

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**  
**Scientifique**

**Université - Blida 1 - Faculté De Médecine**



**Thèse de Doctorat en Sciences Médicales**

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies  
ciblées dans le traitement des cancers  
colorectaux métastatiques**

**Soutenue le 24 Mars 2021**

**Par Dr Souad BEKOUACI**

**Maitre Assistante en Oncologie Médicale**

**JURY :**

<b>Pr Malika GAMAZ</b>	<b>Présidente</b>	<b>Faculté de médecine d'Alger</b>
<b>Pr Farida SMAILI</b>	<b>Directrice</b>	<b>Faculté de médecine de Blida</b>
<b>Pr Wahiba OUAHIOUNE</b>	<b>Membre</b>	<b>Faculté de médecine de Blida</b>
<b>Pr Tahar HACHEMI</b>	<b>Membre</b>	<b>Faculté de médecine de Blida</b>
<b>Pr Abderrezak BOUAMRA</b>	<b>Membre</b>	<b>Faculté de médecine de Blida</b>

# Table des matières

## Abréviations

## Liste des tableaux

## Liste des figures

<b>PARTIE THEORIQUE : Etat de la question et revues de la littérature</b>	1
<b>Introduction générale</b>	2
<b>Chapitre I : Le cancer colorectal métastatique (CCRM)</b>	4
<b>1- Epidémiologie du cancer colorectal</b>	4
1-1-Epidémiologie descriptive	4
1-1-a-incidence	4
1-1-b-mortalité	7
1-1-c-âge et sexe	8
1-2-Epidémiologie analytique	8
<b>2- Carcinogénèse colorectale</b>	11
<b>3- Anatomie pathologique du CCR et classification histopathologique</b>	16
3-1-Macroscopie	16
3-2-Microscopie	17
3-3-Immunohistochimie	19
<b>4- Diagnostic</b>	20
4-1-Circonstances de découverte	20
4-2-Examen clinique	20
4-3-Examens complémentaires	20
<b>5- Bilan d'extension</b>	21
<b>6- Classification – Stadification</b>	22
<b>7- Principaux sites métastatiques des CCRM</b>	26
<b>8- Facteurs pronostiques du CCRM</b>	27
8-1-Facteurs liés à la tumeur primitive	27
8-2-Facteurs liés aux métastases hépatiques	27
8-3-Facteurs liés aux métastases extra-hépatiques	27
8-4-Facteurs biologiques	27
8-5-Facteurs histologiques	28
<b>9- Facteurs prédictifs de réponse au traitement</b>	28
9-1- Le statut MSI	28
9-2- Le statut mutationnel RAS	28
9-3- Le BRAF	28
<b>10- Prise en charge des CCRM</b>	29
10-1-Exploration préthérapeutique	29
10-2-Buts du traitement	30
10-3-Armes thérapeutiques	30
10-3-1-Traitement non spécifique	30
a-Traitement des effets secondaires de la chimiothérapie	30
b-Traitement de la douleur	32
c-Apport psychologique et apport nutritionnel	33
10-3-2- Traitement spécifique	33
a-La chirurgie	33
b-La chimiothérapie	34
c-Les thérapies ciblées	38
d-L'immunothérapie	38
e-La radiothérapie	38
f-Autres traitements	38
10-4- Recommandations thérapeutiques	38

<b>Chapitre II : Les thérapies ciblées dans le traitement du CCRM</b>	41
<b>1- Généralités</b>	41
<b>2- Notion de ciblage thérapeutique</b>	41
<b>3- Molécules de thérapie ciblée utilisées dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM</b>	43
3-1-Les inhibiteurs de l'angiogénèse (bevacizumab)	43
3-1-1-Mode d'action et présentation	43
3-1-2-Pharmacodynamie	43
3-1-3-Effets secondaires de bevacizumab et leur gestion	45
3-1-4-Biomarqueurs prédictifs de réponse au bevacizumab	48
3-2-Les anticorps anti EGFR	48
3-2-1-cetuximab	48
3-2-1-1-Mode d'action et présentation	48
3-2-1-2-Pharmacodynamie	49
3-2-1-3-Effets secondaires de cetuximab et leur gestion	49
3-2-1-4-Biomarqueurs prédictifs de réponse aux anti EGFR	51
3-2-2-panitumumab	51
3-2-2-1-Mode d'action et présentation	51
3-2-2-2-Pharmacodynamie	51
3-2-2-3-Effets secondaires de panitumumab et leur gestion	52
<b>4- Efficacité des thérapies ciblées dans le traitement de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> lignes des CCRM</b>	52
4-1-Efficacité des antiangiogéniques	52
4-2-Efficacité des anti EGFR	54
<b>5- Autres molécules utilisées dans le traitement du CCRM au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne</b>	57
<b>6- Enjeux économiques autour des thérapies ciblées</b>	58
<b>Chapitre III : Economie de santé et évaluation médico- économique</b>	60
<b>1- Introduction à l'économie de santé</b>	60
<b>2- Principes de base de l'évaluation médico-économique (EME) en économie de santé</b>	61
<b>3- Méthodes d'évaluation médico-économique</b>	64
3-1-L'analyse de minimisation des coûts (AMC)	64
3-2-L'analyse coût-efficacité (ACEf)	66
3-3-L'analyse coût-utilité (ACU)	68
3-4-L'analyse coût-bénéfice (ACB)	70
<b>4- Les ressources consommées : concept du coût en économie de santé</b>	72
4-1-Les coût directs	72
4-2-Les coûts indirects	73
4-3-Les coûts intangibles	73
<b>5- Technique de modélisation en économie de santé</b>	74
5-1-L'arbre de décision	76
5-2-Le modèle de Markov	76
5-3-La méthode de Monte Carlo	77
<b>6- Résultats des évaluations médico-économiques</b>	78
<b>Conclusion générale</b>	79
<b>PARTIE PRATIQUE : Présentation de l'étude</b>	80
<b>1- Introduction/Problématique</b>	81
<b>2- Objectifs de l'étude</b>	84
<b>3- Protocole de l'étude</b>	84
3-1- Schéma de l'étude	84
3-2- Patients et méthodes	84

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux  
métastatiques**

---

3-2-1- Population de l'étude	84
3-2-1-1- Critères d'inclusion	85
3-2-1-2- Critères de non inclusion	85
3-2-2-Méthodes et organisation du travail	85
3-2-2-1-Bilan initial	85
3-2-2-2-Phase thérapeutique	86
3-2-2-3-Evaluation thérapeutique du traitement	93
-Evaluation de la toxicité du traitement	93
-Evaluation de l'efficacité du traitement	94
3-2-2-4-Evaluation de la qualité de vie	96
3-2-2-5-Evaluation du coût	97
3-2-2-6-Calcul du ratio coût-efficacité incrémental (ICER)	97
3-2-2-7-Recueil et analyse des données	99
<b>4- Résultats de l'étude</b>	<b>100</b>
<b>4-1-Caractéristiques des patients</b>	<b>100</b>
4-1-1-Le sexe des patients	101
4-1-2-L'âge au diagnostic	101
4-1-3-Origine géographique des patients	103
4-1-4-Comorbidités	104
4-1-5-Antécédent familial de CCR	104
4-1-6-Siège de la tumeur primitive	104
4-1-7-Topographie de la tumeur primitive	105
4-1-8-Type histologique	106
4-1-9-Répartition des sites métastatiques	107
4-1-10-Nombre de métastases par nombre de patients	107
4-1-11-Caractère synchrone ou métachrone des métastases	108
4-1-12-Délai de récurrence pour les métastases métachrones	108
4-1-13-Traitement antérieur	108
4-1-14-Marqueurs tumoraux initiaux	109
4-1-15-Statut RAS	109
4-1-16-Statut de performance initial (PS)	110
4-1-17-Délai de consultation	110
4-1-18- Délai de prise en charge	111
<b>4-2-Evaluation du traitement</b>	<b>111</b>
4-2-1-Evaluation thérapeutique du protocole bevacizumab-FOLFOX4	113
4-2-1-1-Nombre de cures	113
4-2-1-2-Evaluation de la réponse thérapeutique	113
a-Taux de réponse objective	113
b-Contrôle tumoral	114
4-2-1-3-Evaluation de la toxicité	115
4-2-1-4-Chirurgie après bevacizumab-FOLFOX4	116
4-2-1-5-Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	116
4-2-1-6-Evaluation de la qualité de vie	117
4-2-1-7-Evaluation de la survie	119
4-2-1-7-1-Evaluation de la survie sans progression (SSP)	119
-SSP globale	119
-SSP selon le sexe	120
-SSP selon le statut de performance initial (PS)	121
-SSP selon le siège de la tumeur primitive	122
-SSP selon le type histologique	123
-SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases	124
-SSP selon le siège des métastases	125
-SSP selon le nombre de sites métastatiques	126
-SSP selon l'âge	127

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux  
métastatiques**

---

-SSP selon le délai de prise en charge	128
-SSP selon la réponse thérapeutique	129
-SSP selon la réponse objective	130
-SSP selon la réalisation ou non d'une chirurgie après 1 <sup>ère</sup> ligne	131
4-2-1-7-2-Evaluation de la survie globale (SG)	132
-SG	132
-SG selon le sexe	133
-SG selon le statut de performance initial (PS)	134
-SG selon le siège de la tumeur primitive	135
-SG selon le type histologique	136
-SG selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases	137
-SG selon le siège des métastases	138
-SG selon le nombre de sites métastatiques	139
-SG selon l'âge	140
-SG selon le délai de prise en charge	141
-SG selon la réponse thérapeutique	142
-SG selon la réponse objective	143
-SG selon la réalisation ou non d'une chirurgie après 1 <sup>ère</sup> ligne	144
4-2-2-Evaluation thérapeutique du protocole cetuximab-FOLFIRI	145
4-2-2-1-Nombre de cures	145
4-2-2-2-Evaluation de la réponse thérapeutique	145
a-Taux de réponse objective	145
b-Contrôle tumoral	146
4-2-2-3-Evaluation de la toxicité	147
4-2-2-4-Chirurgie après bevacizumab-FOLFOX4	148
4-2-2-5-Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	148
4-2-2-6-Evaluation de la qualité de vie	149
4-2-2-7-Evaluation de la survie	151
4-2-2-7-1-Evaluation de la survie sans progression (SSP)	151
-SSP globale	151
-SSP selon le sexe	152
-SSP selon le statut de performance initial (PS)	153
-SSP selon le siège de la tumeur primitive	154
-SSP selon la topographie colon droit/colon gauche	155
-SSP selon le type histologique	156
-SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases	157
-SSP selon le siège des métastases	158
-SSP selon le nombre de sites métastatiques	159
-SSP selon l'âge	160
-SSP selon le délai de prise en charge	161
-SSP selon la réponse thérapeutique	162
-SSP selon la réponse objective	163
-SSP selon la réalisation ou non d'une chirurgie après 1 <sup>ère</sup> ligne	164
4-2-2-7-2-Evaluation de la survie globale (SG)	165
-SG	165
-SG selon le sexe	166
-SG selon le statut de performance initial (PS)	167
-SG selon le siège de la tumeur primitive	168
-SG selon la topographie colon droit/colon gauche	169
-SG selon le type histologique	170
-SG selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases	171

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux  
métastatiques**

---

-SG selon le siège des métastases	172
-SG selon le nombre de sites métastatiques	173
-SG selon l'âge	174
-SG selon le délai de prise en charge	175
-SG selon la réponse thérapeutique	176
-SG selon la réponse objective	177
-SG selon la réalisation ou non d'une chirurgie après 1 <sup>ère</sup> ligne	178
4-2-3-Evaluation de la survie de tous les patients	179
4-2-3-1-SSP	179
4-2-3-2-SSP selon le statut RAS	180
4-2-3-3-SG de tous les patients	181
4-2-3-4-SG selon le statut RAS	182
4-2-4-Etat des patients à la date de point	183
<b>4-3-Evaluation du coût du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	183
4-3-1-Description des coûts unitaires de chaque protocole	183
4-3-2-Calcul du coût médicamenteux direct de chaque protocole/microcosting	186
<b>4-4-Etablissement du ratio coût –efficacité incrémental (ICER)</b>	188
4-4-1-ICER pour le protocole bevacizumab-FOLFOX4	188
4-4-2-ICER pour le protocole cetuximab-FOLFIRI	189
<b>4-5-Récapitulatif des résultats de l'étude</b>	191
<b>5- Discussion des résultats</b>	193
5-1-Analyse des caractéristiques des patients	193
5-1-1-Age et sexe des patients	193
5-1-2-Origine géographique des patients	194
5-1-3-Antécédent familial de CCR	194
5-1-4-Siège de la tumeur primitive	194
5-1-5-Topographie de la tumeur primitive	194
5-1-6-Type histologique	195
5-1-7-Répartition des sites métastatiques	195
5-1-8-Nombre de métastases par patient	195
5-1-9-Caractère synchrone ou métachrone des métastases	196
5-1-10-Délai de récurrence pour les métastases métachrones	196
5-1-11-Marqueurs tumoraux	196
5-1-12-Statut RAS	197
5-1-13-Statut de performance (PS)	197
5-1-14-Délai de prise en charge	197
5-2-Analyse de l'évaluation thérapeutique et de la survie	198
5-2-1-Protocole bevacizumab-FOLFOX4	198
5-2-1-1-Réponse thérapeutique	198
a-Taux de réponse objective	198
b-Contrôle tumoral	198
5-2-1-2--Toxicité du traitement	198
5-2-1-3-Chirurgie des métastases après bevacizumab-FOLFOX4	202
5-2-1-4-Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	202
5-2-2-6-Qualité de vie	202
5-2-1-6-La survie sans progression (SSP)	203
5-2-1-6-La survie globale (SG)	205
5-2-2-Protocole cetuximab-FOLFIRI	206
5-2-2-1-Réponse thérapeutique	206
a-Taux de réponse objective	206
b-Contrôle tumoral	207
5-2-2-2--Toxicité du traitement	207
5-2-2-3-Chirurgie des métastases après cetuximab-FOLFIRI	209

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux  
métastatiques**

---

5-2-2-4-Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	209
5-2-2-6-Qualité de vie	210
5-2-2-6-La survie sans progression (SSP)	210
5-2-2-7-La survie globale (SG)	212
5-3-Analyse du coût du traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	214
5-3-1-Coût d'acquisition par cure	214
5-3-2-Coût médicamenteux direct du protocole	215
5-3-3-Coût médicamenteux direct de la 1 <sup>ère</sup> ligne	215
5-4-Ratio de coût-efficacité incrémental = ICER	217
<b>6- Conclusion</b>	222
<b>7- Recommandations</b>	224
<b>Références bibliographiques</b>	226
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

## Abréviations

- **ACE** : Antigène Carcino Embryonnaire
- **ACEf** : Analyse Coût Efficacité
- **ACB** : Analyse Coût Bénéfice
- **ACU** : Analyse Coût Utilité
- **ADK** : Adénocarcinome
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **AMC** : Analyse de Minimisation de Coût
- **AME** : Analyse Médico Economique
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- **CCR** : Cancer Colo Rectal
- **CCRM** : Cancer Colo Rectal Métastatique
- **CIN**: Chromosomal Instability
- **CT** : Contrôle Tumoral
- **DAP** : Disposition à payer
- **EGF** : Epidermal Growth Factor
- **EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor
- **EMA** : European Medical Agency
- **EME**: Etude Médico Economique
- **FDA**: Food and Drug Administration
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **HTa** : Health Technology Assessment
- **ICER** : Incremental Cost Effectiveness Ratio
- **INC** : Institut National de Cancer
- **INSP**: Institut National de Santé Publique

- **KRAS** : Kirsten Rat Sarcoma Viral oncogene omolog
- **MMR**: Mismatch Repair
- **MP**: Maladie en Progression
- **MSI** : Microsatellite Instability
- **NCI-CTCAE**: National Cancer Institut-Common Terminology Criteria for Adverse Events
- **NICE** : National Institute for Health and Care Excellence
- **NRAS**: Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral oncogene omolog
- **OCDE** : Organisation de Coopération et de Developpement Economique
- **OMS** : Oraganisation Mondiale de la Santé
- **PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale
- **PS** : Performance Statut
- **QALY** : Quality Adjusted Life Years
- **RC** : Réponse Complète
- **RCT** : Randomised Controlled Trial
- **RO** : Réponse Objective
- **RP** : Réponse Partielle
- **SG** : Survie Globale
- **SSP** : Survie Sans Progression
- **VEGF** : Vascular Epidermal Growth Factor
- **VEGFR** : Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

## Liste des tableaux

- Tableau I :** Classification histo-pathologiques des tumeurs colorectales (OMS 2010, 5<sup>ème</sup> édition)
- Tableau II :** T = tumeur primitive
- Tableau III et IV :** N = adénopathies régionales
- Tableau V :** M = métastases à distance
- Tableau VI:** pN = métastases ganglionnaires régionales
- Tableau VII :** Groupement par stades du CCR
- Tableau VIII :** Stratégies de traitement du CCRM RAS muté
- Tableau IX :** Stratégies de traitement du CCRM RAS non muté
- Tableau X :** Les grades de l'HTA selon la classification du NCI-CTC version 3.0
- Tableau XI :** Les grades de la protéinurie selon la classification du NCI-CTC version 3.0
- Tableau XII :** Résultats des principales études phase III étudiant l'apport du bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique
- Tableau XIII :** Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet du bevacizumab en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique
- Tableau XIV :** Résultats des principales études sur l'effet des anti EGFR : cetuximab et panitumumab dans la population KRAS sauvage, en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique
- Tableau XV :** Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet des anti EGFR en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique
- Tableau XVI :** Types d'évaluations médico-économiques possibles en économie de santé
- Tableau XVII :** Comparaison de 2 interventions médicales A et B
- Tableau XVIII :** Différents types d'évaluation médico-économique
- Tableau XIX :** Définitions des différents types de coûts utilisés en économie de santé
- Tableau XX :** Critères d'évaluation de la toxicité CTC / NCI version 3.0
- Tableau XXI :** Caractéristiques de la population étudiée
- Tableau XXII :** Répartition des patients selon l'âge
- Tableau XXIII :** Proportion des sujets âgés de 45 ans et moins
- Tableau XXIV :** Proportion des sujets âgés de plus de 70 ans
- Tableau XXV :** Proportion des sujets avec maladie chronique
- Tableau XXVI :** Siège de la tumeur primitive
- Tableau XXVII :** Topographie de la tumeur primitive
- Tableau XXVIII :** Types histologiques du CCR
- Tableau XXIV :** Répartition des sites métastatiques
- Tableau XXX :** Caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Tableau XXXI :** Délai d'apparition des métastases métachrones
- Tableau XXXII :** Type de traitement antérieur
- Tableau XXXIII :** Répartition des patients selon leur PS initial
- Tableau XXXIV :** Délai de prise en charge
- Tableau XXXV :** Caractéristiques des patients selon le protocole reçu
- Tableau XXXVI :** Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole beva-FOLFOX4
- Tableau XXXVII :** Evaluation du contrôle tumoral du protocole beva-FOLFOX4
- Tableau XXXIII :** Toxicité du protocole FOLFOX4 selon les grades
- Tableau XXXIX :** Toxicité de bevacizumab selon les grades
- Tableau XL :** Réponse thérapeutique après progression sous beva-FOLFOX4
- Tableau XLI :** Evolution du PS des patients sous beva-FOLFOX4
- Tableau XLII :** Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole cetuximab-FOLFIRI
- Tableau XLIII :** Evaluation du contrôle tumoral du protocole cetuximab-FOLFIRI
- Tableau XLIII :** Toxicité du protocole FOLFIRI selon les grades
- Tableau XLIV :** Toxicité de cetuximab selon les grades
- Tableau XLV :** Réponse thérapeutique après progression sous cetuximab-FOLFIRI
- Tableau XLVI :** Evolution du PS des patients sous cetuximab-FOLFIRI
- Tableau XLVIII :** Coût d'acquisition par cure du protocole bevacizumab-FOLFOX4
- Tableau XLIX :** Coût d'acquisition par cure du protocole cetuximab-FOLFIRI

**Tableau L** : Coût médicamenteux direct par patient et par cure

**Tableau LI** : Coût médicamenteux direct du protocole beva-FOLFOX

**Tableau LII** : Coût médicamenteux direct du protocole cetuximab-FOLFIRI

**Tableau LIII** : Coût - efficacité des 2 traitements : beva-FOLFOX4 et FOLFOX4

**Tableau LIV** : ICER du protocole beva-FOLFOX4 en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CCRM

**Tableau LV** : Coût – efficacité des 2 traitements : cetuximab-FOLFIRI et FOLFIRI

**Tableau LVI** : ICER du protocole cetuximab-FOLFIRI en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CCRM

**Tableau LVII** : Récapitulatif des résultats du protocole bevacizumab-FOLFOX4

**Tableau LVIII** : Récapitulatif des résultats du protocole cetuximab-FOLFIRI.

## Liste des figures

- Figure 1** : Nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde : tous âges, tous sexes (Globocan 2020)  
**Figure 2** : Incidence du CCR selon les régions du monde (Globocan 2020)  
**Figure 3** : Nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les hommes (Globocan 2020)  
**Figure 4** : Nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les femmes (Globocan 2020)  
**Figure 5** : Nombre de décès par cancer dans le monde (Globocan 2020)  
**Figure 6** : Taux de mortalité par continent (Globocan 2020)  
**Figure 7** : Répartition des formes héréditaires des cancers colorectaux  
**Figure 8** : Deux mécanismes de carcinogénèse colique  
**Figure 9** : Voies de signalisation simplifiées des MAP Kinase et PI3K/PTEN/AKT  
**Figure 10** : Phases de progression tumorale selon la courbe de Gompertz  
**Figure 11** : Sous groupes moléculaires des CCR  
**Figure 12** : Variantes histologiques du CCR  
**Figure 13** : Classification des anticorps monoclonaux en fonction de leur nature  
**Figure 14** : Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'angiogénèse  
**Figure 15** : La structure du bevacizumab  
**Figure 16** : Prise en charge de la protéinurie au cours du traitement par bevacizumab  
**Figure 17** : Mécanisme d'action de cetuximab  
**Figure 18** : Grades de toxicité cutanée des anti EGFR selon l'échelle CTCAE  
**Figure 19** : Mécanisme d'action de panitumumab  
**Figure 20** : L'évaluation médico-économique implique toujours une analyse comparative des actions possibles  
**Figure 21** : Analyse de minimisation des coûts  
**Figure 22** : Représentation d'une évaluation médico-économique de type coût-efficacité  
**Figure 23** : Le QALY  
**Figure 24** : Les coûts en économie de santé  
**Figure 25** : Exemple de modèle de Markov simple avec 3 états  
**Figure 26** : Synthèse des composants d'une évaluation médico-économique  
**Figure 27** : Répartition des patients selon le sexe  
**Figure 28** : Répartition des patients tous sexes confondus selon les tranches d'âge  
**Figure 29** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe  
**Figure 30** : Répartition des patients selon l'origine géographique  
**Figure 31** : Siège de la tumeur primitive  
**Figure 32** : Topographie de la tumeur primitive  
**Figure 33** : Répartition du nombre de sites métastatiques  
**Figure 34** : Taux sériques des marqueurs tumoraux initiaux  
**Figure 35** : Résultats du statut RAS  
**Figure 36** : Délai de consultation  
**Figure 37** : Délai de prise en charge  
**Figure 38** : Réponse thérapeutique au protocole bevacizumab-FOLFOX4  
**Figure 39** : Contrôle tumoral du protocole beva-FOLFOX4  
**Figure 40** : Evolution du statut de performance chez les patients traités par beva-FOLFOX4  
**Figure 41** : Courbe de SSP des patients traités par l'association beva-FOLFOX4  
**Figure 42** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX4 selon le sexe  
**Figure 43** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le statut de performance initial  
**Figure 44** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX en fonction du siège de la tumeur primitive  
**Figure 45** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le type histologique  
**Figure 46** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases  
**Figure 47** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le siège des métastases  
**Figure 48** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le nombre de sites métastatiques  
**Figure 49** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon l'âge

- Figure 50** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le délai de prise en charge
- Figure 51** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon la réponse thérapeutique
- Figure 52** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon la réponse objective
- Figure 53** : Courbe de SSP selon la réalisation d'une chirurgie après beva-FOLFOX
- Figure 54** : Courbe de SG des patients traités par le protocole beva-FOLFOX
- Figure 55** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le sexe
- Figure 56** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le statut de performance
- Figure 57** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le siège de la tumeur primitive
- Figure 58** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le type histologique
- Figure 59** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Figure 60** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le siège des métastases
- Figure 61** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction du nombre des sites métastatiques
- Figure 62** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon l'âge
- Figure 63** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction du nombre du délai de prise en charge
- Figure 64** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon la réponse thérapeutique
- Figure 65** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon la réponse objective
- Figure 66** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction de la chirurgie des métastases
- Figure 67** : Réponse thérapeutique au protocole cetuximab-FOLFIRI
- Figure 68** : Contrôle tumoral du protocole cetuximab-FOLFIRI
- Figure 69** : Evolution du statut de performance chez les patients traités par cetuximab-FOLFIRI
- Figure 70** : Courbe de SSP des patients traités par l'association cetuximab-FOLFIRI
- Figure 71** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le sexe
- Figure 72** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le statut de performance initial
- Figure 73** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du siège de la tumeur primitive
- Figure 74** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la topographie colon droit/colon gauche
- Figure 75** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le type histologique
- Figure 76** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Figure 77** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège des métastases
- Figure 78** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le nombre de sites métastatiques
- Figure 79** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon l'âge
- Figure 80** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le délai de prise en charge
- Figure 81** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse thérapeutique
- Figure 82** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse objective
- Figure 83** : Courbe de SSP selon la réalisation d'une chirurgie après cetuximab-FOLFIRI
- Figure 84** : Courbe de SG des patients traités par le protocole cetuximab-FOLFIRI
- Figure 85** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le sexe
- Figure 86** : Courbe de SG du protocole selon le statut cetuximab-FOLFIRI de performance
- Figure 87** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège de la tumeur primitive
- Figure 88** : Courbe de SG de cetuximab-FOLFIRI selon la topographie colon droit/colon gauche
- Figure 89** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le type histologique
- Figure 90** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases
- Figure 91** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège des métastases
- Figure 92** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du nombre des sites métastatiques
- Figure 93** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon l'âge
- Figure 94** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du nombre du délai de prise en charge
- Figure 95** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse thérapeutique

**Figure 96 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse objective

**Figure 97 :** Courbe de SG du protocole en cetuximab-FOLFIRI fonction de la chirurgie des métastases

**Figure 98 :** Courbe de SSP de tous les patients

**Figure 99 :** Courbe de SSP des 87 patients selon le statut RAS

**Figure 100 :** SG de tous les patients

**Figure 101 :** SG de tous les patients selon le statut RAS

**Figure 102 :** Dépenses médicales par patient selon la durée de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : protocole bevacizumab-FOLFOX4

**Figure 103 :** Dépenses médicales par patient selon la durée de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : protocole cetuximab-FOLFIRI

# Partie théorique

## Introduction générale :

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde avec une incidence estimée à plus d'un million de nouveaux cas par an occupant ainsi la troisième place après le cancer du poumon et celui du sein [1].

Il constitue un problème mondial de santé publique, avec plus de 600 000 décès par an.

En Algérie, le cancer colorectal est au deuxième rang pour les deux sexes avec une incidence estimée à 15.3/100 000 habitants en 2020 [2].

Le pronostic vital est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Ainsi, la survie à 5 ans des stades métastatiques est de 10%; ces dernières sont retrouvées dans 40 à 60 % des cas.

Le traitement de ces formes métastatiques repose principalement sur la chimiothérapie dont le 5 fluorouracile qui est la molécule la plus anciennement utilisée dans cette indication, l'arrivée de l'oxaliplatine et de l'irinotecan au cours des années 90 était considérée comme une grande étape dans le traitement ayant prouvé une amélioration de la survie globale par rapport au 5FU seul.

Au début des années 2000, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, qui ouvrent de nouvelles voies à la recherche thérapeutique dans le domaine de l'oncologie. Leur utilisation dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM) a permis une amélioration de la survie globale qui dépasse 2 ans alors qu'elle était de 4 mois il y a 60 ans. Leur utilisation en 1<sup>ère</sup> ligne offre de meilleurs résultats thérapeutiques mais avec un coût plus élevé.

Si l'oncologue s'intéresse naturellement aux conséquences de son choix thérapeutique sur la réponse au traitement et les éventuelles toxicités engendrées par tel ou tel protocole, il ne peut ignorer les répercussions qu'ont ses décisions thérapeutiques sur l'équilibre financier des établissements, et sur l'évolution de la consommation globale en matière de médicaments; d'où l'intérêt d'avoir des évaluations médico-économiques sur le terrain.

L'utilisation des molécules onéreuses de thérapie ciblée poursuit un développement rapide dans le secteur hospitalier, générant des coûts de traitement élevés et croissants.

Les arguments médico ou pharmaco-économiques peuvent faire partie des critères de choix d'une stratégie thérapeutique. Il en est des études économiques comme des études cliniques dont il faut apprécier la qualité méthodologique, la portée réelle et les limites de l'étude. La pharmaco-économie est une science qui a pour objectif d'évaluer les produits ou les services pharmaceutiques en utilisant au moins un critère économique : le critère utilisé est **le coût**.

L'analyse du coût du médicament est un élément de plus en plus important. Une analyse complète est nécessaire pour évaluer le coût réel des médicaments et le bénéfice de leur utilisation : c'est le concept **des évaluations médico-économiques**.

Ces évaluations médico-économiques (études de coût-efficacité +++) peuvent être applicables en oncologie, reliant les coûts d'une stratégie à ses conséquences exprimées en unités physiques (années ou mois de vie gagnées, réponse thérapeutique mesurée par le temps jusqu'à progression...) et permettant de déterminer quel supplément d'efficacité obtenu à travers un supplément de coût et d'opter pour la stratégie thérapeutique qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné.

La mesure des coûts de prise en charge par thérapie ciblée pour une pathologie lourde et complexe comme le cancer du colon pose d'importants défis de collecte et d'organisation des données économique-sanitaires, tant au niveau national qu'international avec une difficulté majeure d'approcher les dépenses réelles pendant la durée du traitement en tirant des conclusions sur les rapports coût-efficacité dans le système de santé

**Mots clés :** cancer colorectal métastatique (CCRM), thérapie ciblée, étude de coût-efficacité, ratio (ICER), système de santé.

## Chapitre I : Le cancer colorectal métastatique (CCRM)

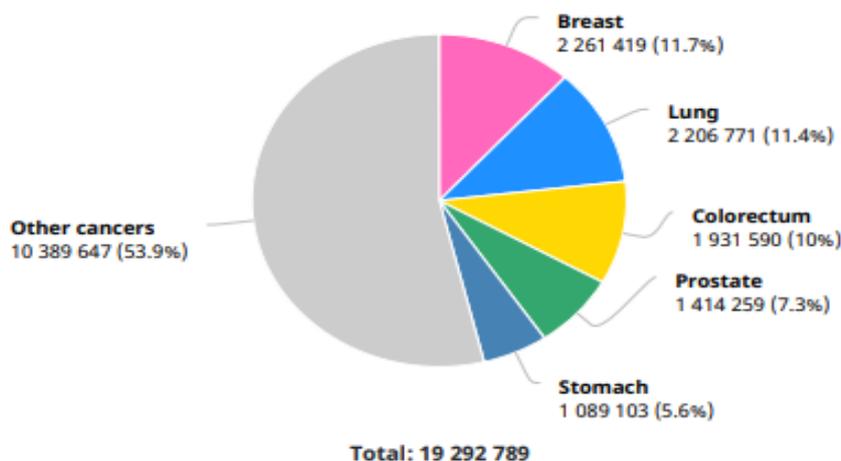
### 1-Epidémiologie du cancer colorectal :

Selon les données de GLOBOCAN 2020, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus mortel et le plus fréquemment diagnostiqué au monde.

A l'échelle mondiale, près de 2 millions de nouveaux cas et environ 1 million de décès sont enregistrés en 2020 [2]. L'incidence des CCR est en augmentation constante dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement qui adoptent le mode de vie «occidental». L'obésité, le mode de vie sédentaire, la consommation de viande rouge, l'alcool et le tabac sont considérés comme les facteurs moteurs de la croissance du CCR.

#### 1-1-Epidémiologie descriptive :

**1-1-a- incidence :** Selon les données de GLOBOCAN 2020, le cancer du côlon est le quatrième cancer le plus fréquent au monde, tandis que le cancer du rectum est le septième le plus fréquent. Ensemble, les CCR sont la troisième forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée dans le monde, représentant 10 % de tous les diagnostics de cancer (figure1).



**Figure 1** : nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde : tous âges, tous sexes ( Globocan 2020).

On estime qu'environ 1148515 nouveaux cas de cancer du côlon et 732210 nouveaux cas de cancer rectal sont diagnostiqués en 2020. Ensemble, ces derniers représentent 1,9 million de nouveaux cas de CCR.

Le CCR est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et 3 à 4 fois plus fréquent dans les pays développés que dans les pays en développement. Le taux d'incidence (mondial) normalisé selon l'âge pour 100000 habitants est de 19,7 pour les 2 sexes, chez les hommes de 23,6 et chez les femmes de 16,3 [3] ; alors que le taux d'incidence standardisé selon l'âge chez les hommes est de 30,1 / 100 000 dans les pays à IDH élevé (indice de développement

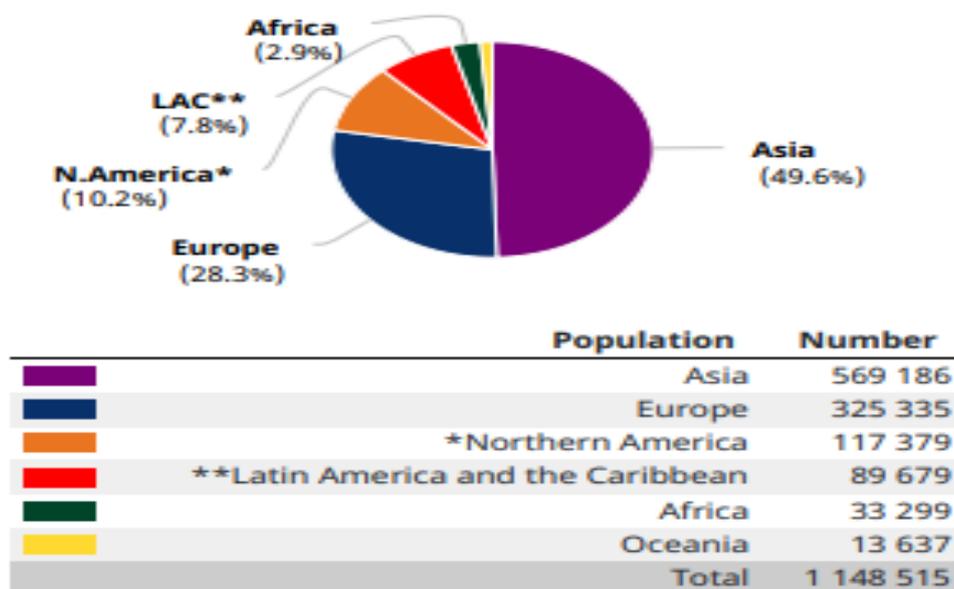
humain), il est de 8,4 dans les pays à IDH faible (les mêmes statistiques pour les femmes sont de 20,9 et 5,9, respectivement) [4].

Les pays développés sont les plus à risque de cancer du côlon et du rectum. Pour le cancer du côlon, l'Europe du Sud, l'Australie / Nouvelle-Zélande et l'Europe du Nord sont les régions où l'incidence est la plus élevée. Pour le cancer rectal, ces régions sont l'Europe de l'Est, l'Australie / Nouvelle-Zélande et l'Asie de l'Est. L'Amérique du Nord figure également parmi les pays dont les taux d'incidence sont les plus élevés pour les deux cancers.

Le pays avec l'incidence la plus élevée de CCR pour 100 000 habitants est la Hongrie (70,6) chez les hommes et la Norvège (29,3) chez les femmes (Figure 2). Au Japon, en Corée du Sud, en Arabie saoudite, à Oman, au Yémen, aux Émirats arabes unis, à Bahreïn, au Qatar, au Koweït et en Slovaquie, le CCR est le cancer le plus diagnostiqué chez les hommes.

Toutes les régions d'Afrique, ainsi que l'Asie du Sud, ont les taux d'incidence les plus faibles pour les deux cancers entre les deux sexes [4].

Dans l'ensemble, l'incidence du CCR est très variable selon les régions, avec des variations jusqu'à huit fois plus élevées entre les pays. Les facteurs qui contribuent à cette variance sont les disparités d'accès aux dépistages et de comportement [3].



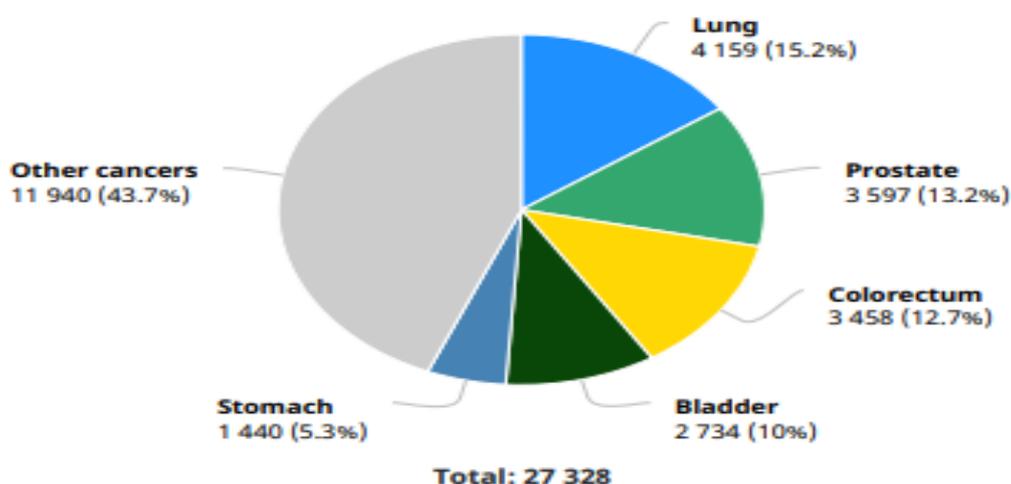
**Figure 2** : incidence du CCR selon les régions du monde (Globocan 2020).

En Algérie, le CCR se situe au 2<sup>ème</sup> rang pour les 2 sexes avec une incidence standardisée estimée à 16.5/100000 habitants pour les hommes, et à 14.2/100000 habitants pour les femmes (Globocan 2020).

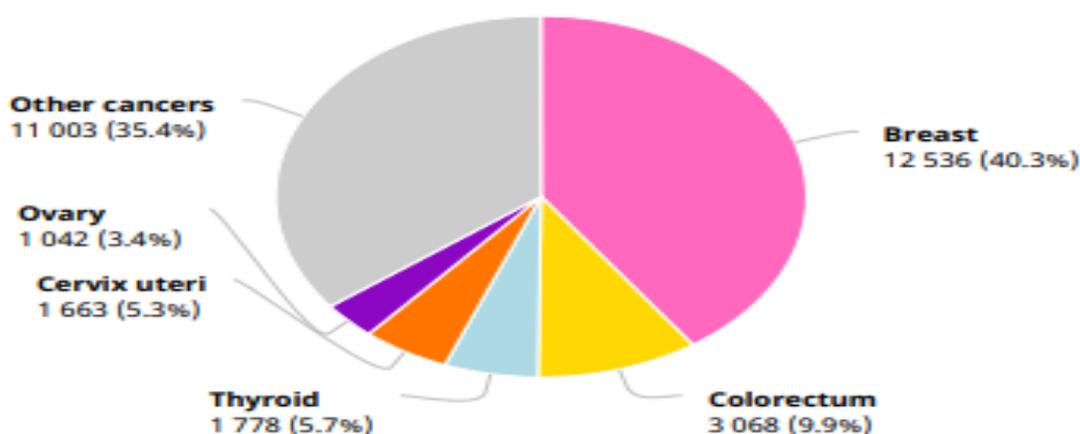
En 2020, il y a eu 58418 nouveaux cas de CCR et 32802 décès par CCR en Algérie, selon les derniers chiffres du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'OMS.

Selon les données du **réseau centre des registres du cancer 2017**, le CCR a occupé la première place, chez les hommes, avec une incidence brute de 15.3 nouveaux cas /100000 habitants, et la deuxième position, chez les femmes après le cancer du sein, avec un taux brut de 12.9 nouveaux cas/100000 habitants [5].

Selon les données du **registre de Blida 2017**, l'incidence standardisée du cancer colorectal était de 15 pour 100000 habitants pour les hommes et de 13 pour 100000 habitants pour les femmes.



**Figure 3** : nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les hommes (Globocan 2020).



**Figure 4** : nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les femmes (Globocan 2020).

**1-1-b-mortalité :** Le CCR est le deuxième cancer le plus mortel au monde (après le cancer du poumon), avec environ 881 000 décès estimés pour 2018 , le risque cumulatif, de 0 à 74 ans, de mourir d'un cancer du côlon est de 0,66% chez les hommes et de 0,44% chez les femmes.

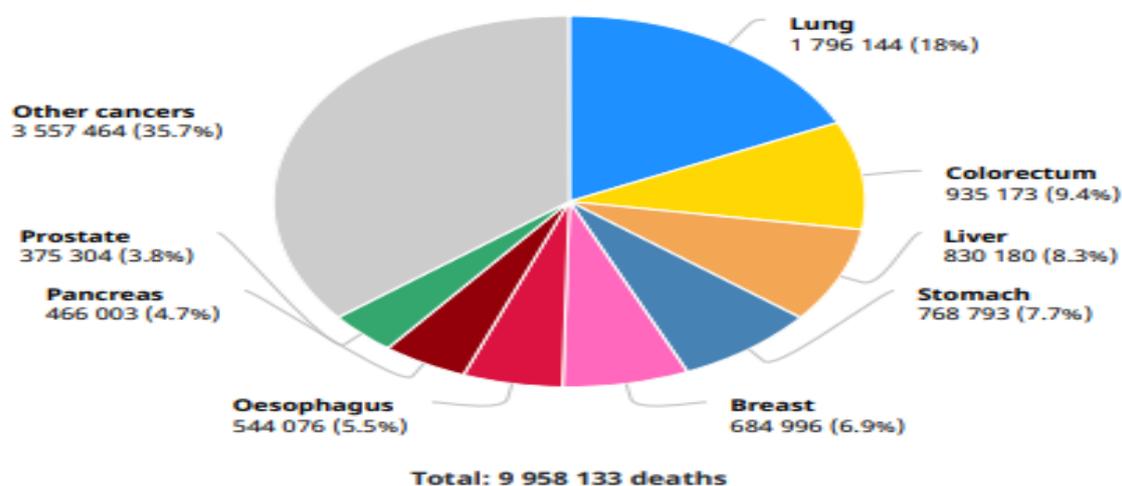
Le même risque de cancer rectal est de 0,46% chez les hommes et de 0,26% chez les femmes. Le taux de mortalité standardisé selon l'âge (mondial) pour 100000 habitants est de 8,9 pour les 2 sexes [4].

Le CCR est le cancer le plus mortel chez les hommes dans trois pays et le plus mortel chez les femmes dans cinq. Chez les hommes, ces pays sont l'Arabie saoudite, Oman et les Émirats arabes unis (qui ont tous également le CCR comme cancer le plus fréquent).

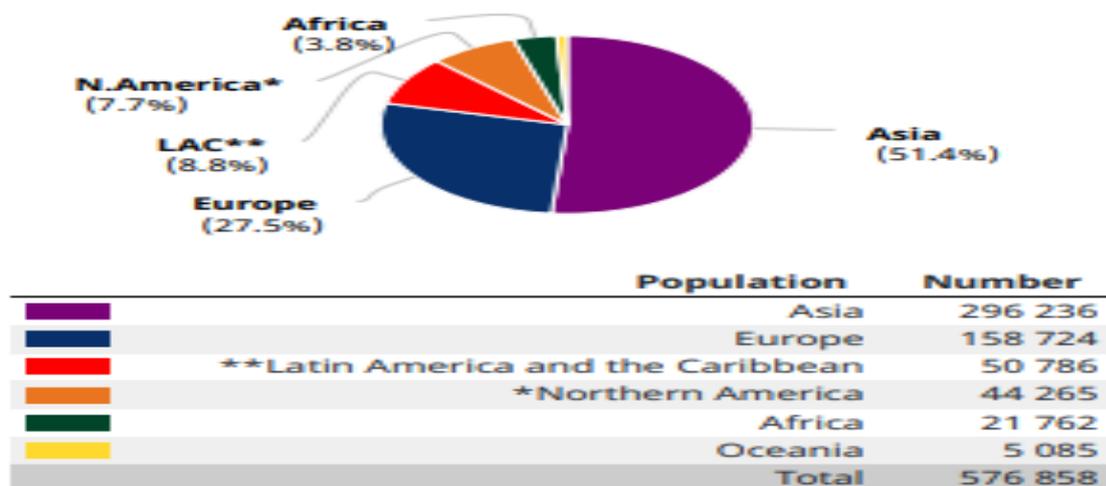
Chez les femmes, ces pays sont l'Algérie, la Biélorussie, le Japon, l'Espagne et le Portugal [4]. Le pays avec les taux de mortalité par CRC les plus élevés pour 100,00 habitants est la Hongrie (31,2) chez les hommes et (14,8) chez les femmes.

La mortalité due au CCR varie avec l'état de développement d'une nation, mais dans une moindre mesure que l'incidence (différence d'environ 2 à 3 fois entre un IDH faible et élevé).

La mortalité normalisée selon l'âge est de 12,8 / 100 000 chez les hommes dans les pays à IDH élevé et de 5,7 / 100 000 dans les pays à faible IDH. Ces mêmes taux sont de 8,5 et 3,8 chez les femmes [4].



**Figure 5 :** nombre de décès par cancer dans le monde (Globocan 2020)



**Figure 6** : taux de mortalité par continent (Globocan 2020)

**1-1-c- âge et sexe** : Le cancer colorectal est rare avant 45 ans [6], son incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 pour les hommes et de 72,8 ans pour les femmes. L'incidence est identique pour les 2 sexes jusqu'à 60 ans, puis le cancer devient prédominant chez les hommes.

Le ratio d'incidence entre les deux sexes augmente régulièrement entre 55 ans et 75 ans, passant de 1,0 à 1,7 [7].

Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs, comme la "frontière" définissant la population "jeune" chez laquelle ce cancer est rare. L'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une forte incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, l'Italie avec 17%, Le Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux cette fréquence est faible [8,9].

## 1-2-Epidémiologie analytique : Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de cancer colorectal sont l'âge supérieur à 50 ans, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal, une prédisposition génétique, la consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme ou encore l'obésité.

On estime que les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas.

Les facteurs de risque des CCR sont bien connus et divisent la population entre :  
Personnes **à risque moyen** (population générale), **à risque élevé** et **à risque très élevé**.

Cette classification permet de définir des stratégies de dépistage en fonction du niveau de risque [10] :

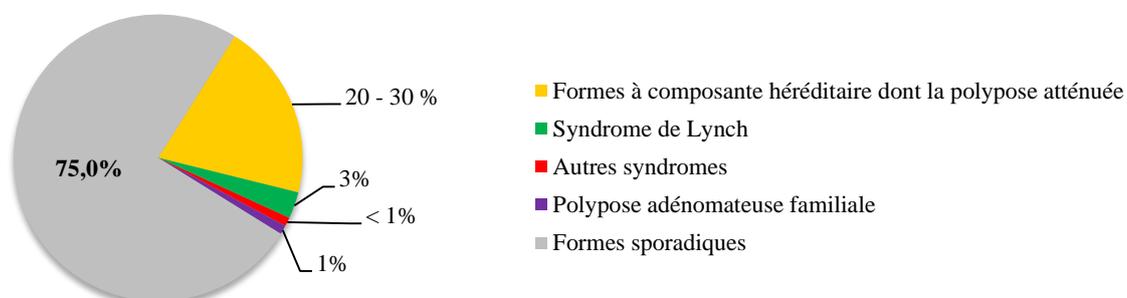
**\*Personnes à risque moyen** : sont les personnes de la population générale de plus de 50 ans (94% des CCR surviennent après 50 ans).

**\*Personnes à risque élevé :** représentent 15 à 20% de la population.

- ♦ En cas d'antécédent personnel de CCR, le risque relatif d'en développer un 2<sup>ème</sup> cancer métachrone double par rapport à la population générale,
- ♦ En cas d'antécédent personnel d'adénome avancé, le risque relatif de développer un CCR varie de 3,6 (si adénome > 1cm ou avec contingent villosités) à 6,6 (en cas d'adénomes multiples) [11],
- ♦ En cas d'antécédent familial au premier degré de CCR, le risque relatif est de 2, d'autant plus que l'apparenté est jeune (risque relatif de 3,7 à 5,4 en cas de CCR < 45 ans),
- ♦ En cas d'antécédent familial d'adénome supérieur à 1cm survenu avant 60 ans,
- ♦ En cas de deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré quel que soit l'âge de survenue,
- ♦ En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale, le risque relatif de CCR se situe entre 1,7 et 2,5 chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et est fonction de l'étendue, de l'âge au diagnostic et de l'ancienneté de la maladie [12]. Le risque relatif est particulièrement élevé en cas de pancolite ou de cholangite sclérosante primitive associée. Dans la maladie de Crohn, le risque relatif de CCR est encore discuté mais pourrait atteindre jusqu'à 57 dans les formes étendues diagnostiquées avant 30 ans [13].
- ♦ En cas d'antécédent de radiothérapie abdominale notamment dans l'enfance, le risque augmente avec la dose et l'association à des agents alkylants ainsi qu'en cas de radiothérapie prostatique pour les cancers du rectum [14, 15],
- ♦ La cholécystectomie augmenterait le risque de cancer du côlon droit [16], l'acromégalie et la transplantation rénale seraient également des facteurs de risque de CCR.
- ♦ \*Personnes à risque très élevé : représentent 1 à 3% de la population, ce sont les patients qui ont une prédisposition héréditaire, à savoir :

### 1/ Le syndrome de Lynch ou HNPCC (3%) :

Est lié à une mutation d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire, il est responsable d'environ 3% des CCR [17] (figure 8). Il a une transmission autosomique dominante à forte pénétrance (80-85%) et représente la forme la plus fréquente de CCR héréditaire. Le risque cumulé de CCR à 70 ans est de l'ordre de 40% pour les femmes et 70% pour les hommes.



**Figure 7:** Répartition des formes héréditaires des cancers colorectaux

Le syndrome de Lynch est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *PMS2*).

Ces tumeurs ont un phénotype MSI+ (*microsatellite instability*). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans et le CCR siège le plus souvent dans le côlon droit. L'association des critères d'Amsterdam II, pour certains, trop restrictive, permet de porter le diagnostic de syndrome de Lynch [18] :

- ◆ au moins trois sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, intestin grêle, estomac, voies biliaires, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont un uni aux deux autres au premier degré,
- ◆ au moins deux générations successives concernées,
- ◆ et au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- ◆ Les formes incomplètes sont fréquentes et certains critères cliniques élargis nécessitent, d'emblée, la prescription d'une consultation d'oncogénétique :
- ◆ personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans,
- ◆ patients ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC,
- ◆ patients de moins de 40 ans,
- ◆ présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au premier degré d'un cancer du spectre HNPCC.

A côté des critères d'Amsterdam, il existe les critères de Bethesda qui ont été établis en 1997 et révisés en 2004, qui correspondent à un ensemble de critères cliniques dans lesquelles la recherche d'une instabilité microsatellitaire est recommandée.

Ces critères de Bethesda regroupent :

- CCR < 50 ans
- 2nd CCR synchrone ou métachrone
- 2nd cancer du spectre HNPCC élargi
- Anatomopathologie évocatrice et MSI < 60ans
- CCR avec au moins 1 parent au 1er degré présentant une tumeur du spectre HNPCC < 50 ans
- CCR avec au moins 2 parents au 1er ou 2eme degré présentant une tumeur du spectre HNPCC, indépendamment de l'âge

## **2/ La polypose adénomateuse familiale (PAF) :**

Elle est liée à une mutation du gène APC et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité chromosomique.

Une polypose familiale doit être suspectée dès qu'il existe à la coloscopie plus de dix adénomes colorectaux (plus de 100 adénomes pour la PAF et plus de dix pour la PAF atténuée).

La PAF représente environ 1% des CCR [19]. La pénétrance de la PAF est complète (proche de 100%) et en l'absence de colectomie, tous les patients développeront un CCR vers 40 ans, voire beaucoup plus jeune. Pour la PAF atténuée, le risque d'évolution vers le CCR serait d'environ 80%.

Deux gènes sont responsables des polyposes familiales : **le gène APC** (localisé sur le chromosome 5q21), avec une transmission autosomique dominante (PAF et PAF atténuée) et **le gène MYH**, avec une transmission autosomique récessive (PAF atténuée).

Le risque de transmission à la descendance est de 50% pour chaque enfant. Cependant, 20 à 25% des cas de PAF observés sont des mutations de novo, c'est-à-dire des patients sans antécédents familiaux.

Tous les CCR associés à la PAF présentent une instabilité chromosomique. Il existe un risque de tumeurs extra-coliques bénignes (polype glandulokystique gastrique et ostéome) et malignes (tumeur desmoïde, adénocarcinome duodéal et cancer thyroïdien).

La PAF est dite « atténuée » car la majorité des patients ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 10 et 100, avec un âge moyen au diagnostic de l'ordre de 47 ans [20]. Des manifestations extra coliques peuvent également être observées.

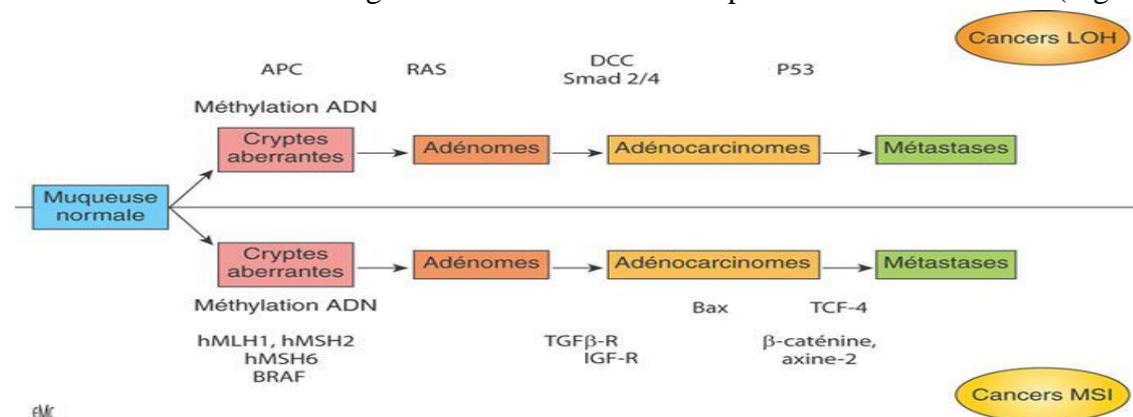
## 2-Carcinogénèse colorectale :

Le cancer est une maladie génétique multi étapes, correspondant à l'acquisition de propriétés caractéristiques telles qu'une autonomie de croissance, un échappement à l'apoptose, une insensibilité aux signaux antiprolifératifs, une angiogénèse accrue, un potentiel de réplication illimité, une invasion métastatique, et un échappement à l'immunosurveillance.

La transformation maligne d'une cellule résulte de l'accumulation séquentielle d'altérations génétiques le plus souvent somatiques, c'est-à-dire restreintes aux cellules tumorales.

À ce jour, deux types d'instabilité génétique ont été clairement identifiés : **l'instabilité chromosomique** (chromosomal instability [CIN]) aussi appelée perte d'hétérozygotie (loss of heterozygosity [LOH]) et **l'instabilité microsatellitaire** (MSI-H) [21].

Récemment, une troisième voie importante de carcinogénèse a été décrite, l'hyperméthylation des îlots CpG qui s'associe le plus souvent aux deux autres formes d'instabilité. Ainsi, les différentes voies de carcinogénèse colorectale sont complexes et non exclusives. (Figure 8)



**Figure 8** : Deux mécanismes de carcinogénèse colique :  
La perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite.

Actuellement, deux principaux groupes de CCR sont définis suivant le type d'instabilité qui leur est associé :

- \*les carcinomes avec pertes d'hétérozygotes (LOH+)
- \*les carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI+)

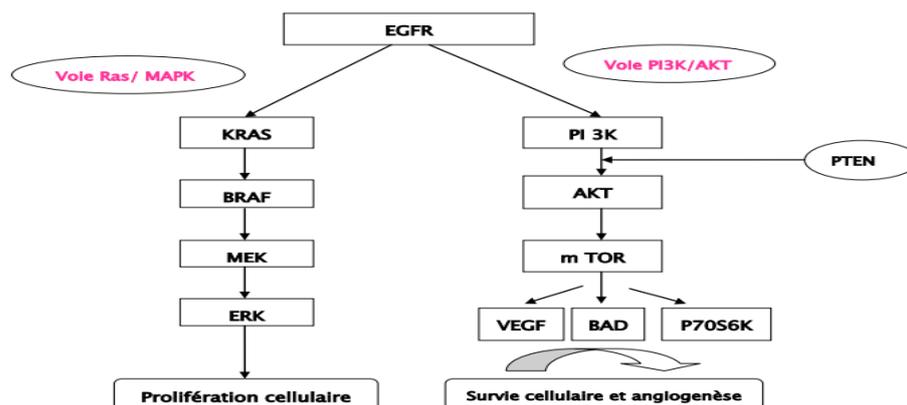
**1/ CCR avec pertes d'hétérozygotes (LOH+ ou CIN) :** Le CCR de type LOH représente environ les trois quarts des CCR sporadiques, il regroupe aussi tous les CCR héréditaires développés sur polypose adénomateuse familiale (PAF). Ils sont définis par la perte de chromosome(s) ou de fragments de chromosomes [21]. Le type LOH est caractérisé par une aneuploïdie des cellules, des pertes alléliques, des mutations fréquentes des gènes APC, KRAS et P53.

Ces tumeurs se localisent préférentiellement dans le colon distal et ont un mauvais pronostic. La voie RAS/RAF/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire normale qui intervient dans la régulation de la prolifération, de la survie par inhibition de l'apoptose, de la différenciation, de la migration cellulaire et l'angiogenèse, après une cascade de phosphorylations successives. Les principaux récepteurs de facteurs de croissance capables d'activer cette voie de signalisation sont l'EGFR (ou HER1) et les autres membres de la famille HER, l'IGFR et le PDGFR [22], la voie de signalisation RAS/MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers, en particulier le CCR.

Les mécanismes d'activation de cette voie sont essentiellement l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR et les mutations des proto-oncogènes KRAS et BRAF, qui constituent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes [22].

**L'EGFR** est un récepteur surexprimé dans 30 à 80% des CCR sporadiques [23], plusieurs mécanismes ont été impliqués :

- Une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule, par augmentation de la transcription ou stabilité accrue de la protéine.
- Une amplification du gène de l'EGFR.
- Une augmentation de la quantité de ligands de l'EGFR, en particulier le TGF $\alpha$ .



**Figure 9** : Voies de signalisation simplifiées des MAP kinase et PI3K/PTEN/AKT

En revanche, les mutations du gène EGFR au niveau du domaine extracellulaire ou du domaine tyrosine-kinase intracellulaire sont un événement rare dans les CCR, contrairement à ce qui est observé dans les cancers broncho-pulmonaires.

Le gène KRAS, situé sur le bras court du chromosome 12 (12p12) code pour une protéine G monomérique activée par l'EGFR. Il intervient, entre autres, dans le contrôle du cycle cellulaire et l'organisation du cytosquelette.

En cas de mutation activatrice de ce gène, touchant dans plus de 90% des cas les codons 12 et 13, la protéine est activée en permanence, indépendamment de la fixation du facteur de croissance rendant aussi inefficace la thérapie ciblée à l'Anti EGFR. Cette prolifération incontrôlée contribue à la dérégulation cellulaire.

Les mutations du proto-oncogène KRAS sont observées dans environ 50 % des CCR sporadiques et sont parmi les altérations génétiques les plus précoces au cours de la cancérogenèse colorectale. En effet, elles sont observées, dans 80 % des cas, dès le premier stade morphologique de transformation de l'épithélium colique, dans les cryptes aberrantes non dysplasiques.

**L'oncogène BRAF** appartient à la famille des gènes RAF et participe à la voie de signalisation des MAP kinases. La mutation BRAF est présente dans 5 à 10 % des CCR sporadiques. Cette mutation est responsable du changement d'une valine en acide glutamique en position 600. La mutation du gène BRAF représente un facteur de très mauvais pronostic [22], elle est exclusivement retrouvée dans les carcinomes sporadiques, l'autre grande voie de signalisation intracellulaire pouvant être activée par l'EGFR est la voie PI3K/AKT. Cette voie peut être activée, soit directement par activation de l'EGFR, soit par l'intermédiaire de la protéine KRAS.

**L'oncogène NRAS** est le premier gène isolé du neuroblastome humain. Il est muté dans 1 à 6% des CCR. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de CCR NRAS mutés sont moins susceptibles de répondre aux thérapies anti-EGFR [24]

**2/ CCR avec instabilité des microsatellites ( MSI+ ) :** ce second groupe représente 15% des cancers colorectaux sporadiques et 95% du syndrome de Lynch ou syndromes HNPCC.

Elles présentent peu de pertes alléliques et sont caractérisées par une instabilité de locus microsatellites liée à un défaut de réparation des mésappariements des bases de l'ADN [25].

Les microsatellites sont des séquences mono à tétra-nucléotidiques répétées du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication de l'ADN, au cours de la déviation cellulaire; elles sont généralement réparées par le système MMR (Système de réparation des mésappariements des bases).

Ce système est composé essentiellement de 4 gènes (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) codant pour des protéines qui fonctionnent sous la forme d'hétéro-dimères, la perte de fonction d'une seule des protéines impliquées dans ce système est responsable de son inactivation, d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulation de mutations [26].

Les CCR de phénotype MSI présentent des caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques particulières. Ils sont caractérisés par la prédominance des localisations proximales, des aspects histologiques peu différenciés, d'une infiltration lymphocytaire abondante péri-et intra-tumorale et par une fréquence moins élevée des métastases ganglionnaires et viscérales.

Ce phénotype semble être associé à l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU/acide folinique, voire à un effet délétère de cette dernière [27]. La recherche d'instabilité microsatellitaire est réalisée surtout par immuno histochimie et/ou biologie moléculaire sur prélèvement biopsique ou de pièce opératoire et comprenant la tumeur et l'épithélium non tumoral.

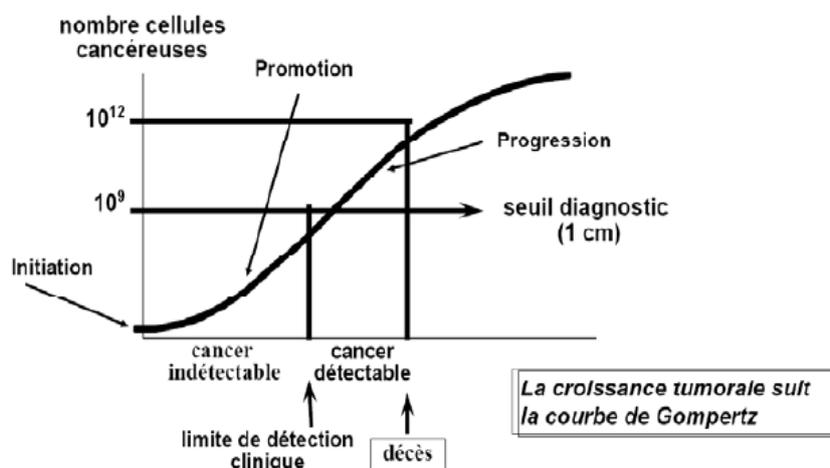
La mutation du gène BRAF est observée de manière significativement plus fréquente dans les CCR de phénotype MSI que dans les CCR de phénotype MSS (35% versus 5%) [26].

De façon plus spécifique, les CCR survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ne présentent que des mutations de KRAS, tandis que les mutations de BRAF surviennent exclusivement et de façon inexplicée dans des CCR MSI sporadiques présentant une méthylation du gène MLH1. La recherche d'une mutation du gène BRAF pourrait ainsi être utilisée comme test supplémentaire prédictif afin de réduire le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR [25]. Cinq voies de signalisation sont très fréquemment impliquées dans la carcinogénèse colique, comme dans de nombreux autres cancers : **Wnt/ $\beta$ -caténine, EGFR/RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT, TGF $\beta$ /SMAD, et TP53.**

Quelque soit le type d'instabilité génomique impliqué dans le CCR (instabilité chromosomique, instabilité microsatellitaire ou instabilité épigénétique), ces mêmes voies de signalisation sont habituellement touchées, les altérations pouvant cependant concerner des protéines différentes. Les mutations sont généralement mutuellement exclusives, c'est-à-dire que les altérations ne concernent qu'un seul gène, une seule protéine, dans une voie donnée.

Comme décrit classiquement pour d'autres types tumoraux, l'oncogénèse colorectale s'effectue selon un modèle en plusieurs étapes [26] : des altérations génétiques successives vont conduire à une transformation de la muqueuse normale en adénome puis en cancer *in situ* avant d'aboutir au stade de cancer invasif.

On identifie trois phases distinctes lors du développement tumoral : la phase d'initiation cancéreuse, suivie de la phase de promotion puis de la phase de progression (Figure 10). A partir de la fin des années 80, les travaux de Weinberg et Bishop ont permis d'identifier les événements moléculaires à l'origine de ces Phénomènes[27].



**Figure 10** : phases de progression tumorale selon la courbe de Gompertz

Les progrès dans la caractérisation de la carcinogénèse des CCR ont abouti à la proposition d'une classification moléculaire. En effet, compte tenu des progrès thérapeutiques actuels, il est important d'identifier les altérations moléculaires pronostiques et/ou prédictives d'une réponse au traitement afin d'optimiser la prise en charge des patients.

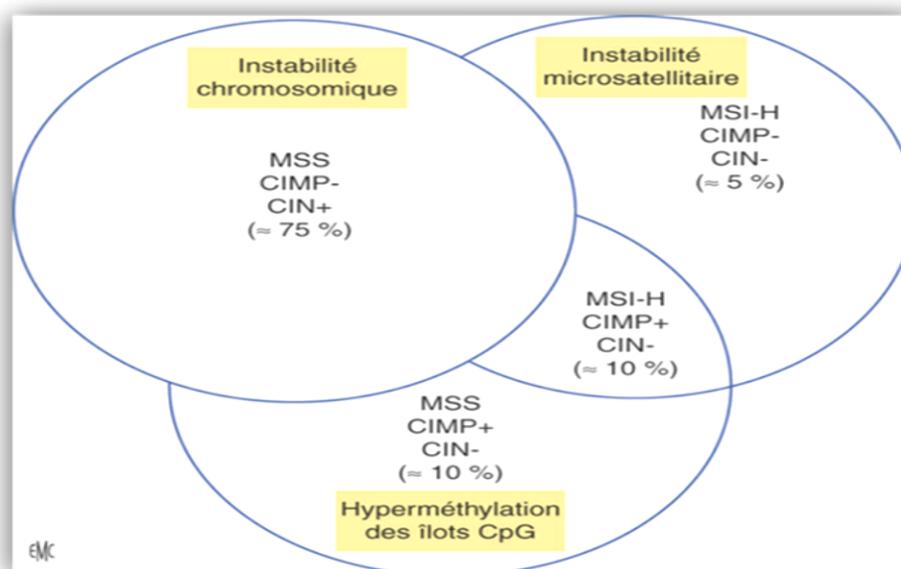
Les tumeurs CIN, MSI et CIMP représentent respectivement 75, 15 et 25% des CCR [28,29]. Ce chevauchement permet d'envisager quatre groupes moléculaires distincts (Figure 11) :

**\*Les tumeurs MSI-H CIMP+ CIN- (≈10%)** sont, fréquemment, associées à une hyperméthylation de *MLH1*, une mutation de *BRAF*, et représentent les tumeurs MSI sporadiques du sujet âgé.

**\*Les tumeurs MSI-H CIMP- CIN- (≈5%)** sont associées au syndrome de Lynch

**\*Les tumeurs MSS CIMP+ CIN- (≈10%)** sont associées à une mutation de *BRAF*, une faible différenciation et un mauvais pronostic.

\*Les tumeurs MSS CIMP- CIN+ ( $\approx 75\%$ ) sont associées aux mutations *KRAS* et plutôt localisées dans le côlon gauche



**Figure 11** : sous groupes moléculaires des CCR.

Cette classification est néanmoins évolutive dans le temps en fonction des découvertes incessantes de la biologie concernant la carcinogenèse colorectale.

### 3-Anatomie pathologique du CCR / classification histopathologique :

**3-1-Macroscopie** : les aspects macroscopiques sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) [30].

À droite, les cancers sont végétant et exophytiques, peu ulcérés, souvent très volumineux. Dans le transverse et le côlon descendant, de diamètre étroit, une virole est rapidement constituée.

Dans le rectum, ils forment le plus fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale. Ainsi, on distingue :

#### 3-1-1-Formes végétantes :

Ce sont des masses exophytiques sessiles, faisant saillie dans la lumière colique, d'aspect souvent vilieux, souvent érodées en surface.

### 3-1-2- Formes ulcéro-infiltrantes :

Elles sont faites d'une ulcération entourée d'un bourrelet d'extension grossièrement circulaire, et constituent ainsi la virole qui peut atteindre toute la circonférence aboutissant à une sténose de la lumière.

### 3-1-3-Formes mixtes :

Elles sont fréquentes.

### 3-1-4-Linite plastique :

Est plus souvent secondaire à une linite gastrique, cependant, il existe quelques formes primitives : 50% sont rectales, les autres sont coliques gauches. Elles réalisent un segment épaissi et rigide de plusieurs centimètres

### 3-2-Microscopie (Histopathologie) :

La classification histopathologique des tumeurs colorectales utilisée actuellement par les pathologistes est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), datant de 2019 (Tableau I). Elle regroupe les tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs et les tumeurs épithéliales malignes.

Elle était précédée par la classification OMS 2010 (Bosman et al).

**Tableau I :** classification histo-pathologique des tumeurs colorectales

(OMS 2019, 5<sup>ème</sup> édition).

tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs	tumeurs épithéliales malignes
*polypes et lésions festonnées *adénome conventionnel *dysplasie associée à une maladie inflammatoire de l'intestin	*adénocarcinome NOS *adénocarcinome festonné *dénocarcinome adenoma-like *adénocarcinome micropapillaire *adénocarcinome mucineux *carcinome peu cohésif *carcinome à cellules en bagues à châton *adénocarcinome médullaire *carcinome adénosquameux *carcinome indifférencié, NOS *carcinome avec contingent sarcomatoïde *tumeur neuroendocrine NOS *néoplasie mixte endocrine-non neuroendocrine

La classification de l'OMS individualise plusieurs types histologiques [31,32], **seule celle de l'adénocarcinome ( plus de 80% des CCR) sera traitée dans ce chapitre.**

**L'adénocarcinome (80 % des cas):** [31]

Développés à partir de l'épithélium glandulaire, selon leur degré de muco-sécrétion et le caractère d'organisation des cellules tumorales. Sur le plan histologique, il correspond à une prolifération néoplasique maligne +/- différenciée, d'architecture tubulo-papillaire ayant envahi la sous muqueuse à travers la muscularis mucosae [32]. On distingue :

- ADK bien différencié : 10 %
- ADK moyennement différencié : 60 – 70 %
- ADK peu différencié : 20 %.

Le grading des carcinomes colorectaux a été actualisé dans la 5<sup>ème</sup> édition de l'OMS, éditée en 2019, qui regroupe ces tumeurs en 2 groupes :

**\*Bas grade :** auparavant adénocarcinome bien et moyennement différencié.

**\*Haut grade :** auparavant adénocarcinome peu et indifférencié.

**Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) :**

Représente 10 à 15% des adénocarcinomes colorectaux. Il est défini par la présence de plus de 50% de la composante mucineuse. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde. Histologiquement, ils sont faits de larges plages de substance mucoïde pâle contenant des tubes glandulaires distendus et parfois rompus, des travées cellulaires et parfois des cellules isolées en « bague à chaton » [33].

**Carcinome à cellules indépendantes (en bague à chaton) :**

Appelé aussi carcinome à cellules isolées. Il est rare et représente environ 1% des CCR. Il doit faire rechercher un éventuel carcinome gastrique à cellules en « bague à chaton ». Ces carcinomes infiltrant plus souvent le péritoine et les ovaires [34].

Il existe une association fréquente avec le syndrome de Lynch et une forte incidence de MSI.

**Carcinome médullaire :**

Réalise un aspect organoïde pseudo-endocrinien, en nids, travées et massifs de cellules monomorphes.

**Adénocarcinome festonné :**

C'est une variété d'adénocarcinome caractérisée par une architecture festonnée qui représente 5,5% des CCR et 17,5% des CCR proximaux ; il se développe sur des polypes festonnés. Son pronostic est plus mauvais lorsqu'il est de phénotype MSI (-) et de localisation distale [35].

### Carcinome indifférencié :

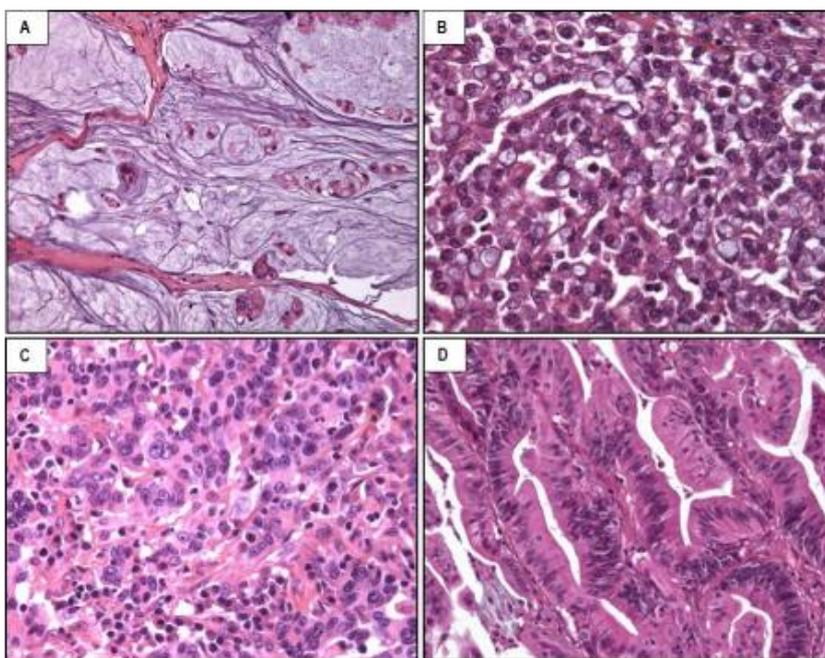
Tumeur rare qui ne montre aucune différenciation particulière et qui présente des aspects variés. Ce type histologique est associé à un mauvais pronostic.

### Autres sous-types histologiques :

Adénocarcinome micro-papillaire, Adenoma-like, Sarcomatoïde, carcinome adénosquameux...

### 3-3-Immunohistochimie :

- ◆ Les CCR primitifs et/ou métastatiques peuvent être différenciés des autres carcinomes par l'expression : ACE (+),  $\beta$  caténine (marquage nucléaire +), cytokératine 20 (+), et négativité pour la cytokératine 7.
- ◆ Le CDX2 est utile pour les distinguer des carcinomes intestinaux.
- ◆ À noter que les CCR sporadiques MSI (+) peuvent ne pas exprimer CK20 ou  $\beta$  caténine [36].



**Figure 12 : Variantes histologiques de cancer colorectal :** A, adénocarcinome mucineux, avec un contingent mucineux sur plus de 50% de la tumeur (HES x 100) ; B, adénocarcinome à cellules indépendantes, avec un contingent à cellules indépendantes sur plus de 50% de la tumeur (HES x 200) ; C, carcinome médullaire, à aspect peu différencié, avec des cellules éosinophiles renfermant un noyau vésiculeux, au nucléole proéminent, associées à un stroma lymphoïde (HES x 200) ; D, adénocarcinome festonné, d'architecture festonnée et comportant des cellules tumorales éosinophiles (HES x 400). (Bosman et al.2010)

## 4-Diagnostic :

### 4-1-Circonstances de découverte :

- \*Dépistage, examen systématique
- \*Douleurs abdominales vagues intermittentes, localisées au cadre colique avec paroxysme, d'aggravation progressive
- \*Douleurs abdominales signalant un accident sub-occlusif
- \*Troubles du transit : diarrhée rebelle, constipation ou alternance diarrhée-constipation
- \*Hémorragie digestive type rectorragies de petites abondances répétées
- \*Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre)
- \*Anémie type inflammatoire rebelle au traitement
- \*Apparition d'une masse palpable
- \*Complication : occlusion intestinale aiguë, péritonite par perforation du cancer
- \*Métastase à distance : foie, ganglion de Troisier.

### 4-2-Examen clinique :

- \*Interrogatoire : âge, comorbidités, habitudes de vie
  - Antécédents personnels ou familiaux de cancer ou adénome
  - Signes fonctionnels+++
  - Début des troubles, évolution dans le temps
- \*Examen physique : commencer par la zone d'appel abdominale, examen lymphoganglionnaire et de tous les appareils.

### 4-3-Examens complémentaires (Bilan diagnostique) :

\***Colonoscopie avec biopsie** : examen de référence, **permet de réaliser la biopsie en vue d'un examen de certitude**, visualise la tumeur même si elle est de petite taille, son aspect, étendue en circonférence et en hauteur, caractère franchissable ou non, situation par rapport à la marge anale.

La colonoscopie permet de rechercher des lésions associées et de faire l'exérèse d'éventuels adénomes. Elle a une sensibilité de 96,7% et une spécificité de 98% [37]

\***Le lavement baryté** : n'est plus un examen de première intention, il correspond à une opacification rétrograde du côlon par de la baryte. Le cadre colique est correctement visualisé dans 89 à 95% des cas.

Sa place s'est beaucoup restreinte, et concerne actuellement les situations dans lesquelles la coloscopie a été incomplète ou apparaît difficilement réalisable voire dangereuse (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, volumineux anévrisme de l'aorte abdominale).

\***Coloscopie virtuelle par scanner (coloscanner)** : est un examen non invasif qui peut être demandé en préopératoire en cas de coloscopie incomplète (tumeur sténosante non franchissable, raisons techniques), chez les patients refusant la coloscopie et en cas de contre-indication médicale à la coloscopie.

Il a pour ambition l'identification des lésions cancéreuses et des lésions précancéreuses (polypes et lésions villeuses).

Elle est réalisée après une parfaite préparation colique et un marquage opacifiant des éventuels résidus et insufflation mécanique automatisée de gaz carbonique (CO<sub>2</sub>).

Le cancer apparaît sous la forme d'une image bourgeonnante polypoïde, d'un épaissement irrégulier asymétrique de la paroi colique plus ou moins sténosant réalisant une véritable masse pariétale en cas de forme plus avancée.

La coloscopie virtuelle va également permettre d'identifier d'autres lésions coliques et en particulier les polypes précancéreux, avec une sensibilité de 85 à 93% pour les polypes de plus de 10 mm, de 70 à 86% pour les polypes entre 6 et 9 mm, de 48 à 65% pour les polypes de moins de 5 mm, et une spécificité globale entre 95 et 97% [38, 39].

**\*Marqueurs tumoraux :** seul le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) doit être systématiquement réalisé dans le bilan initial du CCR

Pour le cancer du rectum, d'autres examens complémentaires peuvent être réalisés à savoir :

**\*L'échoendoscopie :** l'échographie endorectale permet de déterminer le degré d'envahissement pariétal avec une sensibilité de 90% et une spécificité proche de 100%. Elle est particulièrement appropriée pour faire la distinction entre les lésions T1 et T2, et est peu performante pour évaluer le degré d'infiltration des tumeurs T3 dans la graisse. Elle permet, également, de visualiser des adénopathies périrectales supérieures à 5 à 10 mm.

**\*IRM rectale :** c'est l'examen de référence pour étudier le degré d'infiltration pariétale des cancers du rectum sur lequel se base l'indication d'un traitement préopératoire (radiothérapie ou radiochimiothérapie).

La précision de l'extension tumorale a surtout été étudiée pour le cancer du rectum avec des valeurs de 90% pour les stades T2, 85% pour les stades T3 et 95% pour les stades T4 [40].

Sa sensibilité et sa spécificité sont équivalentes à celles de l'échoendoscopie pour la détection des adénopathies périrectales.

## **5-Bilan d'extension :**

-Une **TDM thoraco-abdomino-pelvienne** reste recommandée dans le cadre du bilan d'extension, elle permet avec une imagerie unique une exploration complète du thorax, de l'abdomen et du pelvis et donc la recherche des localisations secondaires les plus fréquentes (ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires et péritonéales).

-D'autres examens sont demandés en fonction des signes d'appel : scintigraphie osseuse, TDM cérébrale.

-Option : IRM hépatique si découverte de métastases hépatiques ( surtout en vue d'une chirurgie)

## 6-Classification – Stadification :

### 6-1-Classification TNM 2017 (8<sup>ème</sup> édition de l'UICC) :

**6-1-1-Classification clinique TNM :** Cette classification de l'UICC s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories, T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale [41].

**Tableau II** : T= tumeur primitive.

<b>TX</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis<sup>[1]</sup></b>	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
<b>T1</b>	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>T2</b>	Tumeur envahissant la musculuse
<b>T3</b>	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
<b>T4</b>	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	<b>T4a</b> : tumeur perforant le péritoine viscéral
	<b>T4b</b> : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures <sup>[2] [3]</sup>

1. **Tis** inclut les cas de cellules cancéreuses confinées par la membrane basale glandulaire (intra-épithéliales) ou dans le chorion de la muqueuse (intramuqueuse), mais sans extension à la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosae*.
2. L'invasion directe d'un stade **T4b** comprend l'extension aux autres organes ou segments du côlon ou du rectum par l'intermédiaire de la séreuse (confirmée par l'examen microscopique) ou, pour les tumeurs situées dans une région rétropéritonéale ou sous-péritonéale, l'extension directe à d'autres organes ou structures par l'intermédiaire d'une extension au-delà de la musculuse.
3. Une tumeur qui est **adhérente** à d'autres organes ou structures macroscopiquement est classée cT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique, la classification peut être pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

**Tableaux III et IV : N= adénopathies régionales**

<b>Cæcum</b>	iléocoliques, coliques droits
<b>Côlon ascendant</b>	iléocoliques, coliques droits, coliques moyens
<b>Angle droit</b>	coliques droits, coliques moyens
<b>Côlon transverse</b>	coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
<b>Angle gauche</b>	coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
<b>Côlon descendant</b>	coliques gauches, mésentériques inférieurs
<b>Sigmoïde</b>	sigmoïdiens, coliques gauches, rectales supérieures (hémorroïdales), mésentériques inférieures, rectosigmoïdiennes.

<b>NX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N1a</b> : métastases dans 1 seul ganglion régional
	<b>N1b</b> : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N1c</b> : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
<b>N2</b>	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N2a</b> : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N2b</b> : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

\*Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des **métastases à distance**.

\*Les dépôts tumoraux (satellites), c'est-à-dire des nodules ou îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques, dans le territoire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un carcinome primitif (sous-séreuse ou tissus péri-rectaux non péritonéalisés) sans preuve histologique d'un ganglion résiduel dans le nodule, peuvent représenter la propagation discontinue d'une invasion veineuse avec une propagation extravasculaire (V1/2) ou un ganglion totalement remplacé par de la tumeur (N1/2). Si ces dépôts tumoraux sont observés dans des lésions, qui autrement, seraient classées T1 ou T2, la classification T n'est pas modifiée, mais le(s) nodule(s) est(sont) enregistré(s) comme N1c.

\*Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme un ganglion lymphatique totalement remplacé par de la tumeur (il a alors généralement un contour régulier), il doit être comptabilisé comme un ganglion lymphatique positif et non comme un dépôt tumoral satellite, et chaque nodule doit être comptabilisé séparément comme un ganglion lymphatique dans la détermination finale du stade pN.

**Tableau V: M = Métastases à distance**

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance
	<b>M1a</b> : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	<b>M1b</b> : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.
	<b>M1c</b> : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

**6-1-2-Classification histopathologique pTNM :**

**Tableau VI : pN= métastases ganglionnaires régionales**

<b>pN0</b>	Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.
<b>pN1</b>	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N1a</b> : métastase dans 1 seul ganglion régional
	<b>N1b</b> : métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N1c</b> : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
<b>pN2</b>	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

	<b>N2a</b> : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N2b</b> : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

- Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.
- pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.
- L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure **au moins 12 ganglions lymphatiques**.

