au carcinome. Elle se manifeste par des pertes ou des gains significatifs de chromosomes, ce qui entraîne une variabilité du caryotype d'une cellule à l'autre. Cette variabilité génétique mène à l'aneuploïdie (une anomalie du nombre de chromosomes), à l'amplification et au réarrangement chromosomique, ainsi qu'à une fréquence élevée de perte hétérozygotie des gènes suppresseurs de tumeurs. Les CCR qui présentent une instabilité chromosomique se caractérisent par l'accumulation de mutations dans des oncogènes spécifiques tels que KRAS et B-Raf, ainsi que dans des gènes suppresseurs de tumeurs comme APC (adenomatous polyposis coli) et P53 (Figure 5)[16].

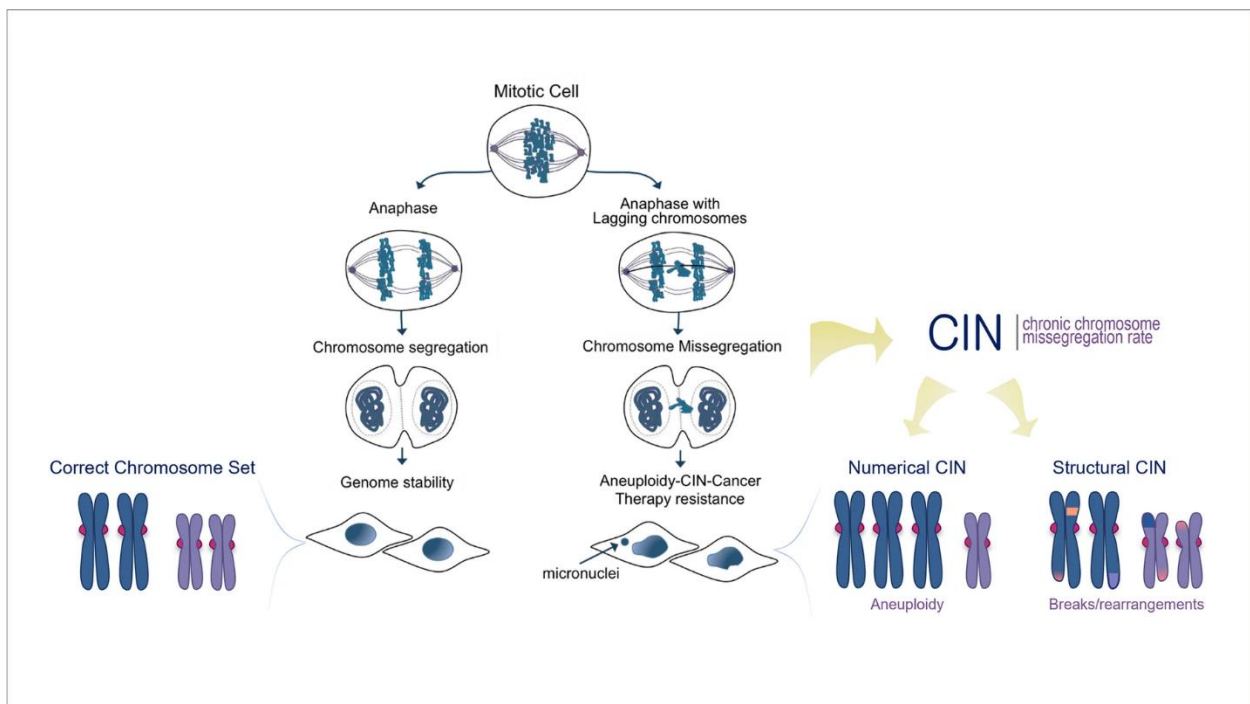
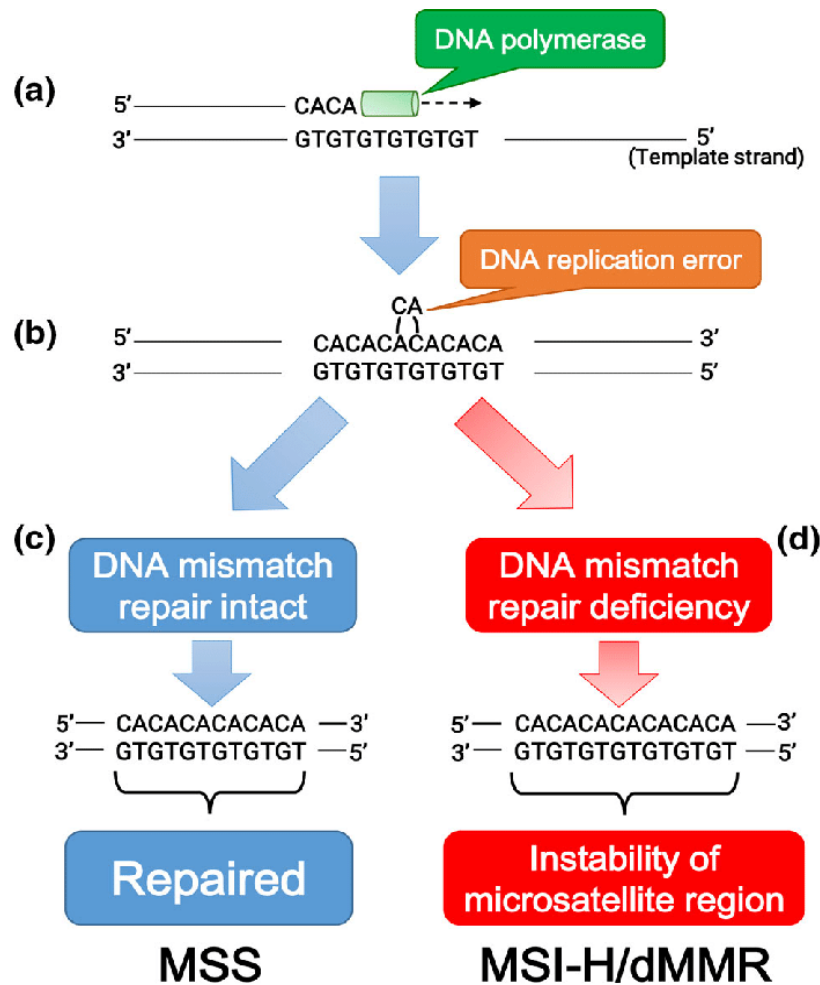


Figure 5 : Instabilité chromosomique [17].

### 1.3.2. Instabilité des microsatellites (MIN ou MSI : Microsatellite Instability)

Il s'agit des modifications somatiques au niveau des microsatellites qui représentent des répétitions d'ADN. Les mutations des gènes MMR entraînent un dysfonctionnement dans la correction des erreurs qui se produisent lors de la réplication de l'ADN, ce qui conduit à une accumulation de mutations dans les gènes qui contiennent ces microsatellites. Cette instabilité

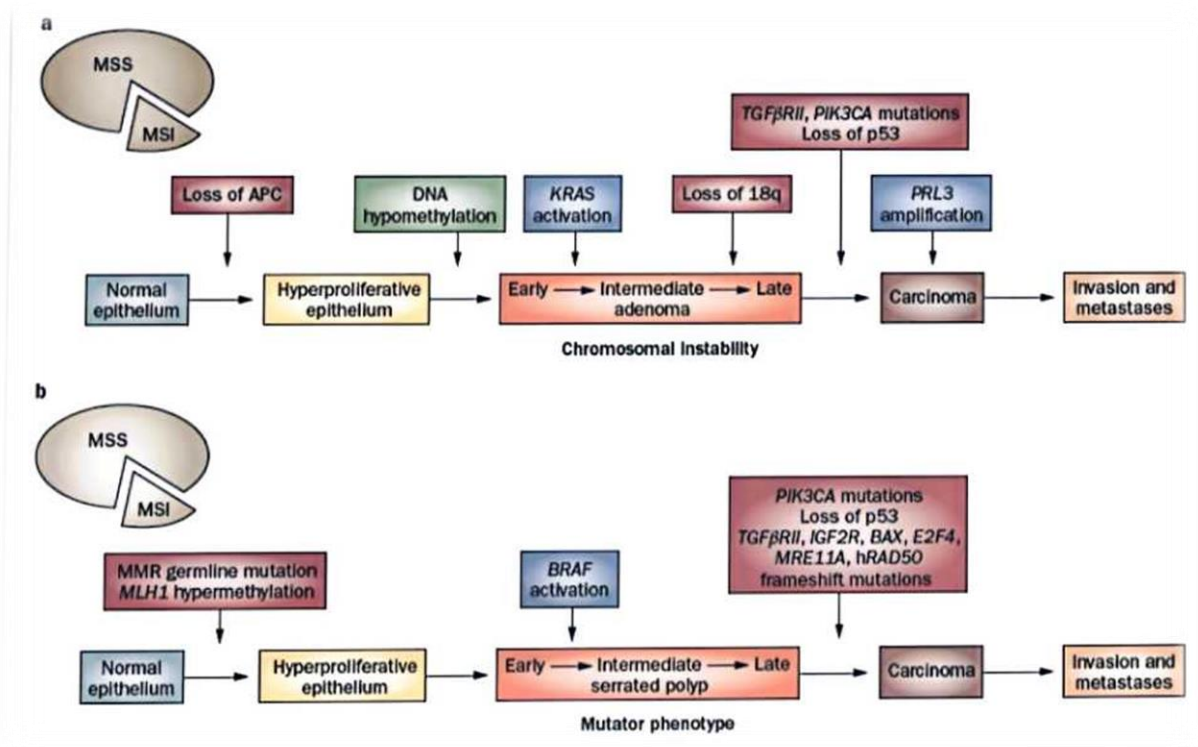
des microsatellites est observée dans environ 12 à 15 % des cas de cancer colorectal sporadique, ce qui mène à la formation d'une tumeur de type MIN ou MSI (Figure 6) [18].



**Figure 6 :** Mutation d'un microsatellite codant et oncogénèse MSI [18].

### 1.3.3. Méthylation de l'ADN

Des modifications épigénétiques peuvent se produire également lors de la carcinogénèse colique et semblent agir conjointement dans l'évolution du cancer. La méthylation de l'ADN peut créer de perturbation dans la transcription entraînant ainsi une modification dans la structure de la chromatine. Ce phénomène peut se traduire par une hyperméthylation des régions riches en CpG (îlots CpG), souvent présentes dans les promoteurs des gènes, ce qui entraîne le silence des gènes suppresseurs de tumeurs ; ou par une hypométhylation des éléments génétiques répétitifs, favorisant l'activation des oncogènes [19].



**Figure 7:** Les deux principales voies de carcinogénèse colorectale [20].

## 1.4. Épidémiologie et étiologie du cancer colorectal

### 1.4.1. Épidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) occupe la troisième place parmi les cancers les plus courants à l'échelle mondiale, avec 1 931 590 nouveaux cas, ce qui représente environ 10 % de tous les cas de cancer. Ce type de cancer touche plus les hommes que les femmes. Le taux d'incidence mondial ajusté en fonction de l'âge pour 100 000 habitants est de 19,8 pour le CCR, avec un taux de 23,4 chez les hommes et de 16,2 chez les femmes (Figure 8) [21].

Le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer le plus mortel, avec une estimation de 935 173 décès pour l'année 2022, ce qui représente environ 9,4% de tous les décès dus au cancer. C'est une statistique alarmante qui souligne l'importance de la recherche et des efforts de prévention dans ce domaine.

Aux États-Unis, environ 149 000 cas de cancer sont diagnostiqués chaque année, ce qui représente environ 15 % de tous les cas de cancer dans le pays [22].



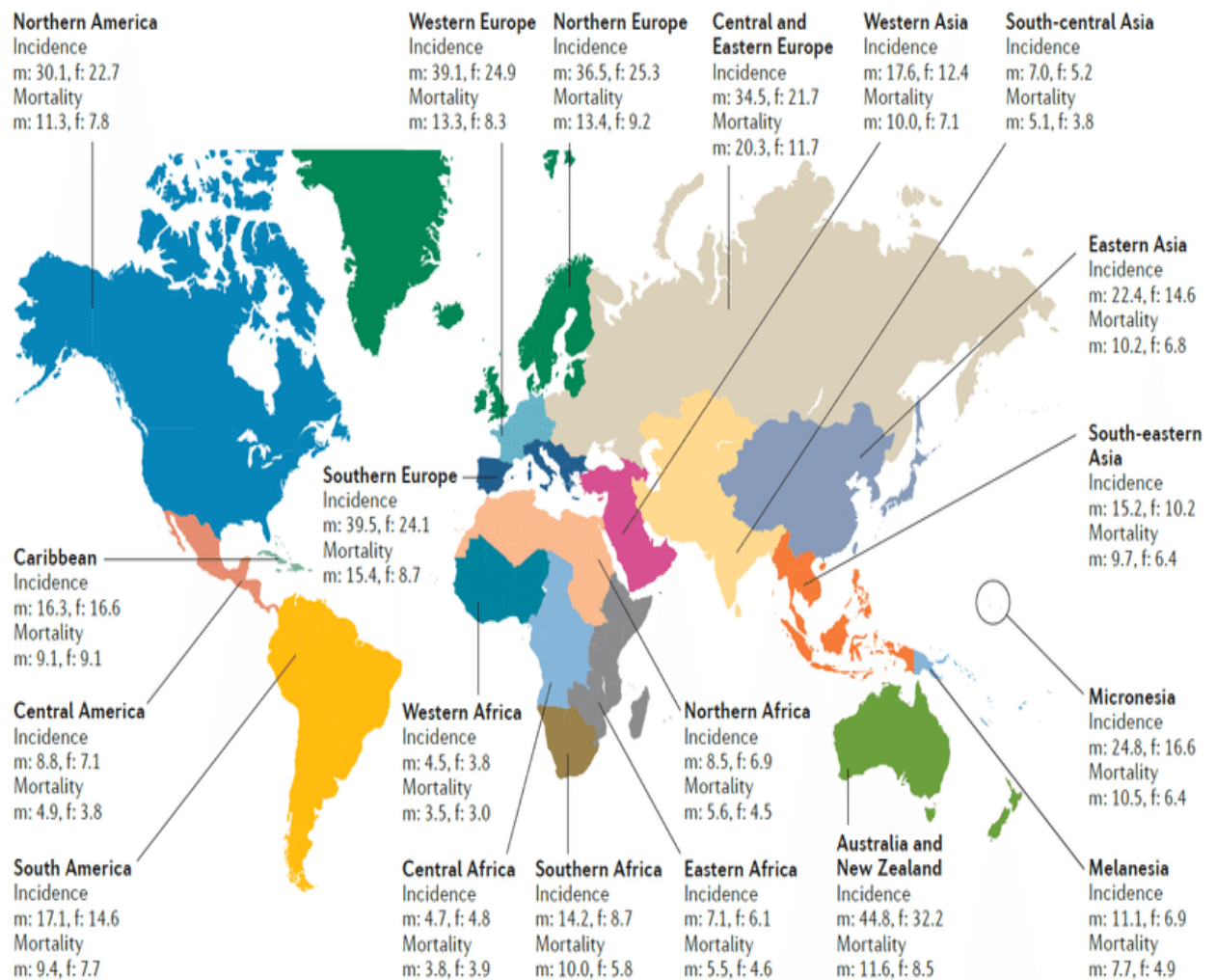
En Europe, et plus particulièrement en France, le CCR est le troisième cancer le plus courant, après le cancer de la prostate et le cancer du sein. En termes de mortalité, il est classé deuxième au niveau mondial, juste derrière le cancer du poumon. En 2018, il a affecté 43 336 personnes et a causé le décès de 17 117 individus. Il a été rapporté que dans plus de 80% des cas, le CCR provient d'une tumeur bénigne qui évolue progressivement vers un état cancéreux [23].

En Afrique, le cancer colorectal (CCR) est le deuxième cancer digestif le plus fréquent après le cancer de l'estomac. En Tunisie, le CCR est le cancer le plus répandu chez les hommes et les femmes, avec une prévalence de 8,2% chez les hommes et de 7,8% chez les femmes [24]. Au Maroc, son incidence était de 2,5 à 3,3 cas pour 100 000 habitants en 2018. Au Bénin, les cancers colorectaux représentent 10,63% de tous les cancers du tube digestif [25].

En Algérie, environ 6526 nouveaux cas du CCR ont été enregistrés, dont 3597 chez les hommes et 2929 chez les femmes, selon les données du registre du cancer GLOBOCAN 2022. Ce type de cancer est classé comme le deuxième cancer le plus courant en Algérie, se classant troisième chez les hommes et deuxième chez les femmes après le cancer du sein.

D'après les données recueillies dans les registres régionaux du cancer pour l'année 2016 à Alger, on observe que l'incidence brute du CCR chez les hommes a connu une augmentation significative, passant de 12,5 en 2008 à 25,2 en 2016. Cette augmentation substantielle souligne l'importance cruciale de la mise en place d'un programme efficace de prévention primaire et de dépistage du cancer colorectal pour répondre à cette situation [23].

En France, le risque du CCR se présente généralement entre 50 et 70 ans. Au Bénin, l'âge moyen de survenue est de 51,2 ans. En Algérie, l'âge moyen est de 62 ans chez les hommes et de 56 ans chez les femmes. Ces données soulignent l'importance de la surveillance et du dépistage précoces, en particulier dans les populations à risque [26].



**Figure 8 :** Incidence et mortalité du CCR à travers le monde [21].

#### 1.4.2. Etiologie du cancer colorectal

Les scientifiques ont réussi à identifier les principales causes du CCR (Tableau 1), même si certaines restent encore mal définies. Parmi ces causes, on trouve les maladies inflammatoires comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn, ainsi que la présence de polypes colorectaux. De plus, la prédisposition génétique est une cause potentielle, en particulier la polypose atténuée, qui est associée à environ 20 à 30% des cas [27].

**Tableau 1** : Les principaux facteurs de risque du CCR en fonction de leur nature [28].

Nature du facteur de risque	Facteur de risque	Description
<b>Facteurs démographiques</b>	Âge et sexe	Le risque du CCR colorectal augmente de manière constante à partir de l'âge de 50 ans, avec un taux d'incidence similaire pour les deux sexes. Cependant, cette incidence augmente plus rapidement avec l'âge chez les hommes que chez les femmes.
<b>Facteurs génétiques</b>	Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)	Est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, résultant d'une mutation héréditaire dans le gène APC localisé sur le bras long du chromosome 5.
	Syndrome de Lynch	Est hérité selon un mode autosomique dominant. Il est déclenché par des mutations dans la lignée germinale affectant un des allèles des gènes MMR.
<b>Facteurs alimentaires</b>	Alimentation	Le cancer colorectal est particulièrement sensible à l'alimentation, en particulier à une alimentation caractérisée par une consommation élevée de viandes rouges et de graisses animales, ainsi qu'une faible teneur en fibres.
<b>Facteurs liés à l'histoire médicale</b>	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) englobent deux principales affections : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH).
	Antécédents familiaux ou personnels	Les antécédents familiaux de cancer colorectal augmentent le risque de développer cette maladie, avec un niveau de risque qui varie en fonction du nombre de membres de la famille affectés, de leur âge et du degré de parenté.
<b>Facteurs liés au mode de vie</b>	Tabac	Le fait de fumer est associé à une augmentation du danger et des taux de mortalité causés par le cancer colorectal (CCR).
	Alcool	La consommation d'alcool accroît le risque de cancer colorectal et est liée à la quantité totale d'alcool consommée, indépendamment du type spécifique d'alcool ingéré.
	Obésité	L'obésité accroît le risque de mortalité lié au cancer colorectal.

## 1.5. Classification du cancer colorectal

### 1.5.1. Classification TNM

Lors du diagnostic du cancer, le clinicien basant sur des analyses détaillées. Selon ces résultats, la tumeur est classifiée en un stade spécifique en utilisant le système de classification TNM (Tableau 2). Ce qui permet de déterminer la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour le patient atteint de cancer colorectal.

**Tableau 2** :Classification du CCR selon le degré d'infiltration de la tumeur TNM [27].

<b>T(Tumeur)</b>	
<b>Tis</b>	Carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux désignant un adénocarcinome en phase précoce qui envahit soit le chorion, soit la musculaire muqueuse
<b>T1</b>	Tumeur qui a pénétré la couche sous-muqueuse.
<b>T2</b>	Tumeur qui envahit la couche musculaire.
<b>T3</b>	Tumeur infiltrant la sous-muqueuse.
<b>T4</b>	Une tumeur qui infiltrate le péritoine viscéral et/ou envahit au moins une structure ou organe adjacent
<b>N (invasion ganglionnaire)</b>	
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire.
<b>N1</b>	métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2</b>	Présence de métastases dans plus de quatre ganglions lymphatiques régionaux.
<b>Nx</b>	Les ganglions n'ont pas été évalués ou moins de 8 ganglions ont été examinés.
<b>M (métastases)</b>	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Les métastases à distance se limitent à un seul organe sans affecter le péritoine : foie, poumons, ovaires, ou ganglions non régionaux.
<b>Mx</b>	Statut métastatique inconnu

Selon la classification TNM, on peut classer le CCR en quatre principaux Stades (Figure 9) [29] :

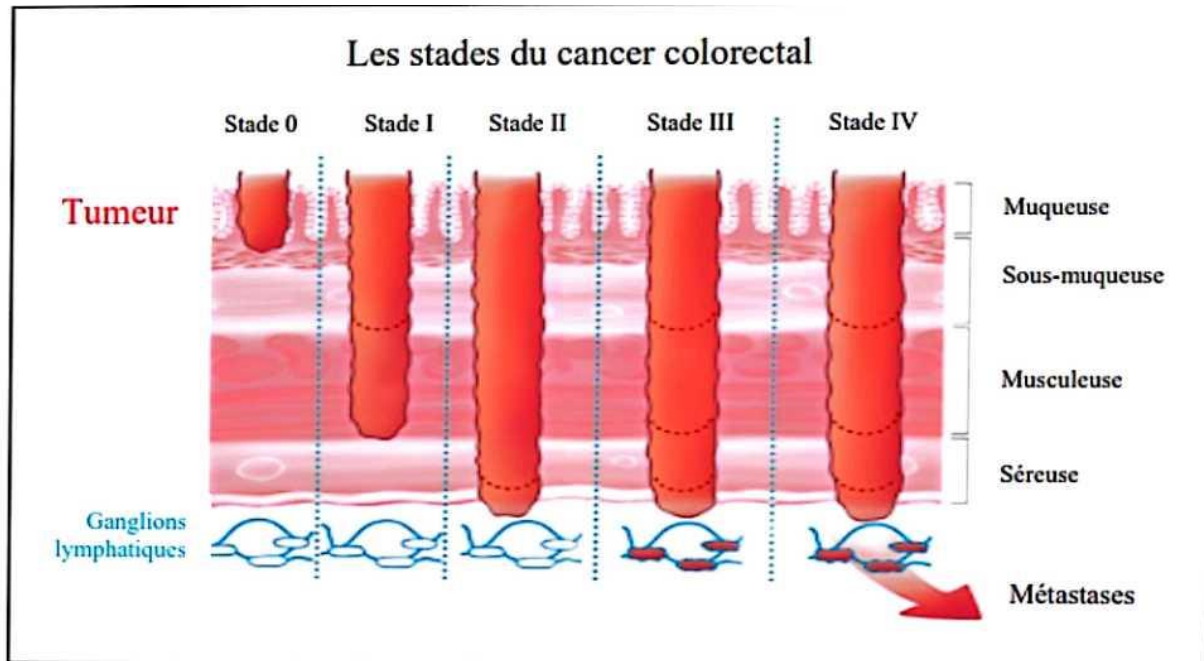
**Stade 0** : La tumeur est très superficielle et ne s'est pas encore propagée dans les tissus environnants. Il n'y a pas de ganglions lymphatiques atteints ni de métastases.

