

République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Mouloud-Mammeri de
Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

Article scientifique en vue de l'obtention du diplôme
de Docteur en Pharmacie

Thème

**La thérapie ciblée type anti-EGFR dans la
prise en charge des cancers colorectaux
métastatiques durant deux ans au CLCC de
DBK**

**Anti-EGFR (Trageted therapy) in the management of
metastatic colorectal cancer over two years at the
cancer center in DBK**

BOUABDALLAH Lisa¹, CHERNAI Nawal¹, DAHMAM Melissa¹, H. AMMOUR²

¹Faculté de médecine département de pharmacie.

²Faculté de médecine département de médecine CLCC DBK.

Président du jury : Dr Y. OUCHFOUN
Membre du jury : Dr L.BENALI

La thérapie ciblée type anti-EGFR dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques durant deux ans au CLCC de DBK

Anti-EGFR (Targeted therapy) in the management of metastatic colorectal cancer over two years at the cancer center in DBK

BOUABDALLAH Lisa¹ CHERNAI Nawal¹, DAHMAM Melissa¹, AMMOUR. H²

Résumé

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de son mauvais pronostic, l'avènement des thérapies ciblées notamment les anti-EGFR est une approche prometteuse pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm).

En effet, de nombreux facteurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs d'efficacité des traitements (mutation RAS, mutation BRAF...) permettent un choix thérapeutique « à la carte » avec en corollaire une amélioration de la survie des patients.

Le but de ce travail est d'étudier l'évaluation de la survie globale des patients atteints de CCRm présentant un RAS sauvage (non muté) ayant bénéficiés d'une thérapie ciblée anti EGFR, ainsi que la survie sans progression, le taux de réponse objective et la tolérance.

Nous avons mené une étude rétrospective épidémiologique au niveau du Service d'oncologie médicale adulte CLCC DBK sur une période allant du 01 Janvier 2020 au 31 Décembre 2021 ; durant laquelle on a recensé 50 cas atteints du CCRm avec RAS sauvage candidats à un traitement par thérapie ciblée type anti EGFR, qui ont fait l'Objet de notre étude.

On a noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.77, un âge moyen de 64.5 ans, une prédominance du colon gauche avec 40% et la fréquence des métastases hépatique dans 54%.

Sur les 34 patients qui ont bénéficié d'un traitement par un anti EGFR, la médiane de survie globale est de 28 mois, la survie sans progression est de 5.5 mois, le taux de réponse objective de 23,3%, et le taux de stabilité de 56,7% et les réactions cutanées dans 87% cas mais de grade I – II.

Notre étude nous a permis de montrer le bénéfice de l'ajout des thérapies ciblée type anti EGFR en terme de survie globale chez les cas atteints de CCRm avec RAS sauvage, mais il serait important d'augmenter l'effectif, ce qui permettra d'améliorer les résultats sur le plan statistique.

Mots clés Cancer colorectal métastatique ; Thérapie ciblée ; Anti EGFR ; RAS sauvage ; CLCC ; EGFR (Epidermal growth Factor receptor) ; RAS (Rat Sarcoma Virus) ; BRAF (V. raf murine Sarcoma Viral oncogene homolog B1) ; CLCC (Centre de Lutte Contre Cancer)

Abstract:

Colorectal cancer represents a major public health problem due to its frequency and poor prognosis. The advent of targeted therapies, notably anti-EGFRs, is a promising approach to the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Indeed, numerous biological prognostic and/or predictive factors of treatment efficacy (RAS mutation, BRAF mutation...) allow an "à la carte" therapeutic choice, with a corollary improvement in patient survival. The aim of this study was to assess the overall survival of mCRC patients with wild-type (non-mutated) RAS who received anti-EGFR targeted therapy, as well as progression-free survival, objective response rate and tolerability. We conducted a retrospective epidemiological study in the Department of Adult Medical Oncology CLCC DBK over a period from January 01, 2020 to December 31, 2021; during which we identified 50 cases of mCRC with wild-type RAS candidates for treatment with anti EGFR targeted therapy, who were the Object of our study. They were predominantly male, with a sex ratio of 1.77, mean age 64.5 years, left colon predominance (40%) and liver metastases (54%). Of the 34 patients who received anti EGFR therapy, median overall survival was 28 months, progression-free survival was 5.5 months, objective response rate was 23.3%, stability rate was 56.7% and skin reactions were grade I - II in 87% of cases. Our study has enabled us to show the benefit of adding targeted anti EGFR therapies in terms of overall survival in mCRC cases with wild-type RAS, but it would be important to increase the number of patients, which would improve the results statistically.