**6-2-Stadification** : (tableau VII)

**Tableau VII** : groupement par stades du CCR.

STADE	TNM		
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>Stade II</b>	T3, T4	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>Stade IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stade III</b>	Quel que soit T	N1, N2	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
<b>Stade IIIB</b>	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
<b>Stade IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
<b>Stade IVA</b>	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
<b>Stade IVB</b>	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

## 7-Principaux sites métastatiques des CCRM :

La présence de métastases viscérales fait classer la maladie en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC.

L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1.

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas), donc un patient sur deux se présente au stade métastatique [42].

Malgré le progrès des chimiothérapies et des thérapies ciblées, seule la résection chirurgicale des lésions métastatiques (si résécables) peut permettre la rémission complète et parfois la guérison.

Les localisations métastatiques des CCR sont par ordre de fréquence :

**1-Les métastases hépatiques :** sont de loin les plus fréquentes que leur survenue soit synchrones ou métachrones, la TDM abdominale reste l'examen de choix pour leur détection avec une sensibilité de 70% [43,44], mais, l'IRM conventionnelle possède une supériorité pour les lésions moins de 10mm avec une sensibilité atteignant 80% [43,45]. Encore, l'IRM de diffusion a des performances diagnostiques supérieures à celles de l'IRM conventionnelle, avec une sensibilité évaluée entre 82 et 94% [46].

**2-La carcinose péritonéale :** en cas de carcinose péritonéale, les zones les plus souvent atteintes sont le cul-de-sac de Douglas, le mésocolon sigmoïde, les gouttières pariétocoliques, la région péri-hépto-splénique, en regard du grand épiploon, du petit épiploon et du ligament rond.

L'échographie est peu sensible pour le diagnostic. Elle retrouve une ascite dans environ 50% des cas, peu mobile, typiquement cloisonnée, marquant une empreinte sur le foie et parfois des implants péritonéaux nodulaires, hypoéchogènes.

L'IRM est plus performante que le scanner pour des lésions de moins de 1 cm et surtout en l'absence d'ascite [47].

L'IRM de diffusion [47, 48] est capable de mettre en évidence de très petits implants péritonéaux

**3-Les métastases pulmonaires :** le poumon représente le 2<sup>ème</sup> site viscéral métastatique après le foie ; une attention particulière aux lésions bénignes retrouvées souvent à la TDM thoracique et qui ne doivent pas modifier la prise en charge [49].

**4-Les métastases osseuses :** la recherche des métastases osseuses n'est pas systématique car elle ne concerne que 5% des patients, elle s'impose devant des douleurs osseuses, des fractures ou tassements vertébraux pathologiques. On réalise des clichés radiologiques standards associés à la scintigraphie osseuse. Le recours à la TDM et à l'IRM est parfois nécessaire, selon les localisations.

**5-Les métastases cérébrales :** la recherche de métastases cérébrales s'impose devant la présence de signes neurologiques, une TDM cérébrale est souvent réalisée voir une IRM cérébrale.

## **8-Facteurs pronostiques du CCRM :**

Un facteur pronostique permet, en l'absence de traitement, de prédire l'évolution de la maladie en termes de risque de rechute et de décès.

### **8-1-Facteurs liés à la tumeur primitive :**

La présence de ganglions envahis et un intervalle libre de moins de 1 an entre la résection du primitif et les métastases hépatiques sont tous deux associés à un pronostic moins favorable. Le haut grade et le stade du primitif sont également corrélés à une moins bonne survie [50,51].

### **8-2-Facteurs liés aux métastases hépatiques :**

**8-2-1-Nombre de métastases :** Jusque dans les années 1990, il était classique de considérer que seuls les malades ayant trois métastases au plus pouvaient bénéficier d'une chirurgie hépatique [51].

Actuellement le nombre de métastases n'est plus une contre-indication sous réserve que l'exérèse des lésions soit complète. Le nombre de métastases reste un facteur pronostique souvent retrouvé dans les études [53, 54, 55] encore que cela ne soit pas toujours le cas [51, 56].

**8-2-2-Taille des métastases :** Les patients ayant de petites métastases ont un pronostic plus favorable que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins, ces derniers peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. Bien que la valeur-seuil traditionnelle soit de 5 cm [57], les séries plus récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un pronostic défavorable [58]. Mais, plus que la taille, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une vraie valeur pronostique [59,60] avec une survie à 5 ans de seulement 15%, au-delà de 50% de foie envahi [60].

### **8-3-Facteurs liés aux métastases extra-hépatiques :**

C'est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études . Récemment, le nombre total de sites métastatiques (> 6) plus que leur localisation intra- ou extra-hépatique a été retrouvée comme le facteur de pronostic le plus défavorable [62].

### **8-4-Facteurs biologiques (ACE= Antigène Carcino Embryonnaire ) :**

Ce marqueur tumoral a été isolé comme marqueur des cancers digestifs dès 1965 [62]. L'ACE est l'un des paramètres de la surveillance des cancers colorectaux avec la surveillance morphologique pulmonaire et hépatique. Bien qu'il ne soit pas recommandé mais proposé par les sociétés savantes, la mesure du taux d'ACE ( quand il est élevé initialement) est réalisée à une fréquence trimestrielle pendant 2 ans puis annuellement à partir de la 3ème année pour les stades II et III [63].

Le dosage de l'ACE est donc un élément important dans la surveillance des cancers colorectaux et son élévation doit faire rechercher une rechute locorégionale ou à distance.

De nombreuses publications [64, 65, 66] montrent que le taux d'ACE est également un facteur pronostique de survie. Cependant, les données de la littérature ne sont pas unanimes et un certain nombre d'auteurs ne retrouve pas ce paramètre comme étant pronostique dans les CCRM. Les valeurs seuils ne sont pas non plus consensuelles.

#### **8-5-Facteurs histologiques :**

La présence d'embols vasculaire est connu comme facteur histo-pronostique ainsi que l'engainement des filets nerveux.

Les formes colloïdes muqueuses et les composantes en bague à chaton sont de plus mauvais pronostic selon les données de la littérature.

#### **9-Facteurs prédictifs de réponse au traitement :**

Un facteur prédictif permet de prédire l'évolution d'une tumeur sous traitement (sensibilité ou résistance) et d'orienter la décision thérapeutique.

**9-1- Le statut MSI :** il s'agit d'un important marqueur thérapeutique dans les CCR de stade II, ces derniers avec MSI n'ont pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante même s'ils ont des facteurs dits « à haut risque ». [67, 68]. On observe une forte MSI chez 20% des CCR de stade II, chez 10% des CCR de stade III et chez moins de 5% des CCRM.

**9-2- Le statut mutationnel RAS :** Depuis 2008, l'obtention de l'AMM des anti-EGFR a été conditionnée par le génotypage KRAS, limitant l'indication aux CCRM sans mutation KRAS des codons 12 et 13 de l'exon 2 [69, 70].

En 2013, le ciblage thérapeutique des anti-EGFR dans le CCRM a connu une nouvelle avancée significative avec la validation de l'impact prédictif d'autres mutations situées sur les gènes KRAS et NRAS.

La mise en évidence de ces mutations a une très forte valeur prédictive positive de non réponse à un traitement à base d'anti EGFR.

**9-3- Le BRAF :** Les mutations BRAF ont surtout une valeur pronostique péjorative dans le CCR métastatique ; on estime que moins de 10% de tous les CCRM présentent une mutation BRAF.

**9-4- Autres : HER2, NTRK, PDL.**

## 10- Prise en charge thérapeutique des CCRM :

### 10-1- Exploration préthérapeutique : [63]

- **Examen clinique** comportant un examen de l'appareil digestif, un examen proctologique (examen de la marge anale et un toucher rectal), la palpation des aires ganglionnaires, la prise de la pression artérielle, le poids, la surface corporelle et l'évaluation de l'état général par le score de performance OMS (annexe1)

- **Bilan biologique :**

- NFS , TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines (*accord d'experts*) ;
- ACE en particulier si maladie non mesurable (*recommandation : grade C*),
- +/- CA19.9 si ACE normal
- CRP et LDH totales (*accord d'experts*)

- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capecitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capecitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*).

- **ECG et échocardiographie ( bilan cardiaque)** :Un avis cardiologique est conseillé si chirurgie ou utilisation de fluoropyrimidines. L'échocardiographie évalue la fonction ventriculaire gauche et la cinétique segmentaire, dont les anomalies peuvent orienter vers une ischémie myocardique. Le cardiologue pourra demander un test d'effort, une tomoscintigraphie myocardique d'effort, un coro-scanner voire une coronarographie.

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** avec injection de produit de contraste (*recommandation : grade B*), ou **IRM abdominale et pelvienne plus TDM thoracique**

- **Détermination du statut du gène RAS tumoral** (*KRAS et NRAS*) sur tissu de tumeur primitive ou métastases (*Recommandation : grade A*).

- **Détermination du statut du gène BRAF tumoral** (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*Recommandation : grade C*)

- **Détermination du phénotype MSI** afin de pouvoir proposer un essai d'immunothérapie (anti-PD1et anti-PDL1) pour les cancers colorectaux métastatiques (*accord d'experts*) et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

- **Réalisation d'un questionnaire de dépistage G8** pour déterminer la nécessité du recours au gériatre (patients de plus de 70 ans) (*accord d'expert*)

**Si une exérèse de métastase est envisagée :**

- Si métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables : **IRM hépatique** avec injection de gadolinium (recommandation : grade C) +/- séquence diffusion (*accord d'experts*)
- **Coloscopie** si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète (*accord d'experts*).

**10-2- Buts du traitement :**

Le but du traitement dans le CCRM est de prolonger la survie des patients le plus longtemps possible tout en leur préservant une bonne qualité de vie, réduire les complications liées à l'évolution de la maladie ; dans certains cas de métastases résécables le but est d'obtenir une rémission complète.

**10-3- Armes thérapeutiques :**

**10-3-1- Traitement non spécifique :**

**a-Traitement des effets secondaires de la chimiothérapie :**

**\* Traitement de la toxicité non hématologique :**

- **Nausées et vomissements :** Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) demeurent l'un des effets indésirables les plus appréhendés par les patients atteints de cancer et ce, malgré la disponibilité depuis les années 1990 d'agents antiémétiques très efficaces [71, 72].

→**Médicaments antiémétiques :**

**\*Anti-D2 :** Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (benzamides, phénothiazines, butyrophènes). Ces médicaments ont une efficacité limitée qui restreint leur usage au traitement de secours chez les patients qui ont des nausées et vomissements intercurrents, malgré une prophylaxie antiémétique optimale [73, 74].

**\*Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine : granisétron, ondansétron et dolasétron:** Ils ont révolutionné la prévention des NVIC dans les années 90. En raison de leur efficacité et de leur bon profil d'effets indésirables, les antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine sont utilisés comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie hautement ou modérément émétisants [75, 76].

L'utilité de ces agents au-delà de 24 heures après le traitement de chimiothérapie pour prévenir les nausées et vomissements retardés n'a pas été démontrée [77, 78].

**\*Corticostéroïdes : dexaméthasone et méthylprednisolone:** Bien que les corticostéroïdes ne soient pas approuvés comme agents antiémétiques, ils jouent un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés.

Ils sont efficaces en agents simples comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie avec un potentiel émétisant faible, mais ont un impact plus important lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine [79]. En ce sens, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles antinauséux [80, 81].

**\*Antagonistes des récepteurs NK1 : aprépitant (Emend) :** C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK1 de la neurokinine au niveau du cerveau [82]. L'efficacité de l'aprépitant pour la maîtrise des NVIC lors d'une chimiothérapie modérément émétisante comportant une anthracycline ou un sel de platine a été démontrée [83].

**-Diarrhée :** Toxicité habituelle avec le 5FU et l'irinotecan et parfois l'oxaliplatine, elle peut être précoce ou tardive. Le traitement de la diarrhée tardive repose essentiellement sur le loperamide (deux gélules de 2 mg dès la 1<sup>o</sup> selle liquide à répéter toutes les 2 heures si diarrhée persistante pendant au moins 12 heures sans dépasser 48 heures). Le loperamide n'est pas prescrit à visée préventive car peut aggraver une neutropénie induite par la chimiothérapie [84].

**-Syndrome cholinergique :** survient pendant ou dans les heures qui suivent la perfusion de l'irinotecan, il associe hypersudation, hypersalivation, diarrhée, crampes abdominales, malaise général...

Il cède après injection de sulfate d'atropine en sous cutnée (0,25 ou 0,5mg)

**-Mucite et stomatite :** Elles peuvent toucher l'ensemble du tube digestif. Survenant sous chimiothérapie, elles peuvent perturber le déroulement du traitement et favoriser une dénutrition. Elles peuvent être prévenues et traitées, dans une certaine mesure, par la réalisation pluriquotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4% et les antiseptiques, les antifongiques (Amphotéricine B 10% en suspension buvable, Miconazole) et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire [85].

**-Syndrome main-pied :** Le syndrome main-pied (également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysestésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit) , il peut être réduit par l'application de crème émolliente sur les mains et les pieds, particulièrement dans les crevasses mais aussi par évitement de contact avec la chaleur.

**-Neurotoxicité périphérique :** La neuropathie due à l'oxaliplatine est une atteinte sensitive des nerfs périphériques [86], elle peut être classée en deux syndromes distincts : **la neurotoxicité aiguë** et **la toxicité neurosensorielle cumulative**.

La toxicité aiguë comprend des paresthésies ou dysesthésies au contact du froid au niveau des mains, des pieds ainsi qu'au niveau pharyngo-laryngé, qui peuvent être associées à des crampes musculaires, souvent de la mâchoire ou, rarement, des crampes des cordes vocales.

Le mécanisme de la neurotoxicité chronique semble lié à une baisse de la vitesse de conduction des nerfs sensitifs.

La toxicité cumulée représente une dégénérescence axonale avec une démyélinisation et un remplacement des fibres par une fibrose [87,88]. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, un traitement de prévention de la neurotoxicité cumulative d'oxaliplatine. Cependant, une stratégie entrecoupée par des fenêtres thérapeutiques peut permettre une meilleure gestion de cet effet secondaire .

**-Asthénie et fatigue :** le traitement repose essentiellement sur la prise en charge des symptômes d'accompagnement, le maintien de réserves énergétiques en associant des périodes de repos et en procurant une alimentation et une nutrition adaptées.

**-Alopécie :** elle peut être prévenue en cas de risque faible ou modéré par le port d'un casque réfrigéré. En revanche, en cas de risque élevé la prévention s'avère le plus souvent inefficace.

**-Dénutrition :** en cas de dénutrition (amaigrissement de plus de 10% en 6 mois (ou 5% en 1 mois), IMC inférieur à 18,5% ou albuminémie < 30 g/l), un suivi diététique est conseillé et des compléments nutritionnels oraux seront prescrits.

#### **\*Traitement de la toxicité hématologique :**

**-Anémie :** un traitement par érythropoïétine (EPO) plus supplémentation ferrique intraveineuse est recommandé en cas d'anémie symptomatique avec un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl après bilan étiologique [89, 90].

En cas d'anémie sévère et mal tolérée (grade III et IV), une transfusion globulaire est nécessaire.

**-Leucopénie-neutropénie :** première manifestation de la myélosuppression dont la gravité est en fonction de la sévérité de l'association ou non aux épisodes fébriles infectieux [90]. Elle survient en général vers les 7 – 10<sup>ème</sup> jours (nadir).

Un traitement par facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF) est à discuter en prévention primaire pour les schémas avec risque de neutropénie fébrile de plus de 20% [91, 92], utilisés par voie sous cutanée pendant 5 à 10 jours au décours immédiat de la chimiothérapie.

**-Thrombopénie :** en cas de thrombopénie grade IV (inférieur à 20000/mm<sup>3</sup>), une hospitalisation pour transfusion plaquettaire est nécessaire. Il n'existe pas de facteurs de stimulation de la lignée plaquettaire.

En cas de thrombopénie de grade II (50 à 70000 /mm<sup>3</sup>), on doit réduire les doses des antimétoproliférateurs [93, 94].

#### **b-Traitement de la douleur :**

Cancer et douleur sont souvent associés. Le pourcentage de patients cancéreux ressentant une douleur dans l'évolution de la maladie varie de 30 à 45 % lors du diagnostic et de l'évolution initiale, pour dépasser 75 % au stade avancé de la maladie.

Le traitement pharmacologique de la douleur du patient cancéreux respecte plusieurs principes selon les critères de l'OMS :

- Administration d'antalgiques à horaires fixes.
- Administration d'antalgiques par palier en commençant par la voie orale.
- Association de co-antalgiques.
- Les antalgiques : selon les trois paliers de l'OMS [95].

-1<sup>er</sup> palier : produits non opioïdes (Aspirine, Paracétamol, AINS).

-2<sup>ème</sup> palier : produits opioïdes faibles (Codéine, lamaline,).

-3<sup>ème</sup> palier: Produits opioïdes forts (Buprénorphine, Fentanyl et morphine)

Le traitement de la douleur peut faire appel à des co-antalgiques prescrit avec les différent paliers tel que : Anticonvulsivants, Neuroleptiques, Anxiolytiques, Antidépresseurs et corticoïdes et l'association de Biphosphonate en cas de métastases osseuses.

**c- Apport psychologique et apport nutritionnel :** des psychologues et des médecins nutritionnistes sont souvent appelés pour une meilleure prise en charge.

### 10-3-2-Traitement spécifique :

#### a-La chirurgie :

**\*Chirurgie de la tumeur primitive :** doit être discutée en cas de tumeur symptomatique (occlusion, hémorragie ou perforation), elle peut comporter :

- une colectomie simple : dont le but est d'assurer un meilleur confort au malade et le mettre à l'abri des complications infectieuses, occlusives et hémorragiques
- dérivations : colostomie, iléostomie, dérivation iléo-transverse...

**\*La chirurgie des métastases :** permet d'améliorer nettement la survie des patients. La résection chirurgicale doit toujours être discutée et éventuellement rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimentés en plus des autres membres.

La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie. Pour les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont [96, 97, 98] :

- **le terrain :** compatible avec anesthésie et résection de métastases (PS < 2, pas de comorbidité sévère)
- **carcinologiques :** résection R0 possible de toutes les métastases
- **anatomiques :** en cas d'envahissement vasculaire pour les métastases hépatiques (pédicule portal, veines sus hépatiques), résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- **techniques :** possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie « non tumoral », selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- **chimio-sensibilité :** absence de progression sous chimiothérapie [99].

### **-Chirurgie des métastases hépatiques :**

#### **•Critères d'opérabilité :**

-Terrain et état général du patient : compatibles avec une anesthésie et résection des métastases

-Préservation du parenchyme hépatique : possibilité de laisser un volume résiduel supérieur à 25-40% de foie sain selon l'existence ou non d'hépatopathie

#### **•Critères de résecabilité :** 3 classes de résecabilité sont définies :

-résécabilité classe I : évidente par une hépatectomie classique (moins de 04 segments, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel, veine cave libre,  $\leq$  une veine sus hépatique envahie)

-résécabilité classe II : possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile ou risquée.

-résécabilité classe III : résection impossible : atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique controlatérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques.,(100, 101, 102]

### **-Chirurgie des métastases pulmonaires :**

Les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type wedge ou lobectomie (après thoracotomie ou thoracoscopie ou sternotomie). Une CHT péri-opératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques.

### **-Chirurgie de la carcinose péritonéale :**

Une résection complète des lésions suivie de CHT intraperitoneale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) [103, 104] doit être discutée dans un centre expert lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale.

Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie en dehors d'un centre expert préparé pour la CHIP doit être décrite précisément dans le but de statuer sur la possibilité d'exérèse, mais aucun geste de résection ne doit être réalisé. La cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une option à discuter en centre expert .

En cas de carcinose synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et en tout cas dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales juste avant la CHIP [104, 105].

## **b- La chimiothérapie (CHT) :**

**b-1-Historique :** L'histoire de la chimiothérapie du cancer colique a connu deux périodes importantes [106] :

\* **La première de 1959 au début des années 90 :** a étudié la seule drogue considérée comme potentiellement efficace, le 5 fluorouracile (5FU) et ses différentes modalités d'administration

et de biomodulation. Cette période a conduit au développement de plusieurs schémas de « référence » du 5FU selon les pays et les continents : L'administration du 5FU sur un mode infusional alors qu'il était souvent administré en bolus, avait doublé voir triplé l'efficacité anti-tumorale.

L'efficacité de la chimiothérapie en terme de durée de vie a été démontrée au début des années 90. Le schéma thérapeutique utilisé comprenait une association de 5FU, Ac folinique et cisplatine.

Les patients bénéficiaient dans tous les cas d'un traitement symptomatique et étaient randomisés entre chimiothérapie ou pas de traitement carcinologique. La différence en durée de vie était hautement significative avec une médiane de survie de 11 mois pour le groupe traité *versus* 5 mois pour le groupe non traité ( $p=0,006$ ). Depuis cette publication, la réalisation d'une étude avec un bras sans traitement est apparue non éthique [107]. L'efficacité du cisplatine dans l'adénocarcinome colique n'a pas été confirmée et la drogue de référence est restée le 5FU [108].

A partir de la drogue de référence (5FU), des facteurs de biomodulation et des modalités d'administration ont été étudiés :

**La biomodulation du 5 FU :** La biomodulation du 5FU a fait appel principalement au méthotrexate et à l'acide folinique. Débuter la chimiothérapie dès la découverte des métastases [109].

La durée de vie et la durée de vie sans symptôme étaient significativement allongées par la mise en route précoce de la chimiothérapie [109]. La comparaison de la chimiothérapie par 5 Fluorouracile en monothérapie et de l'association 5 Fluorouracile-méthotrexate a été testée dans 8 études randomisées.

La méta-analyse de ces essais (1178 patients étudiés) montre une augmentation modeste mais significative de la durée de vie avec l'association thérapeutique, médiane de survie 9.1 mois *versus* 10.7 mois ( $p = 0,024$ ) [110].

– La comparaison du 5 fluorouracile en monothérapie au 5 fluorouracile-acide folinique a été étudiée dans 10 essais randomisés. Une méta-analyse a été réalisée à partir de 9 essais (1381 patients). Le résultat de ce travail montre que la médiane de survie n'est pas différente entre les deux groupes (11,0 *versus* 11,5 mois) [111]. Il est à noter que dans ces études, le 5FU était administré en bolus (injection intra-veineuse de quelques minutes).

**La modalité d'administration du 5FU :** La comparaison du 5 FU en perfusion continue au 5FU bolus a été réalisée dans 6 études randomisées, 1219 patients ont été étudiés.

Le résultat de la méta-analyse de ces essais montre une survie significativement ( $p = 0,04$ ) plus longue dans le groupe traité par perfusion continue (au moins 24h).

De plus, la toxicité hématologique sévère était significativement moins importante dans le groupe « perfusion continue » (31% *vs* 4%) [112]. La dernière étape de cette évolution a été marquée par le développement de la perfusion continue du 5FU selon deux idées différentes :

- Le principe de la perfusion continue et de la recherche de la dose maximale tolérable a conduit les pays du Nord de l'Europe à privilégier un schéma de perfusion de 24h toutes les semaines (schéma « allemand », perfusion hebdomadaire de 2,6 g de 5FU/24h) [113].
- Le principe d'association des deux modalités d'administration du 5FU (bolus et perfusion continue) associé à l'acide folinique a été développé en France.

Ce schéma connu sous le nom LV5FU2 est réalisé sur 48 heures tous les 14 jours. Il a été comparé à l'association 5FU bolus-Ac. folinique (5j/mois) considéré aux Etats-Unis comme le schéma de référence [114]. Dans ce travail, la toxicité sévère était significativement moins fréquente dans le groupe LV5FU2 que dans le schéma de référence (11,1% *versus* 23,9%). Pour les patients dont la maladie était mesurable, on constatait une survie supérieure dans le groupe LV5FU2 (médiane 15,7 mois *versus* 11,5 mois  $p = 0,0186$ ).

Cet avantage en survie n'était pas significatif pour l'ensemble de la population ( $p = 0,067$ ). Il faut rappeler que le schéma de LV5FU2 simplifié est le plus pratique.

Les schémas de référence utilisés étaient le LV5FU2 en France, le 5FU hebdomadaire haute dose dans le nord de l'Europe et le 5FU bolus-AF mensuel aux Etats-Unis.

**\*La seconde période à partir des années 90 :** a débuté avec le développement de nouvelles molécules (irinotecan, oxaliplatine) et a provoqué une modification de la prise en charge thérapeutique avec la démonstration de l'efficacité de ces traitements de deuxième ligne [115].

La première conséquence de l'introduction de ces nouveaux médicaments a été de démontrer l'efficacité d'un traitement de deuxième ligne sur la durée de vie et la qualité de vie [115, 116]. Cet élément est important pour l'interprétation des données de survie des essais thérapeutiques de première ligne car la survie ne dépend plus uniquement de la première chimiothérapie choisie mais de l'ensemble de la séquence thérapeutique (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes). Les résultats des études présentées ont randomisé uniquement le traitement de première ligne ce qui doit inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats de survie.

#### **L'association de l'irinotecan au schéma de référence :**

– L'étude européenne de phase III ( menée par douillard et collaborateurs ) a utilisé deux schémas de référence, le schéma « français » (LVFU2) et le schéma « allemand ». La randomisation attribuait l'association de l'Irinotecan au schéma de référence choisi par l'investigateur [117]. Après échec de la première ligne de traitement, le schéma de la chimiothérapie de seconde ligne était laissé au libre choix de l'investigateur. Selon cette méthodologie, 387 patients ont été randomisés. La qualité de vie était mesurée par l'auto-questionnaire de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Le temps jusqu'à progression et la durée de vie étaient significativement supérieurs dans le groupe avec Irinotecan respectivement, 6,7 *versus* 4,4 mois ( $p < 0,001$ ) et 17,4 mois *versus* 14,1 mois en médiane de survie ( $p = 0,031$ ). La toxicité hématologique était significativement plus fréquente dans le groupe Irinotecan (neutropénie sévère 28,8% *versus* 2,4%  $p = 0,001$ ). L'étude de la qualité de vie montre une qualité de vie supérieure dans le groupe Irinotecan ( $p = 0,03$ ).

– L'étude américaine a testé l'efficacité de l'Irinotecan dans une étude à trois bras (Irinotecan seul, le standard US (5FU-Ac folinique mensuel) et 5FU bolus-Ac folinique hebdomadaire-Irinotecan) [118]. Dans ce travail, 683 patients ont été inclus. Comme dans l'étude européenne, la survie était significativement plus longue dans le groupe 5FU-Ac folinique-Irinotecan et la qualité de vie n'était pas altérée par l'introduction de la nouvelle drogue.

Vu ces résultats prometteurs en 2<sup>ème</sup> ligne, **Rougier et Douillard** (119) ont démontré l'activité anti-tumorale de l'Irinotecan en monothérapie chez les patients chimionatifs dans une étude de phase II : un taux de réponse objective de 18% avec un SSP (survie sans progression) de 4.2 mois et une survie médiane de 14.7 mois ont été obtenus. Ceci a été confirmé par deux essais américains de phase II.

L'utilisation de l'Irinotecan en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CCRM a été validée suite aux résultats positifs des différentes études phase III ayant comparé l'association Irinotecan-LV5FU2 (FOLFIRI) au LV5FU2 seul.

### **L'association de l'oxaliplatine au schéma de référence :**

– Plusieurs schémas d'association de l'oxaliplatine au LV5FU2 ont été étudiés, sous l'appellation FOLFOX. Deux études randomisées de phase III ont comparé un schéma FOLFOX au LV5FU2 [120]. Dans le premier travail, 420 patients ont été inclus, le traitement de deuxième ligne était laissé au libre choix des investigateurs. Le temps sans progression était significativement plus long dans le groupe FOLFOX (9,0 *versus* 6,2 mois  $p=0,0003$ ) mais la survie globale n'était pas différente (16,2 mois *versus* 14,7 mois  $p = 0,12$ ). La toxicité hématologique et neurologique était plus fréquente dans le groupe FOLFOX, respectivement 41,7 % *versus* 5,3% et 18,2% *versus* 0 %. La qualité de vie n'était pas altérée par l'oxaliplatine, et la durée de vie sans détérioration de la qualité de vie était significativement plus longue dans le groupe FOLFOX ( $p=0,004$ ).

Pour ce qui est de l'utilisation de l'oxaliplatine en 1<sup>ère</sup> ligne, une première étude comparative, publiée en 2000 par de Gramont et al, l'a évalué combinée au 5-FU/LV en perfusion continue (selon le régime de Gramont) en première ligne du traitement du CCRM [121]. Le régime d'oxaliplatine employé dans cette étude est communément appelé FOLFOX-4, et le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs par rapport à l'administration de la combinaison 5-FU/LV seule, respectivement, 50,7 *versus* 22,3% et 9 *versus* 6,2 mois. La survie globale n'a cependant pas été statistiquement différente.

Une deuxième étude, publiée par Goldberg, a évalué trois groupes de traitement de première ligne, soit les régimes Saltz, FOLFOX-4 et IROX. Étant donné la toxicité liée au régime Saltz discutée précédemment, un amendement a été fait dans cette étude et les doses d'Irinotecan et de 5-FU ont été diminuées, ce qui a donné lieu à deux publications, l'une en 2004 et l'autre en 2006 [122, 123]. Les résultats d'efficacité, y compris la survie globale, ont tous été statistiquement supérieurs pour le groupe ayant pris le FOLFOX-4 par rapport aux régimes Saltz et IROX.

**b-2- molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du CCRM :** (annexe 3).

**b-3- protocoles de chimiothérapie utilisés dans le CCRM :** (annexe 4).

**c- Les thérapies ciblées :** ce traitement sera détaillé dans le chapitre II

**d- L'immunothérapie :** il s'agit d'une arme thérapeutique en plein développement dans le CCRM grâce aux multiples essais en cours de réalisation et dont les résultats sont en attente, les principales molécules utilisées sont : pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, durvalumab.

Le pembrolizumab est actuellement utilisé aux Etats-Unis dans le traitement de certains CCRM qui présentent une instabilité microsatellitaire. En France, ce médicament a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

**e- La radiothérapie :** La radiothérapie des CCRM se limite au traitement palliatif. Ses indications deviennent de plus en plus réduites devant l'efficacité des nouveaux schémas thérapeutiques dont l'efficacité ne se limite pas à l'activité antitumorale, mais aussi au traitement des symptômes liés à la tumeur. Ainsi la radiothérapie palliative quand elle est indiquée, peut être utilisée à visée hémostatique ou bien antalgique.

**f- Autres traitements :** radiofréquence, traitement endoscopique, cryothérapie, embolisation portale sélective, chimiothérapie intra-artérielle hépatique...

#### **10-4- Recommandations thérapeutiques :**

La prise en charge des CCRM est complexe. Elle diffère en fonction de la résecabilité chirurgicale ou non, des différentes lésions primitives et secondaires.

Le traitement du CCRM non résecable repose essentiellement sur la chimiothérapie associée aux biothérapies avec pour objectif principal de prolonger la survie des patients en altérant le moins possible la qualité de vie.

A ce stade métastatique, en plus de la chirurgie, les possibilités de la chimiothérapie doivent être évaluées. Dans certains cas, une chimiothérapie est envisagée seule.

Les taux de survie à 5 ans des patients uniquement traités par chimiothérapie étant inférieurs à 1%, la chirurgie est une perspective recherchée en cas de réponse à la chimiothérapie car elle seule ouvre la possibilité d'une survie prolongée.

A visée curative ou palliative, la chimiothérapie tient une place prépondérante dans la prise en charge du CCRM : Elle permet dans certains cas d'envisager une résection de métastases non résecables d'emblée, et peut permettre d'envisager une rémission prolongée voire une guérison [124].

A défaut, elle permet une réduction du volume tumoral ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, de la survie et de la survie sans progression.

**Le traitement standard des patients atteints de cancer colorectal métastatique non opérable inclut une fluoropyrimidine en association à l'irinotecan ou à l'oxaliplatine et une molécule ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (cetuximab ou panitumumab) ou un inhibiteur de l'angiogénèse (bevacizumab) [125, 63].**

Les options thérapeutiques sont complexes et dépendent de trois critères essentiels [125]: **l'état clinique du patient, le bilan d'extension de la maladie et l'évolution clinique.**

A partir de ces critères, on peut définir quatre situations principales, ayant chacune un objectif et une prise en charge thérapeutique différents [125] :

**1/ Le premier cas** est celui où la maladie métastatique est limitée à un organe, le foie ou le poumon, permettant ainsi d'envisager une régression tumorale suffisante suite à la chimiothérapie, et donc une résection chirurgicale totale de la métastase.

Dans cette situation, le patient est potentiellement curable.

Dans l'hypothèse où une cure tumorale n'est pas envisageable, ce qui représente la majorité des cas de patients atteints de cancer colorectal de stade IV ; trois situations supplémentaires sont rencontrées :

**2/ le cas des patients symptomatiques**, qui nécessitent une prise en charge thérapeutique rapide à visée palliative.

**3/ le cas des patients asymptomatiques**, mais qui sont susceptibles de devenir symptomatiques sur une courte période en raison de la présence d'une masse tumorale importante ou encore d'une évolution rapide de la maladie.

**4/ le cas des patients présentant plusieurs sites métastatiques non résécables**, non volumineux ou peu évolutifs depuis une longue période.

L'identification de ces quatre situations permet de hiérarchiser les déterminants cliniques conditionnant les choix thérapeutiques (guérison, résecabilité, prévention de l'apparition des symptômes, soins palliatifs) : dans les deux premiers cas se présente la nécessité d'entreprendre rapidement une chimiothérapie intensive ; dans les autres cas, certaines situations peuvent être mieux gérées avec un traitement plus léger.

En pratique clinique, une chimiothérapie est largement privilégiée, quel que soit le cas dans lequel on se trouve, en fonction de la préférence du patient.

Actuellement, le choix du traitement du CCRM dépend essentiellement du statut RAS afin de choisir la bonne thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> intention.

**Les 2 tableaux suivants résument les principaux choix thérapeutiques dans la prise en charge du CCRM EN 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes [63].**

**Tableau VIII** : Stratégies de traitement du CCRM RAS muté [63].

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatique Volume tumoral non Menaçant	Jamais Résecable Comorbidité-Agés OMS 2
<b>L1</b>	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)		FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A)
Folfox Périop (Gr B)	FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr C)		FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
Option : chir d'emblée (Avis Expert)	Option: -CIAH (Gr C)		(Jusqu'à Progression)	
	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de Progression Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeur) (Gr C)			
<b>L2</b>	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou affli (si FOLFOX L1)(Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (GrA) ou affli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1)(Gr A)			
	Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI -LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX			
<b>L≥3</b>	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS >2)			

**Tableau IX** : Stratégies de traitement du CCRM RAS sauvage (WT) [63].

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résecables Asymptomatique Volume tumoral non Menaçant	Jamais Résecable Comorbidité-Agés OMS 2
<b>L1</b>	FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B)		FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A)
Folfox Périop (Gr B)	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)(1ère intention si BRAFM)		FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr B)	FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)
Option : chir d'emblée (Avis Expert)	FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr C)		FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	
	Option: -CIAH (Gr C) -Folfoxiri +anti EGFR (Gr C)		(Jusqu'à Progression et évaluation tous les 2 mois)	
	Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de Progression Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeur) (Gr C)			
<b>L2</b>	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou affli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (GrA) ou affli (Gr A si FOLFOX L1) la place des anti EGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)			
	Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI -LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX			
<b>L≥3</b>	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/-Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2)(Gr B) Option : Rechallenge anti EGFRs (Gr C), BSC si OMS>2			

## Chapitre II : Les thérapies ciblées dans le traitement du CCRM

### 1-Généralités sur les thérapies ciblées et leur historique:

Depuis la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, et grâce aux progrès de la biologie moléculaire, le cancer apparait comme une maladie de la signalisation [126]. En effet, selon le concept proposé par Hanahan et Weinberg [127], les six propriétés caractéristiques des cellules tumorales (indépendance de croissance, insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, résistance à la mort cellulaire, prolifération illimitée, capacité accrue à induire l'angiogénèse et propension à l'invasion et à la dissémination), sont imputables à des anomalies de la signalisation.

A ces six propriétés s'ajoutent deux caractéristiques: la capacité de reprogrammation du métabolisme énergétique et l'échappement au système immunitaire [127]. Depuis, l'élucidation de mécanismes moléculaires clés a permis d'identifier les principales voies de signalisation impliquées dans l'oncogénèse.

On estime qu'environ 20% des 32 000 gènes humains codent des protéines impliquées dans la transduction du signal, incluant des récepteurs transmembranaires, plus de 520 protéines kinases et 130 protéines phosphatases [128].

Deux voies majeures, la voie des RAS/RAF/MAPK et la voie des PI3K/AK (Phosphatidylinositol 3-OH kinase/ Protéine kinase B) sont impliquées dans la signalisation cellulaire en aval des récepteurs à tyrosine kinase, et font l'objet d'un développement intensif depuis près de 30 ans. L'inhibition de ces voies conditionne directement l'activité des thérapies ciblées dirigées contre des récepteurs à tyrosine kinase comme les récepteurs HER.

Le contrôle de ces voies de signalisation demeure actuellement un challenge important, et les thérapies ciblées ont été développées pour cibler spécifiquement ces mécanismes moléculaires impliqués dans la prolifération des cellules tumorales, l'apoptose, la réparation de l'ADN ou l'angiogénèse (Figure 7) [129].

C'est au milieu des années 90 (1995) que les premiers essais avec les thérapies ciblées testés dans le traitement du CCRM ont vu le jour, leur validation était obtenue au début des années 2000 suite aux résultats positifs des études phase II et III.

### 2-Notion de ciblage thérapeutique :

L'émergence des thérapies moléculaires ciblées en cancérologie représente un changement important dans le mode de développement de molécules anticancéreuses.

Les chimiothérapies anticancéreuses classiques étaient initialement sélectionnées en fonction de leur effet cytotoxique potentiel, et l'identification des mécanismes d'action étant secondaire à la mise en évidence de leur activité.

En ce qui concerne les thérapies ciblées, les molécules sont développées en fonction de cibles thérapeutiques impliquées dans les mécanismes d'oncogénèse et le maintien du phénotype tumoral. L'utilisation de ces molécules en cancérologie a permis une amélioration conséquente du pronostic de plusieurs pathologies cancéreuses [130].

Les cibles des thérapies ciblées étaient dans un premier temps essentiellement membranaires, puis les molécules ayant pour cible des protéines intracellulaires ou encore l'environnement tumoral ont également fait preuve d'efficacité. Deux grandes classes de thérapies ciblées sont actuellement disponibles: **les inhibiteurs de tyrosine kinase** et **les anticorps monoclonaux**.

### 2-1- Les inhibiteurs des tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des formes orales, de faible poids moléculaire à action intracellulaire et compétiteurs de l'ATP.

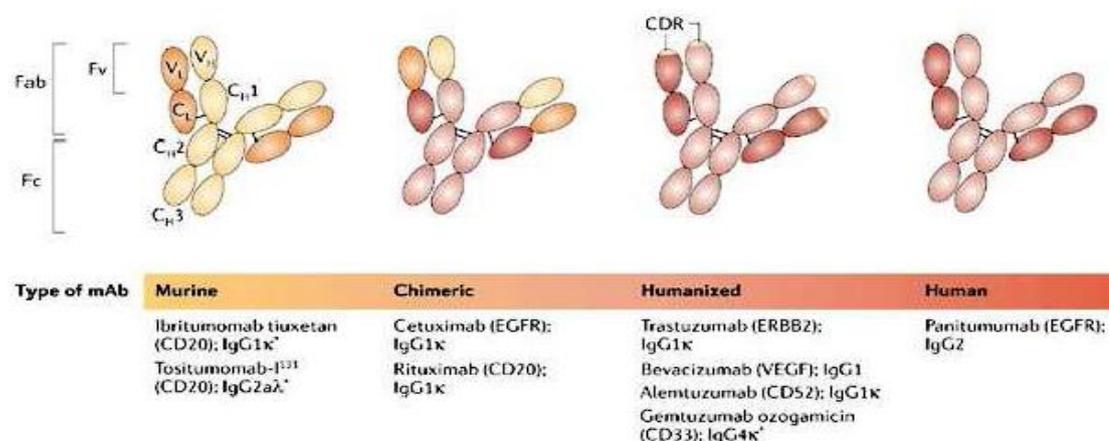
Ils agissent au niveau du site de fixation de l'ATP, ce qui a pour conséquence l'inhibition de l'autophosphorylation du récepteur. En fonction de la nature de l'inhibiteur de tyrosine kinase, cette fixation est réversible ou non. Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent avoir une cible unique (erlotinib, gefitinib) ou plusieurs cibles (lapatinib, sunitinib).

### 2-2- Les anticorps monoclonaux :

La découverte par Kohler et Milstein en 1975 de la technique des hybridomes a permis la sélection et la production d'anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre une cible unique. Malgré des essais cliniques décevants dans les années 80, plus de 20 anticorps ont depuis obtenu une approbation par la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que l'European Medicines Agency (EMA) dans diverses indications, et plusieurs nouvelles molécules sont en cours de développement dans le traitement des cancers.

Parmi les anticorps monoclonaux actuellement sur le marché, plusieurs spécialités ont été développées en oncologie, dont 5 ciblent directement ou indirectement les récepteurs à tyrosine kinase. On compte parmi ces 5 spécialités deux anticorps anti-EGFR : cetuximab et panitumumab; un anticorps anti-HER2 : trastuzumab et un anticorps anti-VEGF : bevacizumab (Figure 15).

Deux grandes stratégies sont actuellement validées en situation clinique dans le cancer colorectal métastatique : **le ciblage du récepteur EGFR par deux anticorps monoclonaux, le cetuximab et le panitumumab, et le ciblage du VEGF par le bevacizumab.**



**Figure 13** : Classification des anticorps monoclonaux en fonction de leur nature : murins, chimériques, humanisés ou humains.

### 3- Molécules de thérapie ciblée utilisées dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM :

#### 3-1- Inhibiteurs de l'angiogenèse (bevacizumab) :

La seule thérapie anti-angiogénique disposant actuellement d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 1<sup>ère</sup> ligne dans le cancer CCRM est le **bevacizumab (AvastinR)** :

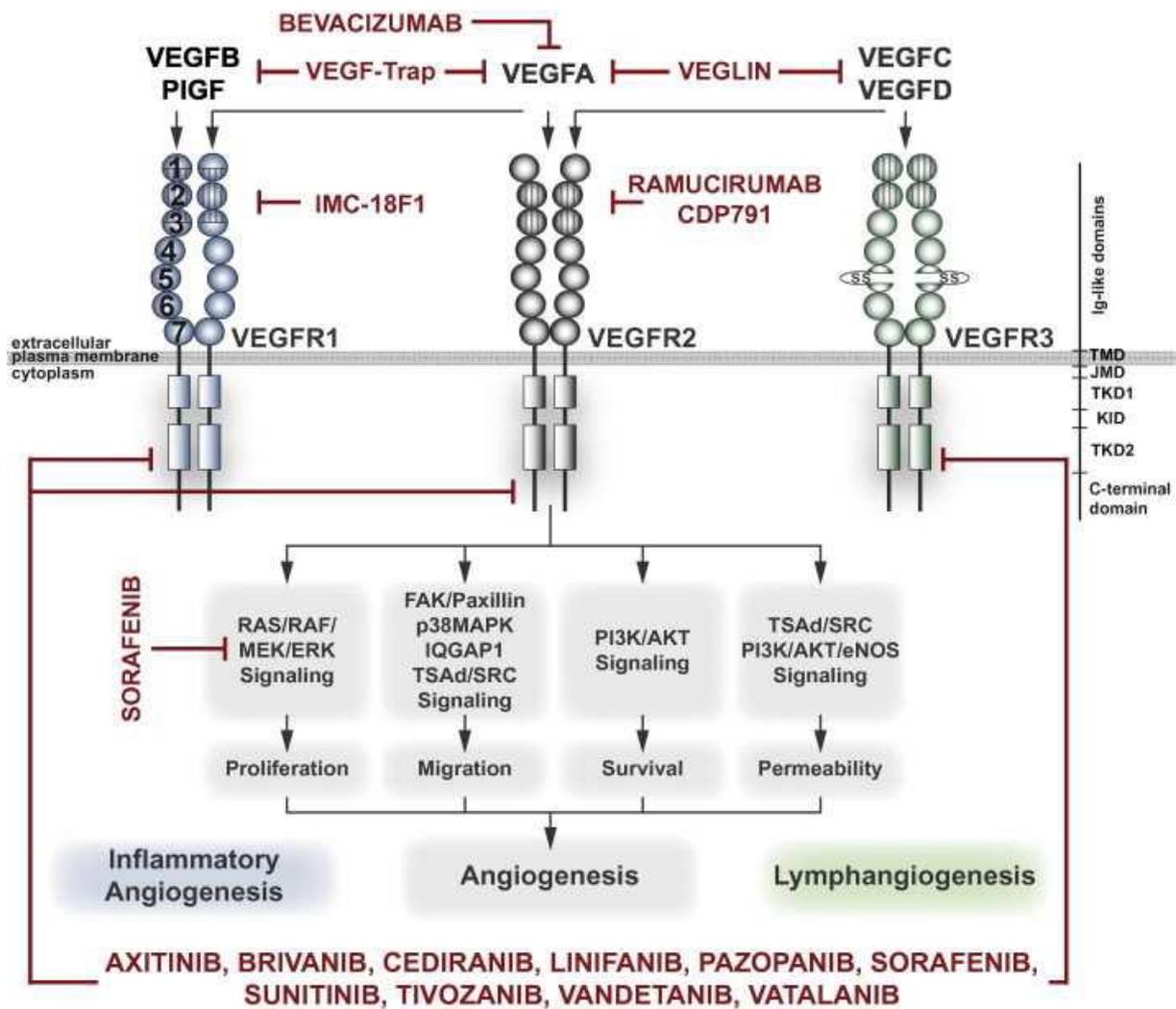
**\*Mode d'action et présentation :** Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (93% humain et 7% murin) de type IgG1 dirigé contre le VEGF, facteur de croissance impliqué dans la vasculogénèse et la néoangiogénèse [131]. Ainsi, 3% de sa séquence est d'origine murine, et correspond au site de reconnaissance du VEGF, et 97% de sa séquence est humaine. La liaison du bevacizumab au VEGF empêche la liaison de ce dernier à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, exprimés à la surface des cellules endothéliales des néovaisseaux tumoraux (Figure 15) [132].

Le bevacizumab se présente sous la forme de flacons de 100 mg et 400 mg pour perfusion intraveineuse, dilué exclusivement dans une solution de sérum salé. Il doit être conservé au réfrigérateur entre 4 et 8°C. Sa demi-vie est de 21 jours. Les doses recommandées dans le traitement du CCRM sont de 5 mg/kg toutes les deux semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les trois semaines.

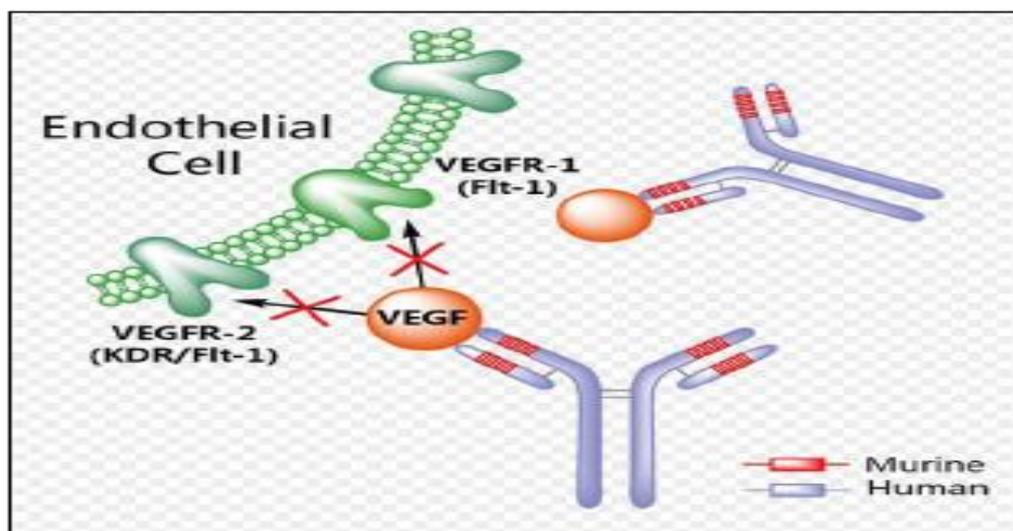
Les protocoles des schémas thérapeutiques incluant bevacizumab sont détaillés dans l'annexe 5.

**\*Pharmacodynamie :** La neutralisation de l'activité biologique du VEGF par le bevacizumab fait régresser les vaisseaux tumoraux, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale. Elle permet également une réduction de la perméabilité microvasculaire [133].

Le bevacizumab permet également de normaliser la vascularisation des vaisseaux tumoraux, et sensibilise ainsi les cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux à l'action des cytotoxiques et de radiations ionisantes [134, 135]. D'autre part, cet anticorps présente une activité cytostatique directe sur les cellules tumorales exprimant les récepteurs au VEGF, et favorise le recrutement et la différenciation des cellules dendritiques sur les sites tumoraux [135].



**Figure 14** : Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'angiogénèse



**Figure 15** : La structure du bevacizumab

**\*Effets secondaires de bevacizumab et leur gestion:**

**1/Hypertension artérielle :** L'hypertension artérielle (HTA) est l'effet secondaire le plus fréquemment observé avec le bévacizumab. Elle est classiquement évaluée en cancérologie selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0.

**Tableau X :** Les grades de l'HTA selon la classification du NCI-CTC version 3.0.

<b>Effets secondaires</b>	<b>Hypertension artérielle</b>
<b>Grade 1</b>	Asymptomatique transitoire (<24h) Elevation >20mmHg (diastolique) ou >150/100 si antérieurement normale ; pas de traitement indiqué
<b>Grade 2</b>	Récurente ou persistante (>24h) ou symptomatique Elevation >20mmHg (diastolique) ou >150/100 si antérieurement normale ; une monothérapie peut être indiquée
<b>Grade 3</b>	Nécessite plus d'un anti-hypertenseur ou un traitement plus intensif qu'auparavant
<b>Grade 4</b>	Menace la vie ; conséquences (ex : crise convulsive)

Dans les différentes études cliniques menées avec le bévacizumab, l'hypertension artérielle non contrôlée à la mise en traitement est retenue comme un critère d'exclusion. Les mesures suivantes s'imposent avant toute administration d'un traitement comportant du bévacizumab :

- Mesure initiale de la pression artérielle (PA) au repos, couché, à 2 reprises
- Traitement efficace de toute HTA préexistante avant tout traitement par bévacizumab
- Surveillance tensionnelle avant chaque administration (PA couché au repos).

En cas de chiffres tensionnels élevés (PAS > 150 mmHG, PAD > 100 mmHG ou élévation > 20 mmHG), prescrire un relevé tensionnel quotidien au domicile pendant 72 heures minimum (limiter l'effet « blouse blanche ») pour confirmer le caractère permanent de l'HTA.

Dans les études cliniques, l'HTA sous bévacizumab a été facilement contrôlée dans la majorité des cas par une monothérapie, le plus souvent avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (27,6 % des traitements anti-hypertenseurs prescrits dans l'étude AVAiL) ou un inhibiteur calcique (32,7 %).

Les situations d'arrêt définitif du bévacizumab pour HTA non contrôlée en cours de traitement ont été exceptionnelles (5 cas d'arrêt du bévacizumab pour HTA sur 1 850 patients traités [136]).

L'instauration d'un traitement antihypertenseur est impérative pour une HTA grade 3, mais il est conseillé de le débiter dès l'apparition d'un grade 2. Les molécules qui paraissent les plus adaptées sont les inhibiteurs calciques (effet vasodilatateur recherché) et les IEC.

Les bêta bloquants sont une alternative en cas de contre-indication aux IEC et anticalciques.

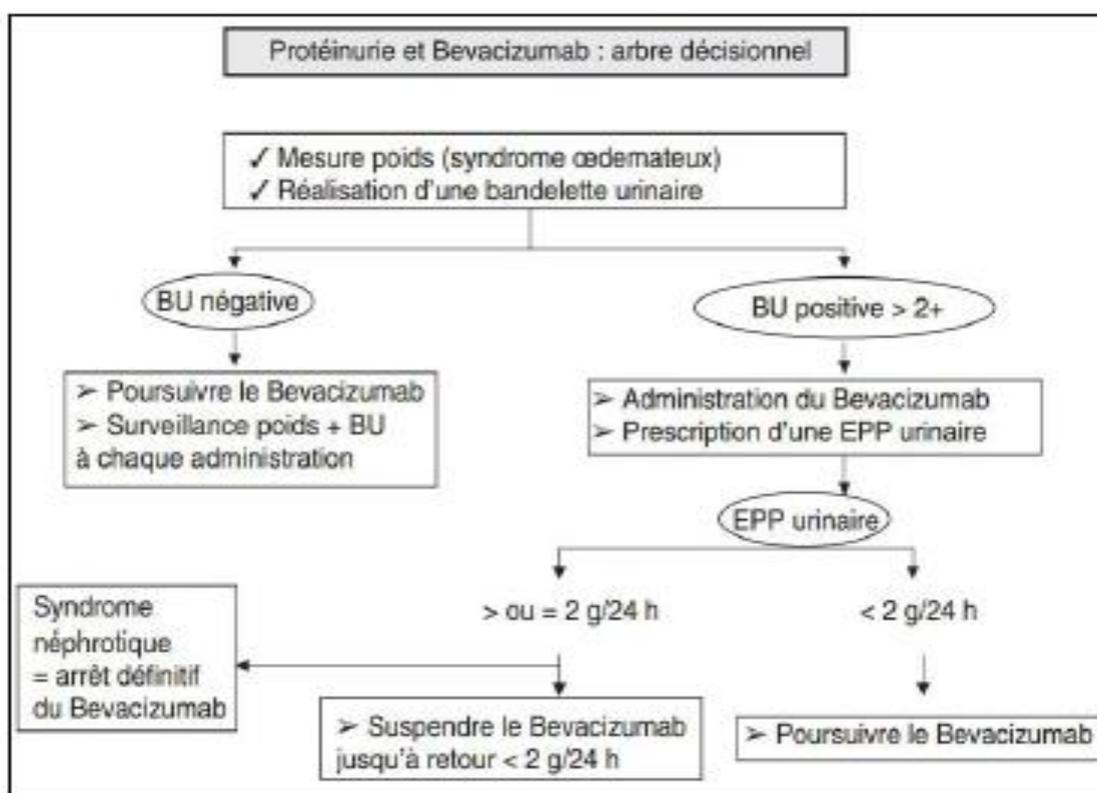
**2/Protéinurie :** La survenue d'une protéinurie est également fréquente chez les patients traités par bevacizumab ; il n'est pas encore clairement établi s'il s'agit d'une résultante de l'HTA induite (hyperpression glomérulaire) ou s'il s'agit d'un effet secondaire indépendant. La protéinurie est évaluée dans les études cliniques selon les critères de la classification du NCI-CTC-3.0

**Tableau XI** : Les grades de la protéinurie selon la classification du NCI-CTC version3.0

Effets secondaires	Protéinurie
Grade 1	1+ ou 0.15-1.0g/24h
Grade 2	2 ou 3+ ou >1-3.5g/24h
Grade 3	4+ ou >3.5g/24h
Grade 3	Syndrome néphrotique

Il est recommandé de surveiller la survenue d'une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire avant la mise en traitement puis à chaque cure de bevacizumab. En cas de positivité de la bandelette supérieure à 2+, une électrophorèse des protéines urinaires sur 24 heures est prescrite.

La valeur limite retenue dans les études est de 2 g/24 heures sur l'EPP urinaire. Si le résultat de l'EPP est supérieur ou égal à 2 g/24 heures, le bevacizumab doit être suspendu jusqu'à l'obtention d'un résultat < 2 g/24 heures qui permet de le réintroduire. L'apparition d'un syndrome néphrotique est un critère d'arrêt définitif du bevacizumab[136].



**Figure 16** : Prise en charge de la protéinurie au cours du traitement par bevacizumab.

**3/Hémorragie** : Des manifestations hémorragiques peuvent survenir, pouvant être secondaires à une nécrose hémorragique de la tumeur, ou d'une de ses métastases, ou tout simplement consécutives à une fragilité des muqueuses liée à la chimiothérapie [137].

Deux types d'hémorragies sous bevacizumab doivent être distingués :

- Les hémorragies mineures et fréquentes, principalement cutanéomuqueuses, telles que l'épistaxis, les gingivorragies ou des saignements vaginaux chez les femmes [137, 138]
- Les hémorragies plus importantes (grade 3-4), très rares (1 à 5 %), comme les hémorragies digestives [139, 140, 141]. Ce risque n'apparaît pas augmenté par la prise concomitante d'aspirine ni d'anticoagulants oraux [142,143]. Cependant, même si la prise d'anticoagulants oraux n'est pas une contre-indication formelle à l'administration de bevacizumab, elle nécessite une surveillance, notamment du bilan de coagulation, avant chaque cure. Il en est de même chez les patients ayant une tumeur colorectale en place.

La prise en charge des hémorragies dépend de leur gravité pouvant aller de la transfusion plaquettaire jusqu'au recours à un geste chirurgical à visée hémostatique.

**4/Accidents thromboemboliques :** En raison de l'interaction connue du bévacizumab avec le système endothélial, la survenue d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux a fait l'objet d'un recueil attentif dans les différentes études cliniques.

Les thromboses artérielles comprennent notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les infarctus du myocarde (IDM), tandis que les thromboses veineuses regroupent les thromboses profondes et les embolies pulmonaires.

Les patients recevant bevacizumab plus chimiothérapie ayant des antécédents thromboemboliques artériels ou de diabète ou âgés de plus de 65 ans, ont un risque majoré d'effet thromboembolique artériel pendant le traitement.

**5/Perforation d'organe creux et fistules :** Les patients traités par bevacizumab peuvent être exposés à un risque accru de perforation gastro-intestinale et de perforation de la vésicule biliaire ainsi que la survenue de fistules [145].

Une réaction inflammatoire intra abdominale peut être un facteur de risque de perforation gastro-intestinale, de ce fait, des précautions seront prises lors du traitement de ces patients.

**6/Troubles de la cicatrisation :** bevacizumab serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. Des complications graves de la cicatrisation des plaies, incluant des complications anastomotiques, d'issue fatale, ont été rapportées. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée [145].

Les anomalies de la cicatrisation peuvent être à type de : fistule, retard de cicatrisation, lâchage de sutures, abcès...

Un arrêt de bevacizumab s'impose en cas de : hémorragie grade 3 ou 4, accident thromboembolique, perforation gastro-intestinale syndrome néphrotique [144].

### **\*Biomarqueurs prédictifs de réponse au bévacizumab :**

Contrairement aux thérapies anti-EGFR, aucun biomarqueur prédictif de réponse ne peut être utilisé en routine pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par bevacizumab, ou encore pour permettre une adaptation posologique ou mettre en évidence une population particulièrement à risque de développer des effets indésirables graves [131,132].

Certains auteurs proposent d'étudier des paramètres systémiques tels que la pression artérielle ou la densité microvasculaire, ou encore des paramètres génomiques, tels que les polymorphismes du VEGF, du VEGFR et de ses co-récepteurs [132].

Actuellement, l'expression du VEGFA circulant ou tumoral semble avoir uniquement une valeur pronostique [146, 147]. Ces résultats ont été récemment controversés par une sous-étude de l'essai BRITe, dans laquelle l'expression tumorale du VEGFA pourrait avoir une valeur prédictive de réponse au bevacizumab. Cette étude propose également l'expression de NRP1 (un corécepteur du VEGF), l'expression de CD31 (représentatif de la densité vasculaire) comme des marqueurs prédictifs de réponse potentiels.

Les auteurs proposent aussi que le nombre de cellules endothéliales circulantes comme marqueur prédictif ; ces résultats sont confirmés par une étude plus récente, dans laquelle le nombre de cellules endothéliales circulantes élevé à la fin du premier cycle pourrait être prédictif de réponse au bevacizumab [148]. Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études avant d'être utilisés en pratique clinique.

### **3-2-Les anticorps anti EGFR :**

Considérant l'importance majeure d'EGFR dans l'oncogénèse, ainsi que sa fréquence de surexpression dans de nombreux types tumoraux, ce récepteur constitue une cible thérapeutique de choix, en particulier dans les cancers colorectaux et les cancers des voies aérodigestives supérieures [149, 150].

#### **Deux anticorps anti-EGFR disposent d'une AMM dans le cancer colorectal métastatique : le cetuximab et le panitumumab .**

Ces anticorps agissent tous deux par inhibition compétitive du site de fixation des ligands d'EGFR. Cette liaison au récepteur a pour conséquence une inhibition de voies de signalisation impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaires.

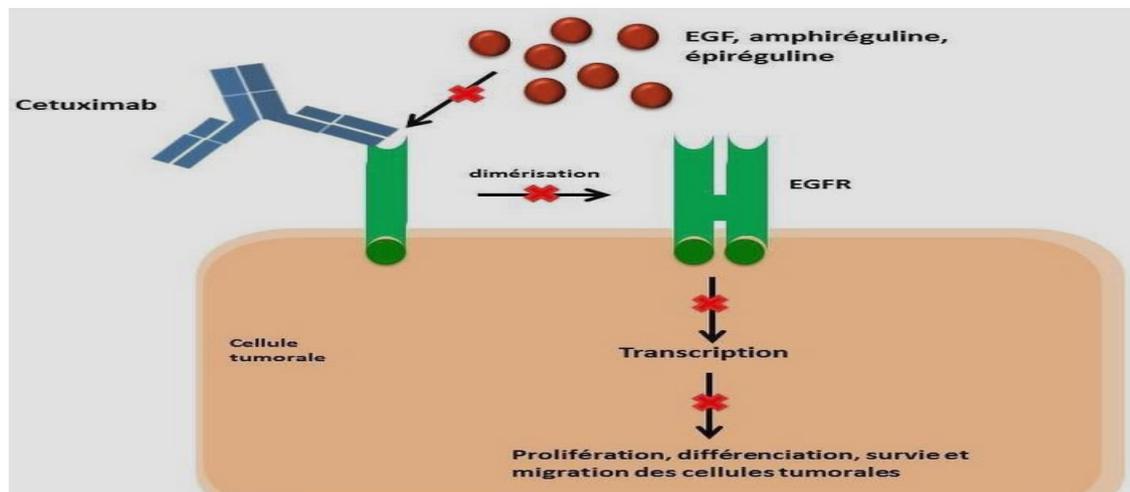
#### **3-2-1-cetuximab :**

**\*Mode d'action et présentation :** C'est un anticorps chimérique de la classe des IgG1 ayant un effet antagoniste compétitif sélectif pour EGFR et ses hétérodimères [151].

Il bloque la dimérisation du récepteur ainsi que sa phosphorylation et sa liaison avec ses ligands. Après fixation du cetuximab à l'EGFR, le complexe cetuximab- EGFR est internalisé. Le cetuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps ou ADCC (antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity) [152].

Dans des modèles murins xenogreffes par des cellules humaines, on a pu également montrer une activité antiangiogénique [153, 154].

Il se présente sous forme de flacons de 100 et de 500 mg.



**Figure 17** : Mécanisme d'action de cetuximab

**\*Pharmacodynamie** : Le cetuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes.

Le cetuximab bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR.

Le cetuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps - ADCC). Il ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain). La protéine produite par le proto-oncogène RAS (rat sarcoma) joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval.

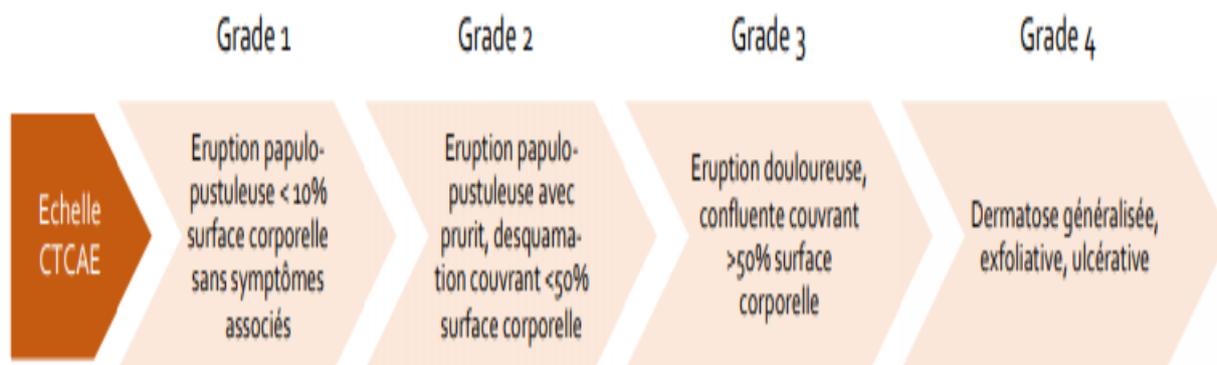
Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR. Les gènes RAS constituent l'une des familles d'oncogènes les plus fréquemment activées dans le cadre des cancers humains. Les mutations des gènes RAS au niveau de certains hot-spots des exons 2, 3 et 4 engendrent une activation constitutive des protéines RAS indépendamment des signaux de l'EGFR [155].

**\*Effets secondaires de cetuximab et leur gestion :**

**1/Toxicité cutanée** : cet effet est expliqué par le fait que l'EGFR, surexprimé à la surface des cellules tumorales, est physiologiquement exprimé par les cellules épithéliales de l'épiderme. Cette réaction cutanée peut aller de la simple réaction érythémateuse parfois prurigineuse aux lésions nodulaires profondes et surinfectées, les lésions s'étendent généralement sur la face antérieure du thorax et au niveau des zones séborrhéiques du visage [156].

Cet effet, dont l'intensité maximale s'observe autour de la sixième semaine de traitement, peut spontanément s'atténuer, ou encore être partiellement prévenu par administration concomitante de tétracyclines [157]. Il apparaît chez 80% des patients et n'empêche généralement pas la poursuite du traitement [156].

Le grading le plus utilisé en pratique est celui de CTC/NCI (selon l'étendue des éruptions cutanées) (figure 18) :



**Figure 18** : grades de la toxicité cutanée des anti EGFR selon l'échelle CTCAE

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs de l'EGFR sont observés en moyenne chez plus de deux tiers des malades [158], on peut observer une réaction papulo-pustuleuse (rach acnéiforme), une éruption eczématiforme diffuse, une xérose, une paronychie.

La survenue d'une éruption acnéiforme en tant que potentiel marqueur de bonne réponse au traitement est rapportée par la littérature mais non confirmée [159].

D'après les recommandations de la pratique clinique, l'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale avec un agent hydratant doit être envisagée. Des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte et des tétracyclines orales ont été utilisées pour traiter des réactions cutanées. Si un patient présente une réaction cutanée intolérable ou sévère ( $\geq$  grade 3 de CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events), le traitement par le cetuximab doit être interrompu.

Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2. Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose. En cas de deuxième et de troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cetuximab doit de nouveau être interrompu. Le traitement peut uniquement être réinstauré à un niveau de dose inférieur (200 mg/m<sup>2</sup> après la deuxième survenue et 150 mg/m<sup>2</sup> après la troisième survenue) si la réaction a régressé au grade 2. Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou ne régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du cetuximab s'impose.

**2/Réactions oculaires :** La toxicité oculaire sous anti-EGFR (modifications des sécrétions lacrymales, blépharite épidermoïde, érosion cornéenne) s'observe plus rarement (5%), les formes sévères touchant moins de 1% des patients.

**3/Troubles hydroélectrolytiques :** Des hypomagnésémies ont été décrites chez environ 35% des patients (grade 3 à 4 chez 5% des patients) et peuvent être révélées par une asthénie et des crampes musculaires [160].

Cette hypomagnésémie peut être associée à d'autres troubles hydro-électrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie), et peut nécessiter une supplémentation en électrolytes.

Le mécanisme par lequel le cetuximab provoque cet effet est à l'heure actuelle encore inconnu [160].

**4/Réactions d'hypersensibilité :** Les réactions à la perfusion (syndrome pseudo-grippal, nausées, vomissements, flush, céphalées) sont peu fréquentes mais peuvent dans certains cas se manifester sous des formes plus sévères (choc anaphylactique) et sont prévenues par administration préalable de corticoïdes et d'anti-histaminiques [156, 161].

**\*Biomarqueurs prédictifs de réponse aux anti EGFR :** Actuellement, le seul biomarqueur prédictif de réponse à une thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique est la présence de mutation du gène RAS, prédictif de la réponse au cetuximab et au panitumumab.

Plusieurs autres marqueurs potentiels ont été proposés, dont la valeur pronostique ou prédictive est encore discutée. Parmi ces marqueurs, on retrouve des paramètres dépendant de l'hôte, dits constitutionnels, et des paramètres dépendants de la tumeur, dits somatiques [162, 163].

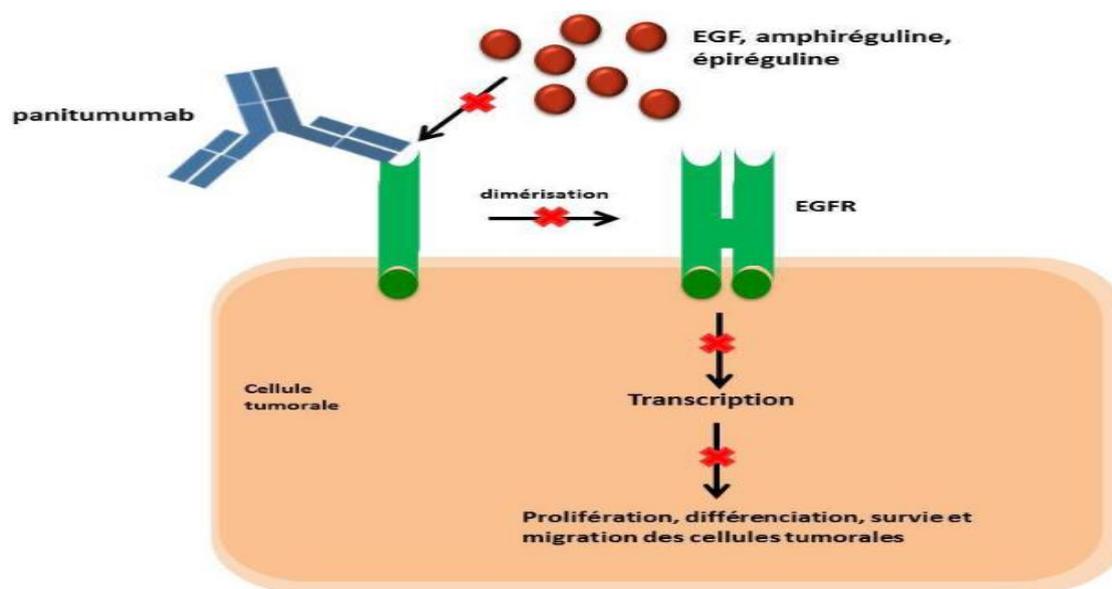
### **3-2-2-panitumumab :**

**\*Mode d'action et présentation :** Le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la classe des IgG2 [164].

Tout comme le cetuximab, le panitumumab est un antagoniste compétitif sélectif pour EGFR et bloque sa liaison avec ses ligands, sa dimérisation et sa phosphorylation.

La fixation du panitumumab à l'EGFR induit l'internalisation du récepteur (Tableau 13). Il se présente sous forme de flacon de 100 mg.

**\*Pharmacodynamie :** Les propriétés pharmacodynamiques sont similaires à celles de cetuximab.



**Figure 19** : Mécanisme d'action de panitumumab

**\*Effets secondaires et leur gestion** : Les effets indésirables décrits précédemment pour le cetuximab sont communs à divers anti-EGFR, dont le panitumumab.

Ainsi, 90% des patients traités par panitumumab présentent les réactions dermatologiques classiques des inhibiteurs d'EGFR, décrites précédemment pour le cetuximab.

A noter toutefois que les réactions à la perfusion sont d'autant plus rares avec le panitumumab qu'il s'agit d'un anticorps humain [156]. On observe également des troubles pulmonaires (pneumonie interstitielle) pouvant entraîner l'arrêt du traitement et des troubles électrolytiques (hypomagnésémie et hypokaliémie). Les effets indésirables oculaires semblent moins fréquents qu'avec le cetuximab [164].

#### **4- Efficacité des thérapies ciblées dans le traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes des CCRM :**

**4-1-Efficacité des antiangiogéniques (bevacizumab)** : Kabbnavar et al [165] ont été les premiers à publier une phase II randomisant l'ajout du Bévacizumab à une chimiothérapie de type 5-FU/LV chez 104 patients atteints de CCRM non prétraité et montrant une amélioration du taux de réponse et des survies sans progression et globale avec cette molécule. Ceci a été confirmé par l'essai pivotale de phase III d'Hurwitz et al [166]. Dans cette étude, la survie globale était significativement améliorée quand on ajoutait l'anticorps anti-VEGF au schéma IFL en première ligne métastatique (20,3 vs 15,6 mois). Il permettait aussi une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression.

Fuchs et al ont ensuite démontré que son association avec un schéma de type FOLFIRI permettait d'obtenir un bénéfice significatif en survie globale par rapport à la même combinaison avec un schéma de type IFL [167].

Avec l'Oxaliplatine en 1<sup>e</sup> ligne dans des schémas de type FOLFOX ou XELOX, l'ajout du Bévacizumab a également amélioré significativement la survie sans progression mais de manière plus modeste et sans effet sur la survie globale ou le taux de réponse [168].

Toujours en 1<sup>e</sup> ligne, il a été testé en association de la Capécitabine seule avec, là aussi, un gain significatif en survie sans progression, objectif principal de ces études [169, 170].

Toutefois, des résultats contradictoires d'une étude italienne de phase III, ITACA, ont généré le doute sur le bénéfice réel du Bévacizumab en 1<sup>e</sup> ligne [170]. Il n'y avait dans cette étude aucun gain à l'ajout de cette molécule à une chimiothérapie de type FOLFOX-4 ou FOLFIRI dans cette situation selon les auteurs (tableau XII).

Le bévacizumab a été évalué aussi en quadrithérapie avec le FOLFOXIRI (FOLFOXIRI-BEVA versus FOLFIRI-BEVA) chez des patients non résecables en bon état général. L'objectif principal, qui était l'amélioration de la survie sans progression par rapport à un bras FOLFIRI-Bévacizumab, a été atteint (12,2 vs 9,7 mois, p=0,0006). Le taux de réponse a également été augmenté mais pas les résections secondaires. De plus, le bras expérimental a généré plus de toxicités mais qui étaient globalement gérables [172].

**Tableau XII** : Résultats des principales études de phase III étudiant l'apport du Bévacizumab en 1<sup>e</sup> ligne métastatique en association avec une bi-chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou d'Irinotécan ou avec une mono-chimiothérapie de type Capécitabine.

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Hurwitz (2004) [166]	813	IFL + Bévacizumab	45	10,6 mois	20,3 mois
		IFL	35	6,2 mois	15,6 mois
Saltz (2008) [168]	1401	FOLFOX-4/XELOX + Bévacizumab	38	9,4 mois	21,3 mois
		FOLFOX-4/XELOX	38 (NS)	8 mois	19,9 mois (NS)
Passardi ITACA (2013) [171]	376	FOLFOX-4/FOLFIRI + Bévacizumab	54,2	9,2 mois	20,6 mois
		FOLFOX-4/FOLFIRI	48,1 (NS)	8,4 mois (NS)	20,6 mois
Tebbutt (2010) [169]	471	Capécitabine + Bévacizumab	38,1	8,5 mois	18,9 mois
		Capécitabine	30,3 (NS)	5,7 mois	18,9 mois (NS)
Saunders AVEX (2013) [170]	280	Capécitabine + Bévacizumab	19,3	9,1 mois	20,7 mois
		Capécitabine	10	5,1 mois	16,8 (NS)

En 2<sup>ème</sup> ligne (tableau XIII), l'apport du Bévacicumab a été évalué seul ou en association avec l'Oxaliplatine chez des patients préalablement traités et progressifs sous 5-FU et Irinotécan. Dans le bras FOLFOX-Bévacicumab, les survies globales et sans progression et le taux de réponse étaient significativement meilleurs que dans les autres bras [173].

L'étude de phase III TML a également challengé la poursuite du Bévacicumab en 2<sup>e</sup> ligne après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie associée au Bévacicumab. Les 820 patients ont été alors randomisés soit dans le bras chimiothérapie alterne seule (Switch Irinotécan-Oxaliplatine ou vice versa) soit dans le bras où était poursuivi en plus le Bévacicumab. L'objectif principal de l'essai a été atteint, démontrant une amélioration significative de la survie globale dans le bras avec l'anticorps anti-VEGF (11,2 vs 9,8 mois) [174].

Il a ainsi validé le concept de blocage continu de l'angiogénèse pour le CCRM. Il est d'ailleurs conforté par les résultats de l'essai de phase III BEBYP.

**Tableau XIII:** Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet du Bévacicumab en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique.

Auteur	Nombre de patients	CT de 1 <sup>e</sup> ligne	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Giantonio (2007) [173]	829	Fluoropyrimidine + Irinotécan	FOLFOX-4 + Bévacicumab	22,7	7,3 mois	12,9 mois
			FOLFOX-4	8,6	4,3 mois	10,8 mois
			Bévacicumab	3,3	2,7 mois	10,2 mois
Bennouna (2013) [174]	820	Fluoropyrimidine + Irinotécan ou Oxaliplatine + Bévacicumab	FOLFOX-4/ FOLFIRI + Bévacicumab	5,4	5,7 mois	11,2 mois
			FOLFOX-4/ FOLFIRI	3,9 (NS)	4,1 mois	9,8 mois

**4-2- Efficacité des anti EGFR (cetuximab et panitumumab):** En 1e ligne, dans l'étude CRYSTAL [175], la combinaison FOLFIRI-cetuximab a permis de réduire le risque de progression de 15% et d'augmenter le taux de réponse d'environ 10% par rapport aux patients qui ne recevaient que le FOLFIRI.

Dans l'étude de phase II randomisée OPUS, l'ajout du cetuximab au protocole FOLFOX4 n'a initialement pas montré de bénéfice en faveur de l'anticorps sur l'objectif principal de l'étude qu'était le taux de réponse [176].

Cependant, ces différents résultats vont ensuite être réinterprétés par la découverte de mutations tumorales de la protéine KRAS. En cas de statut KRAS muté (entre 35 et 40% des cancers colorectaux), la probabilité de non-réponse aux anti-EGFR est supérieure à 95% [177].

À la lumière de ces constatations, une analyse rétrospective du statut tumoral KRAS a été effectuée pour certaines de ces études chez les patients pour lesquels on disposait de matériel tumoral et il a ainsi été démontré que l'apport du cetuximab n'était significativement favorable que chez les patients KRAS sauvage avec des gains en survie et en taux de réponse amplifiés [178, 179].

Il n'y avait par contre aucun bénéfice à administrer un tel traitement chez les patients KRAS muté avec même un effet délétère en association à une chimiothérapie avec oxaliplatine [179].

Dans l'étude COIN [180], l'ajout du cetuximab n'a amélioré ni la survie globale, ni la survie sans progression. Les mêmes conclusions ont été tirées de l'étude NORDIC VII [181]. Pour expliquer cela, une des hypothèses serait l'utilisation dans ces études d'un 5-FU sous forme majoritairement orale (capécitabine) dans l'étude COIN et administré en bolus dans l'étude NORDIC qui aurait alors moins de synergie avec l'anti-EGFR soulignant donc l'importance du schéma de chimiothérapie associé. Par conséquent, il est à ce jour recommandé de ne pas combiner les anti-EGFR avec de tels schémas (tableau XIV).

Le panitumumab a été également comparé au folfox en 1<sup>ère</sup> ligne, ayant permis une diminution du risque de progression de 20% sans traduction significative sur la survie globale chez des patients KRAS sauvage dans l'étude de phase III PRIME la comparant au FOLFOX-4 seul [182] (tableau XIV).

Le tableau suivant résume les principales études qui ont testé l'utilisation des anti EGFR associés aux schémas de chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne dans le traitement du CCRM :

**Tableau XIV:** Résultats des principales études sur l'effet des anti-EGFR : cetuximab et panitumumab dans la population KRAS sauvage, en 1<sup>e</sup> ligne métastatique en association avec une bi-chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou d'Irinotécan.

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Van Cutsem CRYSTAL (2011) [175]	666	FOLFIRI + Cetuximab	57,3	9,9 mois	23,5 mois
		FOLFIRI	39,7	8,4 mois	20 mois
Bokemeyer OPUS (2011) [179]	179	FOLFOX4 + Cetuximab	57	8,3 mois	22,8 mois
		FOLFOX4	34	7,2 mois	18,5 mois (NS)
Maughan COIN (2011) [180]	729	FOLFOX/XELOX + Cetuximab	64	8,6 mois	17 mois
		FOLFOX / XELOX	57	8,6 mois (NS)	17,9 mois (NS)
Tveit NORDIC VII (2012) [181]	194	FLOX + Cetuximab	46	7,9 mois	20,1 mois
		FLOX	47	8,7 mois (NS)	22 mois (NS)
Douillard PRIME (2010) [182]	656	FOLFOX4 + Panitumumab	55	9,6	23,9
		FOLFOX4	48 (NS)	8	19,7 (NS)

Utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne, les anti EGFR ont permis une augmentation du taux de réponse objective et de la survie sans progression (tableau XV)

**Tableau XV** : Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet des anti-EGFR en 2<sup>e</sup> ligne métastatique  
(\*Patients non sélectionnés sur le statut KRAS)

Auteur	Nbre de patients	CT 1 <sup>e</sup> ligne	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Sobrero EPIC (2008) [183]	1298*	Fluoropyrimidine + Oxaliplatine ± Bévacicumab	Irinotécan + Cetuximab	16,4	4 mois	10,7 mois
			Irinotécan	4,2	2,6 mois	10 mois (NS)
Peeters (2010) [184]		Fluoropyrimidine ± Oxaliplatine ± Bévacicumab	FOLFIRI+ Panitumumab	35	5,9 mois	14,5 mois
			FOLFIRI	10	3,9 mois	12,5 mois (NS)
Seymour (2013) [185]	460	Fluoropyrimidine ± Oxaliplatine ± Bévacicumab	Irinotécan + Panitumumab	34		10,9
			Irinotécan	12		10,4 (NS)

### **5- Autres molécules de thérapie ciblée utilisées dans le traitement du CCRM au delà de la 1<sup>ère</sup> ligne :**

**\*regorafenib** : Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase multi cible. Il a donc montré chez des patients lourdement prétraités qu'il allongeait la survie globale et sans progression en comparaison au placebo (6,4 vs 5 mois, 1,9 vs 1,7 mois,). Il apportait aussi un bénéfice net en termes de taux de contrôle tumoral malgré un taux de réponse objective quasi nul (1%) [186]. Néanmoins, de nombreux agents de cette classe thérapeutique se sont montrés décevants en phase III et n'auront probablement pas d'avenir dans cette pathologie.

Il se présente sous forme de comprimés dosés à 40mg, la posologie est de 160mg/jour, utilisé en monothérapie après échec d'un traitement à base de 5FU, traitement antiVEGR ou antiEGFR.

**\*afibercept** : Chimère soluble de type VEGF Trap. Dans le CCRM, son effet a été étudié en 2<sup>e</sup> ligne en combinaison au FOLFIRI (FOLFIRI-afibercept vs le bras FOLFIRI-placebo).

Les résultats de cette étude de phase III [187] étaient positifs (survie globale : 13,5 vs 12,06 mois; survie sans progression : 6,9 vs 4,6 mois ; taux de réponse : 23,2 vs 16,4). Son efficacité reste à démontrer en 1<sup>e</sup> ligne (des essais sont en cours d'évaluation).

Il se présente sous forme de flacon de 100mg, utilisé à la dose de 4mg/kg en association au protocole FOLFIRI.

**\*ramucirumab** : anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre le VEGFR2, ayant obtenu l'AMM suite à une étude phase III comparant en 2<sup>ème</sup> ligne FOLFIRI+ramucirumab versus FOLFIRI+placebo en faveur du premier bras [188]. Il se présente sous forme de flacon de 100mg, utilisé à la dose de 8mg/kg associé au FOLFIRI.

\*D'autres molécules de thérapie ciblée ont été testées dans le CCRM mais sans obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) suite aux résultats négatifs de leurs essais (cediranib, vatalanib, sunitinib, brivanib...).

## 6- Enjeux économiques actuels autour des thérapies ciblées :

**Quel est le prix acceptable pour prolonger de plusieurs mois la vie d'un malade atteint d'un cancer au stade métastatique ?** La question peut sembler d'un cynisme absolu, elle est pourtant au centre de réflexions en économie de santé dans tous les pays industrialisés.