**Stade I** : La tumeur a commencé à pénétrer dans les couches plus profondes des tissus, mais n'a pas encore atteint les ganglions lymphatiques ou provoqué de métastases.

**Stade II** : La tumeur a franchi les couches musculaires et peut avoir atteint la couche externe des tissus. Il peut y avoir une perforation de la membrane péritonéale ou une invasion des structures voisines, mais sans propagation aux ganglions lymphatiques ou à d'autres organes.

**Stade III :** La tumeur a atteint les ganglions lymphatiques régionaux, mais n'a pas encore formé de métastases.

**Stade IV :** La tumeur s'est propagée à d'autres organes sous forme de métastases.



**Figure 9:** Les stades du CCR [30].

### 1.5.2. Classification selon le grade tumoral

La classification histologique détermine l'apparence des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines, et fournit des informations sur la vitesse de division des cellules et leur probabilité de propagation. Le grade de la tumeur représente l'un des facteurs prédictifs les plus significatifs de l'agressivité du CCR. Le grade tumoral correspond au degré de différenciation de la tumeur, qui est évalué lors de l'examen histopathologique. Le système le plus couramment utilisé pour définir le grade histologique du CCR est basé sur le pourcentage de glandes tumorales formant la masse. Selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le CCR est divisé en quatre grades[31], comme résumé ci-dessous:

- **Grade 1 :** le tissu tumoral ressemble étroitement au tissu colorectal normal, avec des cellules cancéreuses bien différenciées et uniquement constituées de structures glandulaires (>95%), proches des glandes de Lieberkühn.
- **Grade 2 :** les tumeurs sont moyennement différenciées et comportent de nombreuses structures glandulaires (avec lumière), entre 50-95%, et des zones plus compactes.

- **Grade 3** : le tissu tumoral est faiblement différencié avec un pourcentage de structures glandulaires entre 5-50%.

- **Grade 4** : les tumeurs sont composées de cellules très anormales et indifférenciées, avec peu de lumières glandulaires (<5%) et un stroma souvent réduit (aspect compact). Dans la 4ème édition de la classification histologique de l'OMS, les grades 1 et 2 ont été regroupés en tumeurs de bas grade tandis que les grades 3 et 4 en tumeurs de haut grade, en raison d'un degré significatif de variabilité inter-observateurs [32].

Les CCR de bas grade sont constitués de cellules cancéreuses bien différenciées, anormales mais ressemblant aux cellules normales et se développant lentement. En revanche, les CCR de haut grade sont formés de cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées, ne ressemblant pas aux cellules normales et disposées de façon très différente. Ces derniers ont une tendance à se développer rapidement et sont plus susceptibles de se propager par rapport aux cancers de bas grade. Ainsi, moins le grade est élevé, moins la tumeur est agressive et meilleure est l'évolution probable de la maladie [33].

**Tableau 3** : Classification selon le grade [23].

<b>Grade</b>	<b>% de glandes</b>	<b>OMS2010</b>	<b>OMS2019</b>
<b>1</b>	95	Bien différencié	<b>Bas grade</b>
<b>2</b>	50-95	Moyennement différencié	
<b>3</b>	5-50	Peu différencié	<b>Haut grade</b>
<b>4</b>	≤5	Indifférencié	

## **1.6. Prise en charge et traitement de cancer colorectal**

### **1.6.1. Dépistage**

Le dépistage implique l'utilisation de tests pour identifier un cancer ou des lésions précancéreuses de manière précoce chez des individus en bonne santé, avant l'apparition de symptômes cliniques, mais qui présentent un risque de développer ces maladies. Par exemple, le cancer colorectal présente un risque de développement de 5% au cours de la vie et peut entraîner le décès chez 45% des patients malgré un traitement.

L'objectif du dépistage du cancer colorectal est de détecter et de traiter les adénomes précoces afin de prévenir leur évolution vers un carcinome. Trois niveaux de risque de développer un cancer colorectal ont été définis : risque moyen, risque élevé et risque très élevé [7].

### 1.6.2. Diagnostique

L'objectif principal du diagnostic est de détecter la présence d'anomalies pré-néoplasiques. En ce qui concerne l'aspect clinique, une évaluation complète est effectuée, comprenant un examen de l'abdomen, un toucher pelvien, la palpation des ganglions lymphatiques et une évaluation générale de l'état de santé du patient.

La coloscopie joue un rôle essentiel dans le diagnostic, car elle permet de confirmer ou d'infirmer les suspicions. Dans environ 30% des cas, la coloscopie révèle la présence de polypes qui peuvent être retirés, prévenant ainsi leur possible transformation en cancer.

En parallèle un bilan biologiques est réalisé, dont plusieurs mesures sont effectuées, y compris notamment le dosage des ACE qui est systématiquement réalisé lors du bilan initial d'un cancer colorectal. De plus, la fonction rénale et hépatique est évaluée.

### 1.6.3. Prévention

La prévention du cancer colorectal implique différentes stratégies visant à réduire son incidence et sa mortalité, à savoir la prévention primaire, secondaire et tertiaire. La prévention primaire vise à empêcher le développement du cancer colorectal en agissant sur les facteurs de risque. La prévention secondaire, ou dépistage, vise à détecter précocement le cancer colorectal chez les individus à risque. La prévention tertiaire, ou surveillance, concerne les patients ayant déjà eu des polypes ou un cancer colorectal. Son objectif est de prévenir les complications liées à ces lésions précancéreuses et d'améliorer le pronostic ainsi que la qualité de vie des patients atteints de cancer colorectal [34].

### 1.6.4. Les traitements du cancer colorectal

Les traitements du cancer colorectal (CCR) ont pour objectif de ralentir la croissance de la tumeur primaire, de ses métastases et de prévenir les récives. Les stratégies thérapeutiques sont personnalisées en fonction de la localisation et du stade TNM de la maladie.

- a. Chirurgie :** La chirurgie est le pilier du traitement du cancer du côlon, surtout aux stades précoces, permettant une guérison significative.
- b. Chimiothérapie :** Elle utilise des médicaments, appelés cytostatiques, pour entraver la multiplication cellulaire, mais elle peut affecter également les cellules normales à croissance rapide, comme celles de la moelle osseuse, des cheveux, des spermatozoïdes et des ovules.

- c. Radiothérapie** : Cette méthode utilise des rayons à haute énergie pour endommager les cellules cancéreuses et réduire les tumeurs, mais elle peut également toucher les tissus sains, entraînant des effets secondaires.
- d. Thérapie ciblée** : Les thérapies ciblées, notamment le ciblage du récepteur de l'EGF avec des anticorps monoclonaux comme le cétuximab et le bevacizumab, représentent une avancée majeure dans le traitement du CCR métastatique. En bloquant les voies de signalisation du récepteur de l'EGF, ces thérapies peuvent inhiber la prolifération des cellules tumorales [34].

## **2. Thérapie ciblée « Anti-EGFR »**

### **2.1. Généralités**

Ces dernières années, les traitements du cancer ont connu une révolution thérapeutique ; de nouvelles molécules sont de plus en plus introduit dans les protocoles indiqués pour traiter les patients souffrant de cancer. Les traitements traditionnels comme la chimiothérapie, qui peuvent avoir des effets secondaires sévères, sont de moins en moins préconisés.

À leur place, émergent des approches innovantes telles que les « thérapies ciblées » ou, plus précisément, les thérapies moléculaires ciblées (TMC). Ces traitements sont mieux tolérés et ciblent de manière plus spécifique les cellules cancéreuses [35].

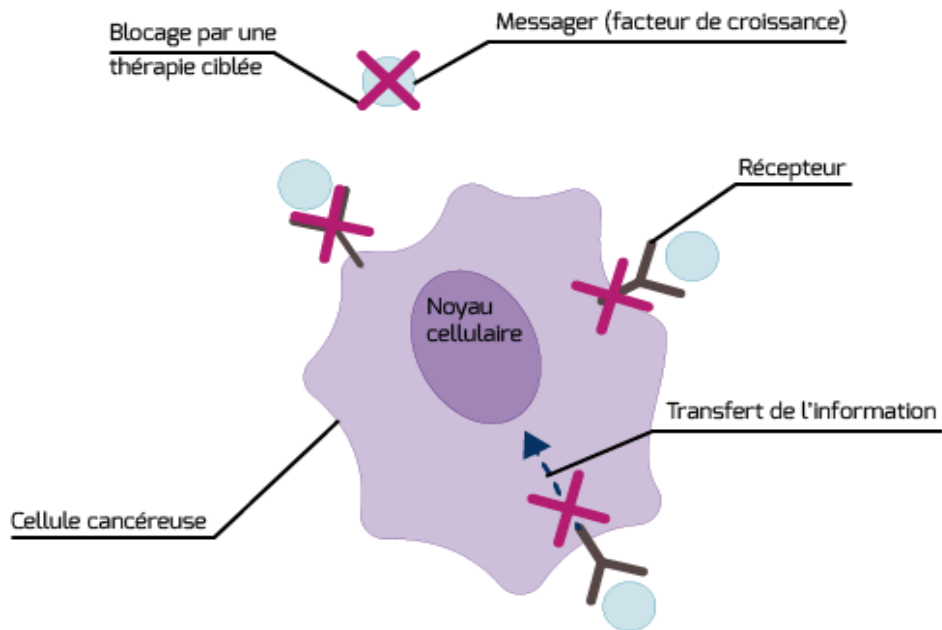
Les thérapies ciblées ont pour objectif d'entraver l'expansion ou la dissémination des tumeurs en interférant avec les anomalies moléculaires ou les processus impliqués dans la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses. Certains de ces traitements peuvent cibler spécifiquement ces anomalies, bloquant ainsi la transmission d'informations vitales au sein des cellules qui les poussent à se multiplier et à se propager de manière incontrôlée [35].

### **2.2. Les cibles moléculaires de la thérapie ciblée**

En générale, les thérapies ciblées ont la capacité d'agir à différents niveaux moléculaires au sein de la cellule (Figure 10) [35] :

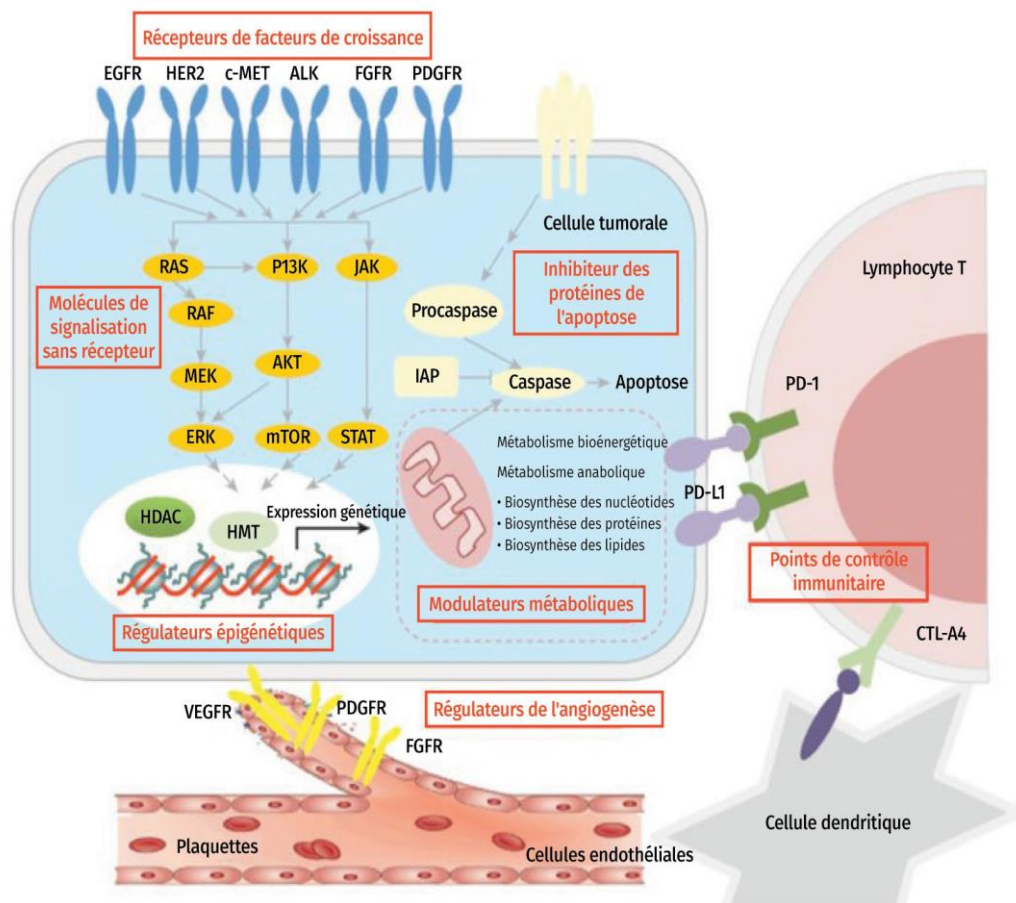
- a. Elles peuvent intervenir sur les facteurs de croissance, qui sont des éléments déclencheurs de la transmission d'informations à l'intérieur de la cellule.
- b. Elles peuvent aussi viser les récepteurs transmembranaires associés, facilitant de cette manière le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule.
- c. Enfin, elles peuvent moduler les éléments des voies de signalisation intracellulaire.





**Figure 10** : Les différents niveaux de blocage des thérapies [35].

Il existe de nombreuses cibles moléculaires pour une thérapie anti-cancéreuse. Celle qui se trouvent dans les cellules tumorales incluent les récepteurs de facteurs de croissance EGFR, HER2, c-MET, ALK, FGFR, PGFR, Les molécules de signalisation sans récepteur (RAS, RAF, MEK, ERK, PI2K, AKT, mTOR, JAK, STAT), les protéines qui inhibent l'apoptose (caspase, procaspase, IAP), les modulateurs métaboliques (métabolisme bioénergétique, métabolisme anabolique) et les régulateurs épigénétique (HDAC, HMT). Les cibles dans les lymphocytes T impliquent des points de contrôle immunitaire (PD-1, PD-L1, CTL-A4). Les vaisseaux sanguins ont come cibles les régulateurs de l'angiogenèse (FGFR, PDGF, VEGFR)[36] (Figure 11).



**Figure 11 :** Cibles visées par une thérapie ciblée contre le cancer par voie moléculaire [36]

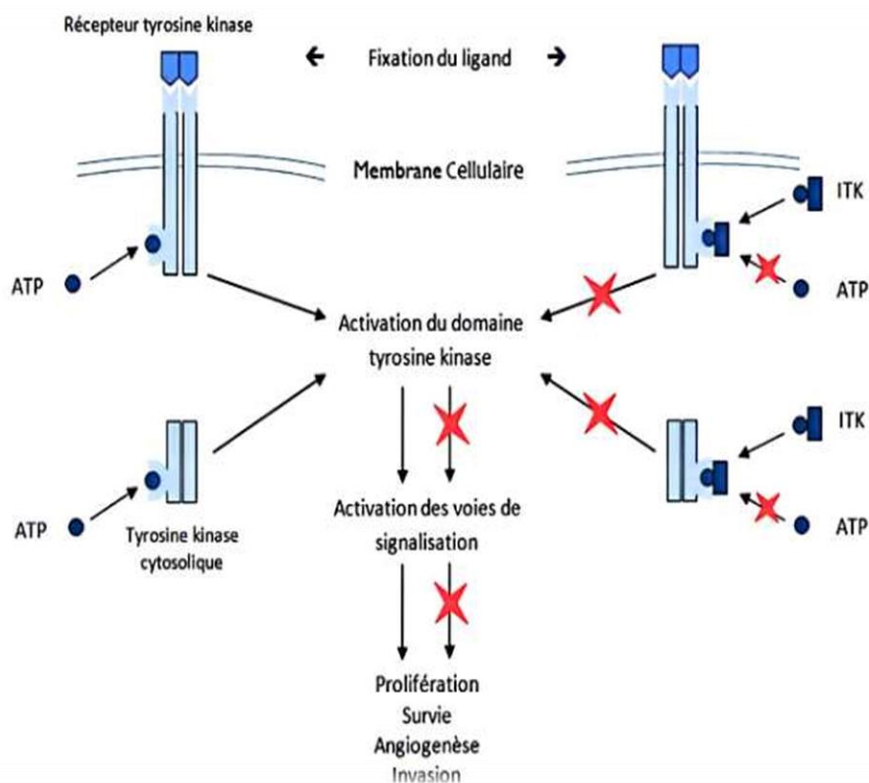
AKT-protéine kinase B, ALK- kinase du lymphome anaplasique, c-MET-facteur de transition épithélio-mésenchymateuse, CTL-A4-antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique, EGFR-récepteur du facteur de croissance épidermique, ERK-kinase régulée par un signal extracellulaire, FGFR-récepteur du facteur de Cellule dendritique croissance des fibroblastes, HDAC-histone désacétylase, HER2-récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, HMT-histone méthyltransferase, IAP-inhibiteurs d'apoptose, JAK-Janus kinase, MEK-protéine kinase activée par un mitogène, mTOR-cible de la rapamycine chez les mammifères, PD-1-protéine 1 de mort cellulaire programmée, PDGFR-récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, PD-L1-protéine ligand 1 de mort cellulaire programmée, PI3K-phosphatidylinositol 3-kinase, RAF-fibrosarcome rapidement accéléré, RAS-virus du sarcome chez le rat, STAT-transducteur de signal et activateur de la transcription, VEGFR-récepteur du facteur de croissance endotheliale vasculaire.

### 2.3. Types de thérapies ciblée

Il existe deux catégories majeures de thérapies ciblées, les petites molécules qui fonctionnent en interférant avec les cibles à l'intérieur des cellules, comme les récepteurs des tyrosines kinases ou les voies de signalisation. Et les anticorps monoclonaux qui fonctionnent en interférant avec des cibles localisées à la surface des cellules ou à l'extérieur des cellules.

### 2.3.1. Les inhibiteurs de tyrosines kinases

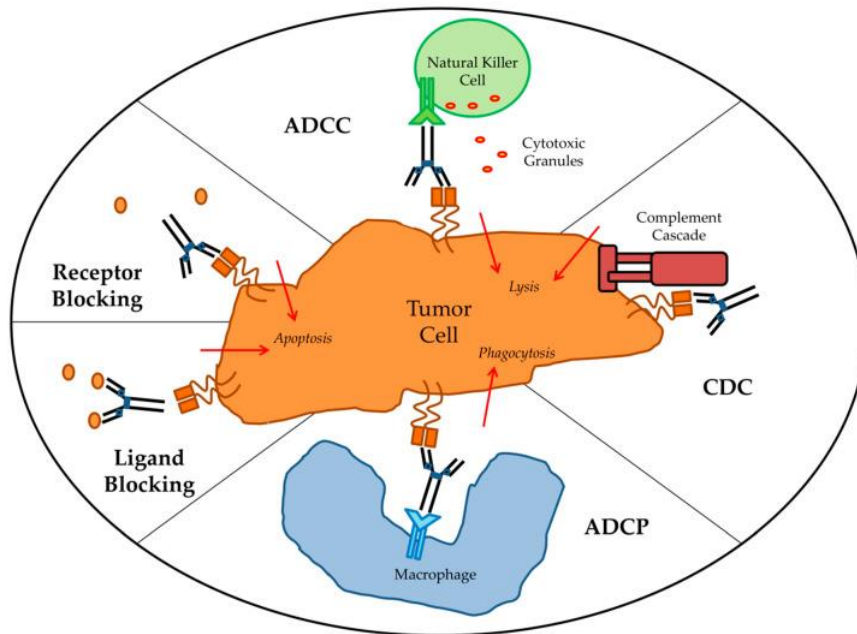
Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des molécules qui se lient de manière compétitive au site de fixation de l'ATP dans le domaine catalytique intracellulaire des tyrosine kinases. Leur petite taille et leurs propriétés amphiphiles facilitent cette interaction. La plupart de ces inhibiteurs sont administrés par voie orale et présentent un profil de toxicité très favorable. Ils peuvent être combinés avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (Figure 12) [35].



**Figure 12:** Mécanisme d'action des inhibiteurs des tyrosines kinases [35].

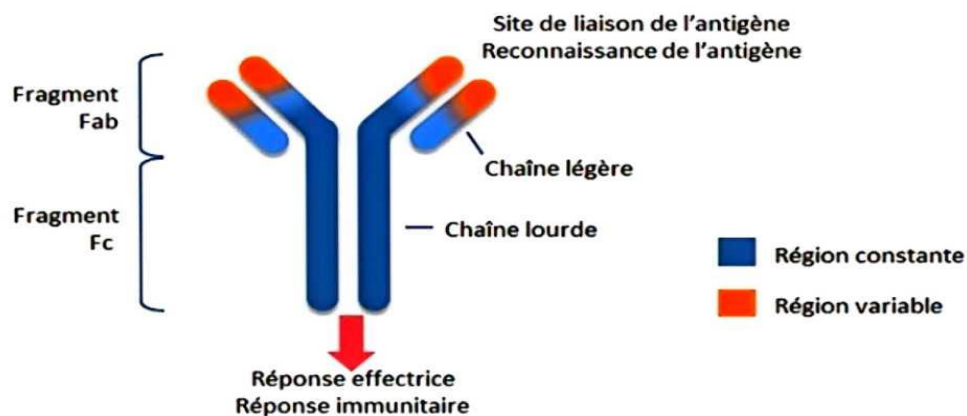
### 2.3.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des molécules de 150 kDa qui possèdent une double fonctionnalité. Ils peuvent agir soit directement par leur activité intrinsèque, soit indirectement en stimulant une réponse immunitaire de type ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) ou en déclenchant la cascade du complément. Leur fonction principale est de se lier de manière spécifique à un antigène, et ils peuvent également recruter d'autres cellules ou molécules pour éliminer le pathogène auquel ils se sont liés (Figure 13) [37].



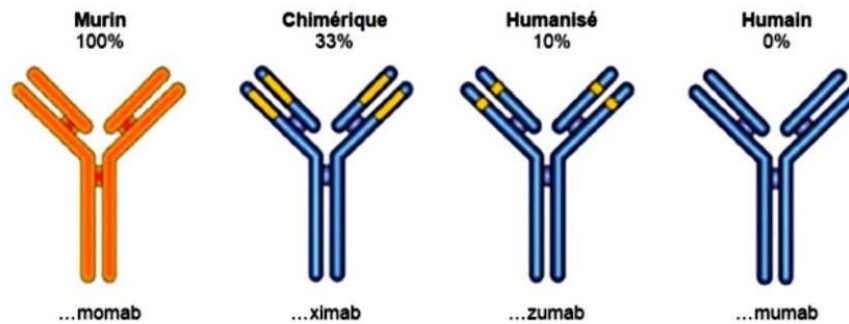
**Figure 13:** Mécanisme d'élimination de la cible par les anticorps monoclonaux [38].