Keywords Metastatic colorectal cancer · Targeted therapy · Anti EGFR · Wild RAS · CLCC

Introduction

Le cancer représente la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires dans le monde, son incidence ne cesse d'augmenter. [1]

Le cancer colorectal occupe le 3^{ème} rang en termes d'incidence après le cancer du sein et le cancer du poumon, et le 2^{ème} rang en termes de mortalité après le cancer du poumon dans le monde (globocan2020). [2]

En Algérie, il occupe le 2^{ème} rang en termes d'incidence après le cancer du sein, et le 3^{ème} rang en termes de mortalité après le cancer du poumon et le cancer du sein (globocan2020). [3]

La prise en charge thérapeutique du cancer colorectal (CCR) repose sur des critères différents entre les formes localisées ou métastatiques [4]. Pour les CCR localisés,

la prise en charge est essentiellement chirurgicale associée ou non à une chimiothérapie adjuvant si facteurs de mauvais pronostic. [5] Pour les cancers colorectaux métastatiques (CCRM), la prise en charge était longtemps limitée à une chimiothérapie exclusive [6]. Les progrès thérapeutiques et l'affinement diagnostique permis par la biologie moléculaire rendent aujourd'hui le choix thérapeutique beaucoup plus complexe. En effet, de nombreux facteurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs d'efficacité (ou d'inefficacité) des traitements permettent un choix thérapeutique « à la carte » avec en corollaire une amélioration de la survie des patients. En outre, ce « guidage moléculaire » permet d'éviter de délivrer des traitements toxiques, onéreux sans chance d'efficacité. [7]

Depuis 2004, l'avènement des thérapies ciblées a bouleversé la prise en charge thérapeutique du CCRm. Parmi les huit molécules actuellement disponibles dans l'arsenal thérapeutique, deux sont des biothérapies, l'une visant la voie du vascularendothelialgrowth factor ou VEGF et l'autre visant la voie de l'epidermalgrowth factor receptor ou EGFR. [8] L'utilisation la mieux adaptée des agents anticancéreux et des biothérapies en particulier, est une problématique majeure compte tenu des toxicités possibles mais qui reste gérable vu le bénéfice en terme de survie globale et de survie sans progression

Anti EGFR

Le récepteur de l'EGF (EpidermalGrowth Factor Receptor) est une glycoprotéine transmembranaire [9], chef du file de la famille des récepteurs ERBB [10] avec une activité intrinsèque de tyrosine kinase. Ce récepteur est surexprimé dans 30 à 85 % des CCR, [6] dans lesquels une activité élevée de ce récepteur est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.[12] Il est composé d'un domaine extracellulaire assurant la fixation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine effecteur tyrosine-kinase intracellulaire [13].

La fixation du ligand sur l'EGFR entraîne l'activation de la cascade de signalisation en aval des voies MAPK/ERK, JAK/STAT et PI3K/AKT impliquées dans la prolifération, la migration, l'adhésion et l'apoptose. [14] Les protéine RAS ont pour fonction d'assurer la transduction des signaux du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire, et contribuent ainsi à la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. [15] Les mutations des gènes RAS figent les protéines RAS dans une configuration constamment activées, ce qui

conduit à une résistance aux anticorps ciblant l'EGFR. [16]

Les anticorps monoclonaux agissent au niveau extracellulaire en se fixant aux ligands ou à l'ectodomaine des récepteurs transmembranaires. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des petites molécules qui se fixent sur le domaine intracellulaire des récepteurs transmembranaire. [17]

A ce jour, les biothérapies validées dans les CCRm appartiennent toutes à la catégorie des anticorps monoclonaux. Elles ciblent le VEGF (bévacizumab) ou L'EGFR (cetuximab et panitumumab), et ce après plusieurs études qui ont montré le bénéfice de ces thérapies dans la prise en charge des CCRm. [18]

Le cétuximab et le panitumumab sont largement utilisés en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie pour traiter les patients atteints d'un CCRm RAS sauvage (non muté). [19]

Objectif

Objectif principal :

L'évaluation de la survie globale des patients atteints de CCRm présentant un RAS sauvage (non muté) ayant bénéficiés d'une thérapie ciblée anti EGFR.

Objectifs secondaires :

- Evaluation radiologique de taux de réponse tumorale
- Evaluation de la survie sans progression
- Evaluation de la tolérance (effets secondaires)

Matériel et méthode

Type d'étude

Etude rétrospective portant sur l'évaluation de la survie globale des patients atteints du cancer colorectal métastatique avec un

RAS non muté et bénéficiant d'une thérapie ciblée anti EGFR.

Population d'étude

Critères d'inclusion

- Patient atteint de cancer colorectal métastatique prouvé histologiquement avec RAS sauvage (RAS non muté)
- Patient âgé de plus de 18 ans

Critères de non inclusion

- Patient suivi pour une autre néoplasie
- Tout autre type histologique que l'adénocarcinome

Taille de l'échantillon :

Tous de patients atteints de CCRm traités et suivis durant la période d'étude soit :

CCRm : 174 patients

CCRm. RAS muté : 90 patients

CCRm. RAS non muté : 50 patients, qui ont fait l'objet de notre étude

Durée et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau du service d'Oncologie Médicale adulte du Centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda (CLCC DBK).

Le traitement des dossiers ainsi que la collecte des données a concerné tous les patients atteints du CCRm recrutés durant la période allant du Janvier 2020 Au 31 Décembre 2021.

Recueil et analyse des données

Le recueil des données s'est fait de manière rétrospective à partir des dossiers des patients à l'aide d'une fiche préétablie et remplie de façon minutieuse selon les points essentiels que porte notre étude.