Depuis quelques années, les nouveaux médicaments anticancéreux (thérapies ciblées en particulier, mais aussi d'autres classes pharmacothérapeutiques) sont commercialisés à des coûts unitaires particulièrement élevés, largement supérieurs aux prix pratiqués antérieurement.

Entre 1995 et 2013, le coût mensuel moyen d'un anticancéreux a augmenté de 10 % chaque année. L'escalade des prix est devenue la norme et systématiquement inflationniste et ceux-ci apparaissent comme non forcément corrélés aux gains thérapeutiques apportés par les médicaments. En cancérologie, les innovations se sont succédés à un rythme assez soutenu et ce mécanisme a pu conduire à des prix considérables [189].

Les thérapies ciblées s'adressent à une catégorie de patients, mais représentent pour chaque patient mis sous traitement, un coût élevé qu'il convient de financer. Elles représentent pour les industriels des «niches-busters». La population sous traitement a augmenté avec l'augmentation de l'incidence des cancers et du nombre de thérapies ciblées disponibles. En outre, leur efficacité a permis une chronicisation de certains cancers.

L'augmentation des coûts unitaires d'une part et de la population recevant une ou plusieurs thérapies ciblées d'autre part a conduit à un accroissement de l'impact budgétaire des thérapies ciblées qui interroge désormais la soutenabilité financière du système de santé. La crainte de voir se développer à court terme des restrictions d'accès au traitement et à l'innovation dans une pathologie mortelle se fait jour (exemple de la Grande Bretagne) [190].

Bien que la fixation des prix relève de la compétence propre de chaque pays, les procédures actuelles font que les décisions d'un pays en matière de prix et de remboursement impactent celles qui seront prises par les autres.

Des études récentes montrent que les prix varient du simple au triple pour les médicaments innovants au sein des pays industrialisés [190].

Compte tenu d'une part des niveaux de dépenses déjà engagées dans la lutte contre le cancer en général et dans les traitements anticancéreux en particulier et d'autre part de l'arrivée de nouvelles innovations thérapeutiques, il semble important d'entreprendre rapidement des actions sur le niveau de prix des médicaments anticancéreux.

La promotion d'une transparence dans la fixation des prix entre les payeurs des différents états et sur les déterminants de la revendication du prix initial (**notamment coût de production, coût de recherche et développement, retour sur investissements, prise en compte du pouvoir d'achat du pays**) ainsi que l'anticipation des difficultés de soutenabilité financière sont des sujets de réflexion à engager.

Au-delà leurs coûts jugés importants, le développement des thérapies ciblées soulève des questions d'ordre socioéconomique et éthique. Il a longtemps été jugé inconvenant de faire intervenir les considérations économiques dans les réflexions sur les avancées médicales. Elles s'imposent dorénavant, comme en témoigne l'accent mis sur ces questions depuis quelques années par l'ASCO, la société américaine d'oncologie clinique, qui a déjà organisé un séminaire entier dédié à l'économie du cancer, la valeur des traitements, les modèles de Financement et de remboursement, le bénéfice de l'innovation et les défis qui s'y rapportent [191].

Pour évoquer le coût et l'efficacité de ces traitements innovants, il convient de réaliser des études évaluant ces traitements sur le terrain : c'est le concept d'évaluation médico-économique (EME) dans le domaine de l'économie de santé (qui sera détaillée dans le chapitre III).

## Chapitre III : Economie de santé et évaluation médico-économique :

### 1-Introduction à l'économie de santé :

La santé est un bien particulier, un bien collectif qui, à priori, échappe à tout processus de régulation marchande, la santé n'est pas en elle-même quelque chose qui peut être achetée ou vendue ; dans certaines situations, aucune somme d'argent dépensée ne peut ramener la vie ou la santé. Ce sont les soins de la santé qui sont des biens marchandables (services thérapeutiques ou préventifs, soins médicaux ou chirurgicaux...)[192].

Pourtant, si pendant des années l'approche économique de la santé est restée marginale, la crise du financement qui est apparue dans les années 70 l'a rendu incontournable.

Chacun peut constater l'omniprésence dans l'espace public des questions liées aux coûts de la santé, aux déficits récurrents de l'assurance-maladie, à leur supportabilité à court et à moyen terme. Face à des ressources limitées et insuffisantes pour financer toutes les stratégies médicales, un arbitrage est devenu nécessaire dans le domaine de la santé et il est apparu que le choix de priorités en matière de politique de santé publique devait se faire en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût.

Les systèmes de santé et leurs coûts sont au cœur des débats politiques et économiques dans les pays développés, dans un contexte de croissance des dépenses de santé de plus en plus rapide, avec une mise en cause de l'efficacité de ces systèmes, de leur efficience, et parfois de leur caractère équitable [193].

Face à cette situation, l'approche économique va permettre d'éclairer le débat public et la décision politique, ce qui nécessite, notamment, de regarder comment mesurer et évaluer l'efficacité et l'efficience du système de santé [194].

Ainsi, l'économie de santé est une discipline que l'on peut définir comme **l'application des théories, outils et concepts de la science économique aux problématiques de la santé et des systèmes de soins. Puisque l'économie, en tant que science, étudie l'allocation de ressources rares, l'économie de la santé étudie les questions liées à l'allocation de ressources rares dans le but d'améliorer la santé** [194].

De façon plus simplifiée : **L'économie de santé est un domaine de la science économique consacré à l'étude de la santé, elle s'intéresse à l'organisation du système de santé, aux déterminants de l'offre de soins et de la demande de soins** [195]. Dans un monde où les ressources sont limitées, l'économie de la santé est utilisée pour avoir des décisions éclairées sur le choix des stratégies thérapeutiques, des médicaments ou des technologies de la santé afin de maximiser la santé globale de la population d'un pays.

L'économie de la santé gagne en importance dans le monde entier comme une science de l'aide à la décision et cela grâce aux études ou évaluations médicoéconomique [196].

L'évaluation médico-économique consiste à **comparer l'intérêt médical** d'un acte, d'une pratique, d'un médicament, d'une organisation innovante ou d'un programme de dépistage, etc. et les **coûts** qu'ils engendrent. Elle offre ainsi aux **pouvoirs publics et aux professionnels** de santé des informations sur les conséquences économiques de pratiques diagnostiques ou thérapeutiques ou encore de programmes de dépistage [197].

Ces évaluations médicoéconomiques tiennent une place grandissante et sont de plus en plus demandées par les différents acteurs du système de santé, à des fins d'évaluation de pratiques ou de mise en place de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou de dépistage et permettre une meilleure allocation des ressources disponibles.

Les méthodes d'évaluation économique en santé se sont inspirées de l'évaluation des politiques publiques et de l'application du calcul économique aux choix publics.

Elles articulent **les notions d'efficacité médicale et de coût** :

- Ce ne sont pas de simples études économiques qui complètent des études médicales,
- Elles posent la question du rapport coût-efficacité ou coût utilité marginal d'une stratégie par rapport à une autre : qu'est-ce qu'on gagne ? Est-ce acceptable ? Est-ce utile ? ...

Avec le développement de nouveaux traitements médicaux en oncologie médicale (thérapie ciblée et plus récemment l'immunothérapie), ces évaluations médicoéconomiques deviennent de plus en plus utiles et même indispensables dans ce domaine.

## **2- Principes de base de l'évaluation médicoéconomique (EME) en économie de santé :**

L'évaluation médicoéconomique se définit comme étant « **l'analyse comparative de diverses options sur le plan de leurs coûts et de leurs conséquences** ». (Drummond, Stoddart et Torrance., 1997) [195].

**L'EME a deux caractéristiques** [197, 198] :

1. Elle concerne à la fois les coûts et les conséquences des activités. C'est le fait de lier les coûts aux conséquences qui nous permet de prendre une décision.
2. L'analyse économique étudie les choix des acteurs : ces choix sont réalisés sur la base de nombreux critères, quelquefois explicites mais souvent implicites.

L'EME cherche à identifier et à expliciter un ensemble de critères qui peuvent permettre de faire des choix parmi les différentes utilisations possibles de ressources rares.

**Ces deux caractéristiques nous conduisent à définir l'EME comme l'analyse comparative d'options possibles, sur la base des coûts et des conséquences** [198].

La médico-économie (appelée auparavant pharmacéconomie) est une sous-discipline de l'économie de la santé qui associe les concepts cliniques d'efficacité, sécurité et qualité de diverses procédures en matière de soins de santé, avec des mesures de développement économique[199].

L'EME contribue à l'utilisation rationnelle des médicaments en intégrant le coût à des notions de la sécurité, de l'efficacité et la qualité des différents traitements médicamenteux, et pour la recherche de la meilleure relation entre le coût et les résultats [200].

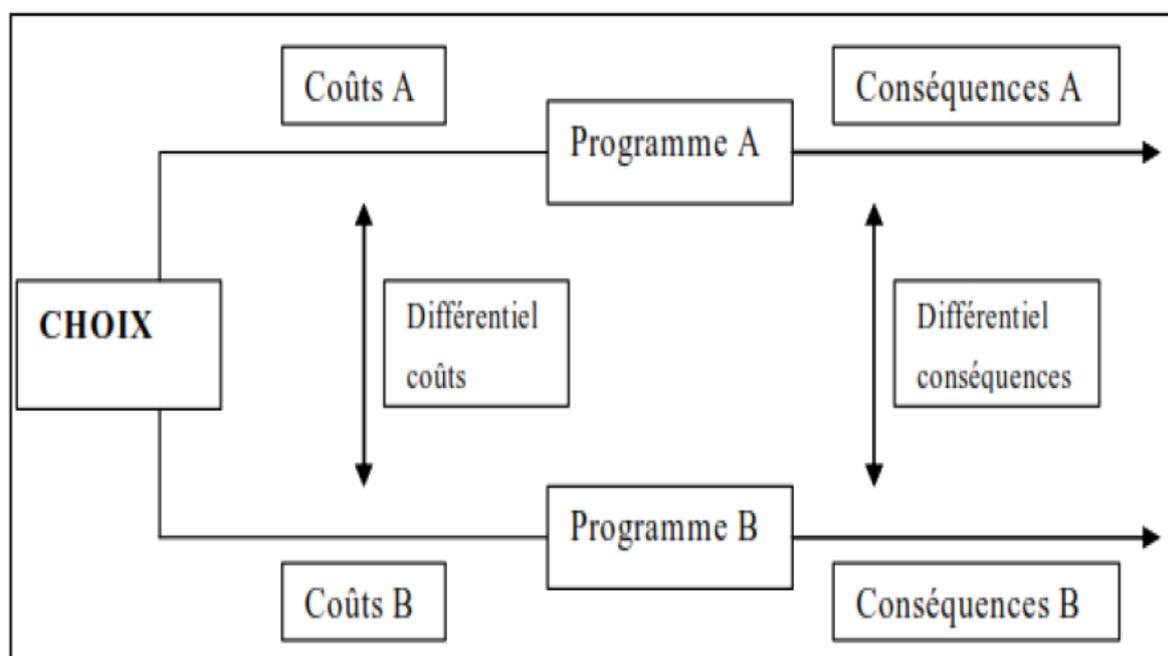
Cette discipline émergente se définit comme la description et l'analyse du coût d'une thérapie auprès du système de santé et de la société.

Plus précisément, l'EME englobe tout le processus d'identification, mesure et comparaison des coûts, risques et bénéfices de programmes, services ou thérapies, en vue de la détermination de l'alternative produisant les meilleurs résultats cliniques rapportés aux ressources investies [201].

L'objectif de cette discipline est donc de confronter les coûts et les conséquences de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives.

Elle représente l'outil privilégié de l'évaluation de l'efficacité, c'est-à-dire du rapport entre coût et performance, des stratégies médicales. Le but premier de la discipline est d'apporter de véritables outils de support aux décideurs de santé afin de réaliser les choix les plus rationnels et pertinents possibles entre les stratégies thérapeutiques disponibles et celles en voie de le devenir.

Ainsi, elle permet de comparer et hiérarchiser plusieurs stratégies thérapeutiques [202].



**Figure 20:** L'évaluation médicoéconomique implique toujours une analyse comparative des actions possibles.

La figure 20 montre qu'une EME se présente habituellement comme un choix entre des options concurrentes, ici deux options, A et B.

**Le programme A, qui retient notre attention, sera comparé à B, qui est généralement le traitement de référence ou un ancien traitement moins coûteux.**

Quand on évalue deux programmes A et B, on compare en règle générale la différence entre les coûts à la différence entre les conséquences, dans une analyse différentielle.

En fait, les deux caractéristiques de l'analyse économique peuvent être utilisées pour distinguer et nommer différentes situations d'évaluation en santé communément rencontrées dans la littérature.

Dans le tableau XVI, les réponses à deux questions : (1) « Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ? » et (2) « Etudie-t-on à la fois les coûts (inputs) et les conséquences (outputs) des options envisagées ? », définissent une matrice à 6 cases des situations d'évaluation possibles [198].

En 1A, 1B et 2, il n'y a pas de comparaison entre options (un seul programme est évalué). Le programme est simplement décrit. En 1A, seules les conséquences du programme sont étudiées, et l'évaluation se limite à une description des résultats (outcomes). En 1B, l'étude est restreinte à la description des coûts. Toute la littérature sur « le coût de la maladie » rentre dans cette catégorie.

Dans la case 2, on décrit les résultats et les coûts d'un seul programme et l'évaluation porte le nom de description coût-résultat.

Les cases 3A et 3B correspondent aux situations dans lesquelles deux options ou plus sont comparées, sans que ni les coûts ni les conséquences de chacun des programmes concurrents ne soient examinés simultanément.

En 3A, seules les conséquences des options sont comparées. Il s'agit alors d'évaluations d'efficacité. En 3B, il s'agit d'analyse de coût, et seuls les coûts des options sont étudiés. Notons qu'il s'agit d'évaluations partielles : aucune des études envisagées ici ne remplit entièrement les deux conditions d'une évaluation économique. Cela ne veut pas dire que ces études soient dénuées d'intérêt : elles peuvent être des étapes intermédiaires très utiles à la compréhension des coûts et des conséquences de certains programmes de santé. Pour cela, il faut recourir à l'évaluation médicoéconomique globale (case 4), dont nous allons présenter les quatre types dans le chapitre suivant [199].

**Tableau XVI** : Types d'évaluations médicoéconomiques possibles en économie de santé

Etudie-t-on à la fois les coûts (inputs) et les conséquences (outputs) des options envisagées ?

		Non		Oui
		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ?	Non	<i>1A Evaluation partielle 1B</i>		<i>2 Evaluation partielle</i>
		Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	Oui	<i>3A Evaluation partielle 3B</i>		<i>4 Evaluation économique globale</i>
		Evaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

### 3-Méthodes d'évaluation médico-économique :

#### 3-1-L'analyse de minimisation des coûts ou étude coût-coût (AMC) :

L'analyse de minimisation des coûts (AMC) est utile lorsque les stratégies comparées ne diffèrent que par leurs coûts respectifs, et que leurs conséquences (efficacité clinique et conséquences sociales) sont identiques.

Dans ce cas, et après vérification de cette similitude, l'évaluation économique consiste à identifier, mesurer et comparer les coûts de chacune des stratégies alternatives en unités monétaires, et à déterminer celle qui les minimise [203].

Ce type d'analyse permet simplement de répondre à la question « **quelle stratégie est la moins chère ?** » [201].

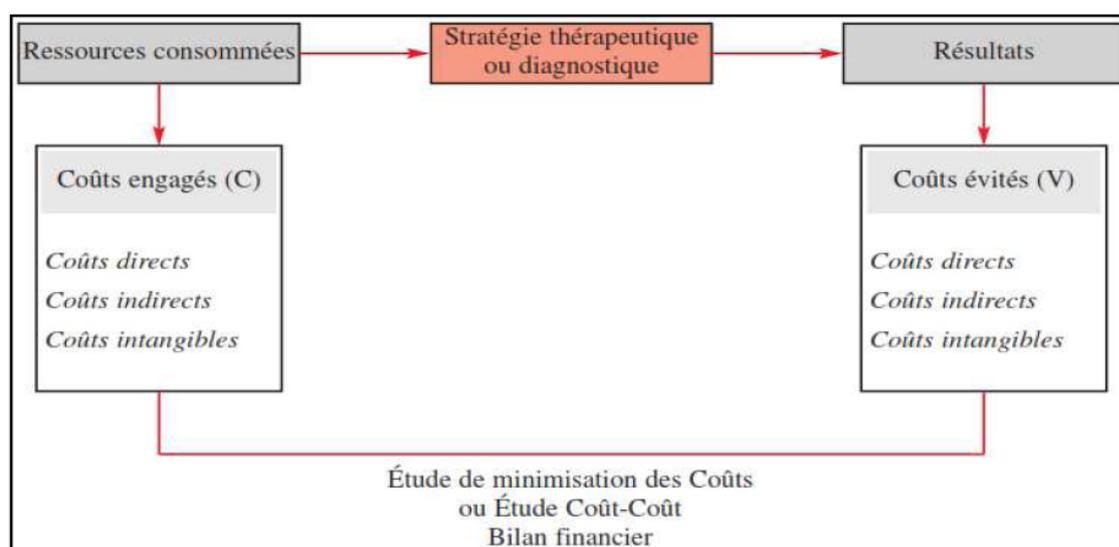
Il peut s'agir, par exemple, de comparer les héparines de bas poids moléculaire entre elles dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie et de déterminer celle qui est la moins coûteuse.

Il faut recenser l'ensemble des coûts engagés (nécessaires) et des coûts évités (diminution du temps infirmier, par exemple, ou absence de nécessité d'une surveillance biologique par chacune d'entre elles) [204].

L'AMC est la forme d'évaluation économique la plus simple et juste pour comparer des stratégies thérapeutiques aussitôt que l'équivalence thérapeutique des différentes alternatives a été démontrée.

Si aucune preuve n'existe pour supporter cette équivalence, une méthode plus complète telle qu'une analyse coût-efficacité doit être employée. Bien souvent, cette notion d'équivalence est tirée à tort d'études mettant en évidence une absence de différence entre les différentes stratégies étudiées. Ce qui est très différent d'une réelle équivalence sur le plan statistique.

Par ailleurs, cette analyse n'inclut pas forcément la notion de qualité de vie, mais se base seulement sur une efficacité mesurée en termes de résultats de santé. Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre [205, 206].



**Figure 21** : Analyse de minimisation des coûts ou coût-coût

A titre d'illustration, considérant l'exemple suivant : une étude qui illustre l'analyse de minimisation des coûts a été réalisée [207] ; cette étude compare le coût de deux stratégies d'obtention d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens : soit par prélèvement de moelle osseuse, soit par collection par cytophères après mobilisation par chimiothérapie et facteurs de croissance hématopoïétique. Le résultat en termes d'efficacité des deux techniques est considéré comme équivalent et seuls les coûts différentiels sont pris en compte [207].

La perspective retenue est celle de l'hôpital. Les coûts pris en compte sont globaux et obtenus d'une part à partir des données du dossier médical pour les coûts médicaux directs variables et, d'autre part, complétés par les données de la comptabilité analytique.

Les données de 20 patients consécutifs du service d'hématologie sont analysées depuis le recueil du greffon jusqu'à J + 100 post greffe. Les résultats montrent une économie globale de près de 32 000 FF (15 %) en faveur de la stratégie mobilisant et recueillant les CSH du sang périphérique. Ce résultat est très largement confirmé dans la littérature quel que soit le système de santé ou les pathologies en cause (tumeurs solides ou hémopathies malignes) [208, 209].

### 3-2- L'analyse coût-efficacité (ACEf):

L'analyse coût-efficacité (ACEf) permet de comparer des alternatives qui diffèrent tant en terme de coût que d'efficacité pour une même indication.

Elle a pour objet de déterminer, parmi plusieurs stratégies alternatives, celle qui dégage le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé.

Elle relie les coûts des actions médicales, exprimés en unités monétaires, à leurs conséquences, exprimés à l'aide d'un indicateur unidimensionnel, en unités physiques (années de vies gagnées, nombre de malades évités, variation d'un indicateur biologique...) [210].

Elle permet d'estimer, pour chacune des alternatives étudiées, un rapport coût-efficacité établi par rapport à une stratégie de référence (voir équation). Au numérateur de ce rapport coût-efficacité, se trouve la variation nette de la consommation des ressources, générée par chaque alternative étudiée. Cette variation dite « marginale », s'exprime en unités monétaires et représente la somme des coûts marginaux directs et parfois indirects. Elle peut être positive (dépenses supplémentaires) ou négative (économie par rapport à la stratégie de référence).

Au dénominateur, on rapporte la variation nette du résultat (efficacité). Le rapport coût-efficacité met donc en balance le coût marginal et l'efficacité marginale de chaque stratégie de référence.

L'analyse coût-efficacité permet ainsi d'interclasser différentes stratégies alternatives étudiées et de leur attribuer un ordre de priorité en utilisant un critère d'efficacité opérationnelle [211].

Deux types d'études coût-efficacité existent :

\*Les études coûts-efficacité en moyenne : consistent à calculer le coût d'une unité d'efficacité en effectuant le rapport entre le coût et la valeur d'efficacité. La stratégie thérapeutique à privilégier sera celle dont le coût par unité d'efficacité sera le moins élevé

\*Les études coût-efficacité marginales : consistent à calculer le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité à un niveau d'efficacité donné en effectuant le rapport entre la différence de coût et la différence d'efficacité.

Les études coût-efficacité marginales sont de plus en plus utilisées car elles répondent directement à la question de ce qu'on accepte de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité ; dans ces situations on calcule l'**ICER** qui est le ratio de coût-efficacité incrémental (incremental cost effectiveness ratio).

L'ICER est une fraction qui a pour numérateur la différence du coût de deux stratégies ayant la même indication (exprimée en unités monétaires) et pour dénominateur la différence en terme de bénéfice thérapeutique (exprimée en unité physique), ainsi l'ICER est calculé de la façon suivante [211, 212]:

$$\text{ICER} = \frac{CA - CB}{EA - EB} = \Delta C / \Delta E$$

**CA** = coût de la stratégie A

**CB** = coût de la stratégie B

**EA** = efficacité de la stratégie A

**EB** = efficacité de la stratégie B

NB : la stratégie peut être un traitement, un protocole thérapeutique, un vaccin, un moyen de dépistage...

Le **tableau XVII** résume quatre cas de figure lorsqu'une nouvelle intervention médicale (intervention A), estimée efficace et appropriée, est évaluée sur le plan économique par rapport à l'intervention alors d'usage (intervention B). quatre situations sont possibles :

**Tableau XVII:** Comparaison de 2 interventions médicales A et B

		Coûts	
		A < B	A > B
Efficacité	A > B	<b>Situation 1</b> A + efficace et - chère que B <b>A «domine» B</b>	<b>Situation 2</b> A + efficace et + chère que B <b>Analyse nécessaire</b>
	A < B	<b>Situation 3</b> A - efficace et - chère que B <b>Analyse nécessaire</b>	<b>Situation 4</b> A - efficace et + chère que B <b>A «est dominée par» B</b>

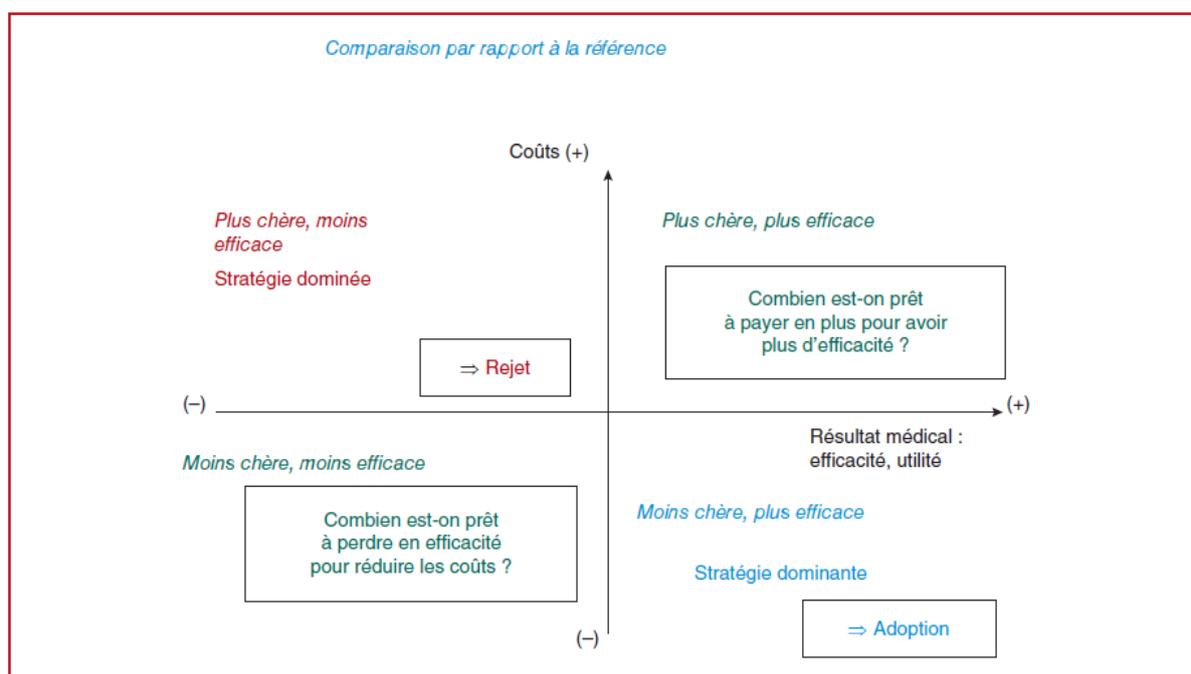
Dans le premier cas, la nouvelle intervention A permet une amélioration de la santé tout en étant moins chère que l'intervention B (situation 1, quadrant supérieur gauche) : une analyse économique n'est guère nécessaire et l'intervention A est dite «dominante» par rapport à l'intervention B [210]. C'est le cas par exemple du conseil médical pour l'arrêt du tabac au cabinet médical, qui, comparé à l'absence de conseils, est considéré comme cost saving [213]. Dans le deuxième cas de figure, l'intervention A est moins efficace et plus coûteuse que l'intervention B (situation 4, quadrant inférieur droit) : l'intervention A est qualifiée de «dominée» par l'intervention B et ne devrait pas être admise.

Les interventions situées dans les deux autres quadrants sont précisément celles pour lesquelles une analyse médicoéconomique est utile. La plupart des innovations médicales permettent d'obtenir des bénéfices de santé mais coûtent plus cher. C'est le cas le plus fréquent et c'est celui-ci qui nous intéresse le plus.

En cas d'évaluation médico-économique en oncologie, l'ICER fait intervenir deux indicateurs spécifiques qui sont : [211]

\*indicateur d'efficacité = année de vie gagnée suite au traitement utilisé, exprimée en unités physiques

\*indicateur de coût = coût médical direct du traitement utilisé, exprimé en unités monétaires.



**Figure 22** : Représentation d'une évaluation médicoéconomique de type coût-efficacité comparant une nouvelle stratégie, diagnostique ou thérapeutique, au standard de référence

### 3-2-L'analyse coût-utilité (ACU):

Le principe de l'analyse (ACU) coût-utilité est identique à celui de l'analyse coût-efficacité, à ceci près que le résultat de l'action de santé s'exprime en nombre d'années de vie pondéré par la qualité de vie. Ce concept, dérivé de la théorie de l'utilité, permet de résumer en un seul indicateur de résultat deux dimensions : une information quantitative (un nombre d'années de vie gagnées) et une information qualitative (une appréciation de la qualité de la vie).

Cette approche est particulièrement souhaitable pour l'étude des questions dans lesquelles la qualité de vie est un critère important pour juger des résultats d'une action de santé : par exemple, en cancérologie, lorsque deux stratégies alternatives permettent des survies voisines, mais que l'une apporte une réduction notable des effets indésirables [214].

Dans son aspect pratique, l'analyse coût-utilité repose le plus souvent sur la méthode des QALYs (Quality Adjusted Life Years) qui consiste à pondérer les durées de vie observées par un coefficient compris entre 0 et 1, qui augmente quand la qualité de la vie s'améliore. Le résultat de l'ACU s'exprime sous forme de ratio : un coût par QALY [215, 216].

Cette méthode est contestable et contestée car elle est basée sur des hypothèses pas unanimement admises.

D'autres outils expérimentaux ont donc été développés en remplacement des QALYs, par exemple le HYE (Healthy Years Equivalent), le Standard Gamble, le TTO (Time Trade Off) ou le WTP (Willingness To Pay), méthodes qui font toutes plus ou moins appel au jugement des patients sur leur état de santé. Ils restent cependant peu utilisés dans la littérature internationale [210, 217].

### Le concept QALY :

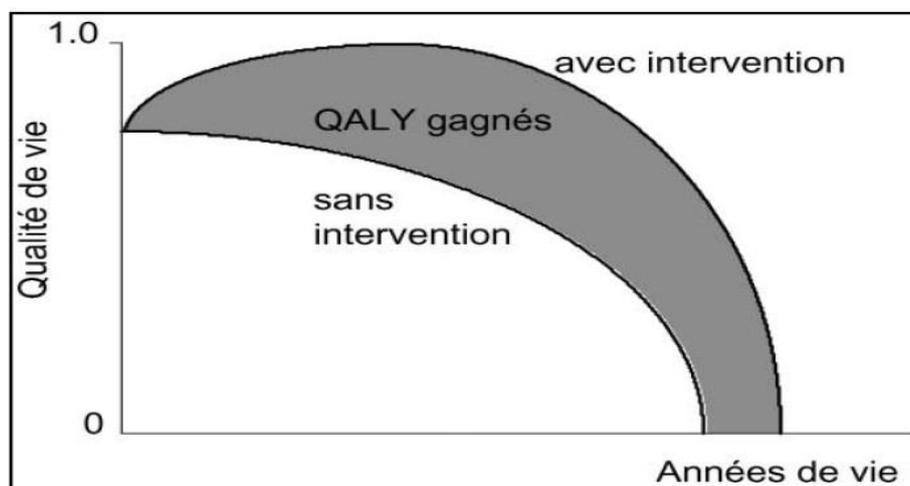
Ce concept des QALY correspond à une mesure de l'amélioration de la qualité de vie, prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie).

D'un point de vue pratique, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient traduisant la qualité de vie, compris entre 0 (état de santé ressenti comme le pire) et 1 (bonne santé).

Exemple d'une personne qui ressentirait son propre état de santé comme proche de la parfaite santé. Elle indiquerait une pondération de 0,9. Dix années de vie dans cet état de santé se traduiraient alors par  $0,9 \times 10$ , soit 9 QALY.

Si l'on considère à présent une seconde personne qui évaluerait son état de santé à 0,2, témoignant un très mauvais ressenti de son état de santé, dix années de vie passées dans cet état se traduiraient par 2 QALY. Les dix années de vie de la première personne, en raisonnant en termes de QALY, sont alors équivalentes à 45 années de vie de la seconde [218].

Schématiquement, voici ce que l'on peut observer pour une intervention qui améliore à la fois la qualité de vie et la survie (Figure 25). L'effet du traitement mesuré en QALY correspond à la surface grise séparant les courbes «avec» et «sans» intervention.



**Figure 23** : Le QALY

Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio, au même titre que l'ACEf. La différence réside donc dans l'expression de l'effet clinique au dénominateur, ici retrouvé sous forme de QALY. Le traitement alternatif choisi sera celui avec le moindre coût par QALY.

L'approche de l'efficacité par le QALY présente deux intérêts majeurs, le premier est d'élargir le champ de mesure de l'efficacité pour comparer des pathologies influençant la qualité de vie de façon différente. Le second intérêt est d'intégrer aux études de pharmacoeconomie la notion d'utilité, ou de « préférence du patient », et d'axer la problématique sur un courant actuel dans le secteur de la santé [185].

En effet, depuis quelques années, on assiste à une transformation des mentalités où le patient ne subit plus des soins décidés par le médecin, mais devient acteur de sa thérapeutique.

La prise en compte de l'utilité prend également tout son sens dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques « lourdes », telles que des chimiothérapies dans le traitement de cancers, qui s'attachent d'autant plus à améliorer l'état général de santé du patient (morbidité) en diminuant les effets secondaires sérieux, plutôt qu'à améliorer sa survie (mortalité) [219].

A l'échelle mondiale, l'intérêt de la prise en compte de la qualité de vie est incontestable, néanmoins la difficulté de sa mesure freine son utilisation.

Cette analyse est actuellement utilisée par les équipes américaines pour comparer des protocoles où l'impact sur la qualité de vie est prononcé [220].

L'utilisation de listes de traitements et de programmes de santé sont classés en fonction de leur coût par QALY, a contribué à la l'établissement des priorités en matière de santé.

Les traitements à moindre coût par QALY doivent être mis en oeuvre en premier, et ceux qui ont un coût plus élevé par QALY doit être considérée comme de moindre priorité [202].

### **3-4- L'analyse coût-bénéfice(ACB):**

L'ACEf et l'ACU sont utilisés pour identifier le moyen le plus efficace pour déterminer les ressources qui paieront les différentes interventions, au sein d'un budget établi. L'ACB (Analyse coût- bénéfice) peut aller plus loin et envisager d'un point de vue de société quelles interventions valent la peine d'être subsidiées [221].

En effet, l'ACB détermine si l'intervention est par elle-même un réel bénéfice pour la société, en mesurant les coûts et les résultats des programmes, que ce soient des gains en survie ou en qualité de vie dans les mêmes termes -monétaires- et en jugeant les bénéfices de l'intervention en comparaison à son coût. Le but de l'ACB est de déterminer si les bénéfices d'un programme sont supérieurs à son coût [199].

Pour évaluer les résultats de santé en termes monétaires, il existe trois approches générales :

- 1) l'approche dite du capital humain illustré par un exemple : le cas de la vaccination contre la rubéole,
- 2) l'approche par les préférences révélées,
- 3) l'approche par les préférences déclarées de la disposition-à-payer.

**La méthode du capital humain** pondère le temps en bonne santé par des poids monétaires en utilisant les taux de rémunération du marché, et la valeur du programme est mesurée par la valeur actualisée des revenus futurs. Pour illustrer l'approche du capital humain dans l'ACB en santé, on peut prendre l'exemple du **vaccin contre la rubéole** .

Cette étude examine les coûts et les conséquences d'un programme de vaccination contre la rubéole. Les conséquences ont été définies par les coûts évités grâce au programme de vaccination.

Elles comprennent non seulement les coûts médicaux évités, associés à la rubéole aiguë et au syndrome de rubéole congénitale, mais aussi la diminution de la production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée.

Pour affecter une valeur monétaire à la diminution de production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée, les auteurs ont calculé des revenus moyens sur la durée de vie et estimé le montant des revenus qui seraient perdus s'il n'y avait aucun programme de vaccination contre la rubéole. Ils ont évalué les coûts du programme à 28 937 400 \$ et la valeur de la production perdue à 9 521 200 \$[199].

La valorisation monétaire des bénéfices sanitaires peut s'avérer délicate et controversée. Plusieurs exemples d'ACB ont été publiés dans la littérature. Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose un problème éthique puisqu'en fin de compte cette méthode revient à donner une valeur monétaire à la vie...Il est à remarquer qu'il s'agit de l'analyse la moins utilisée parmi toutes les méthodologies d'évaluations médicoéconomiques existantes [222].

Plus rares, ces études sont par exemple utilisées pour évaluer l'impact économique de stratégies vaccinales ou de stratégies de dépistage (par exemple, décès, morbidité, arrêt de travail, etc.) [199].

Le tableau XVIII récapitule les différents types d'évaluation médicoéconomique [212] :

**Tableau XVIII** : Différents types d'évaluation médicoéconomique (EME)

Type d'étude	Effets de santé mesurés	Unité des résultats de l'analyse ( )	Exemple
Minimisation de coûts	Aucun (effets considérés identiques), comparaison des coûts uniquement	Unité monétaire (par exemple \$)	Comparaison des coûts du traitement antibiotique hospitalier et ambulatoire de l'endocardite infectieuse
Coût-efficacité	Unités de santé: nombre d'années de vie, d'hospitalisations évitées, de patients guéris, etc.	Unité monétaire/unité de santé (\$/année de vie)	Comparaison entre un nouveau médicament pour la maladie de Parkinson et le traitement standard
Coût-utilité	Utilité (durée de vie ajustée pour la qualité de vie ou QALY*)	Unité monétaire/QALY (\$/QALY)	Comparaison de la qualité de vie de patients diabétiques après une intervention éducative à celle de patients qui reçoivent le traitement standard
Coût-bénéfice	Unité de santé ou QALY convertis en unités monétaires	Unité monétaire (\$)	Présentation des résultats du choix d'une stratégie de dépistage du cancer colorectal à une autre sous forme de coûts uniquement (attribution d'un coût pour un QALY)

#### 4-Les ressources consommées : concept du coût en économie de santé

L'estimation du coût est un élément essentiel de toutes les évaluations d'impact économique d'une intervention médicale et elle est similaire pour les différentes méthodes d'analyse médico-économique [223].

Les définitions des types de coûts, utilisés dans l'analyse économique de la santé, sont présentées dans le Tableau XIX [224].

**Tableau XIX** : Définitions des différents types de coûts utilisés en économie de santé.

Termes	Définitions
<b>Coût total (CT)</b>	= Coût de production d'une quantité déterminée.
<b>Coût direct</b>	= Dépenses liées à l'assistance médicale (dépenses pour l'hospitalisation, les médicaments...)
<b>Coût indirect</b>	= Dépenses induites à la suite d'un événement social (perte de productivité du patient)
<b>Coût intangible</b>	= Conséquences non matérielles d'une maladie sur le patient
<b>Coût moyen (CM)</b>	= Rapport du coût total au nombre d'actes produits
<b>Coût fixe (CF)</b>	= coût qui ne dépend pas de la quantité produite à court terme (loyers, salaires)
<b>Coût variable (CV)</b>	= coût qui dépend de la quantité produite (fournitures, alimentation)
<b>Coût marginal (Cm)</b>	= Modification secondaire du coût due à la réalisation d'actes supplémentaires

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées autour de ce traitement.

On distingue les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles (Figure 24) :

**4-1- Les coûts directs** : représentent tous les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour sa production. Deux types de coûts directs sont définis [193, 225] :

\* **Les coûts directs médicaux** sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux. Ils correspondent aux coûts des médicaments, des tests diagnostics, les honoraires de consultation des médecins, le traitement d'éventuels effets secondaires, les frais d'hospitalisation...

\* **Les coûts directs non médicaux** correspondent aux dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie : le transport du domicile à l'hôpital, la garde des enfants, l'hôtellerie si nécessaire...

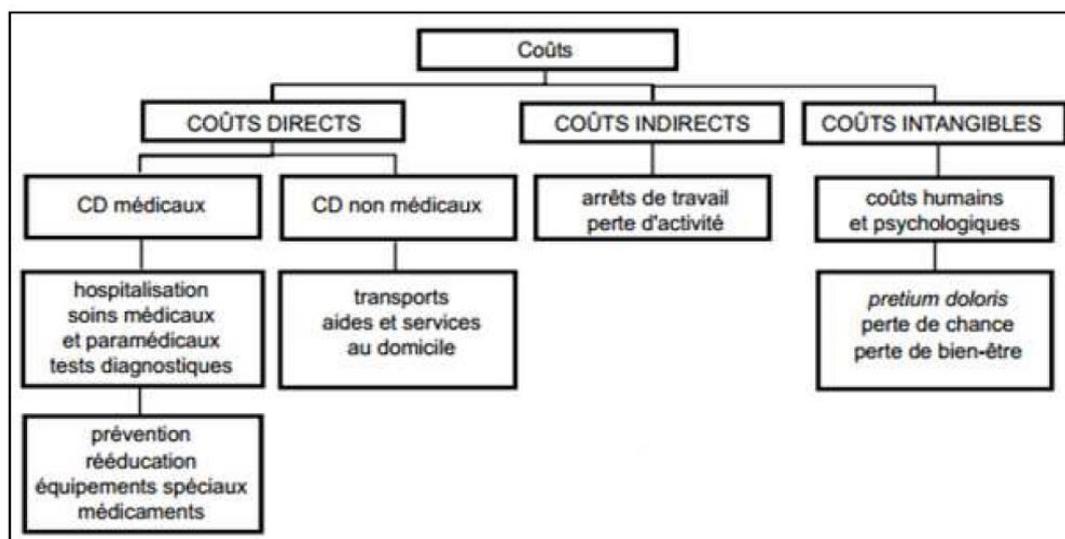
**4-2- Les coûts indirects :** sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. D'une façon générale, ils correspondent aux coûts associés au changement de productivité (absentéisme ou perte de rendement). Il s'agit de « manque à gagner », puisque n'est pas produit ce qui aurait pu l'être. Trois types de coûts indirects peuvent être distingués [220] :

- \* Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille...
- \* Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient traité, voire même son incapacité à profiter de ses loisirs consécutivement au traitement,
- \* La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

L'inclusion des coûts indirects dans l'analyse reste un point controversé ; la solution la plus raisonnable et raisonnée est de mesurer les coûts indirects séparément et d'en présenter le détail indépendamment des coûts directs. Ce n'est qu'après une analyse de sensibilité que la décision de les inclure ou pas dans l'analyse pourra être prise, tout en restant prudent en cas d'utilisation de ces coûts indirects.

**4-3- les coûts intangibles :** sont représentatifs des conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement, ils décrivent les inconvénients de la maladie comme le stress, l'anxiété, la douleur, la dépression et de manière générale à toutes les pertes de bien-être et de qualité de vie vécues par le patient L'expression monétaire de ces coûts reste très complexe. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent énoncés sans être valorisés [218, 220].

Ainsi, dans une évaluation médico-économique, les coûts directs sont les coûts les plus largement pris en compte. Ils n'ont pas seulement trait au médicament seul : ils prennent en compte le médicament placé dans son environnement. Cette prise en considération des coûts associés permet une approche rigoureuse de l'environnement économique de la thérapie.



**Figure 24 :** Les coûts en économie de santé

## 5-Techniques de modélisation en économie de santé :

En fonction des données disponibles et de l'objectif fixé il est possible de procéder au choix de l'analyse appropriée. Les méthodologies statistiques à appliquer sont plus ou moins complexes en fonction du type d'analyse et du contexte dans lequel elle va s'appliquer.

Les analyses de minimisation de coût et coût-bénéfice peuvent s'apparenter à de simples soustractions alors que les analyses de coût-efficacité et coût-utilité préfigurent déjà de plus complexes divisions [226].

La modélisation consiste à relier des paramètres par une ou des formules mathématiques afin de réaliser des simulations ou des prédictions. Certains auteurs parlent « d'essais cliniques virtuels » [227].

La modélisation utilise les données cliniques issues des essais thérapeutiques publiés, ou en l'absence, de données publiées, des avis issus de conférences de consensus et comité d'experts. Elle permet à titre d'exemple :

-D'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique. Il permet également de transposer des résultats d'une étude internationale au contexte d'un pays donné ou de fournir des estimations pour des populations hypothétiques (sous-groupes de patients à risque...)

-De comparer la stratégie à évaluer à d'autres alternatives thérapeutiques que celles choisies dans l'essai clinique, il offre par exemple la possibilité de comparer au sein d'un même modèle, une ou plusieurs stratégies thérapeutiques, sous réserve que des données cliniques soient disponibles sur la population définie

-De clarifier les conséquences de processus décisionnels lors de l'introduction d'une nouvelle stratégie thérapeutique. C'est par exemple le cas des études dites d'impact budgétaire [220, 228, 229].

Le type de modèle le plus adapté pour répondre à une question d'évaluation spécifique est choisi, en tenant compte de 4 caractéristiques principales explicitées dans le guide méthodologique de la HAS «choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » [216, 221] et qui sont:

- La manière dont le modèle intègre **le temps** ;

- La capacité du modèle à prendre en compte **l'incertitude** sur les paramètres ; les paramètres du modèle peuvent en effet être des constantes (modèles déterministes) ou, pour tout ou partie, des variables aléatoires caractérisées par une distribution de probabilité (modèles stochastiques)

- L'existence ou non **d'interactions entre les individus** : les modèles qui intègrent des interactions entre individus, tels que les modèles dynamiques, sont nécessaires pour modéliser les maladies transmissibles (exemple des maladies infectieuses) ou, les systèmes où il existe une compétition entre individus pour l'accès à des ressources contraintes (exemple des greffes d'organes) ;

-**Le niveau d'analyse** : l'unité statistique retenue pour construire le modèle peut être un groupe d'individus présentant les mêmes caractéristiques (modèles de cohorte) ou bien des individus en tenant compte de la variabilité interindividuelle liée aux caractéristiques ou à l'histoire des individus (modèles de micro-simulation ou modèles à événements discrets).

La modélisation permet une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée d'un phénomène réel que l'on cherche à analyser.

Elle permet de réduire les situations à leurs déterminations essentielles tout en isolant ces dernières des multiples influences secondaires qu'elles peuvent subir dans la réalité.

L'analyse de décision est une forme de modélisation qui emprunte des outils développés dans d'autres disciplines (économie, gestion, statistique bayésienne) et ses principes peuvent s'appliquer dans le champ de la santé sous le nom d'analyse de la décision clinique.

À l'origine, cette méthodologie avait pour objectif principal de fournir aux médecins un outil pour quantifier les risques, les bénéfices, les utilités et quelquefois les coûts associés aux options de traitement du patient, au niveau individuel [228].

Cette méthode a ensuite été utilisée pour simuler l'exercice médical dans le cadre des systèmes-experts puis pour structurer et analyser les décisions collectives dans le domaine de la santé. Comme dans le cadre de l'évaluation économique des programmes concurrents.

La modélisation peut ainsi être utile, soit en méthode principale d'investigation, soit comme technique permettant l'ajustement ou l'extrapolation des données issues d'essais randomisés ou d'autres types d'études quasi expérimentales ou l'enquête d'observation.

L'analyse de décision est une méthode quantitative de modélisation utilisant les probabilités pour éclairer le processus de décision en situation d'incertitude. Les données utilisées sont des estimations calculées des efficacités et des coûts selon les diverses options envisagées.

Les stratégies envisagées sont représentées dans un arbre de décision où figurent à la fois les efficacités de chaque stratégie, les probabilités de survenue des événements aléatoires et éventuellement les coûts [229,330].

Il existe autant de types de modélisations que de formules mathématiques. Les modèles les plus utilisés pour l'évaluation économique sont les **arbres de décisions**, les **modèles de Markov** et la **méthode de Monte Carlo** [223, 226,227] :

### **5-1- L'arbre de décision :**

Une stratégie de soins se décompose souvent en une succession d'événements dont les modalités varient en fonction de la réponse ou des réponses du patient à la stratégie considérée.

L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les événements et l'incertitude qui en découle. Il est alors nécessaire de disposer d'un cadre méthodologique précis pour représenter et prendre en compte les principaux déterminants de la stratégie de soins à évaluer. La théorie des probabilités est l'un de ces cadres.

La première méthode pour évaluer les résultats de différentes stratégies possibles est celle des arbres événementiels qui formalisent les situations intermédiaires. L'arbre représente donc tous les événements possibles à envisager affectés de leurs probabilités respectives, sachant que l'on se trouve dans la situation précédente.

Dans le cas où les événements peuvent être contrôlés par un décideur en l'occurrence le thérapeute, on parle d'arbres de décision.

Les arbres comportent des embranchements ou noeuds (appelés noeuds d'éventualité ou noeud de décision selon qu'il s'agisse d'un arbre événementiel ou d'un arbre de décision) et des chemins qui aboutissent aux conséquences respectives des événements ou des décisions qui ont été prises.

L'exploitation de l'arbre suggère alors de favoriser la stratégie ou la sous stratégie qui en moyenne comporte l'avantage clinique le meilleur, le risque le plus faible, le cout le moins cher, ou encore le meilleur ratio cout-efficacité, bien qu'il faille manier ce critère avec beaucoup de prudence [227].

### **5-2- Le modèle de Markov :**

Markov est un mathématicien russe (1856-1922) qui s'est beaucoup intéressé à la théorie des probabilités et aux événements en chaînes. Ses théories sont donc connues depuis longtemps mais la longueur des calculs de type matriciel a fait qu'il a fallu attendre l'avènement de l'informatique pour pouvoir les appliquer réellement à des problèmes médicaux complexes.

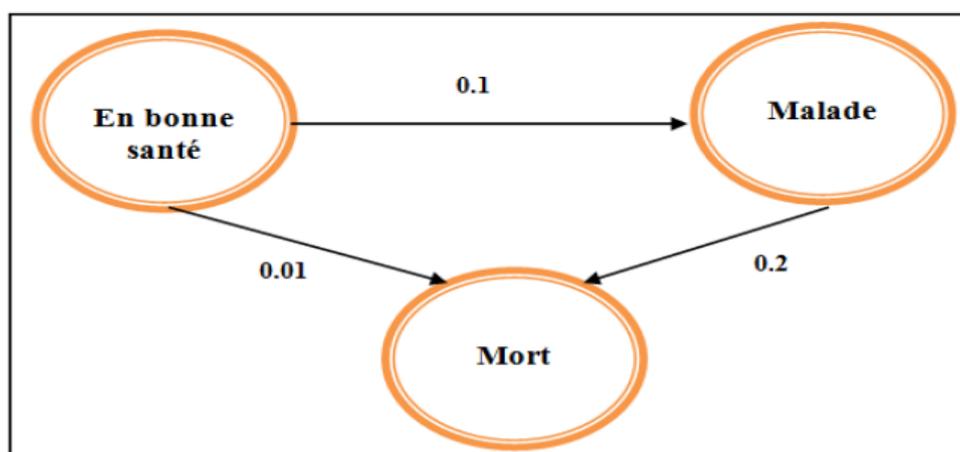
Une modélisation par chaînes de Markov peut être assimilée à un arbre de décision « amélioré » qui représente l'évolution dans le temps d'une population à travers un nombre donné d'états de santé.

Cette technique permet de formaliser des problèmes qui ne pourraient être gérés par un arbre simple de décision (soit parce que l'arbre serait trop long, soit parce qu'il faut pouvoir prendre en compte dans la maladie étudiée des rechutes fréquentes).

Les probabilités de transition sont alors mises sous forme matricielle (en lignes et en colonnes) tandis que les coûts et les avantages sont soumis à ces probabilités de en fonction de la durée de la modélisation souhaitée (2 ans, 5 ans, 15 ans...) [225].

Un **modèle de Markov** se caractérise donc par trois éléments :

- Les états possibles dans lesquels peut se trouver le patient,
- Les probabilités de transition entre ces états
- La période ou le cycle fixe durant lequel une probabilité de transition existe. La durée totale d'un de Markov correspond à la somme des différentes périodes [226].



**Figure 25** : Exemple de modèle de Markov simple avec 3 états.

### 5-3- La méthode de Monte Carlo :

Ainsi dénommée par référence aux jeux de hasard des casinos, la méthode de Monte Carlo consiste à utiliser des techniques aléatoires pour résoudre des problèmes non aléatoires, comme par exemple certains calculs d'intégrales peu sympathiques, ou l'estimation des distributions d'estimateurs dont les propriétés ne sont pas connues, faute d'hypothèses consistantes sur la distribution des phénomènes observés [227].

Cette méthode s'appuie sur la capacité de reproduire le hasard à partir de règles algébriques, c'est-à-dire sur la possibilité de générer des suites de nombre, appelés nombres pseudo-aléatoires. Ces nombres sont calculés au moyen d'une formule mathématique classique et peuvent être considérés comme étant des réalisations d'une variable aléatoire suivant une loi donnée.

La méthode de Monte-Carlo est de plus en plus utilisée en complément des chaînes de Markov depuis que la puissance des ordinateurs s'est considérablement accrue [220].

## 6- Résultats des évaluations médicoéconomiques :

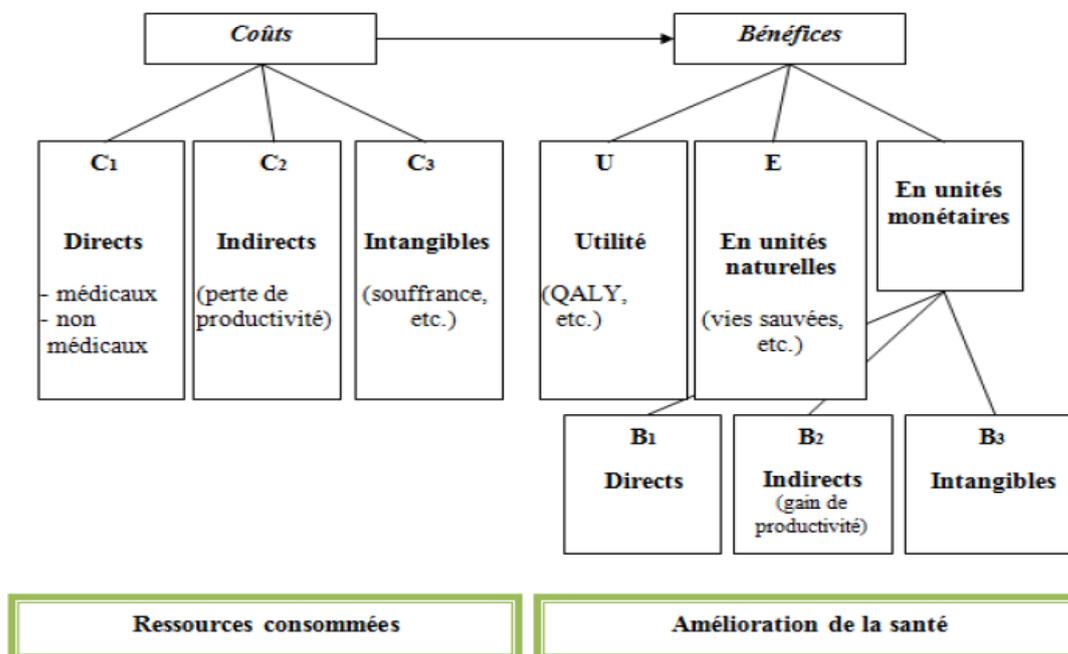
En termes de présentation des résultats de l'évaluation économique, les coûts et les résultats des interventions sous étude sont synthétisés dans un tableau afin de mettre en évidence toutes les situations dans lesquelles une position de dominance stricte ou de dominance généralisée existe.

Plusieurs séries de ratios peuvent être présentées si plusieurs analyses ont été réalisées (ex. : coût par année de vie gagnée pour les études coût-efficacité et coût par QALY gagné pour les études coût-utilité ).

En l'absence d'un seuil d'acceptabilité de coût par unité de résultat, l'utilisation de la frontière d'efficience relève de la décision publique.

À l'issue de l'évaluation, les interventions sont donc qualifiées d'efficaces sans préjuger de leur acceptabilité au regard de la disposition à payer du décideur public.

Toute étude d'évaluation fait l'objet d'une discussion des résultats : cette discussion repose sur l'analyse des méthodes, des résultats et des données disponibles [216].



**Figure 26** : synthèse des composantes d'une évaluation médicoéconomique.

### **Conclusion générale :**

Des progrès importants ont marqué l'évolution du traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM), allant de l'adjonction de nouveaux cytotoxiques (irinotecan et oxaliplatine) à la chimiothérapie classique (5FU) **au cours des années 90** jusqu'à l'introduction des thérapies ciblées aux schémas de chimiothérapies **au début des années 2000** ; cela a permis une amélioration dans les résultats thérapeutiques mais sur le plan économique les coûts ont été nettement élevés par rapport à la chimiothérapie usuelle.

Face à des budgets souvent insuffisants où chaque acte médical doit être justifié et calculé, un arbitrage est devenu nécessaire dans le domaine de l'oncologie et il est apparu que le choix de priorités, en termes de thérapeutiques notamment, devait se faire en considérant non seulement les conséquences médicales des différentes stratégies mais aussi leur coût (coût généré et coût évité).

Les analyses médico-économiques constituent dans ce contexte une aide à la décision, en positionnant les différentes stratégies thérapeutiques envisageables par rapport à un seuil au-delà duquel les dépenses engagées par la collectivité seraient trop importantes par rapport à l'efficacité attendue de chacune des stratégies évaluées.

En oncologie, ce type d'approche est devenu de plus en plus important, de par l'évolution rapide des traitements (thérapie ciblée++ immuno thérapie++) et coûteux mais aussi par l'incidence et la prévalence élevées de la pathologie cancéreuse.

Les oncologues, situés à l'interface entre les patients et les payeurs, sont dans une position idéale pour réaliser et interpréter des analyses médico- économiques et défendre une médecine de qualité à des coûts raisonnables.

Bien maîtrisées, ces analyses peuvent se révéler un instrument de politique sanitaire, organe indépendant, produisant des analyses coût-efficacité prenant une perspective de société, pouvant aider le monde politique à effectuer des choix de remboursement et de financement des médicaments afin de maintenir une médecine de qualité en conscience des coûts.

# **Partie pratique: présentation de l'étude**

## 1-Introduction/Problématique:

En Algérie, le cancer colorectal (CCR) constitue un problème de santé publique en raison de sa fréquence et sa gravité. Les formes métastatiques sont fréquentes et leur prise en charge est essentiellement médicale au niveau des services d'oncologie médicale où l'oncologue doit peser le pour et le contre avant tout choix thérapeutique .

Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres pouvant être liés au patient (PS, l'âge, comorbidités, facteurs pronostiques liés à la maladie...) [125] ou au traitement lui-même (efficacité, tolérance, qualité de vie, le coût...).

Comme il a été abordé dans la partie théorique, des progrès importants ont marqué l'évolution du traitement du CCRM, allant de l'adjonction de nouveaux cytotoxiques (irinotecan et oxaliplatine) à la chimiothérapie classique (5FU) au cours des années 90 [106, 115,121] jusqu'à l'adjonction des thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) aux schémas de chimiothérapie au début des années 2000 (et plus récemment panitumumab). Ces molécules ont permis une amélioration dans les résultats thérapeutiques mais sur le plan économique les coûts des nouveaux traitements ont été remarquablement supérieurs par rapport à la chimiothérapie classique.

Si les oncologues s'intéressent naturellement aux conséquences de leurs choix thérapeutiques sur la réponse au traitement et les éventuelles toxicités engendrées par tel ou tel protocole, ils ne peuvent ignorer les répercussions qu'ont leurs décisions sur l'équilibre financier des établissements et sur l'évolution de la consommation globale en matière de médicaments.

L'utilisation des médicaments innovants anti-cancéreux notamment les thérapies ciblées poursuit un développement rapide dans le secteur hospitalier, **générant des coûts de traitement élevés et croissants.**

Les arguments médico-économiques font aujourd'hui partie des critères de choix d'une stratégie thérapeutique, il en est des études économiques comme des études cliniques dont il faut apprécier la qualité méthodologique, la portée réelle et les limites de l'étude.

Comme on l'a vu en théorie, la médico-économie est la science qui a pour objet d'évaluer les produits ou les services pharmaceutiques en utilisant un critère économique : **le coût.**

L'analyse du coût du médicament est un élément de plus en plus important. Une analyse complète incluant l'évaluation du coût ainsi que l'efficacité du traitement est nécessaire afin d'évaluer le coût réel des traitements et les bénéfices de leur utilisation en vie réelle.

Les études coût-efficacité peuvent être applicables en oncologie reliant les coûts d'une stratégie thérapeutique à ses conséquences exprimées en unités physiques (années ou mois de vie gagnés), les coûts sont exprimés en unités monétaires [210].

Ces études coût-efficacité déterminent quel supplément d'efficacité obtenu à travers un supplément de coût, déterminant ainsi la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné.

En Algérie, aucune étude à but médico-économique évaluant le rapport coût-efficacité n'a été publiée à ce jour. L'évaluation médico-économique progresse très peu en Algérie, reste insuffisante et trop souvent théorique d'où la nécessité d'entreprendre des études médico-économiques dans le contexte Algérien afin d'avoir une vision plus large dans ce domaine et pour que nous ayons conscience des coûts réels sur le terrain.

“ Il y a parfois des décisions difficiles à prendre. Car les médicaments coûtent de plus en plus cher. Un jour, il s'agit d'un produit très coûteux contre le cancer, le lendemain d'un médicament pour l'une ou l'autre maladie rare. Et chacun a bien sûr le droit d'être soigné. Mais le prix à payer pour cela est parfois extrêmement élevé.

Pour chaque nouveau médicament, j'essaie de me poser la question en toute conscience : si j'étais moi-même confrontée à une maladie grave comme le cancer ?

Bien sûr, je voudrais pouvoir passer encore le plus de temps possible avec ma famille. Mais je me demande tout de même si le bénéfice de ces traitements en termes de santé vaut vraiment tout l'argent qu'ils coûtent. Jadis, n'importe quel cancer était fatal et un nouveau médicament représentait souvent un très grand progrès.

Mais aujourd'hui, le bénéfice pour la santé qu'il procure est de plus en plus limité : il prolonge par exemple la vie d'un mois. On ne peut pas continuer à tout payer. Et il faut se demander jusqu'où nous voulons aller dans cette voie. C'est pour cela que nous devons y réfléchir ensemble dès aujourd'hui, dans la sérénité. ” [231]

**Prof. Katelijne De Nys, présidente de la Commission de Remboursement des médicaments (CRM) en Belgique**

Cette déclaration de la présidente de la CRM en Belgique peut résumer la problématique de notre sujet de thèse en abordant indirectement la question des facteurs économiques qui interviennent dans la prise en charge du cancer devenant de plus en plus onéreuse.

Il est naturel que les attentes, voire les exigences du public, et donc des patients et de leur entourage, croissent avec les nouvelles avancées en matière de traitement, et que la demande augmente ainsi parallèlement au coût des techniques et des moyens. Il en résulte dans tous les pays développés et les pays en voie de développement une tension sur les budgets que la collectivité entend consacrer à la préservation ou à la restauration de la santé des citoyens.

Il a longtemps été jugé inconvenable de faire intervenir les considérations économiques dans les réflexions sur les avancées médicales, mais les coûts élevés et parfois exagérés des médicaments innovants a conduit les professionnels de santé, les économistes de santé à se poser beaucoup de questions :

Quel est le prix acceptable pour prolonger de quelques mois la vie d'un malade atteint d'un cancer en phase métastatique ?

Qui ose évaluer le coût de mois de vie gagnés chez un patient en phase métastatique ?

Quel est le coût réel dépensé pour chaque patient traité par thérapie ciblée encore beaucoup plus chère que le traitement classique (chimiothérapie) ?....

En cas de cancer colorectal métastatique (CCRM) :

Quel est le coût médicamenteux réel dépensé en première ligne ?

Est ce que ces protocoles à base de thérapie ciblée sont coût-efficaces ?

Est ce que cette thérapie ciblée altère la qualité de vie des patients ?

Est-ce que l'utilisation de ces médicaments innovants peut perturber l'équilibre financier de notre système de santé ?...

Autant de questions, parmi tant d'autres auxquelles nous tenterons d'y répondre même en partie à travers ce projet de thèse.

Dans ce projet de thèse, nous évaluerons le coût de ces traitements, leur efficacité tout en établissant un ratio coût-efficacité incrémental de type coût par année de vie gagnée.

## 2- Objectifs de l'étude :

### 2-1- Objectif principal :

Le but principal de l'étude est d'évaluer le **bénéfice coût-efficacité des thérapies ciblées utilisées en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement des cancers colorectaux métastatiques (CCRM)** : il s'agit d'une analyse coût-efficacité dans un but médico-économique qui va permettre d'évaluer l'**efficacité** ainsi que le **coût** de ces traitements et d'établir le **ratio incrémental coût-efficacité (ICER)**.

### 2-2- Objectif secondaire :

- Evaluer le retentissement de l'utilisation des thérapies ciblées sur la qualité de vie des patients en utilisant le questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 (annexe 9) et les échelles de performance statut (annexe 1)
- Evaluer la toxicité de ces traitements.

## 3- Protocole de l'étude :

**3-1- Schéma de l'étude :** Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, observationnelle, de type coût-efficacité qui va utiliser des indicateurs d'efficacité et de coût (détaillés dans la méthodologie).

Elle est unicentrique ( au niveau du service d'oncologie médicale du Centre Anti Cancer de Blida) **portant sur des patients atteints de cancer colorectal métastatique (stade IV) qui reçoivent en première ligne un traitement associant une thérapie ciblée et une chimiothérapie.**

La durée de recrutement des patients était de 30 mois : du 01/07/2016 au 31/12/2018.

Le recrutement des patients a été arrêté le 31/12/2018 et l'évaluation des résultats de l'étude s'est faite à partir de décembre 2019, la date de point était le 31/12/2019.

### 3-2- Patients et méthodes :

#### 3-2-1- Population de l'étude :

Cette étude va concerner tous les patients admis au service d'oncologie médicale du CAC de Blida, présentant **un cancer colorectal métastatique prouvé histologiquement, répondant aux critères d'inclusion** et recevant un protocole à base de thérapie ciblée et de chimiothérapie en première intention.

La moyenne annuelle du nombre de patients porteurs de cancer colorectal métastatique recrutés au service d'oncologie médicale du CAC de Blida est de 50 patients en moyenne, donc le recrutement va concerner au minimum 70 patients vu que la durée du recrutement était fixée initialement à 18 mois. Mais vu le nombre insuffisant de patients répondant à tous les critères d'inclusion pour plusieurs raisons : la non disponibilité des résultats du statut RAS initialement, des patients traités par chimiothérapie seule..., on l'a prolongé de 12 mois dans le but d'atteindre un minimum de 70 patients.

Avant son inclusion dans l'étude, chaque patient fera l'objet d'un bilan comportant :

- Un bilan de diagnostic positif (histologie+++)
- Un bilan d'extension locorégionnal et à distance
- Un bilan préthérapeutique : hémogramme, bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, sérologie HIV, HBS et HCV,
- Un bilan cardiaque : ECG et échocardiographie.

### **3-2-1-1- Critères d'inclusion :**

- Patient atteint d'un cancer colorectal métastatique (CCRM)
- Age  $\geq$  18 ans
- CCR prouvé histologiquement de type adénocarcinome avec statut RAS disponible
- Patients naïfs de tout traitement systémique de première ligne
- Performance statut ( ZEW/ECOG/WHO)= 0-2 (annexe 1)
- Bilan biologique pré-thérapeutique correct
- Bilan cardiaque satisfaisant (ECG et échocardiographie)
- Lésions non résécables chirurgicalement
- Une lésion est au moins mesurable  $\geq$  1cm
- Protocole utilisé ayant l'AMM (autorisation de mise sur le marché) comportant des molécules enregistrées en Algérie pour cette indication (cancer colorectal métastatique).

### **3-2-1-2- Critères de non inclusion :**

- CCRM d'histologie autre que l'adénocarcinome
- Patient ayant reçu moins de 3 mois de traitement par thérapie ciblée et chimiothérapie
- Chimiothérapie adjuvante arrêtée depuis moins de 6 mois
- Grossesse et allaitement
- Bilan biologique perturbé
- Patient porteur d'une autre affection grave tel que l'IDM, l'AVC...
- Autre cancer associé
- PS supérieur à 2

### **3-2-2- Méthodes et organisation du travail :**

#### **3-2-2-1- Bilan initial :**

Tous les patients recrutés durant la période allant du 01/07/2016 au 31/12/2018 ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude.

Tous ces patients avaient un bilan initial de base, réalisé dans le cadre de la prise en charge de routine des malades admis dans le service d'oncologie médicale comportant au minimum :

-un interrogatoire : précisant l'identité du patient, l'âge, le sexe, la provenance, les antécédents personnels pathologiques ( diabète, HTA...), antécédents familiaux de cancer notamment de cancer colorectal

- un examen clinique : l'examen clinique à l'admission apprécie l'état général selon l'échelle de statut de performance de l'OMS (annexe 1), le poids, la taille, la surface corporelle, l'IMC , données de l'examen clinique afin de rechercher une anomalie fonctionnelle ou physique.

-un compte rendu anatomo-pathologique détaillé de la tumeur primitive ou de la métastase ainsi que le résultat de recherche du statut RAS.

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien : qui rentre dans le cadre du bilan d'extension initial et servant de référence pour l'évaluation du traitement, les autres examens radiologiques (scanner cérébral, scintigraphie osseuse...) sont demandés en cas de signes d'appel.

- un bilan biologique de routine comportant FNS avec équilibre leucocytaire, bilan rénal avec chimie urinaire avant toute perfusion de bevacizumab, bilan hépatique avec dosage des transaminases des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale et directe, sérologie HCV, HBS et HIV.

-un bilan cardiaque fait d'un ECG et d'une échocardiographie.

-classification initiale : tous les patients étaient métastatiques donc appartenaient au stade IV de la maladie.

Tous les patients ont été traités par un protocole associant une thérapie ciblée (bevacizumab ou cetuximab) et chimiothérapie.

Les 2 schémas de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne qui ont été évalués sont :

**\*bevacizumab + FOLFOX (pour les patients avec RAS muté)**

**\*cetuximab + FOLFIRI (pour les patients avec RAS sauvage)**

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

### **3-2-2-2- Phase thérapeutique :**

#### **●Traitement spécifique :**

Tous les patients reçoivent en 1<sup>ère</sup> ligne un protocole associant une molécule de thérapie ciblée associée à une chimiothérapie.

**1/ pour les patients avec statut RAS muté :** le protocole reçu est le suivant :

**Bevacizumab + FOLFOX :**

- bevacizumab : 5mg/kg en IV j1
  - oxaliplatine: 85mg/m<sup>2</sup> en IV J1
  - acide folinique: 400mg/m<sup>2</sup> en iv j1
  - 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
  - 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h
- Prémedication : solumedrol : 40mg  
Azantac : 50 mg  
Zophren : 8mg

Solutions pour perfusion : sérum salé isotonique 9%  
Sérum glucosé 5%

Chambre implantable : pour la perfusion continue de 5FU

Une cure chaque 14 jours

Au terme de 6 cures (soit 3 mois de traitement), une évaluation thérapeutique était faite comprenant un examen clinique + imagerie (TDM TAP).

**2/ pour les patients avec statut RAS non muté (sauvage) :** le protocole reçu est le suivant :

**Cetuximab + FOLFIRI :**

- cetuximab : 400 mg/m<sup>2</sup> (dose de charge ; perfusion IV de 2 h) J1 du cycle1, puis 500 mg/m<sup>2</sup> (dose « d'entretien » ; perfusion IV de 1 h) pour les cycles suivants
- irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> en IV J1
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

Prémedication : solumedrol : 40mg  
Azantac : 50 mg  
Zophren : 8mg  
Antihistaminique avant cetuximab  
HHC 100mg avant cetuximab

Solutions pour perfusion : sérum salé isotonique 9%  
Sérum glucosé 5%

Chambre implantable : pour la perfusion continue de 5FU

Une cure chaque 14 jours

Au terme de 6 cures (soit 3 mois de traitement), une évaluation thérapeutique était faite comprenant un examen clinique + imagerie (TDM TAP).

Pour les patients en progression tumorale, un des protocoles suivants était utilisé en 2<sup>ème</sup> ligne :

**-LV5FU2 :**

- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

**-FOLFOX 4 ou FOLFOX 6:**

- oxaliplatine: 85mg/m<sup>2</sup> en IV J1 ou 100mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- acide folinique: 400mg/m<sup>2</sup> en iv j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

**-FOLFIRI:**

- irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> en IV J1
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

**-Bevacizumab-FOLFIRI:**

- bevacizumab: 5mg/kg en IV j1
- irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> en IV J1
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

**-CAPERI:**

- capécitabine :1000mg/m<sup>2</sup> :2x/j per os pendant 14 jours (j1 à j14)
- irinotecan : 180mg/m<sup>2</sup> en IV j1

**-CAPOX:**

- capécitabine :1000mg/m<sup>2</sup> :2x/j per os pendant 14 jours (j1 à j14)
- oxaliplatine : 130mg/m<sup>2</sup> en IV j1

→**Molécules de chimiothérapie** : présentation et effets secondaires les plus fréquents:

**\*oxaliplatine** : sel de platine

Présentation : flacon de 50 et 100mg

Effets secondaires : hématologiques : thrombopénie++, anémie, leucopénie

Non hématologiques : vomissement, diarrhée,  
neuropathie périphérique

**\*irinotecan** : inhibiteur de topoisomérase I

Présentation: flacon de 40 et 100mg

Effets secondaires :hématologiques : leucopénie, anémie, thrombopénie  
Non hématologiques : syndrome cholinergique, diarrhée retardée, vomissement, hépatotoxicité.

**\*5fluoro-uracile** : antimétabolite

Présentation : flacon de 250,500 et 1000mg

Effets secondaires : hématologiques : anémie, thrombopénie, leucopénie  
Non hématologiques : nausées/vomissements, mucite, diarrhée, cardiotoxicité

**\*capécitabine** : prodrogue de 5FU orale

Présentation : comprimés de 150 et 500mg

Effets secondaires : hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie  
Non hématologiques : syndrome main-pied, fatigue, nausées/vomissements, diarrhée, cardiotoxicité

→**Les molécules de thérapie ciblée** : présentation et effets secondaires :

**\*bevacizumab** : anti-angiogénique (antiVEGF)

Présentation : flacon de 100 et 400mg

Effets secondaires : HTA, protéinurie, hémorragie, accidents thrombo- emboliques, perforation d'organes creux et fistule, troubles de la cicatrisation

**\*cetuximab** : anti EGFR

Présentation : flacon de 100 et 500mg

Effets secondaires : toxicité cutanée, réactions oculaires, réactions d'hypersensibilité, troubles hydroélectrolytiques

#### ●**Traitement non spécifique** :

Une prise en charge symptomatique est nécessaire afin de prévenir et de traiter des effets secondaires liés au traitement ou des symptômes liés à la maladie. Le traitement non spécifique comprend :

- anti-émétiques :
- antalgiques : selon les 3 paliers de l'OMS
- antidépresseurs et neuroleptiques
- biphosphonates en cas de métastases osseuses
- antibiothérapie adaptée en cas d'infection
- prise en charge psychologique

#### ● **Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie et des thérapies ciblées** :

**-si réaction allergique sévère à une molécule du protocole** : arrêt immédiat de la perfusion, injection des corticoïdes à forte dose, reprise du traitement si amélioration clinique.

-si **toxicité rénale importante** (clairance inférieure à 30) : arrêt du traitement et ne pas le reprendre qu'en cas de correction du bilan rénal.

-si **toxicité hépatique grade III ou IV** : arrêt du traitement.

-si **toxicité cardiaque sévère** : le traitement par 5FU sera arrêté.

-si **syndrome cholinergique** : arrêter la perfusion de l'irinotecan, injection de sulfate d'atropine en sous cutanée à la dose de 0,25 ou 0,5mg.

-si **neurotoxicité** (essentiellement par oxaliplatine) grade III : réduire les doses de 25%, si elle passe au grade IV cela impose l'arrêt d'oxaliplatine.

-si **diarrhée grade III ou IV** : arrêt du traitement, hospitalisation du patient, réhydratation entérale et parentérale, antidiarrhéiques (lopéramide) et antibiothérapie.

-si **PS devient  $\geq 3$**  : arrêt du traitement.

-si **hématotoxicité** : le traitement est adapté en fonction de la sévérité de la toxicité :

En cas de neutropénie non fébrile (entre 500-1000PN/ml) : reporter la cure de 7 jours

En cas de neutropénie fébrile ou non fébrile grade IV : hospitalisation du patient, double antibiothérapie à large spectre + facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF).

En cas de thrombopénie grade III ou IV : reporter la cure, transfusion plaquettaire si plaquettes  $\leq 20000$  ou syndrome hémorragique.

En cas d'anémie sévère et mal tolérée (grade III ou IV) : une transfusion de culots de globules rouges est nécessaire.

-si **installation d'une HTA sous traitement par bevacizumab** : un suivi fréquent est recommandé, la pression artérielle devra être mesurée après un repos d'au moins 5 minutes. Une seconde mesure devra être effectuée si la valeur initiale est  $\geq 140$  mm Hg pour la pression systolique et/ou  $\geq 90$  mm Hg pour la diastolique

- **Hypertension de grade 1** : patient asymptomatique, augmentation transitoire (<24 h) de  $>20$  mm Hg (diastolique) ou à  $>150/100$  mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale. Intervention non indiquée.
- **Hypertension de grade 2** : augmentation récidivante, persistante (>24 h) ou symptomatique de  $>20$  mm Hg (diastolique) ou à  $>150/100$  mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale. Un antihypertenseur en monothérapie pourra être indiqué. Après obtention du contrôle tensionnel à  $<150/100$  mm Hg, le patient pourra poursuivre le traitement par bévacizumab.
- **Hypertension de grade 3** : nécessité d'au moins deux antihypertenseurs ou d'une intensification du traitement en cours. Le traitement par bévacizumab devra être suspendu en cas d'hypertension persistante ou symptomatique, et définitivement arrêté si la tension n'est pas contrôlée.
- **Hypertension de grade 4** : conséquences potentiellement fatales, par exemple crise hypertensive. La survenue d'une hypertension de grade 4 nécessitera l'arrêt définitif du bévacizumab.

**-si protéinurie sous bevacizumab :**

- Première survenue d'une protéinurie :
  - Protéinurie <2+ (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu.
  - Protéinurie 2 ou 3 + (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab.
    - Protéinurie sur 24 h  $\leq$  2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.
    - Protéinurie sur 24 h  $>$ 2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à  $\leq$  2 g. Recueillir les urines de 24 h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à  $\leq$  1 g/24 h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est  $>$ 2 g de protéines/24 h.
  - Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du traitement par bévacizumab.
  
- Seconde survenue d'une protéinurie et épisodes ultérieurs :
  - Protéinurie <3+ (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue.
  - Protéinurie 3 + (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours qui précèdent l'administration suivante prévue du bévacizumab.
    - Protéinurie sur 24 h  $\leq$  2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.
    - Protéinurie sur 24 h  $>$ 2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à  $\leq$  2 g. Recueillir les urines de 24 h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à  $\leq$  1 g/24 h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est  $>$ 2 g de protéines/24 h.
  - Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du bévacizumab.

**-si hémorragie par bevacizumab :** Chez les patients qui présentent une hémorragie de grade 3 ou 4, le traitement par bévacizumab sera arrêté définitivement.

**-si accidents thromboemboliques par bevacizumab:**

- Arrêt définitif du bévacizumab en cas d'accident thrombo-embolique artériel.
- Thrombose veineuse de grade 3 ou de grade 4 asymptomatique : suspendre le bévacizumab. Suspendre l'administration du bévacizumab jusqu'à la fin du traitement

anticoagulant si anticoagulant pour une durée  $< 2$  semaines. Si cette durée est  $\geq 2$  semaines, suspendre l'administration du bévacizumab pendant 2 semaines puis la reprendre pendant la période de traitement anticoagulant à dose thérapeutique dès que les critères suivants seront satisfaits :

- La dose d'anticoagulant devra être stable et, s'il s'agit de la warfarine, l'INR devra se situer dans la zone cible (habituellement entre 2 et 3) avant la réinstauration du bévacizumab.
- Le patient ne devra pas avoir présenté un événement hémorragique de grade 3 ou 4 depuis le début du protocole.
- Le patient ne devra présenter aucun signe de tumeur envahissant ou juxtant un vaisseau sanguin majeur à l'un des scanners précédents.
- Thrombose symptomatique de grade 4 : arrêt définitif du bévacizumab.

**-si toxicité cutanée due au cetuximab :** Les réactions cutanées sont très fréquentes et peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. D'après les recommandations de la pratique clinique, l'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale avec un agent hydratant doit être envisagée. Des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte et des tétracyclines orales ont été utilisées pour traiter des réactions cutanées.

Si un patient présente une réaction cutanée intolérable ou sévère ( $\geq$  grade 3 ; Common Terminology Criteria for Adverse Events= CTCAE), le traitement par le cetuximab doit être interrompu.

Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2. Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose.

En cas de deuxième et de troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cetuximab doit de nouveau être interrompu. Le traitement peut uniquement être réinstauré à un niveau de dose inférieur (200 mg/m<sup>2</sup> après la deuxième survenue et 150 mg/m<sup>2</sup> après la troisième survenue) si la réaction a régressé au grade 2. Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou ne régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du traitement par le cetuximab s'impose.

● **Durée du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et suivi :**

Le traitement était poursuivi tant qu'il y avait un contrôle de la maladie (réponse objective ou stabilisation) avec une tolérance acceptable.

Il était interrompu en cas de progression tumorale documentée après les 3 mois de traitement ou après les évaluations ultérieures et en cas de toxicité majeure.

### 3-2-2-3-Evaluation thérapeutique du traitement :

#### • Evaluation de la toxicité du traitement :

La toxicité a été évaluée par rapport aux nombres de cures reçues pour chaque protocole en tenant compte des effets secondaires de chaque produit.

Pour chaque protocole, on a 2 toxicités :

\* **toxicité liée à la chimiothérapie**

\* **toxicité liée à la thérapie ciblée**

Les différentes toxicités ont été évaluées en utilisant l'échelle CTC/NCI version 3.0.

**Tableau XX:** Critères d'évaluation de la toxicité CTC/NCI version 3.0

(NB : Le grade 5 de chaque toxicité correspond au décès)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hématologique</b>				
Hémoglobine (g/dl)	< LLN – 10	< 10 – 08	< 08 - 06,5	< 06,5
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< LLN – 03	< 03 – 02	< 02 – 01	< 01
P.Neutrophiles (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< LLN – 1,5	< 01,5 – 01	< 01 – 0,5	< 0,5
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< LLN – 75	< 75 – 50	< 50 – 25	< 25
<b>Digestive</b>				
Nausées	Perte d'appétit	⊃ de l'alimentation orale sans perte de poids ni DHT	⊃ des aliments et liquides oraux réhydratation ≥24H	Pronostic vital en jeu
Vomissements	1 épisode/24h	2 à 5 épisodes/24H	≥ 6 épisodes/24H	Pronostic vital en jeu
Diarrhée	< 4 selles/jour	4 – 6 selles/jour	> 7 selles/jour	Pronostic vital en jeu
Stomatite	Douleur et Erythème	Erythème et ulcération, alimentation solide possible	Symptômes et alimentation solide / liquide impossible	Symptômes et pronostic vital en jeu
<b>Hépatique</b>				
Bilirubine	> ULN -1,5xULN	> 1,5 -03XULN	> 03 – 10XULN	> 10XULN
Transaminases	> ULN -2,5xULN	> 2,5 - 05XULN	> 5 - 20XULN	> 20XULN

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques**

Phosphatases alcalines	> ULN -2,5xULN	> 2,5 - 05XULN	> 5 - 20XULN	> 20XULN
<b>Rénal</b>				
Créatinémie	> ULN -1,5xULN	> 1,5 -03XULN	> 03 – 06XULN	> 06XULN
Protéinurie	1+ ; < 3G/L	2ou3+ ; 3-10 G/L	4+; > 10 G/L	Syndrome néphrotique
<b>Neuropathie périphérique</b>	Paresthésies Et/ou baisse des ROT	Paresthésies sévères et/ou affaiblissement modéré	Paresthésies intolérables et/ou $\Delta$ impor- tante de force musculaire	Paralysies
<b>Hémorragie</b>	Légère	Modérée	Moyenne	Sévère/pronostic vital en jeu
<b>HTA</b>	Asymptomatique et $\nearrow$ de >20mmhg (diastolique)	Symptomatique et $\nearrow$ de >20mmhg	Nécessité plus d'un anti Hypertenseur	pronostic vital en jeu
<b>Toxicité cutanée</b>	Eruption papulo- pustuleuse <10% de la surface corporelle sans signes associés	Eruption PP avec prurit, desquamatio n couvrant <50% de la surface corporelle	Eruption douleuruse, conflue nt couvrant >50% de la surface corporelle	Dermatose généralisée, exfoliante, ulcérate
<b>Réactions allergiques</b>	Réactin légère : Bouffée congestive ou rash transitoire, fièvre médicamenteuse < 38 °C (< 100,4 °F) ; ne nécessitant aucun traitement	Réaction Nécessitant un traitement ou une interruption de la perfusion ; réponse rapide à un traitement symptomatique ; traitement prophylactique pendant moins de 24h requis	Réaction prolongée (ex : absence de réponse rapide au traitement symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion) ; réapparition des symptômes après amélioration initiale ; nécessitant une hospitalisation.	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

● **Evaluation de l'efficacité du traitement :**

→ **les paramètres d'évaluation du traitement :**

L'évaluation de l'efficacité du traitement s'est basée sur les mensurations des lésions avant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et après 3 mois de traitement.

Ces lésions sont mesurées sur les clichés des scanners thoraco-abdomino-pelviens effectués chez chaque patient avant et après traitement.

Les critères d'évaluation sont ceux de **Recist (version 1.1)** qui sont utilisés en oncologie pour l'évaluation des tumeurs solides. L'étude de l'efficacité du traitement est faite sur la base de la mensuration des lésions. Ces critères consistent à mesurer le plus grand diamètre des lésions cibles choisies sur l'examen de sélection (au maximum 5 par organe) avant de commencer le traitement.