Ces différentes fonctions sont assurées par les différentes parties constitutives des anticorps. Le fragment Fc (ou région constante), présent chez tous les anticorps d'un même isotype, lui confère une fonction effectrice, des propriétés biologiques et la capacité de fixer le complément. Le fragment Fab (ou région variable) (Figure 14), en revanche, contient les régions hypervariables où se situe le paratope. Le paratope est essentiel car il permet à l'anticorps de se lier spécifiquement à l'épitope de sa cible, déterminant ainsi si cette cible est perçue comme appartenant au soi ou non, constituant de ce fait le déterminant antigénique d'une molécule [38].



**Figure 14 :** Structure d'un anticorps monoclonal [35].

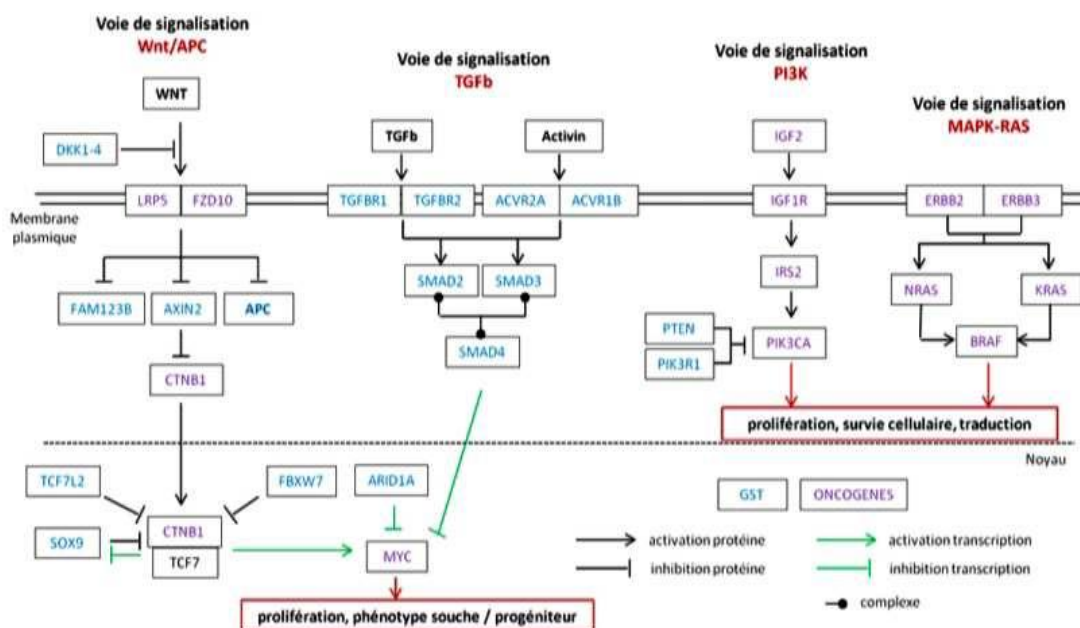
La nomenclature a évolué pour inclure les dénominations communes internationales, avec l'utilisation de suffixes spécifiques : "-momab" pour les anticorps murins, "-ximab" pour les anticorps chimériques, "-zumab" pour les anticorps humanisés, et "-mumab" pour les anticorps totalement humains (Figure 15) [35].



**Figure 15 :** Les trois générations des anticorps monoclonaux [35].

#### 2.4. Principales voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse colique

Des études récentes ont confirmé que les modifications génétiques impliquées dans le développement du cancer colorectal sont principalement associées à cinq voies de signalisation spécifiques. Malgré que les mécanismes de cancérogenèse puissent varier, ces voies de signalisation demeurent largement constantes lors de la transformation maligne du cancer colorectal [7].



**Figure 16:** Modèle des voies de signalisation impliquées dans le cancer colorectal [7].

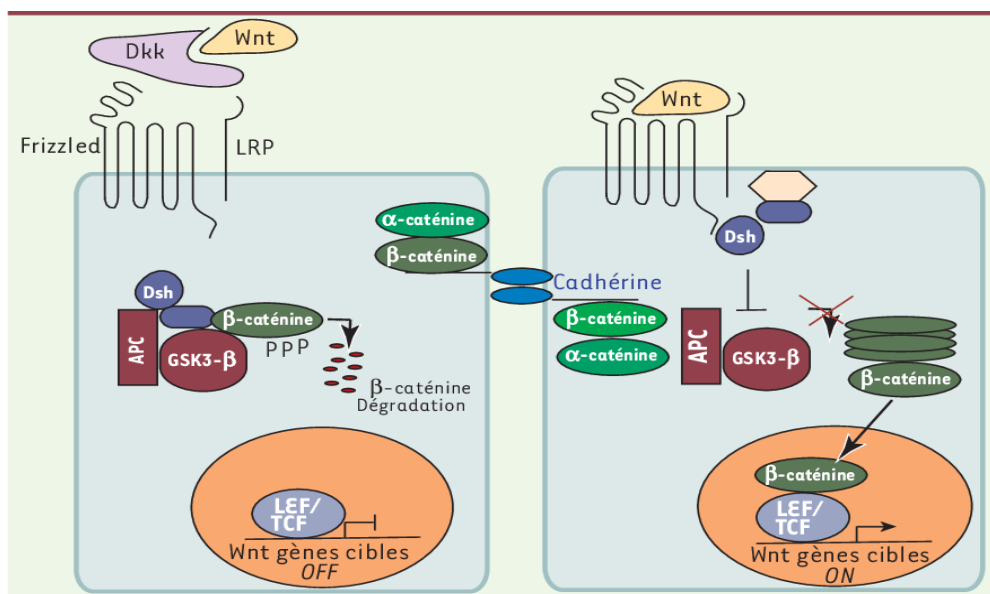
### 2.4.1. Voie Wnt/ $\beta$ caténine

La première mutation détectée dans le cancer colorectal concerne souvent le gène suppresseur de tumeur APC, qui est altéré dans plus de 90% des cas. Les mutations héréditaires de ce gène sont responsables du syndrome de polypose adénomateuse familiale (PAF). Le gène APC est localisé sur les bras longs du chromosome 5. Sa protéine agit en se liant à la  $\beta$ -caténine libre dans les cellules épithéliales du côlon, ce qui entraîne sa dégradation [7].

Après activation de la voie Wnt, la  $\beta$ -caténine échappe à la dégradation et son taux intracellulaire augmente. Cette augmentation mène à la liaison de la  $\beta$ -caténine avec des facteurs de transcription qui migrent vers le noyau, déclenchant ainsi plusieurs réponses cellulaires :

1. Une régulation insuffisante de l'E-cadhérine, ce qui perturbe l'adhésion cellulaire.
2. L'activation du proto-oncogène c-MYC.
3. La stimulation de la prolifération cellulaire.

En l'absence d'une protéine APC fonctionnelle, la voie de signalisation Wnt reste activée de manière constitutive. Cette activation peut résulter de deux altérations principales : soit une perte d'hétérozygotie du chromosome portant le gène APC (une mutation qui désactive la seconde copie du gène APC), soit, dans le cas des tumeurs avec instabilité microsatellitaire, par le biais d'une mutation stabilisatrice de la  $\beta$ -caténine (Figure 17). [7]



**Figure 17:** Modèle de la voie de signalisation Wnt dépendante de la  $\beta$ -caténine[39].

### 2.4.2. Voie de signalisation du TGFβ

La voie de signalisation du TGFβ joue un rôle essentiel dans plusieurs types de cancers humains, y compris le cancer colorectal. Cette voie est impliquée dans les cancers colorectaux par divers mécanismes (Figure 18):

- Dans 60 à 90 % des cas présentant un phénotype MSI, le TGFBR2 est inactivé.
- Des mutations germinales sur SMAD4 augmentent la prédisposition aux polyposes juvéniles. De plus, SMAD4 est inactivé dans 20 à 30 % des cas par perte d'hétérozygotie.
- Enfin, certaines variantes communes de TGFBR1 ont été identifiées comme prédisposant au cancer colorectal [27].

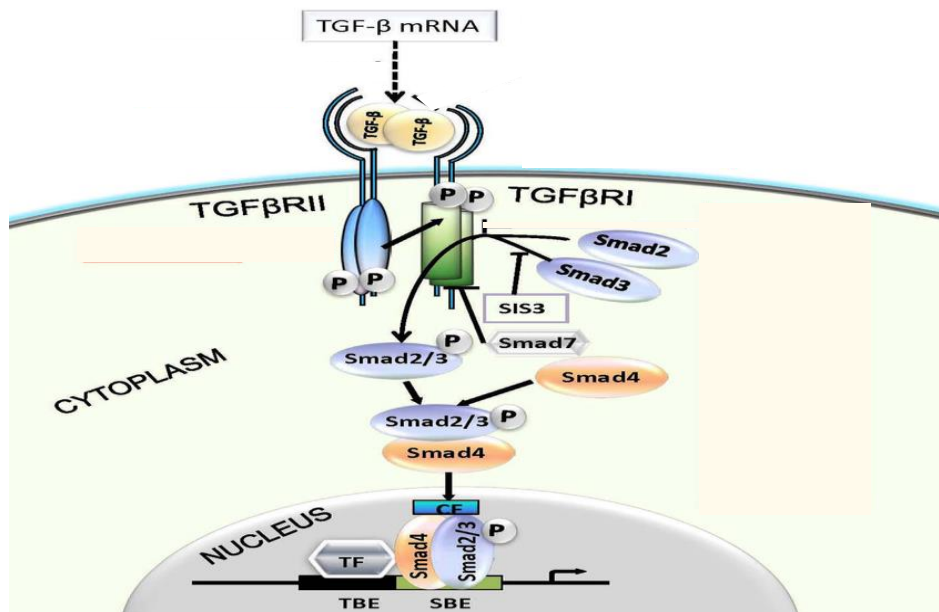
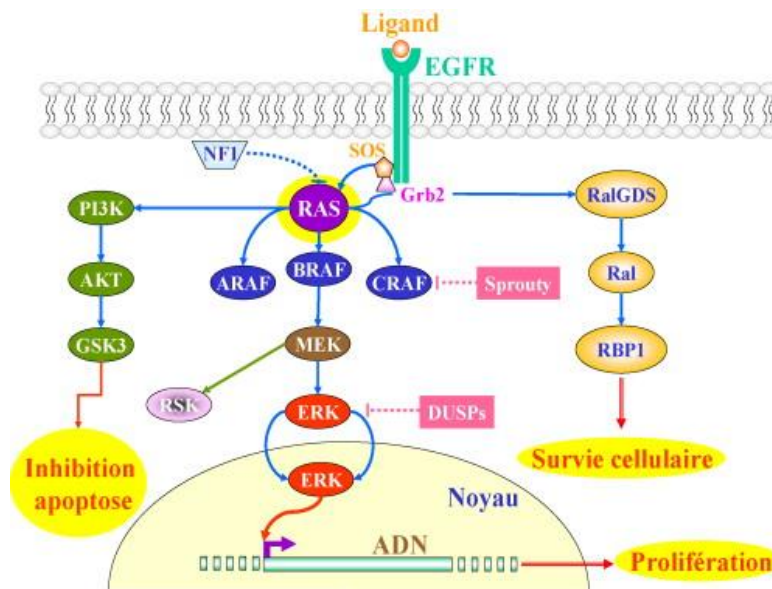


Figure 18 :Voie de signalisation TGF β [40].

### 2.4.3. Voie RAS/RAF/MAPK

La voie des RAS/RAF/MAPK joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaire dans divers types de cancers humains. Cette voie est activée par des récepteurs et entraîne une série d'activations de protéines, débutant par RAS, suivie d'une cascade de phosphorylation comprenant RAF, MEK et ERK. Une fois activé, ERK migre vers le noyau où elle influence l'expression de gènes impliqués dans la réplication et le cycle cellulaire (Figure 19). De nombreux médicaments sont développés pour bloquer différentes étapes de cette voie

et sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase III. Cette voie de signalisation est également impliquée dans la résistance aux thérapies ciblées anti-EGFR. Un exemple bien connu est la mutation de l'oncogène KRAS, fréquemment citée dans divers cancers humains, jouant un rôle prépondérant dans leur développement et leur progression [41].



**Figure 19:** Voie RAS/RAF/MAPK [42].

#### 2.4.4. La voie P53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur, il est situé sur le bras court du chromosome 17p. Il est désactivé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies sont tardives dans la séquence adénome-cancer. La protéine p53, en cas d'altération de l'ADN, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S par transcription du gène inhibiteur du cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire. Elle induit également l'apoptose par transcription du gène BAX (Bcl-2 Associated Xprotein) si les altérations sont trop importantes pour être réparées ceci conduit à l'accumulation d'altérations génétiques multiples favorisant la progression du cancer. Le gène TP53 est muté dans 50% des CCR LOH+ et le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50% des tumeurs MSI+ (Figure 20) [43].

Les variations génétiques du gène suppresseur de tumeurs P53 pourraient être utilisées comme prédicteurs de la réponse au cetuximab. Ces mutations sont parmi les plus fréquentes dans de nombreux types de cancer. Selon une étude récente, il a été constaté que la présence de mutations de P53 était fortement corrélée à des réponses plus positives au cetuximab chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique [41].



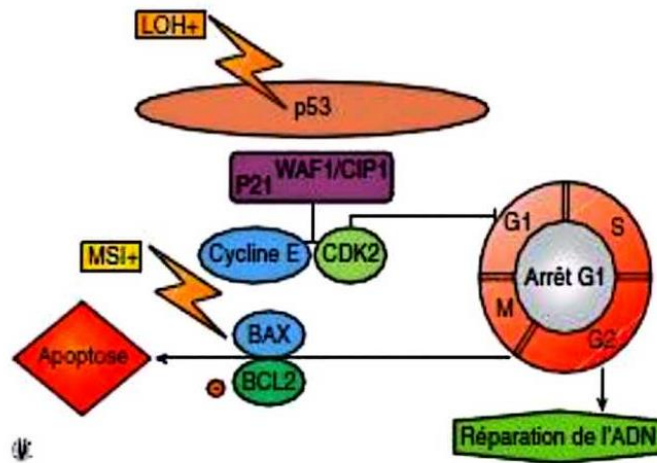


Figure 20 : La Voie de p53 [44].

#### 2.4.5. Voie PI3K/AKT/mTOR

Une voie de signalisation alternative induite par l'EGFR est la voie PI3K/Akt. Cette voie peut être activée soit par la stimulation directe du récepteur à activité tyrosine-kinase EGFR, soit par l'intermédiaire de la protéine Ras. Elle joue un rôle dans la régulation de la prolifération et de la survie des cellules, l'inhibition de l'apoptose, ainsi que dans l'angiogenèse via le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (Figure 21) [7].

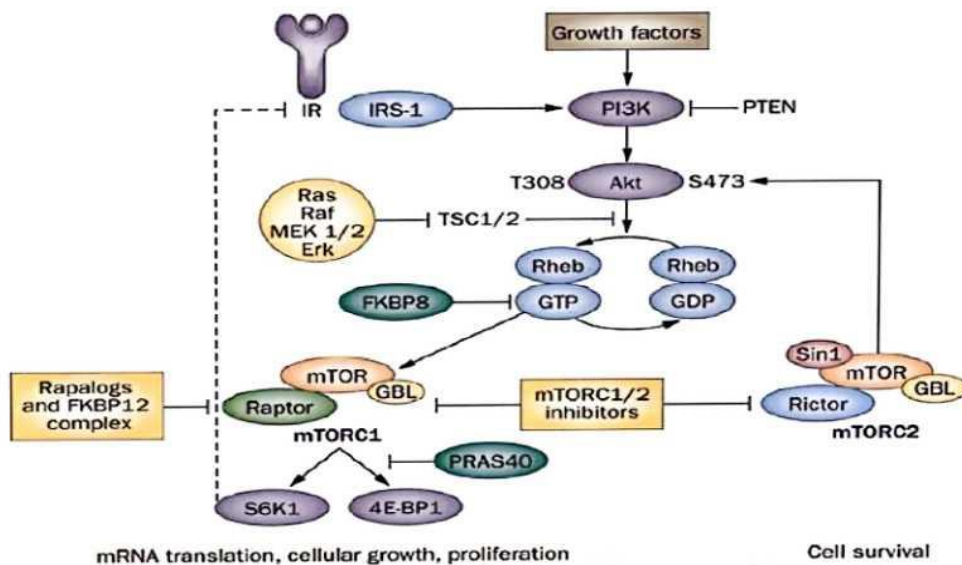
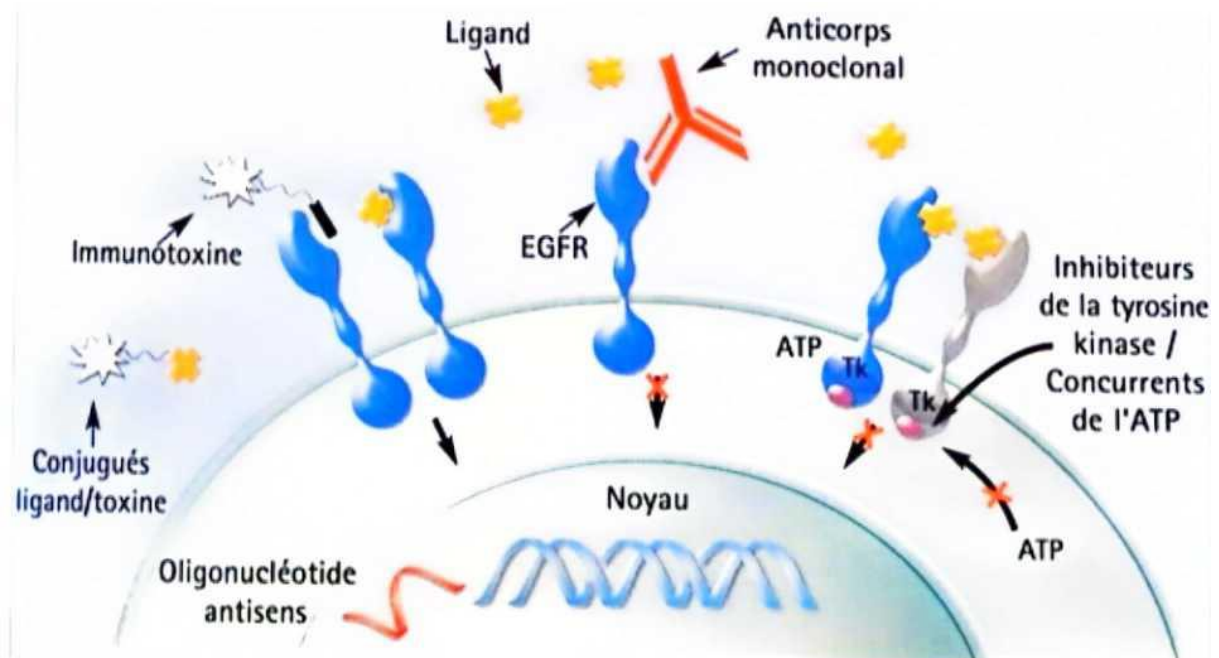


Figure 21: Voie de signalisation p13k/AKT/mTOR [7].

## 2.5. Les thérapies ciblées anti-EGFR

En raison de son rôle crucial dans la carcinogénèse de nombreux organes, et de ses effets sur la croissance cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la mobilité cellulaire, ainsi que sur l'angiogénèse, l'EGFR est considéré comme une cible thérapeutique potentielle. Ces thérapies "ciblées" ont l'avantage d'inhiber spécifiquement un récepteur particulier, évitant ainsi les effets indésirables associés aux chimiothérapies anticancéreuses actuellement utilisées qui visent à éliminer toutes les cellules en cours de multiplication (Figure 22). Cette spécificité d'action permet de combiner l'efficacité thérapeutique et la tolérance au traitement. Les traitements cytotoxiques traditionnels n'interagissant pas avec le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'EGFR, l'association de ces deux thérapies est possible et permet d'augmenter leur efficacité sans augmenter les effets secondaires [45].

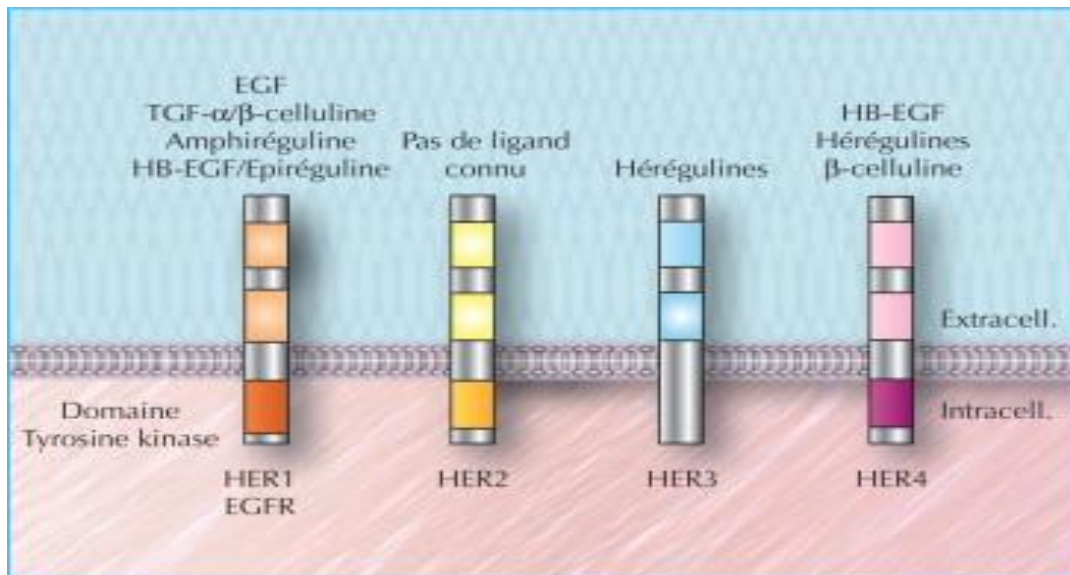


**Figure 22:** Les différentes méthodes d'inhibition de l'EGFR Cetuximab [45].

### 2.5.1. Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR)

L'EGFR, ou récepteur du facteur de croissance épidermique, est un membre essentiel de la famille des récepteurs tyrosine kinase HER. Également connu sous les noms ERBB1 ou HER1, il peut former des dimères avec d'autres molécules d'EGFR (homodimères) ou avec d'autres membres de la famille (hétérodimères), notamment HER2, HER3 ou HER4 (Figure 23).

Lorsque le ligand se lie au récepteur, cela déclenche la formation de dimères, conduisant à l'autophosphorylation des deux partenaires. Par conséquent, l'EGFR peut recruter ses cibles cellulaires. Les principales voies activées par la liaison du ligand à l'EGFR sont la voie RAS RAF-MEK-ERK (kinases régulées par des signaux extracellulaires) et la voie PI3K-AKT. Ces deux voies jouent un rôle important dans la régulation des processus cellulaires tels que la prolifération, la survie, la différenciation et l'apoptose [46].