Chaque fiche a fait l'objet d'une vérification manuelle afin de compléter les données manquantes, pour minimiser les erreurs de saisie et puis d'un codage des différents types de variables pour faciliter la saisie et l'analyse des données.

Les différentes données sont ensuite reprises sur une base de données IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics version 22.

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par le logiciel SPSS.

Résultats

Profil épidémiologique

Fréquence

Durant la période d'étude 496 cas du cancer colorectal ont été recensés dont 174 cas métastatiques d'emblées soit 38% de l'ensemble des patients. La recherche des mutations RAS a été faite chez 114 cas soit 66% des cas métastatiques, elle était présente chez 64 cas soit 56% et absente chez 50 cas soit 44% (KRAS sauvage), ces derniers étaient candidats à un traitement par thérapie ciblée type anti EGFR, parmi eux 34 patients soit 68% ont effectivement bénéficié d'un traitement anti EGFR type Cétuximab ou Panitumumab.

Age et sexe

Dans notre population d'étude on a noté une prédominance masculine avec 32 hommes contre 18 femmes et un sex-ratio de 1.77, l'âge moyen était de 64.5 ans chez les deux sexes avec des extrêmes allant de 25 à 86 ans et les tranches d'âge les plus touchées chez l'homme étaient [40-49[ans et [60-69[ans et la tranche d'âge la plus touchée chez la femme était [60-69[ans. (Fig. 1).

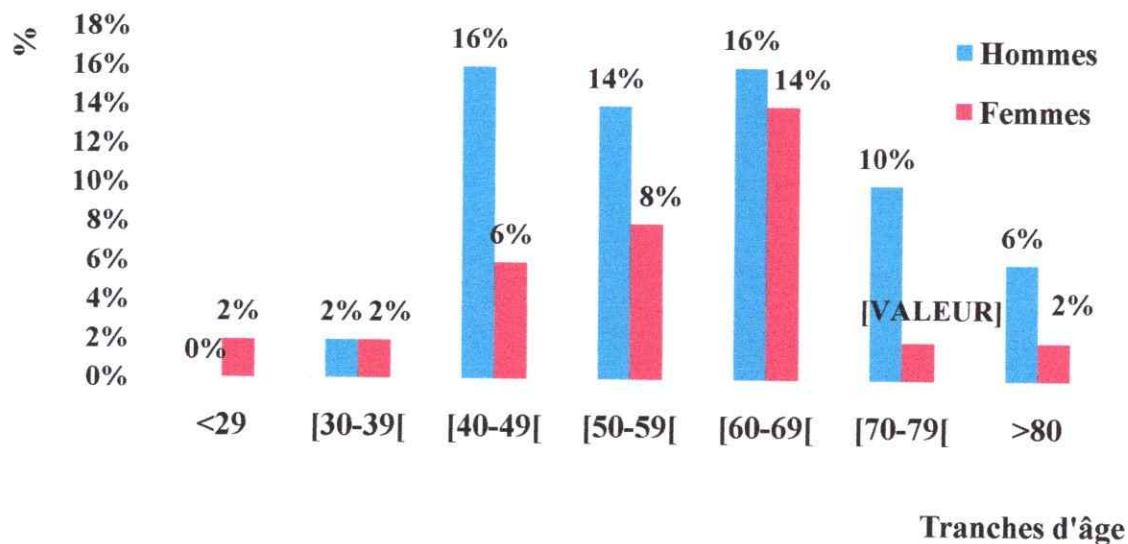


Figure 1 : Répartition des cas atteints du CCRm avec RAS sauvage selon l'âge et le sexe

Aspects cliniques, topographiques et anatomo – pathologiques

La plupart des patients ont consulté un médecin dans l'année qui suivait le début des signes fonctionnels. Les principaux signes cliniques révélateurs sont résumés comme suit :

- Nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales 54%
- Hémorragies digestives 34%
- Occlusions intestinales 06%
- Symptômes en rapport avec les métastases à distance 06%

Lors du diagnostic, la majorité des patients gardaient un bon état général (OMS 0 : 42%, OMS 1 : 52%)

On a noté une prédominance de la localisation colique (66%) contre la localisation rectale (34%) et le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome bien différencié observé chez 66% des cas comme l'illustre le tableau 1.

Tableau 1. Répartition des cas selon la topographie de la tumeur primitive et le type histologique

	N	%
Siège :		
Colon gauche	20	40%
Colon droit	13	26%
Rectum	17	34%
Type histologique		
ADK bien différencié	33	66%
ADK moyennement différencié	11	22%
ADK peu différencié	6	12%

Extension à distance :

Au terme du bilan d'extension, l'atteinte hépatique était prédominante retrouvée chez 27 cas soit 54%, suivie d'atteinte multi métastatique chez 13 cas soit 26%, puis pulmonaire chez 12 cas soit 12% et en fin péritonéale chez 4 cas soit 8%.