Les lésions non cibles sont des lésions tumorales non mesurables, soit du fait de leur petite taille, soit de leur caractère difficilement mesurable (carcinose péritonéale, miliaire métastatique, épanchement pleural...). La réponse radiologique est ensuite classée selon 4 catégories.

### **Critères d'évaluation :**

Ne sont évaluables que les patients ayant reçu 06 cures de chimiothérapie + thérapie ciblée avec au moins un bilan d'évaluation de la ou des lésions tumorales mesurables: **toute lésion mesurable était mesurée après 3 mois de traitement.**

### **Critères Recist pour l'évaluation de la réponse tumorale :**

#### **-Réponse complète (RC):**

Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

#### **-Réponse partielle (RP) :**

Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

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

#### **-Maladie stable (MS):**

Ni RP (ou RC), ni MP

#### **-Progression de la maladie (MP):**

Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression. Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

→ **Critères de jugement de l'efficacité du traitement :**

**\*Le taux de réponse objective ( % RO ) :**

Le taux de réponse objective est défini comme le rapport entre le nombre de patients qui présentent une réponse complète ou partielle et le nombre total de patients évaluable (c'est à dire avec une ou plusieurs lésions tumorales mesurables) pour un même traitement.

**\*Le contrôle tumoral :**

Il représente la somme des réponses complètes, réponses partielles et des stabilisations :  $CT = RC + RP + S$ .

**\*La survie sans progression :**

C'est le temps écoulé entre la date de la première cure du traitement et la date de la progression de la tumeur ou le décès quelque soit sa cause.

Il s'agit d'une mesure intermédiaire d'efficacité qui permet d'évaluer l'effet cytostatique et cytotoxique d'un traitement anti-cancéreux, de même que l'impact de ce traitement sur la survie du patient.

**\*La survie globale :**

C'est le temps écoulé entre la date de la première cure du traitement et la date du décès (toutes causes confondues) ou la date des dernières nouvelles pour les perdus de vue ou la date de point pour les patients toujours vivants à la fin de l'étude.

Il s'agit d'une mesure finale d'efficacité, facile à mesurer et n'est pas influencée par des interprétations subjectives ou différentes erreurs de mesure.

**3-2-2-4- Evaluation de la qualité de vie :**

La qualité de vie reste une entité difficilement mesurable, toujours subjective et socio-culturellement variable.

Etant donné la difficulté pour les patients de remplir les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie (QLQ-C30 de l'EORTC : The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30) (annexe 08), et cela pour **plusieurs raisons** :

- mauvaise adaptation transculturelle de notre population d'étude à ce questionnaire (préparé pour une population occidentale)
- questionnaire très long : 30 questions posées à chaque évaluation
- beaucoup de questions non comprises par les patients donc restées sans réponse...

La qualité de vie a donc été évaluée selon les paramètres suivants :

**\*L'évolution du statut de performance (PS)** sous traitement, qui évalue l'état de santé du patient ce qui nous permet d'apprécier sa qualité de vie.

**\*L'évaluation du profil de toxicité** des patients sous thérapie ciblée.

### **3-2-2-5- Evaluation du coût :**

L'évaluation du coût est réalisée du point de vue de la pharmacie de l'hôpital à partir de factures de paiement des différentes molécules pendant la période de traitement des patients. Le coût de la gestion des effets secondaires n'a pas été évalué dans notre étude. Nous nous sommes intéressés uniquement au coût médicamenteux direct du protocole.

#### **→ Critères d'évaluation du coût :**

C'est le calcul du coût médical direct de chaque protocole, on va procéder à :

#### **1/ Description des coûts unitaires pour chaque protocole**

**2/ Calcul du coût direct du protocole :** on va s'intéresser aux seuls coûts médicamenteux directement rattachables à l'utilisation des médicaments anti-cancéreux pendant le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Ce **coût médical direct** prend en compte :

- \*Les molécules de thérapie ciblée
- \*Les cytotoxiques
- \*Les traitements adjuvants : les anti-émétiques, les corticoïdes...
- \*Les vecteurs : sérum salé isotonique 9%, sérum glucosé 5%.
- \*Matériels consommables : surfuseur, trocard pour perfusion G22, aiguille d'Hubert, seringues pour préparation.

Le coût d'hospitalisation a été exclu puisque les 2 protocoles étudiés s'effectuent en unité de l'hôpital du jour, ainsi que les honoraires du personnel médical et paramédical.

Les sommes sont calculées à partir du coût fabricant (TTC) payé par l'établissement hospitalier : Centre Anti Cancer de Blida.

**3/ Microcosting :** il s'agit d'une technique utilisée en économie de santé afin de mesurer et valoriser les coûts de production d'un processus médical.

Dans notre cas, le processus médical correspond à un protocole thérapeutique, on va estimer finement le coût total du protocole, le coût moyen ainsi que le coût médian.

### **3-2-2-6- Calcul du ratio coût-efficacité incrémental (ICER) :**

C'est le résultat essentiel de l'évaluation médico-économique. Pour aboutir à ce ratio, on a besoin de 2 indicateurs spécifiques, qui sont :

**\*indicateur d'efficacité** = année de vie gagnée suite au schéma thérapeutique évalué, exprimé en unités physiques.

L'année de vie gagnée est une unité universelle utilisée couramment dans les études de coût-efficacité, elle traduit l'espérance de gain de survie liée au traitement évalué, c'est la mesure de référence par excellence utilisée par les économistes.

**\*indicateur de coût** = coût médical direct du schéma thérapeutique, exprimé en unités monétaires.

L'ICER est calculé de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \text{ICER} &= \text{CA} - \text{CB} / \text{EA} - \text{EB} \\ &= \Delta \text{C} / \Delta \text{E} \\ &= \text{Coût supplémentaire} / \text{Bénéfice} \\ &\quad \text{Supplémentaire} \end{aligned}$$

**CA** = coût de la stratégie A : dans notre cas, **CA** correspond au coût direct médian du protocole "chimiothérapie + thérapie ciblée".

**CB** = coût de la stratégie B : dans notre cas, **CB** correspond au coût direct médian du protocole "chimiothérapie sans thérapie ciblée" considéré comme le protocole de référence avant l'arrivée des thérapies ciblées.

**EA** = efficacité de la stratégie A, elle est exprimée en économie de santé par année de vie gagnée qui correspond à la médiane de survie globale des patients de l'étude sous chimiothérapie + thérapie ciblée (données de vie réelle).

La survie globale est un critère d'efficacité final des études coût-efficacité produites dans le domaine de l'oncologie.

La survie sans progression constitue un critère d'efficacité intermédiaire qui peut être applicable aussi mais l'interprétation des résultats sera différente.

**EB** = efficacité de la stratégie B, elle est exprimée en économie de santé par année de vie gagnée qui correspond à la médiane de survie globale des patients sous chimiothérapie sans thérapie ciblée.

Dans notre étude, l'estimation de la survie globale du traitement sans thérapie ciblée se fera sur les données de la littérature, ces données doivent provenir d'essais cliniques contrôlés (randomized controlled trial) pour une bonne qualité de résultats.

**Δ C** = Différentiel du coût entre les 2 stratégies de traitement.

**Δ E** = Différentiel de l'efficacité des 2 stratégies de traitement.

**L'ICER** sera exprimé en unité monétaire / unité physique

### 3-2-2-7- Recueil et analyse des données :

#### → Fiche du patient :

Pour chaque patient inclu dans l'étude, une fiche a été remplie (annexe 7) comportant plusieurs rubriques : état civil du patient, antécédents personnels et familiaux, bilan diagnostic, traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, évaluation du traitement, évaluation de la tolérance, traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, les différentes dates, coût du traitement de la première ligne, état à la date de point...

#### → Saisie et traitement informatique des données :

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels informatiques suivants :

- Microsoft access 2007
- Microsoft excel 2007
- SPSS version 23

#### → Analyse des données :

L'analyse statistique a été faite au service d'épidémiologie du centre hospitalo-universitaire de Blida.

Un contrôle de validité a été réalisé au moment de la saisie à la recherche de cohérence entre variables.

Les tests utilisés pour l'analyse et la réduction des données :

\*Transformation des variables : par regroupement, utilisant soit le recodage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

\*Analyse univariée : l'analyse au niveau d'une seule variable dépendante (variable expliquée) ou indépendante (explicative) par le calcul des fréquences pour les variables qualitatives, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion :

la moyenne (m), l'écart type ( $\delta$ ), la médiane (me) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC à 95%) autour de la moyenne pour les variables quantitatives ; la détermination des fréquences et des intervalles de confiance à 95% pour les variables qualitatives.

\*Analyse bivariée : Pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, les tests utilisés sont :

Le test approprié est le  $\chi^2$  pour comparer deux pourcentages avec détermination des seuils de signification. Le test de Student pour comparer deux moyennes.

Le tracé des courbes de survie était réalisé par la méthode de Kaplan-Meier, les comparaisons des courbes se faisait par le test de Log-Rank (calcul du  $Khi^2$ ). Pour apprécier cette comparaison, on a fixé le seuil de signification à 5%.

## 4- Résultats de l'étude :

### 4-1- Caractéristiques des patients :

Notre évaluation médico-économique était faite sur 87 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) qui ont répondu aux critères d'inclusion déjà cités, et traités au service d'oncologie médicale du centre anti cancer de Blida durant la période allant du 01 juillet 2016 au 31 décembre 2018. Ils ont reçu un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne à base de thérapie ciblée + chimiothérapie. Nous avons étudié les caractéristiques de la population d'étude :

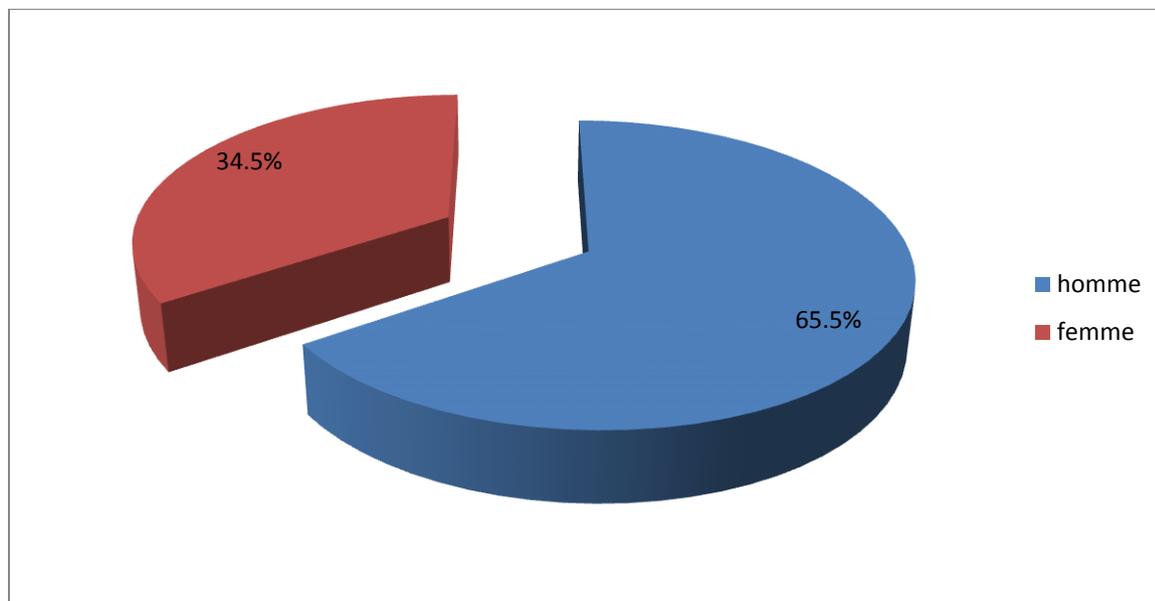
**Tableau XXI** : Caractéristiques de la population étudiée

		N	%
<b>Nombre de patients</b>	<b>N</b>	87	100
<b>Âge (ans)</b>	Moyenne d'âge = 55.8 ans Médiane d'âge = 55 ans Extrêmes : 27 – 78 ans		
<b>Sexe</b>	Masculin Féminin Sexe-ratio	57 30 1.9	65.5 34.5
<b>Statut de performance (PS)</b>	0 1 2	24 47 16	27.6 54 18.4
<b>Antécédents familiaux de CCR</b>	Oui Non	02 85	02.3 97.7
<b>Tumeur primitive</b>	Colon Rectum	54 33	62.1 37.9
<b>Type histologique</b>	ADK bien différencié ADK moyennement différencié ADK peu différencié ADK mucineux ADK en bague à chaton	38 23 14 09 03	43.7 26.4 16.1 10.3 03.4
<b>Caractère des métastases</b>	Synchrones Métachrones	69 18	79.3 20.7
<b>Sites métastatiques</b>	Foie Ganglions Péritoine Poumon Os Ovaire	61 36 22 17 04 01	
<b>Nombres de sites métastatiques</b>	1 2 ≥ 3	46 26 15	52.9 29.9 17.2
<b>Statut RAS</b>	Muté Non muté (sauvage)	49 38	56.3 43.7

#### 4-1-1- Le sexe des patients:

La répartition selon le sexe de la population étudiée a montré une prédominance masculine : 57 hommes pour 30 femmes, soit une proportion de 65.5% versus 34.5%.

Le sexe-ratio homme/femme était de 1.9.



**Figure 27** : Répartition des patients selon le sexe.

#### 4-1-2- L'âge au diagnostic :

La moyenne d'âge des patients est de 55.8 ans avec des extrêmes allant de 27 à 78 ans, l'âge médian est de 55 ans.

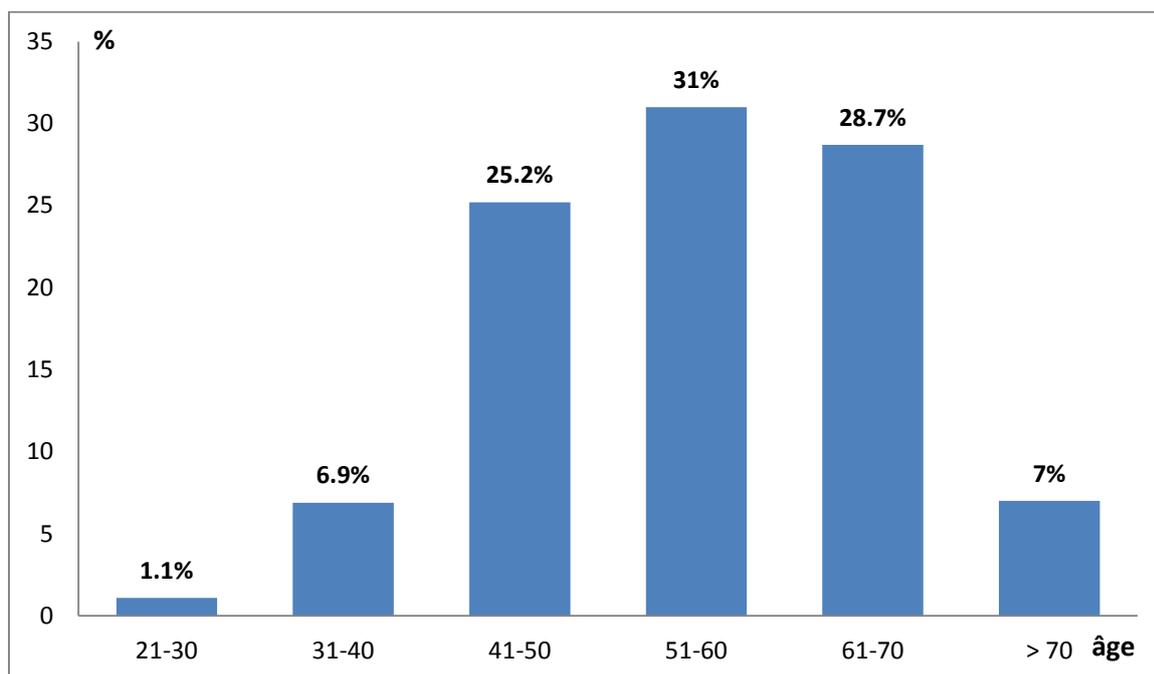
Les tranches d'âge les plus fréquentes sont les 51-60 ans et 61-70 ans représentant 59.7 % de la population de l'étude.

6 patients avaient plus de 70 ans et un patient avait moins de 30 ans.

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

Tranche d'âge	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	Plus de 70
Hommes (n=57)	01	02	14	16	18	06
Femmes (n=30)	0	04	08	11	07	0
Total (n=87)	01	06	22	27	25	06

La répartition des patients selon la tranche d'âge est représenté sur le graphe suivant :

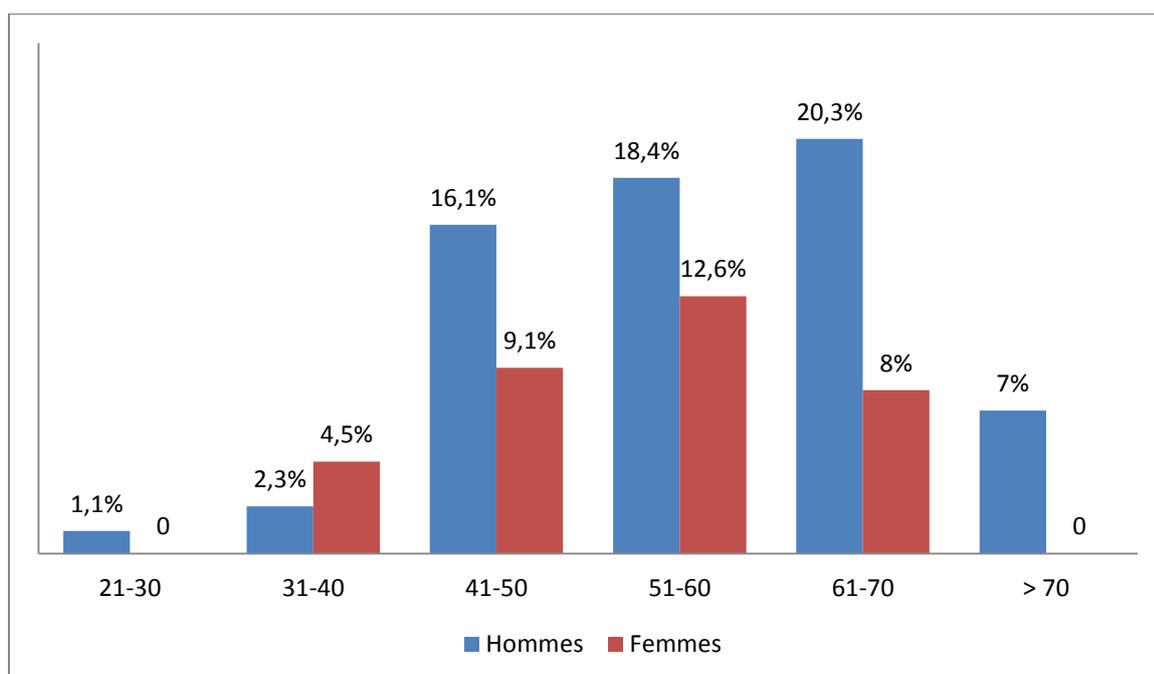


**Figure 28** : Répartition des patients tous sexes confondus selon les tranches d'âge.

→ **Répartition des patients selon l'âge et le sexe :**

La moyenne d'âge chez les hommes était de 57.1 ans, celle des femmes était de 53.4 ans (extrêmes de 36 à 68 ans).

Les 2 extrêmes d'âge étaient observées chez des hommes : le plus jeune avait 27 ans et le plus âgé avait 78 ans.



**Figure 29** : répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

→ **La proportion des sujets jeunes** : moins de 45 ans

Sur les 87 patients de l'étude : 17 patients étaient âgés de 45 ans et moins.

**Tableau XXIII**: Proportion des sujets âgés de 45 ans et moins.

Age (ans)	Nombre de patients	%
≤ 45	17	19.5
> 45	70	80.4
Total	87	100

→ **La proportion des sujets âgés** : plus de 70 ans

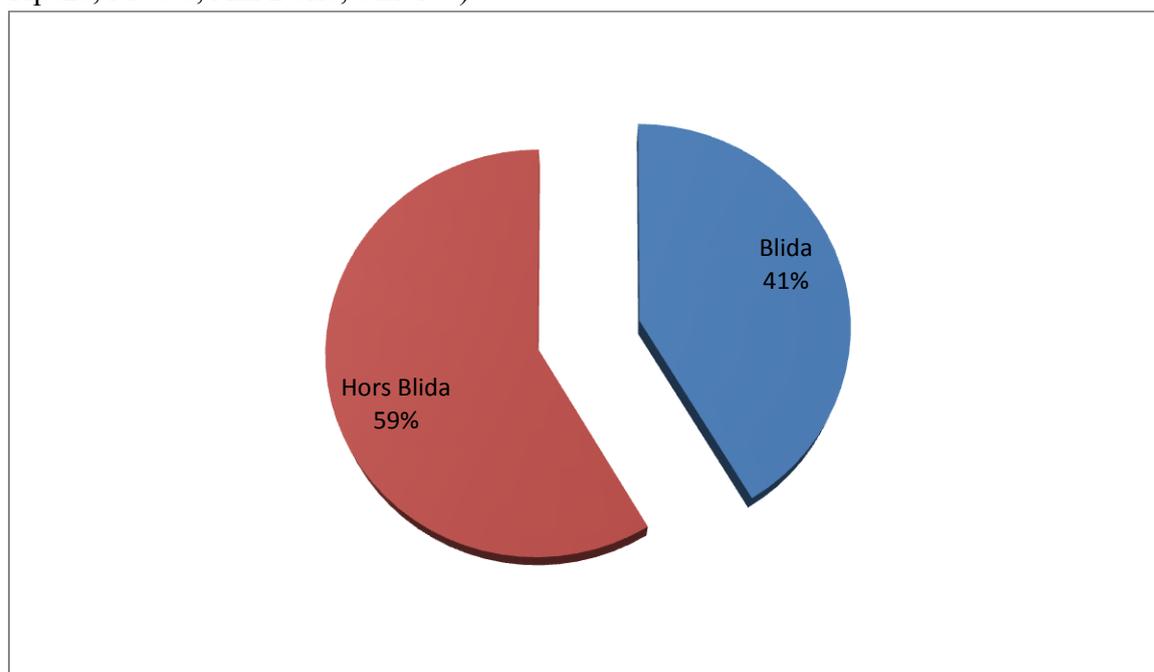
Sur les 87 patients, 6 patients étaient âgés de plus de 70 ans.

**Tableau XXIV** : Proportion des sujets âgés de plus de 70 ans

Age (ans)	Nombre de patients	%
≤ 70	81	93.1
> 70	06	6.9
Total	87	100

#### 4-1-3- Origine géographique des patients :

Sur les 87 patients : 36 étaient originaires de Blida et 51 provenaient d'autres wilayas (Alger, Tipaza, Médéa, Ain Defla, Chlef...)



**Figure 30** : Répartition des patients selon l'origine géographique

#### 4-1-4- Comorbidités :

Nous avons recherché des antécédents personnels de maladies chroniques dans la population de l'étude :

**Tableau XXV** : proportion des patients avec maladies chroniques.

Maladies associées	Nombre de patients	%
HTA	13	14.9
Diabète	09	10.3
Total	22	25.2

#### 4-1-5- Antécédent familial de CCR :

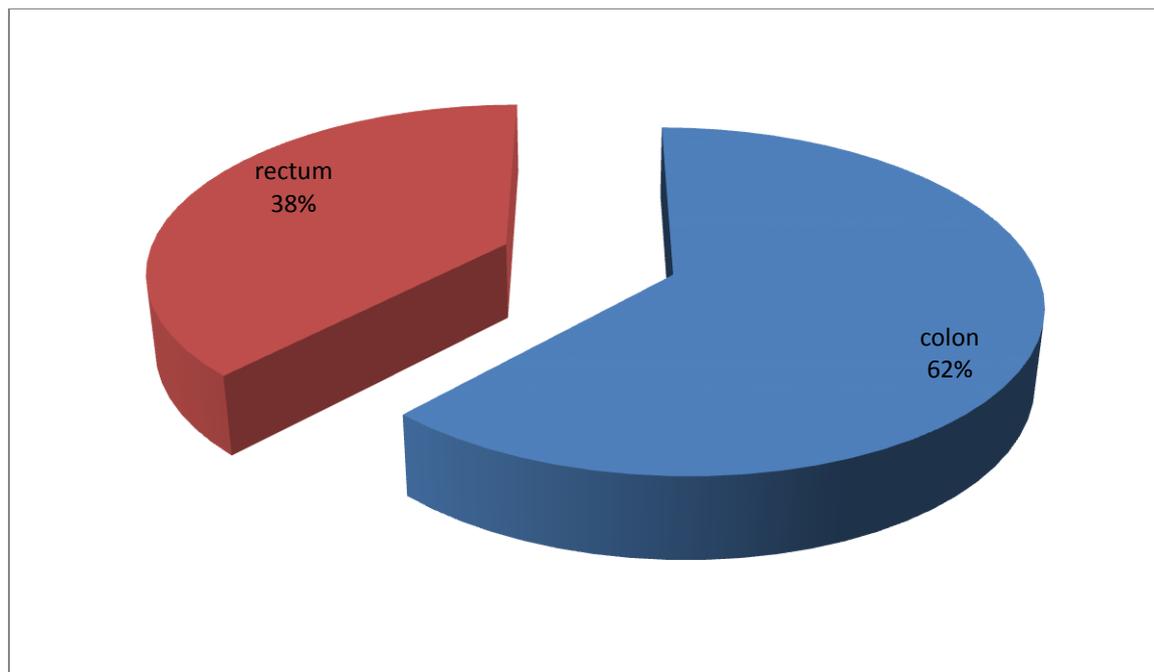
La notion de cancer colorectal familial a été noté chez un seul patient : il s'agit d'un cas de cancer colique survenu chez un parent de premier degrés (frère).

#### 4-1-6- Sièges de la tumeur primitive :

54 patients étaient atteints d'un cancer colique, alors que 33 patients se présentaient avec une localisation rectale.

**Tableau XXVI** : Sièges de la tumeur primitive

Siège de la tumeur primitive	Nombre de patients	%
Colon :	54	62
Rectum :	33	38
Total	87	100



**Figure 31** : Siège de la tumeur primitive.

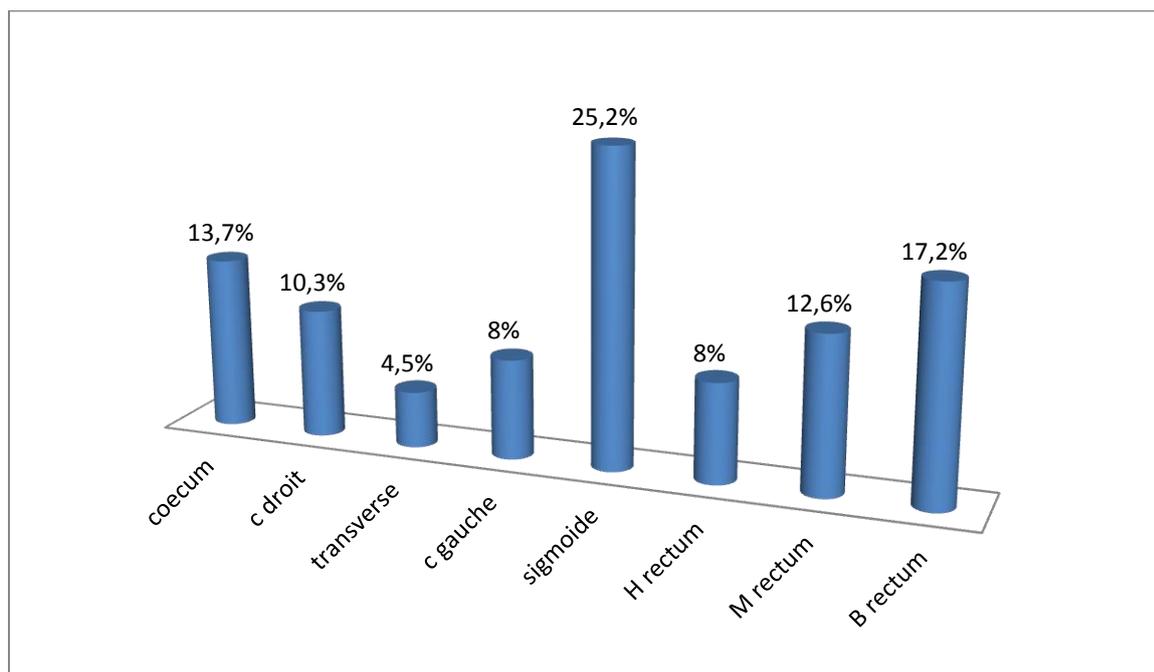
#### 4-1-7- Topographie de la tumeur primitive :

Dans notre population d'étude : le colon sigmoïde est la topographie la plus fréquente du cancer colorectal retrouvé chez 22 patients soit 25% suivi du bas rectum (15 patients soit 17.2 %) puis le moyen rectum et le coecum .

Le colon transverse est la localisation la moins fréquente retrouvée chez 4 patients.

**Tableau XXVII** : Topographie de la tumeur primitive.

Topographie de la tumeur	Fréquence	%
Coecum	12	13.7
Colon droit	09	10.3
Colon transverse	04	04.5
Colon gauche	07	08.3
Colon sigmoïde	<b>22</b>	<b>25.2</b>
Haut rectum	07	08.3
Moyen rectum	11	12.6
Bas rectum	15	17.2
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>



**Figure 32** : Topographie de la tumeur primitive.

#### 4-1-8- Type histologique :

Tous les patients de l'étude avaient un adénocarcinome colique ou rectal.

Nous avons utilisé la classification histologique de l'OMS 2010

L'adénocarcinome bien différencié était le type histologique le plus fréquent retrouvé chez 38 patients suivi de l'adénocarcinome moyennement et peu différencié présents respectivement chez 23 et 14 patients.

L'adénocarcinome mucineux et l'adénocarcinome à cellules en bague à chaton étaient plus rares retrouvés respectivement chez 9 et 3 patients.

**Tableau XXVIII** : Types histologiques du CCR.

Type histologique	Nombre de patients	%
ADK bien différencié	<b>38</b>	<b>43.6</b>
ADK moyennement différencié	23	26.4
ADK peu différencié	14	16.1
ADK mucineux	09	10.3
ADK en bague à chaton	03	3.4
Total	87	100

#### 4-1-9- Répartition des sites métastatiques :

La localisation hépatique est de loin la plus fréquente chez notre population retrouvée chez 61 patients survenant de façon isolée ou associée à d'autres localisations métastatiques.

Le tableau suivant illustre les différents sites métastatiques observés :

**Tableau XXIX** : Répartition des sites métastatiques.

Site métastatique	Nombre de cas
Foie	61
Ganglions	36
Péritoine	22
Poumon	17
Os	04
Ovaire	01

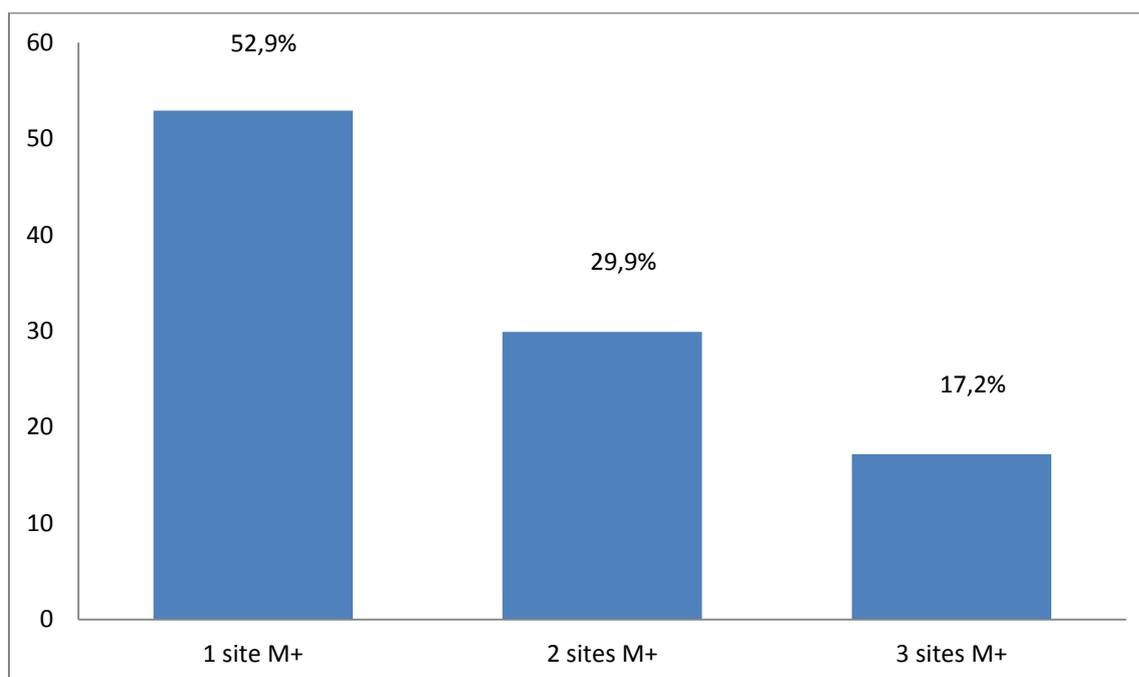
#### 4-1-10- Nombre de métastases par nombre de patients :

Sur les 87 patients :

-46 patients avaient un seul site métastatique :32 localisations hépatiques, 06 localisations ganglionnaires,04 localisations pulmonaires et 04 localisations péritonéales.

-26 patients avaient 02 sites métastatiques.

-15 patients se présentaient avec 03 sites métastatiques ou plus.



**Figure 33** : Répartition du nombre de sites métastatiques par patient.

#### 4-1-11- Caractère synchrone ou métachrone des métastases :

Les métastases synchrones étaient notées chez 69 patients, par contre 18 patients déjà traités pour cancer colorectal ont présenté des métastases métachrones ayant survécu après une période de rémission.

**Tableau XXX:** Caractère synchrone ou métachrone des métastases.

Métastases	Nombres de patients	%
Synchrones	69	79.3
Métachrones	18	20.7
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

#### 4-1-12- Délai de récurrence pour les métastases métachrones :

Sur les 18 patients avec métastases métachrones : la moitié avait récidivé entre 12 et 24 mois (soit 09 patients), 07 patients avaient récidivé après 24 mois alors que 02 patients avaient fait leur récurrence dans l'année.

**Tableau XXXI :** Délai d'apparition des métastases métachrones.

Délai de récurrence des métastases métachrones	Nombre de patients	%
06 – 12 mois	02	11.2
<b>12 – 24 mois</b>	<b>09</b>	<b>50</b>
Plus de 24 mois	07	38.8
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

#### 4-1-13- Traitement antérieur :

Les 18 patients avec métastases métachrones avaient déjà été opérés de leur tumeur primitive, 07 patients avaient reçu une radiochimiothérapie concomitante (RCC) en néoadjuvant pour leur localisation rectale, 11 patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante après chirurgie dont 02 après RCC et chirurgie et 02 patients opérés sans traitement adjuvant (stade II).

**Tableau XXXII :** Type de traitement antérieur.

Type de traitement antérieur	Nombre de patients
-Chirurgie seule	02
-RCC suivi de chirurgie	05
-RCC suivi de chirurgie puis chimiothérapie	02
-Chirurgie suivie de chimiothérapie	09
<b>Total</b>	<b>18</b>

#### 4-1-14- Marqueurs tumoraux initiaux:

Chez les patients qui avaient un dosage sérique initial des marqueurs tumoraux (soit 66 patients) :

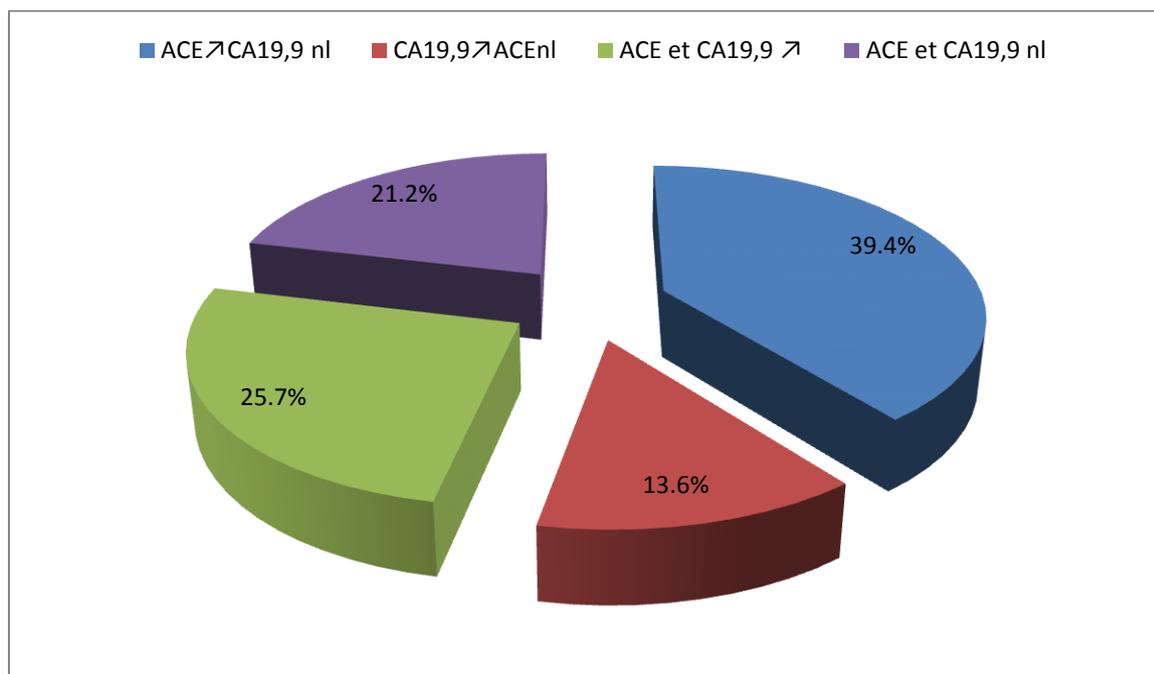
-L'ACE était élevé chez 26 patients.

-Le CA 19.9 était élevé chez 09 patients.

-Les 02 marqueurs étaient élevés chez 17 patients.

Les 02 marqueurs étaient normaux chez 14 patients.

**-Les marqueurs tumoraux initiaux non dosés chez 21 patients.**



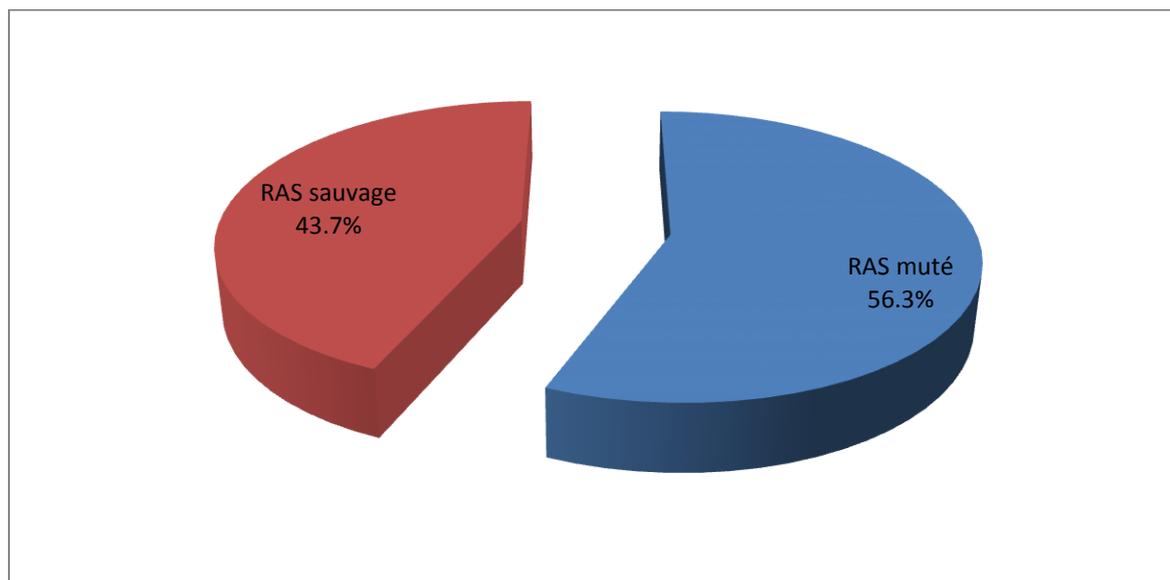
**Figure 34** : Taux sériques des marqueurs tumoraux initiaux (chez 66 patients)

#### 4-1-15- Statut RAS :

Un testing RAS avait été effectué sur les 87 biopsies tumorales (83 biopsies de tumeur primitive, 03 biopsies hépatiques et 01 biopsie péritonéale) avec les résultats suivants :

-Statut RAS muté : chez 49 patients (56.3%).

-Statut RAS non muté (sauvage) : chez 38 patients (43.7%) lui permettant donc de recevoir un traitement par anti EGFR.



**Figure 35** : Résultats du statut RAS

#### 4-1-16- statut de Performance (PS) initial :

L'état général de tous les patients de l'étude était évalué à l'admission selon l'échelle de performance de l'OMS (annexe 1) :

Plus de 80 % des patients avaient un bon PS.

**Tableau XXXIII** : Répartition des patients selon leur PS initial.

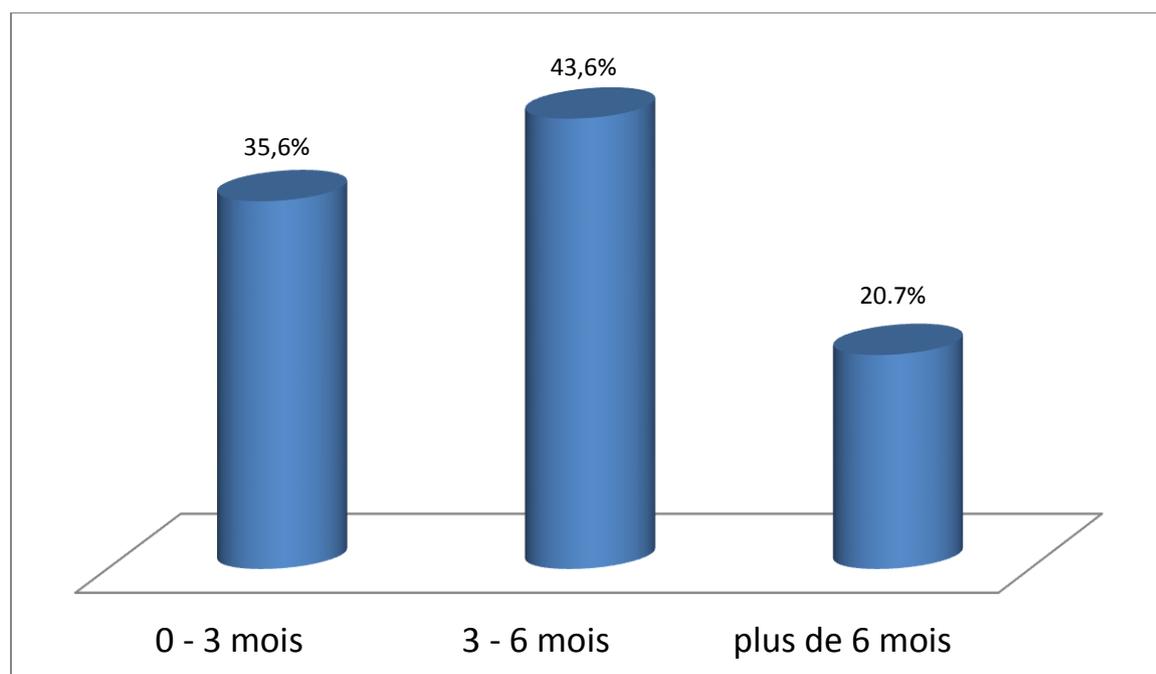
PS initial	Nombre de patients	%
0	24	27.6
01	47	54
02	16	18.4
Total	87	100

#### 4-1-17- Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre le premier symptôme et la consultation.

Le délai de consultation était supérieur à 03 mois chez 56 patients soit 64.3% de la population de l'étude.

Un délai inférieur à 03 mois était noté chez 31 patients (soit 35.6%).



**Figure 36** : Délai de consultation.

#### 4-1-18- Délai de prise en charge :

73.5 % des patients avaient commencé leur traitement dans un délai de moins de 04 semaines, alors que 26.5 % des patients avaient un délai de prise en charge supérieur à 04 semaines.

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

Délai de prise en charge	Nombre de patients	%
0 – 04 semaines	64	73.5
Plus de 04 semaines	23	26.5
<b>Total</b>	87	100

#### 4-2- Evaluation du traitement :

Sur 94 patients qui avaient reçu en 1<sup>ère</sup> ligne un protocole associant une molécule de thérapie ciblée et une chimiothérapie, 87 étaient évaluable.

#### Les sortis de l'étude :

07 patients sont sortis de l'évaluation :

\*04 patients ont présenté une dégradation de l'état général avant d'arriver à la 6<sup>ème</sup> cure d'où arrêt du traitement.

\*02 patients étaient perdus de vue : un patient après la 2<sup>ème</sup> cure, l'autre patient perdu de vue après la 4<sup>ème</sup> cure.

\*Un patient a présenté un syndrome occlusif après la 2<sup>ème</sup> cure (tumeur initialement sténosante à la colonoscopie), opéré en urgence mais décédé en post-opératoire.

Les 87 patients évaluable ont reçu le traitement suivant :

- 49 patients avec RAS muté ont reçu le protocole bevacizumab + FOLFOX4

-38 patients avec RAS sauvage ont reçu le protocole cetuximab + FOLFIRI.

→ Caractéristiques des patients selon le protocole reçu :

**Tableau XXXV** : caractéristiques des patients selon le protocole reçu.

Protocole	Bevacizumab-FOLFOX	Cetuximab-FOLFIRI	Total
Nombre de patients	49	38	87
Age moyen	55.3	56.7	55.8
Sexe :			
-homme	32	25	57
-femme	17	13	30
PS :			
-0	15	09	24
-01	26	21	47
-02	08	08	16
Tumeur primitive :			
-colon	31	23	54
-rectum	18	15	33
Histologie :			
-ADK bien différencié	23	15	38
-ADK moy différencié	12	11	23
-ADK peu différencié	06	08	14
-ADK mucineux	06	03	09
-ADK en B à chaton	02	01	03
Métastases :			
-synchrones	36	33	69
-métachrones	13	05	18
Nombres de sites M+:			
-01 site	27	19	46
-02sites	14	12	26
-03 sites et plus	09	06	15

#### 4-2-1- Evaluation thérapeutique du protocole bevacizumab-FOLFOX4 :

##### 4-2-1-1 Nombre de cures :

540 cures avaient été reçues au total, la moyenne des cures était de **11 cures** avec des extrêmes allant de **06 à 20 cures**.

##### 4-2-1-2- Evaluation de la réponse thérapeutique :

###### → Le taux de réponse objective :

Les 49 patients traités par bevacizumab + FOLOFOX4 avaient été évalués après 06 cures (soit après une période de 03 mois).

Ils avaient été évalués selon les critères de réponse de Recist déjà sus-cités.

Les résultats de l'évaluation sont présentés dans le tableau suivant :

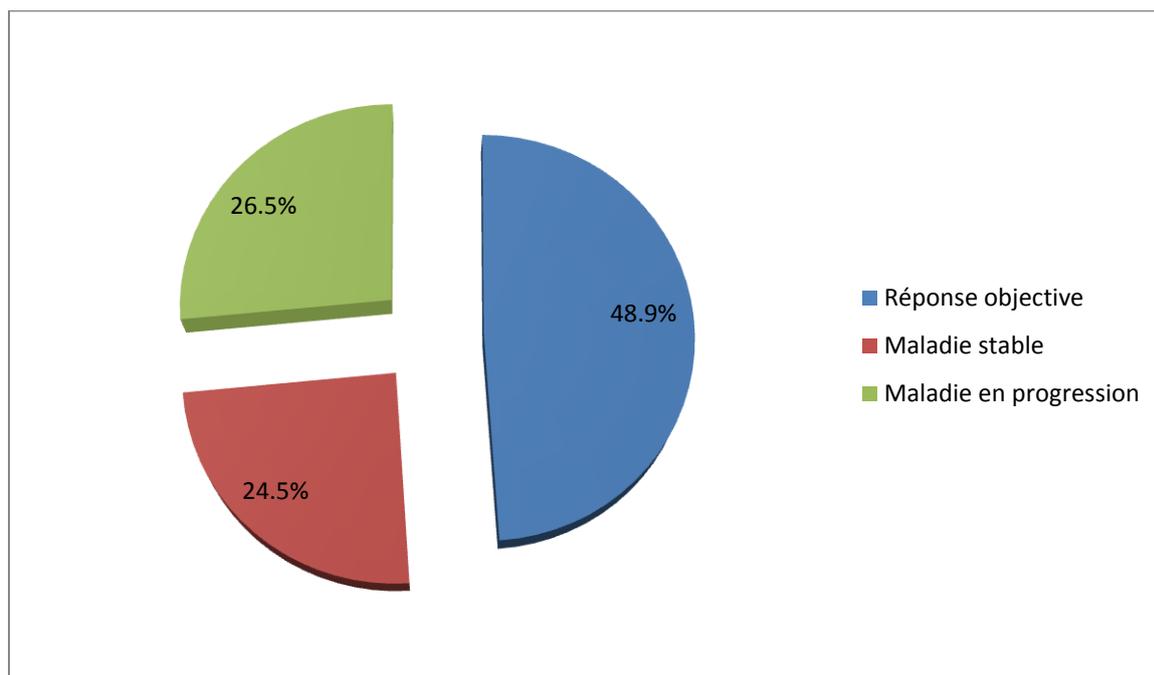
**Tableau XXXVI:** Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole beva-FOLFOX

Réponse	Nombre de patients	%
Réponse complète (RC)	02	<b>04%</b>
Réponse partielle (RP)	22	<b>44.9%</b>
Maladie stable (MS)	12	<b>24.5%</b>
Progression (P)	13	<b>26.5%</b>
Total	49	100

###### **Le taux de réponse objective :**

Il s'agit de la somme des taux de réponses complètes et partielles :

$$\% \text{ RO} = 48.9 \%$$



**Figure 38** : Réponse thérapeutique au protocole beva-FOLFOX.

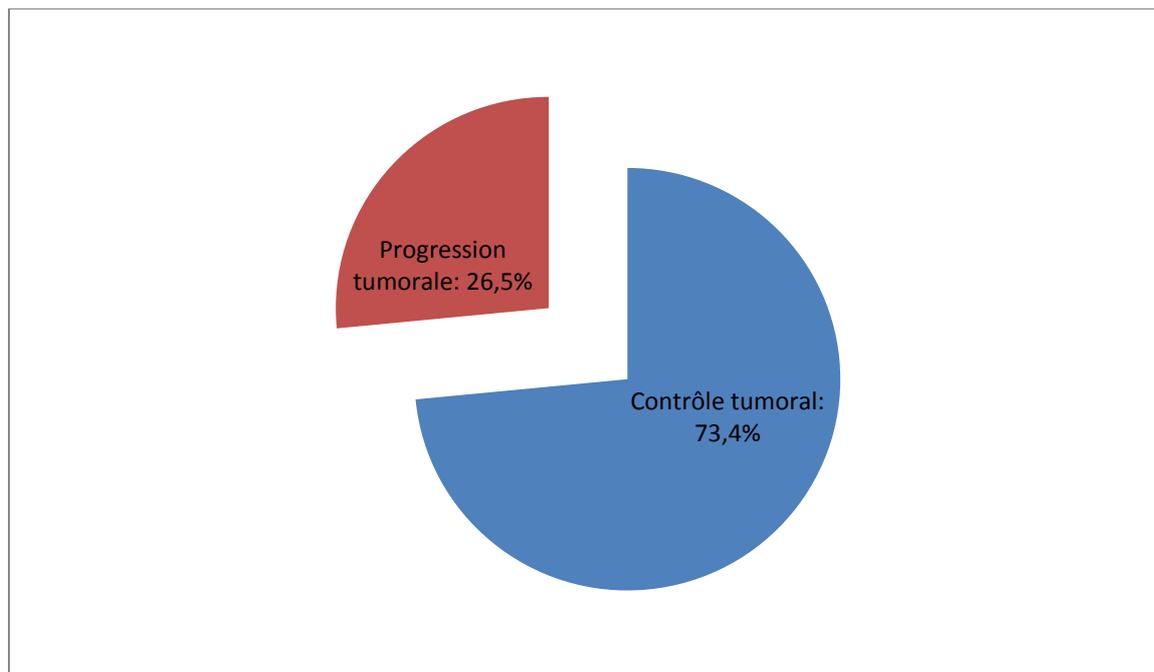
→ **Le contrôle tumoral :**

Le contrôle tumoral représente les sommes des réponses complètes, des réponses partielles et des stabilisations :  $CT = RC + RP + MS$ .

**Tableau XXXVII** : Evaluation du contrôle tumoral du protocole beva-FOLFOX.

Réponse	Nombre de patients	%
<b>Contrôle tumoral (RC + RP + MS)</b>	36	<b>73.4</b>
<b>Progression tumoral</b>	13	<b>26.5</b>
<b>Total</b>	49	100

**% contrôle tumoral = 73.4 %**



**Figure 39 :** Contrôle tumoral du protocole beva-FOLFOX4.

#### 4-2-1-3- Evaluation de la toxicité :

La toxicité a été évaluée par rapport aux 540 cures reçues, nous avons 2 toxicités : **\*Toxicité liée au protocole FOLFOX4**

##### **\*Toxicité liée au bevacizumab**

L'évaluation des effets secondaires a été effectuée selon les critères de toxicité CTC/NCI 3.0 (sus-cités).

##### → **Evaluation de la toxicité de la chimiothérapie (FOLFOX4) :**

Après 540 cures de FOLFOX, les toxicités les plus notées étaient la thrombopénie, l'anémie et la neuropathie périphérique.

N = nombre d'épisodes.

**Tableau XXXVIII:** Toxicité du protocole FOLFOX4 selon les grades.

	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>	<b>Grade IV</b>	<b>Total</b>
<b>Toxicité</b>	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Hématologique :</b>					
-Anémie	119(22%)	41 (7.5%)	16 (2.9%)	00	<b>176(32.4%)</b>
-Neutropénie	57 (10.5%)	62(11.4%)	19 (3.5%)	05 (0.9%)	143(26.3%)
-Thrombopénie	122(22.6%)	53(9.8%)	28 (5.1%)	03 (1.1%)	<b>206(38.6%)</b>
<b>Digestive :</b>					
-Vomissement	68 (12.5%)	33 (7.1%)	00	00	101(18.6%)
-Diarrhée	46 (8.5%)	28 (5.1%)	00	00	74 (13.6%)
-Mucite	72 (13.3%)	22 (4%)	00	00	94 (17.4%)

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques**

<b>Neuropathie périphérique</b>	164(30.3%)	74 (13.7%)	08 (1.4%)	00	<b>246(45.4%)</b>
<b>Réaction allergique</b>	00	11 (2%)	00	00	11 (2%)

→ **Toxicité de bevacizumab :**

La toxicité de bevacizumab est différente de celle observée avec la chimiothérapie, elle est représentée par : l'hypertension artérielle (HTA), la protéinurie et les hémorragies (épistaxis, gingivorragies...).

Le tableau suivant illustre les différentes toxicités observées après 540 cures qui ont été cotées en utilisant les critères NCI/CTC3.0.

N = nombre d'épisodes.

**Tableau XXXIX:** Toxicité de bevacizumab selon les grades.

	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>	<b>Grade IV</b>	<b>Total</b>
<b>Toxicité</b>	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>HTA</b>	56 (10.3%)	28 (5.1%)	07 (1.2%)	00	<b>88 (16.6%)</b>
<b>Protéinurie</b>	119 (22%)	46 (8.5%)	00	00	<b>165(30.5%)</b>
<b>Hémorragie</b>	48 (8.8%)	15 (2.7)	00	00	63 (11.5%)
<b>Réaction allergique</b>	00	00	00	00	00
<b>Accidents thrombo-emboliques</b>	00	00	00	00	00

**4-2-1-4- Chirurgie après bevacizumab-FOLFOX4 :**

04 patients ont pu bénéficier d'un traitement chirurgical pour leurs métastases hépatiques devenues résécables après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

**4-2-1-5- Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

Une progression de la maladie après 3 mois de traitement avait été observée chez 13 patients.

\*12 patients avaient reçu un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :

- 08 patients avaient reçu bevacizumab-FOLFIRI
- 02 patients avaient reçu FOLFIRI
- 02 patients avaient reçu LV5FU2.

\*01 patient avait reçu un traitement symptomatique vu l'aggravation de son PS (PS = 03) ne permettant pas la poursuite du traitement spécifique.

**Tableau XL:** Réponse thérapeutique après progression sous beva-FOLFOX.

Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne : protocole	Nombre de patients	Réponse thérapeutique
Bevacizumab-FOLFIRI	08	03RP, 04 S, 01P
FOLFIRI	02	02S
LV5FU2	02	01S, 01P

#### 4-2-1-6- Evaluation de la qualité de vie :

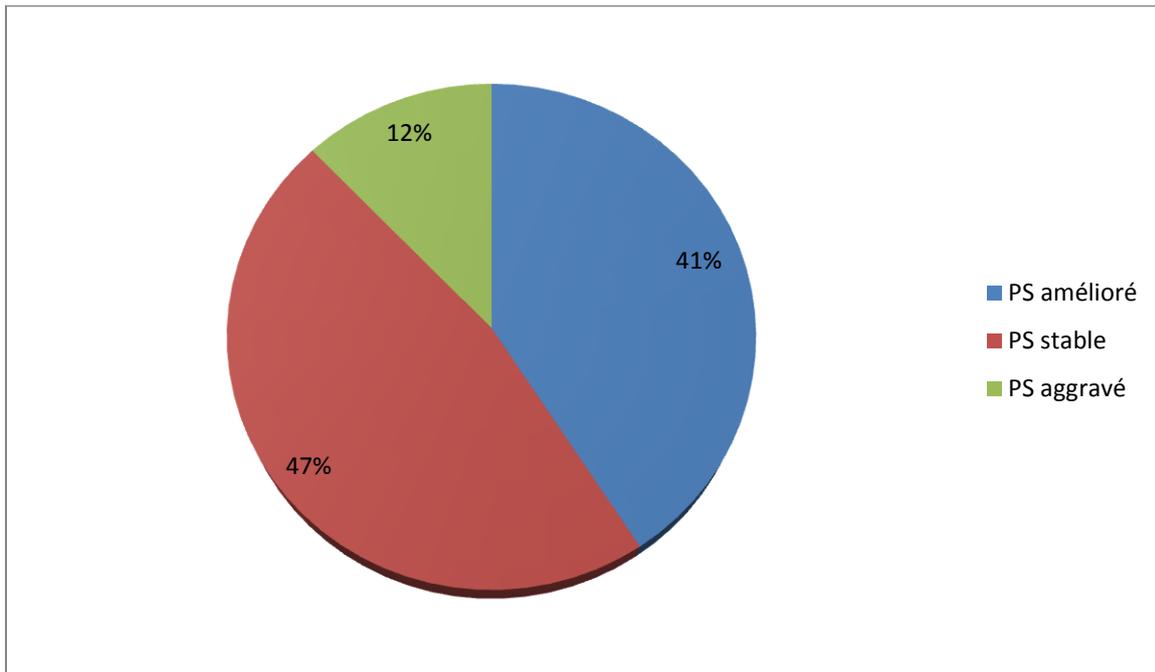
Beaucoup de patients avaient eu des difficultés à répondre aux questionnaires d'évaluation de la qualité de vie **QLQ-C30 de l'EORTC** (the european organisation for research and treatment of cancer) et cela pour plusieurs raisons : mauvaise adaptation transculturelle de notre population d'étude à ce questionnaire (préparé pour des patients occidentaux), questionnaire très long (30 questions posées à chaque évaluation), beaucoup de questions non comprises par les patients donc sans réponses...

On a procédé donc à évaluer la qualité de vie selon l'évolution du statut de performance (PS) sous l'association bevacizumab-FOLFOX.

L'évolution du statut de performance (PS) des patients ayant reçu bevacizumab-FOLFOX était comme suit :

**Tableau XLI:** Evolution du PS des patients sous bevacizumab-FOLFOX.

Evolution du PS	Nombre de patients	%
<b>Amélioration du PS :</b>	Chez <b>20</b> patients :	40.8%
- 01 → 00	-16	
- 02 → 01	-04	
<b>PS stable :</b>	Chez <b>23</b> patients :	46.9%
- 00 → 00	-13	
- 01 → 01	-07	
- 02 → 02	-03	
<b>Aggravation du PS :</b>	Chez <b>06</b> patients :	12.2%
- 00 → 01	-02	
- 01 → 02	-03	
- 02 → 03	-01	



**Figure 40** : Evolution du statut de performance chez les patients traités par bevacizumab-FOLFOX4.

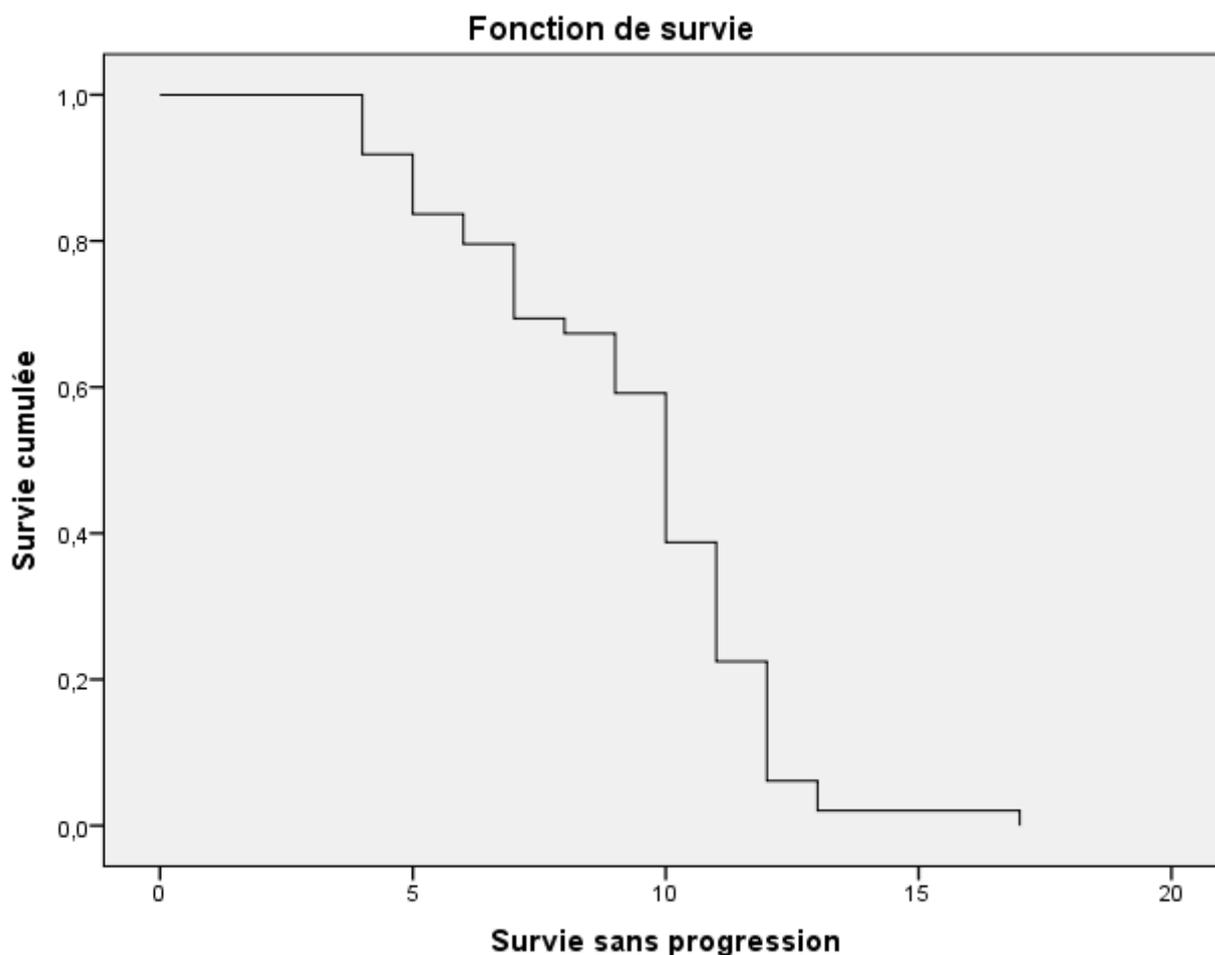
#### 4-2-1-7- Evaluation de la survie :

La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier.

##### 4-2-1-7-1- Evaluation de la survie sans progression :

##### →La survie sans progression globale (SSP) :

Chez les 49 patients traités par l'association bevacizumab-FOLFOX , la médiane de SSP était de 10 mois (IC à 95% : 09.33 – 10.66) avec des extrêmes de 04 et 16 mois.

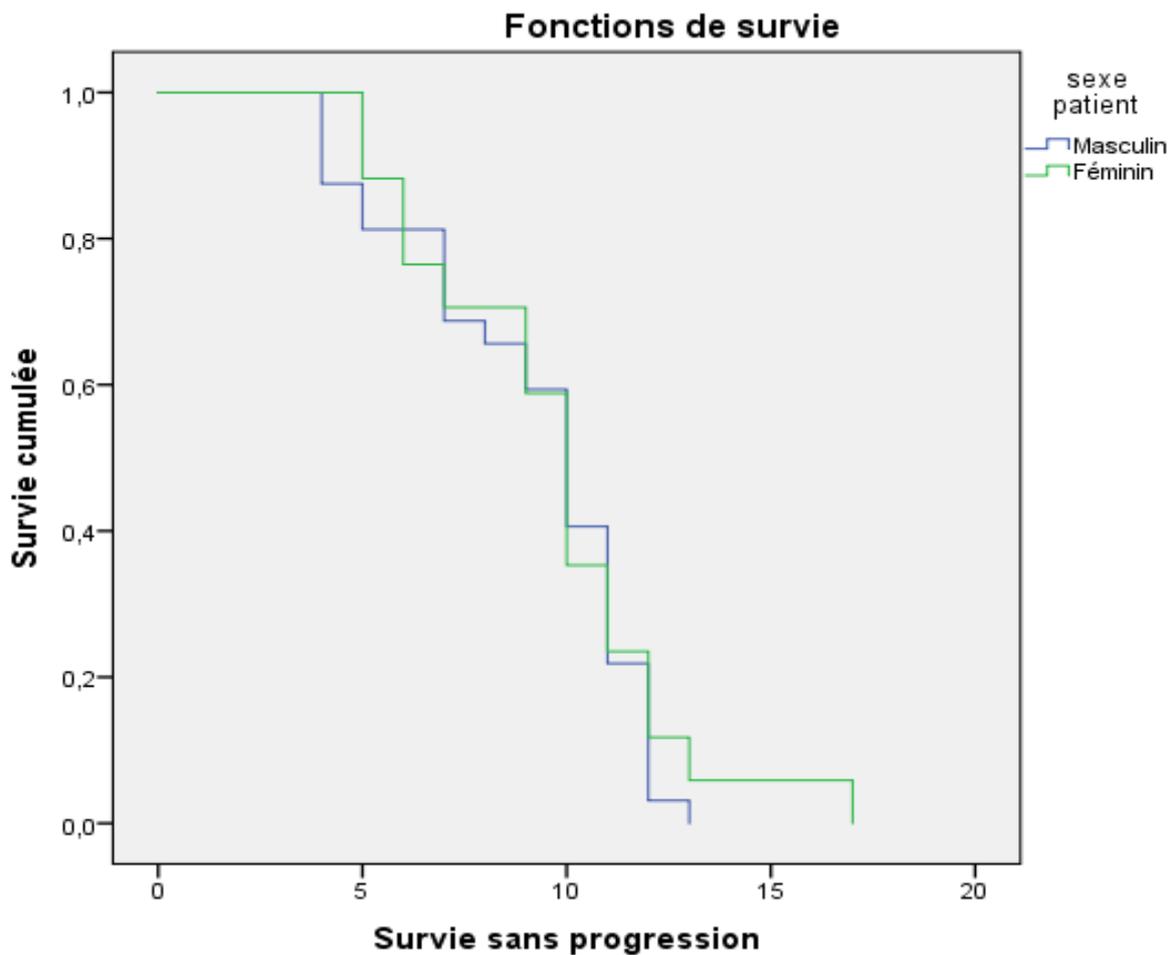


**Figure 41** : Courbe de SSP globale des patients traités par l'association beva-FOLFOX4.

→ SSP selon le sexe :

La médiane de SSP est de 10 mois pour les 2 sexes.

La comparaison des 2 courbes de SSP en fonction du sexe ne montre pas de différence significative ( $P = 0.632$ ).

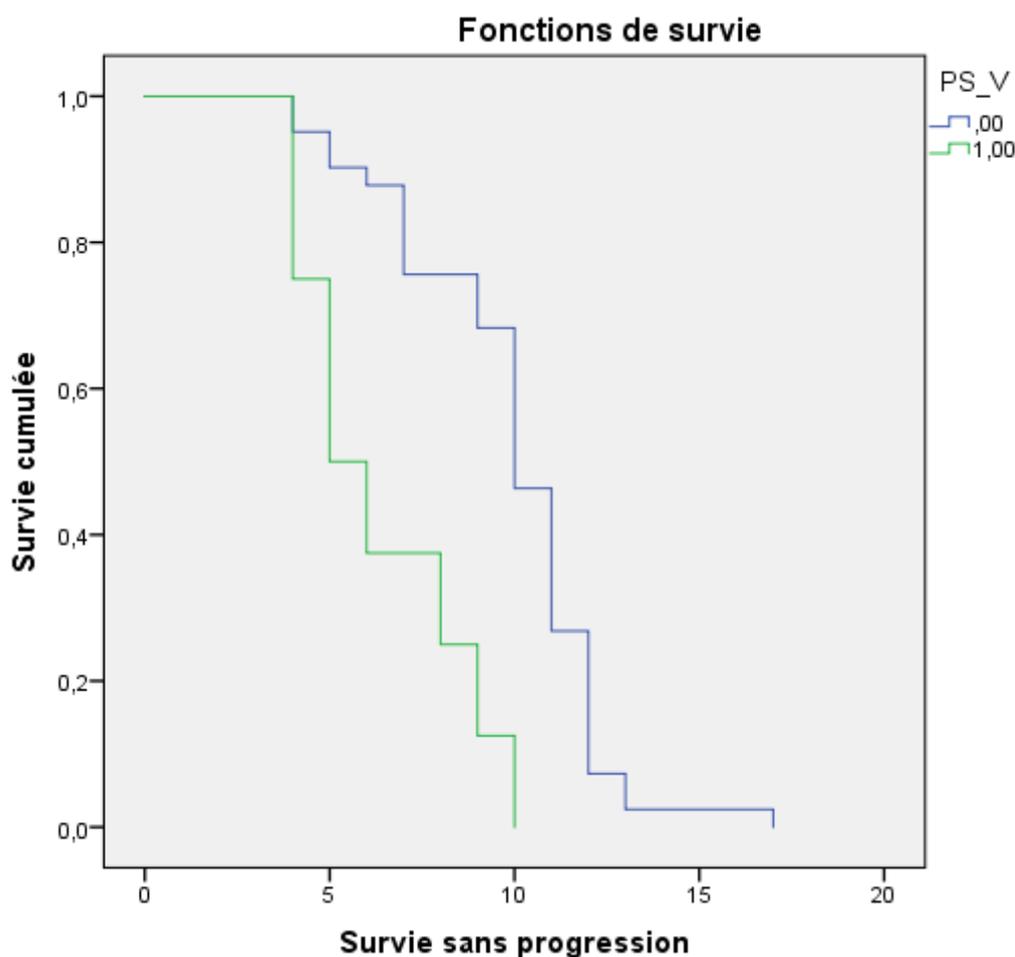


**Figure 42** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le sexe

→SSP selon le statut de performance initial (PS) :

La médiane de SSP était nettement meilleure chez les patients avec un bon PS (0 ou 1) par rapport aux patients présentant un PS initial à 2 : elle était respectivement de 10 et 05 mois.

La comparaison de la courbe de SSP en fonction du statut de performance (PS) initial montre une différence significative en faveur du PS ( $P = 0.000$ )

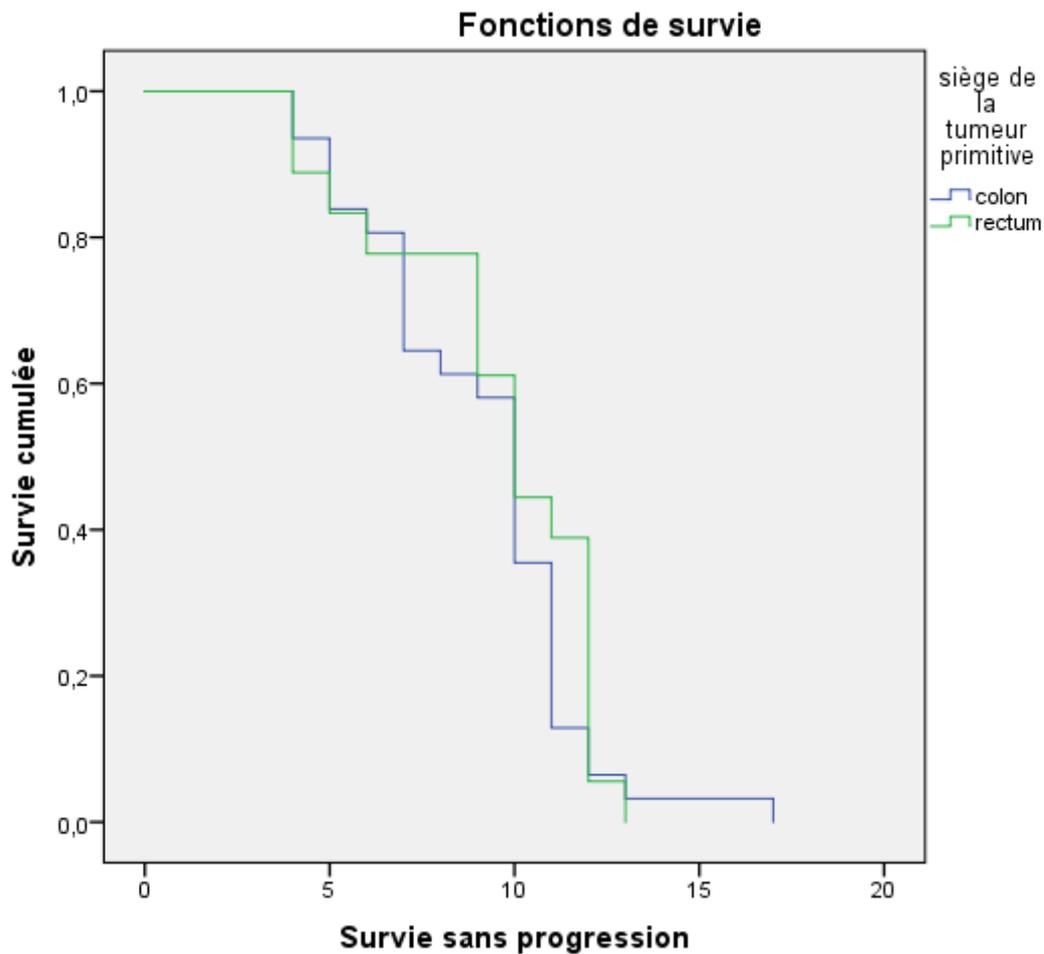


**Figure 43** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le statut de performance initial.

→ SSP selon le siège de la tumeur primitive :

La médiane de SSP était de 10 mois en cas de tumeur colique (IC à 95% : 9.254 – 10.746). Une même médiane de survie (10 mois) était observée en cas de tumeur rectale (IC à 95% : 8.623 – 11.377).

La comparaison des 2 courbes ne retrouve aucune différence (P = 0.384).



**Figure 44** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX4 en fonction du siège de la tumeur primitive.

→ SSP selon le type histologique :

La médiane de SSP des ADK bien différenciés était de 10 mois ( IC à 95% : 9.14 – 10.00).

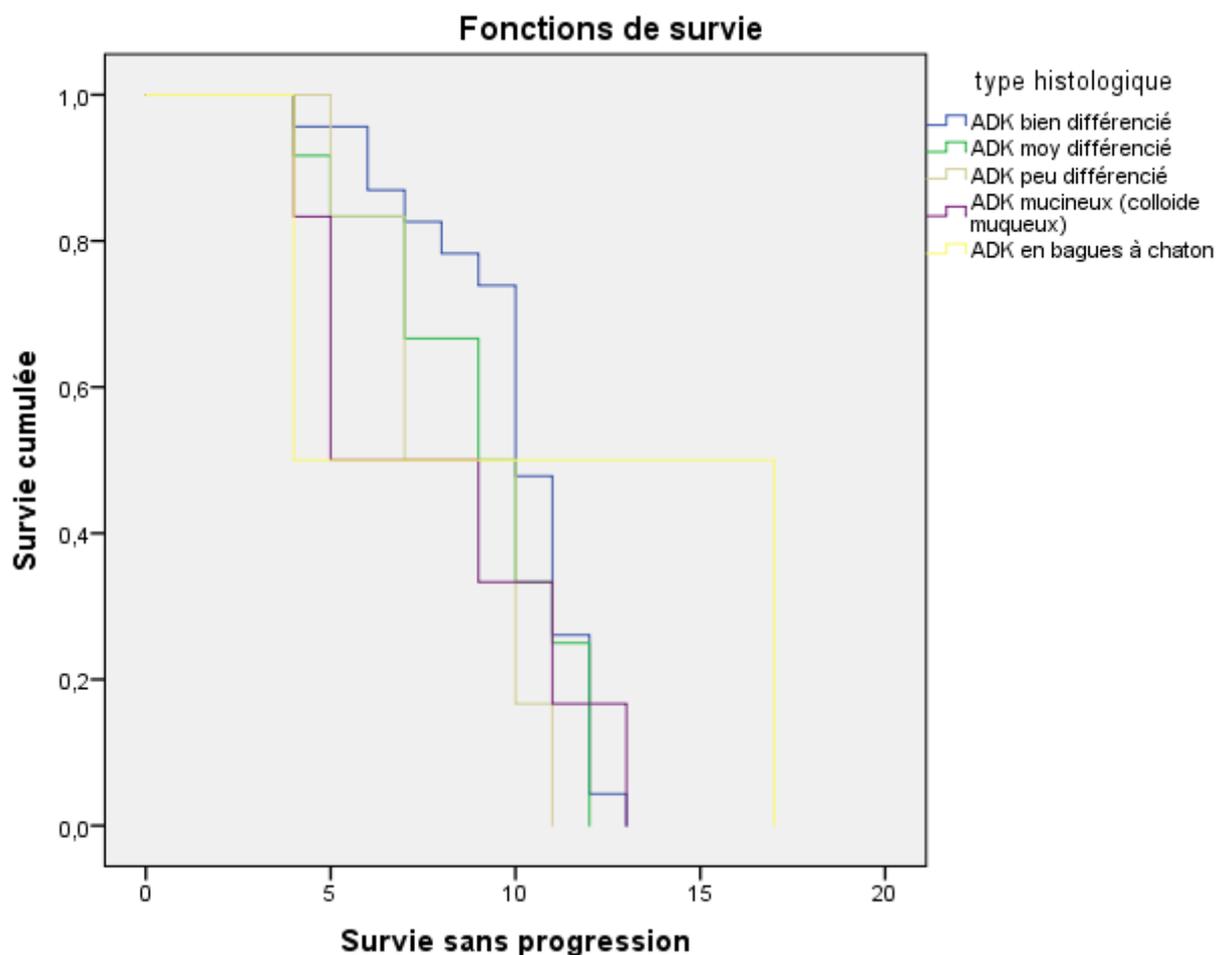
La médiane de SSP des ADK moyennement différenciés était de 09 mois( IC à 95% : 06.45 – 11.54).

La médiane de SSP des ADK peu différenciés était de 07 mois ( IC à 95% : 3.99 – 10.00).

La médiane de SSP des ADK mucineux était de 05 mois (IC à 95% : 2.04 – 09.00).

La médiane de SSP des ADK en bagues à chaton (représentés par 02 patients) était de 04 mois.

La comparaison des courbes de SSP en fonction du type histologique ne montre pas de différence significative (P=0.330)



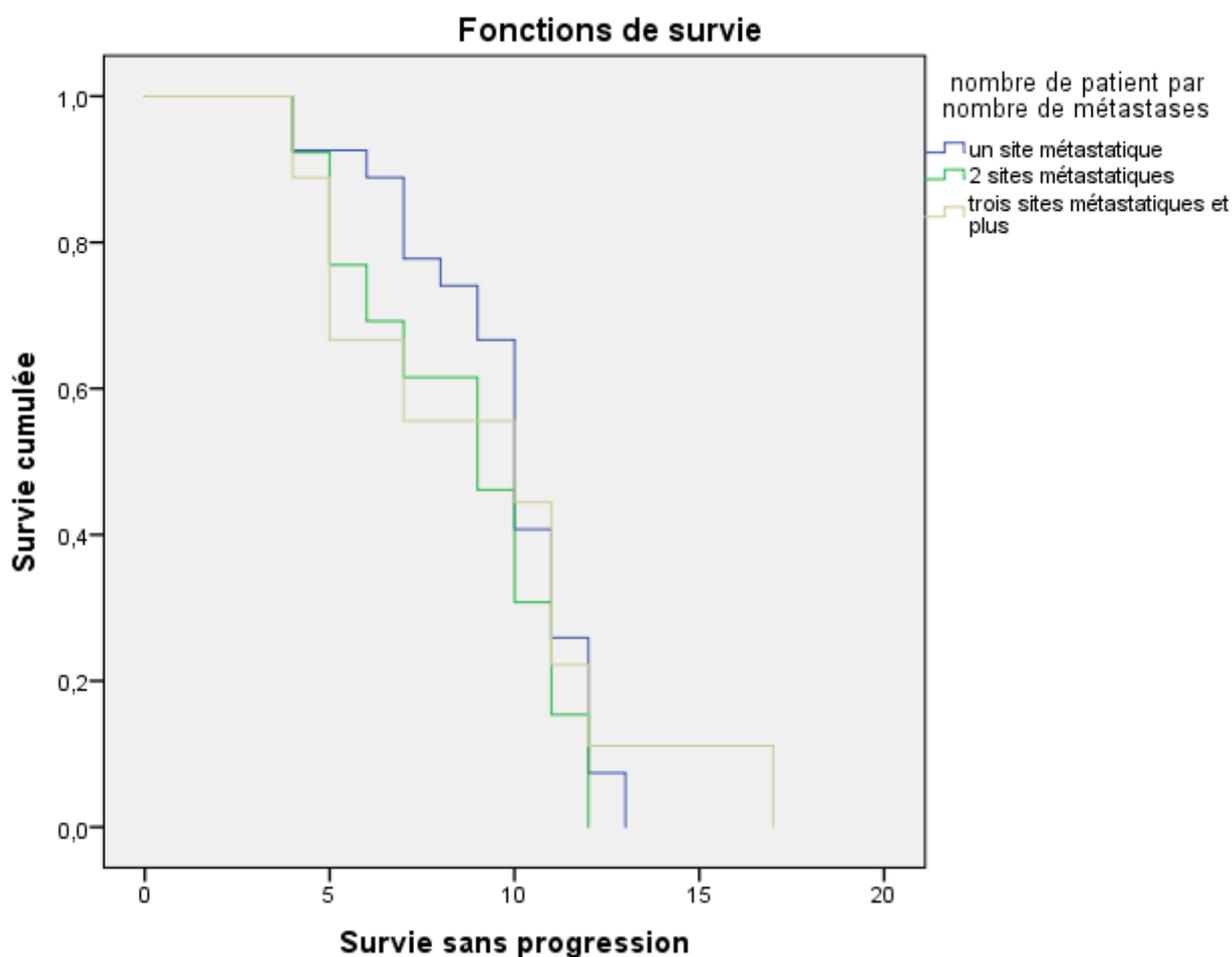
**Figure 45** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX4 selon le type histologique.

→ SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases :

La médiane de SSP en cas de métastases synchrones était de 10 mois ( IC à 95% : 09.28 – 10.71)

Elle était également de 10 mois en cas de métastases métachrones ( IC à 95% : 06.56 – 13.43).

La comparaison des 2 courbes de SSP en fonction de la survenue des métastases de façon synchrone ou métachrone ne montre pas de différence significative (P = 0.966).