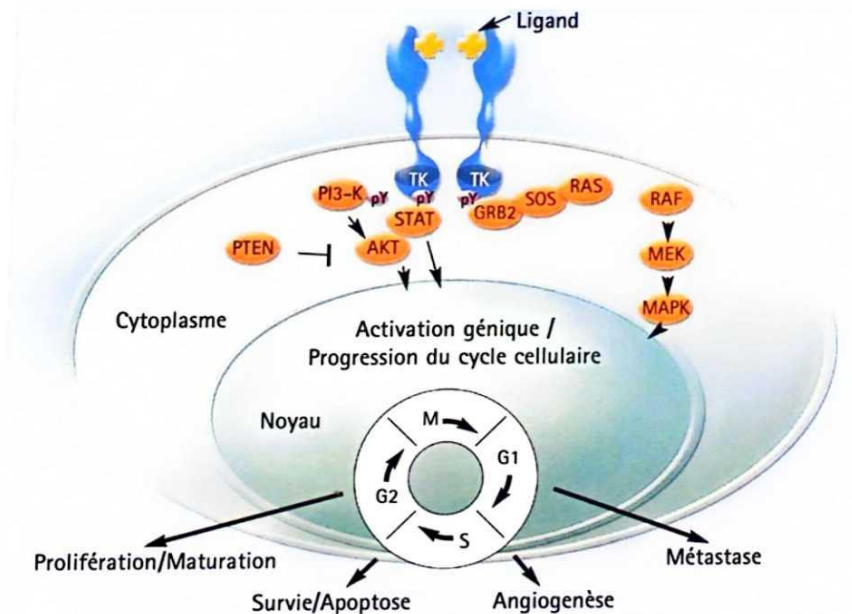
**Figure 23:** structure des quatre membres de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs ligands [43].

Les ligands se lient au domaine extracellulaire de l'EGFR, déclenchant ainsi la formation de dimères du récepteur, soit sous forme d'homodimères, soit d'hétérodimères. Cela conduit à la phosphorylation du domaine tyrosine kinase intracellulaire, déclenchant les voies de signalisation qui vont du cytoplasme au noyau. Ces voies incluent les cascades de signalisation des MAP kinases (Ras/Raf/MAPK), de la PI3-K (phosphatidylinositol-3-kinase), d'Akt (PI3-K/Akt) et de STAT-3 (Signal Transducer et Activateur de Transcription 3) (Figure 24).

L'activation de la tyrosine kinase entraîne plusieurs effets :

- Stimulation de la prolifération cellulaire avec adhésion et invasion.
- Inhibition de l'apoptose.
- Promotion de l'angiogénèse.

Une activation anormale de l'EGFR favorise donc la différenciation et la multiplication cellulaires, résiste à l'apoptose, stimule l'angiogénèse et augmente la capacité métastatique des tumeurs [45].



**Figure 24:** Dimérisation de l'EGFR, sa signalisation cellulaire et les conséquences cellulaires de son activation [45].

## 2.5.2. Les anti-EGFR

### 2.5.2.1. Le Cetuximab

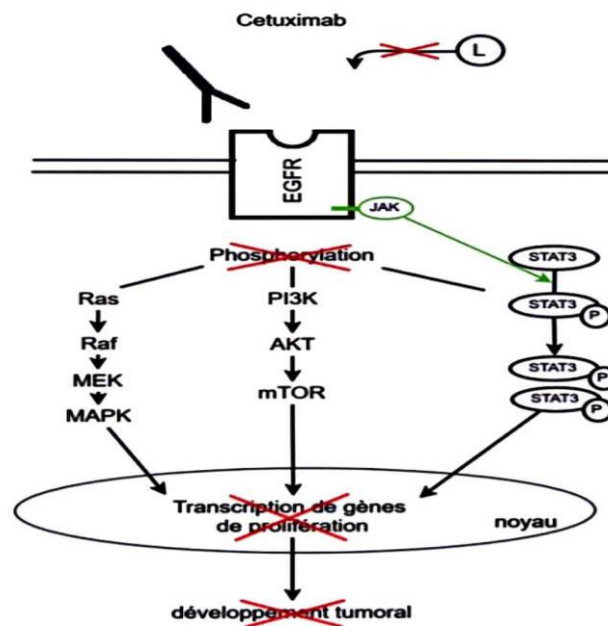
Le Cetuximab également connu sous le nom commercial ERBITUX®, est un type d'anticorps monoclonal chimérique de classe IgG1, qui cible spécifiquement le récepteur de l'EGFR. Il est utilisé comme traitement ciblé dans certains cancers.

#### a. Mécanisme d'action

Le Cetuximab se lie qu'à l'EGFR avec une forte affinité, elle est de 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands naturels, représentant un agent thérapeutique efficace.

Dans les cancers colorectaux, où l'EGFR est souvent surexprimé (60 à 80% des cas), le Cetuximab intervient de deux manières principales ; en se liant à l'EGFR, le Cetuximab bloque la signalisation cellulaire initiée par les ligands naturels, ce qui contribue à ralentir la croissance tumorale. Ou en plus de cela, le Cétuximab stimule le recrutement des cellules immunitaires effectrices. Ces cellules immunitaires vont cibler spécifiquement les cellules tumorales sur

exprimant l'EGFR, induisant ainsi une cytotoxicité grâce au mécanisme de l'ADCC[47] (Figure 25).



**Figure 25:** mécanisme d'action du Cetuximab [47].

## b. Posologie

La dose initiale recommandée est de 400 mg/m<sup>2</sup> administrée lors de la première perfusion, étalée sur deux heures, une semaine avant le début de la radiothérapie. Par la suite, en conjonction avec la radiothérapie, une dose hebdomadaire de 250 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure est administrée jusqu'à la fin du traitement par radiothérapie[48].

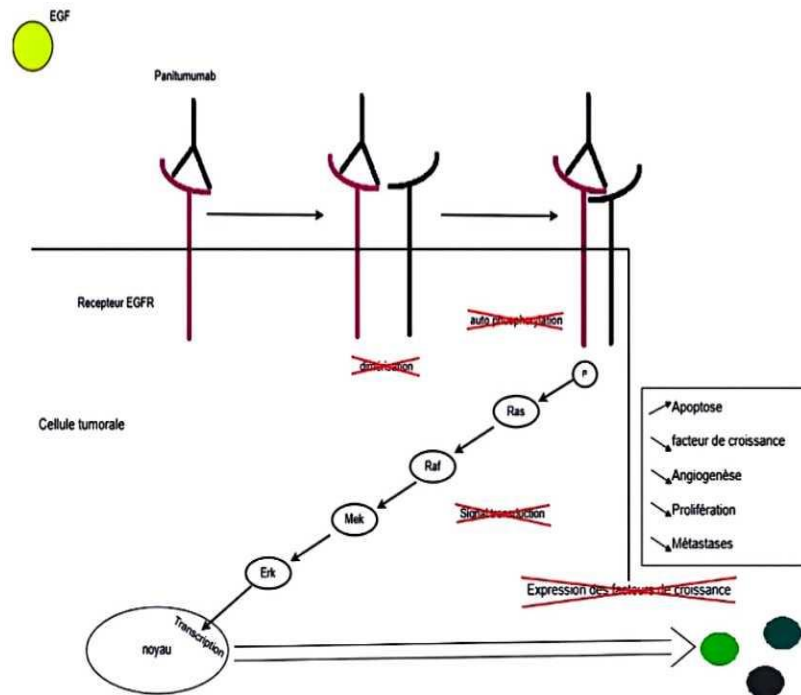
### 2.5.2.1. Panitumumab

Le Panitumumab, également connu sous le nom commercial VECTIBIX, est un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR. Il s'agit d'un anticorps entièrement humain de la classe IgG2, fabriqué à partir d'une lignée cellulaire de mammifères grâce à la technique de l'ADN recombinant [48].

#### a. Mécanisme d'action

Le panitumumab agit de manière similaire au cétuximab en se liant à l'EGFR, ce qui bloque la fixation de l'EGF et empêche l'activation des kinases associées au récepteur. Comme le cétuximab, son efficacité est restreinte par la présence de la mutation KRAS. Il est prescrit pour les cancers du côlon métastatiques qui expriment l'EGFR et présentant un gène KRAS non muté

(type sauvage), en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie de type FOLFOX en première ligne et FOLFIRI en deuxième ligne [48].



**Figure 26:** Mécanisme d'action du Panitumumab [47].

### 2.5.3. Pharmacocinétique des biothérapies ciblées

#### 2.5.3.1. L'absorption des anticorps monoclonaux

L'absorption des anticorps monoclonaux se fait exclusivement par voie injectable, car leur dégradation dans le tractus digestif rend l'administration par voie orale non envisageable. Lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire, leur biodisponibilité est réduite de plus de moitié en raison d'une dégradation protéolytique, ce qui nécessite une augmentation significative des doses pour atteindre une concentration plasmatique thérapeutique[35].

#### 2.5.3.2. Distribution

Les anticorps monoclonaux, en raison de leur grande taille, ont une diffusion tissulaire limitée, ce qui rend difficile leur pénétration dans les tumeurs solides. Leur volume de distribution se concentre principalement dans le plasma en raison de cette faible diffusion extravasculaire, ce qui constitue un défi pour l'efficacité thérapeutique. Une fois que les anticorps ont saturé les sites de fixation correspondant à la concentration minimale efficace, augmenter les doses du traitement n'apporte aucun avantage supplémentaire et expose plutôt les patients à des risques de dépression [32].

### **2.5.3.3. Clairance et élimination**

La clairance, élément crucial du métabolisme et de l'élimination, subit des modifications dans divers scénarios, particulièrement en ce qui concerne les anticorps monoclonaux. Les avancées dans les procédés de fabrication ont altéré la clairance et l'élimination des biothérapies. Les premiers anticorps produits, de type murin, en raison de leur nature étrangère, sont éliminés plus rapidement que les anticorps monoclonaux humains plus récents. Cette élimination se produit principalement par dégradation protéolytique à l'intérieur de l'organisme, un processus difficilement saturable [35].

## **3. Toxicité cutanée des anti-EGFR**

### **3.1. Généralités**

L'EGFR est présent sur la majorité des cellules normales, principalement celles provenant des tissus épithéliaux comme la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal, mais il n'est pas exprimé sur les cellules hématopoïétiques. Par conséquent, les effets toxiques les plus courants de ces agents sont généralement des éruptions cutanées et des diarrhées, ainsi que d'autres toxicités [49].

Le panitumumab et le cétuximab, deux anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR, sont recommandés pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). La majorité des patients atteints de CCRM traités par un traitement anti-EGFR développent des toxicités cutanées, notamment une éruption papulopustuleuse (la plus courante), une xérose, des fissures douloureuses sur la paume et la plante des pieds, un panaris, un prurit et une pilosité anormale. Croissance des cils ; ils sont également plus sujets aux infections cutanées.

Compte tenu de l'implication de l'EGFR dans la physiologie, le développement et le fonctionnement normaux de l'épiderme, les toxicités cutanées provoquées par le traitement anti-EGFR ne sont pas inattendues.[50].

### **3.2. Définition de toxicité cutanée**

Lors de sa découverte initiale, l'EGF a été nommée en raison de sa capacité à favoriser la croissance et la kératinisation de l'épithélium cutané. On a découvert que l'EGFR est exprimé dans diverses parties de la peau humaine, notamment dans les kératinocytes, l'épithélium des follicules pileux, les glandes sudoripares et sébacées, ainsi que dans les capillaires du derme. En conséquence, les effets toxiques les plus fréquents des agents ciblant l'EGFR sont observés

au niveau de la peau et de ses annexes, se manifestant généralement par une éruption cutanée et parfois par une toxicité au niveau des ongles. L'EGFR est présent dans les follicules pileux et les glandes sébacées, et l'inhibition de ce récepteur par des médicaments perturbe leur prolifération, entraînant une réaction immunitaire caractérisée par une inflammation cutanée, une folliculite et un rash cutané [49].

La toxicité cutanée induite par les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (iEGFR) se manifeste principalement par des lésions Papulo-pustuleuses et érythémateuses, localisées principalement sur les zones typiquement acnéiques telles que le visage, le tronc, le dos et le cuir chevelu. Bien qu'elle puisse parfois s'étendre aux membres inférieurs, supérieurs et aux fesses, les paumes des mains et la plante des pieds sont généralement épargnées. Dans la littérature scientifique, cette réaction cutanée est souvent décrite sous le terme de "rash acnéiforme", bien qu'elle diffère de l'acné commune sur le plan étiologique. Contrairement à l'acné, cette éruption ne présente généralement pas de comédons, de nodules ou de kystes, et les lésions sont considérées comme stériles. Les manifestations cutanées sont similaires chez les patients traités avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou des anticorps monoclonaux [51].

### **3.3. Physiopathologie**

À l'heure actuelle, le processus exact conduisant à ces lésions n'est pas totalement compris. Il semble être associé à la capacité du patient à provoquer une réponse inflammatoire face aux altérations cellulaires causées par les inhibiteurs des anti-EGFR. De plus, l'inhibition du récepteur semble déclencher la production d'une chimiokine qui attire les lymphocytes, entraînant ainsi une inflammation cutanée [52].

Le récepteur de l'EGFR présent dans la couche basale de l'épiderme joue un rôle essentiel dans le maintien et la santé de la peau. Lorsque cette voie de signalisation est inhibée par des inhibiteurs de l'EGFR (iEGFR), cela affecte les kératinocytes, perturbant leur croissance, leur différenciation et leur mouvement, ce qui entraîne une inflammation responsable des symptômes cutanés.

Une biopsie réalisée au huitième jour révèle une infiltration de cellules inflammatoires dans le derme et les follicules pileux, ainsi qu'une perturbation de l'alignement normal des kératinocytes de l'épiderme. Cette modification de la structure de la peau entraîne une réduction de sa fonction de barrière, augmentant ainsi les risques d'infection et de sensibilité aux rayons UV. La xérose, de son côté, est provoquée par une altération de l'adhésion cellulaire dans



l'épiderme et un dysfonctionnement des glandes sébacées, ce qui réduit la capacité de la peau à retenir l'humidité [51].

### **3.3.1. Rash**

Le rash se manifeste généralement dans les jours suivant l'initiation du traitement, atteignant une intensité maximale vers la deuxième semaine [52].

L'inhibition de l'EGFR déclenche une cascade d'événements. Les premières manifestations cliniques du rash incluent un gonflement, une rougeur et une sensation de brûlure sur le visage et le tronc. Ces symptômes découlent de l'inhibition de l'EGFR dans les kératinocytes basaux, ce qui provoque à la fois un arrêt de leur prolifération et une différenciation prématurée, ainsi qu'une inflammation due à la libération de chimiokines par les cellules épithéliales.

Cette inflammation se traduit par des rougeurs, un gonflement et des douleurs. Par la suite, la phase papulopustuleuse du rash est caractérisée par une augmentation du nombre de cellules inflammatoires et une accumulation de débris cellulaires dans les couches superficielles du derme autour des follicules pileux, accompagnée d'une vasodilatation et d'un gonflement variables. Enfin, dans la phase finale, les lésions se dessèchent et forment des croûtes[53].

### **3.3.2. XEROSE**

La xérose se manifeste par des difficultés de différenciation des kératinocytes, entraînant une diminution partielle de la synthèse des lipides et des protéines cutanées. Cela compromet la fonction de barrière de la peau, provoquant une augmentation de la perte d'eau trans-épidermique. Deux formes distinctes de xérose sont observées : une desquamation fine et diffuse, plus apparente sur le tronc et le visage, et une desquamation avec un motif réticulé et des fissures, plus marquée sur les bras et les jambes. [54].

De plus d'autres symptômes peuvent apparaître lors du traitement par les anti-EGFR, ce tableau résume les principaux altérations dermatologiques associées aux anti-EGFR (Tableau 4).

**Tableau 4** Manifestations dermatologiques induites par les anti-EGFR [55]

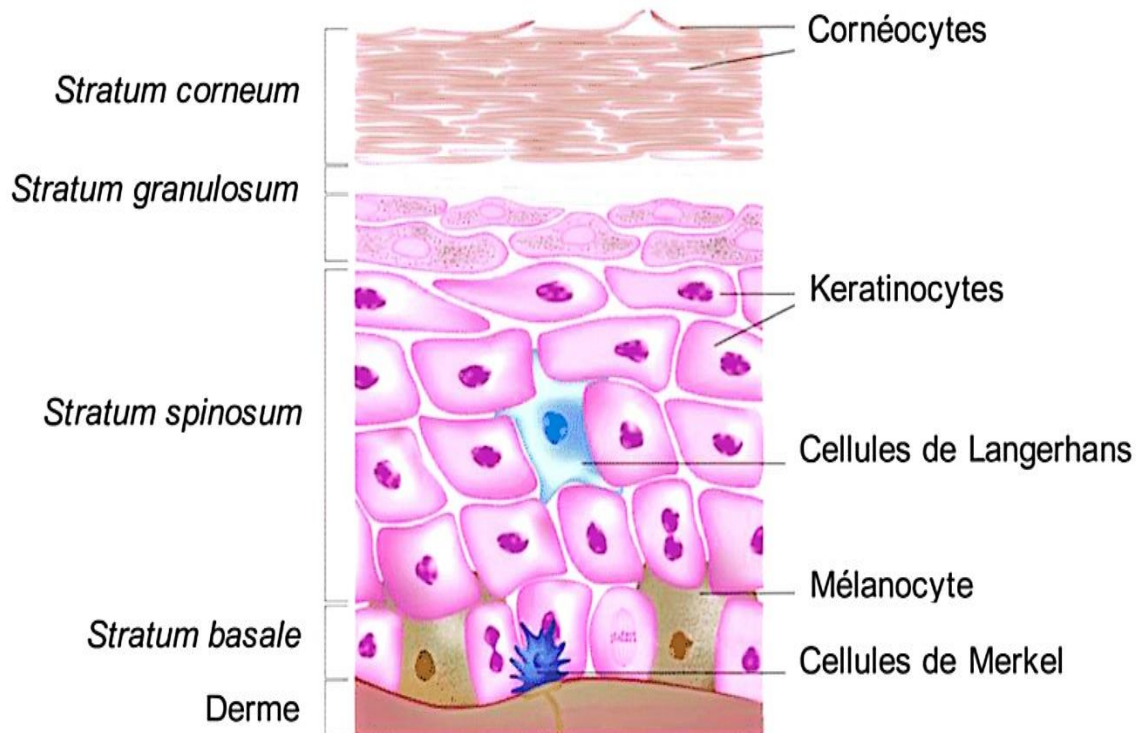
Effets indésirables	Description	Fréquence	Évolution
Rash	Papulo-pustules folliculaires et érythémateuses monomorphes	60 %-90 %	Commencement : Entre 1 et 3 semaines. Durée maximale : De 3 à 5 semaines. Résolution : Généralement dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement, bien que l'état puisse s'améliorer ou se détériorer avec le temps et même se résoudre spontanément même si le traitement est poursuivi.
Altérations unguéales	La douleur autour de l'ongle, rougeur, gonflement, fissures et la présence d'un granulome pyogène.	6 %-12 %	Début : Entre deux et quatre mois. Résolution : Il peut survenir pendant la durée du traitement et s'estomper plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci.
Anomalies aux cheveux, sourcils et cils	Perte de cheveux, boucles excessives, fragilité et affinement des cheveux, ainsi que des cils et des sourcils bouclés de façon anormale, accompagnés d'une croissance excessive des poils sur le visage.	5 %-6 %	Commencement : variable, pouvant se situer entre 7 et 10 semaines jusqu'à plusieurs mois. Achèvement : dans un délai de 4 semaines après la cessation du traitement
Xérose	Desquamation de l'épiderme	4 %-35 %	Le début survient habituellement après l'éruption cutanée.

### 3.4. Mécanisme cellulaire et moléculaire de la toxicité cutanée provoquée par les inhibiteurs de l'EGFR

La peau sert de première ligne de défense contre les agressions extérieures, y compris les agents pathogènes. Sa structure est constituée de trois couches principales, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané. Elle comprend également divers organes annexes, tels que les ongles, les glandes sébacées, les glandes sudoripares, les follicules pileux, ainsi que des éléments nerveux et des vaisseaux sanguins sous-jacents [56].

L'EGFR est largement présent dans divers types de cellules de la peau, tels que les kératinocytes, les cellules dendritiques et les cellules du tissu conjonctif, ainsi que dans les organes accessoires tels que les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les follicules

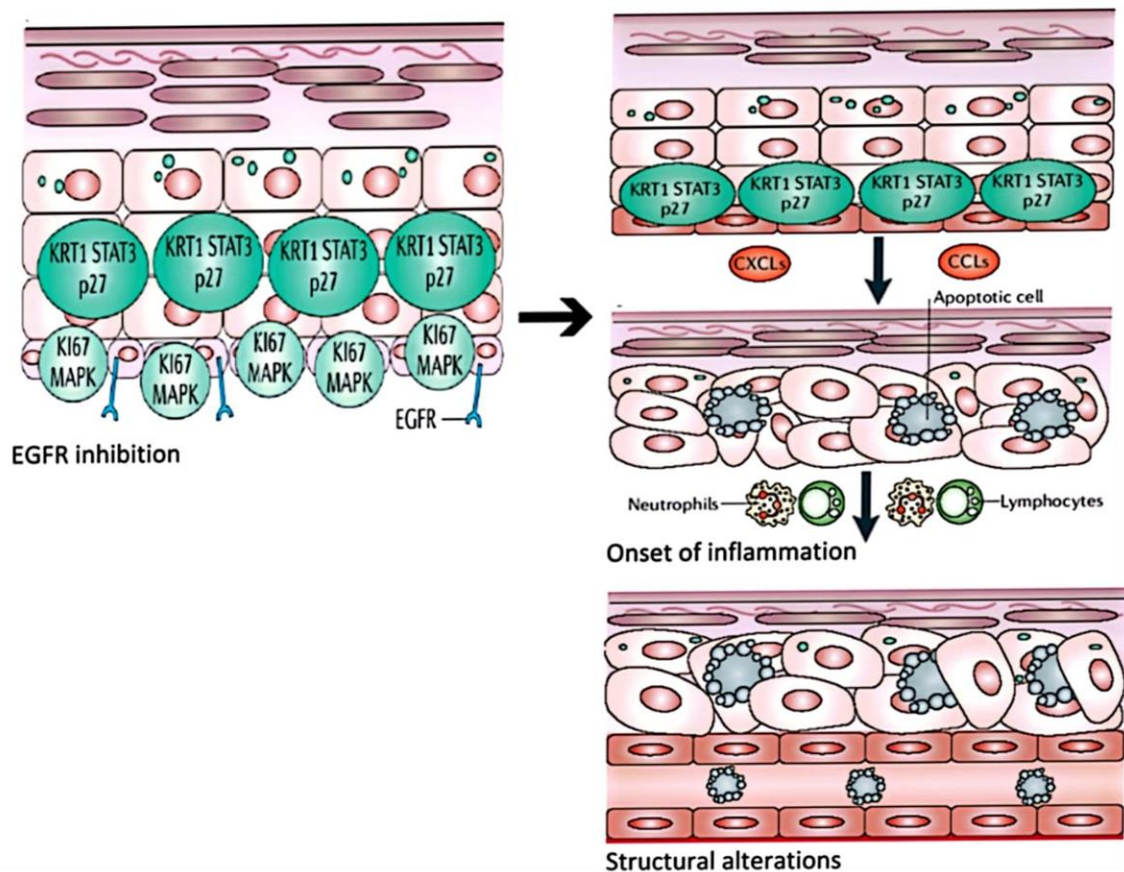
pileux. Son activité est liée à des processus clés tels que la prolifération, l'apoptose, la migration et la différenciation des cellules cutanées normales (Figure 27)[56].