La survie globale :

La médiane de survie globale chez l'ensemble de nos patients est de 27 mois avec IC 95% [25,11-28,89], elle passe à 28 mois chez les cas avec RAS sauvage contre 26 mois chez ceux ayant un RAS muté. (Fig. 4)

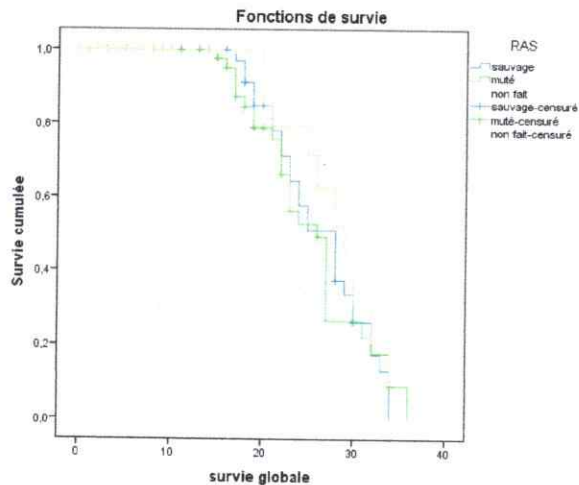


Figure 4 : Courbe de survie globale selon la mutation RAS.

Pour notre échantillon d'étude qui comprend les patients atteints du CCRm avec un RAS sauvage et qui ont reçu les anti EGFR, la médiane de survie globale est de l'ordre de 28 mois avec IC 95% et des bornes allant de [23,18- 32,81].

L'étude de la survie globale en fonction du type de l'anti EGFR a montré une médiane de survie de 30 mois chez les patients qui ont reçus Panitimumab, de 23 mois chez les patients qui ont reçu Cétuximab contre 24 mois chez les patients qui n'ont pas reçu de thérapie ciblée.(Fig. 5)

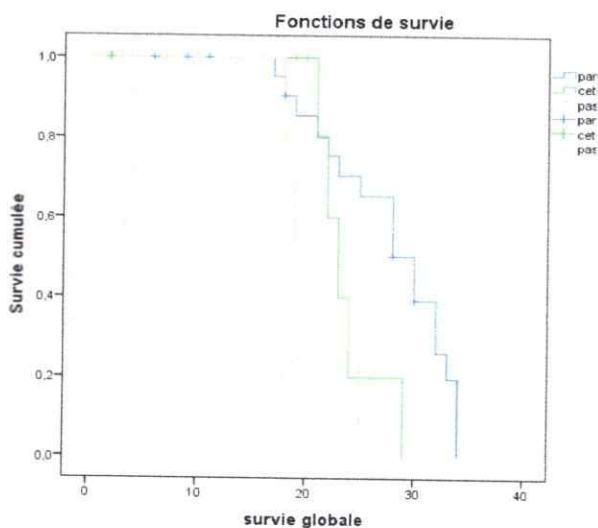


Figure 5 : courbe de survie chez les patients atteints du CCRm avec RAS sauvage sous anti EGFR

La survie globale en fonction du siège :

La médiane de survie varie selonle siège elle est de 28 mois avec un IC de 95% pour le colon droit , 27 mois pour le colon gauche et 27mois pour le rectum .(Fig. 6)

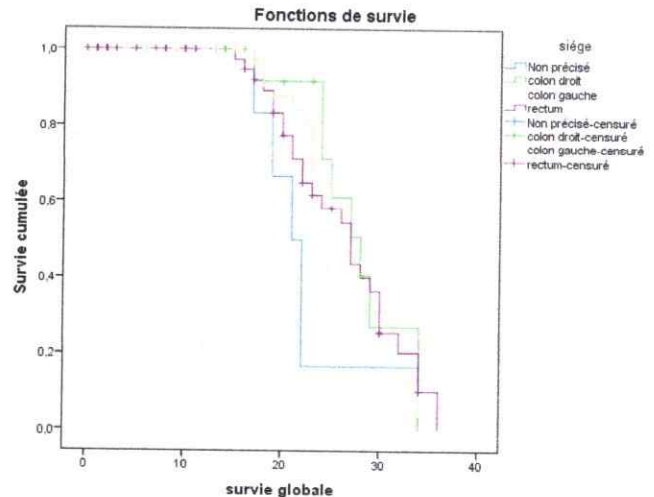


Figure 6 : courbe de survie globale chez les patients avec RAS sauvage en fonction du siège

La survie sans progression

Dans notre série d'étude la survie sans progression est de l'ordre de 5,5mois.

Aspect thérapeutique et évolutif :

Parmi les 34 patients qui ont bénéficié de la thérapie ciblée type anti EGFR, 26 patients ont reçu le Pantimumab et 8 patients le Cétuximab, la réponse thérapeutique a été évaluée chez 30 patients soit 88%, une stabilisation a été constatée chez 56.7% des cas, une réponse objective chez 23.3% des cas et une progression chez 20% des cas. (Fig. 2)

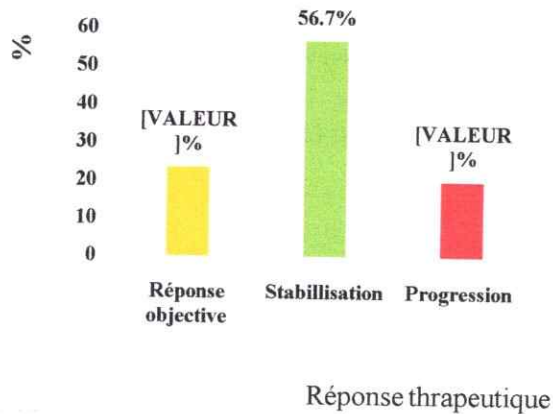


Figure 2 : Répartition des patients selon le taux de réponse thérapeutique sous anti EGFR.