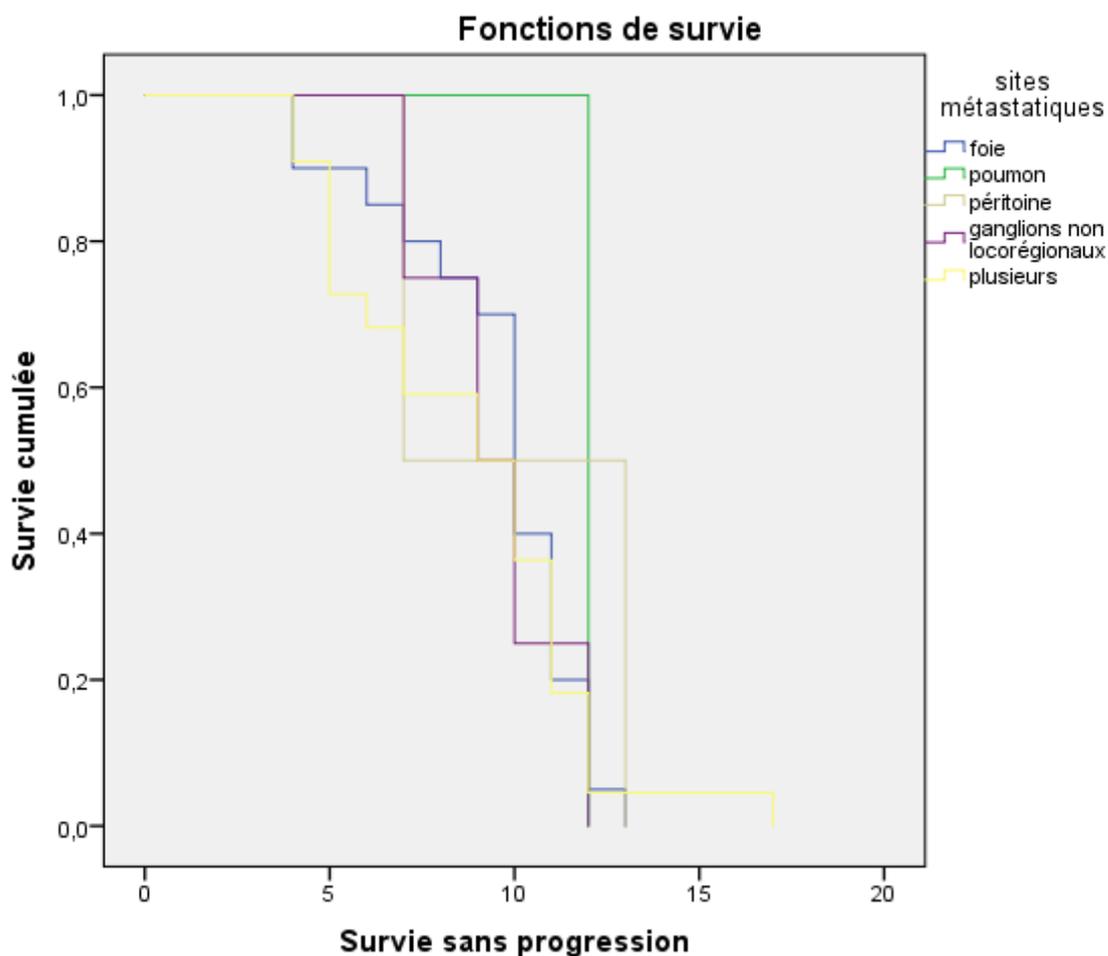


**Figure 46** : Courbe de SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases.

→ La SSP selon le siège des métastases :

La SSP en fonction du siège des métastases était de 10 mois pour les métastases hépatiques, 12 mois pour les métastases pulmonaires, 07 mois pour les métastases péritonéales, 09 mois pour les métastases ganglionnaires et de 09 mois également pour les métastases associés.

La comparaison des différentes courbes de SSP n'a pas montré une différence significative ( $P = 0.775$ ).



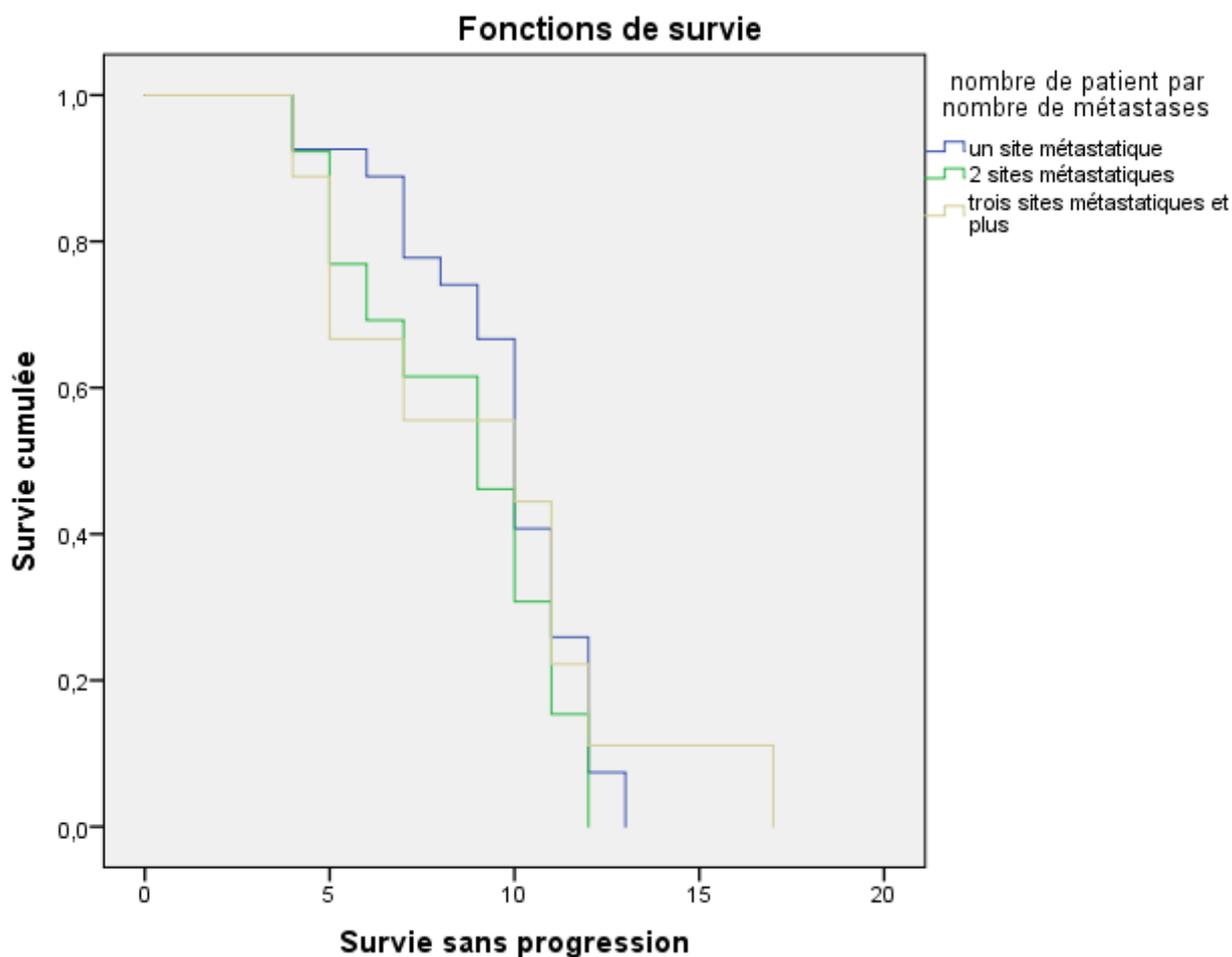
**Figure 47** : Courbe de SSP selon le siège des métastases.

→ La SSP selon le nombre de sites métastatiques :

La médiane de SSP était de 10 mois en cas de métastases intéressant un seul site métastatique.

Elle était de 09 mois en cas de présence de 02 sites métastatiques et de 10 mois pour les métastases intéressant 03 sites et plus.

La comparaison des 03 courbes de SSP en fonction du nombre de sites métastatiques n'a pas trouvé une différence significative ( $P = 0.55$ ).

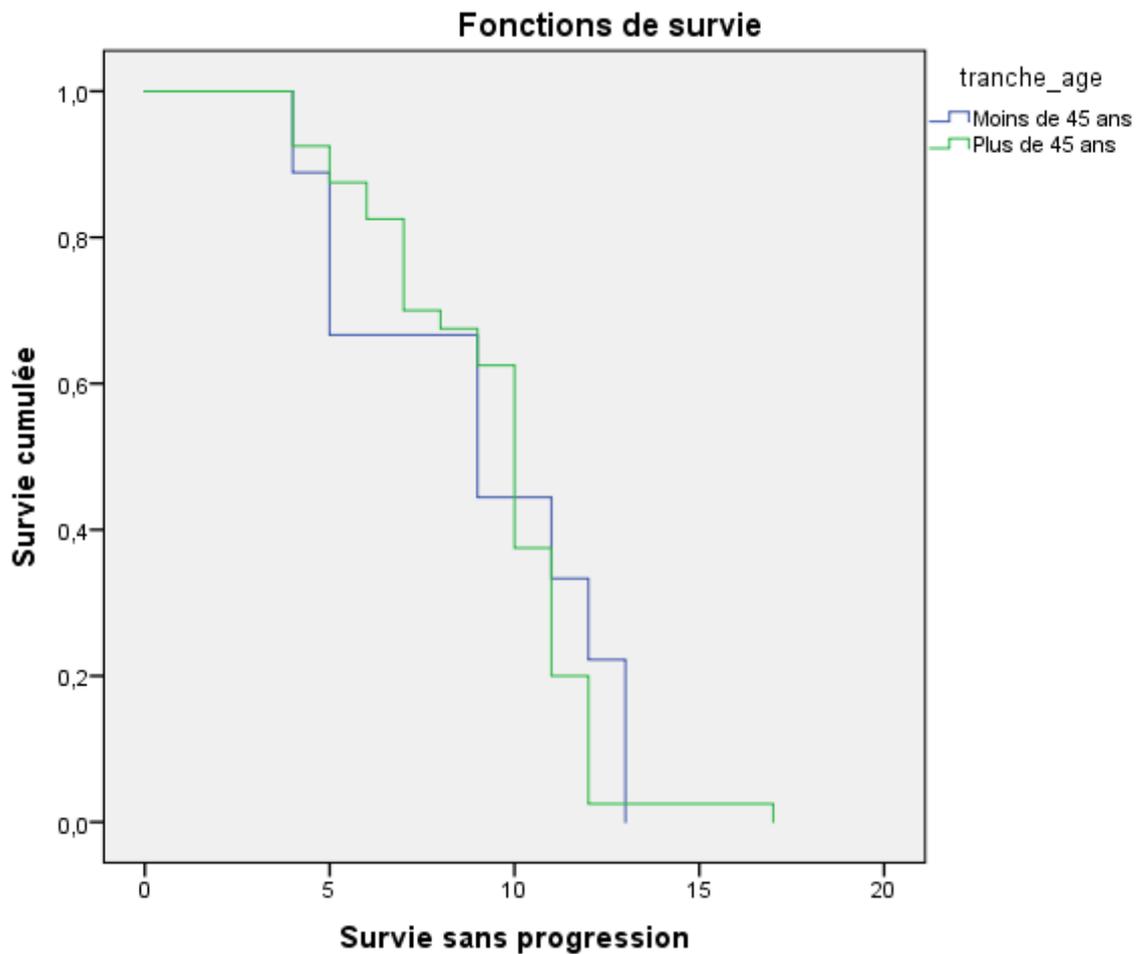


**Figure 48** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX selon le nombre de sites métastatiques.

→ SSP selon l'âge :

Pour les patients âgés de 45 ans et moins, la médiane de SSP était de 09 mois ; elle était de 10 mois pour les sujets âgés de plus de 45 ans.

La comparaison des 2 courbes en fonction de l'âge ne montre aucune différence significative ( $P = 0.500$ ).



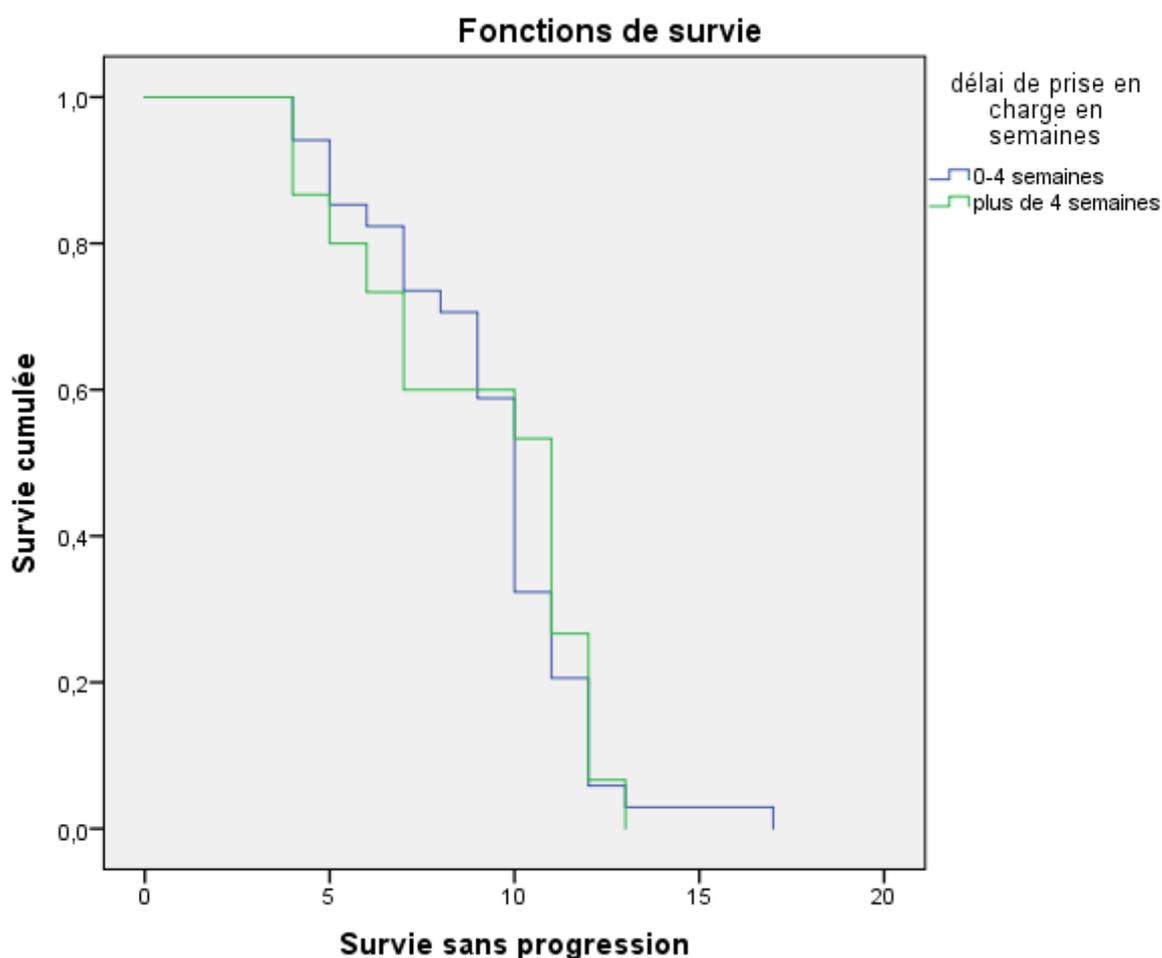
**Figure 49** : Courbe de SSP Du protocole beva-FOLFOX selon l'âge.

→ SSP selon le délai de prise en charge :

La médiane de survie sans progression était 10 mois chez les patients qui ont commencé leur traitement dans un délai  $\leq 04$  semaines.

La médiane de SSP était de 11 mois en cas de délai supérieur à 04 semaines.

La comparaison des courbes ne retrouve pas de différence significative ( $P = 0.772$ ).



**Figure 50** : Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX Selon le délai de prise en charge.

→ SSP selon La réponse thérapeutique :

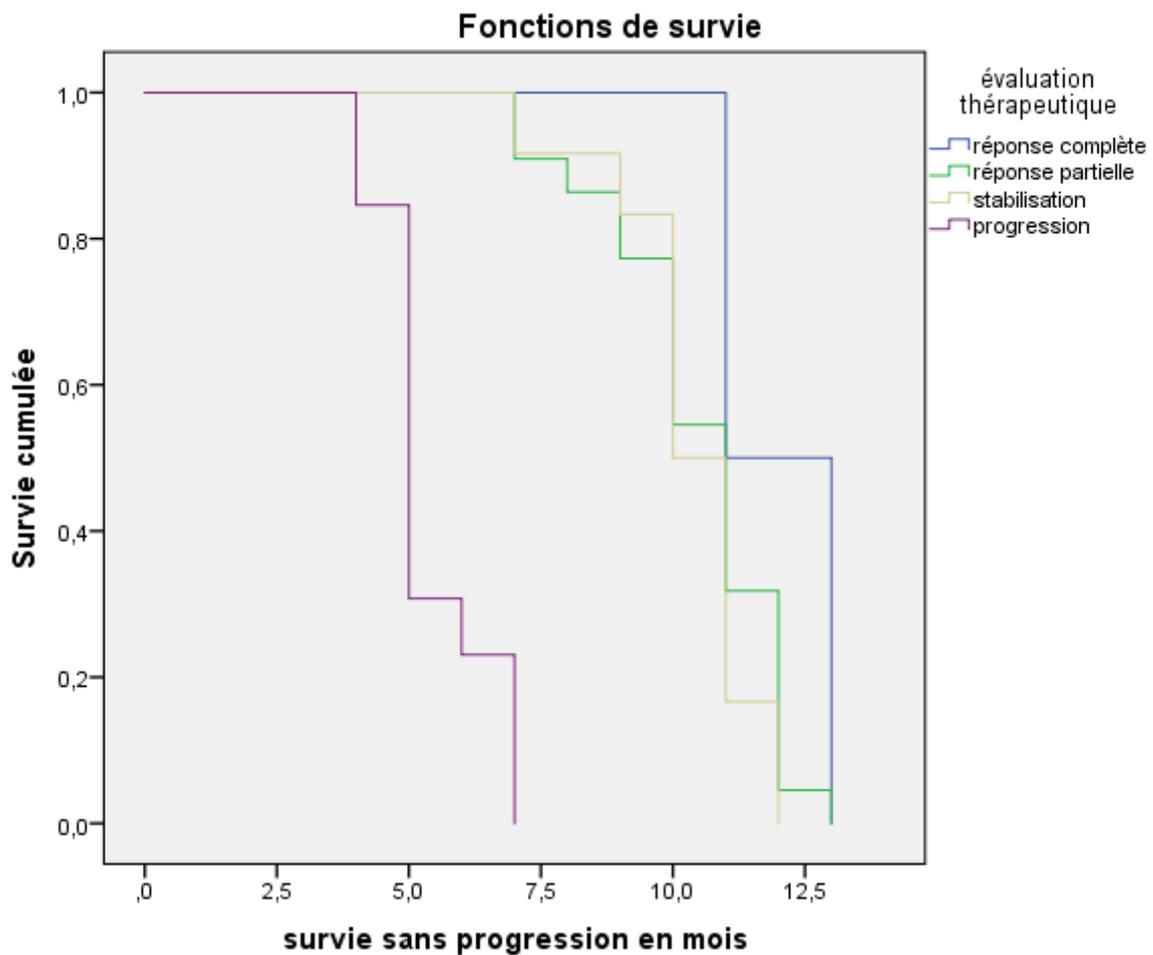
La SSP des 2 patients avec réponse complète était de 11 mois.

La médiane de SSP était de 11 mois en cas de réponse partielle (P à 95% : 10.14 – 11.85).

La médiane de SSP était de 10 mois en cas de stabilisation (P à 95% : 096.15 – 10.84).

La médiane de SSP était de 05 mois pour les patients en pgression (P à 95% : 04.53 – 05.46).

L'analyse des différentes courbes retrouve une différence significative avec un P = 0.000.



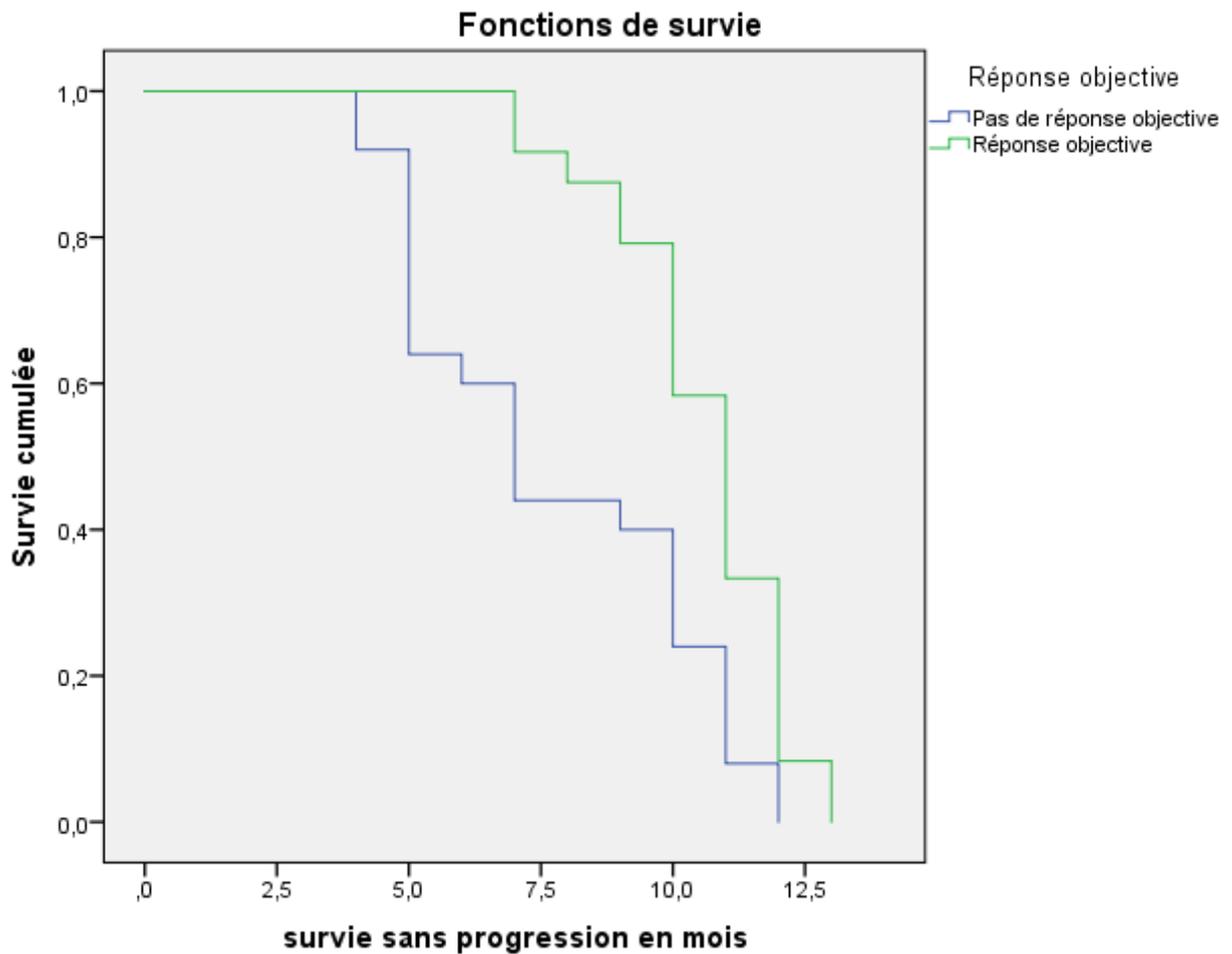
**Figure 51:** Courbe de SSP du protocole FOLFOX-beva selon la réponse thérapeutique

→ **SSP selon la réponse objective :**

La médiane de SSP était de 11 mois en cas de réponse objective (P à 95% : 10.24 – 11.75).

En absence de réponse objective, la médiane de SSP était de 07 mois (P à 95% : 05.78 – 08.21).

La comparaison des 2 courbes retrouve une différence significative avec P = 0.01.

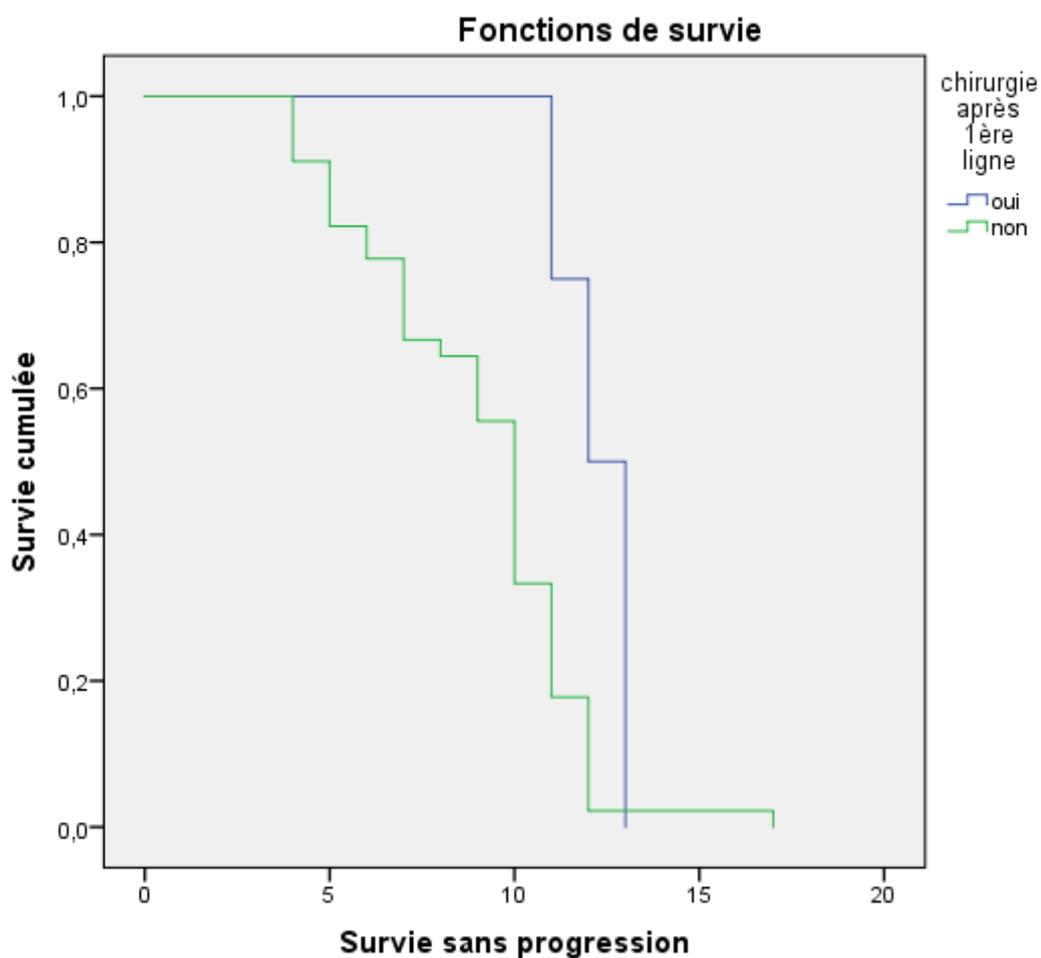


**Figure 52:** Courbe de SSP du protocole beva-FOLFOX4 en fonction de la réponse objective

→ SSP selon la réalisation ou non de chirurgie après 1<sup>ère</sup> ligne :

La SSP des 04 patients qui ont été opérés de leur métastases après beva-FOLFOX était de 12 mois, alors que celle des patients non opérés était de 10 mois.

La comparaison des 2 courbes montre une différence significative avec un **P à 0.022** en faveur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie.



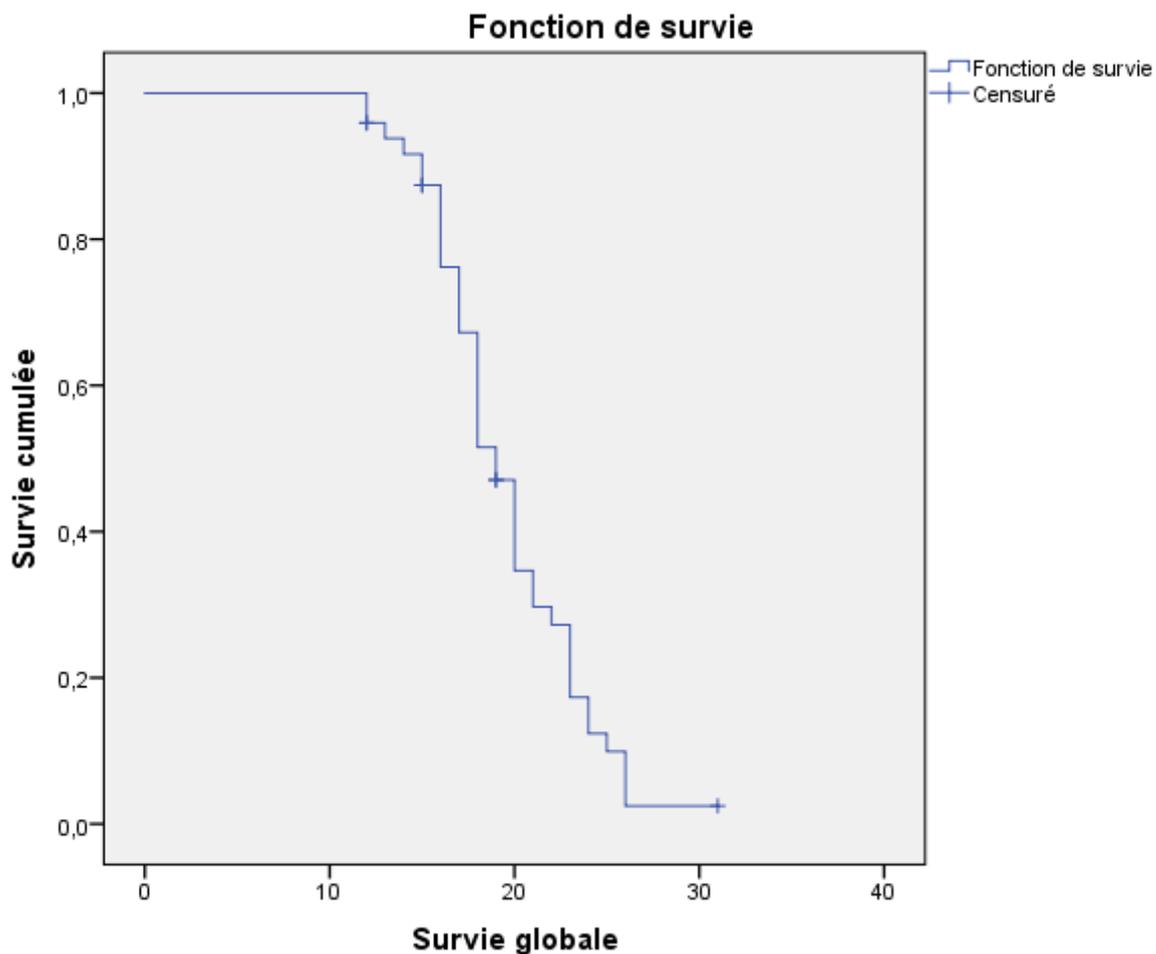
**Figure 53** : Courbe de SSP selon la réalisation d'une chirurgie après beva-FOLFOX.

### 5-2-1-7-2- Evaluation de la survie globale :

#### → Survie globale (SG) :

La médiane de SG des patients recevant le protocole bevacizumab-FOLFOX4 était de 19 mois (IC à 95% : 17.15 – 20.34) avec des extrêmes de 12 et 31 mois.

**Le taux de survie était de 96 % à 01 an, et de 17 % à 02 ans.**



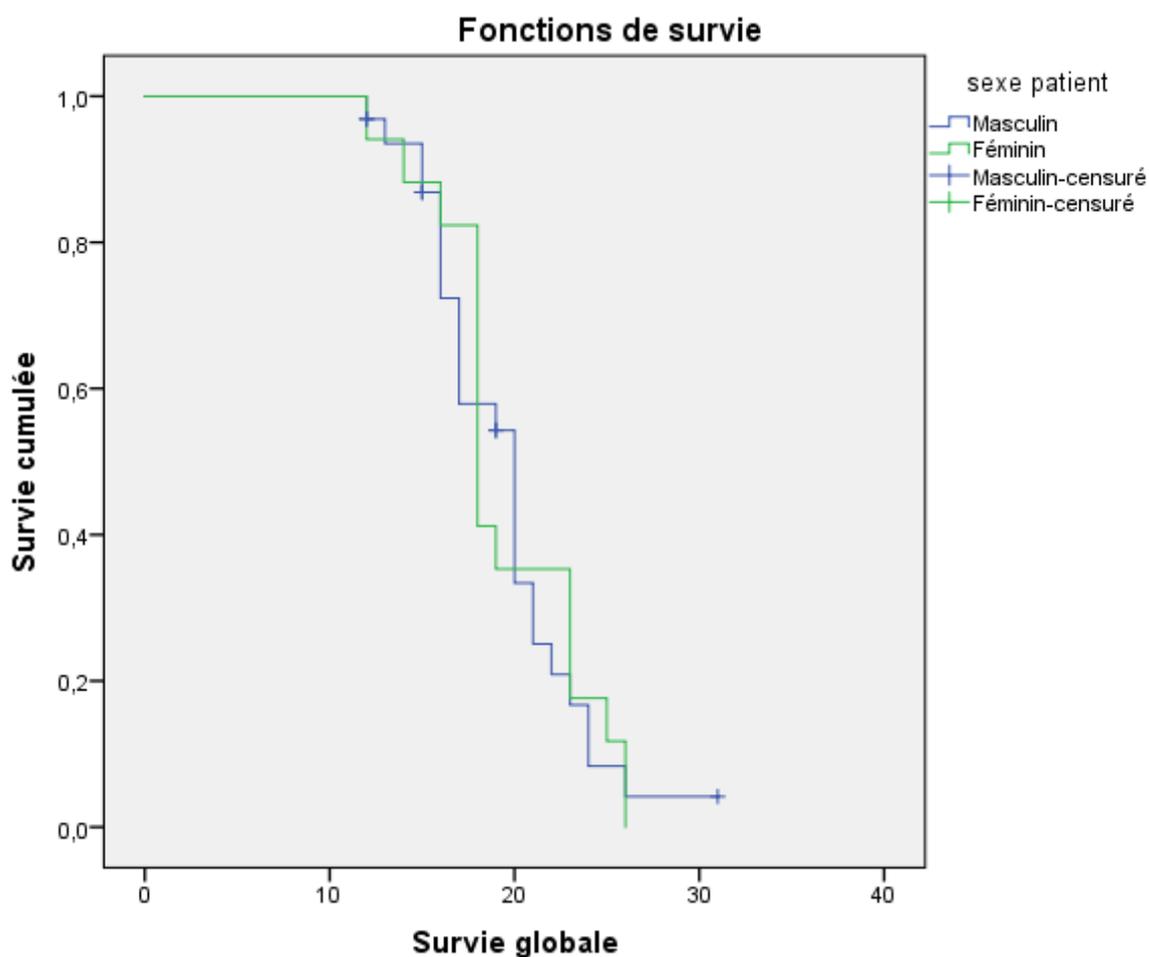
**Figure 54** : Courbe de SG des patients traités par le protocole beva-FOLFOX4.

→ **SG selon le sexe :**

La médiane de survie globale chez les hommes était de 20 mois (IC à 95% : 17.76 – 22.24).

La médiane de survie des femmes était de 18 mois (IC à 95% : 16.38 – 19.13).

La comparaison des 2 courbes de survie en fonction du sexe ne montre pas de différence significative ( $P = 0.826$ ).



**Figure 55** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le sexe.

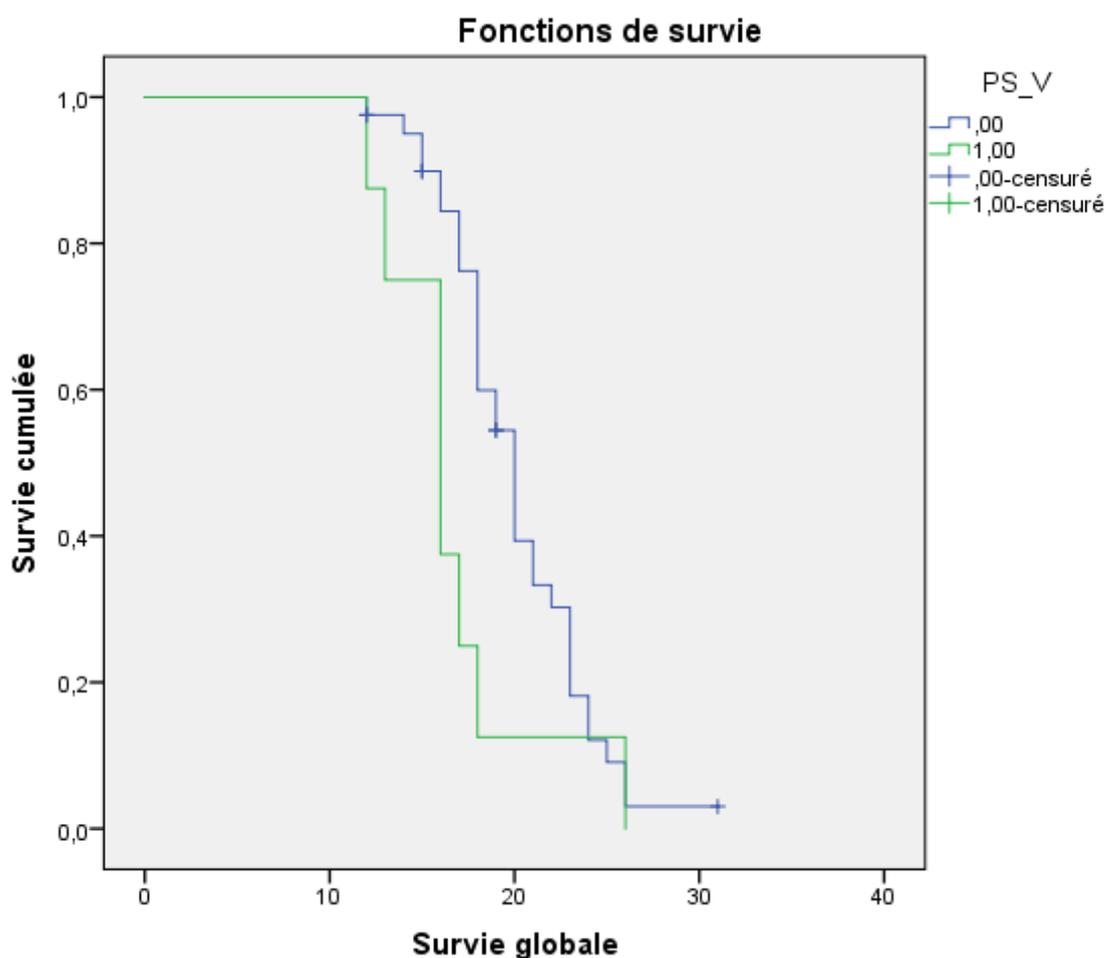
→ **SG selon le statut de performance :**

La médiane de SG pour les patients ayant un bon PS (00 ou 01) était de 20 mois (IC à 95% : 18.42 – 21.57).

La médiane de survie des patients à 02 de PS était de 16 mois (IC à 95% : 12.21 – 18.68).

La comparaison des 2 courbes en fonction du statut de performance ne montre pas de différence significative (P = 0.063).

NB : Résultat proche de la signification.



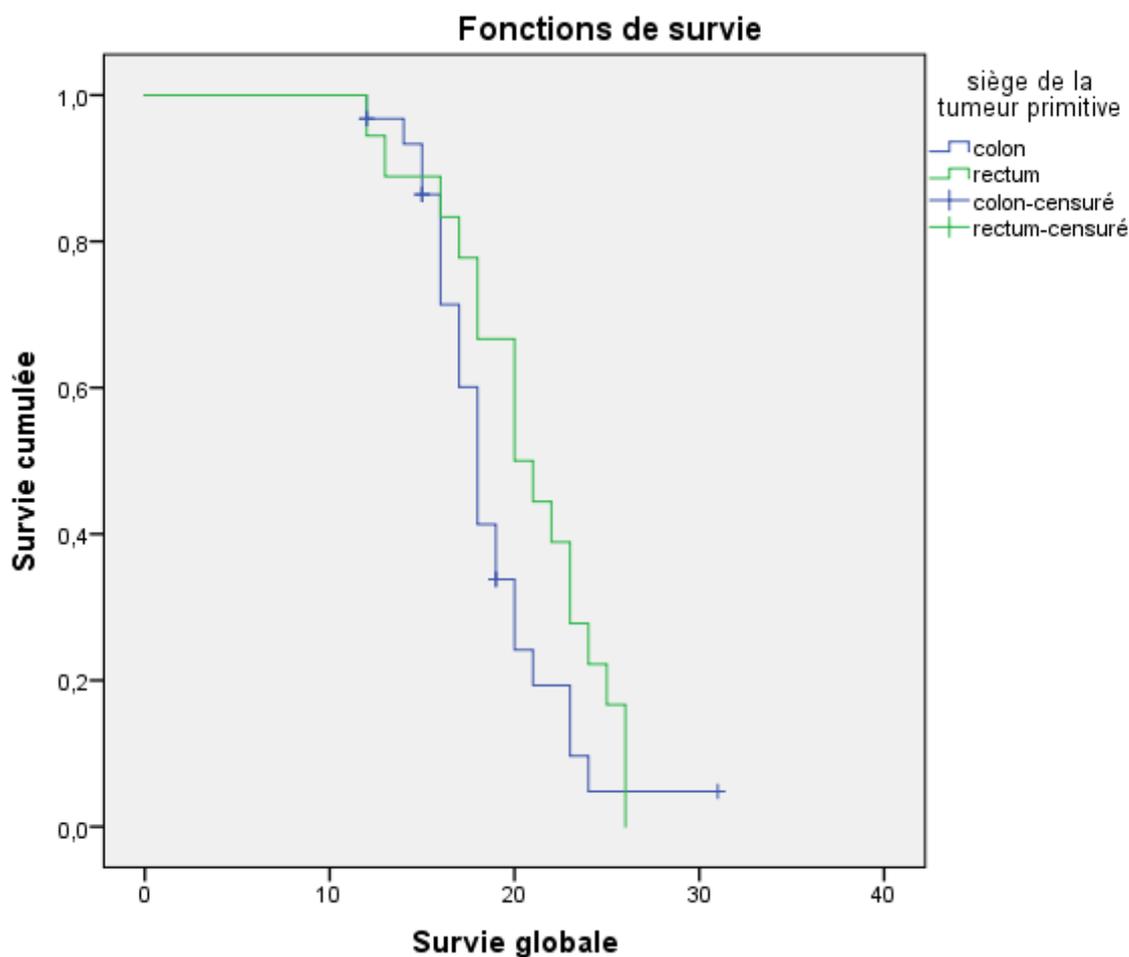
**Figure 56** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le statut de performance.

→ **SG selon le siège tumoral :**

La médiane de SG en cas de localisation colique de la tumeur primitive était de 18 mois (IC à 95% : 17.00 – 18.99).

La médiane de SG en cas de localisation rectale était de 20 mois (IC à 95% : 16.88 – 23.11).

La comparaison des 2 courbes se survie en fonction du siège de la tumeur primitive ne montre pas de différence significative ( $P = 0.115$ ).

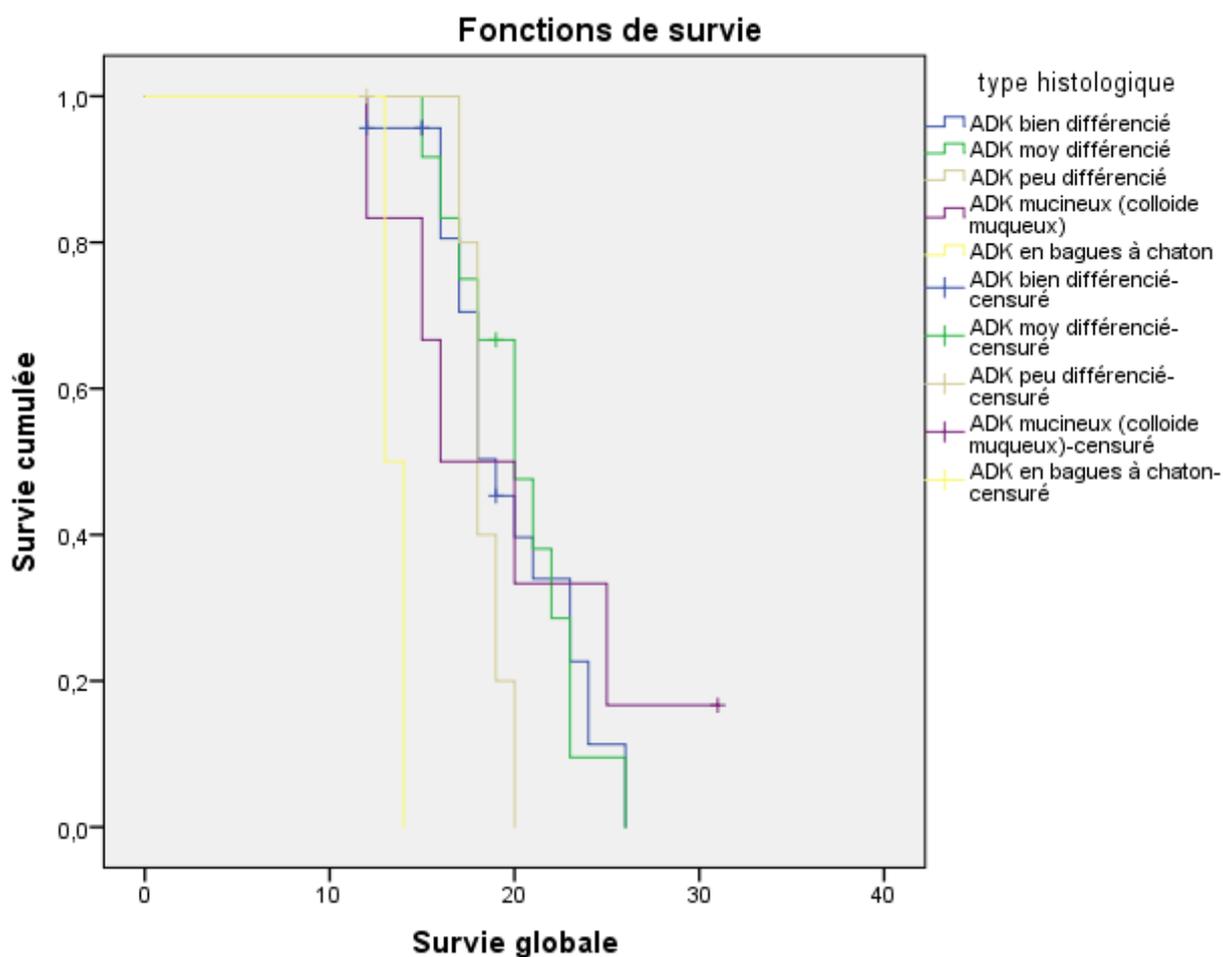


**Figure 57** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX selon le siège de la tumeur primitive.

→ **SG selon le type histologique :**

Selon les types histologique ADK bien différencié, ADK moyennement différencié, ADK peu différencié, ADK mucineux et ADK en bagues à chaton : les médianes de survie étaient respectivement de 19, 20, 18, 16 et 13 mois.

La comparaison des 5 courbes de SG montre une différence significative :  $P=0.000$ .



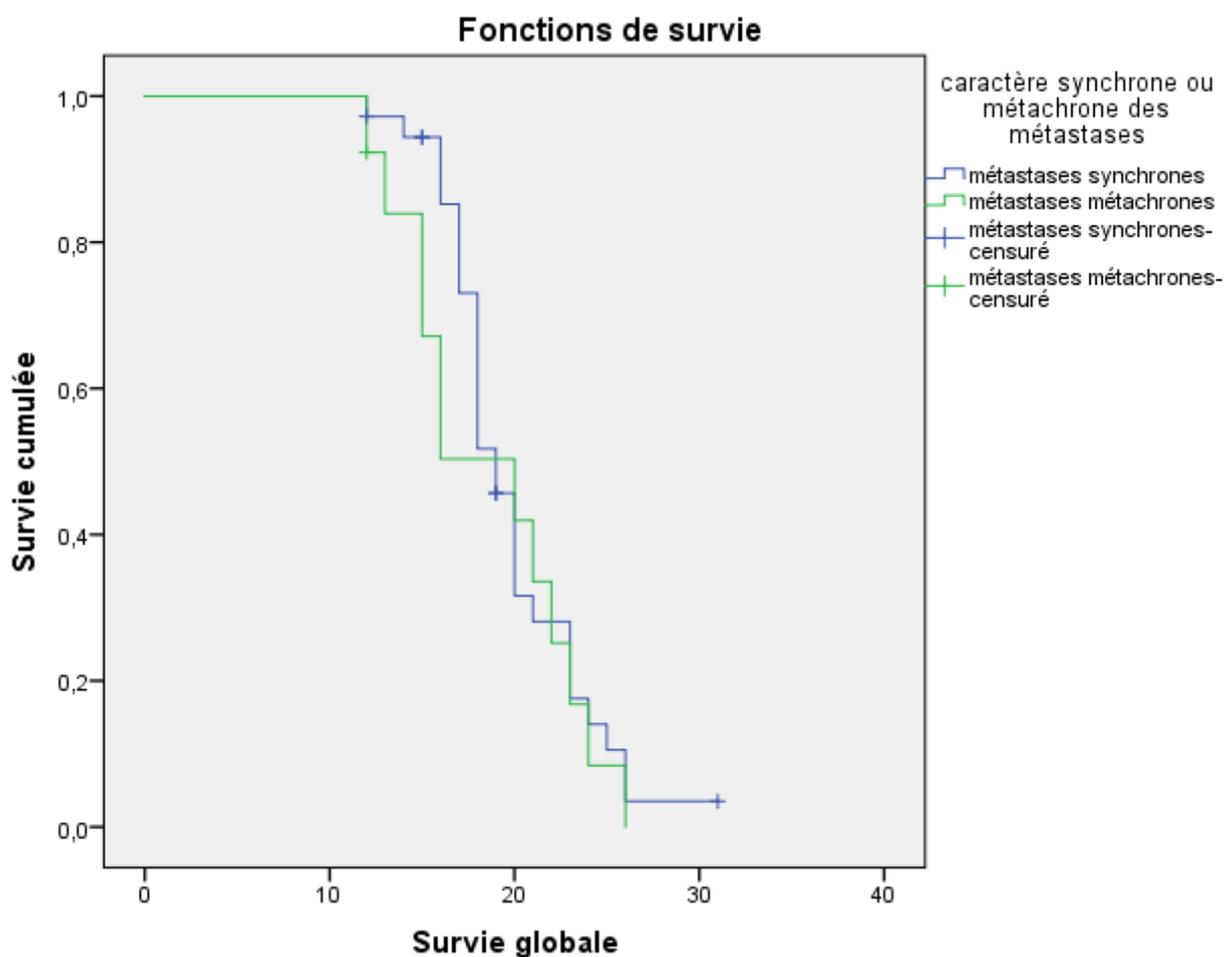
**Figure 58 :** Courbe de SG du protocole beva-cetuximab selon le type histologique.

→ **SG selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases :**

Pour les patients ayant présenté des métastases synchrones , la médiane de SG était de 19 mois(IC à95% : 17.76 – 20.23) .

En cas de métastases métachrones, elle était de 20 mois (IC à 95% : 14.44 – 25.55).

La comparaison des 2 courbes en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases ne montre pas de différence significative (P = 0.515).

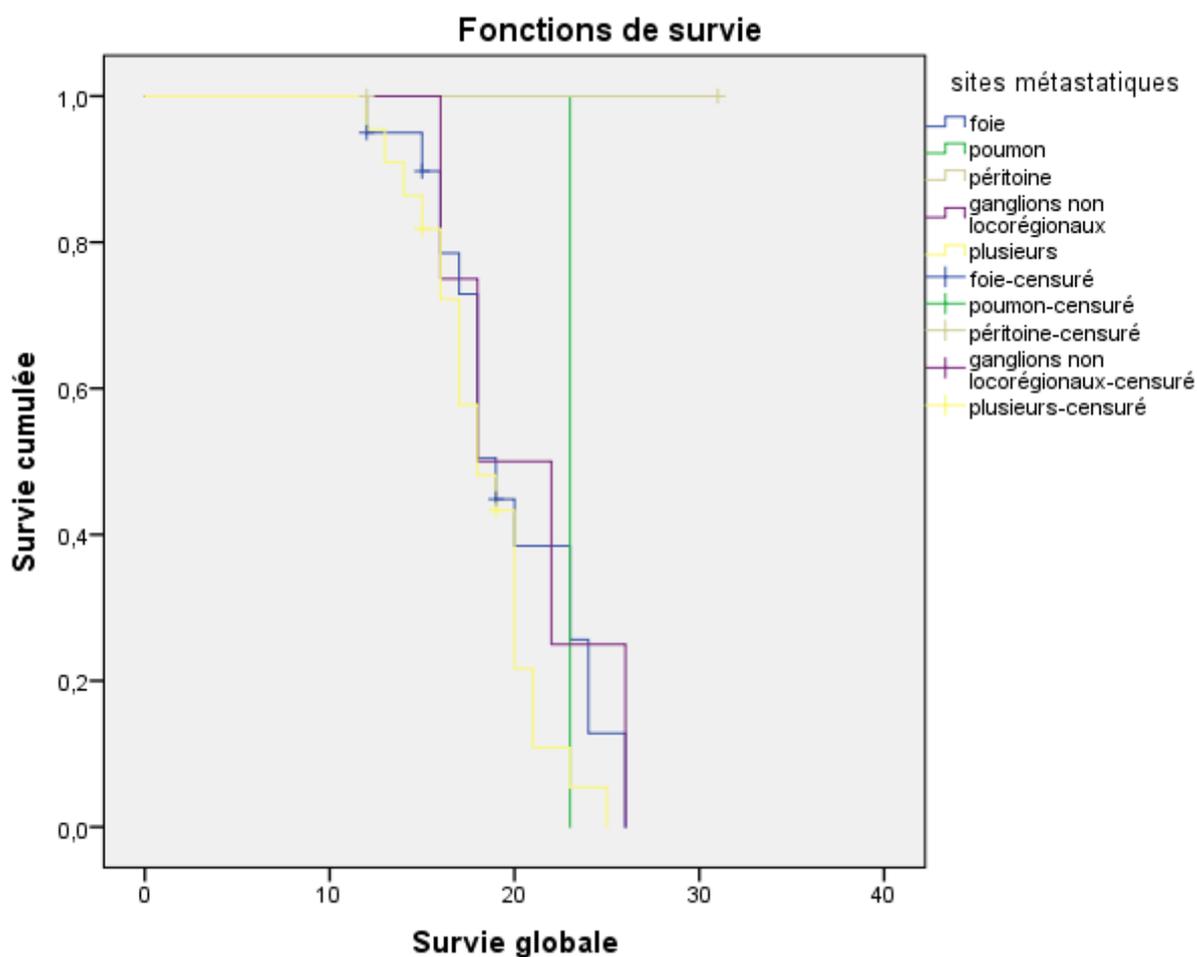


**Figure 59** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases.

→ **SG selon le siège des métastases :**

La médiane de SSP des patients avec métastases hépatiques était de 19 mois, elle était de 23 mois en cas de métastases pulmonaires, de 12 mois pour les métastases péritonéales, de 22 mois pour les patients avec métastases ganglionnaires et de 18 mois pour les patients avec métastases multiples.

La comparaison des différentes courbes ne montre pas de différence significative ( $P = 0.103$ ).



**Figure 60 :** Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX4 en fonction du siège des métastases.

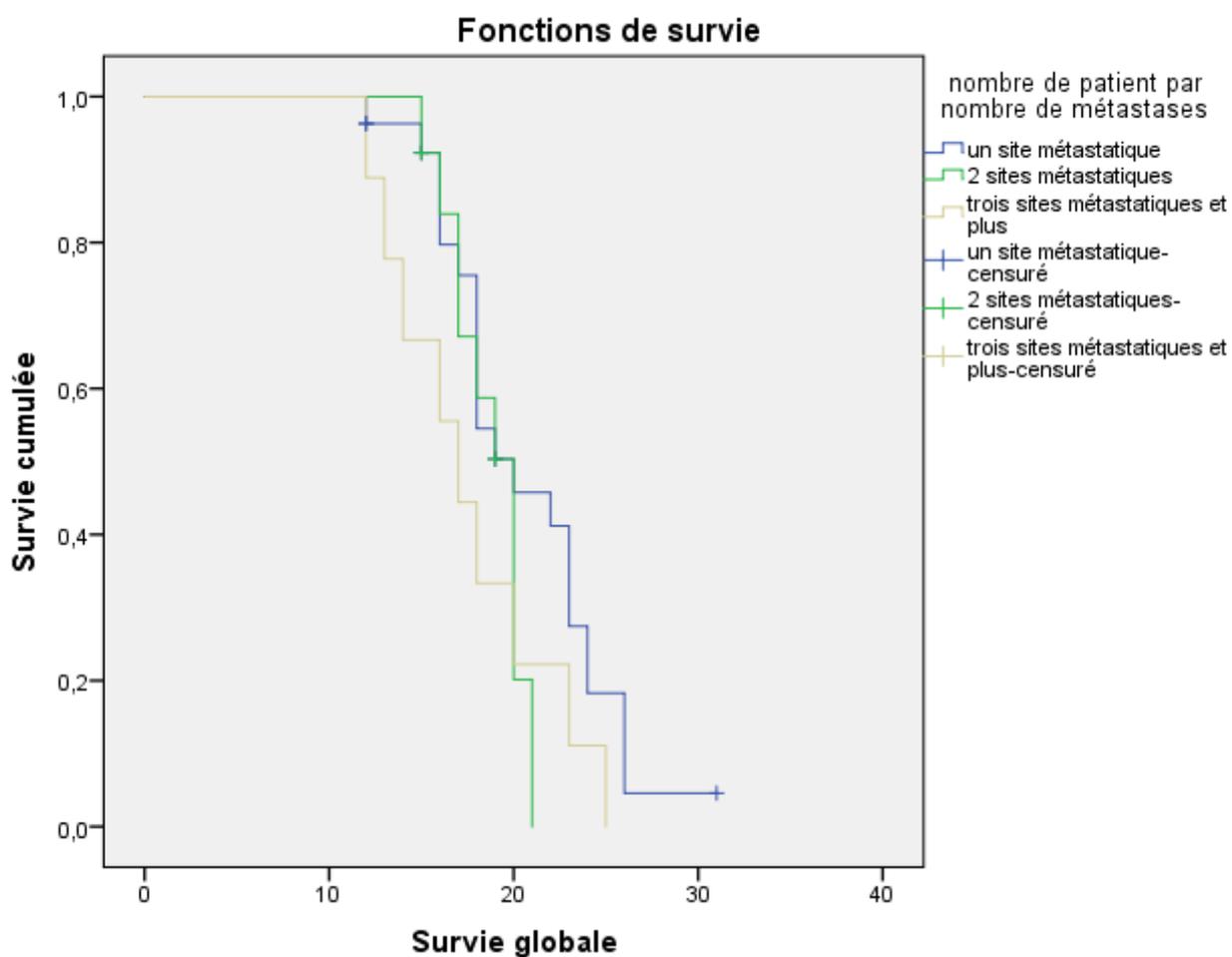
→ **SG selon le nombre des sites métastatiques :**

Pour les patients présentant un seul site métastatique, la médiane de SG était de 20 mois (IC à 95% : 17.07 – 22.92).

Pour les patients avec 2 sites métastatiques, la médiane de SG était de 20 mois (IC à 95% : 18.73 – 21.26).

En présence de 03 sites métastatiques, elle était de 17 mois (IC à 95% : 14.07 – 19.92).

La comparaison des différentes courbes ne retrouve pas de différence significative (P = 0.115).



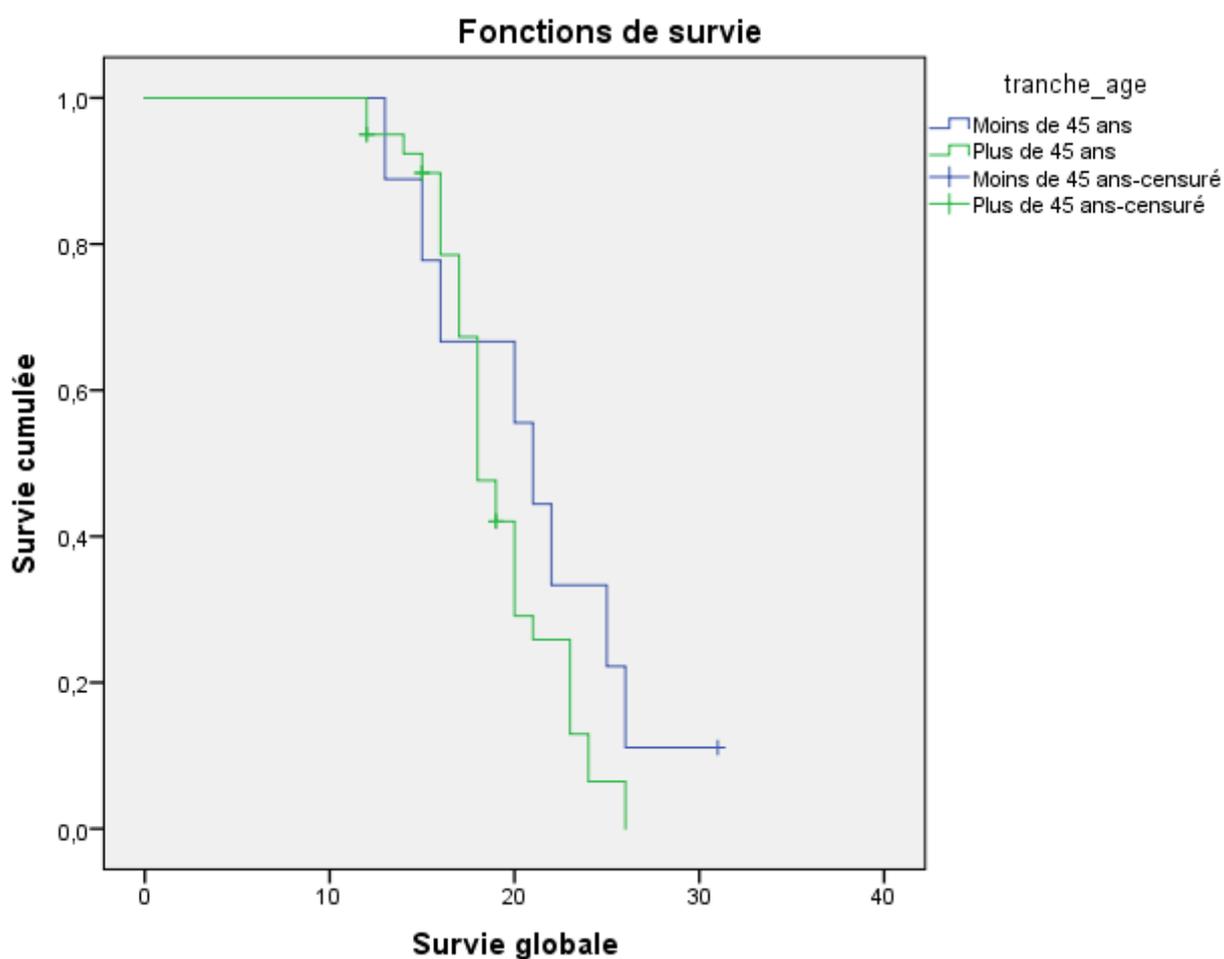
**Figure 61** : Courbe de SG do protocole beva-FOLFOX en fonction du nombre des sites métastatiques.

→ **SG selon l'âge :**

La médiane de SG pour les patients âgés de 45 ans et moins était de 21 mois (IC à 95% : 18.07 – 23.92).

Pour les patients âgés de plus de 45 ans, la médiane de SG était de 18 mois (IC à 95% : 16.70 – 19.29).

En comparant les 2 courbes en fonction de l'âge, on ne retrouve de différence significative ( $P = 0.185$ ).



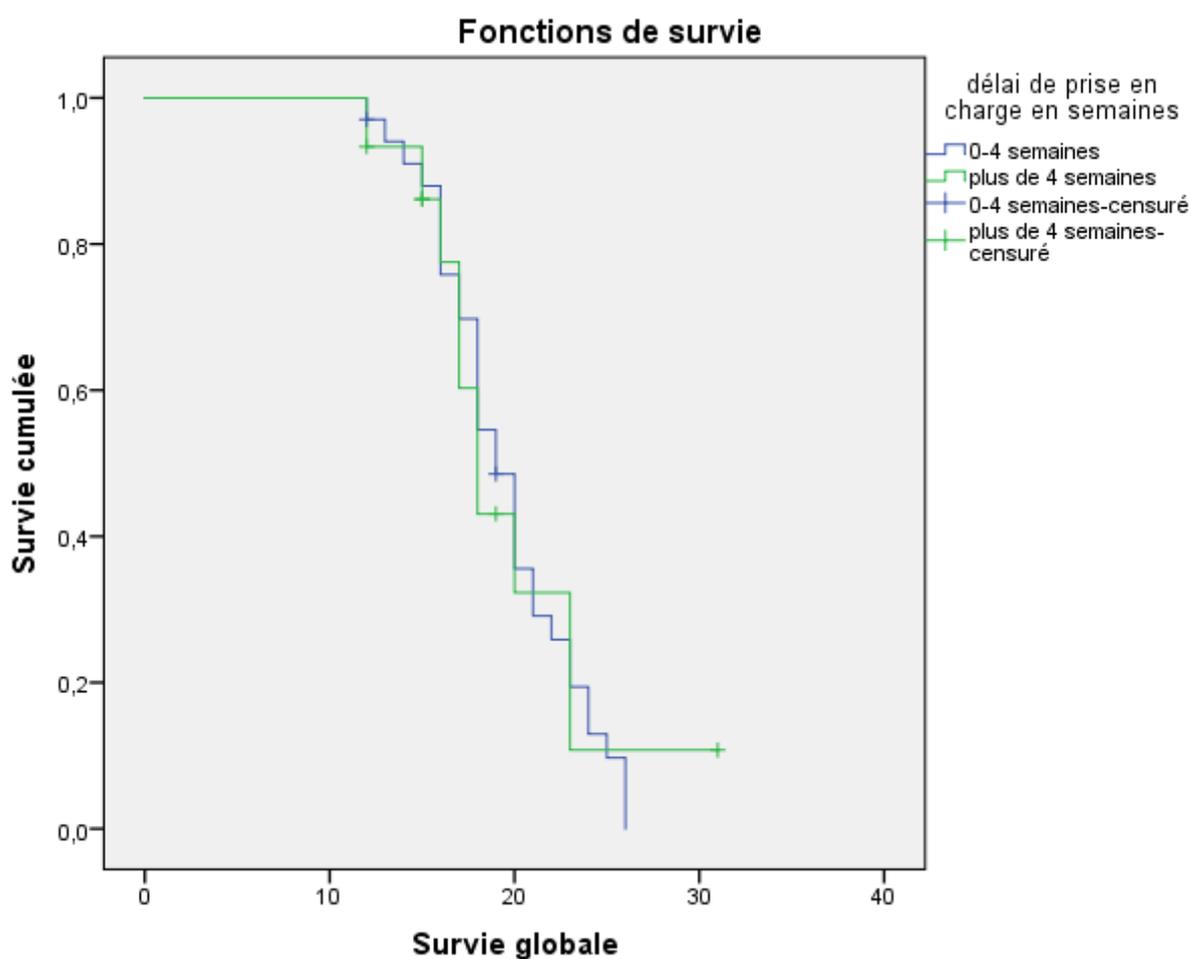
**Figure 62 :** Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX4 en fonction de l'âge.

→ SG selon le délai de prise en charge :

Pour les patients dont le délai de prise en charge était inférieur à 04 semaines, la médiane de SG était de 21 mois (IC à 95% : 17.50 – 20.49) .

La médiane de survie des patients ayant commencé leur traitement après la 4<sup>ème</sup> semaine était de 18 mois (IC à 95% : 16.36 – 19.63).

La comparaison des courbes de survie en fonction du délai de prise en charge n'a pas montré de différence significative (P = 0.915).



**Figure 63** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction du délai de prise en charge

→ **SG selon la réponse thérapeutique :**

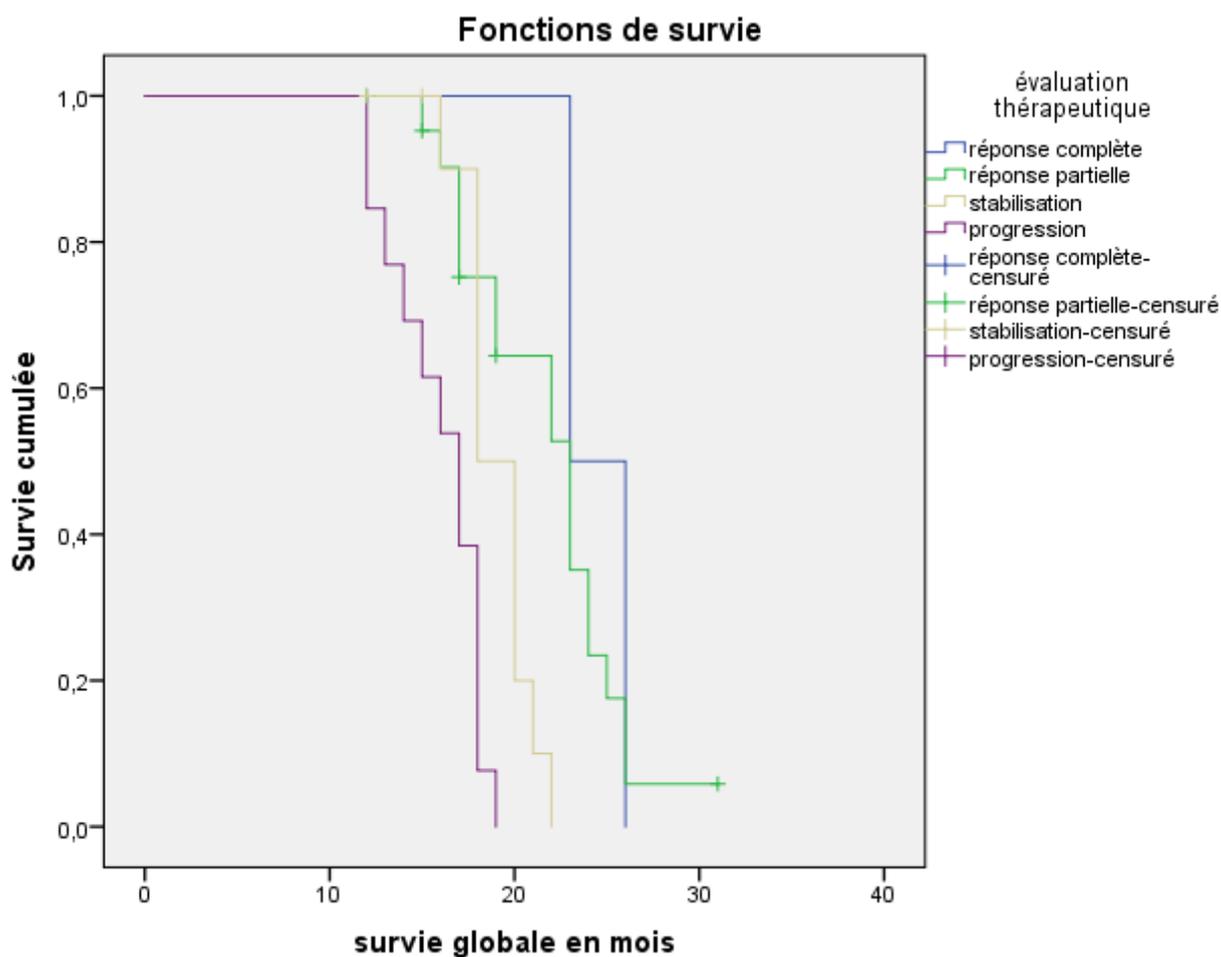
Les SG des 2 patients ayant présenté une réponse complète étaient respectivement de 26 et 23 mois

La médiane de SG était de 23 mois en cas de réponse partielle (P à 95% : 19.96 – 26.03).

La médiane de SG était de 18 mois en cas de stabilisation (P à 95% : 16.22 – 19.77).

La médiane de SG était de 17 mois pour les patients en progression (P à 95% : 14.70 – 19.29).

L'analyse des différentes courbes retrouve une différence significative avec un  $P = 0.000$ .



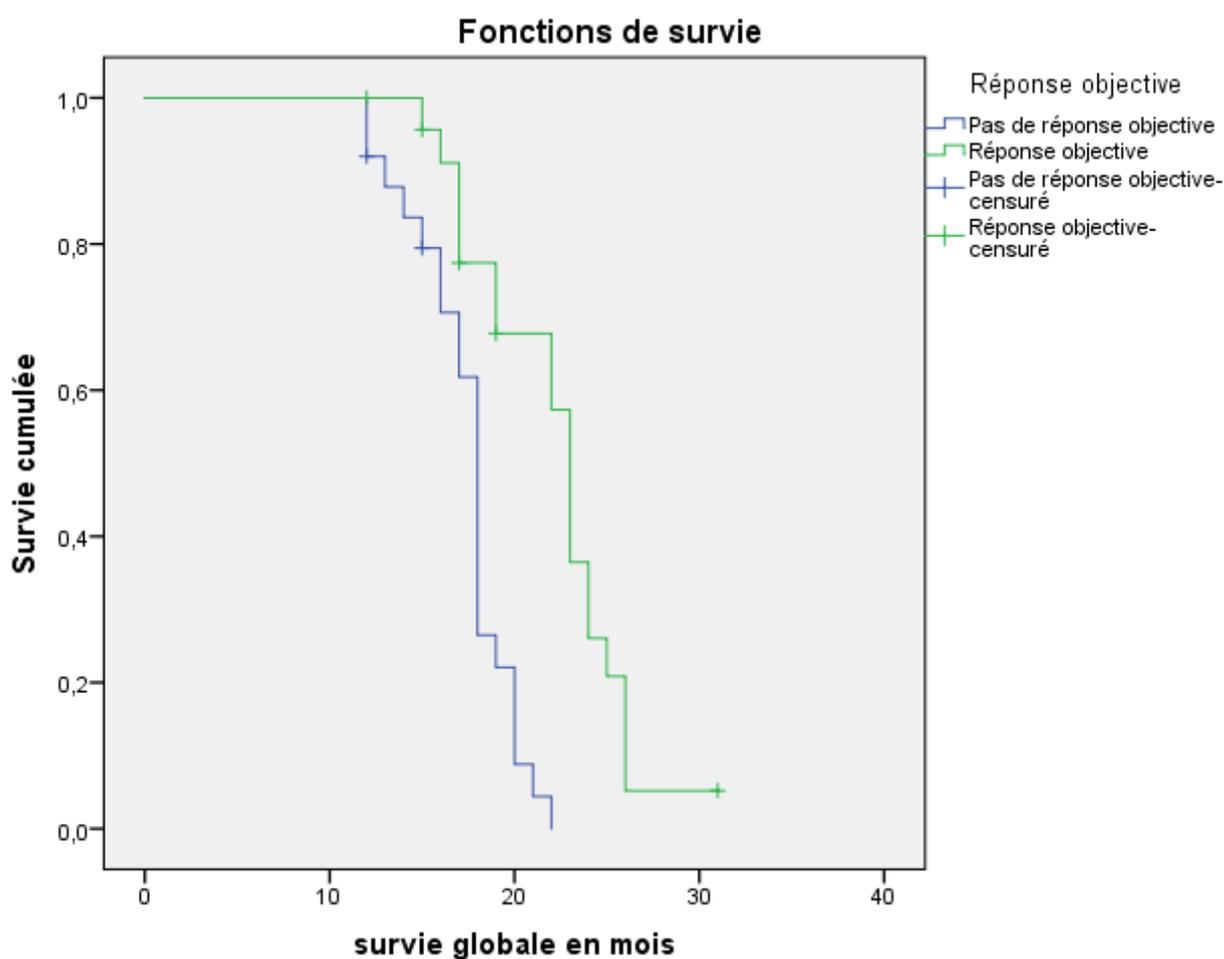
**Figure 64 :** Courbes de SG de FOLFOX-beve selon la réponse thérapeutique

→ **SG selon la réponse objective:**

En présence de réponse objective, la médiane de SG était de 23 mois (P à 95% : 21.98 – 24.01).

En l'absence de réponse objective, la médiane de SG était de 18 mois (P à 95% : 17.48-18.51).

La comparaison des 2 courbes a montré une différence significative : P = 0.000.



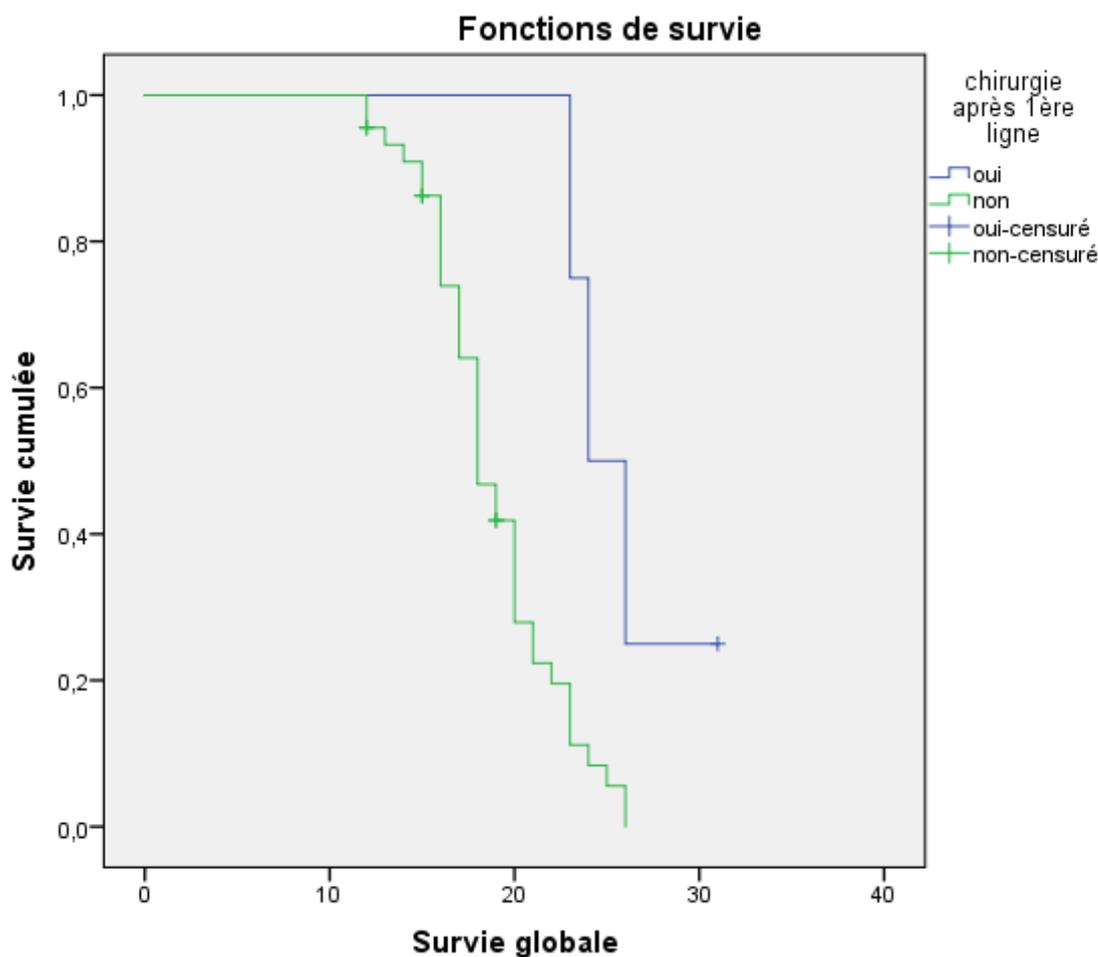
**Figure 65** : Courbes de SG de FOLFOX-beva en fonction de la réponse objective

→ **SG selon la réalisation de chirurgie après traitement :**

La médiane de survie des patients opérés après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par beva-FOLFOX était de 24 mois (IC à 95% : 21.06 – 26.94).

Celle des patients non opérés était de 18 mois (IC à 95% : 16.62 – 19.37).

La comparaison des 2 courbes de SG en fonction de la réalisation d'une chirurgie montre une différence significative avec **P = 0.007**.



**Figure 66** : Courbe de SG du protocole beva-FOLFOX en fonction de la chirurgie de métastases.

#### 4-2-2- Evaluation thérapeutique du protocole cetuximab-FOLFIRI :

##### 4-2-2-1 Nombre de cures :

391 cures avaient été reçues au total, la moyenne des cures était de **10.3 cures** avec des extrêmes de **06 et 21 cures**.

##### 4-2-1-2- Evaluation de la réponse thérapeutique :

###### → Le taux de réponse objective :

Les 38 patients traités par cetuximab + FOLFIRI avaient été évalués après 06 cures (soit après une période de 03 mois).

Ils avaient été évalués selon les critères de réponse de Recist déjà sus-cités.

Les résultats de l'évaluation sont présentés dans le tableau suivant :

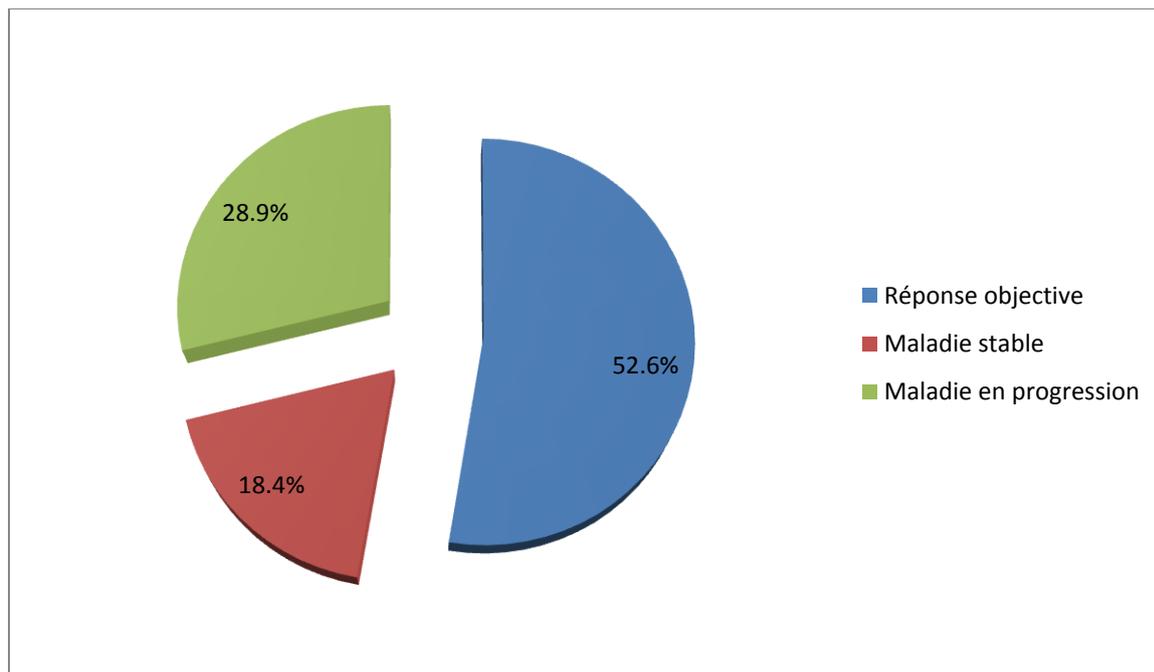
**Tableau XLII:** Evaluation de la réponse thérapeutique du protocole cetuximab-FOLFIRI.

Réponse	Nombre de patients	%
Réponse complète (RC)	01	<b>02.6%</b>
Réponse partielle (RP)	19	<b>50%</b>
Maladie stable (MS)	07	<b>18.4%</b>
Progression (P)	11	<b>28.9%</b>
Total	38	100

###### **Le taux de réponse objective :**

Il s'agit de la somme des taux de réponses complètes et partielles :

$$\% \text{ RO} = 52.6 \%$$



**Figure 67** : Réponse thérapeutique au protocole cetuximab-FOLFIRI.

→ **Le contrôle tumoral :**

Le contrôle tumoral représente les sommes des réponses complètes, des réponses partielles et des stabilisations :  $CT = RC + RP + MS$ .