**Figure 27:** Quatre population cellulaire composant l'épiderme viable [57].

Les kératinocytes, qui sont les cellules les plus abondantes dans l'épiderme, jouent un rôle crucial dans la constitution de la barrière cutanée. Ils représentent la première ligne de défense de l'organisme en identifiant les agents pathogènes grâce à des récepteurs de l'immunité innée. De plus, ils déclenchent des réponses antimicrobiennes et sécrètent divers types de cytokines, de chimiokines et de peptides antimicrobiens [58].

L'activation normale de la signalisation EGFR est bénéfique pour la cicatrisation des plaies, l'inhibition de l'inflammation et la stimulation de la constriction des capillaires. L'EGF favorise la multiplication des kératinocytes en améliorant l'expression de Ki67 et de la filaggrine via une voie de signalisation intracellulaire spécifique. De plus, l'EGFR régule la différenciation terminale des kératinocytes pour maintenir et régénérer la barrière épidermique. Les inhibiteurs de l'EGFR améliorent l'expression de Ki67, ce qui peut entraîner un arrêt de la croissance des kératinocytes et une différenciation prématurée, conduisant éventuellement à une couche cornée anormalement mince. Cela peut nuire à la fonction barrière de l'épiderme, entraînant des effets indésirables tels que la sécheresse et les éruptions cutanées (Figure 28) [56].



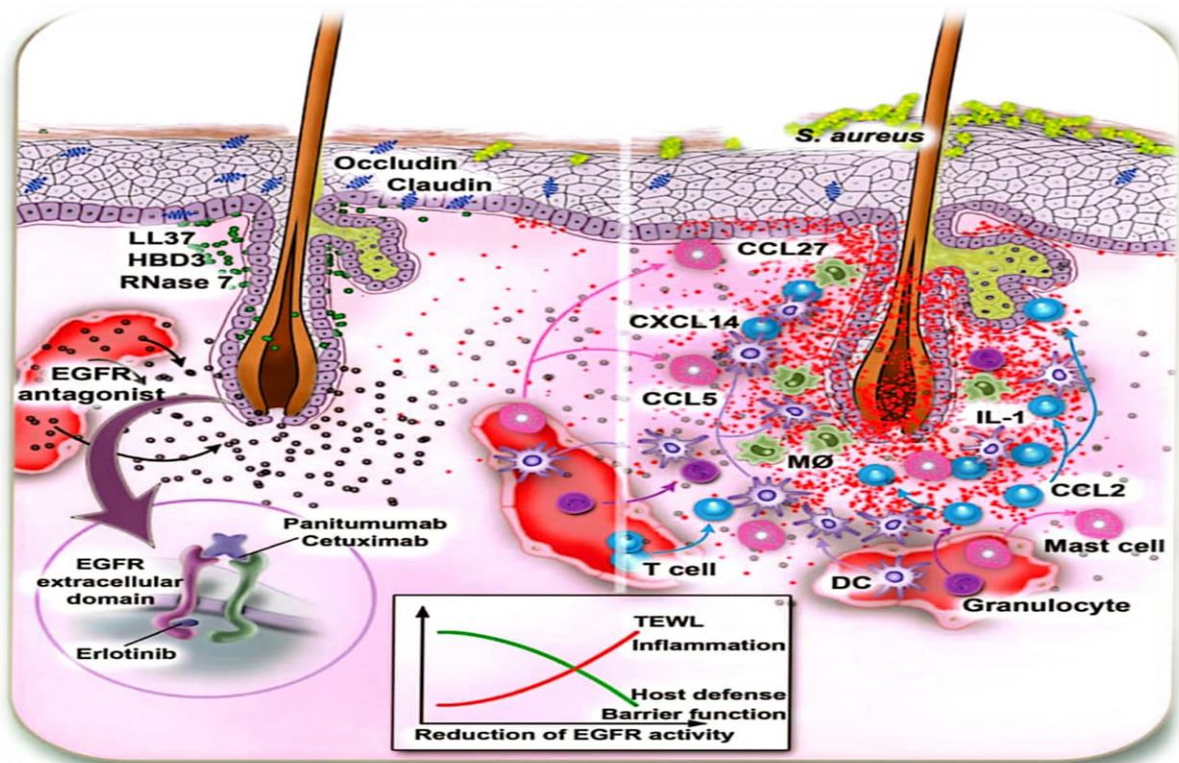
**Figure 28 :** Mécanisme de toxicité dermatologique induite par les inhibiteurs de l'EGFR [59].

Les inhibiteurs de l'EGFR ont également pour conséquence d'activer le facteur nucléaire  $\kappa$ B à la fois dans les cellules cancéreuses et les cellules normales. Cela perturbe l'équilibre immunitaire et crée un environnement inflammatoire dans le microenvironnement [56]

Les kératinocytes de l'épiderme augmentent de manière significative la production de ligands solubles des récepteurs du facteur de croissance épidermique en réponse au facteur de nécrose tumorale alpha et à l'interféron gamma. Ces cytokines stimulent également la synthèse de diverses chimiokines, telles que CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 et CXCL8/IL-8. Ces chimiokines sont ensuite responsables du recrutement de différentes populations de leucocytes [60].

La signalisation de l'EGFR régule la réponse immunitaire cutanée en influençant l'expression des gènes de la barrière cutanée, ainsi que la production de chimiokines/cytokines. En conditions in vivo, l'obstruction de la signalisation de l'EGFR par des antagonistes de l'EGFR

conduit à une diminution de l'expression des AMPs épithéliales telles que la RNase 7, la LL37 et la HBD3, ainsi que des gènes de jonction serrée tels que la claudine. Cependant, cela entraîne également une augmentation de la production de chimiokines cutanées, provoquant une inflammation cutanée et affaiblissant la défense de l'hôte [61] (Figure 29).



**Figure 29 :** Le traitement EGFRi provoque des éruptions cutanées et des complications infectieuses [61].

### 3.5. La relation entre la toxicité cutanée et l'efficacité anticancéreuse

L'EGFR joue un rôle essentiel dans le maintien du développement et des fonctions normales de la peau. La principale source de toxicité cutanée provient de l'impact ciblé des traitements anticancéreux sur l'EGFR sauvage. Il a été suggéré que la réaction de la peau pourrait servir de biomarqueur pour évaluer l'efficacité de l'EGFR [56].

Une éruption cutanée sévère, caractérisée par des papules et des pustules, ainsi que la présence de sécheresse cutanée, pourrait signaler une réponse positive au traitement anti-EGFR, comme le cétuximab ou le panitumumab [62].

### **III. Matériels et méthodes**

#### **1. Recrutement des patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective des patients atteints du Cancer colorectal ayant reçu un traitement **anti-EGFR (Cétuximab et/ou Panitumumab)**.

L'étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis Constantine (CHUC), durant une période de trois mois allant de Mars jusqu'à Mai 2024.

L'étude s'est effectuée à la base d'un questionnaire préétabli (ANNEXE I) et les dossiers des malades archivés au niveau de ce service afin de collecter les données nécessaires à cette étude.

Nous avons tenté d'explorer le profil épidémiologique, cliniques, anatomopathologique, génétique et biologique, dont l'objectif d'identifier d'éventuel facteurs liés à ce groupe de patients sélectionner dans notre étude.

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliquée afin de sélectionner les patients participant à cette étude :

##### **a. Critères d'inclusion**

- Tout patients ayant reçu un traitement anti-EGFR
- Ayant reçu au moins 6 cures de chimiothérapie.
- Ayant un statut K-ras sauvage
- Ayant une métastase

##### **b. Critères d'exclusion**

- Tout patient n'ayant pas reçu un traitement anti-EGFR
- Dossier médicale incomplet.

#### **2. Evaluation de la toxicité cutanée**

Depuis plusieurs années le traitement de chimiothérapie a été corrélé avec des effets secondaire sévère qui favorisent malheureusement l'altération de l'état générale du patient, malgré le remplacement de ces traitements par des thérapie plus spécifique afin de minimiser la sévérité de ces effets indésirable mais malheureusement ces thérapies ont montré d'autres

type de toxicité qui peuvent être corrélé ou pas à leur mécanisme d'action, afin de mieux comprendre ces mécanismes, nous nous sommes intéressés dans cette étude pour la première fois à Constantine à l'évaluation de la toxicité induite par les anti-EGFR principalement, la toxicité cutanée ainsi d'estimer le degré de sévérité de ce type de toxicité chez les patients atteints du cancer colorectal ayant reçu ce type de traitement.

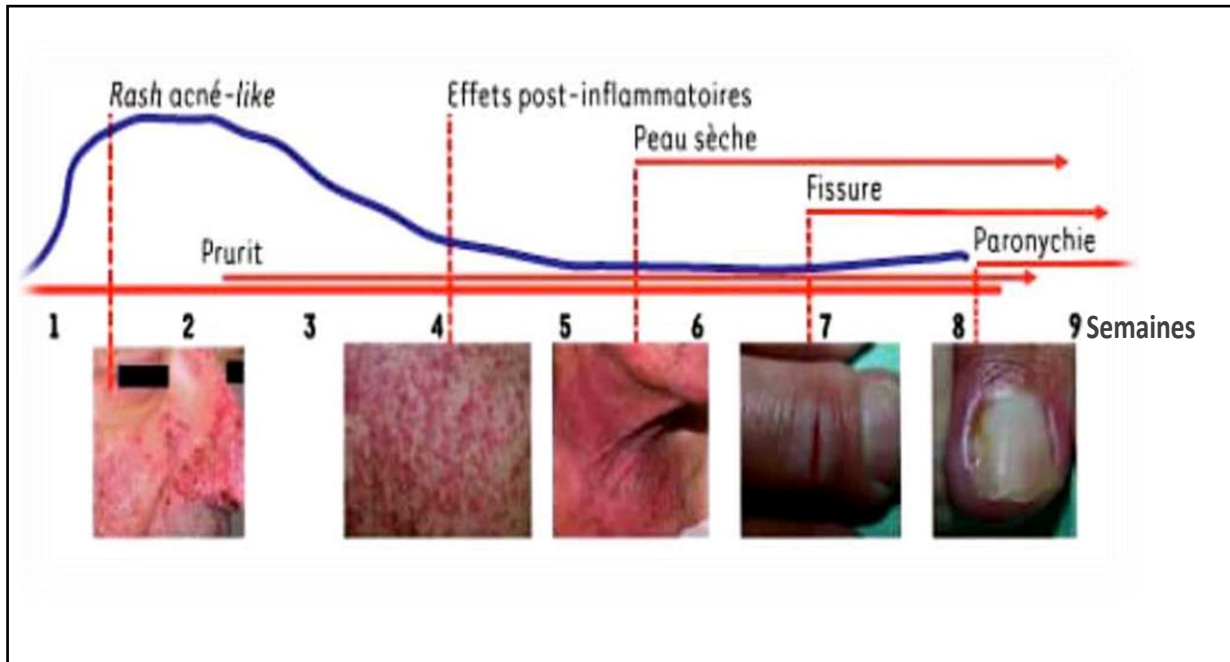
Le système d'évaluation de la sévérité des effets indésirables cutanés des anticorps monoclonaux anti-EGFR, le plus couramment utilisé est celui établi par l'institut national du Cancer Américain ; le Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE, Version 4.03. 2010) [63] (**Tableau 5**):

**Tableau 5** : Critères d'évaluation du grade de sévérité des lésions cutanée [63].

<b>Lésions cutanées ( RASH)</b>	<b>Grade1 : Léger</b>	<b>Grade2 : Modéré</b>	<b>Grade3 : Sévère</b>	<b>Grade4 : Très Sévère</b>
<b>Folliculite</b>	< 10% de la surface corporelle, +/- prurit et douleurs. Pas s'intervention recommandée poursuite des mesures prophylactiques, possibilité d'application locale d'un dermocorticoïde (classe 2) en cas de prurit ou de brûlure.	10 à 30 de la surface corporelle, +/- prurit et douleurs ; impact psychosocial et limitation des activités quotidiennes.	>30 de la surface corporelle, +/- prurit et douleurs ; limitations des activités quotidiennes ; possible surinfection locale.	Quelle que soit l'atteinte de la surface corporelle, +/- prurit et douleurs possibles, surinfection grave ; conséquences potentiellement fatales.
<b>Xérose</b>	<10% de la surface corporelle, sans érythème ni prurit associés	10 à 30% de la surface corporelle, avec un érythème ou un prurit associé ; limitation des activités instrumentales de la vie courante	> 30% de la surface corporelle et associé à un prurit ; limitation des activités essentielles de la vie courante.	<b>Crevasses</b> Fissures douloureuses de la peau se produisant sur les doigts et les orteils, principalement au sommet, au pli de l'ongle et sur l'articulation interphalangienne.
<b>Paronychie</b>	Œdème ou érythème du lit de l'ongle ; rupture de la cuticule.	Œdème ou érythème douloureux du lit de l'ongle, associé à un décollement et un dédoublement des ongles ; impact sur les activités quotidiennes.	Impact sur les actes courants de la vie.	/

La présence des lésions cutanée dans son ensemble ont été noté comme rash cutanée ; incluant des aspects différents dont les folliculites, xérose, crevasses, paronychie, hypertrichose, alopecie (ANNEXE III).

Les grades ont été établie par un clinicien spécialiste (oncologue) suite à une observation clinique (**Figure 30**).



**Figure 30** : Effets indésirables cutanée induits par les anti-EGFR en fonction du délai d'apparition [64].

### 3. Etude statistique

Les fréquences ont été exprimée par pourcentage, la comparaison entre les groupes a été effectuée par le Test T student pour variable indépendant en utilisant le spss v23, les résultats sont exprimés par IC95, et p-value <0.05.



## IV. Résultats et discussion

### 1. Etude de l'aspect épidémiologique, clinique et anatomopathologique de la population d'étude.

#### 1.1. Caractéristiques et profils épidémiologiques des patients

Il a été enregistré environ 322 nouveaux cas du cancer colorectal durant la période de 2021 jusqu'au 2023 au niveau du service d'oncologie médicale du CHU Ben Badis Constantine (Tableau 6). En suivant les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués de notre étude uniquement 36 patients ont répondu à nos critères, tous les patients retenus ont été avec un stade avancé (IV) de la maladie, avec une métastase à distance confirmée, manifestant ainsi un statut K-ras sauvage.

**Tableau 6 :** Incidence du cancer colorectal entre 2021-2023 en fonction de la présence de métastase et le statut K-ras.

Cancer colorectal	Nouveaux Cas	Non Métastatique	Métastatique	K-ras Sauvage	K-ras Muté
Année 2021	97 patients	60 patients	37 patients	18 patients	19 patients
Année 2022	103 patients	52 patients	51 patients	21 patients	30 patients
Année 2023	132 patients	82 patients	50 patients	22 patients	28 patients
Total	332 patients	194 patients	138 patients	61 patients	77 patients

On remarque que le groupe d'étude est majoritairement marié et de l'est algérien (Figure 31 D, E), tandis que 13 sujets sont du sexe féminin soit 36,1 % et 23 sujets sont du sexe masculin avec un pourcentage de 63,9% (Figure 31 A). On observe une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,77 (Sexe ratio= nombre d'Homme / nombre de femme = 23/13 = 1,77).

Ces chiffres sont confirmés dans la littérature par de nombreuses études montrant que cette pathologie est liée au sexe masculin. Citant Celle du Meddah, et al. ou des résultats similaires ont été observés dans la région ouest de l'Algérie sur une période de 6 ans allant de 2000 à 2006, concernant une population de 501 patients atteints de CCR., selon laquelle, une prédominance masculine a été constatée, soit 54% chez les hommes contre 46% chez les femmes avec un sexe ratio de 1,2 [65].

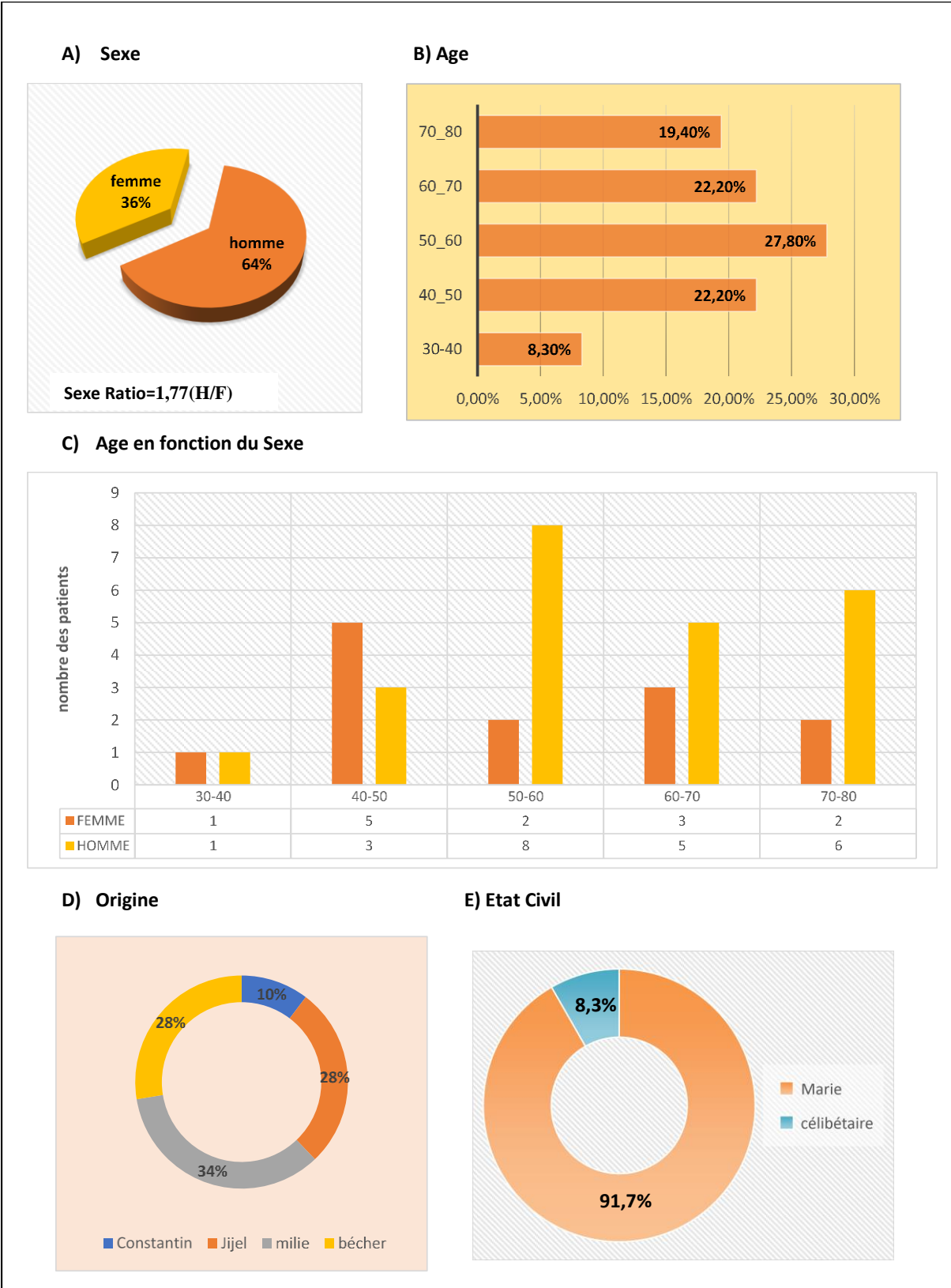
Aussi, Les données du Royaume-Uni confirment que des études antérieures sur le cancer du côlon ont révélé que l'incidence globale est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cette vulnérabilité accrue des hommes au développement du cancer colorectal peut être attribuée à divers facteurs biologiques et comportementaux liés au genre. En effet, les hommes sont plus disposés à adopter un régime alimentaire riche en viande rouge et transformée, à consommer de l'alcool en plus grande quantité, et à fumer davantage. De plus, ils ont une plus grande disposition à accumuler de la graisse viscérale, ce qui est associé à un risque accru du CCR [66].

Dans cette étude, le plus jeune patient avait 36 ans et la plus âgée avait 79 ans, toutes les tranches d'âges étudiées sont touchées par le cancer colorectal avec un moyenne d'âge de 58.77 ans  $\approx$  **59 ans**. Ce résultat est similaire au résultat obtenu par **Abbes, et al.** en 2018 ou le pic de fréquence moyenne des âges des CCR pour les deux sexes combinés est de 56,20 ans [67].

On constate d'après les résultats de la Figure 31B que le pourcentage le plus élevé a été observé pour la tranche d'âge (de 50 à 60 ans) représentant 27.8% des membres de l'échantillon suivi par un pourcentage de 22.2% pour les deux groupes (de 40 à 50 ans) et (de 60 à 70 ans), tandis que la catégorie (de 70 à 80 ans) représentait 19.4% des patients, et alors que la tranche d'âge la plus jeune (de 30 à 40 ans) était la moins touchée avec un pourcentage soit de 8.3%.

Ces résultats suggèrent que l'âge est un facteur crucial pour l'apparition du CCR vue la présence de la majorité des patients entre la fourche d'âge de 50 à 70 ans. Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les jeunes patients possèdent une meilleure réponse immunitaire antitumorale lui protégeant ainsi contre le développement de plusieurs cancers [68].

De plus, une étude antérieure a rapporté que le risque de cancer colorectal (CCR) augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, avec une légère prédominance chez les hommes. le taux d'incidence sont faibles et similaires entre les deux sexes au début, mais augmentent avec l'âge, de manière plus rapide chez les hommes que chez les femmes [69].