Tolérance :

Parmi les 34 cas ayant reçu les anti EGFR, 23 d'entre eux ont présenté une réaction cutanée soit (67,64%), parmi ses cas 13 présenté une réaction de grade I (56,52%), 7 cas une réaction de grade II (30,43%) et 3 cas une réaction de grade III (13,04%). (Fig. 3)

L'hypersensibilité liée principalement au cetuximab n'a pas été constatée et ce grâce à la prémédication par la corticothérapie.

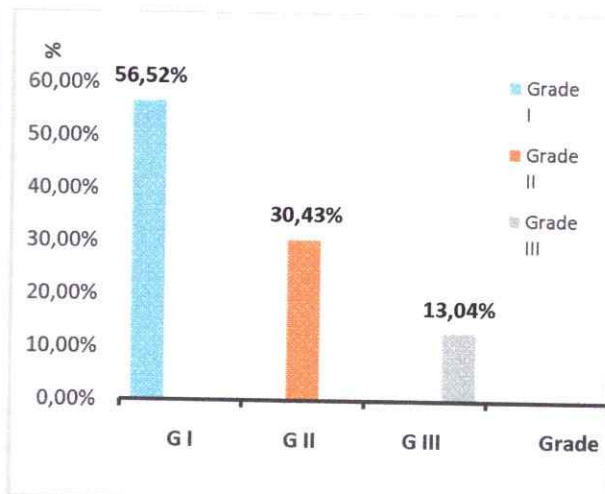


Figure3 : Fréquence des réactions cutanées selon le grade chez les patients sous anti EGFR.

DISCUSSION :

1. Profil épidémiologique :

À l'échelle mondiale, l'incidence et les taux de mortalité par cancer colorectal varient considérablement, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les deux sexes confondus, avec 1,9 millions nouveaux cas et près de 1 million décès en 2020, selon la base de données GLOBOCAN 2020 de l'organisation mondiale de la santé (OMS), en France et au Maroc occupe le 3^{ème} rang en terme d'incidence après le cancer du sein et celui du poumon, cependant sa fréquence dans notre pays est plus élevée où il occupe le deuxième rang après le cancer du sein mais rejoint celui des pays du Maghreb en terme de mortalité où il occupe le 3^{ème} rang.[19]

Caractéristiques des patients :

Dans notre étude, le nombre de cas métastatiques était de 174cas, comparativement à l'étude menée par BELHADEF faite sur une période de deux ans (2016-2018) où le nombre de cancers colorectaux métastatiques étaient près de 113cas à Tizi Ouzou (service d'oncologie médicale unité Balloua) [6] cette légère augmentation peut être expliquée par la minimisation des premiers symptômes du cancer colorectal ainsi le diagnostic tardif et à l'absence de dépistage précoce dans la population et l'ouverture du nouveau centre de lutte contre le cancer de DBK qui recrute plus de malades notamment ceux des wilayas voisines.

Sur ces 174cas métastatiques, 64cas n'ont pas pu bénéficier de la recherche de mutation RAS et ce à cause de l'exiguïté du prélèvement ou de leur état général totalement grabataire excluant leur candidature à un traitement spécifique donc aucun intérêt de recherche de cette mutation.

Le tableau 2 résume les caractéristiques démographiques, topographiques et anatomopathologiques de notre population (patients atteints du CCRm) tout en comparant

toutes ces caractéristiques entre les deux groupes présentant une tumeur avec KRAS sauvage ou KRAS muté.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, topographiques et anatomopathologiques des cas avec KRAS muté et sauvage

RAS	Muté	Sauvage	Total	p
Effectif (%)	N= 64 (56%)	N= 50 (44%)	114 (100%)	
Age moyen	60.8 ans	64.5ans	62.6ans	0.677
Tranche d'âge la plus touchée	[50-59[[60-69[
Sexe				
Homme	36 (56.3%)	32 (64%)	68 (60%)	0.291
Femme	28(43.7%)	18 (36%)	46 (40%)	
Sexe ratio	1.2	1.77	1.53	0.291
Topographie				
Colon gauche	25 (44%)	20 (40%)	45 (39%)	0.513
Colon droit	7 (12%)	13 (26%)	20 (18%)	
Bas rectum	25 (44%)	17 (34%)	42 (37%)	
Métastases				
Hépatique	35 (55%)	27 (54%)	62 (54%)	0.0000
Pulmonaire	0	6 (12%)	6 (5%)	
Péritonéale	0	4 (8%)	4 (4%)	
Multiple	29 (45%)	13 (26%)	42(37%)	