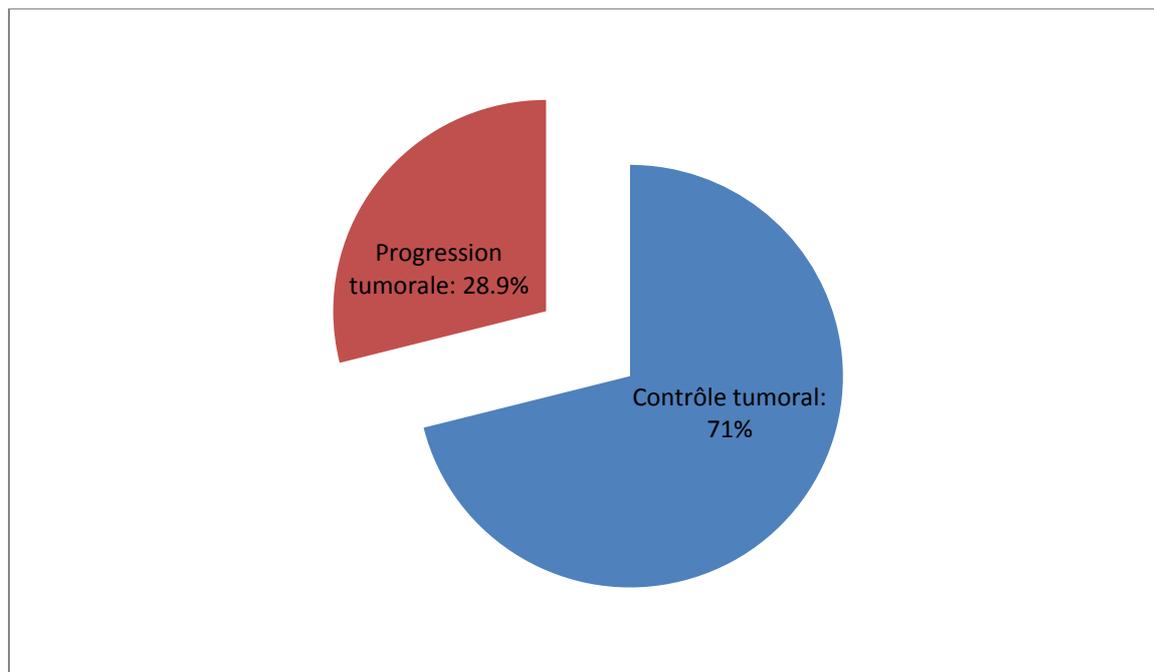
**Tableau XLIII** : Evaluation du contrôle tumoral du protocole cetuximab-FOLFIRI.

Réponse	Nombre de patients	%
<b>Contrôle tumoral (RC + RP + MS)</b>	27	<b>71</b>
<b>Progression tumoral</b>	11	<b>28.9</b>
<b>Total</b>	38	100

**Le taux de contrôle tumoral (CT):**

**$CT = RC + RP + MS$ .**

**% contrôle tumoral = 71 %**



**Figure 68** : Contrôle tumoral du protocole cetuximab-FOLFIRI.

#### 4-2-2-3- Evaluation de la toxicité :

La toxicité avait été évaluée par rapport aux 391 cures reçues, nous avons 2 toxicités :

\*Toxicité liée au protocole FOLFIRI

\*Toxicité liée au cetuximab

L'évaluation des effets secondaires a été effectuée selon les critères de toxicité CTC/NCI 3.0 (sus-cités).

#### → Evaluation de la toxicité de la chimiothérapie (FOLFIRI) :

Après 391 cures de FOLFIRI, les toxicités les plus notées étaient la neutropénie et la diarrhée.

Un cas de décès toxique par diarrhée grade IV a été noté.

N = nombre d'épisodes.

**Tableau XLIII** : Toxicité du protocole FOLFIRI selon les grades.

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Total
Toxicité	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Hématologique :</b>					
-Anémie	91 (23.2%)	32(08.1%)	06 (01.5%)	00	<b>129(32.8%)</b>
-Neutropénie	81 (20.7%)	36(09.2%)	24 (06.1%)	08(2.1%)	<b>150(38.1%)</b>
-Thrombopénie	30(07.6%)	14(03.5%)	02 (0.5%)	00	46 (11.6%)

**Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques**

<b>Digestive :</b>					
<b>-Vomissement</b>	48 (12.2%)	28(07.1%)	00	00	76(19.3%)
<b>-Diarrhée</b>	72 (18.4%)	59(15.1%)	25 (06.3%)	06(1.5%)	<b>162(41.3%)</b>
<b>-Mucite</b>	68 (17.3%)	29 (7.4%)	00	00	97 (24.7%)
<b>Syndrome cholinergique</b>	65(16.6%)	36 (09.2%)	00	00	101(25.8%)
<b>Réaction allergique</b>	00	00	00	00	00

→ **Toxicité de cetuximab :**

La toxicité de cetuximab a été représentée essentiellement par la toxicité cutanée.

Le tableau suivant illustre les différentes toxicités observées après 391 cures qui ont été cotées en utilisant les critères NCI/CTC3.0.

N = nombre d'épisodes.

**Tableau XLIV :** Toxicité de cetuximab selon les grades.

	<b>Grade I</b>	<b>Grade II</b>	<b>Grade III</b>	<b>Grade IV</b>	<b>Total</b>
<b>Toxicité</b>	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Réactions cutanées</b>	162(41.4%)	105(26.8%)	21 (5.3%)	00	<b>288(73.5%)</b>
<b>Réactions oculaires</b>	13 (03.3%)	06 (01.5%)	00	00	18 (04.8%)
<b>Réactions allergiques (hypersensibilité immédiate)</b>	15 (03.8%)	00	00	00	15 (03.8%)

**4-2-1-4- Chirurgie après cetuximab-FOLFIRI:**

05 patients ont été opérés de leurs métastases hépatiques devenues résécables après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

**4-2-1-5- Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

Une progression de la maladie après 3 mois de traitement a été observée chez 11 patients.

\*Les 11 patients ont reçu un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :

- 06 patients ont reçu bevacizumab-FOLFOX
- 04 patients ont reçu FOLFOX4
- 01 patient a reçu LV5FU2.

**Tableau XLV:** Réponse thérapeutique après progression sous cetuximab-FOLFIRI

Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne : protocole	Nombre de patients	Réponse thérapeutique
Bevacizumab-FOLFOX	06	03RP, 02S, 01P
FOLFOX	04	01RP, 02S , 01P
LV5FU2	01	01S

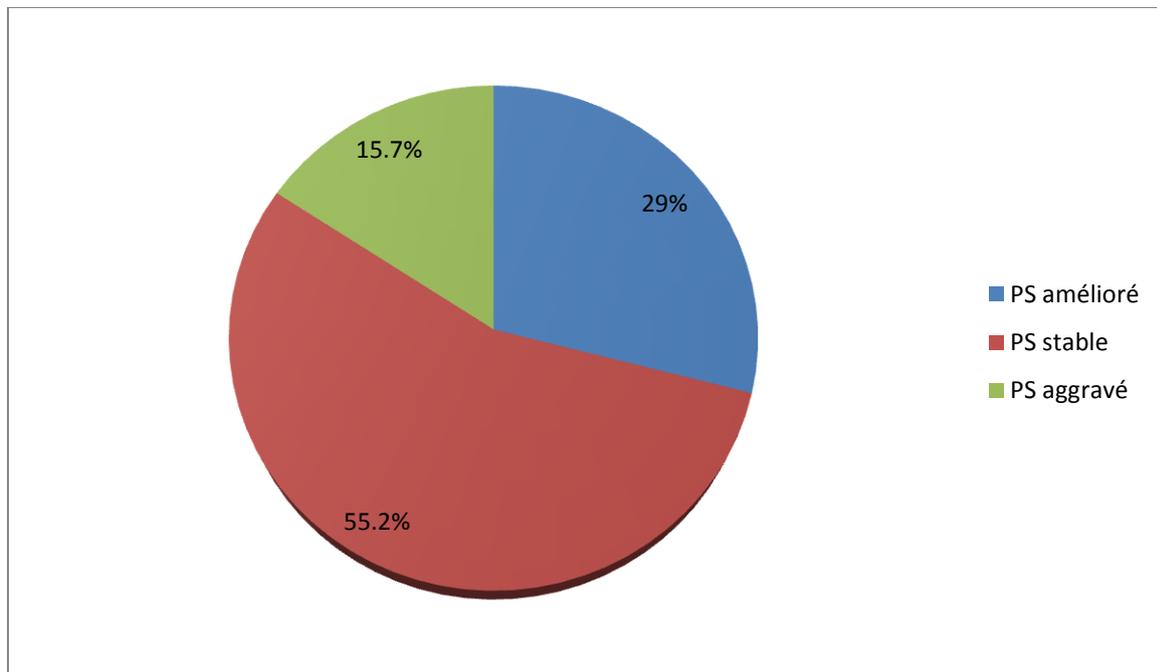
#### 4-2-1-6- Evaluation de la qualité de vie :

On avait procédé à évaluer la qualité de vie selon l'évolution du statut de performance (PS) sous l'association cetuximab-FOLFIRI.

L'évolution du statut de performance (PS) des patients ayant reçu cetuximab-FOLFIRI était comme suit :

**Tableau XLVI:** Evolution du PS des patients sous cetuximab-FOLFIRI.

Evolution du PS	Nombre de patients	%
<b>Amélioration du PS :</b>	Chez <b>11</b> patients :	<b>29%</b>
- 01 → 00	-07	
- 02 → 01	-04	
<b>PS stable :</b>	Chez <b>21</b> patients :	<b>55.2%</b>
- 00 → 00	-06	
- 01 → 01	-11	
- 02 → 02	-04	
<b>Aggravation du PS :</b>	Chez <b>06</b> patients :	<b>15.7%</b>
- 00 → 01	-03	
- 01 → 02	-03	
- 02 → 03	-00	



**Figure 69** : Evolution du statut de performance chez les patients traités par cetuximab-FOLFIRI.

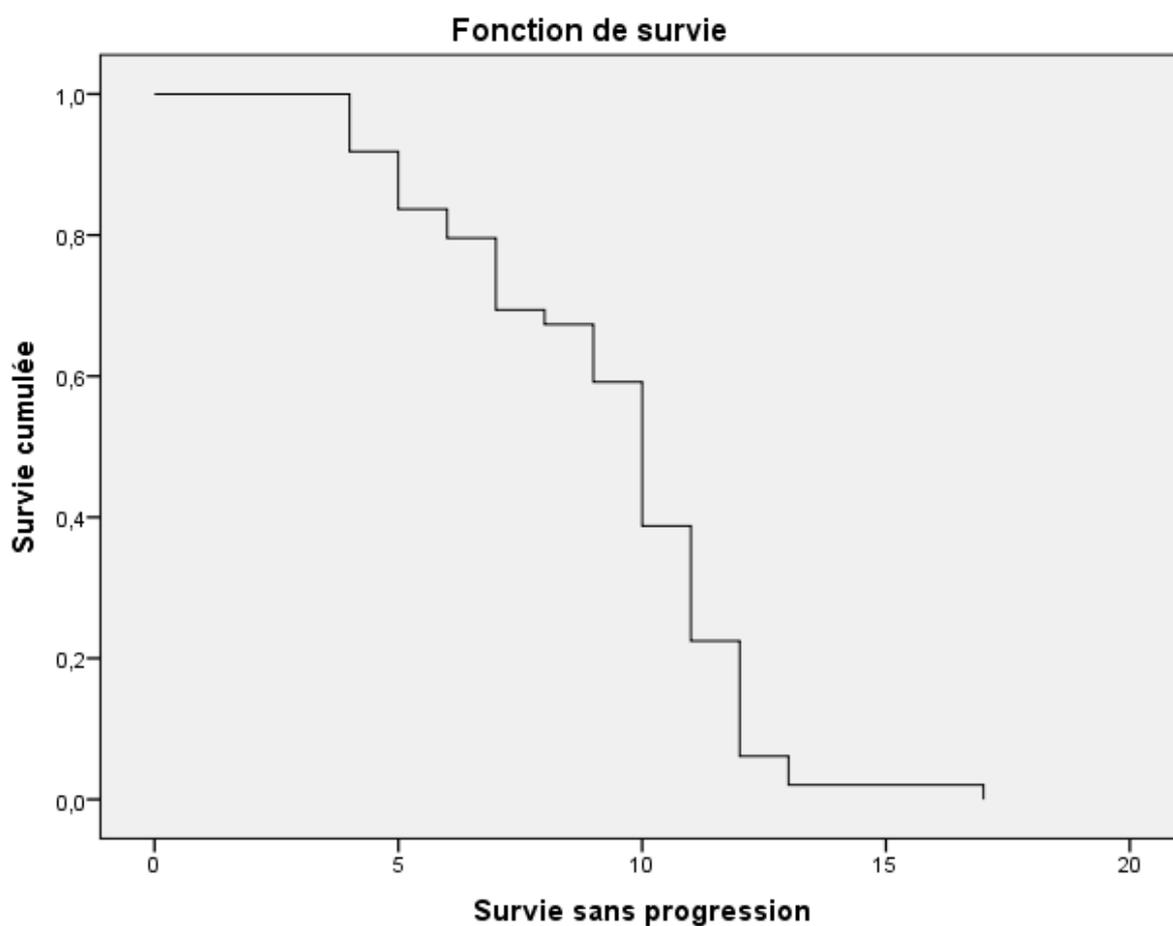
#### 4-2-2-7- Evaluation de la survie :

La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier.

##### 4-2-2-7-1- Evaluation de la survie sans progression :

##### →La survie sans progression globale (SSP) :

Chez les 38 patients traités par l'association cetuximab-FOLFIRI, la médiane de SSP était de 09 mois avec des extrêmes de 04 et 14 mois (IC à 95% : 08.24 – 09.75).



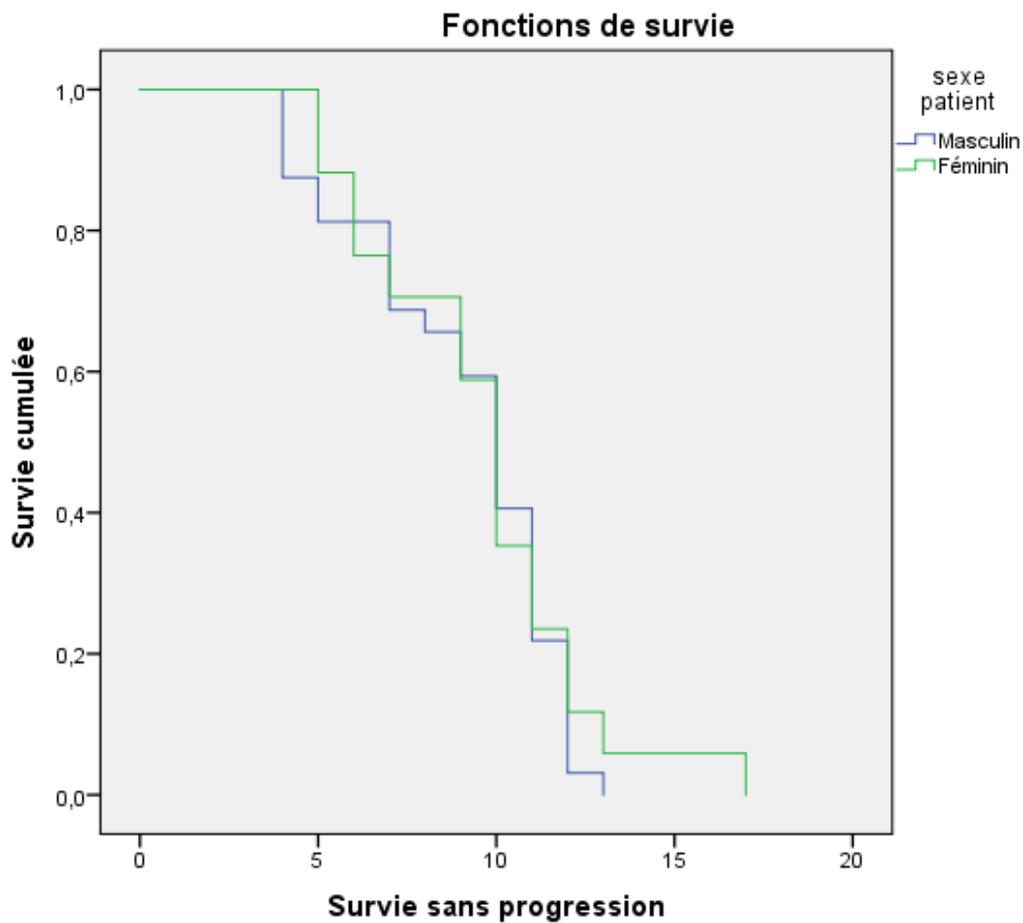
**Figure 70** : Courbe de SSP globale des patients traités par l'association cetuximab-FOLFIRI.

→ SSP selon le sexe :

La médiane de SSP était de 09 mois pour les hommes (IC à 95% : 8.189 – 9.811).

Celle de femmes était également de 09 mois (IC à 95% : 6.484 – 11.516).

La comparaison des 2 courbes de SSP en fonction du sexe ne montre pas de différence significative (P = 0.800).

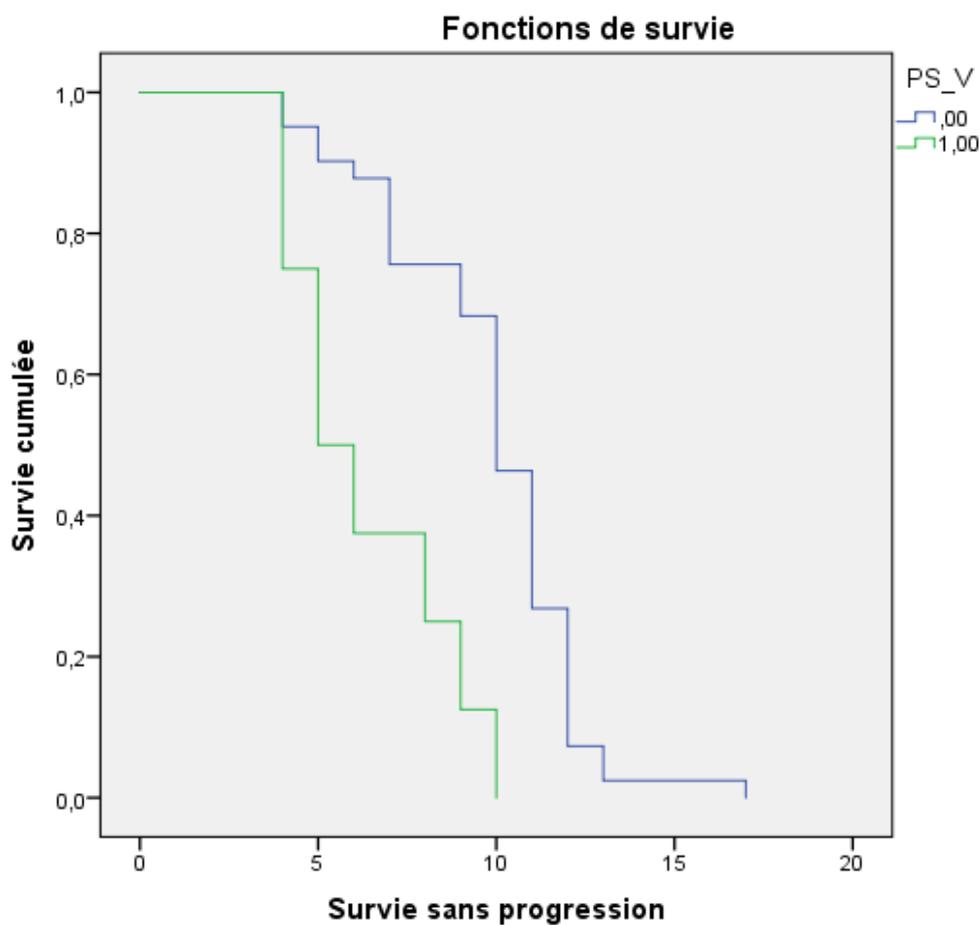


**Figure 71 :** Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le sexe.

→SSP selon le statut de performance initial (PS) :

La médiane de SSP était meilleure chez les patients avec un bon PS (0 ou 1) par rapport aux patients présentant un PS initial à 2 : elle était respectivement de 10 et 06 mois.

La comparaison de la courbe de SSP en fonction du statut de performance (PS) initial montre une différence significative en faveur du PS ( $P = 0.003$ )



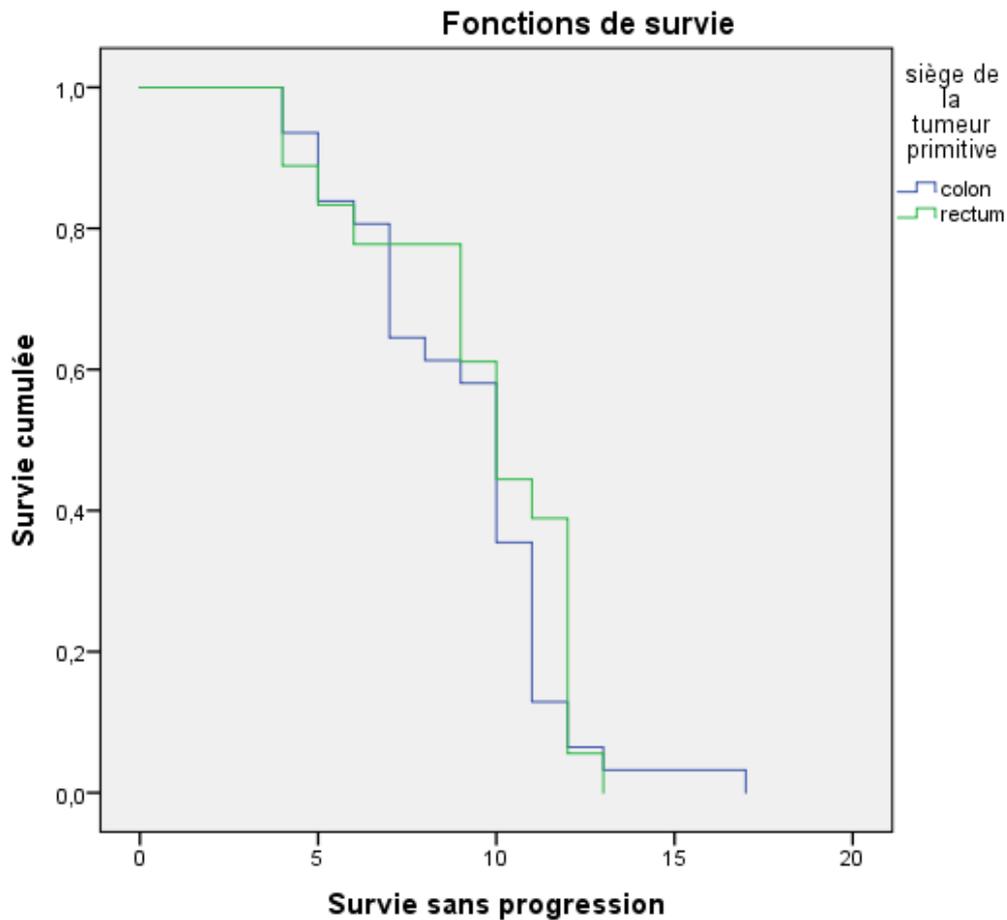
**Figure 72** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le statut de performance initial.

→ SSP selon le siège de la tumeur primitive :

La médiane de SSP était de 09 mois en cas de tumeur colique (IC à 95% : 7.508 – 10.492).

La médiane de survie était de 10 mois en cas de tumeur rectale (IC à 95% : 8.738 – 11.262).

La comparaison des 2 courbes selon le siège de la tumeur primitive retrouve une différence significative en faveur de la localisation rectale ( $P = 0.003$ ).



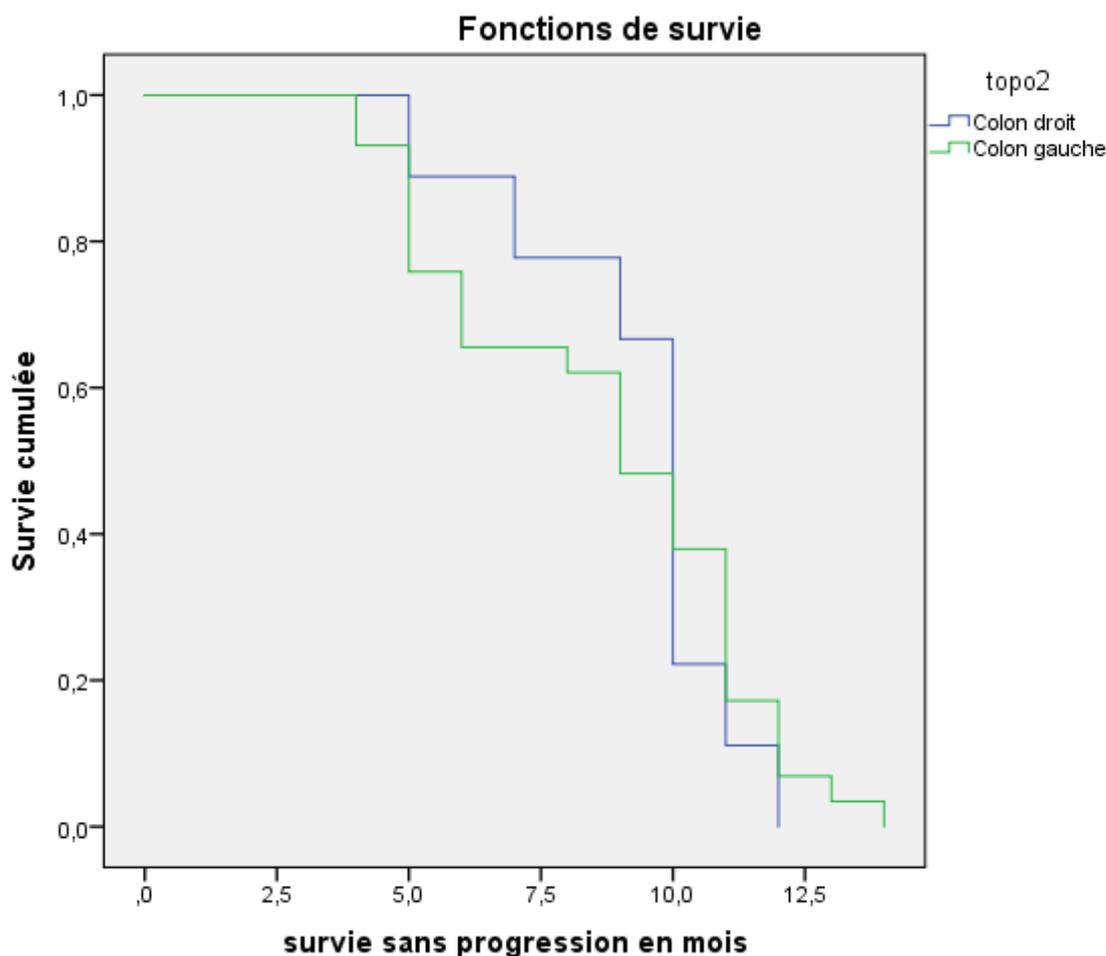
**Figure 73** : Courbe de SSP en fonction du siège de la tumeur primitive.

→ SSP selon la topographie colon droit / colon gauche :

Chez les 09 patients qui avaient une topographie colique droite (du coecum jusqu'au transverse), la médiane de SSP était de 10 mois (IC à 95% : 09.38 – 10.61).

La médiane de SSP était de 09 mois en cas de topographie gauche (de l'angle colique gauche jusqu'au rectum) représentée par 29 patients ( IC à 95% : 07.49 – 10.50).

La comparaison des 2 courbes n'a pas trouvé de différence significative (P = 0.849).



**Figure 74** : Courbes de SSP du protocole FOLFIRI-cetuximab selon la topographie colon droit/colon gauche

→ SSP selon le type histologique :

La médiane de SSP des ADK bien différenciés était de 10 mois

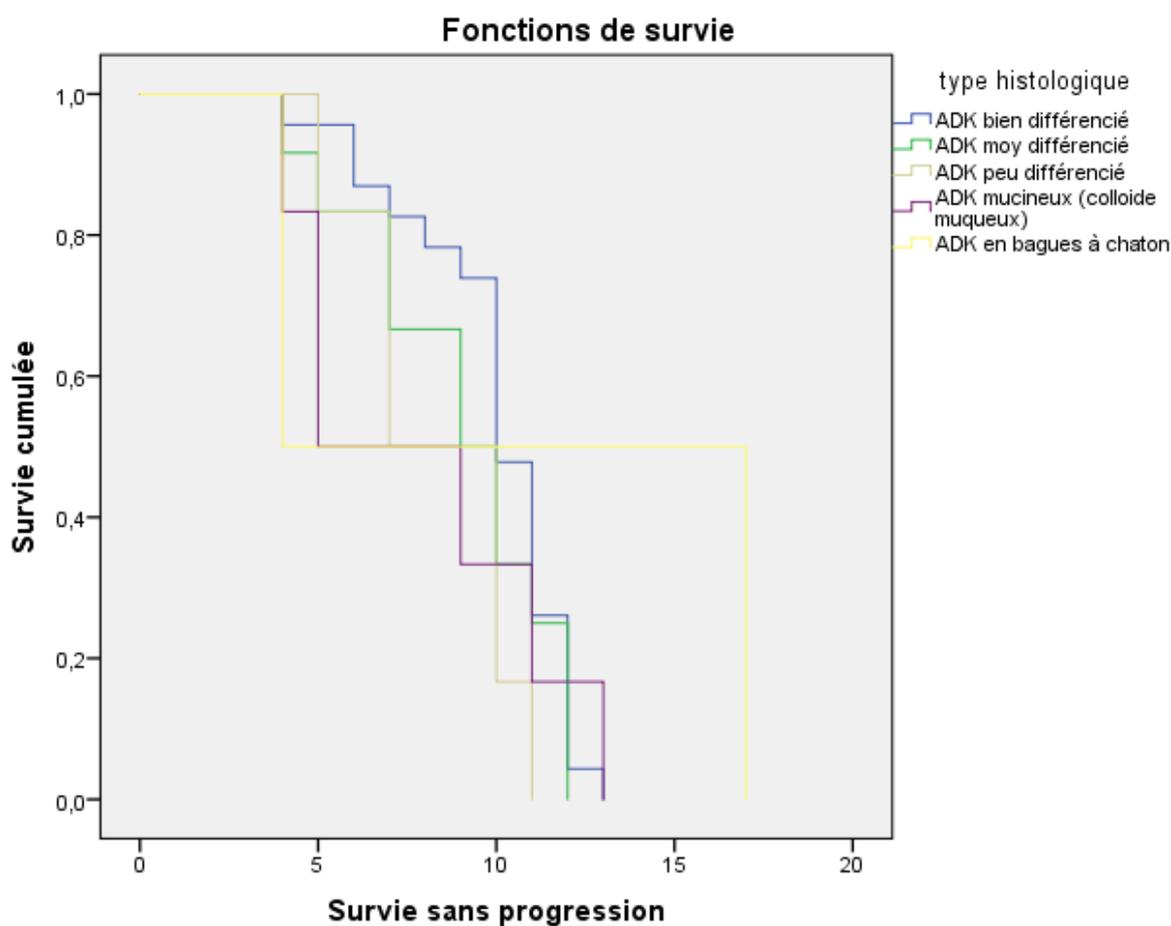
La médiane de SSP des ADK moyennement différenciés était de 09 mois

La médiane de SSP des ADK peu différenciés était de 06 mois

La médiane de SSP des ADK mucineux était de 10 mois

La SSP des ADK en bague à chaton (représentés par un seul patient) était de 04 mois.

La comparaison des courbes de SSP en fonction du type histologique ne montre pas de différence significative (P=0.708).

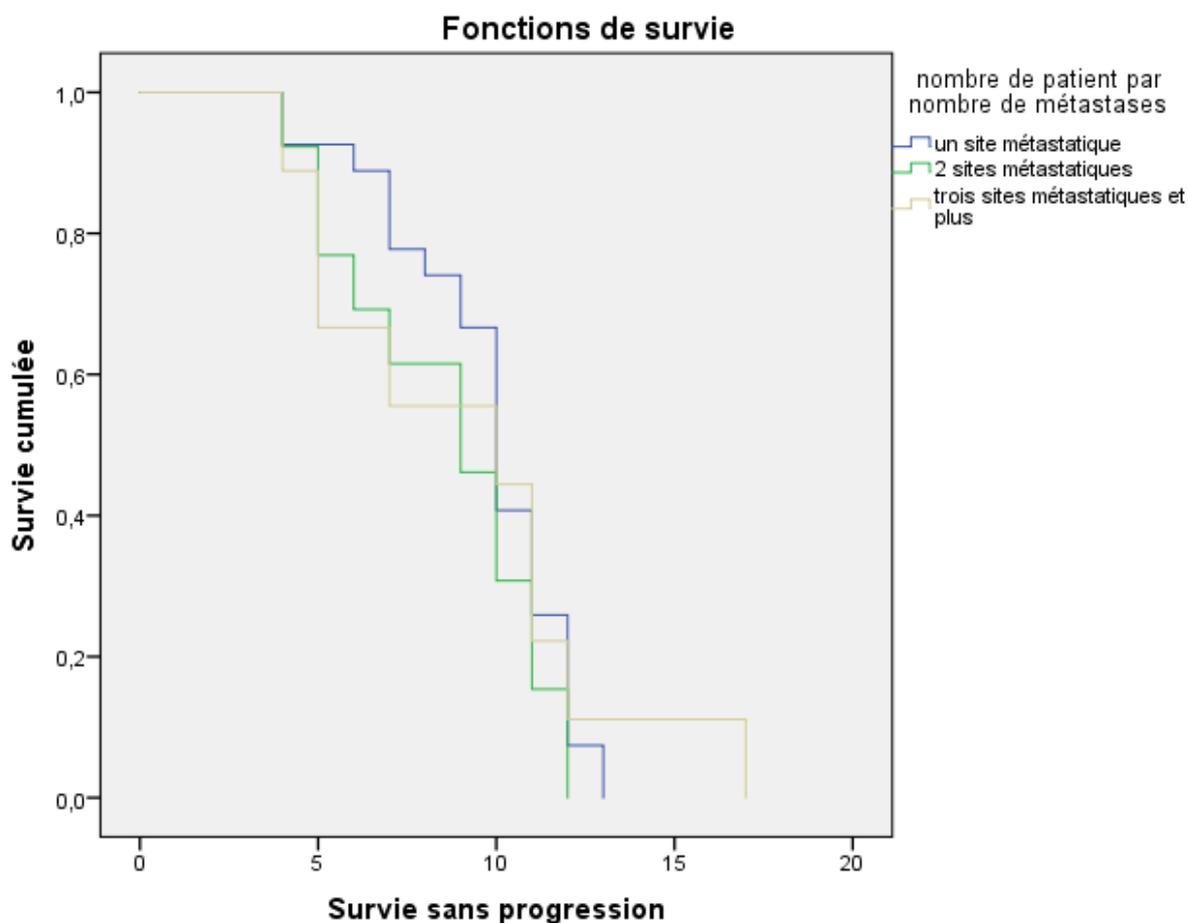


**Figure 75** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le type histologique.

→ SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases :

La médiane de SSP en cas de métastases synchrones était de 09 mois  
Elle était de 10 mois en cas de métastases métachrones .

La comparaison des 2 courbes de SSP en fonction de la survenue des métastases de façon synchrone ou métachrone ne montre pas de différence significative ( $P = 0.789$ ).

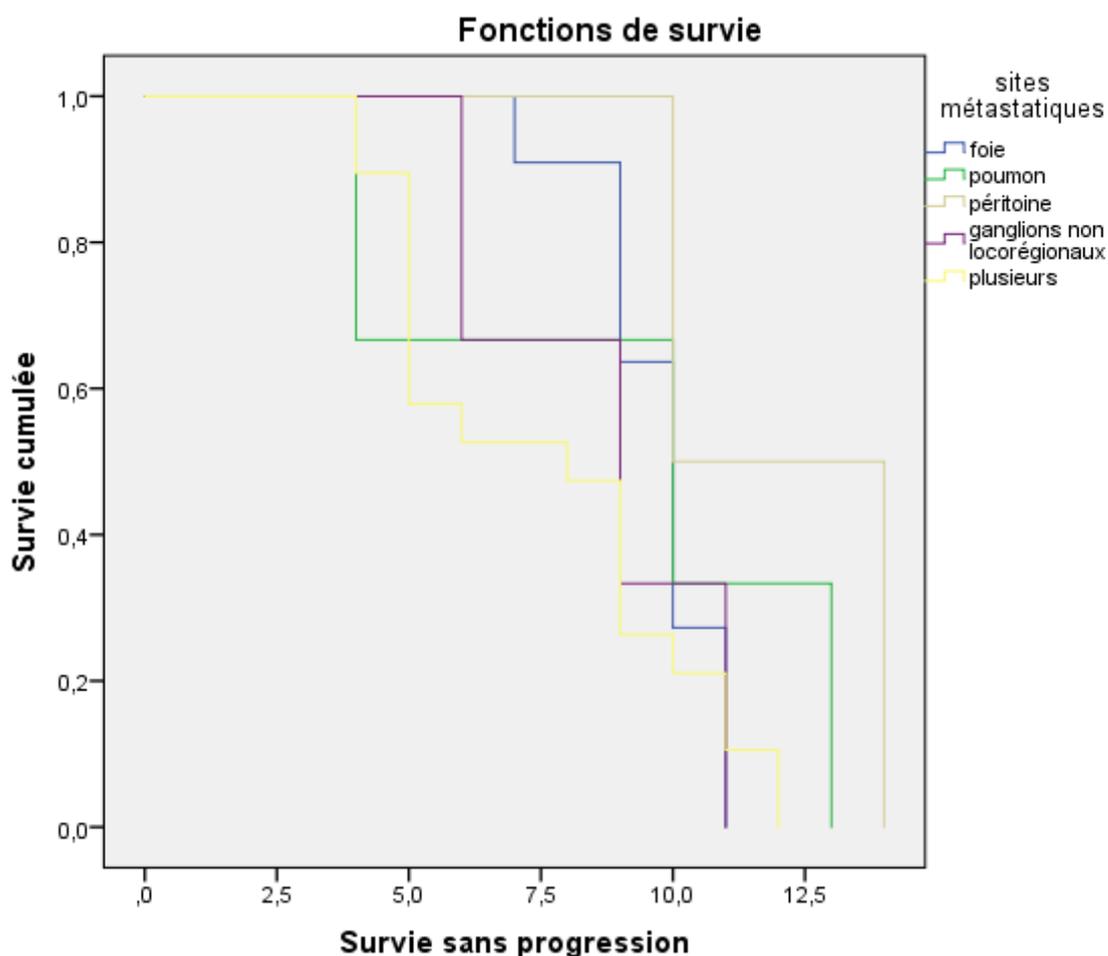


**Figure 76** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases.

→ La SSP selon le siège des métastases :

La médiane de SSP était de 10 mois pour les métastases hépatiques, les métastases pulmonaires et les métastases péritonéales ; elle était de 09 mois pour les métastases ganglionnaires et de 08 mois pour les métastases multiples.

La différence entre les différentes courbes n'était pas significative ( $P = 0.179$ ).



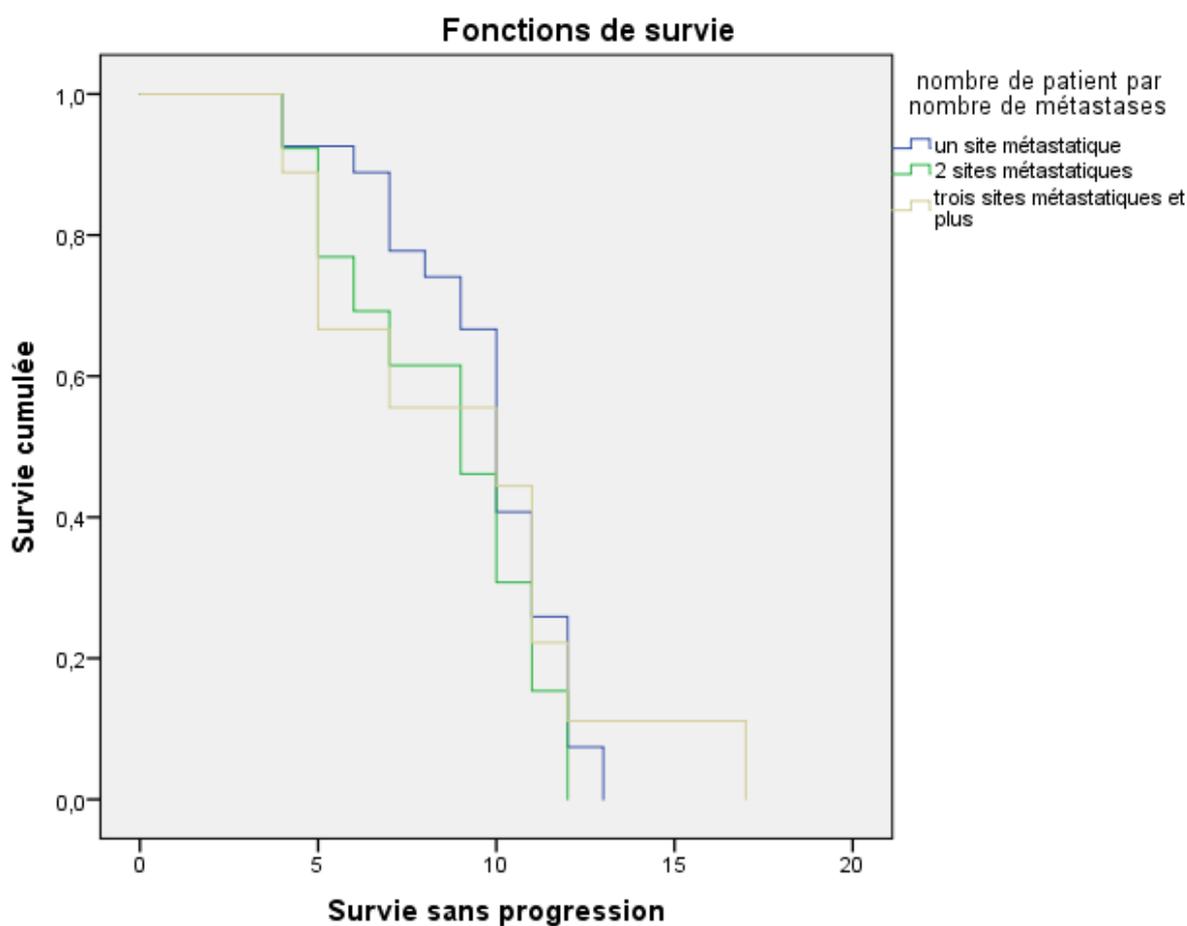
**Figure 77** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège des métastases.

→ La SSP selon le nombre de sites métastatiques :

La médiane de SSP était de 10 mois en cas de métastases intéressant un seul site métastatique (IC à 95% : 9.338 – 10.662).

Elle était de 09 mois en cas de présence de 02 sites métastatiques (IC à 95% : 5.738 – 12.262) et de 05 mois pour les métastases intéressant 03 sites et plus (IC à 95% : 3.400 – 6.600).

La comparaison des 03 courbes de SSP en fonction du nombre de sites métastatiques retrouve une différence significative ( $P = 0.036$ ).

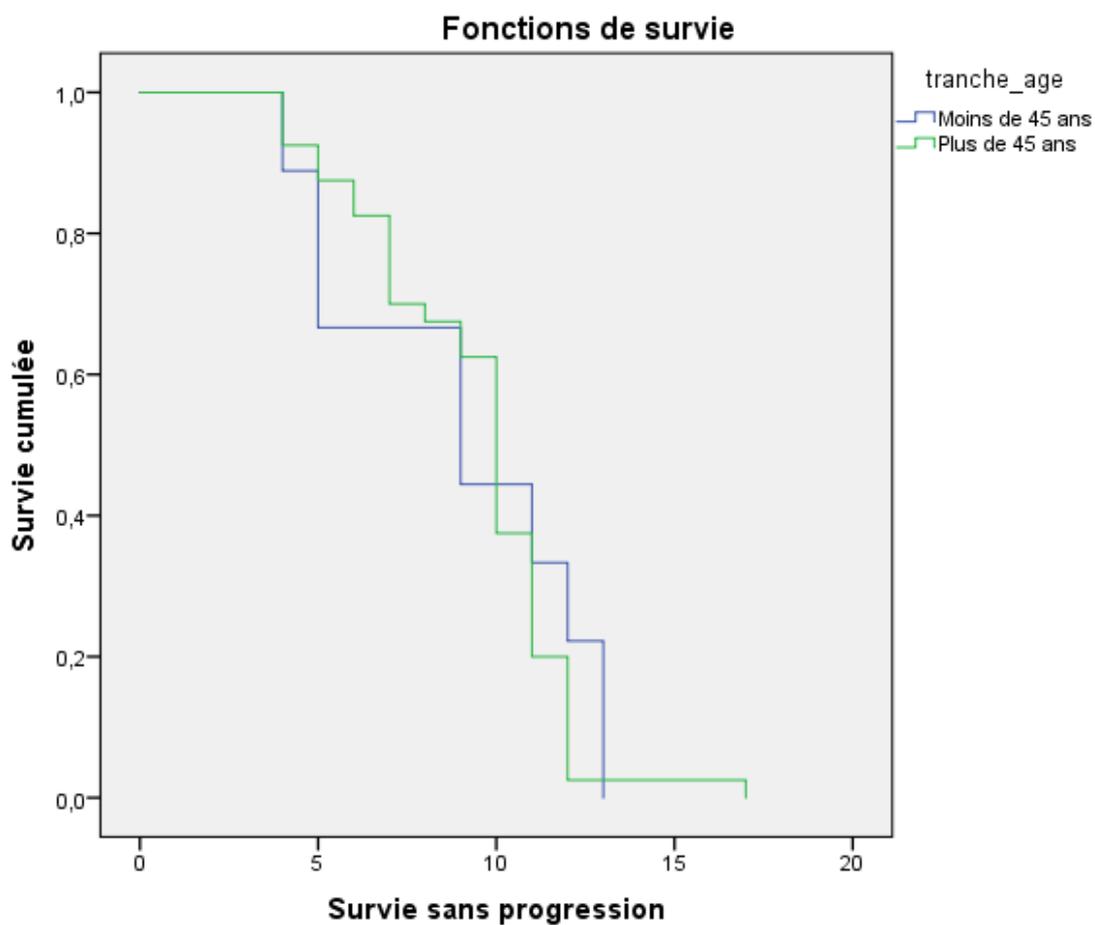


**Figure 78** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le nombre de sites métastatiques.

→ SSP selon l'âge :

Pour les patients âgés de 45 ans et moins, la médiane de SSP était de 10 mois ; elle était de 09 mois pour les sujets âgés de plus de 45 ans.

La comparaison des 2 courbes en fonction de l'âge ne montre aucune différence significative ( $P = 0.450$ ).



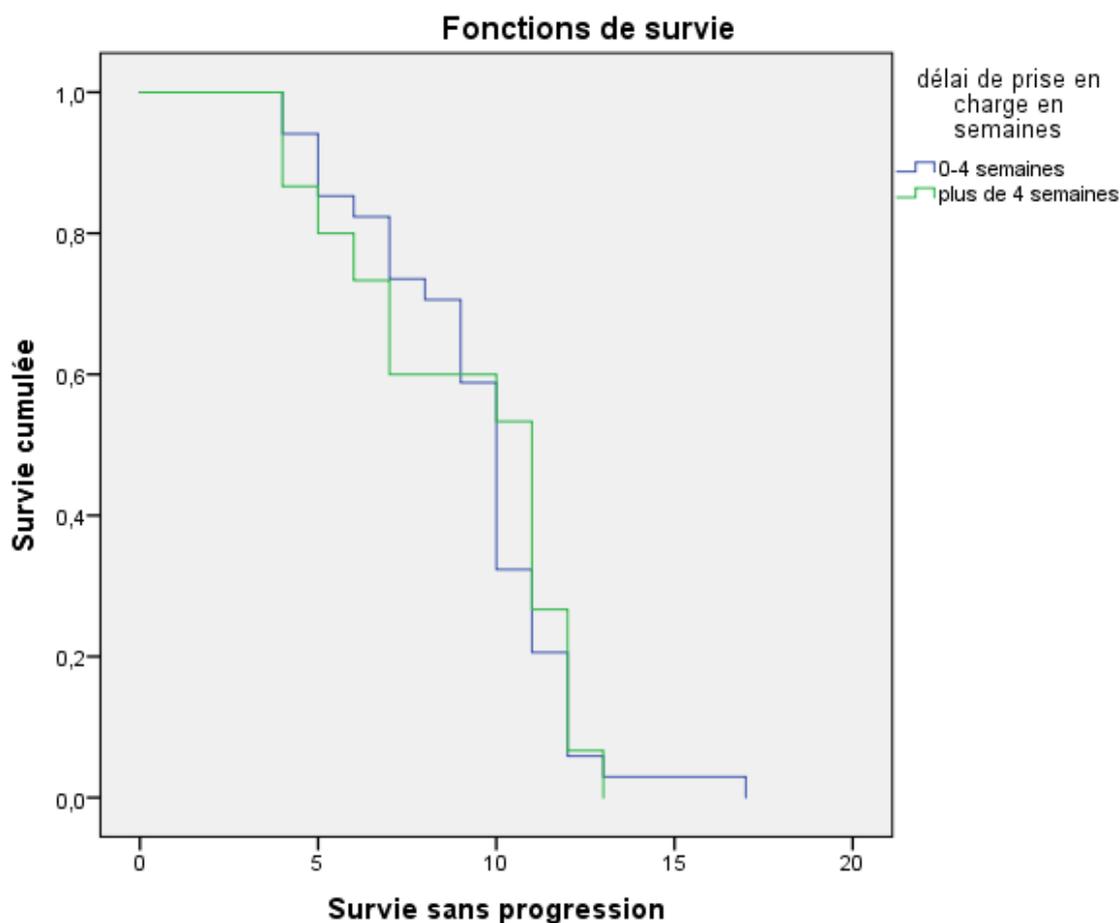
**Figure 79** : Courbe de SSP de cetuximab-FOLFIRI selon l'âge.

→ SSP selon le délai de prise en charge :

La médiane de survie sans progression était 10 mois chez les patients qui ont commencé leur traitement dans un délai  $\leq 04$  semaines.

La médiane de SSP était également de 10 mois en cas de délai supérieur à 04 semaines.

La comparaison des courbes ne retrouve pas de différence significative ( $P = 0.458$ ).



**Figure 80:** Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI Selon le délai de prise en charge.

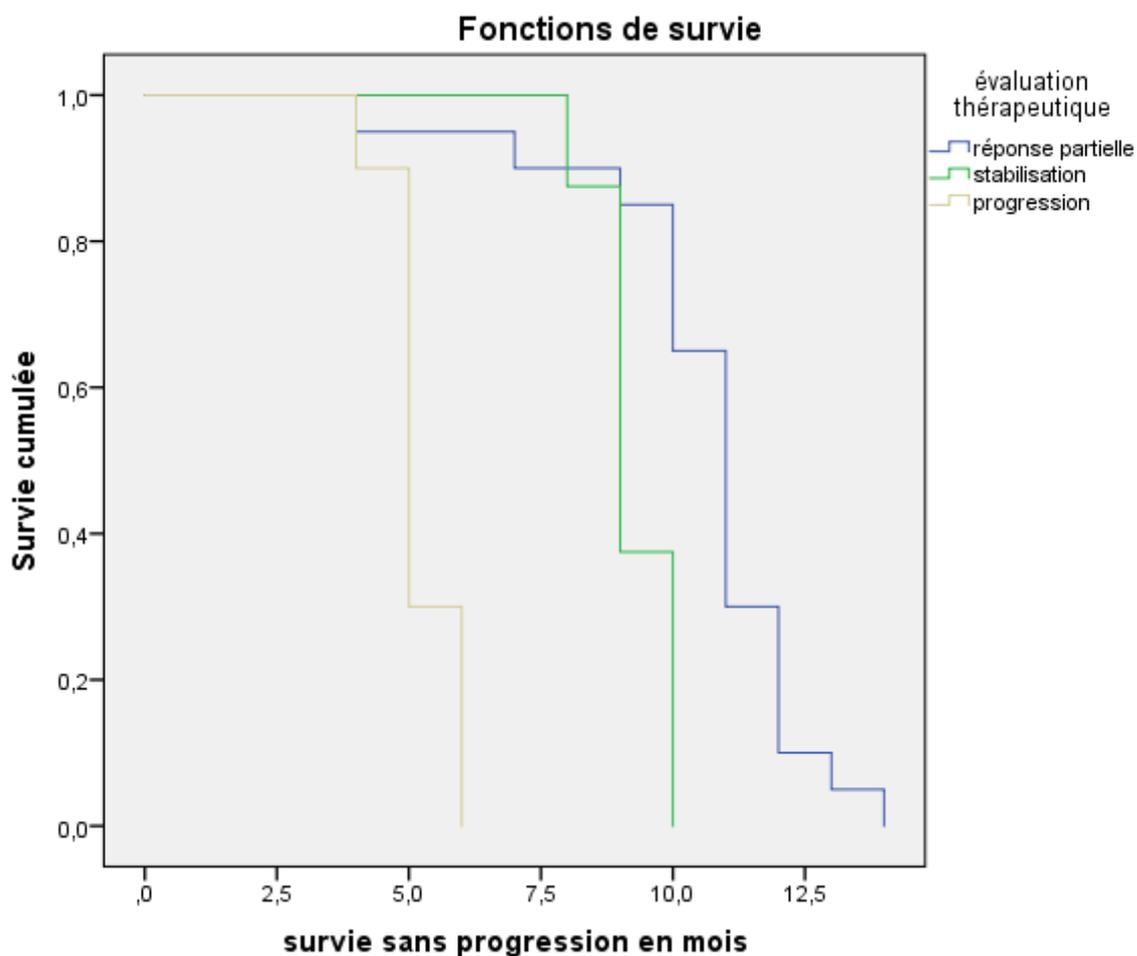
→ **SSP selon la réponse thérapeutique :**

En cas de réponse partielle, la médiane de SSP était de 11 mois (IC à 95% : 10.42 – 11.57)

En cas de stabilisation, la médiane de SSP était de 09 mois (IC à 95% : 08.32 – 09.67).

Pour les patients ayant progressé, la médiane de SSP était de 05 mois (IC à 95% : 04.52 – 05.47).

La comparaison des 3 courbes avait montré une différence significative (P = 0.000)



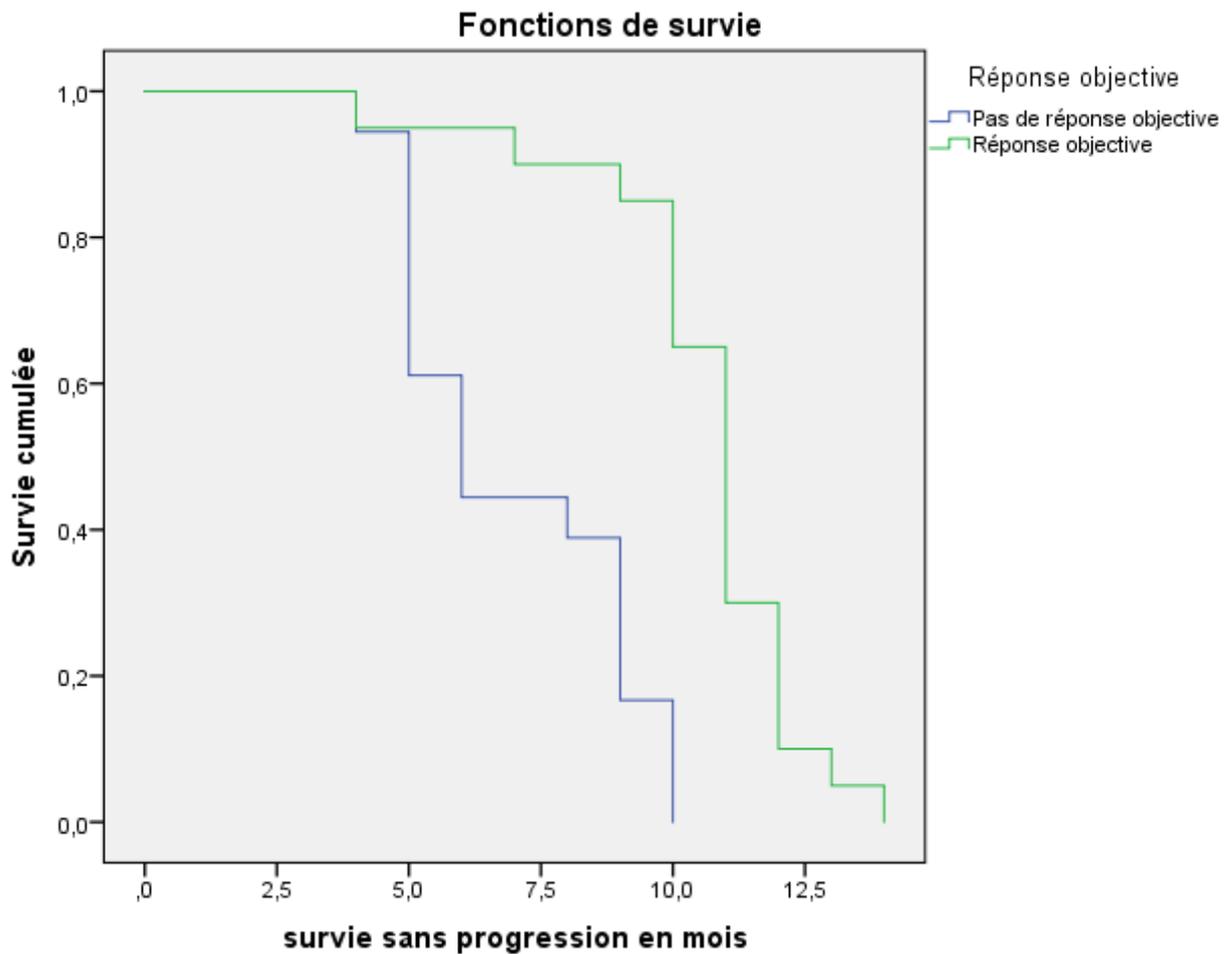
**Figure 81** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse thérapeutique

→ **SSP selon la réponse objective :**

La médiane de SSP était de 11 mois en cas de réponse objective ( IC à 95% : 10.42 – 11.57).

Elle était de 06 mois en absence de réponse objective (IC à 95% : 04.62 – 07.37).

La différence entre les 2 courbes était significative avec un P = 0.000.

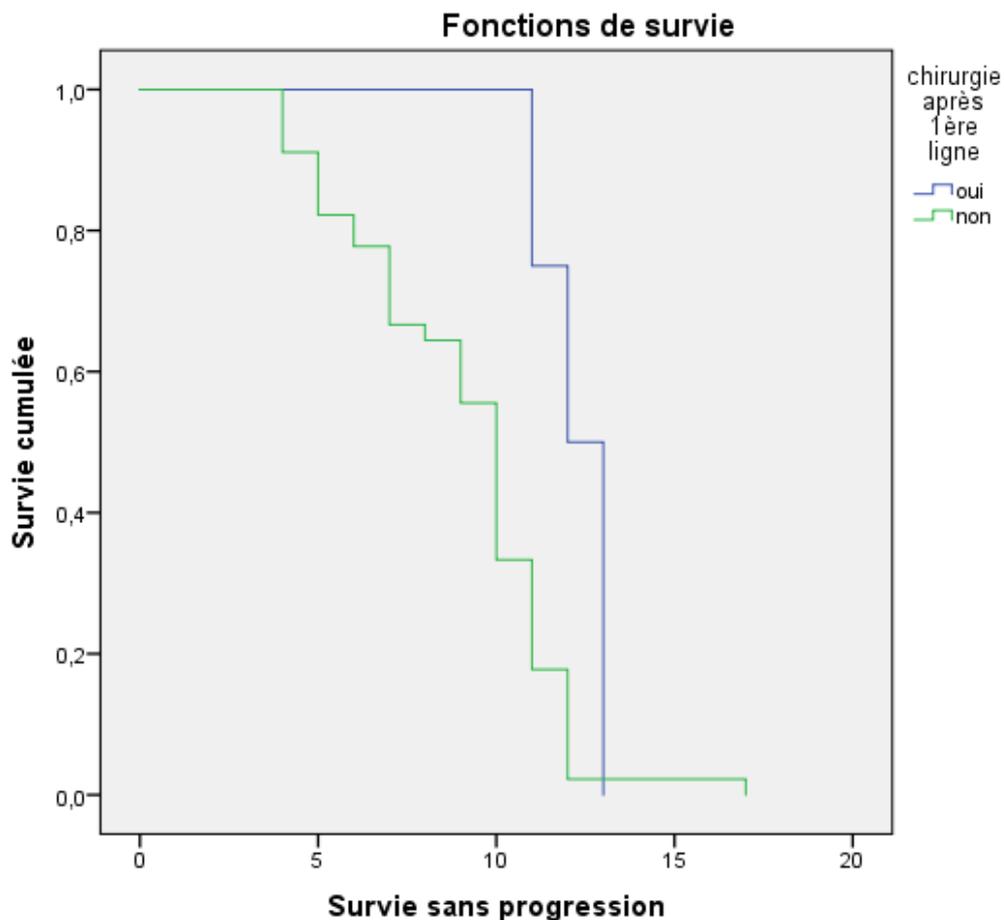


**Figure 82** : Courbe de SSP du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse objective

→ SSP selon la réalisation ou non de chirurgie après 1<sup>ère</sup> ligne :

La SSP des 05 patients qui ont été opérés de leurs métastases après cetuximab-FOLFIRI était de 10 mois, alors que celle des patients non opérés était de 09 mois.

La comparaison des 2 courbes ne montre pas de différence significative ( $P = 0.349$ ).



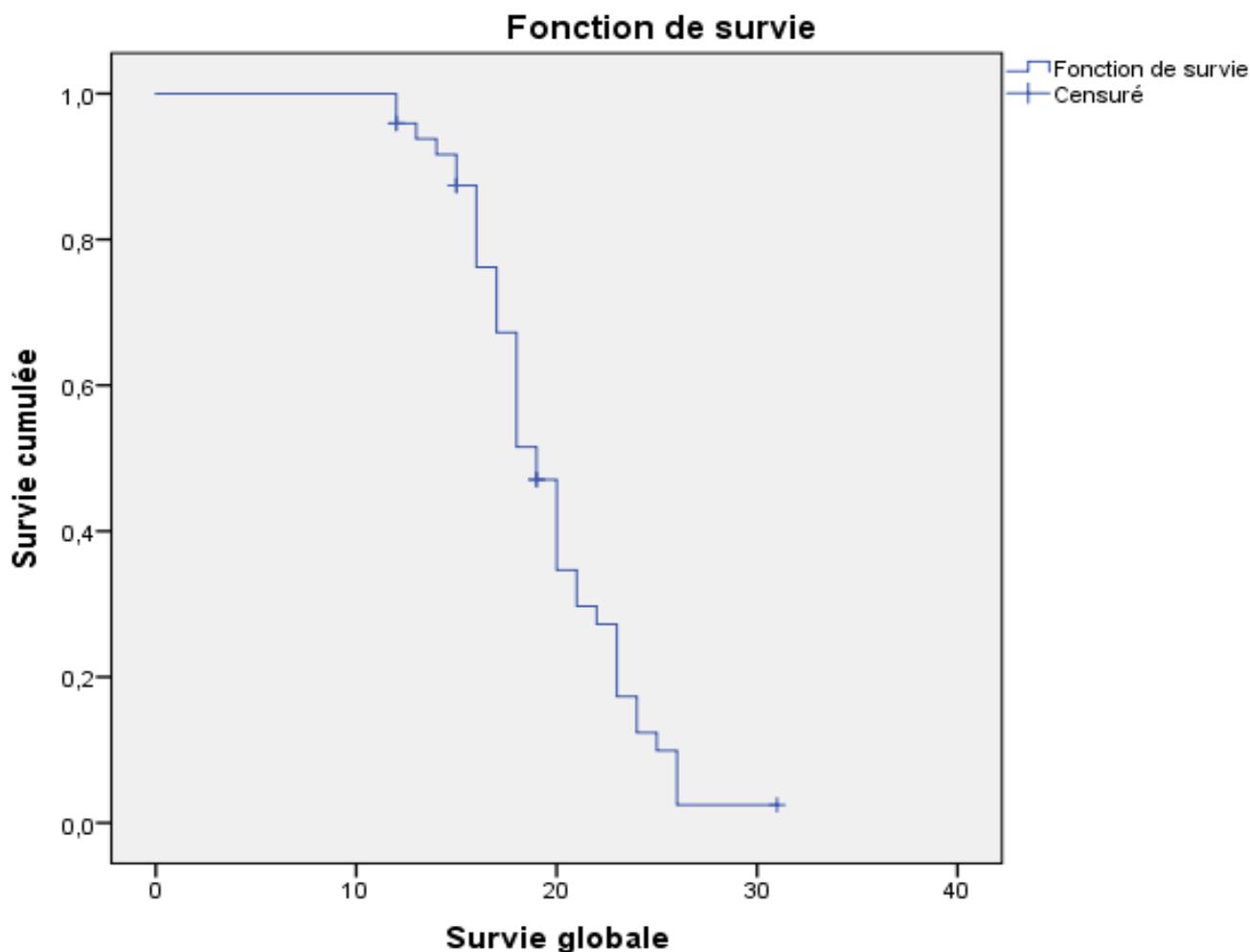
**Figure 83** : Courbe de SSP selon la réalisation d'une chirurgie après cetuximab-FOLFIRI.

#### 4-2-2-7-2- Evaluation de la survie globale :

##### → Survie globale (SG) :

La médiane de SG des patients qui avaient reçu le protocole cetuximab-FOLFIRI était de 19 mois (IC à 95% : 17.11 – 20.88) avec des extrêmes de 04 et 26 mois.

**La survie à un an était de 91%, alors qu'elle était de 14% à deux ans.**



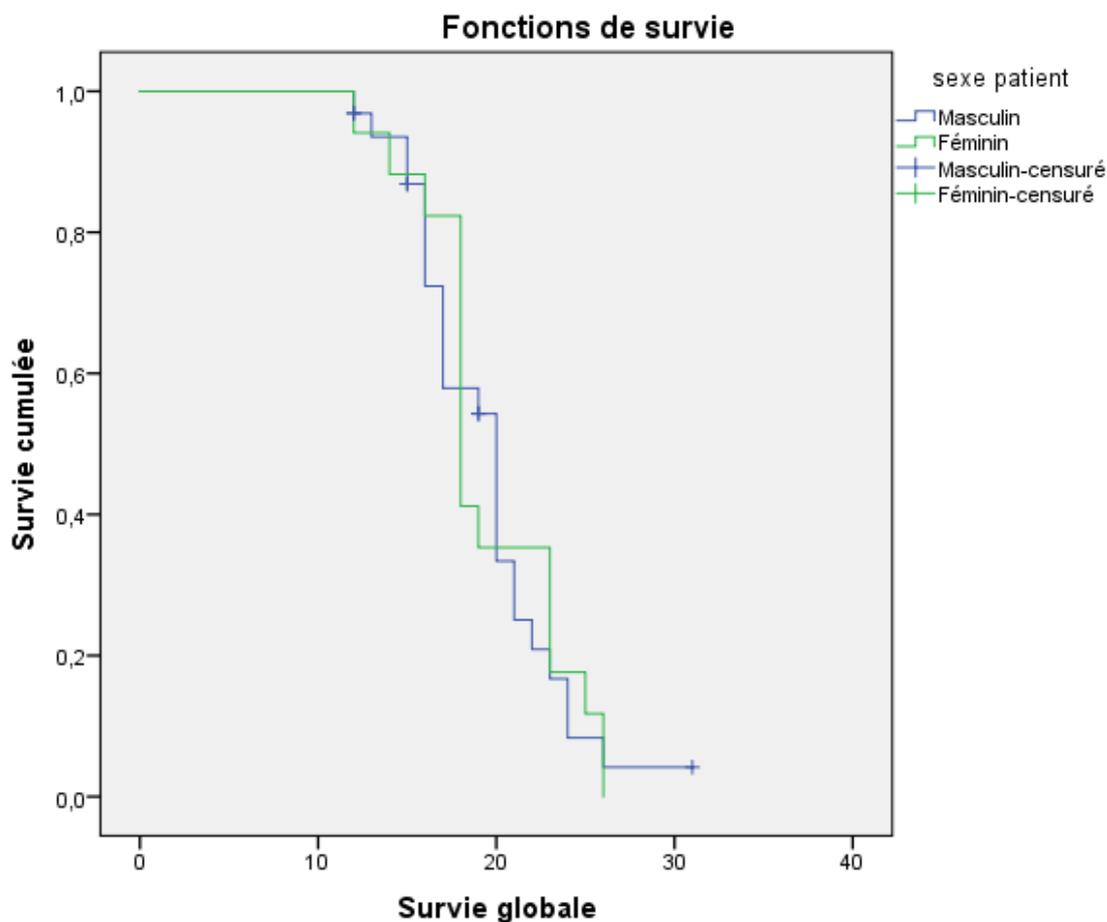
**Figure 84** : Courbe de SG des patients traités par le protocole cetuximab-FOLFIRI.

→ **SG selon le sexe :**

La médiane de survie globale chez les hommes était de 18 mois (IC à 95% : 16.08 – 19.91).

La médiane de survie des femmes était de 19 mois (IC à 95% : 13.02 – 24.97).

La comparaison des 2 courbes de survie en fonction du sexe ne montre pas de différence significative ( $P = 0.61$ ).



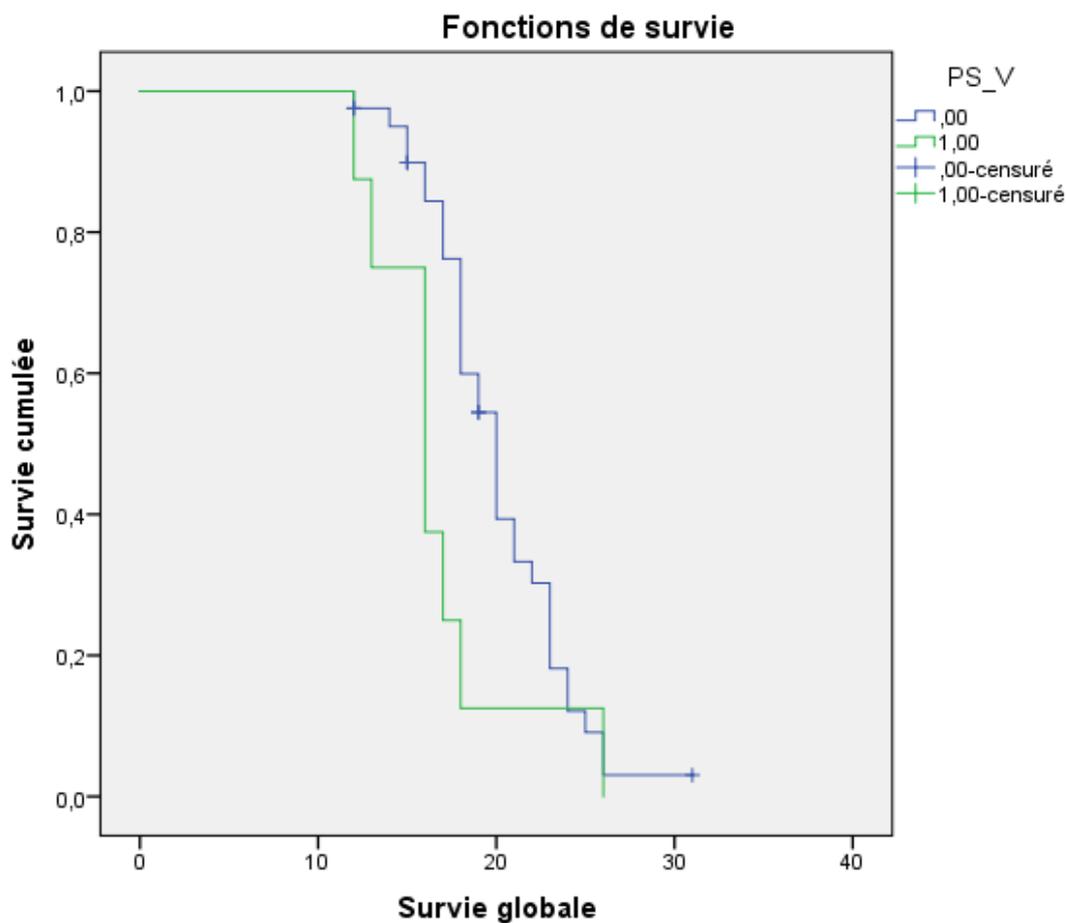
**Figure 85 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le sexe.

→ **SG selon le statut de performance :**

La médiane de SG pour les patients avec un bon PS (01 ou 02) était de 20 mois (IC à 95% : 18.15 – 21.84).

La médiane de survie des patients à 02 de PS était de 14 mois (IC à 95% : 11.31 – 16.68).

La comparaison des 2 courbes en fonction du statut de performance montre une différence significative :  $P = 0.000$ .



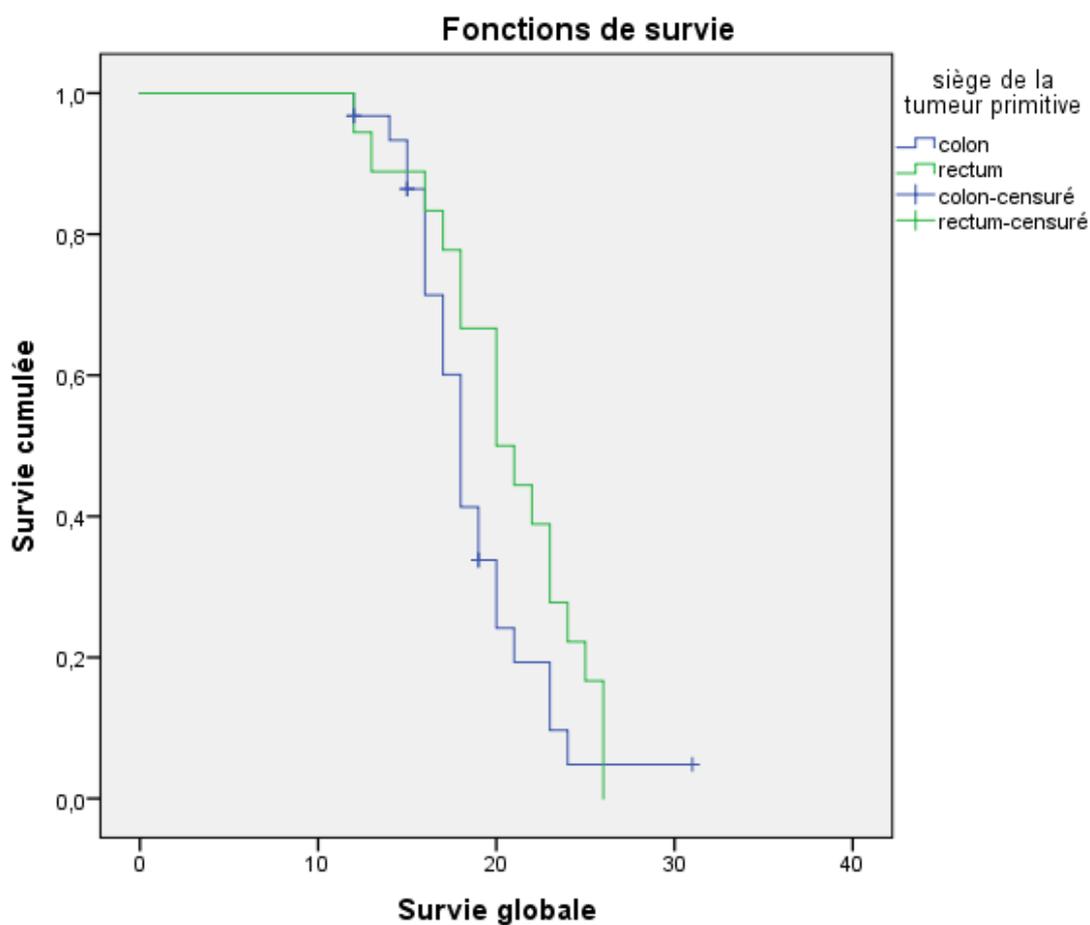
**Figure 86** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le statut de performance.

→ **SG selon le siège tumoral :**

La médiane de SG en cas de localisation colique de la tumeur primitive était de 18 mois (IC à 95% : 16.44 – 19.55).

La médiane de SG en cas de localisation rectale était de 21 mois (IC à 95% : 14.67 – 26.33).

La comparaison des 2 courbes de survie en fonction du siège de la tumeur primitive montre une différence significative ( $P = 0.041$ ).



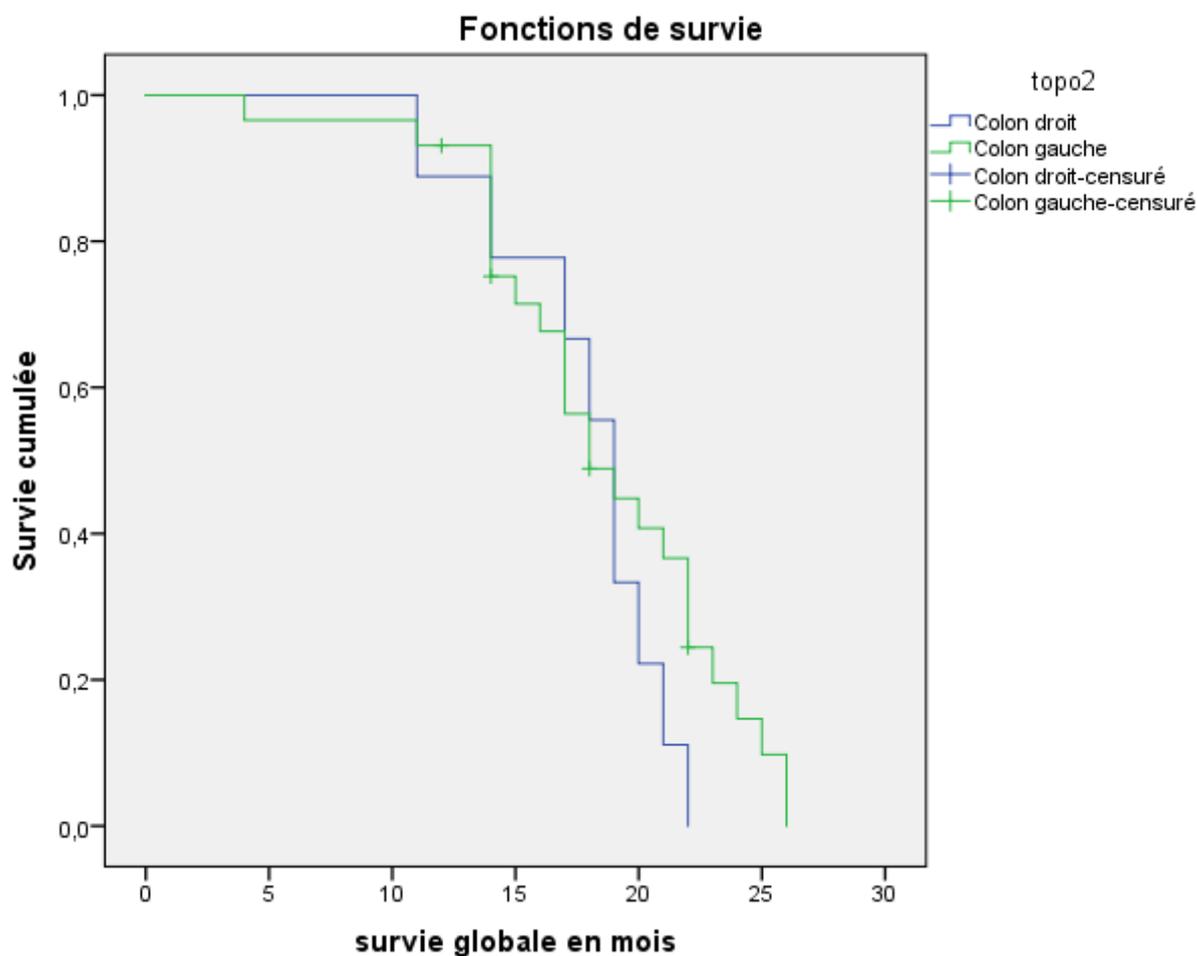
**Figure 87:** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège de la tumeur primitive.

→ **SG selon la topographie colon droit / colon gauche :**

Pour le colon droit, la médiane de SG était de 19 mois (IC à 95% : 17.61 – 20.38).

Pour le colon gauche, la médiane de SG était de 18 mois (IC à 95% : 14.75 – 20.87).

La comparaison des 2 courbes n'a pas trouvé de différence significative (P = 0.272).

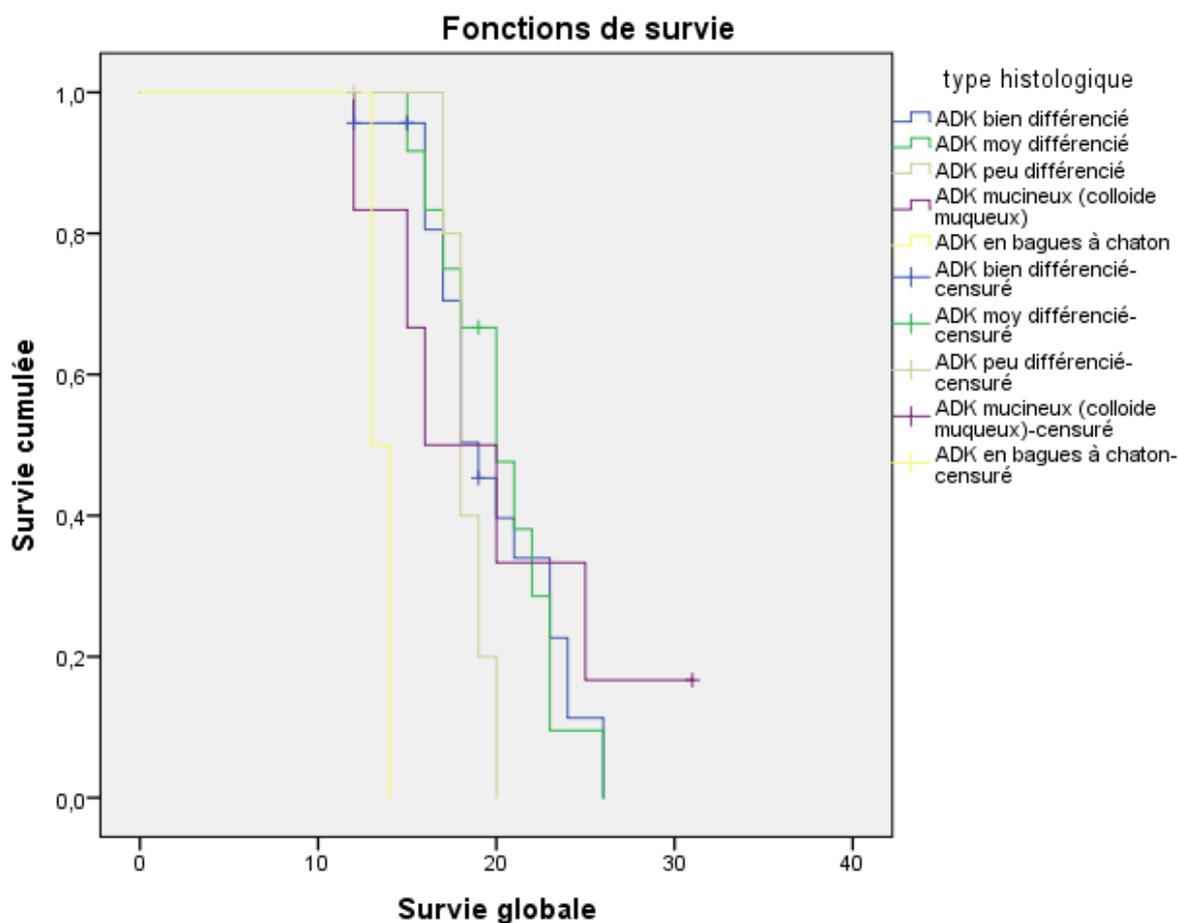


**Figure 88 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la topographie colon droit/colon gauche

→ **SG selon le type histologique :**

Selon les types histologique ADK bien différencié, ADK moyennement différencié, ADK peu différencié, ADK mucineux et ADK en bagues à chaton : les médianes de survie étaient respectivement de 20, 19, 15, 11 et 17 mois.

La comparaison des 5 courbes de SG ne montre pas de différence significative :  $P=0.105$ .