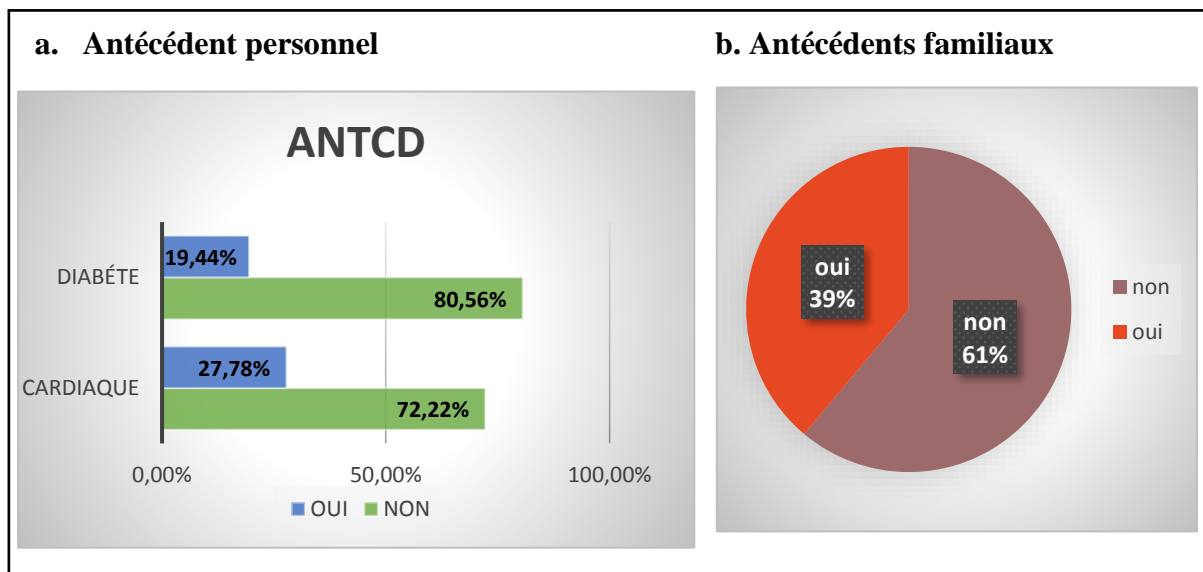
**Figure 31 :** Répartition des patients selon les facteurs épidémiologiques (n= 36).

## 1.2. Historique du patient

Les patients sélectionnés dans notre étude ont présenté un pourcentage très faible des maladies chroniques comme le diabète et les maladies cardiaques (Figure 32A). Cependant, une observation surprenante a été révélée pour les antécédents familiaux du CCR où un pourcentage de 38,9% des patients ont manifesté la présence d'au moins un parent ayant développé un CCR (Figure 32B). En générale, le taux de présence des antécédents familiaux pour le CCR se situe entre 5 à 10% des cas [70].

Il est connu que les antécédents familiaux du CCR augmentent le risque de développer cette maladie, et ce risque varie en fonction du nombre de parents affectés, de leur âge au moment du diagnostic, et de leur degré de parenté. Ainsi, le risque est multiplié par 2 à 3 si l'un des parents est atteint, par 4 si deux parents au premier degré sont concernés ou si le cancer a été diagnostiqué avant l'âge de 45 ans [69].

On peut conclure que les patients ayant un CCR métastatique, présentant une K-ras sauvage candidat d'un traitement anti-EGFR, présente une éventuelle association avec la prédisposition génétique.

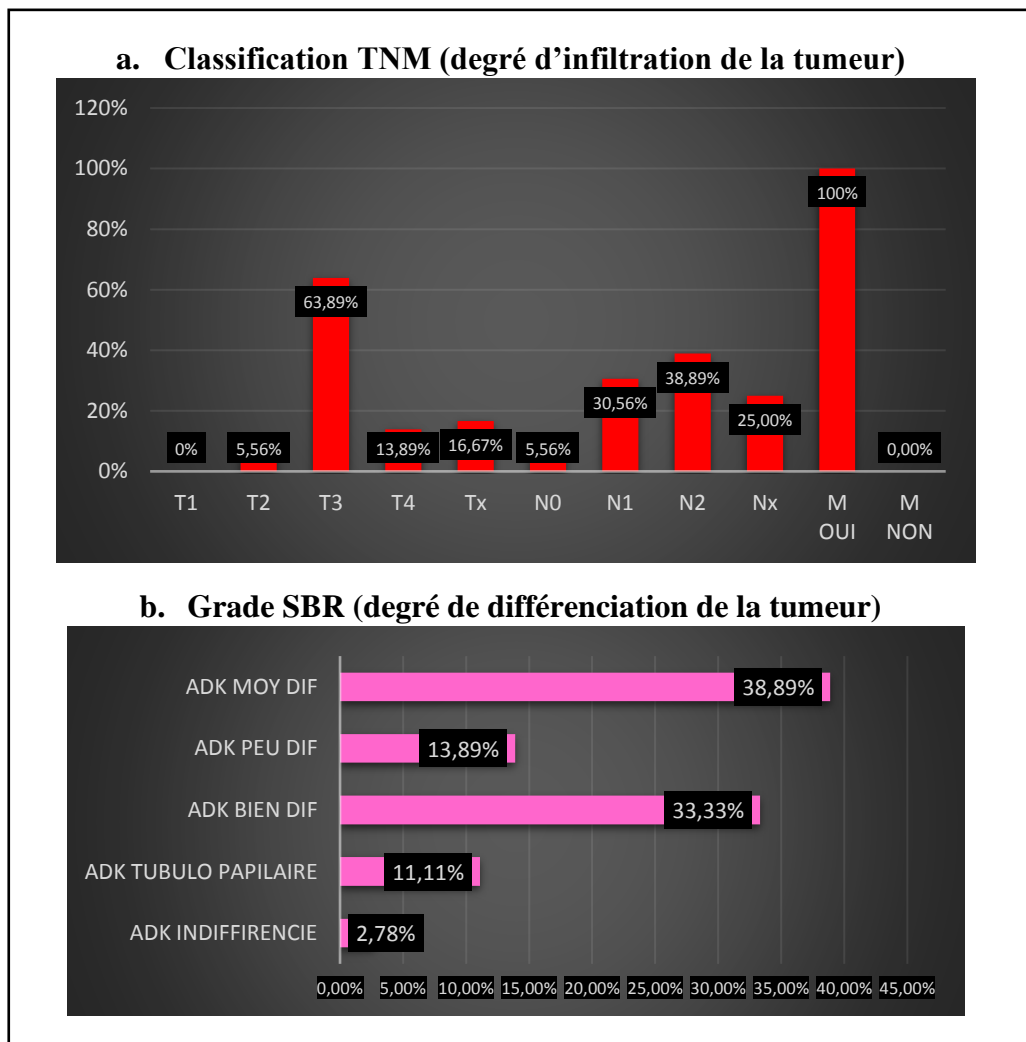


**Figure 32 :** Répartition des patients selon les antécédents personnel et familiaux (n= 36).

### 1.3. Facteurs clinico-anatomopathologique et histopronostique

Les tumeurs sont caractérisées par leur localisation et le stade de progression, la classification TNM permet d'identifier le degré d'infiltration de la tumeur. La totalité des patients présentaient un adénocarcinome dont ; l'adénocarcinome moyennement différencié a été retrouvé dans 39% des cas, suivi par l'adénocarcinome bien différencié dans 33% des cas, tandis que l'adénocarcinome peu différencié est retrouvé dans 14% des patients (Figure 33a).

D'après l'histogramme, on remarque que le T3 N2 M1 était la classe la plus retrouvée dans notre groupe d'étude, on constate que la majorité des patients présentent des tumeurs très infiltrantes, classés T3 et T4 avec un pourcentage soit de %. Il paraît que les anti-EGFR sont des thérapies associées aux stades tardifs du CCR. Cette observation est corrélée par la présence de métastase dans 100% de la population d'étude (Figure 33b).



**Figure 33 :** Répartition des patients selon le degré d'infiltration de la tumeur (a) et différenciation (b) (n= 36).

On remarque que la localisation majoritaire pour les métastases dans le groupe CCR ayant reçu un traitement anti-EGFR est répartis entre le foie et les poumons (Tableau 7).

**Tableau 7** Répartition des patients selon le type de Métastase.

<b>Type de Métastase</b>		
	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Péritonéal</b>	<b>5</b>	<b>13.8%</b>
<b>Poumon</b>	<b>7</b>	<b>19.4%</b>
<b>Péritonéal /foie</b>	<b>4</b>	<b>11.1%</b>
<b>Foie/surrénale</b>	<b>2</b>	<b>5.6%</b>
<b>Poumon/parois Abdominale</b>	<b>1</b>	<b>2.7%</b>
<b>Foie/ parois Abdominale</b>	<b>1</b>	<b>2.7%</b>
<b>Péritonéal/ovaire</b>	<b>1</b>	<b>2.7%</b>
<b>Foie/Poumon</b>	<b>5</b>	<b>13.8%</b>
<b>Foie</b>	<b>10</b>	<b>27.8%</b>
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>

## **2. Etude des Effets indésirables induit par les anti-EGFR**

Ces dernières années, les inhibiteurs de l'Epidermal Growth factor Receptor (EGFR) ont acquis une place importante dans l'arsenal thérapeutique des cancers avancés du côlon et du rectum. Parmi ces molécules, on distingue les anticorps monoclonaux anti-EGFR notamment le cétuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®).

Dans la présente étude nous avons tenté d'évaluer les différents types de toxicité qui peuvent être provoquée par les traitements anti-cancéreux en générale. Ainsi que la recherche des mutations des gènes KRAS, NRAS, BRAF est demandée obligatoirement dans les CCRs métastatique avant l'indication des anti-EGFR en raison de leurs mécanismes d'action qui peuvent interférer avec le mode d'action des anti-EGFR entraînant leur inefficacité [71].

De plus, la population d'étude est caractérisée par un KRAS sauvage chez la totalité. Dont 1/15 ont présenté une mutation dans NRAS et 6/14 ont présenté une mutation au niveau du gène BRAF, la présence de ces mutations nécessite une indication supplémentaire des inhibiteurs de tyrosine kinase (Tableau 8).

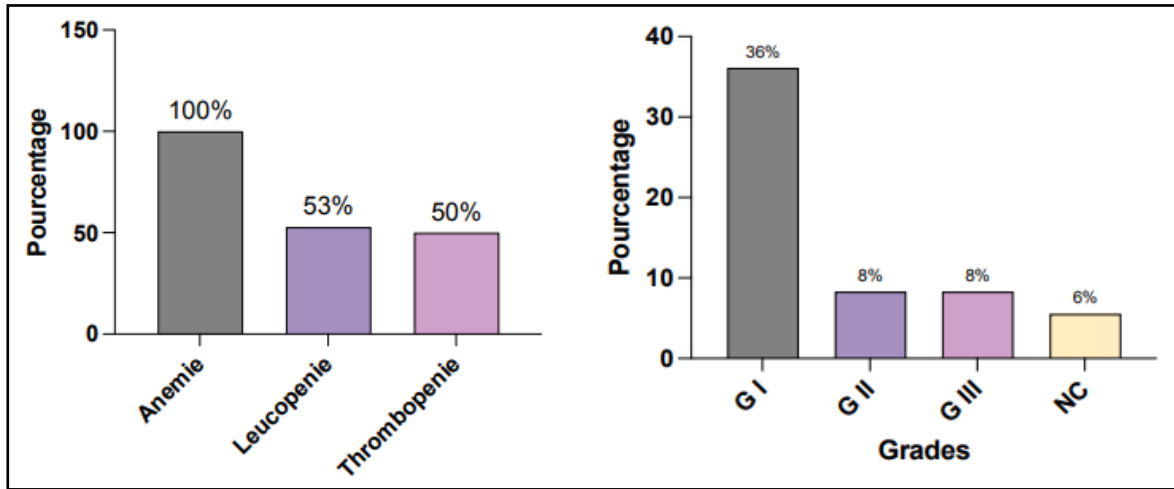
Tous les patients ont reçu une chimiothérapie concomitante avec les anti-EGFR, dont 30,50% des patients ont reçu le protocole FOLFIRI (Lecovorine, 5-fluorouracil, irinotécan), et

69,44% FOLFOX (Lecovorine, 5-fluorouracil, oxaliplatine). De plus, 44,4% ont reçu un traitement par le cetuximab et 55,6% le panitumimab (Tableau 8).

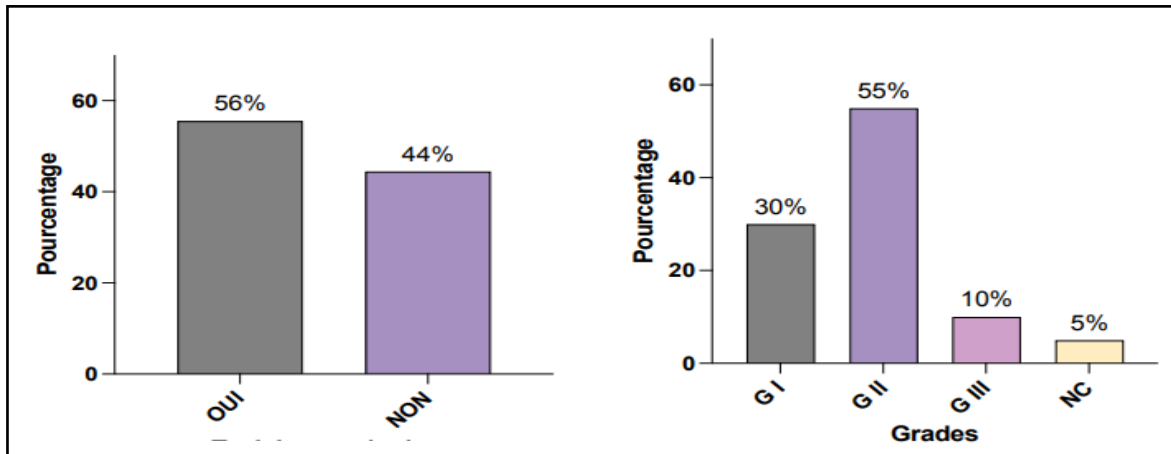
**Tableau 8** : Profile de prise en charge thérapeutique et suivi des patients (n= 36).

Profile des patients	Nombre de patients (%)
<b>Bilan clinique</b>	
Echographie abdomino-pelvienne	28(77,8%)
Clonoscopie	30(83,3%)
TDM	36(100%)
IRM	15(41,7%)
<b>Statut Moléculaire</b>	
K-RAS (sauvage/muté)	(36/0)
N-RAS (sauvage/muté)	(14/1)
BRAF (sauvage/muté)	(8/6)
<b>Traitement</b>	
Chirurgie	26(72,2%)
Chimiothérapie	36(100%)
<b>Protocole de chimiothérapie</b>	
FOLFOX	25(69,44%)
FOLFIRI	11(30,50%)
<b>Thérapie ciblée (anti-EGFR)</b>	
Cetuximab	16(44,4%)
Panitumimab	20 (55,6%)

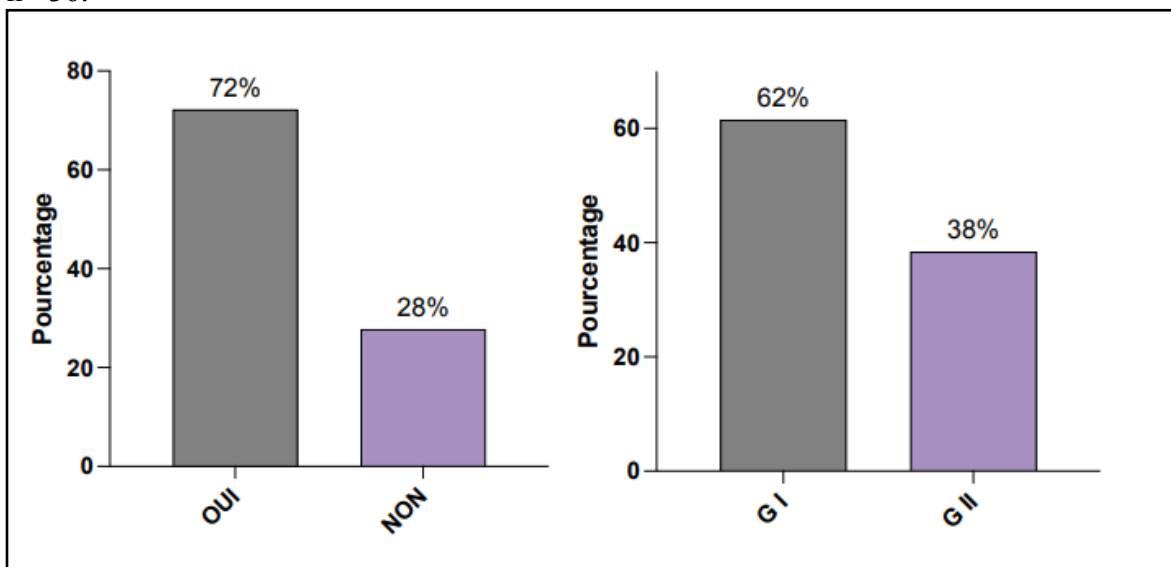
La totalité des patients atteint d'un CCR métastatique ayant reçu un traitement anti-EGFR ont manifesté une toxicité hématologique dont 100% ont présenté une anémie corrélée avec environ 50% de cas présentant et/ou leucopénie et thrombopénie (Figure 34). Cependant, on a remarqué 56% de la population d'étude a présenté une toxicité neurologique (Figure 35) et 72% une toxicité digestive (Figure 36). Alors que la toxicité rénale manifesté par une insuffisance rénale a été observé dans 14% des cas (Figure 37). La plupart de ces toxicités étaient de grade I et II montrant une toxicité légère à modéré. Aucune donnée dans la littérature a montré que ces types de toxicité sont liés au traitement anti-EGFR. Mais elle peut être corrélée à l'utilisation des médicaments de chimiothérapie telque l'oxaliplatine et 5-FU au cours de ce traitement [72-74] . Aussi, aucune association de ces toxicités observée n'a été rapporté avec le sexe l'âge et les antécédents familiaux p-value >0.05 (ANNEXE II).



**Figure 34 :** répartition des patients selon les symptômes (a) et le degré de sévérité (b) de la toxicité hématologique n= 36.

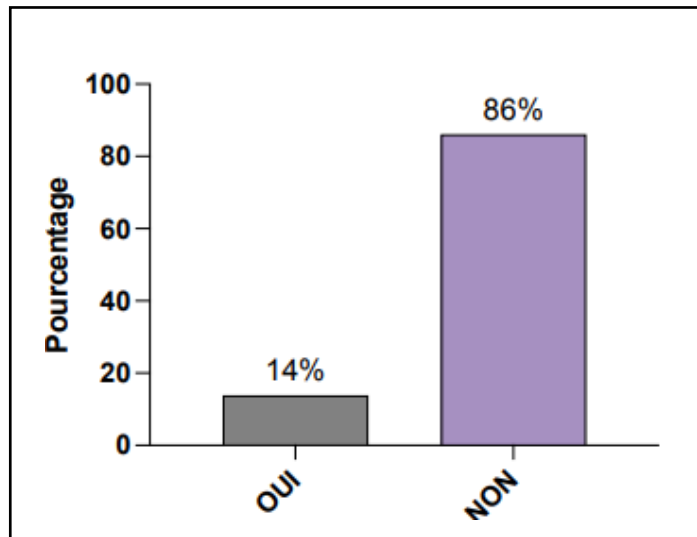


**Figure 35 :** répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité neurologique n= 36.

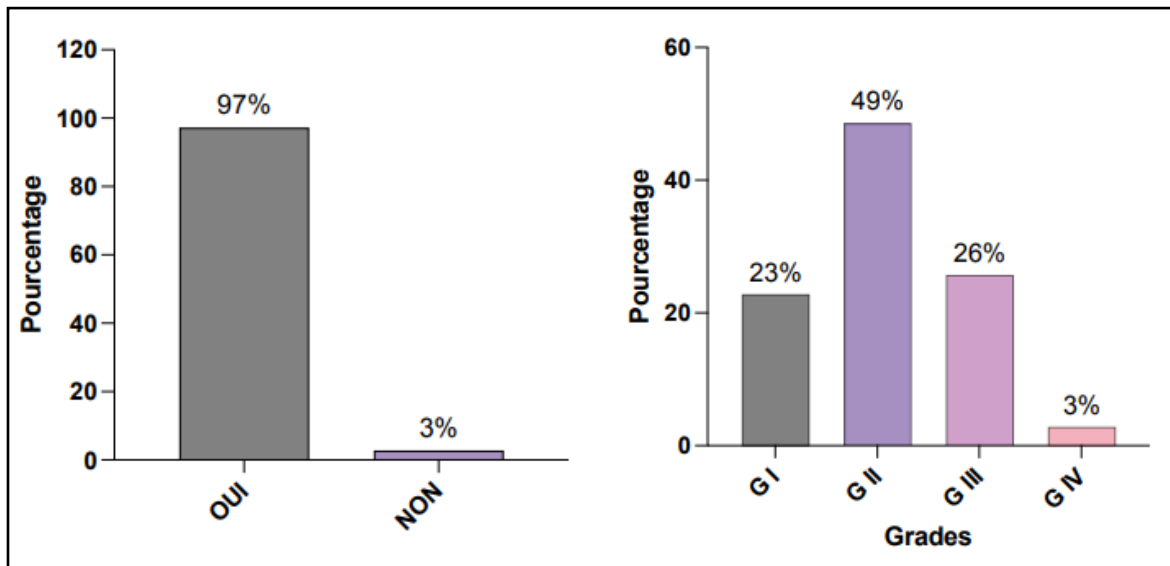


**Figure 36** répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité digestive n= 36.





**Figure 37** répartition des patients selon la présence de la toxicité rénale n= 36.



**Figure 38** : répartition des patients selon le degré de sévérité de la toxicité cutanée n= 36

Dans notre étude, on a remarqué que 97, % ont présenté une toxicité cutanée, dont 29% ont montré un grade sévère à très sévère (GIII, GIV) de cette toxicité (Figure 38), nos résultats sont proches à ceux rapporté dans la littérature ou il a été révélé que dans plus de 80% des patients ayant reçu des thérapies ciblées anti-EGFR développent des effets indésirables dermatologiques, constituant ainsi les effets secondaires les plus fréquents. Cependant, moins de 20 % des patients ont une réaction sévère (grade supérieur ou égal à 3) , mais cette toxicité cutanée, souvent localisée sur le visage, est visible, invalidante et peut altérer de manière importante la qualité de vie des patients, Les effets secondaires cutanée observés au cours des traitements par anti-EGFR sont multiples, incluant essentiellement la folliculite, la xérose et les

lésions des phanères avec les atteintes unguéales (paronychies et granulomes pyogéniques ou botryomycoses) et pilaires (hypertrichose et alopecie) [75].

Selon la littérature, il a été rapporté une corrélation positive la survenue du CCR et l'intensité du rash acnéiforme d'une part et la survie globale liée au traitement d'autre part [76]. tandis que dans notre étude aucune corrélation n'a été rapporté entre l'évolution de la maladie et le degré de sévérité de la toxicité cutanée  $p > 0.05$  (ANNEXE II).

De plus, on a remarqué qu'environ 28% des patients ont manifesté une résistance vis-à-vis au protocole thérapeutique (chimiothérapie+ anti-EGFR). Alors qu'on a remarqué que plus de 50% des cas ont progressé après traitement de chimiothérapie (Figure 39). On peut conclure que l'utilisation des anti-EGFR améliore la réponse au traitement du patient [77, 78].

Aussi, les patients ayant résisté aux anti-EGFR peuvent être expliqué par le pourcentage de mutation observée dans les gènes NRAS et BRAF détecté dans la population d'étude (Tableau 8).