Le sexe masculin est prédominant avec un sex-ratio de 1,77 dans notre échantillon d'étude (avec RAS sauvage) versus 1.2 chez les cas avec RAS muté, résultats similaires à ceux de BELHADEF dans son étude où le sexe-ratio était de 1.7 chez les patients avec RAS sauvage.

ces résultats rejoignent également les données de la littérature occidentale où la prédominance masculine est plus marquée chez les patients atteints du CCRm avec KRAS sauvage notamment dans l'étude PEAK et CALGB où le sex-ratio était 1.88 et 1.5 respectivement. [20][21]

L'âge médian des patients était de 64.5 ans chez les cas de KRAS sauvage et 60.8 ans chez les cas avec RAS muté, cette différence de 4 ans reste statistiquement non significative avec $p=0.67$, ces chiffres se rapprochent des données de la littérature occidentale qui rapportent un âge compris entre 65 et 75 ans [22] [23]et aux dernières statistiques de l'institut national de santé publique INSP qui indiquent un âge médian de 64 ans [24].

Dans notre série, les cancers coliques étaient plus fréquents, avec 66 % des cas avec KRAS sauvage et 56% des cas avec KRAS muté, l'étude réalisée au Burkina Faso, l'étude deBELHADEF et les registres occidentaux

rappellent une incidence plus élevée des cancers coliques par rapport aux cancers rectaux respectivement 73.3% et 92%. [25] [26]

Les cancers coliques de topographie gauche sont plus fréquents dans notre échantillon avec 40%, résultat identique chez les patients avec RAS muté soit 44%, différence non significative avec $p=0.51$. Ces chiffres sont divergent avec les données de la littérature ; avec des taux variants entre 51%,61.4% et 68.2% dans les études PEAK, CALGB et BELHADEF.

Pour les localisations à distance, on a noté l'absence des localisations pulmonaires et péritonéales dans le groupe avec RAS muté contre 12% et 8% respectivement dans le groupe avec RAS sauvage, différence statistiquement très significative avec $p=10^{-5}$

Les localisations hépatiques seules sont retrouvées à des pourcentages identiques dans les deux groupes avec ou sans mutation RAS à raison de 55% et 54%.

Le taux de métastase hépatique seule était respectivement 26%, 32% et 32% dans les autres études ; PEAK, CALGB et BELHADEF.

Concernant les métastases multiples la différence est significative entre les cas avec RAS sauvage et RAS muté, ce taux passe de 26% à 46% respectivement, par contre le taux de métastases multiples chez les patients avec RAS sauvage est similaire comparativement aux taux retrouvés dans l'étude PEAK 25% et l'étude de BELHADEF 34%. [6] [22] [23]

La survie globale

La survie globale (SG) correspond au temps écoulé entre la date de la confirmation du diagnostic et la date de décès. Pour les patients vivants en cours d'analyse le calcul de la SG a été réalisé avec la date des dernières nouvelles. La survie globale des patients est calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

De manière intrinsèque, notre étude ne permet pas de décrire la mortalité en termes de taux de mortalité. En revanche, la médiane de survie durant la période de l'étude a été calculée et comparée entre les différents sous-groupes et les résultats de la littérature.

Au terme de notre étude et à la date de début d'analyse des données soit Avril 2023, la médiane de survie globale qui fait l'objet de notre étude chez les patients avec RAS sauvage est estimée à 28 mois avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de [23,18-32,81].

Ce chiffre est relativement similaire à la médiane de survie globale retrouvée dans l'étude de phase 3 PARADIGM QUI rapporte une survie globale de près de 38 mois chez ces patients sous Panitumumab, et ce en prenant compte de la durée de suivi qui plus importante dans cette étude comparativement à la notre. [27]

En analysant la médiane de survie globale en fonction des sous-groupes selon le siège de la tumeur (gauche vs droit), on a constaté que nos résultats divergent de ceux de la littérature car la différence en terme de survie globale en faveur du colon gauche n'est pas retrouvée dans notre échantillon avec une différence non significative statistiquement et $unp=0,4$, Ce qui peut être expliqué par l'effectif faible et le pourcentage de cas sans précision du siège (inconnu).

Pour donner plus de précisions à notre étude nous avons comparé les médianes de survie globales chez les cas avec RAS sauvage ayant reçu une thérapie ciblée selon le type de cette dernière (Cétuximab vs Panitumumab) tout en comparant ces résultats aux différentes études nationales et internationales ayant les mêmes caractéristiques que notre population.

La meilleure médiane de survie de 30 mois est constatée chez les patients qui ont reçu Panitumumab, qui chute à 23 mois chez les patients qui ont reçu Cétuximab, mais qui ne peut être comparée vu la différence des deux effectifs.

En comparant nos résultats aux différentes études ; chez les patients recevant Panitumumab, les chiffres sont relativement similaires, se situent entre les résultats des autres études, notamment l'étude PEAK 2013 qui rapporte une durée de 41,3 mois et l'étude de BELHADEF 2019 qui rapporte une durée 18mois.