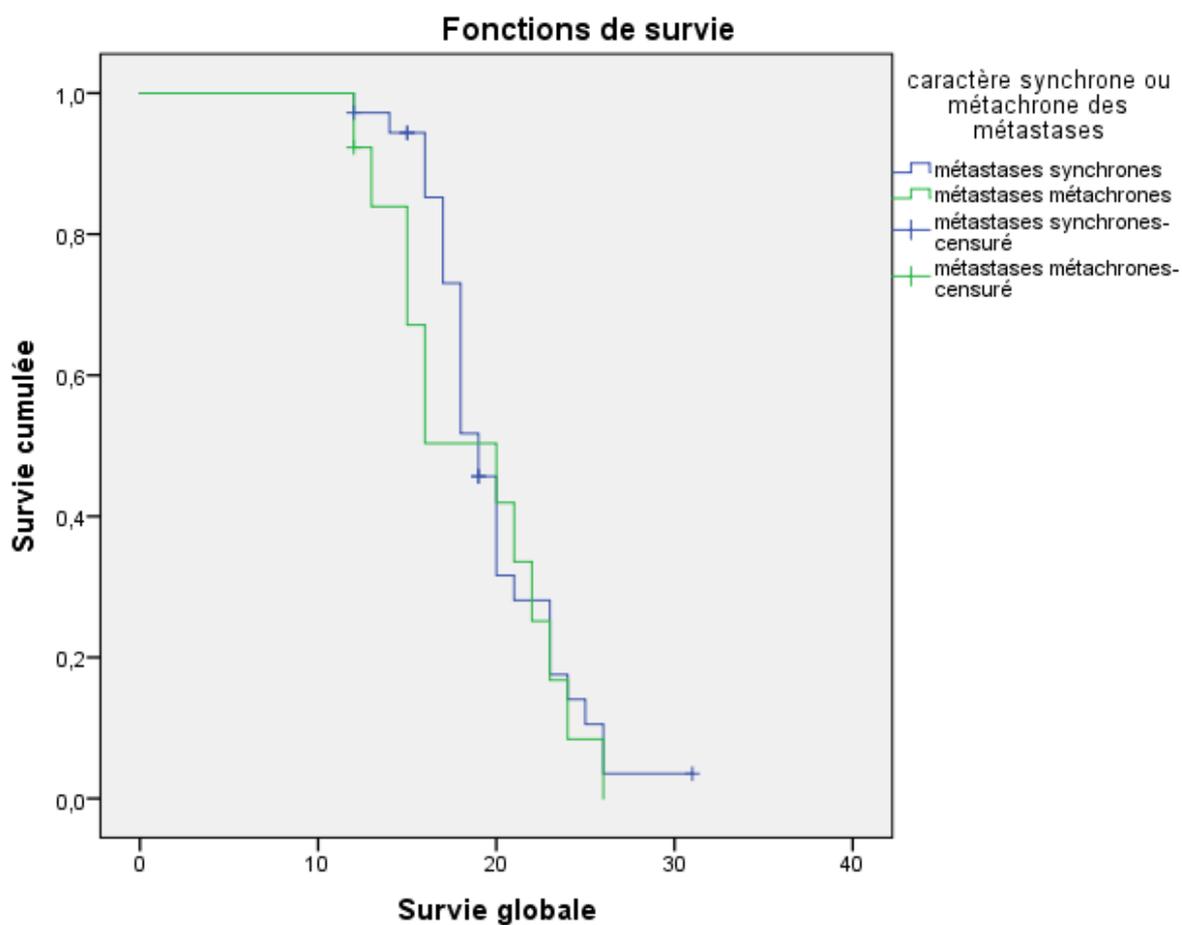
**Figure 89 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le type histologique.

→ **SG selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases :**

Pour les patients ayant présenté des métastases synchrones , la médiane de SG était de 19 mois.

En cas de métastases métachrones, elle était de 17 mois.

La comparaison des 2 courbes en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases ne montre pas de différence significative (P = 0.593).

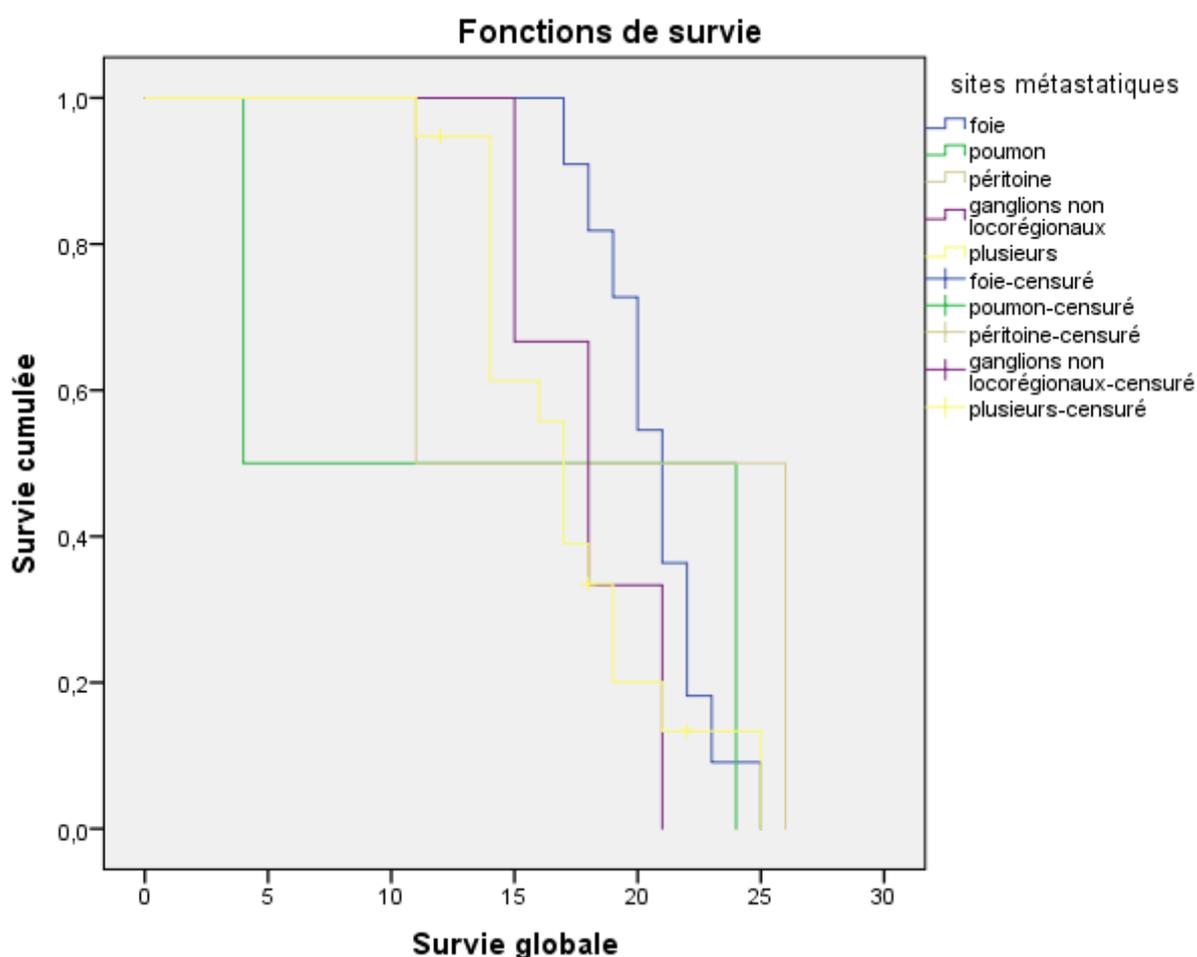


**Figure 90:** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases.

→ SG selon le siège des métastases :

En fonction du siège des métastases, la médiane de SG des patients avec métastases hépatiques était de 21 mois, elle était de 16 mois pour les patients avec métastases pulmonaires (dont un patient décédé suite à une toxicité grade IV après la 8<sup>ème</sup> cure), de 11 mois en cas de métastases péritonéales, de 18 mois pour les métastases ganglionnaires et de 17 mois pour les métastases multiples.

La comparaison des différentes courbes ne montre aucune différence significative ( $P = 0.363$ ).



**Figure 91** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon le siège des métastases.

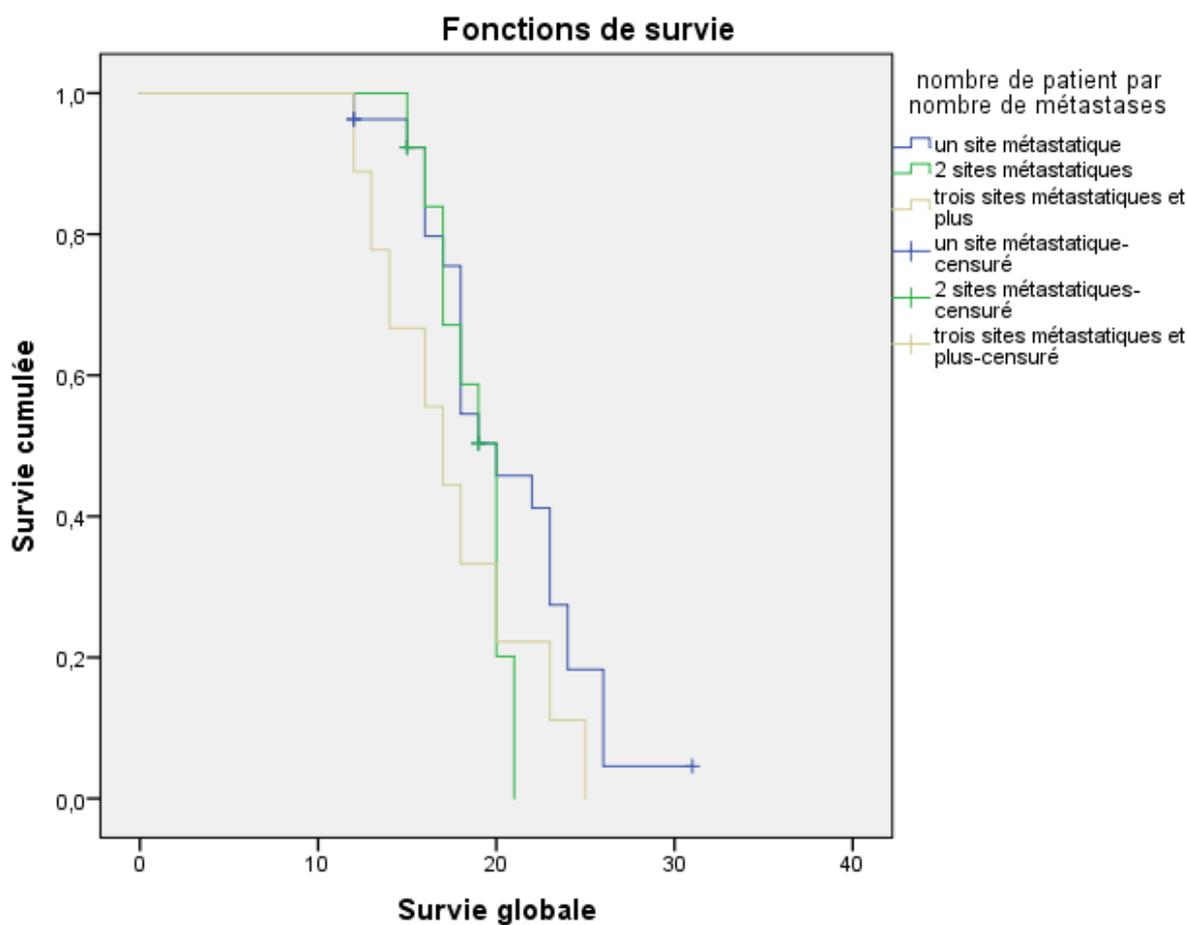
→ **SG selon le nombre des sites métastatiques :**

Pour les patients présentant un seul site métastatique, la médiane de SG était de 20 mois .

Pour les patients avec 2 sites métastatiques, la médiane de SG était de 17 mois.

En présence de 03 sites métastatiques, elle était de 14 mois.

La comparaison des différentes courbes retrouve une différence significative (P = 0.032).

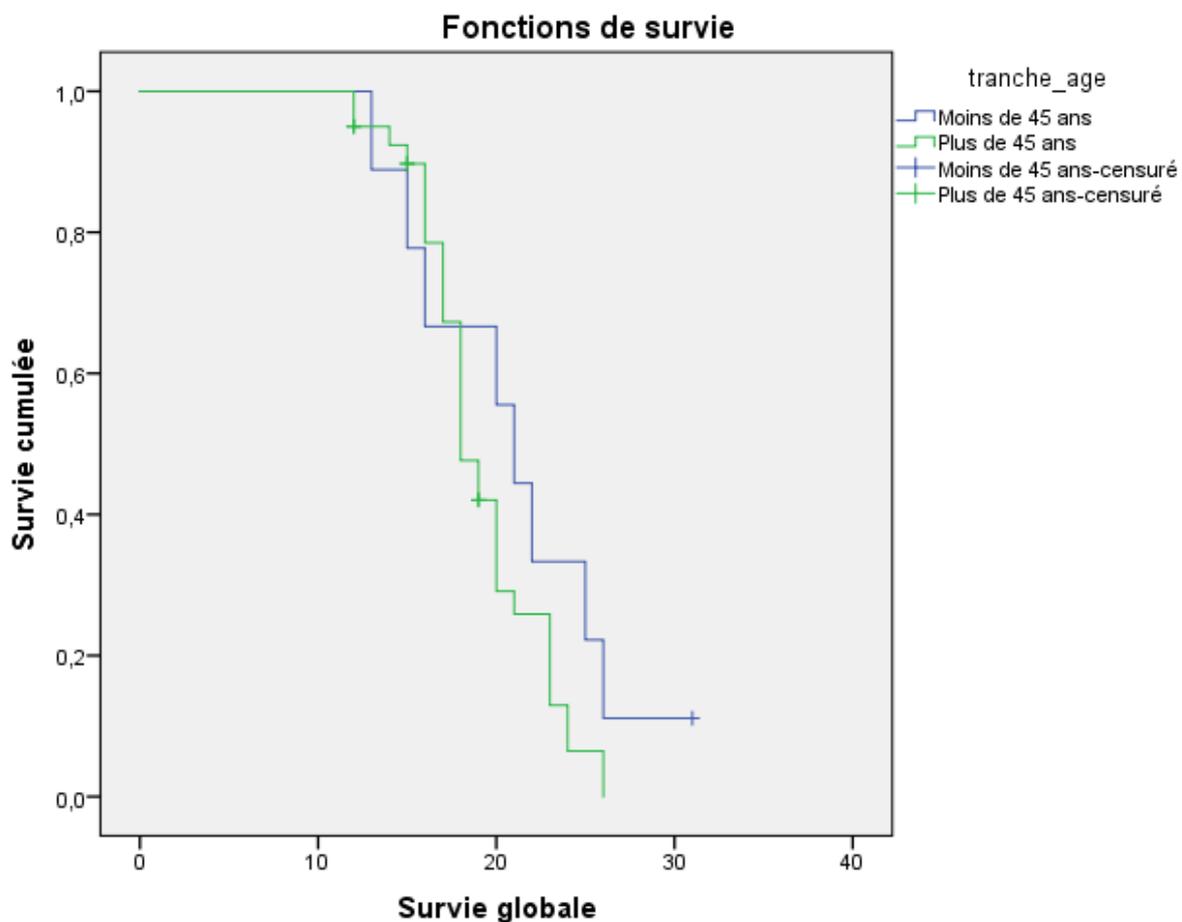


**Figure 92 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction du nombre de sites métastatiques.

→ **SG selon l'âge :**

La médiane de SG pour les patients âgés de 45 ans et moins était de 19 mois. Pour les patients âgés de plus de 45 ans, la médiane de SG était de 18 mois.

En comparant les 2 courbes en fonction de l'âge, on ne retrouve de différence significative ( $P = 0.985$ ).



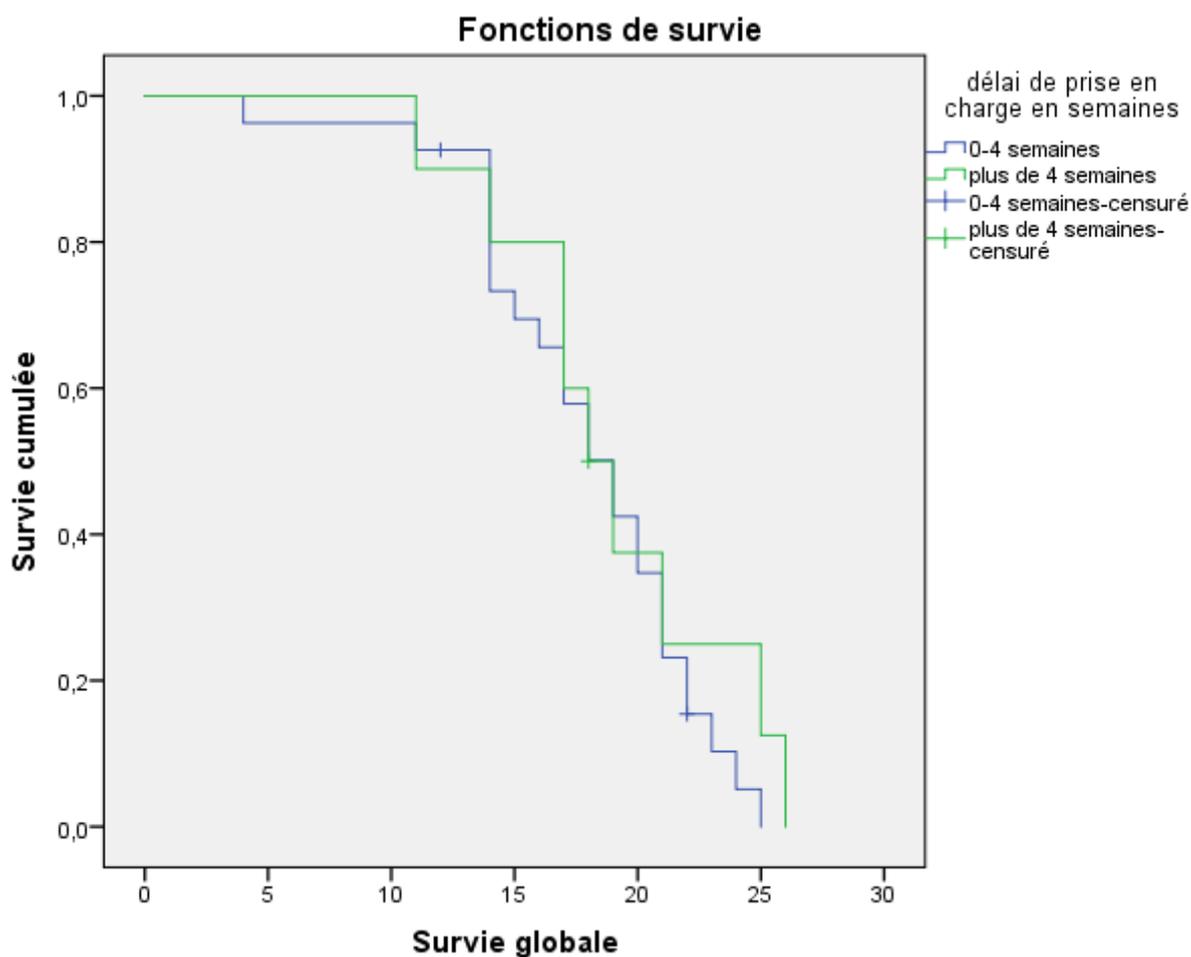
**Figure 93:** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction de l'âge.

→ SG selon le délai de prise en charge :

Pour les patients dont le délai de prise en charge était inférieur à 04 semaines, la médiane de SG était de 19 mois.

La médiane de survie des patients ayant commencé leur traitement après la 4<sup>ème</sup> semaine était de 18 mois .

La comparaison des courbes de survie en fonction du délai de prise en charge n'a pas montré de différence significative (P = 0.385).

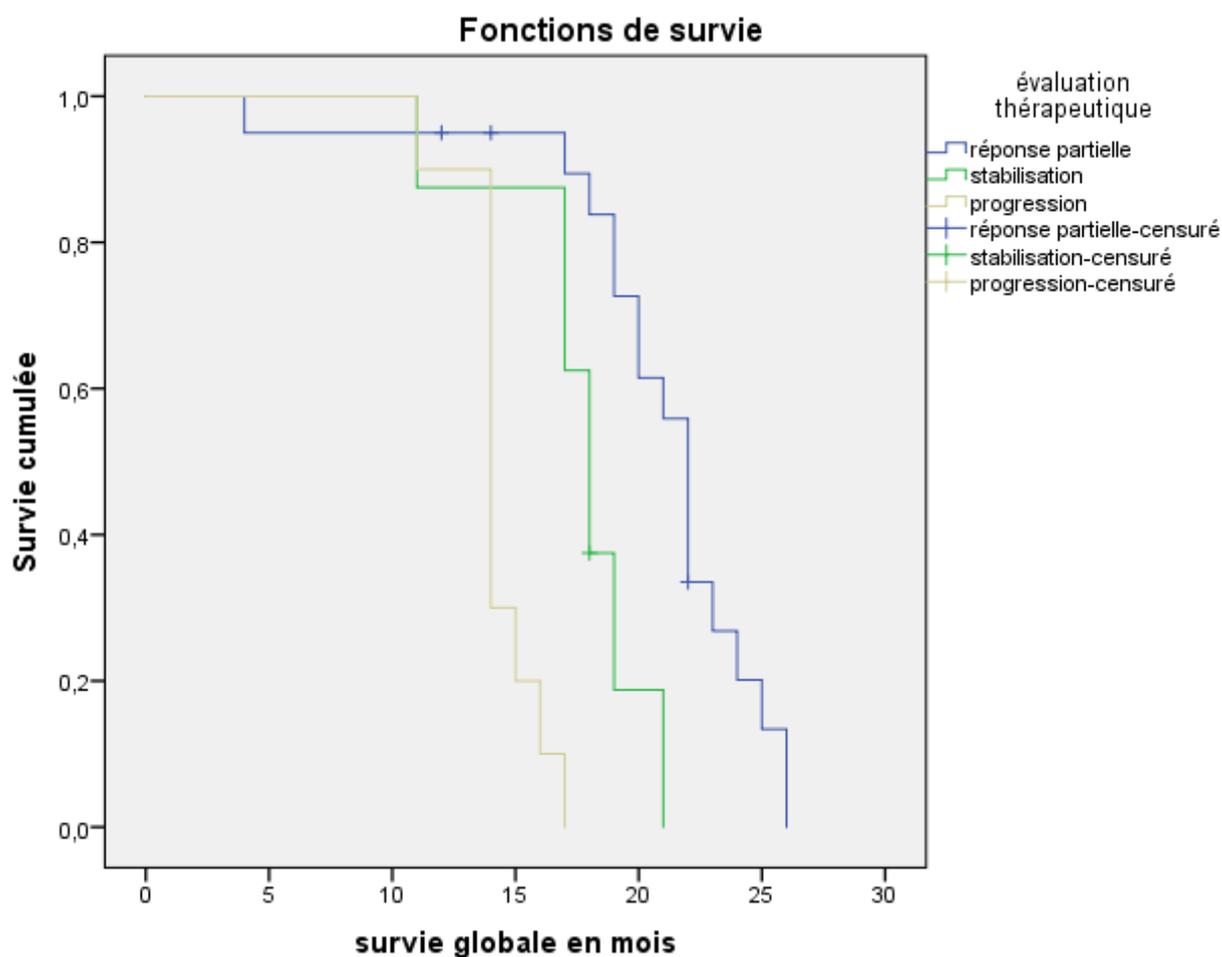


**Figure 94** : Courbe de SG de cetuximab-FOLFIRI en fonction du délai de prise en charge.

→ **SG selon la réponse thérapeutique :**

La médiane de SG était de 22 mois en cas de réponse partielle (IC à 95% : 21.02 – 22.97), de 18 mois en cas de stabilisation ( IC à 95 % : 16.65 – 19.34) et de 14 mois pour les patients en progression ( IC à 95% : 12.58 – 15.42).

La comparaison des 3 courbes avait montré une différence significative avec un P = 0.000.



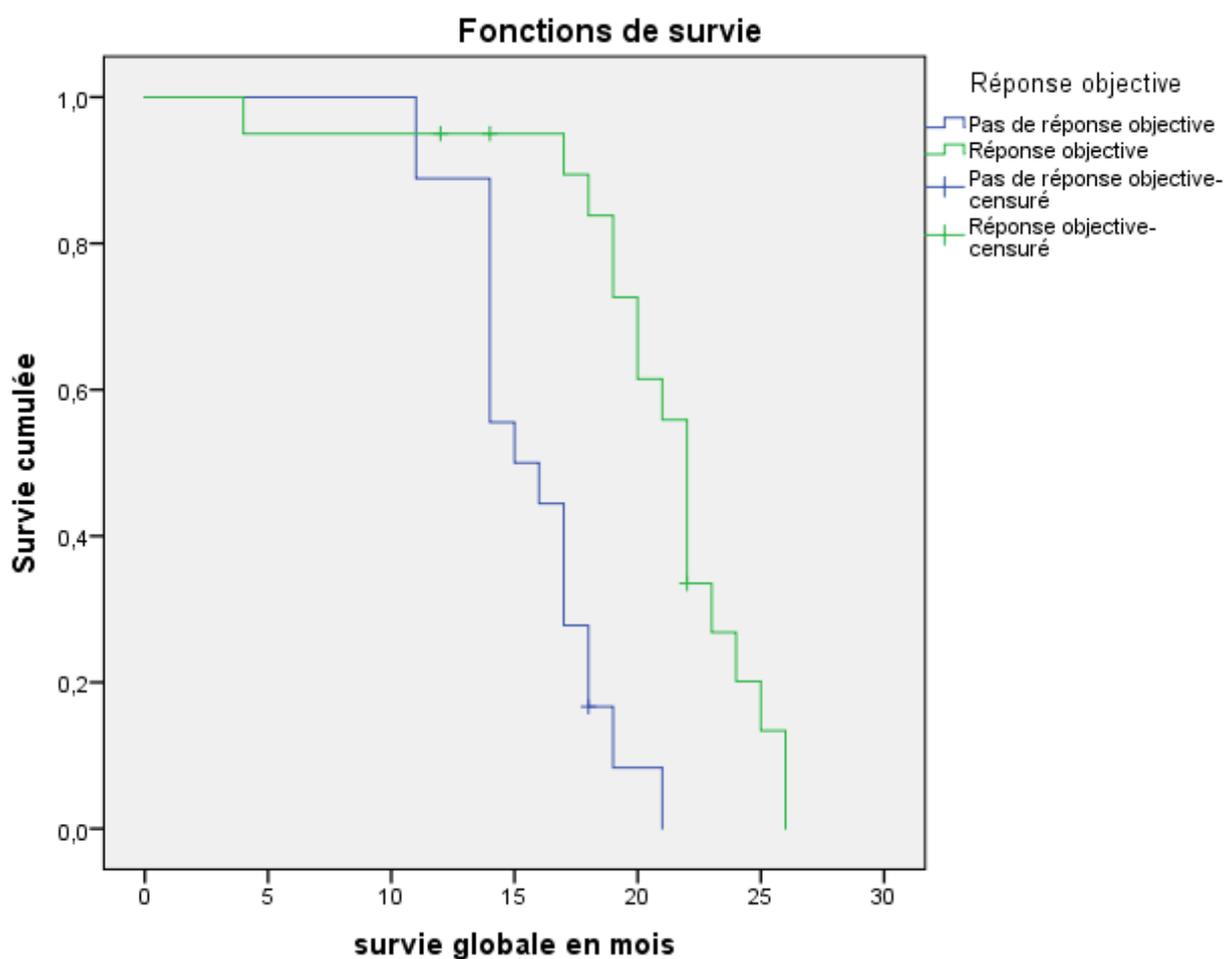
**Figure 95** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse thérapeutique

→ **SG selon la réponse objective :**

En cas de réponse objective, la médiane de SG était de 22 mois (IC à 95% : 21.02 – 22.97)

En absence de réponse objective, la médiane de SG était de 15 mois (IC à 95% : 10.84 – 19.15)

La différence entre les 2 courbes était très significative : P = 0.000.



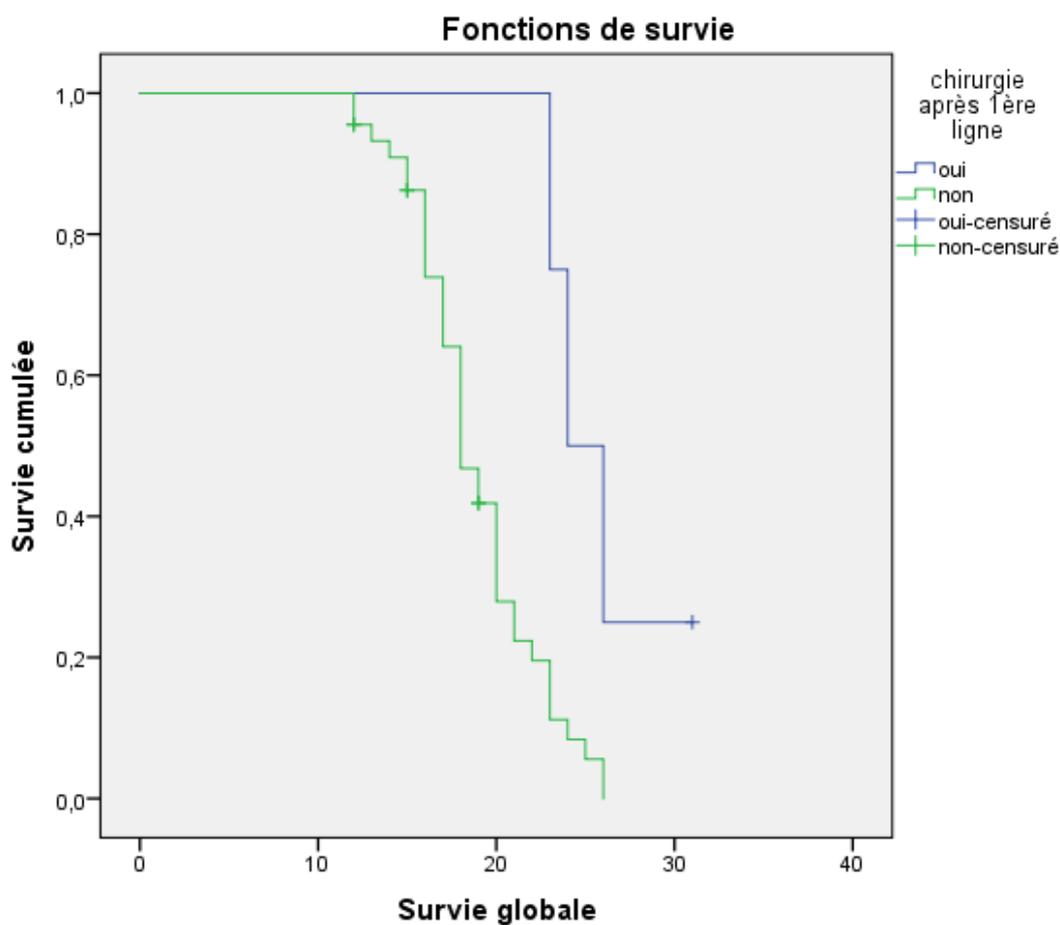
**Figure 96 :** Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI selon la réponse objective

→ **SG selon la réalisation de chirurgie après traitement :**

La médiane de survie des patients opérés après traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par cetuximab-FOLFIRI était de 22 mois.

Celle des patients non opérés était de 18 mois.

La comparaison des 2 courbes de SG en fonction de la réalisation d'une chirurgie montre une différence significative ( $P = 0.001$ ).



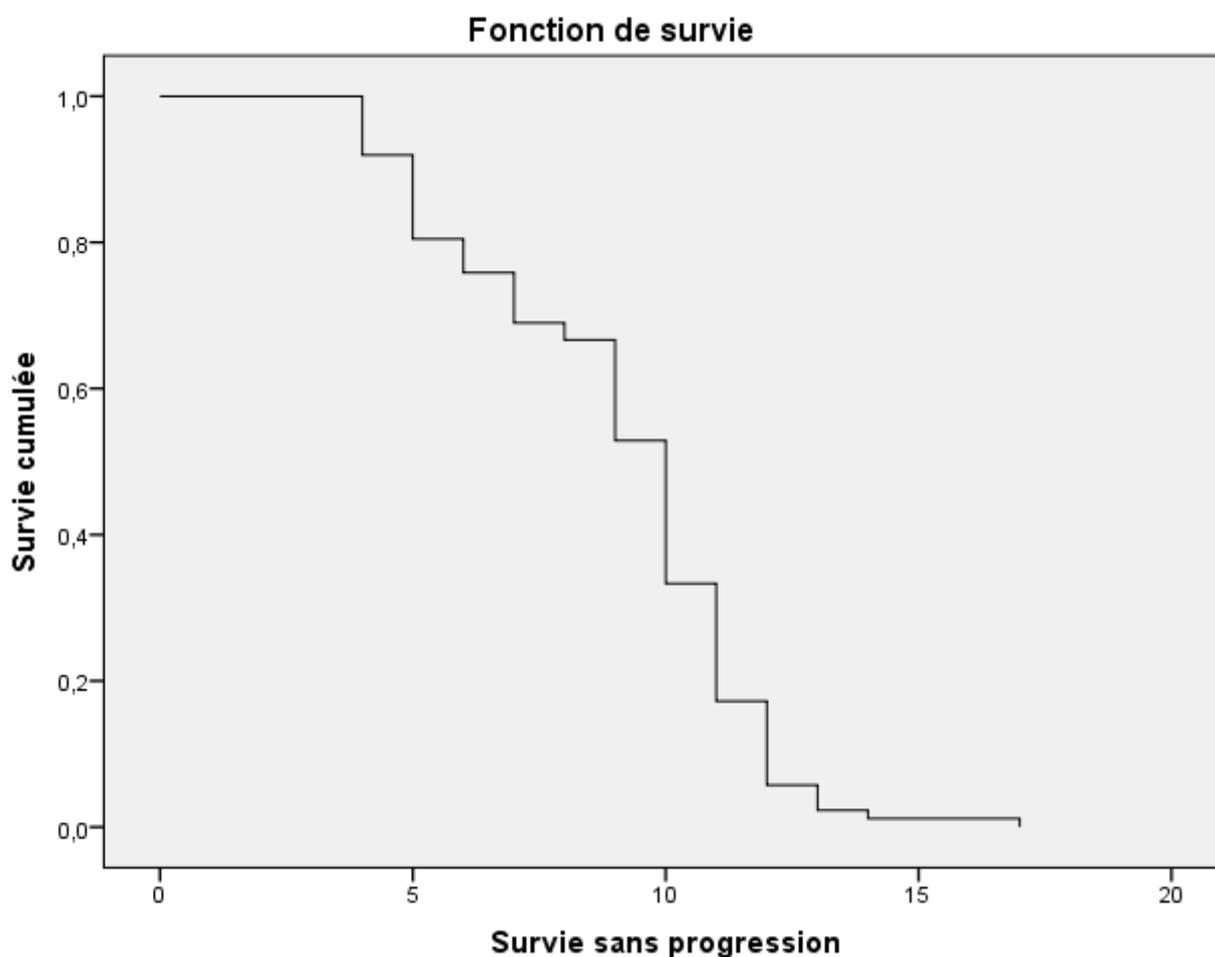
**Figure 97** : Courbe de SG du protocole cetuximab-FOLFIRI en fonction de la chirurgie de métastases après traitement.

### 4-2-3- Evaluation de la survie de tous les patients (87 patients):

#### 4-2-3-1- La SSP :

La médiane de survie sans progression générale de tous les patients était de 10 mois avec des extrêmes de 04 et 16 mois (IC à 95% : 09.40 – 10.59).

La moyenne était de 08.9 mois.



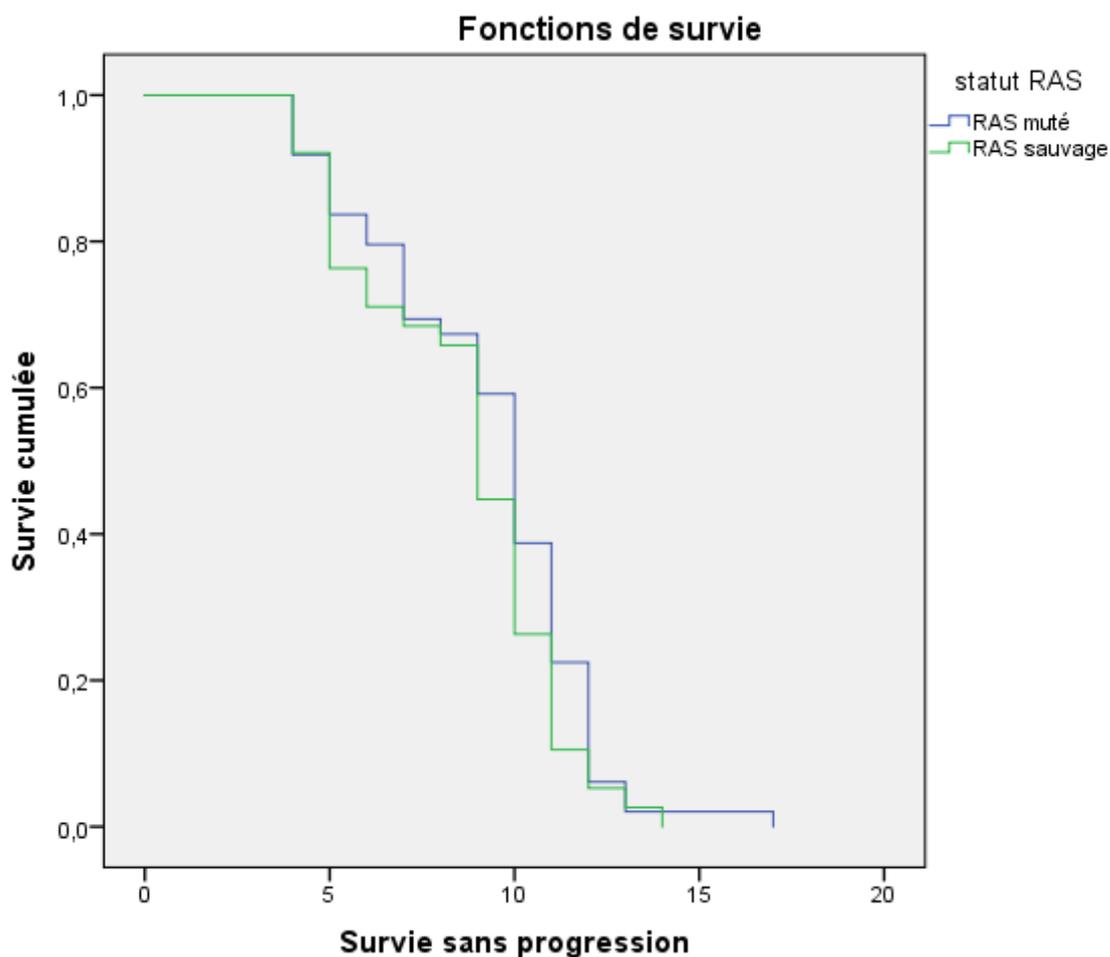
**Figure 98:** SSP de tous les patients (87 patients)

#### 4-2-3-2- SSP selon le statut RAS :

Les patients avec RAS muté ont tous reçu le protocole bevacizumab-FOLFOX, leur médiane de SSP était de 10 mois (IC à 95% : 09.33 – 10.66).

Les patients avec RAS sauvage ont reçu cetuximab-FOLFIRI en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, leur médiane de SSP était de 09 mois (IC à 95% : 08.24 – 09.75).

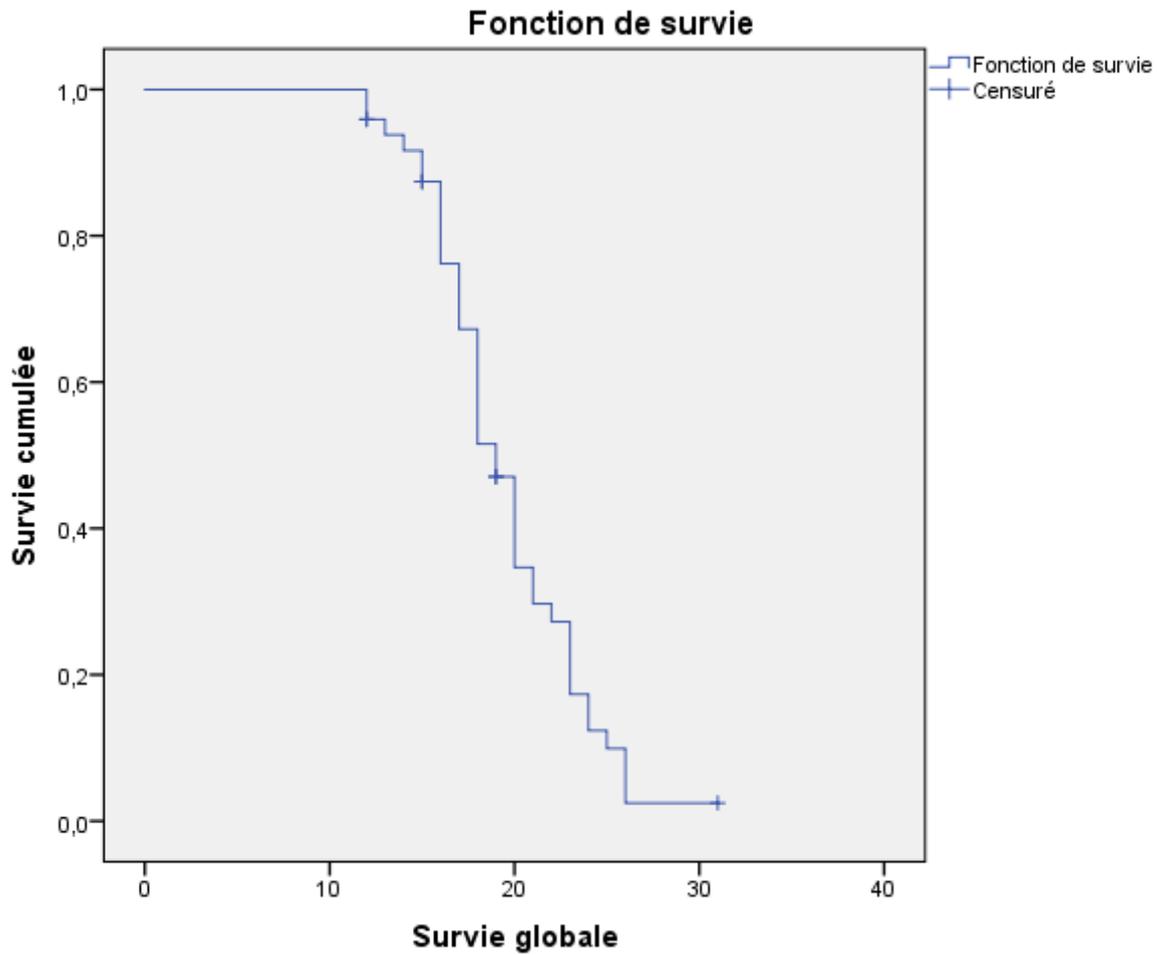
La comparaison des 2 courbes selon le statut RAS ne montre aucune différence significative ( $P = 0.194$ ).



**Figure 99** : Courbe de SSP des 87 patients selon le statut RAS.

#### 4-2-3-3- SG de tous les patients :

La médiane de SG de tous les patients de l'étude était de 19 mois (IC à 95% : 17.65 – 20.34), avec des extrêmes de 04 et 31 mois.

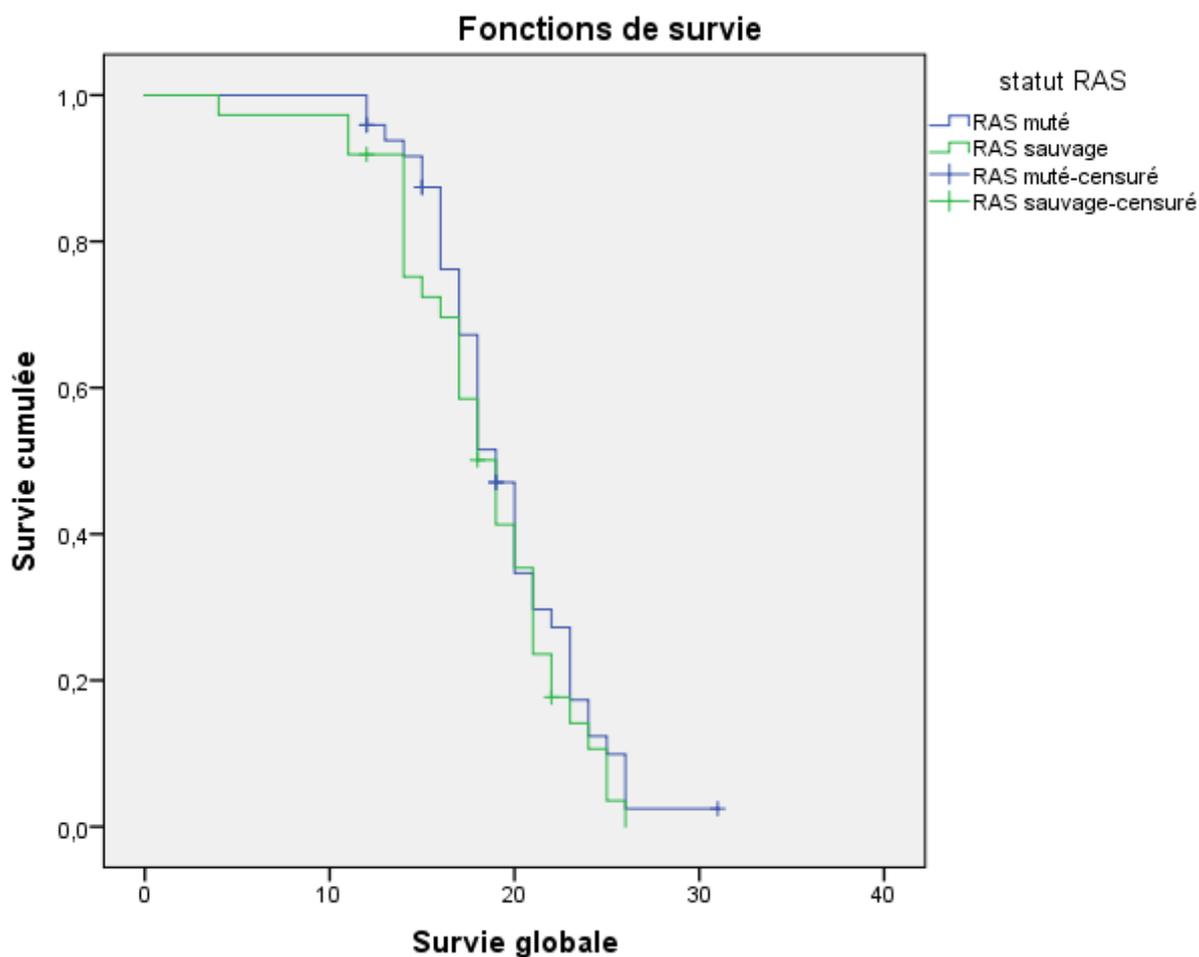


**Figure 100:** Courbe de SG de tous les patients (87 patients).

#### 4-2-3-4- SG selon le statut RAS :

La médiane de SG des patients avec RAS muté était de 19 mois (IC à 95% : 17.65 – 20.34). Pour les patients avec RAS sauvage, la médiane de SG était de 19 mois également ( IC à 95% : 17.11 – 20.88).

La comparaison des 2 courbes en fonction du statut RAS ne montre aucune différence significative ( $P = 0.382$ ).



**Figure 101** : SG de tous les patients selon le statut RAS.

#### 4-2-4- Etat des patients à la date de point :

Le temps de participation médian de notre population d'étude était de 19 mois avec des extrêmes de suivi de 04 et 31 mois et un recul total de 42 mois ( le recul est le délai écoulé entre la date d'origine et la date de point).

A la date de point (31/12/2019), l'état des 87 patients était comme suit :

-Pour les 49 patients qui ont reçu le protocole beva-FOLFOX4 :

\* 42 patients étaient décédés.

\* 07 patients étaient toujours en vie, les reculs pour ces 07 patients étaient respectivement de 31, 19, 18, 16, 15, 12 et 12 mois.

-Pour les 38 patients qui ont reçu le protocole cetuximab-FOLFIRI :

\* 35 patients étaient décédés.

\* 03 patients étaient encore en vie avec des reculs de 22, 18 et 12 mois.

#### 4-3- Evaluation du coût du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

Tous les calculs ont été fait sur une même donnée de poids et de surface corporelle : **poids = 75kg, SC = 1.8m<sup>2</sup>**: on a pris une surface corporelle moyenne de 1.8 m<sup>2</sup> vue que la surface corporelle de la plupart des patients est située entre 1.6m<sup>2</sup> et 2m<sup>2</sup>.

##### 4-3-1- Description des coûts unitaires de chaque protocole :

Nous allons calculer le coût d'acquisition des différentes molécules utilisées ainsi que le traitement adjuvant (solumedrol, ranitidine, ondansetron), les vecteurs (sérum salé 9%, sérum glucosé 5%) et le matériel consommable nécessaire pour la réalisation de la cure.

Les coûts d'acquisition des deux protocoles sont illustrés dans le tableaux 48 et 49 :

→ Protocole bevacizumab-FOLFOX :

**Tableau XLVIII** : coût d'acquisition par cure du protocole bevacizumab-FOLFOX4.

Molécules et consommable	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie	Nombre d'unités administrées par cycle	Coût d'acquisition (DA) /cure
bevacizumab	133158.95	400 mg	05mg/kg	01 unité	<b>133158.95</b>
Oxaliplatine	2017.80 1293.04	100 mg 50 mg	85mg /m2	01 unité 01 unité	<b>3310.84</b>
acide folinique	690.80	100 mg	400mg / m2	07 unités	<b>4834.6</b>
5fluo-uracil (bolus)	513.00 354.00	500 mg 250 mg	400mg / m2	01 unité 01 unité	<b>867.00</b>
5 fluo-uracil (perfusion continue)	770.00 513.00	01 gr 500 mg	2400mg / m2	04 unités 01 unité	<b>3593.00</b>
Traitement adjuvant :					<b>189.22</b>
-solumedrol	89.36	40 mg	-	01 unité	
-ranitidine	53.66	50 mg	-	01 unité	
-ondansetron	46.20	02 mg	-	01 unité	
Vecteurs :					<b>327.48</b>
-SG 5%	83.15	500 ml	-	02 unités	
-SSI 9%	80.59	500 ml	-	02 unités	
Matériel consommable					<b>6310.60</b>
-pompe portable (surfuseur)	4347.35	-	-	01 unité	
-aiguille d'Hubert	1646.15	-	-	01 unité	
-perfuseur	130.30	-	-	02 unités	
-trocateur pour voie d'abord G22	22.50	-	-	01 unité	
-seringue	08.50	-	-	04 unités	

→ Protocole cetuximab-FOLFIRI :

**Tableau XLIX** : Coût d'acquisition par cure du protocole cetuximab-FOLFIRI.

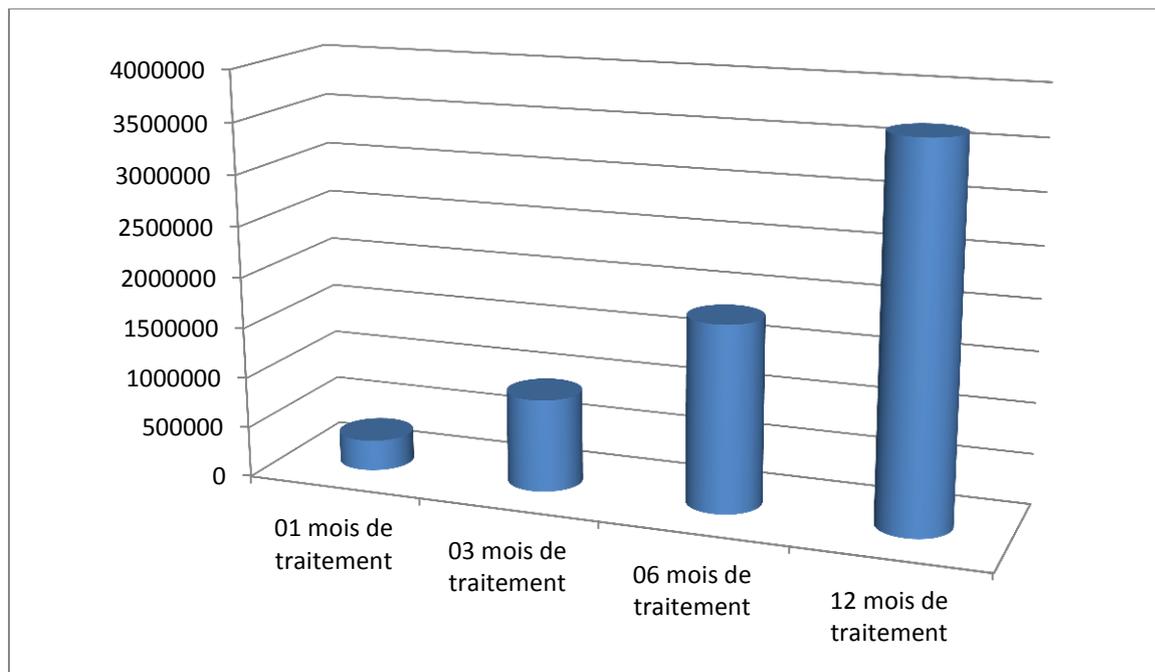
Molécules et consommable	Prix unitaire en DA	Mg / unité	Posologie / Cure	Nombre d'unités administrées par cure	Coût d'acquisition (DA) /cure
<b>cetuximab</b>	147471.40	500 mg	500mg/m <sup>2</sup>	02 unités	<b>294942.80</b>
<b>irinotecan</b>	2092.57	100 mg	180mg /m <sup>2</sup>	03 unités	<b>6277.71</b>
<b>acide folinique</b>	690.80	100 mg	400mg / m <sup>2</sup>	07 unités	<b>4834.6</b>
<b>5fluo-uracil (bolus)</b>	513.00 354.00	500 mg 250 mg	400mg / m <sup>2</sup>	01 unité 01 unité	<b>867.00</b>
<b>5 fluo-uracil (perfusion continue)</b>	770.00 513.00	01 gr 500 mg	2400mg / m <sup>2</sup>	04 unités 01 unité	<b>3593.00</b>
<b>Traitement adjuvant :</b>					<b>254.12</b>
-HHC	64.90	100mg	-	01 unité	
-solumedrol	89.36	40 mg	-	01 unité	
-ranitidine	53.66	50 mg	-	01 unité	
-ondansetron	46.20	02 mg	-	01 unité	
<b>Vecteurs :</b>					<b>327.48</b>
-SG 5%	83.15	500 ml	-	02 unités	
-SSI 9%	80.59	500 ml	-	02 unités	
<b>Matériel consommable</b>					<b>6310.60</b>
-Pompe portable (infuseur)	4347.35	-	-	01 unité	
-aiguille d'Hubert	1646.15	-	-	01 unité	
-perfuseur	130.30	-	-	02 unités	
-trocard pour voie d'abord G22	22.50	-	-	01 unité	
-seringue	08.50	-	-	04 unités	

**4-3-2- Calcul du coût médicamenteux direct de chaque protocole / Microcosting :**

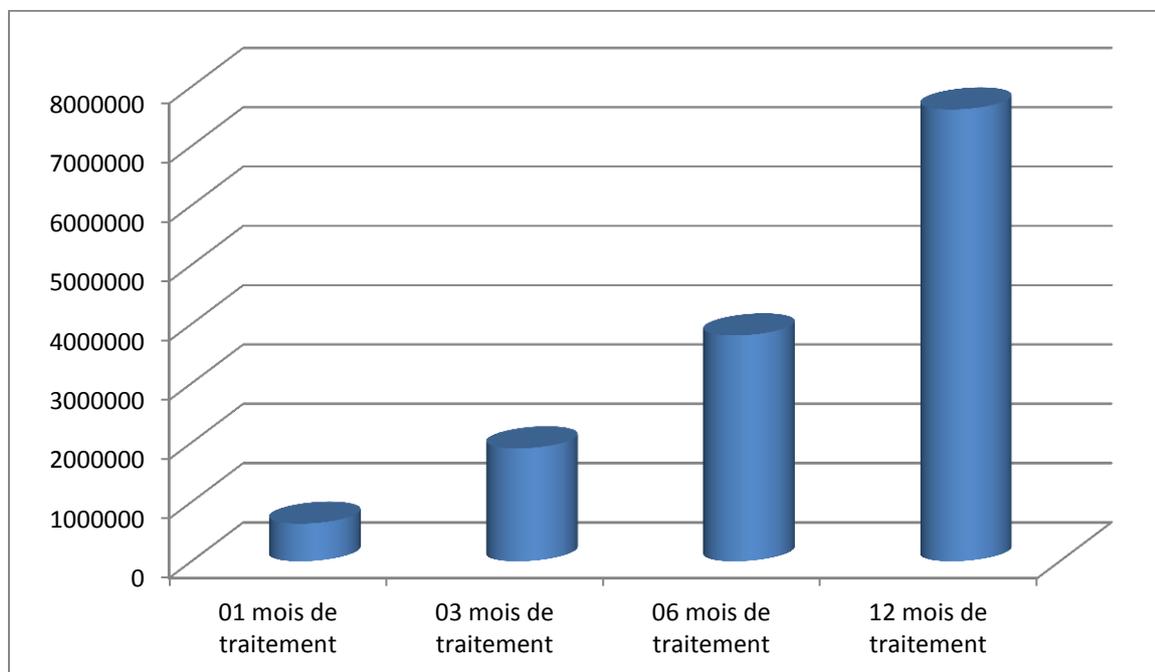
A l'issue des différents coûts d'acquisition obtenus, le coût médicamenteux direct par patient et par cure de chaque protocole est indiqué dans le tableau suivant :

**Tableau L : coût médicamenteux direct par patient et par cure.**

<b>Coût en DA</b>	<b>Bevacizumab-FOLFOX</b>	<b>Cetuximab-FOLFIRI</b>
<b>-coût des médicaments</b>	145953.61	310769.23
<b>-coût du dispositif d'administration</b>	6638.08	6708.08
<b>-coût total du traitement pour 1 patient et par cure (coût / cure)</b>	<b>152591.69</b>	<b>317407.31</b>
<b>Coût du traitement pour 01 mois (02 cures)</b>	305183.38	634814.62
<b>Coût du traitement pour 03 mois (06 cures)</b>	915550.14	1904443.86
<b>Coût du traitement pour 06 mois (12 cures)</b>	1831100.28	3808887.12
<b>Coût du traitement pour 12 mois (24 cures)</b>	3662200.56	7617775.44



**Figure 102** : Dépenses médicales par patient selon la durée de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : protocole bevacizumab-FOLFOX.



**Figure 103** : Dépenses médicales par patient selon la durée du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : protocole cetuximab-FOLFIRI.

→ Calcul du coût médicamenteux direct de la 1<sup>ère</sup> ligne :

\*Protocole bevacizumab-FOLFOX :

**Tableau LI** : Coût médicamenteux direct du protocole beva-FOLFOX4

Coût de la 1 <sup>ère</sup> ligne	Bevacizumab-FOLFOX
Coût moyen	<b>1678501 DA</b>
Coût médian	<b>1831100 DA</b>
Extrêmes de coût	<b>915550 DA – 3051820 DA</b>
Coût total de la 1 <sup>ère</sup> ligne (540 cures)	<b>82399512 DA</b>

\*Protocole cetuximab-FOLFIRI :

**Tableau LII** : Coût médicamenteux direct du protocole cetuximab-FOLFIRI

Coût de la 1 <sup>ère</sup> ligne	cetuximab-FOLFIRI
Coût moyen	<b>3237551 DA</b>
Coût médian	<b>3808887 DA</b>
Extrêmes de coût	<b>1904443 DA – 6665553 DA</b>
Coût total de la 1 <sup>ère</sup> ligne (391 cures)	<b>124106258 DA</b>

4-4- Etablissement du ratio coût-efficacité incrémental = ICER :

4-4-1- ICER pour le protocole bevacizumab-FOLFOX :

L'ICER est calculé de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
 \text{ICER} &= CA - CB / EA - EB \\
 &= \Delta C / \Delta E \\
 &= \text{Coût supplémentaire/Bénéfice supplémentaire}
 \end{aligned}$$

Comme on l'a vu en théorie, le traitement A correspond au traitement qui attire notre attention : il s'agit du protocole de notre étude « thérapie ciblée + chimiothérapie (FOLFOX4) » ; tandis que le traitement B correspond à un ancien traitement de référence moins coûteux qui garde toujours la même indication que le traitement étudié : il s'agit du même protocole de chimiothérapie (FOLFOX) sans thérapie ciblée.

Le calcul du coût du traitement A est déjà établi, la coût du traitement B est celui de A sans thérapie ciblée.

L'efficacité de A (thérapie ciblée + chimiothérapie) correspond à la médiane de survie globale déjà évaluée dans nos résultats, alors que l'efficacité de B (chimiothérapie seule) correspond à la médiane de survie globale d'un essai de référence qui est l'essai de **de gramont** [121] devenant le régime de chimiothérapie référent en 1<sup>ère</sup> ligne des années 2000 et qui reste utilisé jusqu'à aujourd'hui.

Le différentiel d'efficacité correspond à la différence en jours entre les 02 protocoles qui sera converti en année de vie gagnée (exp : 2.8 mois de gain en survie = 84 jours = 0.34 année de vie gagnée).

**Tableau LIII** : Coût / efficacité des 2 traitements : bevacizumab-FOLFOX et FOLFOX4.

<b>Protocole</b>	<b>Coût (médiane de coût en DA)</b>	<b>Efficacité(année de vie gagnée= médiane de survie globale)</b>	<b>Rapport coût- efficacité</b>
<b>Bevacizumab-folfox4 (traitement A)</b>	1831100	19 mois	<b>1831100DA/1.57 année de vie gagnée</b>
<b>FOLFOX4 (traitement B)</b>	233192	16.2 mois	<b>233192/1.34 année de vie gagnée</b>

**Tableau LIV** : ICER du protocole bevacizumab-FOLFOX4 en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CCRM.

	<b>Résultat</b>
<b>Δ C ( différentiel de coût = coût du traitement A – coût du traitement B)</b>	<b>1597908 DA</b> <b>(1831100DA – 233192DA)</b>
<b>Δ E ( différentiel d'efficacité = efficacité du traitement A – efficacité du traitement B)</b>	<b>2.8 mois = 0.23 année de vie gagnée</b> <b>(19 mois – 16.2 mois = 02.8 mois)</b>
<b>ICER</b>	<b>1597908DA/0.23 année de vie gagnée</b>

**4-4-2- ICER pour le protocole cetuximab-FOLFIRI :**

L'ICER est calculé de la façon suivante :

$$\begin{aligned}
 \text{ICER} &= CA - CB / EA - EB \\
 &= \Delta C / \Delta E \\
 &= \text{Coût supplémentaire} / \text{Bénéfice Supplémentaire.}
 \end{aligned}$$

Le traitement A correspond au protocole de notre étude « thérapie ciblée + chimiothérapie (FOLFIRI) » et le traitement B correspond à un ancien traitement de référence moins coûteux qui garde toujours la même indication que le traitement étudié : il s'agit du même protocole de chimiothérapie (FOLFIRI) sans thérapie ciblée.

Le calcul du coût du traitement A est déjà établi, la coût du traitement B est celui de A sans thérapie ciblée.

L'efficacité de A (thérapie ciblée + chimiothérapie) correspond à la médiane de survie globale déjà évaluée dans nos résultats, alors que l'efficacité de B (chimiothérapie seule) correspond à la médiane de survie globale d'un essai de référence qui est l'essai **Douillard** [117] devenant le régime de chimiothérapie référent en 1<sup>ère</sup> ligne des années 2000.

**Tableau LV** : Coût / efficacité des 2 traitements : cetuximab-FOLFIRI et FOLFIRI.

<b>Protocole</b>	<b>Coût (médiane de coût en DA)</b>	<b>Efficacité(année de vie gagnée= médiane de survie globale)</b>	<b>Rapport coût- efficacité</b>
<b>cetuximab-FOLFIRI (traitement A)</b>	3808887	19 mois	<b>3808887DA/1.57 année de vie gagnée</b>
<b>FOLFIRI (traitement B)</b>	269574	17.4 mois	<b>233192/1.44 année de vie gagnée</b>

**Tableau LVI** : ICER du protocole cetuximab-FOLFIRI en 1<sup>ère</sup> ligne du traitement du CCRM.

	<b>Résultas</b>
<b>Δ C ( différentiel de coût = coût du traitement A – coût du traitement B)</b>	<b>3539313 DA</b>
<b>Δ E ( différentiel d'efficacité = efficacité du traitement A – efficacité du traitement B)</b>	<b>1.6 mois = 0.13 année de vie gagnée</b>
<b>ICER</b>	<b>3539313DA / 0.13 année de vie gagnée.</b>

4-5- Récapitulatif des résultats de l'étude :

→ Protocole bevacizumab-FOLFOX4 :

**Tableau LVII** : Récapitulatif des résultats du protocole bevacizumab-FOLFOX4.

Résultats : Efficacité et coût	Protocole : bevacizumab-FOLFOX4
<b>% de réponse objective</b>	<b>48.9%</b>
<b>% de contrôle tumoral</b>	<b>73.4%</b>
<b>% de progression tumorale</b>	<b>26.5%</b>
<b>Toxicité majeure (grade III et IV) :</b>	
-Toxicité de la chimiothérapie	-anémie : <b>02.9%</b> -neutropénie : <b>04.4%</b> -thrombopénie : <b>06.2%</b> -neuropathie périphérique : <b>01.4%</b>
-Toxicité de la thérapie ciblée	-HTA : <b>01.2%</b>
<b>Evolution du statut de performance :</b>	
- PS amélioré	<b>41%</b>
- PS stable	<b>47%</b>
- PS aggravé	<b>12%</b>
<b>SSP (survie sans progression) :</b>	
- médiane de SSP	<b>10 mois</b>
- moyenne de SSP	<b>09.2 mois</b>
- extrêmes de SSP	<b>04 – 16 mois</b>
<b>SG (survie globale) :</b>	
-médiane de SG	<b>19 mois</b>
-moyenne de SG	<b>19.5 mois</b>
-extrêmes de SG	<b>12 – 31 mois</b>
<b>Coût médical direct / cure</b>	<b>152591.69 DA</b>
<b>Coût médical direct de la 1<sup>ère</sup> ligne :</b>	
-coût total de la 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>82399512 DA</b>
-médiane de coût de la 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>1831100 DA</b>
-moyenne de coût de la 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>1678501 DA</b>
-Extrêmes de coût	<b>915550 – 3051820 DA</b>
<b>Ratio ICER</b>	<b>1597908 DA / 0.23 année de vie gagnée.</b>

→ **Protocole cetuximab-FOLFIRI :**

**Tableau LVIII:** Récapitulatif des résultats du protocole cetuximab-FOLFIRI.

<b>Résultats :</b> <b>Efficacité et coût</b>	<b>Protocole :</b> <b>cetuximab-FOLFIRI</b>
<b>% de réponse objective</b>	<b>52.6 %</b>
<b>% de contrôle tumoral</b>	<b>71 %</b>
<b>% de progression tumorale</b>	<b>28.9 %</b>
<b>Toxicité majeure (grade III et IV) :</b>	
-Toxicité de la chimiothérapie	-anémie : <b>01.5 %</b> -neutropénie : <b>08.2 %</b> -thrombopénie : <b>0.5 %</b> -diarrhée : <b>07.8 %</b>
-Toxicité de la thérapie ciblée	-toxicité cutanée : <b>0.3 %</b>
<b>Evolution du statut de performance :</b>	
- PS amélioré	49 %
- PS stable	55.2 %
- PS aggravé	15.7 %
<b>SSP (survie sans progression) :</b>	
<b>-médiane de SSP</b>	<b>09 mois</b>
-moyenne de SSP	08.6 mois
-extrêmes de SSP	04 – 14 mois
<b>SG (survie globale) :</b>	
<b>-médiane de SG</b>	<b>19 mois</b>
-moyenne de SG	18.6 mois
-extrêmes de SG	04 – 26 mois
<b>Coût médical direct / cure</b>	<b>317407.31 DA</b>
<b>Coût médical direct de la 1<sup>ère</sup> ligne :</b>	
-coût total de la 1 <sup>ère</sup> ligne	124106258 DA
<b>-médiane de coût de la 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>3808887 DA</b>
-moyenne de coût de la 1 <sup>ère</sup> ligne	3237551 DA
-Extrêmes de coût	1904443 – 6665547 DA
<b>Ratio ICER</b>	<b>3539313 DA / 0.13 année de vie gagnée.</b>

## 5- Discussion des résultats :

### 5-1- Analyse des caractéristiques des patients :

#### 5-1-1- Age et sexe des patients :

##### → L'âge :

L'âge moyen de survenue du cancer colorectal est de 69.5 ans pour les hommes et de 72.8 ans pour les femmes.

Dans notre série, le cancer colorectal est survenu à un âge plus jeune par rapport aux données de la littérature .

La moyenne d'âge de nos 87 patients était de 55.8 ans avec des extrêmes allant de 27 à 78 ans ; les moyennes d'âge chez les hommes et les femmes étaient respectivement de 57.1 et 53.4 ans.

Nos résultats sont similaires aux séries de Bouzid (moyenne d'âge = 55 ans) [232], Oukal (50.2 ans) [233] et Sedkaoui (50.4 ans) [234].

Les tranches d'âge les plus fréquentes dans notre série étaient les 51 – 60 ans et 61 – 70 ans représentant 59.7% de la population d'étude.

##### → Proportion des sujets jeunes :

Dans notre série, 17 patients étaient âgés de 45 ans et moins ( soit 19.5 % de la population d'étude.

Dans les séries de Bounedjar [235] et Sedkaoui [234], les patients âgés de moins de 50 ans représentaient respectivement 18 et 46 % de la population d'étude.

En littérature occidentale, le cancer colorectal est rare avant 45 ans représentant 1 à 4 % des sujets atteints [236].

Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs comme la frontière définissant la population jeune chez laquelle ce cancer est rare ; l'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une augmentation de l'incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23 % des cas, l'Italie avec 17% des cas, le Japon avec 10 % [9, 237].

##### → Sexe :

La répartition selon le sexe de la population d'étude a montré une large prédominance masculine : 57 hommes pour 30 femmes soit un sexe ratio homme / femme de **1.9**.

Nos résultats sont similaires aux donnée de la littérature **occidentale**, où la prédominance masculine est plus marquée avec un sexe ratio entre 1.5 et 2 [7].

Avant l'âge de 60 ans l'incidence est généralement identique pour les 2 sexes, mais le cancer colorectal devient prédominant chez les hommes à partir de cet âge [7].

#### **5-1-2- Origine géographique des patients :**

41 % des patients de l'étude provenait de la wilaya de Blida, tandis que les 59 % restant provenaient des wilayas de proximité : Alger, Médéa, Ain Defla, Chlef...

Le service d'oncologie médicale de Blida accueille des patients de différentes régions et même du sud Algérien garantissant une prise en charge de tout patient consultant pour cancer colorectal métastatique ou autre localisation tumorale.

#### **5-1-3- Antécédent familial de cancer colorectal :**

La notion de cancer colorectal familial était retrouvée chez un seul patient de la population étudiée : il s'agissait d'un parent de 1<sup>er</sup> degré ( frère âgé de 58 ans).

En cas d'antécédent familial au premier degré de cancer colorectal, le risque relatif est de 2, d'autant plus que l'apparenté est jeune ( moins de 45 ans).

On estime que les cancers colorectaux sont de survenue sporadique dans 80 % des cas. Ils surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas. Toutefois, ils sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas [10].

#### **5-1-4- Sièges de la tumeur primitive :**

Chez notre population d'étude, 54 (62 %) patients se présentaient avec un cancer colique alors que 33 (38 %) patients avaient une localisation rectale.

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature où le cancer colique représente les 2/3 et celui du rectum représente 1/3 des cas.

#### **5-1-5- Topographie de la tumeur primitive :**

Dans notre série, le colon sigmoïde est la topographie la plus fréquente du cancer colorectal retrouvé chez 22 patients soit 25% suivi du bas rectum ( 15 patients soit 17.2 %) puis le moyen rectum et le coecum.

Dans les séries de Oukal [233] et Sedkaoui [234], le colon sigmoïde était également en tête par rapport aux autres sièges topographiques.

Selon les données de la littérature, le colon sigmoïde est la topographie la plus fréquente par excellence suivi du cancer du rectum.

#### **5-1-6- Type histologique :**

Le type histologique majoritaire dans notre série était l'adénocarcinome lieberkunien avec ses différents degrés de différenciation, il était retrouvé chez 75 patients (86.1%) suivi de l'adénocarcinome mucineux retrouvé chez 09 patients ( 10.3%) et de l'adénocarcinome en bague à chaton chez 03 patients ( 03.4 %).

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature où l'adénocarcinome lieberkunien représente 80 – 85 % des cas [238], alors que l'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) est retrouvé dans 10 à 15 % des cas et l'adénocarcinome en cellules en bague à chaton dans 01 % des données de la littérature [239].

#### **5-1-7- Répartition des sites métastatiques :**

Dans notre série d'étude, la localisation hépatique était de loin la plus fréquente survenant de façon isolée ( chez 32 patients) ou associée à d'autres localisations (chez 29 patients), elle était donc retrouvée chez 61 patients parmi les 87.

Les métastases ganglionnaires étaient présentes chez 36 patients , l'atteinte péritonéale a concerné 22 patients et les métastases pulmonaires étaient retrouvés chez 17 patients.

04 patients avaient des métastases osseuses qui étaient associées à d'autres métastases et une patiente avait une métastase ovarienne.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes en littérature, cette donnée est confirmée dans notre série où on observe leur présence chez 70% des patients.

Les métastases péritonéales sont présentes chez 25 % de nos patients ; dans les séries de Oukal [233] et Sedkaoui [234], elles représentent 11 et 25 % de leur série.

19 % des patients de notre série ont des métastases pulmonaires, ce taux est un peu plus important que celui des données de la littérature où les métastases pulmonaires sont observées dans 10 à 15 % des cas [240] ; dans la série de Sedkaoui, les métastases pulmonaires sont retrouvées dans 16 % des cas.

L'os était atteint chez 04 patients soit 04.5% ce qui concorde avec les données de la littérature ( 05%).

#### **5-1-8- Nombre de métastases par patient :**

46 patients avaient un seul site métastatique : 32 patients avec localisations hépatiques, 06 patients avec des localisations ganglionnaires, 04 avec des localisations pulmonaires et 04 patients avec des localisations péritonéales.

26 patients se présentaient avec 02 sites métastatiques alors que 15 patients avaient 03 sites métastatiques et plus.

La plupart des patients consulte tardivement ce qui explique la découverte de la maladie à un stade métastatique.

#### **5-1-9- Caractère synchrone ou métachrone des métastases :**

Selon la littérature, 20 à 30 % des métastases surviennent de façon synchrone alors que la plupart surviennent de façon métachrone.

Dans notre série, les métastases synchrones concernaient 79.3 % des patients alors que les métastases métachrones étaient constatées chez 20.7 % des patients.

Nos résultats rejoignent ceux de la série de Sedkaoui où les métastases synchrones et métachrones concernent respectivement 85 et 15 % des patients.

#### **5-1-10- Délai de récurrence pour les métastases métachrones :**

Sur les 18 patients qui présentaient des métastases synchrones : la moitié avait fait sa récurrence entre 12 et 24 mois.

Selon la littérature, un pic de récurrence est détecté dans les 02 ans dans 75 % des cas de récurrence ; les récurrences après 05 ans sont rares.

#### **5-1-11- Marqueurs tumoraux :**

Sur les 87 patients, 66 avaient un dosage initial des marqueurs tumoraux :

-ACE élevé et CA19.9 normal : chez 26 patients (39.4%)

-ACE normal et CA19.9 élevé: chez 09 patients (13.9 %)

-ACE et CA19.9 élevés chez 17 patients (25.7%)

-ACE et CA19.9 normaux chez 14 patients (21.2%).

On constate que l'ACE était élevé dans 65.1% des cas, alors que la CA19.9 était élevée dans 39.6% des cas.

L'ACE est augmenté dans un grand nombre de cancers en particulier colorectaux, médullaire de la thyroïde, foie, estomac et pancréas, poumon ; le taux est directement corrélé à la masse tumorale.

L'ACE n'est pas sensible : les tumeurs indifférenciées ou peu différenciées produisent peu d'ACE.

L'ACE n'est pas un marqueur de diagnostic ou de dépistage car il n'est ni spécifique ni sensible. C'est un marqueur de mauvais pronostic quand les taux de base sont élevés.

Le CA19.9 peut être augmenté dans le cancer du pancréas, de l'estomac ; il est souvent augmenté dans l'hépatocarcinome.

Le CA19.9 est potentiellement utilisable dans le cancer colorectal dans le cadre de suivi associé à l'ACE ou quand l'ACE est normal.

Le dosage de l'ACE et le CA19.9 n'est recommandé ni dans le dépistage, ni dans le diagnostic des CCR. La place du dosage de l'ACE dans l'évaluation de l'efficacité des traitements reste limitée ; c'est un excellent marqueur de surveillance des patients traités, augmentant les chances de détection des récurrences à un stade où elles peuvent être opérables [241].

#### **5-1-12- Statut RAS :**

Chez les 87 patients : le RAS était muté chez 49 patients (56%) alors qu'il était non muté (sauvage) chez 38 patients (43.7%).

En littérature, 50 à 60% des CCR présentent une mutation RAS (mutation KRAS dans 40 à 50% des cas et mutation NRAS dans 08 % des cas) [242].

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

#### **5-1-13- Statut de performance initial (PS):**

Tous les patients de l'étude avaient un statut de performance initial  $\leq 02$ .

Un bon PS était noté chez 71 patients soit 81.6% de la population étudiée.

Un PS  $\geq 02$  était noté chez 16 patients soit 18.4 % de notre série.

L'état général des patients était représenté principalement par le statut de performance, l'évolution de ce dernier au cours du traitement a été évalué dans notre étude.

On a constaté que la SSP et la SG étaient améliorées dans le groupe de patients avec bon PS (0 ou 01).

Le statut de performance fait partie des paramètres essentiels à prendre en considération avant toute décision thérapeutique.

Tous les patients avec PS  $> 02$  étaient exclus de notre étude.

#### **5-1-14- Délai de prise en charge :**

Le traitement a été instauré dans un délai inférieur à 04 semaines chez 73.5 % des patients.

26.5 % des patients ont commencé leur traitement dans un délai supérieur à 04 semaines, ce délai n'a pas dépassé 08 semaines.

Dans notre population, le délai de prise en charge n'a pas eu d'influence sur la SSP et sur la SG.

## **5-2- Analyse de l'évaluation thérapeutique et de la survie :**

### **5-2-1- Protocole bevacizumab-FOLFOX4 :**

#### **5-2-1-1- Réponse thérapeutique :**

##### **→ Taux de réponse objective :**

49 patients avaient reçu en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement spécifique le protocole bevacizumab-FOLFOX4 ; après 06 cures ils étaient évaluables selon les critères de réponse Recist : 24 patients ont présenté une réponse tumorale objective soit un taux de **48.9 %**.

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

Notre résultat est comparable aux données de la littérature : les résultats rapportés par les études de Hurwitz [166] et Passardi [171] qui évaluent bevacizumab-Folfox4 étaient en faveur de réponse objective évaluée respectivement à **45** et **54.2 %**.

##### **→ Taux de contrôle tumoral :**

Le contrôle tumoral ( ou contrôle maladie) est un élément à rechercher en situation métastatique, il reflète le taux des patients répondeurs et ceux qui sont restés stables.

Dans notre étude, le % de contrôle tumoral était de **73.4 %** ce qui correspond à un résultat très satisfaisant .

#### **5-2-1-2- Toxicité du traitement :**

##### **→ Toxicité de la chimiothérapie :**

Les toxicités observées avec le protocole FOLFOX4 étaient essentiellement de grade I et II, concordant avec un profil de toxicité très acceptable.

les toxicités majeures ( grade III et IV) étaient comme suit :

\*Anémie : **02.9%**

\*Neutropénie : **04.4%**

\*Thrombopénie : **06.2%**

\*Neuropathie périphérique : **01.4 %**.

Selon les données de la littérature, le protocole FOLFOX4 est connu pour son effet thrombopéniant et sa neurotoxicité qui sont des effets indésirables de l'oxaliplatine [243]. Nos résultats résultats avec les données de littérature.

→ **Toxicité de bevacizumab :**

Elle était représentée essentiellement par :

- **L'HTA :** observée 88 fois soit un taux de 16.6%, 07 épisodes de grade III ont été notés (01.2%) ; 08 patients sur les 49 étaient hypertendus sous traitement, un recours à une adaptation du traitement était réalisé chez 2 patients suite à une HTA grade III avec arrêt temporaire de bevacizumab.

- **La protéinurie :** la protéinurie de grade I ou II était observée 165 fois (30.5%), aucun grade III n'a été noté.

-**Hémorragie :** des épisodes d'épistaxis et de gingivorragies étaient notés 63 fois (11.5%), tous de grade I ou II.

-**Anomalies de cicatrisation :** Chez les 04 patients qui ont été opérés de leurs métastases hépatiques, on n'a pas noté d'anomalies de cicatrisation. Le délai a été respecté entre la dernière perfusion de bevacizumab et la chirurgie ( minimum 06 semaines).

Le profil de toxicité de bevacizumab **était très acceptable sans altération de la qualité de vie des patients** ; aucun cas de réaction allergique ou d'accident thrombo-embolique n'a été observé dans notre série.

Selon les données de la littérature, des effets secondaires graves liés au bevacizumab ont été observés à travers des essais cliniques qui utilisent bevacizumab dans diverses localisations tumorales.

**Description de certains des effets indésirables graves de bevacizumab [145]:**

**\*Perforations gastro-intestinales (GI) et fistules :**

bevacizumab a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, jusqu'à 1,3% dans le cancer du sein métastatique, jusqu'à 2,0% dans le cancer du rein métastatique ou dans le cancer de l'ovaire et jusqu'à **2,7%** (comprenant des fistules gastro-intestinales et des abcès)  **dans le cancer colorectal métastatique.**

Au cours des essais cliniques bevacizumab, des fistules gastro-intestinales (tous grades confondus) ont été rapportées chez jusqu'à **2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique** et pour cancer de l'ovaire. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer.

**\*Complications de la cicatrisation des plaies :**

Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par bevacizumab comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

Au cours des essais cliniques dans le cancer de l'ovaire, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,8 % des patientes dans le bras bevacizumab par rapport à 0,1 % des patientes dans le bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

**\*Hypertension artérielle :**

Dans les études cliniques, à l'exception de l'étude JO25567, l'incidence globale de l'hypertension artérielle (tous grades) allait jusqu'à 42,1% dans les bras contenant bevacizumab comparé à une incidence globale allant jusqu'à 14% dans les bras contrôle.

L'incidence globale d'hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (NCI-CTC) a varié de 0,4 % à 17,9% chez les patients recevant bevacizumab.

Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patients traités par bevacizumab + chimiothérapie comparé à une incidence jusqu'à 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule.

**\*Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :**

Il a été rarement rapporté que des patients traités par bevacizumab développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure des attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le tableau clinique d'un SEPR est souvent non spécifique et par conséquent le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une IRM.

**\*Protéinurie :**

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 54,7 % des patients traités par bevacizumab.

La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique, cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas (NCI-CTCAE v.3). Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée chez jusqu'à 10,9% des patients traités. Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités.

**\*Hémorragies :**

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des effets hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,9 % des patients traités par bevacizumab comparé à un maximum de 4,5 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie.

Les effets hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéomuqueux mineurs (ex : épistaxis).

Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été observée jusqu'à 50 % des patients traités par bevacizumab. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de Grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE v.3 d'une durée de moins de 5 minutes, qui disparaissaient sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par bevacizumab.

Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéomuqueuses (exp : épistaxis) serait dose dépendante.

Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux.

**\*Accidents thromboemboliques :**

**- Thromboembolies artérielles :**

Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par bevacizumab, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels.

Dans des essais cliniques, l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les groupes contenant bevacizumab comparé à 2,1 % maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces événements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant bevacizumab comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule.

**-Thromboembolies veineuses :**

L'incidence des effets thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant bevacizumab en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces effets ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite.

**\*Insuffisance cardiaque :**

Dans les essais cliniques conduits avec bevacizumab, une insuffisance cardiaque congestive a été observé principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées par anthracyclines.

**\*Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion :**

Lors de certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïdes ont été plus rapportées chez les patients recevant bevacizumab en association à une chimiothérapie que chez ceux traités uniquement par chimiothérapie.

**bevacizumab n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans ;** des cas d'ostéonécrose non-mandibulaire ont été observés chez les patients de moins de 18 ans, traités par bevacizumab.

**5-2-1-3- Chirurgie des métastases après beva-FOLFOX4 :**

Chez 04 patients, le protocole beva-FOLFOX4 a permis de rendre des métastases hépatiques résécables alors qu'elles étaient initialement non résécables.