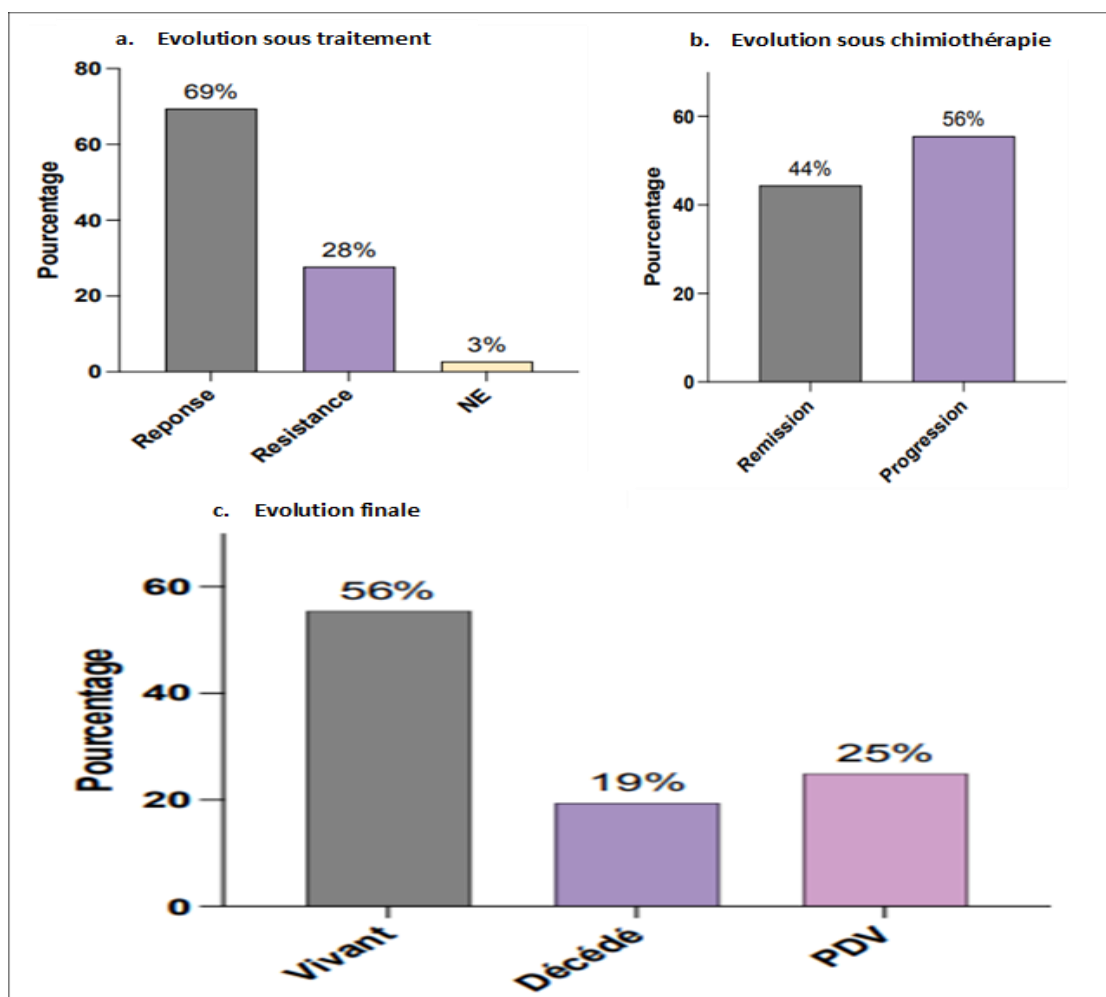


Figure 39 : répartition des patients selon l'évolution de la maladie n= 36.

### **3. Etude des facteurs influençant la sévérité de la toxicité cutanée induite par les anti-EGFR**

#### **3.1. Evaluation de la toxicité cutanée liées au Cetuximab**

Dans notre population d'étude 16 patients ont été traité par le Cetuximab (44,44%) (Tableau 9)., Cette analyse met en lumière les effets indésirables observés chez ces patients, dont plusieurs effets indésirables ont été observé chez ces patient, l'effet indésirable le plus fréquente était représenté par un rash acnéiforme, caractérisée par des lésions inflammatoires (papules et pustules folliculaires). Ces éruptions acnéiformes atteignaient préférentiellement les régions séborrhéiques. Principalement, le visage (front, nez, menton, joues et la région périé orale). Les autres localisations principales incluent les épaules et le tronc, le cuir chevelu, et là-haut du dos parmi les 16 patients, 36.5% (n=6) ont présenté une éruption de grade 3, 31.25%(n=5) une éruption de grade 2, 18.75 % (n=3) éruption de grade 1, et seulement 6.25% (n=1) une éruption de grade 4 (Tableau 9).

D'après Tablit en 2019, cette éruption acnéiforme survenait en moyenne 29 jours (+29,8) après le début du Cetuximab avec des extrêmes de 03 à 138 jours.

Selon Jatoi et al. Les patients  $\leq 70$  ans et ceux de sexe masculin traités par Cetuximab pour un CCR présentaient plus souvent un rash sévère (grade  $\geq 3$ ) : 6 M vs 1% et 7% vs 3% respectivement [79, 80].

Ensuite, Dix patients (62,5%) ont développé une neuropathie, se traduisant par des sensations de picotements, d'engourdissement ou de douleur dans les mains et les pieds. Alors que Quatorze patients (87,5%) ont présenté une toxicité digestive, se manifestant par des nausées (6 patients, 42,86%), une diarrhée (5 patients, 35,71%), des vomissements (2 patients, 14,29%) et une hyponatrémie (1 patient). Tous les patients (100%) ont développé une toxicité hématologique, probablement due à l'association du Cetuximab avec la chimiothérapie et affectant les cellules souches hématopoïétiques. Cela a entraîné une neutropénie (37,5%), une anémie (31,25%), une thrombopénie (25%) et une anémie/leucopénie (6,25%) (Tableau 10).

Il est important de noter que l'association du Cetuximab avec des chimiothérapies (FOLFOX, FOLFIRI) peut augmenter la sévérité de certains effets indésirables, comme la neutropénie et la diarrhée. La toxicité observée dans notre étude est en accord avec les données de la littérature concernant ces associations.

**Tableau 9 : Effets indésirables liés au Cetuximab n=16.**

Toxicité cutanée	Toxicité digestif	Toxicité neurologique	Toxicité rénal	Toxicité hématologique
Rash =16 patients 100% -Grade 1 : 3 (18,75%). -Grade 2 : 5 (31,25%) ; -Grade 3 : 6 patients (6,25%).	Non =2patients (12,5). -Oui : 14 (87,5%). -Nausée : 6 patients (42,86%). -Diarrhée : 5 patients (35,71%). -VMS :2 patients (14,29%). -Hypo NAK : 1 patient (7,14%).	Non =6patients (37,5%). -Oui : Neuropathie ; 10 patients (62,5%).	Non =13patients (81,25%). -Oui : insuffisance rénal) = 3 patients (18,75%).	Oui = 16 patients -Anémie/Thrombopénie :6 patients (37,5%). -Anémie : 5 patients (31,25%). -Anémie /Leucopénie : 1 patient (6,25%). -Leucopénie / Thrombopénie/Anémie : 4 patients (25%).

**Tableau 10 : Répartition des patients atteints du cancer colorectal traité par Cetuximab ayant développé des rashes acnéiformes selon le grade n=16.**

Grade de Rash	Fréquence	Pourcentage
Grade 1	3	18,75%
Grade 2	5	31,25%
Grade 3	6	37,5%
Grade 4	1	6,25%

Le Cetuximab, bien qu'efficace dans le traitement du cancer colorectal, doit être utilisé avec prudence en raison de ses effets indésirables potentiels, particulièrement lorsqu'il est associé à une chimiothérapie. Une surveillance étroite des patients pendant le traitement est indispensable afin de détecter et de gérer rapidement ces effets indésirables.

### 3.2. Evaluation de la toxicité cutanée liées au Panitumumab

Dans le groupe traité par le panitumumab 55,56% des patients ont développé des effets indésirables durant le traitement, leurs caractéristiques sont rapportées dans le Tableau 11.

L'administration des thérapies ciblées est associée à diverses molécules chimiothérapeutiques, ceci explique l'apparition des différents effets indésirables observés. En effet (50%) des patients ont une neuropathie, ainsi qu'une diminution des plaquettes et l'anémie a été observée chez tous les patients avec des manifestations digestives dans 65% des patients. Enfin, une insuffisance rénale de grade 1 était rapportée chez (10%) des cas.

**Tableau 11** : Effets indésirables liés au Panitumumab n=20.

Toxicité cutanée	Toxicité digestif	Toxicité neurologique	Toxicité rénal	Toxicité hématologique
Rash : 20 patients 100%.  -Grade 1 : 5 patients (25%).  -Grade 2 : 12 patients (60%).  -Grade 3 : 3 patients (15%).  -Grade 4 : 0	-Non : 7 patients (35%). -Oui : 13 patients (65%).  -VMS : 3 patients (23,08%).  -Diarrhées : 2 patients (15,38%).  -Nausée : 8 patients (61,53%).	-Non : 10 patients (50%).  -Oui : 10 patients (50%).	-Non : 18 patients (90%).  -Oui : Insuffisance rénal (IR) ; 2 patients (10%).	-Anémie / Leucopénie :35% (7 patients).  -Anémie : 25% (5 patients).  -Anémie / thrombopénie : 5% (1 patient).  -Leucopénie / Thrombopénie/ Anémie : 35% (7 patients).

Parmi tous les effets indésirables. La toxicité cutanée (rash acnéiforme) est la plus fréquente observée chez tous les patients du groupe panitumumab, ils ont développé une éruption acnéiforme dont les caractéristiques étaient similaires à celles des patients traités par les autres inhibiteurs de l'EGFR (cétuximab). Parmi eux, 25% ont présenté une éruption de grade 1, 60% une éruption de grade 2, et 3 patients ont développé une éruption de grade 3 (Tableau 12).

**Tableau 12** Réparation des patients atteints du cancer colorectal traité par Panitumumab ayant développé des rashes acnéiformes selon le grade n=20.

<b>Grade de Rash</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Grade 1	5	25%
Grade 2	12	60%
Grade 3	3	15%
Grade 4	0	0%

D'après une étude faite par Tablit, le délai moyen de survenue du rash était de 18 jours (5 à 51 jours), et il touchait les hommes et les femmes à part égale.

Une revue de la littérature incluant 6 études cliniques avec le panitumumab dans le Traitement du CCRm portant sur un total de 1239 patients a retrouvé une incidence du rash acnéiforme comprise entre 16% et 96% (grade 3 :0 à33%) [81].

À la fin, il ne semble pas que des facteurs épidémiologiques ou le type de protocole thérapeutique peuvent influençait l'apparition des effets secondaires liés aux anti-EGFR (ANNEXE II). En effet, il a été rapporté par Tablit qu'il n'y a pas de différence significative dans la répartition des effets secondaires cutanés selon l'âge ou le sexe des patients.

## V. CONCLUSION et perspectives

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence la toxicité cutanée significative induite par les thérapies anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Bien que cette toxicité soit généralement bien tolérée, elle peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients, en particulier lorsqu'elle atteint un grade sévère. Nos résultats soulignent l'importance d'une surveillance étroite et d'une prise en charge adéquate de ces effets indésirables afin d'optimiser le bénéfice thérapeutique pour les patients.

De plus, l'identification des mutations moléculaires telles que NRAS et BRAF semble cruciale pour prédire la réponse aux anti-EGFR et adapter la stratégie thérapeutique en conséquence. Des études complémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents à la toxicité des thérapies ciblées et explorer de nouvelles approches visant à réduire ces effets indésirables tout en préservant leur efficacité antitumorale.

Enfin, il est essentiel de souligner que cette étude a été réalisée dans un contexte local, au sein du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis Constantine. Il serait intéressant d'étendre ces travaux à d'autres centres hospitaliers algériens, ainsi d'élargir la population d'étude afin d'obtenir une vision plus globale de la situation au niveau national et de renforcer la pertinence de ces résultats.

Ainsi, des analyses plus approfondies sont nécessaires pour identifier les facteurs prédictifs de cette toxicité et optimiser les stratégies de traitement. De plus, des recherches futures devraient se concentrer sur le développement de traitements anti-EGFR de nouvelle génération afin de surmonter les résistances et améliorer la qualité de vie des patients.

## Références Bibliographiques

1. Marcellinaro, R., et al., *Colorectal Cancer: Current Updates and Future Perspectives*. J Clin Med, 2023. **13**(1).
2. Kasi, P.M., et al., *Anti-EGFR Antibodies in the Management of Advanced Colorectal Cancer*. Oncologist, 2023. **28**(12): p. 1034-1048.
3. Yu, Z., et al., *Evaluation of a Comprehensive Skin Toxicity Program for Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors at a Cancer Treatment Center*. JAMA Dermatology, 2020. **156**(10): p. 1079-1085.
4. Tougeron, D., *Carcinogénèse colorectale, données fondamentales*. EMC. Gastro-entérologie, 2014. **9**(3): p. 1-5.
5. Asevoaia, A., *Caractérisation pharmacogénétique des facteurs de résistance et de toxicité de l'Oxaliplatine et de l'Irinotécan dans les tumeurs colorectales*. 2010, Université d'Angers.
6. Nigam, Y., J. Knight, and N. Williams, *Gastrointestinal tract 5: the anatomy and functions of the large intestine*. Nursing Times, 2019. **115**(10): p. 50-53.
7. Senouci, L. and K. Taib, *Synthèse bibliographique sur le cancer du colorectal*. 2023, Université Mouloud Mammeri.
8. Deschuyter, M., *Implication de glycosyltransférases dans la tumorigénèse colorectale: POFUT1 et ST3GAL2*. 2021, Limoges.
9. Marieb, E. and K. Hoehn, *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. 2014: Pearson Education France.
10. Amieur, N., et al., *Cancer colorectal: Aspects moléculaires et cellulaires et nouvelles approches thérapeutiques*. 2022, Université de Jijel.
11. Waharte, F., *Dynamique du cytosquelette de la bordure en brosse des entérocytes: étude par FRAP à deux photons*. 2002, Université Paris Sud-Paris XI.
12. Barker, N., *Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2014. **15**(1): p. 19-33.
13. Phillips, S., *Functions of the large bowel: an overview*. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement, 1984. **93**: p. 1-12.
14. Bessaguet, F., J.-P. de Bandt, and A. Desmoulière, *L'intestin grêle et le gros intestin*. Actualités Pharmaceutiques, 2022. **61**(613): p. 53-58.
15. Lefèvre, J., *Génétique du cancer colorectal: polyposes adénomateuses non liées à APC et cancers de survenue précoce*. 2012, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
16. Bogaert, J. and H. Prenen, *Molecular genetics of colorectal cancer*. Ann Gastroenterol, 2014. **27**(1): p. 9-14.
17. Dhital, B. and V. Rodriguez-Bravo, *Mechanisms of chromosomal instability (CIN) tolerance in aggressive tumors: surviving the genomic chaos*. Chromosome Research, 2023. **31**(2): p. 15.
18. Eso, Y., et al., *Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers*. Journal of gastroenterology, 2020. **55**(1): p. 15-26.
19. ABDELMAKSOU-DAMMAK, R., et al., *METHYLATION DES PROMOTEURS DE GENES ASSOCIES A LA CANCEROGENESE COLORECTALE: IMPACT CLINIQUE ET PRONOSTIC POUR DES PATIENTS TUNISIENS*. Journal de l'Information Médicale de Sfax: p. 8.
20. Laurenty, A.-P., J. Selves, and R. Guimbaud, *Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique*. Hepato-Gastro, 2015. **22**: p. 217-227.
21. Roshandel, G., F. Ghasemi-Kebria, and R. Malekzadeh, *Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention*. Cancers, 2024. **16**(8): p. 1530.
22. **Najoua, B., Les aspects épidémiologiques des CCR (à propos de 116cas). 2008, Fès: Thèse de doctorat en médecine. p. N 60.**



23. BENSEDDIK, F.Z., *Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020–2021*. Université Kasdi Merbah Ouargla.
24. Toumi, A.A., et al., *Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients)*. La Tunisie Médicale, 2010. **88**(01): p. 12-17.
25. Kpoussou, A., et al., *Epidemiology of primitive digestive cancers in adult in three specialized health centers in Cotonou (Benin Republic)*. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique (1990), 2020. **113**(5): p. 254-257.
26. Boudemia, R., N. Bourouaiah, and A.E. Abbes, *Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien, étude cas-témoins sur l'effet de metformine*. 2019, Université de Jijel.
27. DIB, A. and A. GHRIEB, *Cancrcolorecta: Aspects épidémiologique clinique et héréditaire dans la wilaya de Tébessa*. 2019, Universite laarbi tebessi tebessa.
28. Idrissi Janati, A., *La santé orale compromise comme facteur de risque potentiel pour le cancer colorectal sporadique (COLDENT): une étude de faisabilité*. 2014.
29. Dreyer, C., et al., *Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac: vers un traitement à la carte?* Bulletin du Cancer, 2016. **103**(7-8): p. 643-650.
30. Chermette, M., *Évaluation oncogériatrique: optimisation de la prise en charge du cancer colorectal du patient âgé*. 2019.
31. Jagan, I.C., et al., *PTEN Phosphatase-Independent Maintenance of Glandular Morphology in a Predictive Colorectal Cancer Model System*. Neoplasia, 2013. **15**(11): p. 1218-1230.
32. Fofana, A., *aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers colorectaux à Bamako de 2016 à 2020 données du registre des cancers au CHU PG*. 2022, USTTB.
33. Hervieu, C., *Etude comparative des cellules souches cancéreuses issues de tumeurs primitives et de métastases de cancer colorectal*. 2022, Université de Limoges.
34. Etienne-Selloum, N., *La prise en charge du cancer colorectal*. Actualités Pharmaceutiques, 2018. **57**(577): p. 27-31.
35. Peker, E., *Le cétuximab dans la prise en charge des cancers ORL. Impact de la pharmacocinétique sur l'efficacité*. 2019.
36. Shuel, S.L., *Thérapies ciblées contre le cancer*. Canadian Family Physician, 2022. **68**(7): p. e199.
37. Castelli, M.S., P. McGonigle, and P.J. Hornby, *The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies*. Pharmacol Res Perspect, 2019. **7**(6): p. e00535.
38. Zahavi, D. and L. Weiner, *Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy*. Antibodies (Basel), 2020. **9**(3).
39. Blanpain, C., *Importance de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques*. M S-medicine Sciences, 2007. **23**: p. 34-36.
40. Nagaraj, N.S. and P.K. Datta, *Targeting the transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway in human cancer*. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010. **19**(1): p. 77-91.
41. CIBLEES, A.T., *FONCTIONNALITE DE LA SIGNALISATION EN AVAL DES RECEPTEURS HER: IMPLICATION DANS LA REPONSE CELLULAIRE ET TUMORALE*. 2011.
42. Lamoril, J., et al., *KRAS et cancer colorectal : un pas de géant vers la médecine personnalisée*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2009. **24**(4): p. 196-209.
43. Albagli, O., *Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale*. Med Sci (Paris), 2015. **31**(10): p. 869-880.
44. LOTFI, C., K. CHAHRA, and A. CHAYMA, *Cancer colorectal dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin: risque, pathogenèse, prévention et diagnostic*. 2020.
45. Boye, M., *Les nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques: les thérapies ciblées*. 2008, UHP-Université Henri Poincaré.

46. Marzi, L., *Implication de p38 et p53 dans le mécanisme d'action du cetuximab dans le cancer colorectal*. 2014, Université Montpellier I.
47. Chevalier, M., *Le cancer colorectal: physiopathologie, traitements actuels et perspectives, conseils associés à l'officine*. 2021.
48. Brulebois, M., *L'avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique*. 2014, Université de Lorraine.
49. Harandi, A., et al., *Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers*. Journal of Oncology, 2009. **2009**.
50. Annunziata, M.C., et al., *Current recommendations and novel strategies for the management of skin toxicities related to anti-EGFR therapies in patients with metastatic colorectal cancer*. Clinical Drug Investigation, 2019. **39**: p. 825-834.
51. Mailhot, M.-H., *La prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique*. Pharmactuel, 2012. **45**(4).
52. Mestdagh, K., et al., *Prise en charge des toxicités cutanées des thérapies dirigées contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique: revue de la littérature*. Revue médicale de Bruxelles, 2008. **29**(6): p. 552-558.
53. Ziener, N., *Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale: quel type d'outil pour le pharmacien d'officine?* 2012.
54. Monti, M. and S. Motta, *Clinical management of cutaneous toxicity of anti-EGFR agents*. The International journal of biological markers, 2007. **22**(1\_suppl4): p. 53-61.
55. Lynch Jr, T.J., et al., *Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management*. The oncologist, 2007. **12**(5): p. 610-621.
56. Li, Y., et al., *Mechanism of lethal skin toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors and related treatment strategies*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 804212.
57. Twarog, C., *Particules Janus pour des applications industrielles: stabilités et incorporation de principes actifs*. Université de Lorraine, Faculté de pharmacie, 2017.
58. Chieosilapatham, P., et al., *Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis*. Clinical & Experimental Immunology, 2021. **204**(3): p. 296-309.
59. Lynch, K., *Management of dermatological toxicities in patients receiving EGFR inhibitors*. Community Oncology, 2012. **9**(10): p. 315-323.
60. Mascia, F., et al., *Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation*. The American journal of pathology, 2003. **163**(1): p. 303-312.
61. Lichtenberger, B.M., et al., *Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation*. Science translational medicine, 2013. **5**(199): p. 199ra111-199ra111.
62. Jaka, A., et al., *Predictors of tumor response to cetuximab and panitumumab in 116 patients and a review of approaches to managing skin toxicity*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 2015. **106**(6): p. 483-492.
63. **Services, U.S.D.o.H.a.H., Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE) Version 4.03. 2010, National Institutes of Health: National Cancer Institute.**
64. Peuvrel, L., et al., *Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors*. Support Care Cancer, 2012. **20**(5): p. 909-21.
65. Meddah, D., et al., *Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien*. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 2009. **1**(1): p. 31-35.
66. White, A., et al., *A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 906.
67. Abbes, A., et al., *Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profils of 62 colorectal cancers cases in Jijel provence (Algeria)*. Journal of fundamental and applied sciences, 2018. **10**(1): p. 59-82.

68. Ghazi, S., et al., *Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history*. J Gastroenterol, 2012. **47**(6): p. 619-34.
69. **BOUAZIZ, H.B., FATIMA ZOHRA, Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020 – 2021. 2022: Université Kasdi Merbah Ouargla.**
70. Imad, F.E., et al., *[Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region]*. Pan Afr Med J, 2019. **32**: p. 56.
71. Xiao, H.D., et al., *Molecular characteristics and biological behaviours of the oncocytic and pancreatobiliary subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms*. The Journal of Pathology, 2011. **224**(4): p. 508-516.
72. Jansman, F.G., et al., *Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer*. Drug Saf, 2001. **24**(5): p. 353-67.
73. Cheng, F., et al., *Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients: mechanisms, pharmacokinetics and strategies*. Front Pharmacol, 2023. **14**: p. 1231401.
74. Khan, M., et al., *The Incidence of Hematological Toxicities in Colorectal Cancer Patients Treated With Fluoropyrimidine-Based Regimens at Princess Noorah Oncology Center*. Cureus, 2023. **15**(8): p. e44267.
75. Bachmeyer, C., et al., *Toxicité cutanée des anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) : algorithme thérapeutique du groupe français PROCUR*. Bulletin du Cancer, 2013. **100**(5): p. 417-426.
76. Wacker, B., et al., *Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(13): p. 3913-21.
77. Wei, L., et al., *Complete Response With Cetuximab-Based Treatment of Metastatic Colorectal Cancers: Two Case Reports and Literature Review*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 798515.
78. Le Tourneau, C., *Thérapeutiques moléculaires ciblées en oncologie ORL*. Bulletin du Cancer, 2010. **97**(12): p. 1453-1466.
79. Jatoi, A., et al., *Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147*. Oncology, 2009. **77**(2): p. 120-3.
80. Pacek, A., et al., *Assessment of skin-related toxicity in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab*. Acta Dermatovenerol Croat, 2014. **22**(2): p. 137-44.
81. Hecht, J.R., et al., *Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 980-8.