Même constatations en ce qui concerne le Cétuximab où la médiane de survie globale est de 23 mois avec un IC de 95% et des bornes allant de 20,8 à 25,1. Résultats similaires à l'étude de TAILOR 2018 qui rapporte une durée est de 20 mois[28] mais qui divergent de ceux de l'étude CALGB 2017 qui présente une durée de 32 mois, cela peut être expliqué par le fait que son effectif est plus important avec 270 cas contre notre échantillon qui se limite à 34 cas , mais aussi à la durée de suivi de leur étude de 52 mois qui est plus longue comparée à notre durée d'étude qui est de 24 mois soit environs la moitié.

Si la médiane de survie globale n'est pas influencée par la présence ou l'absence de mutation RAS, 26 mois et 28 mois respectivement, elle présente par contre une différence significative chez les cas avec RAS sauvage en fonction du type traitement de première ligne.

L'analyse fine des cas avec RAS sauvage a conclue à l'amélioration de la survie globale chez les patients recevant la thérapie ciblée vs chimiothérapie en première ligne avec une médiane de 28 mois dans le groupe thérapie ciblée vs 24 mois dans le groupe chimiothérapie avec une différence significative (p=0,024)

LA survie sans progression :

La survie sans progression est définie par l'intervalle de temps exprimé en mois, entre la date de la première cure et la date de la première progression.

Dans notre série, la médiane de survie sans progression est de 5.5 mois, ce résultat se rapproche de la dernière mise à jour 2020 de l'étude ROSSINI, puisqu'elle est de 3.8 mois [29] ainsi que de l'étude TAYLOR avec une valeur de 9.2 mois qui a atteint l'objectif principal de son étude.

Ces mêmes résultats divergent de ceux rapportés dans les autres études : PEAK 2013, GALGB 2017 et BELHADEF 2019 avec des durées de survie sans progression de 13 ,11.4 et 10 mois respectivement.

Cette différence remarquable peut être assimilée au fait que ces études sont des études prospectives et les patients ont été sélectionnés avant l'inclusion

Tableau 3 : Comparaison de taux de survie sans progression selon les différentes études

Etude	Effectifs	protocole	SSP (mois)	SG (mois)	TR (%)
PEAK 2013	88	Panitumumab+ Folfox	13	41.3	63.6
CALGB 2017	270	Cétuximab+ Folfox/Folfiri	11.4	32	68.8
TAILOR 2018	193	Cétuximab+ Folfox	9.2	20.7	61.1
BELHADEF 2019	100	Panitumumab	10	18	42
ROSSINI 2020	86	Anti EGFR+ chimio	3.8	10.2	19.8
Notre étude 2021	34	Anti EGFR+ chimio	5.5	28	23.3

La réponse thérapeutique :

Nous avons évalué la réponse des patients traités par anti EGFR et nous avons trouvé une réponse objective de 23,3%, résultats concordant avec l'étude de ROSSINI où le taux de réponse était de 19,8%. Par contre toutes les autres études PEAK 2013, CALGB 2017, TAILOR 2018, BELHADEF 2019 rapportent des taux plus élevés que les nôtres soit 63,6%, 68,8%, 61,1% et 42% respectivement.

Cette différence remarquable peut être assimilée au fait que ces études sont des études prospectives et les patients ont été sélectionnés avant l'inclusion.

Les effets indésirables :

Dans notre étude la proportion des effets indésirables, principalement les réactions cutanées (effets de classe) de grade I et II, liés au traitement anti EGFR chez les patients traités sont représentés par un taux de 86,95%, similaires aux taux observés dans les autres études : CRYSTAL, TAILOR, PREMIER et BELHADEF soit 79%, 74%, 79% et 79% respectivement. [30] [31]

Tableau 4 : Comparaison de taux des réactions cutanées selon les différentes études.

Etude	CRYSTAL	TAILOR	PREMIER	BELHADEF	Notre étude
Réaction cutanée GI et GII (%)	79	74	79	79	87

Conclusion

Le cancer colorectal reste un des cancers les plus fréquents, les facteurs pronostiques comme le stade de la tumeur le siège, les mutations du gène RAS ou BRAF et le statut MSI sont primordiaux et doivent être recherchés systématiquement avant tout traitement pour adopter une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient atteint CCRm.

Dans notre étude on a pu montrer que les patients atteints de CCRm avec un RAS sauvage et recevant une thérapie ciblée anti-EGFR ont une survie globale améliorée par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçue et ce malgré les limites de l'étude représentées par l'effectif faible, la durée de l'étude < 5 ans et les biais liés au type d'étude rétrospective.

Bien que la SG, le taux de réponse objective et la survie sans progression de la plupart des patients atteints CCRm avec *KRAS / NRAS / BRAF* WT soient significativement prolongés ou augmentés après un traitement avec des anti-EGFR, nous devons faire face à la réalité qu'il existe une hétérogénéité tumorale, des

résistances primaires ou secondaires aux anti-EGFR à laquelle on doit penser devant chaque progression. [32]

En perspective, les essais futurs devront permettre de définir la meilleure séquence thérapeutique chez les patients RAS sauvage tout en prenant considération de certains paramètres lors de l'élaboration d'un plan de traitement comme : l'état général du patient et l'absence de comorbidités, les facteurs pronostiques cliniques, biologiques et anatomiques, les caractéristiques moléculaires (statut RAS et BRAF), les effets indésirables des médicaments et les préférences du patient.