## Références Bibliographiques

1. Marcellinaro, R., et al., *Colorectal Cancer: Current Updates and Future Perspectives*. J Clin Med, 2023. **13**(1).
2. Kasi, P.M., et al., *Anti-EGFR Antibodies in the Management of Advanced Colorectal Cancer*. Oncologist, 2023. **28**(12): p. 1034-1048.
3. Yu, Z., et al., *Evaluation of a Comprehensive Skin Toxicity Program for Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors at a Cancer Treatment Center*. JAMA Dermatology, 2020. **156**(10): p. 1079-1085.
4. Tougeron, D., *Carcinogénèse colorectale, données fondamentales*. EMC. Gastro-entérologie, 2014. **9**(3): p. 1-5.
5. Asevoaia, A., *Caractérisation pharmacogénétique des facteurs de résistance et de toxicité de l'Oxaliplatine et de l'Irinotécan dans les tumeurs colorectales*. 2010, Université d'Angers.
6. Nigam, Y., J. Knight, and N. Williams, *Gastrointestinal tract 5: the anatomy and functions of the large intestine*. Nursing Times, 2019. **115**(10): p. 50-53.
7. Senouci, L. and K. Taib, *Synthèse bibliographique sur le cancer du colorectal*. 2023, Université Mouloud Mammeri.
8. Deschuyter, M., *Implication de glycosyltransférases dans la tumorigénèse colorectale: POFUT1 et ST3GAL2*. 2021, Limoges.
9. Marieb, E. and K. Hoehn, *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. 2014: Pearson Education France.
10. Amieur, N., et al., *Cancer colorectal: Aspects moléculaires et cellulaires et nouvelles approches thérapeutiques*. 2022, Université de Jijel.
11. Waharte, F., *Dynamique du cytosquelette de la bordure en brosse des entérocytes: étude par FRAP à deux photons*. 2002, Université Paris Sud-Paris XI.
12. Barker, N., *Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2014. **15**(1): p. 19-33.
13. Phillips, S., *Functions of the large bowel: an overview*. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement, 1984. **93**: p. 1-12.
14. Bessaguet, F., J.-P. de Bandt, and A. Desmoulière, *L'intestin grêle et le gros intestin*. Actualités Pharmaceutiques, 2022. **61**(613): p. 53-58.
15. Lefèvre, J., *Génétique du cancer colorectal: polyposes adénomateuses non liées à APC et cancers de survenue précoce*. 2012, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
16. Bogaert, J. and H. Prenen, *Molecular genetics of colorectal cancer*. Ann Gastroenterol, 2014. **27**(1): p. 9-14.
17. Dhital, B. and V. Rodriguez-Bravo, *Mechanisms of chromosomal instability (CIN) tolerance in aggressive tumors: surviving the genomic chaos*. Chromosome Research, 2023. **31**(2): p. 15.
18. Eso, Y., et al., *Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers*. Journal of gastroenterology, 2020. **55**(1): p. 15-26.
19. ABDELMAKSOU-DAMMAK, R., et al., *METHYLATION DES PROMOTEURS DE GENES ASSOCIES A LA CANCEROGENESE COLORECTALE: IMPACT CLINIQUE ET PRONOSTIC POUR DES PATIENTS TUNISIENS*. Journal de l'Information Médicale de Sfax: p. 8.
20. Laurenty, A.-P., J. Selves, and R. Guimbaud, *Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique*. Hepato-Gastro, 2015. **22**: p. 217-227.
21. Roshandel, G., F. Ghasemi-Kebria, and R. Malekzadeh, *Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention*. Cancers, 2024. **16**(8): p. 1530.
22. **Najoua, B., Les aspects épidémiologiques des CCR (a propos de 116cas). 2008, Fès: Thèse de doctorat en médecine. p. N 60.**
23. BENSEDDIK, F.Z., *Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020–2021*. Université Kasdi Merbah Ouargla.

24. Toumi, A.A., et al., *Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux.(A propos d'une série de 196 patients)*. La Tunisie Médicale, 2010. **88**(01): p. 12-17.
25. Kpoussou, A., et al., *Epidemiology of primitive digestive cancers in adult in three specialized health centers in Cotonou (Benin Republic)*. Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique (1990), 2020. **113**(5): p. 254-257.
26. Boudemia, R., N. Bourouaiah, and A.E. Abbes, *Contribution à l'étude des cancers colorectaux chez des patients de l'Est Algérien, étude cas-témoins sur l'effet de metformine*. 2019, Université de Jijel.
27. DIB, A. and A. GHRIEB, *Cancrcolorecta: Aspects épidémiologique clinique et héréditaire dans la wilaya de Tébessa*. 2019, Universite laarbi tebessi tebessa.
28. Idrissi Janati, A., *La santé orale compromise comme facteur de risque potentiel pour le cancer colorectal sporadique (COLDENT): une étude de faisabilité*. 2014.
29. Dreyer, C., et al., *Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac: vers un traitement à la carte?* Bulletin du Cancer, 2016. **103**(7-8): p. 643-650.
30. Chermette, M., *Évaluation oncogériatrique: optimisation de la prise en charge du cancer colorectal du patient âgé*. 2019.
31. Jagan, I.C., et al., *PTEN Phosphatase-Independent Maintenance of Glandular Morphology in a Predictive Colorectal Cancer Model System*. Neoplasia, 2013. **15**(11): p. 1218-1230.
32. Fofana, A., *aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers colorectaux à Bamako de 2016 à 2020 données du registre des cancers au CHU PG*. 2022, USTTB.
33. Hervieu, C., *Etude comparative des cellules souches cancéreuses issues de tumeurs primitives et de métastases de cancer colorectal*. 2022, Université de Limoges.
34. Etienne-Selloum, N., *La prise en charge du cancer colorectal*. Actualités Pharmaceutiques, 2018. **57**(577): p. 27-31.
35. Peker, E., *Le cétuximab dans la prise en charge des cancers ORL. Impact de la pharmacocinétique sur l'efficacité*. 2019.
36. Shuel, S.L., *Thérapies ciblées contre le cancer*. Canadian Family Physician, 2022. **68**(7): p. e199.
37. Castelli, M.S., P. McGonigle, and P.J. Hornby, *The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies*. Pharmacol Res Perspect, 2019. **7**(6): p. e00535.
38. Zahavi, D. and L. Weiner, *Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy*. Antibodies (Basel), 2020. **9**(3).
39. Blanpain, C., *Importance de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques*. M S-medicine Sciences, 2007. **23**: p. 34-36.
40. Nagaraj, N.S. and P.K. Datta, *Targeting the transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway in human cancer*. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010. **19**(1): p. 77-91.
41. CIBLEES, A.T., *FONCTIONNALITE DE LA SIGNALISATION EN AVAL DES RECEPTEURS HER: IMPLICATION DANS LA REPONSE CELLULAIRE ET TUMORALE*. 2011.
42. Lamoril, J., et al., *KRAS et cancer colorectal : un pas de géant vers la médecine personnalisée*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2009. **24**(4): p. 196-209.
43. Albagli, O., *Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale*. Med Sci (Paris), 2015. **31**(10): p. 869-880.
44. LOTFI, C., K. CHAHRA, and A. CHAYMA, *Cancer colorectal dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin: risque, pathogenèse, prévention et diagnostic*. 2020.
45. Boye, M., *Les nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques: les thérapies ciblées*. 2008, UHP-Université Henri Poincaré.
46. Marzi, L., *Implication de p38 et p53 dans le mécanisme d'action du cetuximab dans le cancer colorectal*. 2014, Université Montpellier I.
47. Chevalier, M., *Le cancer colorectal: physiopathologie, traitements actuels et perspectives, conseils associés à l'officine*. 2021.

48. Brulebois, M., *L'avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique*. 2014, Université de Lorraine.
49. Harandi, A., et al., *Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers*. Journal of Oncology, 2009. **2009**.
50. Annunziata, M.C., et al., *Current recommendations and novel strategies for the management of skin toxicities related to anti-EGFR therapies in patients with metastatic colorectal cancer*. Clinical Drug Investigation, 2019. **39**: p. 825-834.
51. Mailhot, M.-H., *La prise en charge des toxicités cutanées induites par les inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance épidermique*. Pharmactuel, 2012. **45**(4).
52. Mestdagh, K., et al., *Prise en charge des toxicités cutanées des thérapies dirigées contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique: revue de la littérature*. Revue médicale de Bruxelles, 2008. **29**(6): p. 552-558.
53. Ziener, N., *Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale: quel type d'outil pour le pharmacien d'officine?* 2012.
54. Monti, M. and S. Motta, *Clinical management of cutaneous toxicity of anti-EGFR agents*. The International journal of biological markers, 2007. **22**(1\_suppl4): p. 53-61.
55. Lynch Jr, T.J., et al., *Epidermal growth factor receptor inhibitor–associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management*. The oncologist, 2007. **12**(5): p. 610-621.
56. Li, Y., et al., *Mechanism of lethal skin toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors and related treatment strategies*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 804212.
57. Twarog, C., *Particules Janus pour des applications industrielles: stabilités et incorporation de principes actifs*. Université de Lorraine, Faculté de pharmacie, 2017.
58. Chieosilapatham, P., et al., *Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis*. Clinical & Experimental Immunology, 2021. **204**(3): p. 296-309.
59. Lynch, K., *Management of dermatological toxicities in patients receiving EGFR inhibitors*. Community Oncology, 2012. **9**(10): p. 315-323.
60. Mascia, F., et al., *Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation*. The American journal of pathology, 2003. **163**(1): p. 303-312.
61. Lichtenberger, B.M., et al., *Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation*. Science translational medicine, 2013. **5**(199): p. 199ra111-199ra111.
62. Jaka, A., et al., *Predictors of tumor response to cetuximab and panitumumab in 116 patients and a review of approaches to managing skin toxicity*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 2015. **106**(6): p. 483-492.
63. **Services, U.S.D.o.H.a.H., Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE) Version 4.03. 2010, National Institutes of Health: National Cancer Institute.**
64. Peuvrel, L., et al., *Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors*. Support Care Cancer, 2012. **20**(5): p. 909-21.
65. Meddah, D., et al., *Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien*. Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 2009. **1**(1): p. 31-35.
66. White, A., et al., *A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 906.
67. Abbes, A., et al., *Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria)*. Journal of fundamental and applied sciences, 2018. **10**(1): p. 59-82.
68. Ghazi, S., et al., *Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history*. J Gastroenterol, 2012. **47**(6): p. 619-34.
69. **BOUAZIZ, H.B., FATIMA ZOHRA, Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique des cancers colorectaux au niveau de centre anti-cancéreux d'OUARGLA durant la période 2020 – 2021. 2022: Université Kasdi Merbah Ouargla.**

70. Imad, F.E., et al., *[Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region]*. Pan Afr Med J, 2019. **32**: p. 56.
71. Xiao, H.D., et al., *Molecular characteristics and biological behaviours of the oncocytic and pancreatobiliary subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms*. The Journal of Pathology, 2011. **224**(4): p. 508-516.
72. Jansman, F.G., et al., *Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer*. Drug Saf, 2001. **24**(5): p. 353-67.
73. Cheng, F., et al., *Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients: mechanisms, pharmacokinetics and strategies*. Front Pharmacol, 2023. **14**: p. 1231401.
74. Khan, M., et al., *The Incidence of Hematological Toxicities in Colorectal Cancer Patients Treated With Fluoropyrimidine-Based Regimens at Princess Noorah Oncology Center*. Cureus, 2023. **15**(8): p. e44267.
75. Bachmeyer, C., et al., *Toxicité cutanée des anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) : algorithme thérapeutique du groupe français PROCUR*. Bulletin du Cancer, 2013. **100**(5): p. 417-426.
76. Wacker, B., et al., *Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(13): p. 3913-21.
77. Wei, L., et al., *Complete Response With Cetuximab-Based Treatment of Metastatic Colorectal Cancers: Two Case Reports and Literature Review*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 798515.
78. Le Tourneau, C., *Thérapeutiques moléculaires ciblées en oncologie ORL*. Bulletin du Cancer, 2010. **97**(12): p. 1453-1466.
79. Jatoi, A., et al., *Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147*. Oncology, 2009. **77**(2): p. 120-3.
80. Pacek, A., et al., *Assessment of skin-related toxicity in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab*. Acta Dermatovenerol Croat, 2014. **22**(2): p. 137-44.
81. Hecht, J.R., et al., *Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 980-8.

# ANNEXE I

## Formulaire du Questionnaire

### 1- Information personnelle

NOM	
Prénom	
Date de naissance	
Ville	

Age	
-----	--

### 2- ATCDP

Motifs	OUI	Non
HTA		
Diabète		
Cardiaque		

Autres : OUI  NON

### 3- ATCDF :

OUI	NON

### 4-Age au moment de diagnostic :

Age	Votre mère	Votre sœur	Votre fille	Votre père	Autres
30 – 40 ans					
40-50 ans					
50-60 ans					
60-70 ans					
70-80 ans					

### 5-Données cliniques

#### 5-1-Anapath

##### 5-1-1-Type histologique :

ADK bien différenciée  
ADK moyen différenciée  
ADK peu différenciée  
ADK tubulo papillaire

Métastase : OUI  NON

Taille de la tumeur .....

PTNM	T	N	M
Stade			



**Stade de la tumeur :** *Stade I*                      *Stade II*                      *stade III*                      *stade IV*

**La chimiothérapie :** *OUI*                       *NON*

**6- PROTOCOLE**

*FOLFOX/ CETUXIMAB*

*FOLFIRI/ CETUXIMAB*

*FOLFOX / PANITUMUMAB*

*FOLFIRI / PANITUMUMAB*

**7-Type de traitement :**

*EGFR :* *OUI*

*NON*

**8-Type de toxicité :**

*Cutanée....*

*Digestive....*

*Neurologique....*

*Rénale ....*

*Hématologique....*

**8-EVOLUTION SOOUS TRT :** *Réponse*                       *pas de réponse*

**9- Evolution sous CT :** *Progression*  *Rémission*

## ANNEXE II

### 1. Etude de l'association des différents types de toxicités avec le sexe

#### Statistiques de groupe

	Sexe	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Hématologique	Homme	22	1,14	,351	,075
	Femme	12	1,00	,000	,000
Rénale	Homme	2	1,00	,000	,000
	Femme	3	1,00	,000	,000
Neurologique	Homme	11	1,09	,302	,091
	Femme	8	1,13	,354	,125
Digestif	Homme	19	1,00	,000	,000
	Femme	6	1,17	,408	,167
Cutanée	Homme	22	1,32	,477	,102
	Femme	13	1,23	,439	,122

#### Test des échantillons indépendants

		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatéral)	Différence moyenne	Différence erreur standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %	
									Inférieur	Supérieur
Hématologique	Hypothèse de variances égales	10,059	,003	1,335	32	,191	,136	,102	-,072	,344
	Hypothèse de variances inégales			1,821	21,000	,083	,136	,075	-,019	,292
Neurologique	Hypothèse de variances égales	,204	,657	-,226	17	,824	-,034	,151	-,352	,283
	Hypothèse de variances inégales			-,221	13,684	,829	-,034	,155	-,366	,298
Digestif	Hypothèse de variances égales	21,850	,000	-1,870	23	,074	-,167	,089	-,351	,018
	Hypothèse de variances inégales			-1,000	5,000	,363	-,167	,167	-,595	,262
Cutanée	Hypothèse de variances égales	1,290	,264	,539	33	,593	,087	,162	-,242	,417
	Hypothèse de variances inégales			,551	27,069	,586	,087	,159	-,238	,413

## 2. Etude de l'association des différents types de toxicités avec les antécédents familiaux

### Statistiques de groupe

ATCD_Familiaux		N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Hématologique	oui	14	1,07	,267	,071
	Non	20	1,10	,308	,069
Rénale	oui	2	1,00	,000	,000
	Non	3	1,00	,000	,000
Neurologique	oui	7	1,14	,378	,143
	Non	12	1,08	,289	,083
Digestif	oui	9	1,00	,000	,000
	Non	16	1,06	,250	,062
Cutanée	oui	13	1,31	,480	,133
	Non	22	1,27	,456	,097

### Test des échantillons indépendants

		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes						
		F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatéral)	Différence moyenne	Différence erreur standard	Intervalle de confiance de la différence à 95 %	
									Inférieur	Supérieur
Hématologique	Hypothèse de variances égales	,322	,574	-,281	32	,781	-,029	,102	-,236	,179
	Hypothèse de variances inégales			-,288	30,410	,775	-,029	,099	-,231	,174
Neurologique	Hypothèse de variances égales	,594	,451	,387	17	,703	,060	,154	-,265	,384
	Hypothèse de variances inégales			,360	10,138	,726	,060	,165	-,308	,427
Digestif	Hypothèse de variances égales	2,535	,125	-,743	23	,465	-,063	,084	-,237	,112
	Hypothèse de variances inégales			-1,000	15,000	,333	-,063	,062	-,196	,071
Cutanée	Hypothèse de variances égales	,177	,677	,215	33	,831	,035	,163	-,296	,366
	Hypothèse de variances inégales			,212	24,245	,834	,035	,165	-,305	,375

### 3. Etude de l'association Toxicité cutanée et type de protocole

#### Récapitulatif de traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
cutanée * protocole	34	94,4%	2	5,6%	36	100,0%

#### Tableau croisé cutanée \* protocole

Effectif

	protocole		Total
	folfox	folfiri	
cutanée légère modérée	16	8	24
sévere et tres severe	8	2	10
Total	24	10	34

#### Tests du khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-deux de Pearson	,604	1	,437	,683	,367
Correction pour continuité	,133	1	,716		
Rapport de vraisemblance	,634	1	,426		
Test exact de Fisher					
Association linéaire par linéaire	,587	1	,444		
N d'observations valides	34				

### 4. Etude de l'association toxicité cutanée et traitement anti-EGFR

#### Récapitulatif de traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
cutanée * Type	34	94,4%	2	5,6%	36	100,0%

#### Tableau croisé cutanée \* Type

Effectif

	Type		Total
	cétuximab	PANITUMUMA B	
cutanée légère modérée	8	16	24
sévere et tres severe	7	3	10
Total	15	19	34

**Tests du khi-deux**

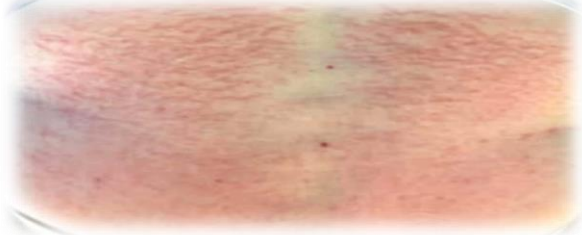
	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-deux de Pearson	3,849	1	,050		
Correction pour continuité	2,506	1	,113		
Rapport de vraisemblance	3,892	1	,049		
Test exact de Fisher				,068	,057
Association linéaire par linéaire	3,736	1	,053		
N d'observations valides	34				

### ANNEXE III

#### Effets secondaires de la toxicité cutanée induite par les anti-EGFR



*Patients atteints de rash sévère pendant un traitement anti-EGFR, d'après [oncologypro.esmo.org](http://oncologypro.esmo.org).*



*Xérose importante avec éruption eczémateuse astéatosique consécutive au traitement par EGFR.*



*Un exemple de paronychie induite par l'EGFR avec érythème péri-unguéal, gonflement, drainage purulent et excès de tissu de granulation.*



*Lésions acnéiformes devant crouteuses dues aux anti-EGFR, selon le site Oncobretagne.*



*Eczéma sec aux anti EGFR.*



*Eruption acnéiforme.*

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : AREM Lilia  
BELGHALEM Yousra

**Etude de la toxicité médicamenteuse induite par les "anti-EGFR" dans les traitements des cancers colorectaux.**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie**

**Résumé**

Le cancer colorectal métastatique (CCRm) est une maladie grave avec un pronostic sombre. Les anti-EGFR (cétuximab et panitumumab) sont des médicaments ciblés qui ont montré une certaine efficacité dans le traitement du CCRm. Cependant, leur impact sur l'efficacité et la toxicité n'est pas entièrement élucidé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la thérapie ciblée chez les patients atteints de CCRm traités par des anti-EGFR.

Cette étude rétrospective a porté sur 36 patients atteints d'un CCRm avec statut K-ras sauvage, traités par anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) au niveau du CHU de Constantine entre 2021 et 2023. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients et d'un questionnaire préétabli. La toxicité cutanée a été évaluée selon les critères CTCAE v4.03. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères RECIST v1.1. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS v23.0.

L'analyse épidémiologique a montré une prédominance masculine (63,9%), avec un âge moyen de 59 ans et 38,9% d'antécédents familiaux de cancer colorectal. La majorité des tumeurs étaient classées T3N2M1 avec un adénocarcinome moyennement à bien différencié. Concernant la toxicité, 100% des patients ont développé une anémie, environ 50% une leucopénie/thrombopénie. Une toxicité neurologique (56%), digestive (72%) et rénale (14%) a également été observée, probablement liée à la chimiothérapie concomitante. La toxicité cutanée (rash acnéiforme) était la plus fréquente (97%), avec 29% de grades sévères à très sévères. Aucune corrélation avec les facteurs épidémiologiques ou le type de traitement n'a été mise en évidence. En effet, le traitement par le Cetuximab a montré chez 37,5% des cas un rash cutané de grade 3 et 6,25% de grade 4. Cependant, la toxicité induite par le panitumumab a révélé 60% de rash cutané de grade 2 et 15% de grade 3. Outre, environ 28% des patients ont montré une résistance au traitement anti-EGFR, pouvant être liée aux mutations NRAS/BRAF détectées dans notre population d'étude.

En conclusion, la toxicité cutanée est l'effet secondaire le plus fréquent, chez les patients atteints du CCRm sous traitement des anti-EGFR mais elle est généralement de faible grade. Hormis, la toxicité cutanée sévère observée, nécessite une surveillance étroite durant les traitements.

**Mots-clefs :** EGFR, Thérapie ciblée, Cancer colorectal, Métastase, K-ras, Toxicité.

**Laboratoires de recherche :** laboratoire pédagogique (U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Président du jury :** Pr LALAOUI Korrichi (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Dr HAMADOU Imene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur(s) :** Dr KANDOULI Chouaib (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).