Le meilleur traitement reste la prévention primaire et secondaire par une sensibilisation de la population qui est d'un intérêt majeur, étant donné qu'une alimentation saine et équilibrée associée à une activité physique bien conduite, sont les principaux facteurs protecteurs du CCR et par un dépistage organisé.

Bibliographie

[1] BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., et al. Statistiques mondiales sur le cancer 2018: Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68, p. 394-424

[2] Globocan 2020 dans le monde

[3] Globocan 2020 en Algérie

[4] DI FIORE, F., ODEN-GANGLOFF, A., et MICHEL, P. Cancer colorectal métastatique et thérapies ciblées. *Côlon Rectum*, 2009, vol. 3, p. 230-238.

[5] ETIENNE-SELLOUM, Nelly. La prise en charge du cancer colorectal. *Actualités Pharmaceutiques*, 2018, vol. 57, no 577, p. 27-31

[6] Belhadef S, Mahfouf.H.(2021) Stratégie thérapeutique de la première ligne des cancers colorectaux métastatiques non résecables RAS sauvage. Thèse de doctorat. Faculté Benyoucef Benkheda Alger 1

[7] PHELIP, Jean-Marc. Cancer du côlon: classification moléculaire et anatomique nécessaire à la décision thérapeutique. 2018.

[8] F. Di Fiore, A. Oden-Gangloff & P. Michel *Côlon Rectum* volume 3, pages 230–238 (2009)

[9] Cacheux, W., Le Tourneau, C., Baranger, B., Mignot, L., & Mariani, P. (2011). Thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques: place actuelle. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 148(1), 12-19.

[10] LI, Qing-Hai, WANG, Ying-Zhao, TU, Jian, et al. Anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: mechanisms and potential regimens of drug resistance. *Gastroenterology report*, 2020, vol. 8, no 3, p. 179-191

[11] TABLIT, Issam. Etude des effets indésirables dermatologique chez les patients recevant les thérapies ciblées anti cancéreuses au service d'oncologie médicale du CHU de TIZI-OUZOU. 2019. Thèse de doctorat. Faculté de médecine université Mouloud Mammeri de TIZI OUZOU.

[12] Sedkaoui, C. (2015). Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

[13] GARCÍA-FONCILLAS, Jesús, SUNAKAWA, Yu, ADERKA, Dan, et al. Distinguishing features

of cetuximab and panitumumab in colorectal cancer and other solid tumors. *Frontiers in oncology*, 2019, vol. 9, p. 849

[14] Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al (2001) Kirsten

RAS mutations in patients with colorectal cancer: the "RASCAL

II" Study. *Br J Cancer* 85:692–6

[15] LI, Qing-Hai, WANG, Ying-Zhao, TU, Jian, et al. Anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: mechanisms and potential regimens of drug resistance. *Gastroenterology report*, 2020, vol. 8, no 3, p. 179-191

[16] Ferrara N, Davis-Smyth T (1997) The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18:4–25

[17] Mazard, T. (2013). *Impact clinique et biologique des thérapies ciblées en oncologie digestive: application au cancer colorectal métastatique* (Doctoral dissertation, Montpellier

[18] SHUEL, Sian L. Thérapies ciblées contre le cancer: Perles cliniques à l'intention des soins primaires. *Canadian Family Physician*, 2022, vol. 68, no 7, p. e199

[19] <https://www.insp.dz/>

[20] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR,

et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab

plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or

bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated,

unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin*

Oncol. (2014) 32:2240–7

[21] Venook AP, Neidzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH,

et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and

progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal

cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). In: American

Society of Clinical Oncology 2016 Annual Meeting; June 03–07. Chicago, IL

(2016).

[22] Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du

côlon » *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068-A-10, 2003 18 p.

[23] : BoutronRuault MC, Laurant Puig P « Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal » *Traité de gastro-entérologie*. Deuxième édition Flammarion. 2005: 538 à 550.

[24] 1. Hamouda D, et al, institut national de santé publique, réseau des registres des cancers du centre 2017.

[25] : Ouedraogo S, et al. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bull Cancer* (2019)

[26] APARICIO.T Carcinogénèse colique, données fondamentales EMC, *Gastroentérologie*, 9-000-E-20, 2007.

[27] Liam Davenport. Cancer colorectal métastatique: survie globale améliorée avec une thérapie ciblée anti-EGFR - *Medscape* - 10 juin 2022

[28] Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol*. (2018) 36:3031–9

[29] Rossini, D.; Germani, M.M.; Pagani, F.; Pellino, A.; Dell'Aquila, E.; Bensi, M.; Liscia, N.; Moretto, R.; Boccaccino, A.; Prisciandaro, M.; et al. Retreatment with Anti-EGFR Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Multi-institutional Analysis. *Clin. Color. Cancer* 2020, 19, 191–199.e6.

[30] Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. (2015) 33:692–700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812

[31] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III

study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. (2014) 25:1346–55

[32] [E. Martinelli, D. Ciardiello, G. Martini et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *ANNALS OF ONCOLOGY* Open Access Published: January 06, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.007>]