Aujourd'hui, devant des métastases hépatiques, la première question à poser est celle de la résécabilité des lésions métastatiques. La chirurgie est un outil thérapeutique qui a prouvé son efficacité de façon incontestable, en permettant une amélioration nette des résultats thérapeutiques.

Pour les patients ayant des métastases hépatiques d'emblée résécable, le standard est d'utiliser une chimiothérapie néo-adjuvante sans thérapie ciblée car tous les essais effectués dans ce sens n'ont pas apporté de bénéfice en utilisant l'association chimiothérapie et thérapie ciblée [244, 63].

**5-3-1-4- Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

13 patients avaient progressé après 06 cures de traitement par beva-FOLFOX4, chez les 12 qui ont reçu un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, une RO a été observée chez 10 patients ce qui est un bon résultat thérapeutique ; d'où l'intérêt de toujours proposer aux patients une autre ligne de traitement quand l'état général le permet.

Ces différentes lignes de traitement permettent de prolonger la survie des patients tout en maintenant une bonne qualité de vie, en sachant que le prolongement de la survie est le but principal du traitement spécifique dans les formes métastatiques.

**5-2-1-5- Qualité de vie :**

Nous avons eu des difficultés pour remplir les questionnaires de qualité de vie QLQ-C30 et cela pour plusieurs raisons : mauvaise adaptation transculturelle de notre population d'étude à ce questionnaire ( préparé pour une population occidentale), questionnaire très long et

astreignant pour le patient ( 30 questions posées à chaque évaluation), beaucoup de questions non comprises par les patients donc sans réponse...

Nous avons évalué la qualité de vie par l'appréciation de l'état général des patients en utilisant le score de performance statut (PS) avant et pendant le traitement.

Chez les 49 patients :

**-20 patients ont vu leur PS s'améliorer** avec le traitement passant d'un PS = 01 à un PS=0 chez 16 patients et d'un PS=02 à un PS=01 chez 04 patients.

**-Le PS est resté stable chez 23 patients**

**-06 patients ont vu leur PS s'aggraver** mais c'était en rapport avec une progression de leur maladie.

La qualité de vie a été aussi apprécié en évaluant la toxicité du traitement, ce dernier ne l'a pas affecté.

**En conclusion, le protocole beva-FOLFOX4 n'a pas altéré la qualité de vie des patients, il était compatible avec une bonne qualité de vie globalement.**

#### **5-2-1-6- La survie sans progression (SSP) :**

La SSP globale des patients traités par l'association bevacizumab-FOLFOX4 était de l'ordre de 10 mois en médiane.

Ce résultat concorde avec les données de la littérature. Principalement par les 2 essais de **Saltz** [168] et de **Passardi** [171] qui ont comparé l'association beva + chimiothérapie à une chimiothérapie seule , ayant obtenu respectivement une médiane de SSP de l'ordre de 09.4 et de 09.2 mois ayant permis un gain thérapeutique par rapport à une chimiothérapie seule (tableau XII):

**Tableau XII :** Résultats des principales études de phase III étudiant l'apport du Bévacicumab en 1<sup>e</sup> ligne métastatique en association avec une bi-chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou d'Irinotécan.

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Hurwitz (2004) [166]	813	IFL + Bévacicumab	45	<b>10,6 mois</b>	20,3 mois
		IFL	35	6,2 mois	15,6 mois
Saltz (2008) [168]	1401	FOLFOX-4/XELOX + Bévacicumab	38	<b>9,4 mois</b>	21,3 mois
		FOLFOX-4/XELOX	38 (NS)	8 mois	19,9 mois (NS)
Passardi ITACA (2013) [171]	376	FOLFOX-4/FOLFIRI + Bévacicumab	54,2	<b>9,2 mois</b>	20,6 mois
		FOLFOX-4/FOLFIRI	48,1 (NS)	8,4 mois (NS)	20,6 mois

L'analyse des sous-groupes de la population étudiée pour la médiane de SSP a permis de trouver les résultats suivants :

→ Elle était de 10 mois pour les hommes et de 09 mois pour les femmes sans différence significative (P = 0.194).

→ Elle était de 09 mois pour les sujets de 45 ans et moins et de 10 mois pour les sujets de plus de 45 ans, la différence n'était pas significative ( P = 0.115).

→ **Elle était de 10 mois quand le PS était bon (0 ou 01) et de 05 mois quand le PS était moyen à 02 ; la différence était significative avec un P = 0.000.**

→ Elle était de 10 mois en cas de tumeur primitive colique, la même médiane était retrouvée pour les tumeurs rectales ; il n'y avait pas de différence significative.

→ Selon le type histologique (ADK bien différencié, ADK moyennement différencié, ADK peu différencié, ADK mucineux et ADK à cellules en bagues à chaton), la médiane de SSP était respectivement de 10, 09, 07, 05 et 04 mois.

La comparaison des différentes courbes n'a pas trouvé de différence significative ( $P = 0.330$ ) ; mais on remarque que les SSP les plus basses étaient dans le sous-groupes des ADK mucineux et en bague à chaton qui sont connus pour leur mauvais pronostic.

→ Elle était de 10 mois quelque soit le caractère de survenue des métastases : synchrone ou métachrone.

→ Elle était de 10 mois en cas de métastases intéressant un seul site et de 09 mois pour les métastases de 02 sites ou plus, la différence était non significative.

→ Pour les sujets âgés de 45 ans et moins, la SSP était de 09 mois ; et pour les patients âgés de plus de 45 ans elle était de 10 mois, sans aucune différence significative entre les 2 sous-groupes.

→ Elle était de 10 mois quand le délai de prise en charge était moins de 04 semaines et de 11 mois quand il était supérieur à 04 semaines, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous-groupes.

→ **Elle était de 11 mois en présence de réponse objective et de 07 mois en absence de réponse objective, la différence entre les 02 sous-groupes était significative ( $P = 0.000$ ).**

→ **La médiane de SSP des patients opérés de leurs métastases était meilleure par rapport à celle des patients non opérés (12 versus 10 mois), avec une différence nettement significative :  $P = 0.022$ .**

#### **5-2-1-6- La survie globale (SG):**

La médiane de SG des patients qui ont reçu le protocole beva-FOLFOX4 était de 19 mois avec des extrêmes de 12 et 31 mois.

Notre résultat est acceptable par rapport aux données de la littérature où l'efficacité de l'association beva-FOLFOX4 a été démontrée à travers les essais sus-cités ayant permis une amélioration dans la SG (tableau XII) : 20.6 et 21 mois.

L'analyse des sous-groupes de la population étudiée concernant la médiane de SG a trouvé les résultats suivants :

→ Elle était de 20 mois chez les hommes et de 18 mois chez les femmes sans traduction significative ( $P = 0.826$ ).

→ Elle était de 20 mois quand le PS était de 0 ou 01 et de 16 mois quand il était de 02, la différence était proche de la signification ( $P = 0.063$ ).

→ Elle était de 18 mois quand la tumeur primitive était colique et de 20 mois quand cette dernière était rectale, la différence n'était pas significative.

→ Selon les 5 types histologiques sus-cités, les médianes de SG était respectivement de 19, 20, 18, 16 et 13 mois ; la comparaison des 5 courbes a montré une différence significative :  $P = 0.000$ .

→ Elle était de 19 mois pour les métastases synchrones et de 20 mois pour les métastases métachrones sans différence significative.

→ Selon le nombre de sites métastatiques : les médianes de SG étaient respectivement de 20, 20 et 17 mois sans évidence de signification ( $P = 0.115$ ).

→ Elle était de 21 mois quand l'âge était de 45 ans et moins et de 18 mois quand il était supérieur à 45 ans, la différence était non significative ( $P = 0.185$ ).

→ Elle était de 21 mois chez les patients avec un délai de prise en charge  $\leq 04$  semaines et de 18 mois chez les patients dont le délai était supérieur à 04 semaines, la différence n'était pas significative ( $P = 0.915$ ).

→ La médiane de SG était de 23 mois en cas de réponse objective et de 18 mois en son absence, la différence était très significative ( $P = 0.000$ ).

→ La SG était de 23 mois en cas de réponse complète ou partielle, de 18 mois en cas de stabilisation et de 17 mois en cas de progression, la différence était très significative entre les sous-groupes ( $P = 0.000$ ).

→ Elle était de 24 mois chez les patients opérés de leurs métastases et de 18 mois chez les patients non opérés, la différence était significative :  $P = 0.000$ .

## **5-2-2- Protocole cetuximab-FOLFIRI :**

### **5-2-2-1- La réponse thérapeutique :**

→ **Taux de réponse objective :**

38 patients avaient reçu en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement spécifique le protocole cetuximab-FOLFIRI ; après 06 cures ils étaient évaluables selon les critères de réponse Recist : 20 patients ont présenté une réponse tumorale objective soit un taux de **52.6 %**.

Notre résultat est comparable aux données de la littérature : les résultats rapportés par l'**étude Crystal** [175] évaluant cetuximab-FOLFIRI par rapport à FOLFIRI seul étaient en faveur de réponse objective de **57.3 %** en faveur de cetuximab-FOLFIRI .

D'autres essais ayant comparé l'association cetuximab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule étaient en faveur du premier bras avec des % de réponses objectives de 57 et 64% ( tableau XIV) :

**Tableau XIV** : Résultats des principales études sur l'effet des anti-EGFR utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique du CCR.

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Van Cutsem CRYSTAL (2011) [175]	666	FOLFIRI + Cetuximab	<b>57,3</b>	9,9 mois	23,5 mois
		FOLFIRI	39,7	8,4 mois	20 mois
Bokemeyer OPUS (2011) [179]	179	FOLFOX4 + Cetuximab	<b>57</b>	8,3 mois	22,8 mois
		FOLFOX4	34	7,2 mois	18,5 mois (NS)
Maughan COIN (2011) [180]	729	FOLFOX/XELOX + Cetuximab	<b>64</b>	8,6 mois	17 mois
		FOLFOX / XELOX	57	8,6 mois (NS)	17,9 mois (NS)
Tveit NORDIC VII (2012) [181]	194	FLOX + Cetuximab	46	7,9 mois	20,1 mois
		FLOX	47	8,7 mois (NS)	22 mois (NS)

→ **Taux de contrôle tumoral :**

Le contrôle tumoral ( ou contrôle maladie) est un élément à rechercher en situation métastatique, il reflète le taux des patients répondeurs et ceux qui sont restés stables.

Dans notre étude, le % de contrôle tumoral était de **71 %** ce qui correspond à un résultat très satisfaisant en situation métastatique.

**6-2-2-2- Toxicité du traitement :**

→ **Toxicité de la chimiothérapie :**

Les toxicités les plus observées étaient la neutropénie et la diarrhée, un décès toxique (toxicité grade IV) causée par une diarrhée grade IV a été noté chez un patient après la 8<sup>ème</sup> cure de traitement ( l'évaluation à C6 chez ce patient était en faveur de réponse partielle).

Les toxicités majeures de FOLFIRI ( grade III et IV) étaient comme suit :

\*Anémie : **01.5%**

\*Neutropénie : **08.2%**

\*Thrombopénie : **0.5%**

\*Diarrhée : **07.8 %**.

Selon les données de la littérature, le protocole FOLFIRI est connu pour son effet **neutropéniant, le syndrome cholinergique et la diarrhée** que certains auteurs la nomment l'entérite chimique de l'irinotecan [245].

La diarrhée due à l'irinotecan est un effet secondaire important à surveiller, cette diarrhée peut être aigue ou retardée : la diarrhée aigue d'origine cholinergique survient pendant ou peu après la perfusion de l'irinotecan et peut être prévenue par l'atropine, la diarrhée retardée se présente après 24 heures et peut être contrôlée par le loperamide.

→ **Toxicité de cetuximab :**

Elle était représentée essentiellement par :

- **La réaction cutanée :** il s'agit de la toxicité majoritaire, elle était de grade I dans 41.4%, de grade II dans 26.8 % et de grade III dans 05.3 % ; aucune toxicité grade IV n'a été observée.

Cette toxicité cutanée était faite essentiellement d'éruption inflammatoire acnéiforme de gravité variable.

Des reports de cures ont été nécessaires en cas de grade III, avec adaptation des doses de cetuximab selon la gravité.

Dans les données de la littérature, la toxicité cutanée est présente généralement chez plus de 80% des patients, cette toxicité est maximale durant les premières cures.

- **Réactions oculaires :** 18 épisodes de réactions oculaires ont été observés de gravité légère à moyenne représentant 04.8 % de toxicités observées avec cetuximab ; ces réactions se présentaient sous forme de conjonctivite et de blépharite, aucun cas de kératite n'a été noté.

- **Réactions d'hypersensibilité :** Quelques réactions d'hypersensibilité immédiate de grade I ont été observées lors de la perfusion de cetuximab malgré la prémédication, une autre dose de corticothérapie a été rajoutée et la perfusion était poursuivie.

En pratique, une bonne prémédication avant la perfusion de cetuximab (HHC et anti histaminique) est nécessaire afin d'éviter les réactions allergiques.

Les principaux effets indésirables du cetuximab [246] sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, les réactions oculaires chez moins de 05% des patients, et des réactions liées à la perfusion, observées chez 3 à 5% des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères ; des troubles hydro-électrolytiques peuvent être décrits :

**\*Réactions cutanées :**

Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie).

Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés .

Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

**\*Réactions oculaires :**

Elles s'observent sous formes de conjonctivite ou de blépharite, les kératites sont plus rares.

**\*Réactions d'hypersensibilité :**

Peu fréquentes (3-5 %), elles apparaissent en règle générale pendant ou au décours de la perfusion et le plus souvent lors de la première cure.

Elles peuvent être sévères et réaliser au maximum un choc anaphylactique, ce qui justifie la présence permanente d'un médecin lors de l'administration du traitement et une prémédication par corticoïde.

**5-2-1-3- Chirurgie des métastases après cetuximab-FOLFIRI :**

Chez 05 patients (13%), le protocole cetuximab-FOLFIRI a permis de rendre des métastases hépatiques résécables alors qu'elles étaient initialement non résécables.

**5-3-1-4- Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

Après progression notée chez 11 patients, un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne a été indiqué.

Une RO a été observée chez 09 patients ce qui est un bon résultat thérapeutique.

Chez un patient (parmi les 09) qui avait un ADK à cellules en bague à chaton en progression après 06 cures de cetuximab-FOLFIRI, on a pu obtenir une réponse partielle avec un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (bevacizumab-FOLFOX4), sa survie globale était de 17 mois; d'où l'intérêt de toujours proposer aux patients une autre ligne de traitement quand l'état général le permet.

#### **5-2-1-5- Qualité de vie :**

Nous avons évalué la qualité de vie par l'appréciation de l'état général des patients en utilisant le score de performance statut (PS) avant et pendant le traitement.

Chez les 38 patients traités par l'association cetuximab-FOLFIRI:

**-11 patients ont vu leur PS s'améliorer** avec le traitement passant d'un PS = 01 à un PS=0 chez 07 patients et d'un PS=02 à un PS=01 chez 04 patients.

**-Le PS est resté stable chez 21 patients**

**-06 patients ont vu leur PS s'aggraver** mais c'était en rapport avec une progression de leur maladie.

Chez 07 patients, le déconfort causé par la toxicité cutanée de cetuximab a altéré de **façon temporaire** leur qualité de vie.

#### **5-2-1-6- La survie sans progression (SSP) :**

La médiane de SSP globale des patients traités par cetuximab-FOLFIRI était de l'ordre de **09** mois avec des extrêmes de 04 et 14 mois.

Notre résultat concorde avec les données de la littérature , dans l'essai **CRYSTAL** [175] où ils ont comparé l'association cetuximab-FOLFIRI à une FOLFIRI seul, le résultat était en faveur de l'association avec une médiane de survie de **09.9** mois versus 08.4 mois.

Le bénéfice de l'association de cetuximab avec la chimiothérapie a été démontré par d'autres essais ( OPUS et Coin) où les résultats thérapeutiques étaient en faveur de l'association (tableau XIV).

L'analyse des sous-groupes de la population étudiée pour la médiane de SSP a permis de trouver les résultats suivants :

→ Elle était de 09 mois pour les 2 sexes sans différence significative (P = 0.800).

→ Elle était de 10 mois pour les sujets de 45 ans et moins et de 09 mois pour les sujets de plus de 45 ans, la différence n'était pas significative ( P = 0.115).

→ Elle était de 10 mois quand le PS était bon (0 ou 01) et de 06 mois quand le PS était moyen à 02 ; la différence était significative avec un  $P = 0.003$ .

→ Elle était de 09 mois en cas de tumeur primitive colique et de 10 mois pour les tumeurs rectales.

**La comparaison des 2 courbes retrouve une différence significative en faveur de la localisation rectale :  $P = 0.003$ .**

Il semble que cetuximab agit mieux quand la tumeur primitive est de siège rectal ; des études ultérieures peuvent être réalisées afin de confirmer ou d'infirmer ce résultat.

→ Elle était de 10 mois en cas de localisation colique droite et de 09 mois en cas de localisation colique gauche sans différence significative.

→ Selon le type histologique (ADK bien différencié, ADK moyennement différencié, ADK peu différencié, ADK mucineux et ADK à cellules en bague à chaton), la médiane de SSP était respectivement de 10, 09, 06, 10 et 04 mois.

La comparaison des différentes courbes n'a pas trouvé de différence significative ( $P = 0.330$ ).

→ Elle était de 09 mois pour les patients avec métastases synchrones et de 10 mois en cas de métastases métachrones, la différence n'était significative ( $P = 0.789$ ).

**→ Elle était de 10 mois en cas de métastases intéressant un seul site, de 09 mois pour les métastases de 02 sites et de 05 mois pour les métastases de 03 sites et plus, la différence était significative :  $P = 0.036$ .**

→ Elle était de 10 mois quand le délai de prise en charge était moins de 04 semaines et de 10 mois également quand il était supérieur à 04 semaines, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous-groupes.

**→ La médiane de SSP était de 11 mois en cas d'obtention d'une réponse objective et de 06 mois en absence de réponse objective, la différence entre les 2 sous-groupes était très significative :  $P = 0.000$ .**

**→ En fonction de la réponse au traitement, la médiane de SSP était de 11 mois en cas de réponse partielle, de 09 mois en cas de stabilisation et de 05 mois pour les patients en progression, la différence était très significative :  $P = 0.000$ .**

→ La médiane de SSP des patients opérés de leurs métastases était de 10 mois et de 09 mois pour les patients non opérés, la différence n'était pas significative.

### 5-2-1-6- La survie globale (SG):

La médiane de SG des patients qui ont reçu le protocole cetuximab-FOLFIRI était de **19** mois avec des extrêmes de 04 et 26 mois.

Notre résultat en matière de SG (19 mois) était relativement inférieur par rapport aux données de la littérature où la médianes de SG de l'essai **CRYSTAL** était de **23** mois.

Notre résultat peut être expliqué par la petite taille de l'échantillon (38 patient), le décès toxique survenu chez un patient après 04 mois de traitement.

Un essai **COIN** [180] ayant comparé FOLFOX/XELOX + cetuximab au FOLFOX/XELOX a trouvé une médiane de SG de l'ordre de 17 mois versus 17.9 mois en faveur du bras chimiothérapie seule mais sans différence significative.

Les différents essais utilisant cetuximab en 1<sup>ère</sup> ligne sont résumés dans le tableau 15.

### **L'analyse de la SG des sous-groupes des patients selon les caractéristiques déjà décrites a trouvé les résultats suivants :**

→ Elle était de 18 mois chez les hommes et de 19 mois chez les femmes sans traduction significative ( $P = 0.618$ ).

→ **Elle était de 20 mois quand le PS était de 0 ou 01 et de 14 mois quand il était de 02, la différence était très significative :  $P = 0.000$ .**

Un bon PS initial est corrélé à une meilleure survie.

→ **Elle était de 18 mois quand la tumeur primitive était colique et de 21 mois quand cette dernière était rectale avec différence significative :  $P = 0.041$ .**

Il semble que cetuximab agit mieux quand le siège de la tumeur primitive est rectal, des études peuvent être réalisées pour confirmer ou infirmer ce résultat

→ En fonction de la topographie colique, la médiane de SG était de 19 mois pour le colon droit et de 18 mois pour le colon gauche, la différence n'était pas significative ( $P = 0.272$ ).

L'effet prédictif d'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique de la localisation tumoral n'a jamais été mis en évidence.

À l'inverse des données récentes issues d'essais de phase III suggérant un effet prédictif de la localisation tumorale (droite versus gauche) sur l'efficacité des biothérapies antiEGFRs (cetuximab et panitumumab) et antiVEGF (bevacizumab).

L'essai américain CALGB 80405 qui comparait une bichimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI associée au cetuximab ou au bevacizumab n'a pas montré de différence de SG ni de SSP entre ces deux associations. L'analyse de sous-groupe a révélé un bénéfice en SG et SSP en faveur du bras cetuximab uniquement dans les cancers du côlon gauche (Respectivement HRSG : 0,82 [0,69-0,96] et HRSSP : 0,84 [0,72-0,98]). À l'inverse il existait un bénéfice (à la limite de la significativité pour la SG probablement du fait de l'effectif limité) en faveur du bevacizumab pour les cancers du côlon droit (HRSG : 1,26 [0,98-1,63] et HRSSP : 1,26 [1,0-1,62] [247]).

Les données qui concernent les taux de réponses tumorales étaient moins claires pour les cancers du côlon droit avec une tendance en faveur des antiEGFRs.

Ces résultats ont été reproduits dans l'essai allemand FIRE-3 qui comparait le FOLFIRI associé au cetuximab ou au bevacizumab [248] et dont les résultats étaient comme suite : la médiane de SG du protocole FOLFIRI-cetuximab était de 23 mois pour les patients avec localisation colique droite et de 38 mois en cas de localisation colique gauche ; pour le protocole FOLFIRI-bevacizumab, la médiane de SG était de 18 mois pour le colon droit et de 28 mois pour le colon gauche

L'analyse poolée des essais PRIME (folfox +/- panitumumab) et CRYSTAL (folfiri +/- cetuximab) en première ligne du CCRM RAS non muté objectivait un bénéfice significatif de l'ajout d'un antiEGFR, en réponse, SSP et SG uniquement pour les cancers du côlon gauche. La SG était améliorée par l'antiEGFR pour les cancers coliques gauches avec un HR à 0,69 [0,58-0,83]). Il n'y avait à l'inverse aucune différence en SSP et SG pour les cancers du côlon droit [249].

Les caractéristiques biologiques différentes des cancers du côlon droit et du côlon gauche pourraient expliquer, par le biais d'une carcinogénèse différente non seulement l'impact pronostique mais peut-être également l'impact prédictif de la localisation tumorale sur l'efficacité des biothérapies (anticorps antiEGFR et antiVEGF), d'autres essais sont nécessaires pour mieux illustrer ces hypothèses.

→ Selon les 5 types histologiques sus-cités, les médianes de SG était respectivement de 20, 19, 15, 11 et 17 mois ; la comparaison des 5 courbes n'a pas montré de différence significative (P = 0.105).

→ Elle était de 19 mois pour les métastases synchrones et de 15 mois pour les métastases métachrones sans différence significative (P = 0.593).

→ **Selon le nombre de sites métastatiques ( 1 site,2 sites et 3 sites) : les médianes de SG étaient respectivement de 20, 17 et 14 mois, la différence était significative : P = 0.032.**

→ Elle était de 19 mois quand l'âge était de 45 ans et moins et de 18 mois quand il était supérieur à 45 ans, la différence était non significative (P = 0.985).

→ Elle était de 19 mois chez les patients avec un délai de prise en charge  $\leq 04$  semaines et de 18 mois chez les patients dont le délai était supérieur à 04 semaines, la différence n'était pas significative ( $P = 0.385$ ).

→ **Elle était de 24 mois chez les patients opérés de leurs métastases et de 18 mois chez les patients non opérés, la différence était significative :  $P = 0.007$ .**

### **5-3- Analyse du coût du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :**

#### **5-3-1-Coût d'acquisition / cure :**

Le calcul du coût d'acquisition des différentes molécules ainsi que leur traitement adjuvant et les vecteurs a permis d'estimer le coût médicamenteux direct du protocole.

Une surface corporelle moyenne de  $1.8m^2$  a été utilisé en sachant que la surface corporelle des patients de l'étude variait de  $1.6$  à  $2m^2$ .

Les réductions de doses qui ont été effectuées parfois (par cause de toxicité) n'ont pas été prises en compte dans le calcul et cela afin d'avoir un ICER en conditions normales de traitement.

Le coût de la gestion des effets secondaires n'a pas été évalué dans notre étude, nous nous sommes intéressés uniquement au coût médicamenteux direct du protocole.

Le prix de la chambre implantable (229689DA) n'était pas inclus dans le calcul du coût d'acquisition, cette dernière a été placée dans un bloc opératoire (coût supplémentaire), et ne peut être comptabilisé à chaque cure.

#### **L'analyse des différents coûts :**

-Le flacon de bevacizumab (400mg) coûte 40 fois plus cher que les 2 flacons d'oxaliplatine (100 et 50) nécessaires pour une cure.

-Le coût d'acquisition du matériel consommable à chaque cure était de 6310 DA, coût qu'il ne faut pas négliger.

-Le flacon de cetuximab (500mg) coûte 70 fois plus cher qu'un flacon d'irinotecan (100mg)

-Pour une cure de traitement (protocole cetuximab-Folfiri), il faut utiliser 02 flacons de cetuximab soit un coût d'acquisition de 294942DA : 47 fois plus cher que le coût d'acquisition de l'irinotecan

### 5-3-2- Coût médicamenteux direct du protocole :

#### → Protocole bevacizumab-FOLFOX4 :

- Une cure de bevacizumab-FOLFOX4 a coûté 152591.69DA pour chaque patient.
- Un traitement de 03 mois par ce protocole génère un coût de 915550.14DA
- Un traitement de 06 mois coûte 1831100.28DA.
- Un traitement de 12 mois coûte 3662200.56DA.

#### → Protocole cetuximab-FOLFIRI :

- Dans les conditions normales, une cure de cetuximab-FOLFIRI a coûté 317407.31DA.
- Un traitement de 03 mois par ce protocole génère un coût de 1904443.86DA
- Un traitement de 06 mois génère un coût 3808887.12DA.
- Un traitement de 12 mois coûte 7617775.44DA.

On constate que les dépenses médicales sont de plus en plus excessives quand la durée du traitement se prolonge.

En ce qui concerne le cetuximab, le flacon de 400mg coûte 147471.40DA, pour effectuer une cure chez un patient de 1.8m<sup>2</sup> de surface corporelle on a besoin de 02 flacons soit un coût de 294942DA ; depuis 2018 le CAC de Blida dispose d'un autre anti EGFR : le panitumumab dont l'efficacité est la même selon les essais cliniques internationaux [182] et avec un coût plus réduit : le flacon de 400mg coûte 182145.85DA et celui de 100mg coûte 45973.13DA, la dose nécessaire pour une cure est de 450mg pour un sujet de 75kg (06mg/kg) soit un total de 228118DA par cure qui reste moins chère que le cetuximab .

### 5-3-3- Coût médicamenteux direct de la première ligne :

#### → Protocole bevacizumab-FOLFOX :

Le CAC de Blida a dépensé 82399512DA ( **plus de 08 milliards**) afin de réaliser les 540 cures de beva-FOLFOX4.

**le coût médian de la première ligne était de 1831100DA avec des extrêmes de 915550 et 3051820DA.**

L'inclusion de la médiane du coût dans l'analyse des coûts directs de la 1<sup>ère</sup> ligne permet une meilleure vision des disparités entre les coûts ; on a souvent l'impression que la moyenne du coût est représentative, cette idée est souvent fausse.

La moyenne est un indicateur utile capable de résumer en un chiffre, une multitude d'informations mais il peut masquer la réalité, pour savoir si la répartition du coût est égalitaire il faut utiliser la médiane.

→**Protocole cetuximab-FOLFIRI :**

Le CAC de Blida a dépensé 124106258DA (**12.4 milliards**) pour réaliser les 391 cures de cetuximab-FOLFIRI.

**Le coût médian de la 1<sup>ère</sup> ligne était de 3808887DA**, les extrêmes de coût étaient de 1904443 et 6665553DA.

On note que l'utilisation de ces thérapies ciblées (entrant dans la classe des médicaments onéreux) a pesé lourd au budget du CAC de Blida comme c'est le cas d'autres molécules utilisées en oncologie et en hématologie.

**Les dépenses de santé en Algérie :**

Le secteur de la santé en Algérie a connu une amélioration de tous les paramètres de santé quantifiables, des progrès ont été réalisés, surtout depuis le début des années 2000 grâce à une priorité redonnée à la garantie de l'accès à la santé et une part croissante du budget de l'état consacré à la santé .

La dépense courante de santé en Algérie ont représenté en 2016 un taux de 06.6% du produit intérieur brut [250] ; la santé est ainsi le quatrième poste de dépense avec 408 milliards de DA à dépenser en 2020 .

Le système de santé Algérien est classé quatrième en Afrique derrière le Nigéria, la Tunisie et l'Afrique du Sud par Bloomberg healthiest country index en 2019 [251].

Selon le ministère de la santé, les 4 pathologies dont les dépenses annuelles sont les plus importantes sont (**par ordre décroissant**) :

\*Les maladies cardio-vasculaires

**\*Les pathologies cancéreuses**

\*Les affections psychiatriques

\*Le diabète

Selon **Mr S. Kechout** ( économiste gestionnaire et ancien inspecteur général au niveau du ministère de la santé) :

« -il n'y a pas de gestion financière pour ces molécules innovantes dans nos hôpitaux par manque d'indicateurs de santé.

-Il n'y a pas de gestion rationnelle.

-Manque d'études d'évaluation des médicaments en Algérie.

-Pour l'hôpital, il s'agit d'une économie administrative non basée sur des études d'évaluation.

-On ne dispose pas d'économiste de santé sur le terrain. »

**Mr Kechout**

**5-4- Ratio de coût-efficacité incremental = ICER (incremental cost effectiveness ratio) :**

→ **ICER de bevacizumab-FOLFOX4 :**

Afin de le calculer, nous avons effectué une méthode de comparaison indirecte entre le protocole de l'étude et le protocole classique (FOLFOX).

La mesure d'efficacité du protocole comparé (SG) doit provenir d'un essai clinique contrôlé (randomized controlled trial :RCT) ; pour cela on a mesuré l'efficacité du protocole FOLFOX4 sur un essai référent ayant permis l'utilisation de FOLFOX en pratique : c'est l'essai de **De Gramont** qui est un essai multicentrique randomisé ayant utilisé le protocole FOLFOX4 en 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM [121], l'analyse critique a démontré que la méthodologie de l'étude De Gramont était de bonne qualité et que les résultats obtenus pouvaient être utilisés en pratique.

**L' ICER nous a permis de comparer le résultat de vie réelle au résultat issu de données de la littérature.**

→ **Résultat du rapport coût-efficacité de beva-FOLFOX4 :**

**Rapport C-E = 1831100DA/1.57 année de vie gagnée :** il s'agit dans ce cas **d'un traitement dominant** car il est plus efficace et plus chère que le traitement classique

→ **Résultat de l' ICER du protocole bevacizumab-FOLFOX4:**

**ICER = 1597908DA/ 0.23 années de vie gagnée**

### Interprétation du résultat ICER:

Dans notre série, le protocole bevacizumab + folfox4 utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique a généré un coût supplémentaire de 1597908DA pour un gain supplémentaire de 84 jours en survie globale soit 0.23 année de vie gagnée.

#### → ICER de cetuximab-FOLFIRI :

Afin de le calculer, nous avons effectué une méthode de comparaison indirecte entre le protocole de l'étude et le protocole classique (FOLFIRI) en mesurant l'efficacité de ce dernier sur un essai référent ayant permis l'utilisation de FOLFOX en pratique : c'est l'essai de **Douillard** qui est un essai multicentrique randomisé ayant utilisé le protocole FOLFIRI en 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM et devenant par la suite un protocole de chimiothérapie référent [117], la méthodologie de cette étude était de bonne qualité avec des résultats fiables.

#### → Résultat du rapport coût-efficacité de cetuximab-FOLFIRI :

**Rapport C-E = 3808887DA/1.57 année de vie gagnée** : il s'agit d'un traitement dominant car plus efficace et plus chère que le traitement classique

#### → Résultat du ratio ICER :

**ICER = 3539313DA/ 0.13 années de vie gagnée**

### Interprétation du résultat ICER :

Dans notre série, le protocole cetuximab + FOLFIRI utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique a généré un coût supplémentaire de 3539313DA pour un gain supplémentaire de 48 jours en survie globale soit 0.13 année de vie gagnée.

### Comment doit-on interpréter l'ICER ?

L'analyse coût-efficacité (ACE) évalue l'efficacité des interventions testées par rapport à une référence ou entre elles, elle permet d'identifier l'intervention qui dégage le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé ou l'intervention qui permet d'atteindre un objectif médical donné au moindre coût .

L'objectif est de classer les interventions par ordre de priorité en utilisant un critère d'efficacité opérationnelle qui est l'ICER.

L'ICER est étudié dès lors qu'une intervention est plus coûteuse et plus efficace ( c'est notre cas) ou moins coûteuse et moins efficace que celle à laquelle elle est comparée.

La valeur de l'ICER est ensuite comparée à la Disposition à payer (DAP) collective, « Willingness to pay » (WTP), du décideur, noté  $\lambda$ .

Si l'ICER est inférieur au  $\lambda$ , la stratégie A sera préférée à la B et on dira qu'elle est coût-efficace, tandis que si l'ICER est supérieur à  $\lambda$ , on préférera la stratégie de référence B.

L'ICER permet d'exprimer les efforts monétaires à consentir par la société pour gagner une unité d'efficacité supplémentaire.

**La DAP est définie dans les systèmes de santé de chaque pays. En France, il n'existe aucun consensus sur la DAP de même qu'en Algérie.**

L'utilisation de la frontière d'efficience relève de la décision publique. À l'issue de l'évaluation, les interventions sont donc qualifiées d'efficientes ou non sans préjuger de leur acceptabilité au regard de la DAP du décideur public [220].

L'usage des résultats des ACE donne lieu à un cas particulier en France. En effet, il ne conduit pas à une décision finale portant sur l'acceptation ou le rejet d'un bien médical ou d'un programme. Ces études aident les pouvoirs publics à identifier les prises en charge les plus efficaces et à s'interroger sur les capacités dont dispose notre système de santé afin de les financer et à quel prix .

### **Quel seuil d'acceptabilité d'un ICER ?**

En pratique, il est difficile de d'interpréter l'ICER surtout pour un pays comme l'Algérie où le seuil d'acceptabilité de l'ICER n'est pas fixé.

Pour cette raison, certains pays préfèrent fixer un seuil d'acceptabilité pour le ratio différentiel coût/résultats. De nombreuses réflexions sont en cours sur la manière de définir un tel seuil. La méthode la plus démocratique est sans doute celle qui recourt à l'estimation de la propension à payer des individus dans la collectivité pour un gain de santé donné.

Une importante méta-analyse d'études de cette nature a été conduite récemment par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) [252] sur la base d'une revue systématique des publications internationales (près de 900 études analysées). Ce rapport situe la propension à payer en moyenne pour sauver une vie d'adulte dans les pays de l'OCDE entre 1,5 et 4,5 millions de dollars américains (USD de 2005), avec une valeur de référence de 3 millions d'USD.

Les analyses des facteurs explicatifs des choix dans ce domaine montrent que ceux-ci sont surtout orientés par le niveau de richesse du pays considéré.

Au-delà de son apport dans la décision de mise à disposition d'un bien ou d'un service de santé, il est clair que l'évaluation économique conduite « a priori » peut constituer un élément important dans la négociation des prix entre l'administration et les producteurs. Ces derniers ont naturellement tendance à maximiser leur profit et à justifier une demande de prix élevés sur la base d'arguments difficiles à apprécier (importance des investissements de recherche, risque d'échec supporté, etc.) [253]. Marquer une limite dans ces ambitions à travers un raisonnement fondé sur une estimation de la valeur ajoutée d'un médicament, dispositif ou

matériel pour un prix donné peut contribuer à modérer ces ambitions dans un contexte économique que chacun sait moins favorable que par le passé.

Dans tous les cas, le calcul économique autour d'une décision en santé ne fait pas à lui seul cette dernière. Il ne constitue qu'un élément d'orientation, contribuant à l'éclairage des responsables et s'inscrivant dans le cadre de l'évaluation générale de l'action. D'autres considérations relevant d'aspects éthiques, de la recherche d'une meilleure équité, voire de politique industrielle ou des souhaits exprimés par la population peuvent être légitimes pour modifier l'interprétation de l'évaluation économique, particulièrement quand les résultats de cette dernière restent incertains [253].

À cette différence près que, contrairement à la recherche clinique, les conditions d'utilisation administrative des études médico-économiques varient très fortement d'un pays à l'autre, avec, très schématiquement, une opposition entre les pays où l'efficacité, mesurée dans des études médicoéconomiques répondant à des normes méthodologiques précises, constituent le critère final d'accès au marché et ceux où elle ne constitue qu'un élément d'information porté à la connaissance des autorités publiques en tant que critère parmi d'autres d'aide à la décision.

Le Royaume-Uni, avec la création du NICE dès 1999, a été sans conteste le premier pays à ériger l'efficacité médico-économique en critère final d'accès au marché, notamment dans le domaine du médicament.

Cela est passé par une codification très stricte des méthodes d'évaluation et par la fixation d'un seuil de référence, exprimé en coût par QALY, pour définir l'efficacité.

Le critère d'accès au marché est alors un ratio incrémental coût-utilité fixé en 2004 entre £ 20.000 et £ 30.000/QALY. Il a été élargi entre £ 20.000 et £ 50.000/QALY à partir de 2014 avec la possibilité d'aller jusqu'à £ 100.000/QALY dans le cas des médicaments avancés (« Highly specialized technologies » ou HSTs dans la terminologie du NICE7) et des maladies ultra-rares [254].

Mais dans tous les cas, qu'il s'agisse des valeurs initiales ou des valeurs élargies, aucun fondement théorique ou même explicite n'a jamais été donné à ces valeurs seuils. Pas plus d'ailleurs que dans les autres pays ayant établi le même type de règles comme les Pays-Bas, l'Australie ou l'Écosse (qui, dans le cadre de la dévolution, a son propre système de santé).

Consciente qu'un même seuil ne pouvait s'appliquer à des pays de niveaux économiques très hétérogènes, l'**POMS** a suggéré un seuil d'efficacité égal à 3 fois le PIB par habitant, mais sans davantage de justification. Quant à la recherche académique, elle débouche sur une multiplicité de valeurs en fonction des modèles et des hypothèses utilisées par leurs auteurs.

Des pays comme la France avec la HAS en 2004 ou l'Allemagne avec l'IQWiG en 2003, ont également créé des agences d'évaluation des technologies médicales et leur ont également confié une mission d'évaluation économique des technologies innovantes.

Toutefois, dans les deux cas toutefois, l'efficacité qui ressort des études fournies aux agences ne constitue pas un critère exclusif d'accès au marché. Elle est considérée comme un élément d'information, utile voire indispensable, mais pas déterminant, pour la négociation ou la fixation des prix.

Conséquence : les « guidelines » méthodologiques de la HAS et de l'IQWiG sont plus souples que leurs homologues du NICE (par exemple sur la question des QALYs) et surtout il n'existe, ni en France ni en Allemagne, de seuil d'efficacité officiel, même de type indicatif.

À partir donc des mêmes données et des mêmes études, on peut parvenir à des prises en charge différentes de patients qui se voient privés de traitements efficaces mais non efficaces dans certains pays, alors que ces traitements sont accessibles dans des pays voisins, de même niveau socio-économique.

Ce qui ne peut manquer de soulever des interrogations quant à la portée pratique de l'évaluation économique. En tant que discipline académique, elle obéit à des règles méthodologiques universelles mais en tant que pratique administrative elle subit les contraintes des contextes institutionnels de prise de décision qui varient de pays à pays [255].

Notre revue de la littérature nous a permis de trouver quelques évaluations médico-économiques de type coût-utilité ou coût-efficacité dans le traitement du CCRM :

**\*Etude de Tappenden** : l'ajout de bevacizumab à la chimiothérapie standard du CCRM génère un coût supplémentaire de 140000 dollars [256].

**\*Etude de Daniel Goldstein (Atlanta)** : le bevacizumab dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM génère un bénéfice de 0.10 QALY supplémentaires (51 jours soit 0.14 années de vie gagnée avec une qualité de vie évaluée à 0.7 sur une échelle allant de 0 à 1 pour un coût de 59361 dollars, le rapport incrémental coût-efficacité s'établit à 571240 dollars/QALY [257].

En l'absence de données sur le seuil d'acceptabilité en Algérie concernant les médicaments innovants, on estime que les thérapies ciblées utilisées dans le traitement des CCRM permettent un allongement de la survie globale mais génèrent des coûts très importants par rapport à la chimiothérapie classique.

## 7- Conclusion :

Le CCR pose un problème de santé publique en raison de sa fréquence et sa gravité. Les formes métastatiques sont fréquentes et leur prise en charge a connu des avancées majeures grâce aux progrès importants qui ont marqué l'évolution du traitement du CCRM allant de la chimiothérapie classique à l'adjonction des thérapies ciblées aux schémas de chimiothérapie.

Le coût important de ces thérapies ciblées utilisées dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CCRM nous a incité à réaliser une étude médico-économique de type coût-efficacité dont l'objectif principal était d'évaluer le **coût** du traitement en 1<sup>ère</sup> ligne, son **efficacité** et d'établir le ratio incrémental coût-efficacité **ICER**.

Notre population d'étude (87 patients) était caractérisée par : un âge médian jeune (55 ans) par rapport aux données de littérature, fréquence des métastases hépatiques par rapport aux autres sièges métastatiques (retrouvées chez 61 patients), un statut RAS muté chez 49 patients (56.3%) et non muté chez 38 patients (43.7%), les métastases étaient synchrones dans 79.3% des cas et métachrones dans 20.7% des cas, le statut de performance était bon (0 ou 01) chez 71 patients (81.6%) et moyen (02) chez 16 patients (18.4%).

**Les 49 patients avec RAS muté** ont reçu en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement le protocole **bevacizumab-FOLFOX4** : la moyenne des cures était de 11 cures avec des extrêmes de 06 et 20 cures, le % de RO était de 48.9%, le % de contrôle tumoral était de 73.4%, le % de progression était de 26.5%, le protocole était globalement bien toléré sans altération dans la qualité de vie, les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 10 et 19 mois ce qui est comparable aux résultats de littérature.

L'analyse des sous groupes dans notre série nous a permis d'individualiser l'impact pronostique de certains facteurs sur la SSP et la SG : la SSP était meilleure chez les patients avec **un bon PS initial** et chez les patients **opérés après le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**, quand à la SG, cette dernière était meilleure en cas **d'ADK bien, moyennement différenciés** et chez les patients **opérés de leurs métastases**.

Le coût médical direct / cure était de 152591.69DA, la médiane du coût de la 1<sup>ère</sup> ligne était de 1831100DA avec des extrêmes de 915550 et 3051820DA, le ratio ICER était de 1597908DA/0.23 année de vie gagnée.

**Les 38 patients avec statut RAS non muté** (sauvage) ont reçu le protocole **cetuximab-FOLFIRI** en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : la moyenne des cures était de 10.2 cures avec des extrêmes de 06 et 21 cures, le % de RO était de 52.6%, le % de contrôle tumoral était de 71%, le % de progression était de 28.9%, le protocole était globalement bien toléré mais ayant affecté de façon transitoire la qualité de vie de certains patients, les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 09 et 19 mois ce qui est comparable aux résultats de littérature pour la SSP et relativement inférieur pour la SG.

Sous réserve de la taille de l'échantillon (38 patients), l'analyse des sous groupes nous a permis d'individualiser des facteurs pour lesquels il y avait un bénéfice en SSP et en SG : la SSP était meilleure chez les patients avec un **bon PS initial**, en cas de **tumeur rectale** et quand **le nombre de sites métastatiques était  $\leq 02$  sites**, quand à la SG, cette dernière était meilleure pour les patients avec **bon PS**, en cas de **localisation rectale**, en cas de **métastases hépatiques** et quand les patients étaient **opérés de leurs métastases**.

Le coût médical direct / cure était de 317407.31DA, la médiane du coût du protocole était de 3808887DA avec des extrêmes de 1904443 et 6665547DA, le ratio ICER était de 3539313DA/0.13 année de vie gagnée.

Par manque de données sur le seuil d'acceptabilité en Algérie concernant les médicaments innovants, il nous a été difficile d'établir une conclusion sur le résultat de l'ICER trouvé.

On estime que l'utilisation des thérapies ciblées dans le traitement du CCRM permet d'obtenir un allongement de la survie de quelques mois avec une bonne qualité de vie, par rapport au traitement classique par chimiothérapie seule. Mais elle génère des coûts importants.

Compte tenu de la taille de notre population d'étude (en particulier pour la 2<sup>ème</sup> série de 38 patients), les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution, il serait souhaitable d'effectuer d'autres études médico-économiques à une population plus large afin de confirmer ces résultats.

## 8- Recommandations :

Après revue de la littérature et compte tenu des résultats de notre étude, nous proposons quelques recommandations dans le but de mieux prendre en charge les CCRM tout en tenant compte des coûts générés par leurs traitements :

**1-** Tout nouveau dossier de patient doit être discuté en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) qui regroupe au moins 04 spécialistes : oncologue médical, chirurgien, anatomopathologiste et radiologue afin de prendre la meilleure décision en tenant compte des caractéristiques du patient et de la tumeur afin d'opter pour le meilleur traitement. La décision prise doit être mentionnée sur le dossier du patient, qui sera enregistré et archivé.

**2-** Création de laboratoires de biologie moléculaire afin de réaliser la recherche de mutation du statut RAS dans les plus brefs délais.

**3-** Le choix du traitement doit dépendre de plusieurs paramètres :

**\*Paramètres liés au patient :** PS, l'âge, les comorbidités, facteurs pronostiques liés à la maladie...

**\*Paramètres liés au traitement :** efficacité, tolérance, qualité de vie, coût acceptable...

**4-** Proposer au patient le protocole le plus efficace avec un bon profil de tolérance, n'altérant pas sa qualité de vie.

**5-** Préférer l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients avec une bonne performance statut (PS 0 ou 01), avec un nombre de sites métastatiques limité  $\leq 02$  sites en particulier chez les patients avec métastases hépatiques en vue d'une chirurgie.

**6-** Choisir des protocoles coût-efficaces.

**7-** Penser à regrouper les patients qui ont le même protocole de traitement le même jour (intérêt des unités de préparation des cytotoxiques), ça permet de consommer moins de flacons et d'éviter le gaspillage.

**8-** Penser à proposer des pauses thérapeutiques aux patients répondeurs ou stables après 06 mois de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (après discussion avec le patient).

**9-** Instaurer des études cliniques pour tout médicament innovant nouvellement enregistré et utilisé.

**10-** Réaliser des études médico-économiques portant sur les stratégies thérapeutiques en oncologie dans le but de modifier avantageusement nos pratiques : l'établissement de l'ICER

( même sans seuil d'acceptabilité) pourrait être un élément d'orientation dans l'aide à la décision.

**11-** Formation des oncologues à la lecture critique des études médico-économiques.

**12-** Formation d'économistes de santé.

**13-** Création d'un comité d'évaluation des médicaments onéreux au niveau du ministère de la santé intégrant des économistes de santé et des oncologues médicaux (principaux prescripteurs).

# Références bibliographiques

- 1- **Ferlay J**, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Int J Cancer 2015, 136(5):E359-386
- 2- **Données Globocan 2020.**
- 3- **Ferlay J**, Ervik M, Lam F et coll. Observatoire mondial du cancer: Le cancer aujourd'hui. Lyon, France: Centre international de recherche sur le cancer; 2018.
- 4- **Bray F**, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424.
- 5- **Hamouda D et al.** Institut national de santé publique, réseau des registres des cancers du centre 2017.
- 6- **Aparicio T**, Mitr Y E, Cunma, et al. Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. Gastroenterol clin biol. 2005;29:1014–23.
- 7- **Faivre J**, Grosbost O, Chtrenet Ph. Epidémiologie du cancer colorectal. Acta Endoscopica. 1992;22(1):75–80.
- 8- **Bertario L**, Russo A, Sala P, et al. « Gentye and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis » Int J Cancer. 2001;2:633–638.
- 9- **Pocard M**, Gallot D, Derycke Y, Malafosse M. Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. Gastroenterol clin biol. 1997;21(12):955–59.
- 10- **ANAES.** Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998.
- 11- **Atkin W S**, Morson B C, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas N Engl J Med 1992 ; 326 : 658-662
- 12- **Ekbom A**, Helmick C, Zack M, Adami H O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study N Engl J Med 1990 ; 323 : 1228-1233
- 13- **Gillen C D**, Andrews H A, Prior P, Allan R N. Crohn's disease and colorectal cancer Gut 1994 ; 35 : 651-655
- 14- **Nottage K**, McFarlane J, Krasin M J, Li C, Srivastava D, Robison L L, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2552-2558
- 15- **Baxter N**, Tepper J E, Durham S B, Rothenberger D A, Virnig B A. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study Gastroenterology 2005 ; 128 : 819-824
- 16- **Lagergren J**, Ye W, Ekbom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? Gastroenterology 2001 ; 121 : 542-547
- 17- **Lynch H T**, Lynch P M, Lanspa S J, Snyder C L, Lynch J F, Boland C R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications Clin Genet 2009 ; 76 : 1-18 [inter-ref]
- 18- **Vasen H F**, Watson P, Mecklin J P, Lynch H T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC Gastroenterology 1999 ; 116 : 1453-1456
- 19- **Galiatsatos P**, Foulkes W D. Familial adenomatous polyposis Am J Gastroenterol 2006 ; 101 : 385-398

- 20- Poulsen M L, Bisgaard M L .** MUTYH associated polyposis (MAP) *Curr Genomics* 2008 ; 9 : 420-435
- 21- Aparico T.** Carcinogénèse colique, données fondamentales, EMC de gastroenterologie. 9-000-E- 20. 2007.
- 22- Diallo Owono et al.** Aspects épidémiologiques et diagnostiques des cancers colorectaux à Libreville (Gabon) . *Medecine tropicale*, vol. 71, n°6, 2011, pages 605 - 607, 17 réf., ISSN 0025-682X, FRA. 2011.
- 23- Cohen S J, Cohen R B, Meropol N J.** Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer, more than skin deep, *J Clin oncol*, 23 (23): 5374-85. 2005.
- 24- Barresi V, Reggiani Bonetti L. Betelli S.** KRAS, NRAS, BRAF mutations and high counts of poorly differentiated clusters of neoplastic cells in colorectal cancer: observational analysis of 175 cases. *Pathology* 47, 551–556. 2015.
- 25- Référentiel de biologie moléculaire ;** Version 3.1 – Mai 2014.
- 26- Buecher B, Pauw A, Freneaux P, Rouleo E.** Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux *Cancéro dig 3 ;* 200-203. 2011.
- 27- Klour M, Staffa L, Ahadova A, Von Knebel, Doeberitz M.** Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer; *Langen becks Arch Surg.* 2013 Sep 19.
- 28- Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku S L, Meagher A, et al.** CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1376-1387.
- 29- Weisenberger D J, Siegmund K D, Campan M, Young J, Long T, Faasse M A, et al.** CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer *Nat Genet* 2006 ; 38 : 787-793.
- 30- F Potet.** *Histopathologie du tube digestif* Edition Masson (2eme) (1998).
- 31- Hamilton S.R.** LA Aaltonen. *Pathology and Genetics of the digestive System.* World health organization classification of tumors. IARC Press 2000.
- 32-Who classification of tumors of the digestive system** (5<sup>th</sup> edition).IARC; Lyon 2019.
- 33- Carneiro F et al.** *Pathology of the gastro-intestinal tract.*Springer International Publishing 2017.
- 34- R Pande , A Sunga, C LeVea, GE Wilding, et al.** significance of Signet- Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* Vol 51: 50-55 (2008).
- 35- Mäkinen MJ.** Colorectal serrated adecarcinoma .*Histopathology* 2007, 50,131-150.
- 36- Jass JR.** Tumors of small and large intestine p 329- *Histopathology of tumors.* CDM Fletcher. Churchill Livingstone Elsevier, 3 th edition (2007).
- 37- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS , et al.** Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1981.
- 38- Halligan S, Altman D.G., Taylor S.A., Mallett S., Deeks J.J., Bartram C.I., et al.** CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting *Radiology* 2005 ; 237 : 893-904.

- 39- Mulhall B.P**, Veerappan G.R, Jackson J.L. Meta-analysis: computed tomographic colonography *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 635-650.
- 40- Rao S.X**, Zeng M.S, Xu J.M, Qin X.Y, Chen C.Z, Li R.C et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 4141-4146.
- 41- Référentiels cancer du colon** ; oncologik 2018.
- 42- Yamamoto J**, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases *Br. J. Surg.* 1999 ; 86 : 332-337.
- 43- Kinkel K**, Lu Y, Both M, Warren R.S, Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis *Radiology* 2002 ; 224 : 748-756.
- 44- Niekel M.C**, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment *Radiology* 2010 ; 257 : 674-684.
- 45- Bipat S**, van Leeuwen M.S, Comans E.F, Pijl M.E, Bossuyt P.M, Zwinderman A.H et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis *Radiology* 2005 ; 237 : 123-131.
- 46- Coenegrachts K**, Delanote J, Ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques *Br J Radiol* 2007 ; 80 : 524-531.
- 47- Low R.N**, Sebrechts C.P, Barone R.M, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 461-470.
- 48- Qayyum A**. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications *Radiographics* 2009 ; 29 : 1797-1810.
- 49- Parnaby C.N**, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review *Colorectal Dis* 2012 ; 14 : 660-670.
- 50- Jaeck D**, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant J.C, Balladur P et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie Br. J. Surg.* 1997 ; 84 : 977-980.
- 51- Tanaka K**, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S et al. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver *Langenbecks Arch. Surg.* 2004 ; 389 : 371-379.
- 52- Ekberg H**, Tranberg K.G, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries *Br. J. Surg.* 1986 ; 73 : 727-731.
- 53- Nordlinger B**, Guiguet M, Vaillant J.C, Balladur., Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie Cancer* 1996 ; 77 : 1254-1262.
- 54- Yamamoto J**, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases *Br. J. Surg.* 1999 ; 86 : 332-337.

- 55- Schindl M**, Wigmore S.J, Currie E.J, Laengle F, Garden O.J. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation Arch. Surg. 2005 ; 140 : 183-189.
- 56- Choti M.A**, Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsin R., Schulick R.D., et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases Ann. Surg. 2002 ; 235 : 759-766.
- 57- Fong Y**, Fortner J, Sun R., Brennan M.F, Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases Ann. Surg. 1999 ; 230 : 309-321.
- 58- Adam R**, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival Ann. Surg. 2004 ; 240 : 644-658
- 59- Stangl R**, Altendorf-Hofmann A, Charnley R.M, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases Lancet 1994 ; 343 : 1405-1410.
- 60- Ercolani G**, Grazi G.L, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival Arch. Surg. 2002 ; 137 : 1187-1192
- 61- Elias D**, Liberale G., Vernerey D., Pocard M., Ducreux M., Boige V., et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect Ann. Surg. Oncol. 2005 ; 12 : 900-909
- 62- Gold P**, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med. 1965;122:467.
- 63- Société Nationale Française de Gastroentérologie.**Thésaurus de cancérologie digestive ; version mars 2020.
- 64- Lee W-S**, Yun SH, Chun H-K, Lee W-Y, Yun H-R, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis. 2006;22:699-704.
- 65- Headrick JR**, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg. 2001;71:975-80.
- 66- Zink S**, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19:908-13.
- 67- Ribic C.M**, Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer N Engl J Med 2003 ; 349 : 247-257.
- 68- Sargent DJ**, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219-26
- 69- Lièvre A**, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to Cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006;66(8): 3992-5.

- 70- Di Fiore F**, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboué R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillot B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1166-9.
- 71- Sun CC**, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002;87(1):118-128.
- 72- Bloechl Daum B**, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-4478.
- 73- Gralla RJ**. Metoclopramide: a review of antiemetic trials. *Drugs* 1983; 25 (Suppl 1): 64-73.
- 74- Wampler G**. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy induced emesis. *Drugs* 1983; 25 (Suppl1): 35-51.
- 75- Kris M**, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, ClarkSnow R, Koeller J, Morrow G, Chinnery L, Chesney M, Gralla R, Grunberg S. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-2947.
- 76- National Comprehensive Cancer Network**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis (V.3.2008) 2008, www.nccn.org, consulté en ligne le 19 avril 2009.
- 77- Blower PR**. The role of specific 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990; 26 (Suppl 1): S8-11;
- 78- Geling O**, Eichler H. Should 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic reevaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-1294.
- 79- Hesketh P**. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-2494.
- 80- Jordan K**, Sippel C, Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-1150.
- 81- Micromedex® Healthcare Series** [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- 82- Aprepitant (EmendMC)**. Monographie de produit. Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland (Québec).
- 83- Warr D**, Hesketh P, Gralla R, Muss H, Herrstedt J, Eisenberg P, Raftopoulos H, GrunbergS, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad C, Horgan K, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-2830.
- 84- Kummur S**, Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy: Antimetabolites. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer : principes & practice of oncology*. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.358-74.
- 85- Boige V**, Taibe J et Ducreux M. Chimiothérapie des cancers digestifs : généralités et principaux cytotoxiques utilisés. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gastro-entérologie*, 9-120-A-10, 2001, 4p.

- 86- Screnci D**, McKeage MJ, Galettis P, et al. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *Br J Cancer* 2000; 82: 966-72.
- 87- Lainé-Cessac P**, Boisdron-Celle M, Girault C, Allain P, Gamelin E. Acute oxaliplatin neurotoxicity dramatically improved with intravenous calcium and magnesium salts. *Société française de pharmacologie, 2e congrès annuel, Nancy 23-25 mars 1998* : A132.
- 88- Nickcevich DA**, Grothey A, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium ( IV CaMg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT): Results of the phase III placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl15S): 4009a (abstract).
- 89- Pedrazzoli P**, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetine alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619.
- 90- Bokemeyer C**, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
- 91- Moagland et al.** Hematologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1982; 9: 95-102.
- 92- Aapro MS**, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Ellis M, et al. European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors.
- 93- Smith TJ**, Khacheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendation for use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205.
- 94- Johnston EM et al.** Hematologic growth factors in the reduction of chemotherapeutic toxicity. *Semin Oncol* 1998; 25: 552-561.
- 95- Meynadier J.** La prescription des morphiniques ; *Quotidien Med* 1997; 6163 : 1-7. *cancer. Br J Surg* 2002; 89: 1438-1443.
- 96- Conroy T**, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouche O, Louvet C, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Mise a jour des Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge par chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:E1-E71.
- 97- Recommandations pour la pratique clinique.** prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;27:B1-B104.
- 98- Chiche L.** Quelles métastases hépatiques sont résecables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27 (suppl2):B41-B62.
- 99- Adam R**, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2006;240:1052-61.

- 100- Yigitler C**, Farges O., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Abdalla E.K., Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003 ; 9 : S18-S25.
- 101- Scheele J**, Stangl R., Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history *Br. J. Surg.* 1990 ; 77 : 1241-1246.
- 102- Adam R**, Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors *Ann. Surg.* 2000 ; 232 : 777-785.
- 103- Glehen O**, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
- 104- Verwaal VJ**, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
- 105- Maggiori L**, Goere D, Tzanis D, *et al.* Faut-il opérer les patients ayant une carcinose péritonéale et des métastases hépatiques synchrones ? (abstract). *JFHOD* 2012 : P253(presented at JFHOD 2012, March 2012, available at [http:// www.snfge.com/jfhod2012/6117.html](http://www.snfge.com/jfhod2012/6117.html), accessed 6 April 2012).
- 106- Colorectal Cancer Collaborative Group.** Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321 : 531-535.
- 107- Scheithauer W**, Rosen H, Horneck GV, Sebesta C, Depisch D. – Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993; 306 : 752-755.
- 108- Hansen R M**, Ryan L, Andersan T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A *et al.* Phase III study of bolus *versus* infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 : 668-674.
- 109- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.** Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 904-911.
- 110- Piedbois P**, Bruyse M, Blijham G et al. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Méta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 : 960-969.
- 111- Piedbois P**, Bruyse M, Rustum Y, Machover D et al. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 896-903.
- 112- Rougier P**, Piedbois P, Buyse M, Pigiou J, Ryan L et al. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 301-308.
- 113- Kôhn C H**, Schoffski P, Wilke H, Kaufer C, Andreesen R, Ohl U *et al.* Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion : results of a randomized trial patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 418-426.

- 114- De Gramont A**, Bosset J F, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15 : 808-815.
- 115- Rougier P**, Van Custen E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R *et al.* Randomised trial of irinotecan *versus* fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 : 1407-1412.
- 116- Cunningham D**, Pyrhone S, James R D, Punt C A, Hckish T F, Heikkila R *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 : 1413-1413.
- 117- Douillard J Y**, Cunningham D, Roth A D, Navarro M, James R D, Karasek P *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 : 1041-1047.
- 118- Saltz L B**, Cox J V, Blanke C, Rosen L S, Fehrenbacher L, Moore M J *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 : 905-914.
- 119- Rougier P**, Douillard J Y. A phase II study of Irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy naïve patients and patients pre-treated with 5 FU based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 251.
- 120- Giachetti S**, Perpoint T B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chromodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 136-147.
- 121- DE Gramont A de**, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *JCO*. 2000 Aug 16;18(16):2938-47.
- 122- Goldberg RM**, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2004 Jan 1;22(1):23-30.
- 123- Goldberg RM**, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Randomized Controlled Trial of Reduced-Dose Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin and Irinotecan or Infused Fluorouracil Plus Leucovorin and Oxaliplatin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A North American Intergroup Trial. *JCO*. 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
- 124- Kopetz S**, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677-83.
- 125- Van Cutsem E**, Dicato M, Arber N, Berlin J, Cervantes A, Ciardiello F, et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21 Suppl 6:vi1-10.
- 126- Fearon E R**. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu rev pathology* 2011; 6:479-507.
- 127- Hanahan D**, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.

- 128- Blume Jensen P**, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001 May 17; 411(6835):355-65.
- 129- Adjei A**, Ma W,. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):111-37.
- 130- Vignot S**, Soria JC. *Thérapies moléculaires ciblées - De la biologie aux applications.*: John Libbey; 2008.
- 131- Ferrara N**, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9(6):669-76.
- 132- Tugues S**, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med*. 2011 Apr;32(2):88-111.
- 133- Jain RK**, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Jan;3(1):24-40.
- 134- Ellis LM**, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008 Aug;8(8):579-91.
- 135- Feige JJ**. [Tumor angiogenesis: recent progress and remaining challenges]. *Bull Cancer*. 2010 Nov;97(11):1305-10.
- 136- Zhu X**, Wu S, Dahut WL, Parikh CR : Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-93.
- 137- Zaanani A**, Taïeb J, Bouché O. Gestion des effets indésirables du bévacizumab. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue* 2011, 14(3), 102-108.
- 138- Lievre A**, Mitry E. Antiangiogéniques et cancer colorectal. *Lett Cancérologue*. 2010;19(9):526-534.
- 139- Hurwitz H**, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23): 2335-42.
- 140- Van Cutsem E**, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7.
- 141- Hochster HS**, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523-9.
- 142- Hambleton J**, Novotny WF, Hurwitz H et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22(14S): abstr. 3528.
- 143- Hambleton J**, Skillings J, Kabbinnavar F et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005;23(16S): abstr. 3554.

- 144- Halimi JM**, Azizi M, Bobrie G et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
- 145- Agence européenne du médicament** : informations bevacizumab ; Europa EU (site internet),p7.
- 146- Dvorak HF**. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4368-80.
- 147- Thomas MB**. Toward improved outcomes in hepatocellular carcinoma: overcoming the challenges of an "orphan" tumor. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Mar;3(2):73.
- 148- Malka D**, Boige V, Jacques N, Vimond N, Adenis A, Boucher E, et al. Clinical value of circulating endothelial cell levels in metastatic colorectal cancer patients treated with firstline chemotherapy and bevacizumab. *Ann Oncol*. 2011 Aug 8.
- 149- Penault-Llorca F**, Bibeau F, Arnould L, Bralet MP, Rochaix P, Sabourin JC. [EGFR expression in colorectal cancer and role in tumorigenesis]. *Bull Cancer*. 2005 Aug;92(Spec no):S5-11.
- 150- Baselga J**. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18 Suppl):41S-4S.
- 151- Cidon EU**.The challenge of metastatic colorectal cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2010;4:55-60.
- 152- Bibeau F**, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, et al. Impact of Fc{gamma}RIIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1122-9.
- 153- Petit AM**, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases downregulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*. 1997 Dec;151(6):1523-30.
- 154- Vilorio-Petit A**, Crombet T, Jothy S, Hicklin D, Bohlen P, Schlaeppli JM, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2001 Jul 1;61(13):5090-101.
- 155- Agence européenne du médicament** : information cetuximab ;Europa EU, p8.
- 156- Bouche O**, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S.Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Apr;33(4):306-22.
- 157- Scope A**, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5390-6.
- 158- Osio A**, Mateus C, Soria JC et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*, 2009 ; 161 : 515-521.
- 159- Perez Soler R**. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome ? *Oncology (Williston Park, NY)*, 2003 ; 17 : 23-28.

- 160- Cao Y, Liao C, Tan A, Liu L, Gao F.** Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy*. 2010;56(6):459-65.
- 161- Siena S, Glynne-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA, et al.** Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1827-37.
- 162- Hubert P.** [Growth factors of the EGF family and their receptors]. *Bull Cancer*. 2007;94(7 Suppl):F137-45.
- 163- Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A.** The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 May;4(5):361-70.
- 164- Ouwerkerk J, Boers-Doets C.** Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2010 Sep;14(4):337-49.
- 165- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al.** Phase II, Randomized Trial Comparing BÉvacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
- 166- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al.** BÉvacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335-42.
- 167- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J.** Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Updated Results From the BICC-C Study. *JCO*. 2008 Feb 1;26(4):689-90.
- 168- Saltz LB, Clarke S, Dfaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al.** BÉvacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *JCO*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
- 169- Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, Cummins MM, Zannino D, Hazel GA van, et al.** Capecitabine, BÉvacizumab, and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *JCO*. 2010 Jul 1;28(19):3191-8.
- 170- Saunders MP, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, et al.** Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of BÉvacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3521.
- 171- Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Fontana A, Vertogen B, Ruscelli S, et al.** Effectiveness of BÉvacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3517.
- 172- Falcone A, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al.** FOLFOXIRI/BÉvacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3505.
- 173- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al.** BÉvacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for

Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

**174- Bennouna J**, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of Bévacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan;14(1):29-37.

**175- Van Cutsem E**, Kohne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.

**176- Bokemeyer C**, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.

**177- Normanno N**, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Sep;6(9):519-27.

**178- Karapetis CS**, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. KRAS mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.

**179- Bokemeyer C**, Bondarenko I, Hartmann JT, Braud F de, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul 1;22(7):1535-46.

**180- Maughan TS**, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of Cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.

**181- Tveit KM**, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *JCO*. 2012 May 20;30(15):1755-62.

**182- Douillard J-Y**, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

**183- Sobrero AF**, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2008 May 10;26(14):2311-9.

**184- Peeters M**, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.

**185- Seymour MT**, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jul;14(8):749-59.

- 186- Grothey A**, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase3 trial. *The Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
- 187- Van Cutsem E**, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Sep 4;30(28):3499-506.
- 188- Paitraud D**. Cyramza (ramucirumab) : agrément aux collectivités dans le cancer colorectal métastatique ; vidal news,nov 2016.
- 189- Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015**, état des lieux et enjeux.
- 190- Vogler S**, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):39-47.
- 191- Bull. Acad. Natle Méd.**, 2015, 199, nos 2-3, 231-239, séance du 17 mars 2015.
- 192- Fargeon V**. Introduction à l'économie de la santé. Presses universitaires de Grenoble, 2009.
- 193- Levy E**, Pouvoirville G, collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.Paris : CES. 2004.
- 194- De Wever A**. Comment gérer les rapports coût-efficacité ? *Rev Med Brux* 2009 ; 30 : 437-440.
- 195- Drummond M**, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes.2<sup>nd</sup> edition, Oxford University press,1997.
- 196- Smarta R.B**. Pharmacoeconomics-Key to affordable Medicines. Interlink white paper, 2012.
- 197- Jaisson-Hot I**, Schott A-M, Clippe C, Ganne C, Hajri T, Poncet B, Trillet-Lenoir V,Colin C. Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. *Bull Cancer* 2003 ; 90 (11) : 939-945.
- 198- Salazar L**, Jackson S, Shiell A, Rice M. Guide d'évaluation économique des efforts de promotion de la santé de l'Organisation panaméricaine de la santé, Washington (D.C), OPS 2007.
- 199- Meltzer MI**. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001;358:993-8.
- 200- Musaraj A**, Dervishi A. Pharmaco-economics analysis, as a strategy on facilitating choices between health and non-health programs in the establishment of the national health care system. *Alexandria Journal of Medicine*, 2013.
- 201- Sanchez Trask, L**. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. The McGraw-Hill Companies, 2011.
- 202- Wertheimer A**, Chane Y. Pharmacoeconomics. *Business Briefing: Pharmagenetics*, 2003, p: 7.
- 203- Fagnoni P**. Dossier : La Pharmacoeconomie. *Le Moniteur Hospitalier*, mai 2012, n°246, p.17-28.
- 204- Béresniak A**, Taboulet F, Cros-Friedman S. Comprendre La PharmacoEconomie.Édition John Libbey, 1996.

- 205- Trask S.** Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2011, p:15.
- 206- Woronoff Lems MC,** Limat S, Husson M-C. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Pharmaco-économie, 2000, 21, p: 40-51.
- 207- Woronoff Lems MC,** Arveux P, Limat S, Deconinck E, Morel P, Cahn JY. Cost comparative study of autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantations for non-Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 : 975-982.
- 208- Hartmann O,** Le Coroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas : hematologic recovery and costs. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 600-607.
- 209- Uyl de Groot C A,** Richel DJ, Rutten FFH. Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHu G-CSF (filgrastim); a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 1631-1635.
- 210- Gold MR,** Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in health and medicine. New-York : Oxford University Press, 1996.
- 211- Detsky AS,** Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990;113:147-54.
- 212- Auer R,** Rodondi N, Aujesky D. Études coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med suisse* 2009 ; 5 : 2402-2408.
- 213- Solberg LI,** Maciosek MV, Edwards NM, Khanchandani HS, Goodman MJ. Repeated tobacco-use screening and intervention in clinical practice : Health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006; 31: 62-71.
- 214- Butler J.** Welfare economics and cost-utility analysis; Health economics worldwide. Dordrecht: Kluwer 1990:143-57.
- 215- Mehrez A,** Gafni A. Quality-adjusted life-years, utility theory and health year equivalents. *Medical decision making* 1989;9:142-9.
- 216- Robinson R.** Cost-utility analysis. *BMJ* 1993.307/859-62.
- 217- Bell CM,** Urbach DR, Ray JG, et al. Bias in published cost effectiveness studies : Systematic review. *BMJ* 2006; 332:699-703.
- 218- Crochard Lacour A,** Leloirier J. Introduction à la Pharmacoeconomie. Les Presses de l'Université de Montréal, E-book, 2011.
- 219- Gerard K.** Cost-utility in practice : a policy maker's guide to the state of the art. *Health policy* 1992;21:249-79.
- 220- HAS.** Choix Méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique, octobre 2011.
- 221- Luce B,** Elixhauser A. Standards for socio-economic evaluation of health care products and services. Berlin: springer,1980.

- 222- Cains J.** Discounting and health effects for medical decisions. In valuing health care: costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and medical technologies, p123-45. Cambridge University Press, New York, 1992.
- 223- Benarab A.** Le coût privé de la maladie du cancer ; publication 2014.
- 224- Midy F, Grignon M.** La notion de coût dans les évaluations médicoéconomiques. Journal d'économie médicale 2002 ; 20 :105-17.
- 225- Levy C, Bonastre J.** Le coût de la chimiothérapie. Bull cancer 2003 ;90-11.
- 226- Rodriguez Barrios JM, Serrano D, Monleon T.** Discrete event simulation models in the economic evaluation of health technologies and health products. Gac Sanit. 2008 Mar-apr ;22(2) :151-61.
- 227- Beresniak A, Duru G.** Économie de la santé. Edition Masson, 2008.
- 228- Launois R.** Un coût, des coûts, quels coûts ? Journal d'Economie Médicale 1999, T. 17, n° 1, 77-82.
- 229- Collège des économistes de la santé.** Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Recommandations, 2008.
- 230- Annemans L.** L'économie de la santé pour non économistes. Edition Academia press, 2008.
- 231- Raeymaekers P.** Quels soins à quel prix ? Des critères de remboursement à définir (labocitoyen), juin 2014, P22.
- 232- Bouzid K, Oukkal M.** Etude épidémiologique des CCR au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger 2006. Registre des tumor, Alger 3-64.
- 233- Oukkal M.** Thèse : Application thérapeutique de l'identification de la surexpression du VEGF dans les CCR localement avancés et/ou métastatiques, faculté de médecine d'Alger 2008.
- 234- Sedkaoui C.** Thèse : L'association capiri-bevacizumab dans le traitement du CCRM, faculté de médecine de Tizi Ouzou, 2015.
- 235- Bounedjar A.** Thèse : Capiri en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des CCR localement avancés et/ou métastatiques, faculté de médecine de Blida 2012.
- 236- O'Connell J B, Maggard M, Liu J H et al.** Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. Am Surg 2003; 2003 (69) 866-87.
- 237- Mohamed Said Belhamidi et al.** Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal ; the pan African medical journal. 2018 ;30 :159.
- 238- Bouyry M, Rambaud J-C.** "Tumeurs intestinales" Traité de médecine 4<sup>ème</sup> édition Flammarion médecine-science 2204. Chapitre 375 :1439-1443.
- 239- Barth X, Leclercq T.** "Cancer du colon", la revue du praticien 1997; 47 :1575-1581.

- 240- Negri F**, Musolino A, Cunningham D, Pastorino U, Ladas G, Norman AR. A Retrospective Study of Resection of Pulmonary Metastases in Patients wit Advanced Colorectal Cancer: The Development of a Preoperative Chemotherapy Strategy. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4:101-106.
- 241- Duffy MJ**, Van Dalen C, Haglund C et al. Tumor markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Europeen journal of cancer* 2007; 43:1348-60.
- 242- Bos JL**, Fearon ER, Hamilton ER, Verlaan-de Vries M and al. Prevalence of RAS mutation in human colorectal cancer. *Nature* 1987; 327:293 – 297.
- 243- Tournigand CH**, Faivre S. Oxaliplatin (1R, 2R-diaminocyclohexane) Mécanismes d'action, activité préclinique et clinique. *La lettre du cancérologue-volume VIII-no 4-septembre 1999*.
- 244- Nordlinger B**, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy xith FOLFOX4 and surgy versus surgy alone for resectable liver metastasis from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
- 245- Mathijssen RH**, Van Alphen RJ et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin cancer Res* 2011; 7:2182-2194.
- 246- Agence Européenne du médicament**: Caractéristiques de cetuximab (<http://www.ema.europa>).
- 247- Venook A**, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer :Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl;abstr 3504).
- 248- Heinemann V**, Dominik Modest DP et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl;abstr 3600).
- 249- Holch JW**, Ricard I, Stintzing S et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98.
- 250- Messaili M**, Kaïd Tlilane N. « Dépenses publiques de santé et santé de la population en Algérie : une analyse économétrique », *Santé Publique*, vol. 29, 2017, p. 383-392.
- 251-** Bloomberg healthiest country index 2019. Classement des pays africains ayant le meilleur système de santé.
- 252- OCDE**. Mortality risk valuation in environment, health and transport policies. OCDE Publishing, 2012.
- 253- Dormont B**, Geoffard PY, Paris V. Pour un système de santé plus efficace. *Les Notes du Conseil d'Analyse Économique* 2013 ; 8.
- 254- NICE** : Guide to the methods of technology appraisal. April 2004.
- 255- Le Pen C**, Levy P. L'évaluation médico-économique : concepts et méthodes.LGM Sciences.
- 256- Tappenden C** et al. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 :2487-94.
- 257- Zambrowski J**. Coût-efficacité des traitements du cancer colorectal métastatique. *Bull.Acad.Natle Méd*, 2015,199, n 2-3, 231-239.

# Références bibliographiques

**1- Parkin DM et al.** Cancer incidence in five continents. Vol VIII, IARC Scientific Publication 155, Lyon 2002.

**2- Données de l'INSP 2012.**

**3-Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.

**4- Ferlay J, Ervik M, Lam F et coll.** Observatoire mondial du cancer: Le cancer aujourd'hui. Lyon, France: Centre international de recherche sur le cancer; 2018.

**5- Programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER).** Base de données SEER \* Stat: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973–2013 variant) - Lié aux attributs de comté - Total des États-Unis, comtés de 1969 à 2014, Institut national du cancer, DCCPS, Programme de recherche sur la surveillance, Direction des systèmes de surveillance, avril 2016.

**6- Aparicio T, Mittr Y E, Cunma, et al.** Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroenterol clin biol.* 2005;29:1014–23.

**7- Faivre J, Grosbost O, Chtrenet Ph.** Epidémiologie du cancer colorectal. *Acta Endoscopia.* 1992;22(1):75–80.

**8- Bertario L, Russo A, Sala P, et al.** « Gentye and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis » *Int J Cancer.* 2001;2:633–638.

**9- Pocard M, Gallot D, Derycke Y, Malafosse M.** Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterol clin biol.* 1997;21(12):955–59.

**10- ANAES.** Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998.

**11- Atkin W S, Morson B C, Cuzick J.** Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 658-662

**12- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H O.** Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1228-1233

**13- Gillen C D, Andrews H A, Prior P, Allan R N.** Crohn's disease and colorectal cancer *Gut* 1994 ; 35 : 651-655

**14- Nottage K, McFarlane J, Krasin M J, Li C, Srivastava D, Robison L L, et al.** Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2552-2558

**15- Baxter N, Tepper J E, Durham S B, Rothenberger D A, Virnig B A.** Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 819-824

**16- Lagergren J, Ye W, Ekblom A.** Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 542-547

**17- Lynch H T, Lynch P M, Lanspa S J, Snyder C L, Lynch J F, Boland C R.** Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications *Clin Genet* 2009 ; 76 : 1-18 [inter-ref]

- 18- Vasen H F**, Watson P, Mecklin J P, Lynch H T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC Gastroenterology 1999 ; 116 : 1453-1456
- 19- Galiatsatos P**, Foulkes W D. Familial adenomatous polyposis Am J Gastroenterol 2006 ; 101 : 385-398
- 20- Poulsen M L**, Bisgaard M L . MUTYH associated polyposis (MAP) Curr Genomics 2008 ; 9 : 420-435
- 21- Aparico T**. Carcinogénèse colique, données fondamentales, EMC de gastroenterologie. 9-000-E- 20. 2007.
- 22- Diallo Owono et al.** Aspects épidémiologiques et diagnostiques des cancers colorectaux à Libreville (Gabon) . Medecine tropicale, vol. 71, n°6, 2011, pages 605 - 607, 17 réf., ISSN 0025- 682X, FRA. 2011.
- 23- Cohen S J**, Cohen R B, Meropol N J.Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer, more than skin deep, J Clin oncol, 23 (23): 5374-85. 2005.
- 24- Barresi V**, Reggiani Bonetti L. Betelli S. KRAS, NRAS, BRAF mutations and high counts of poorly differentiated clusters of neoplastic cells in colorectal cancer: observational analysis of 175 cases. Pathology 47, 551–556. 2015.
- 25- Référentiel de biologie moléculaire ;** Version 3.1 – Mai 2014.
- 26- Buecher B**, Pauw A, Freneaux P, Rouleo E. Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux Cancéro dig 3 ; 200-203. 2011.
- 27- Klour M**, Staffa L, Ahadova A, Von Knebel, Doeberitz M. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer; Langen becks Arch Surg. 2013 Sep 19.
- 28- Hawkins N**, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku S L, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability Gastroenterology 2002 ; 122 : 1376-1387.
- 29- Weisenberger D J**, Siegmund K D, Campan M, Young J, Long T, Faasse M A, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer Nat Genet 2006 ; 38 : 787-793.
- 30- F Potet**. Histopathologie du tube digestif Edition Masson (2eme) (1998).
- 31- Hamilton S.R.** LA Aaltonen. Pathology and Genetics of the digestive System. World health organization classification of tumors. IARC Press 2000.
- 32- Loy TS**, Kaplan PA (2004) Villous adenocarcinoma of the colon and rectum: aclinicopathologic study of 36 cases. Am J Surg Pthol 28: 1460-1465.
- 33- NACS Wong**, LP Neville .Specificity of intra-acinar necrosis as a marker of colorectal liver metastasis Histopathology ,51,709-731(2007) [correspondence].
- 34- R Pande** , A Sunga, C LeVea, GE Wilding, et al. significance of Signet- Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum Vol 51: 50-55 (2008).

- 35- Mäkinen MJ.** Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007, 50,131-150.
- 36- Jass JR.** Tumors of small and large intestine p 329- *Histopathology of tumors.* CDM Fletcher. Churchill Livingstone Elsevier, 3<sup>th</sup> edition (2007).
- 37- Winawer SJ,** Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS , et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1981.
- 38- Halligan S,** Altman D.G., Taylor S.A., Mallett S., Deeks J.J., Bartram C.I., et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting *Radiology* 2005 ; 237 : 893-904.
- 39-Mulhall B.P,** Veerappan G.R, Jackson J.L. Meta-analysis: computed tomographic colonography *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 635-650.
- 40- Rao S.X,** Zeng M.S, Xu J.M, Qin X.Y, Chen C.Z, Li R.C et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 4141-4146.
- 41- Référentiels cancer du colon ;** oncologik 2018.
- 42- Yamamoto J,** Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases *Br. J. Surg.* 1999 ; 86 : 332-337.
- 43- Kinkel K,** Lu Y, Both M, Warren R.S, Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis *Radiology* 2002 ; 224 : 748-756.
- 44- Niekel M.C,** Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment *Radiology* 2010 ; 257 : 674-684.
- 45- Bipat S,** van Leeuwen M.S, Comans E.F, Pijl M.E, Bossuyt P.M, Zwinderman A.H et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis *Radiology* 2005 ; 237 : 123-131.
- 46- Coenegrachts K,** Delanote J, Ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques *Br J Radiol* 2007 ; 80 : 524-531.
- 47- Low R.N,** Sebrechts C.P, Barone R.M, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 461-470.
- 48- Qayyum A.** Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications *Radiographics* 2009 ; 29 : 1797-1810.
- 49- Parnaby C.N,** Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review *Colorectal Dis* 2012 ; 14 : 660-670.
- 50- Jaeck D,** Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant J.C, Balladur P et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie Br. J. Surg.* 1997 ; 84 : 977-980.

- 51- Tanaka K**, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S et al. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver *Langenbecks Arch. Surg.* 2004 ; 389 : 371-379.
- 52- Ekberg H**, Tranberg K.G, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries *Br. J. Surg.* 1986 ; 73 : 727-731.
- 53- Nordlinger B**, Guiguet M, Vaillant J.C, Balladur., Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie Cancer* 1996 ; 77 : 1254-1262.
- 54- Yamamoto J**, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases *Br. J. Surg.* 1999 ; 86 : 332-337.
- 55- Schindl M**, Wigmore S.J, Currie E.J, Laengle F, Garden O.J. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation *Arch. Surg.* 2005 ; 140 : 183-189.
- 56- Choti M.A**, Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsri R., Schulick R.D., et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases *Ann. Surg.* 2002 ; 235 : 759-766.
- 57- Fong Y**, Fortner J, Sun R., Brennan M.F, Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases *Ann. Surg.* 1999 ; 230 : 309-321.
- 58- Adam R**, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival *Ann. Surg.* 2004 ; 240 : 644-658
- 59- Stangl R**, Altendorf-Hofmann A, Charnley R.M, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases *Lancet* 1994 ; 343 : 1405-1410.
- 60- Ercolani G**, Grazi G.L, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival *Arch. Surg.* 2002 ; 137 : 1187-1192
- 61- Elias D**, Liberale G., Vernerey D., Pocard M., Ducreux M., Boige V., et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect *Ann. Surg. Oncol.* 2005 ; 12 : 900-909
- 62- Gold P**, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* 1965;122:467.
- 63- Société Nationale Française de Gastroentérologie.**Thésaurus de cancérologie digestive ; version mars 2020.
- 64- Lee W-S**, Yun SH, Chun H-K, Lee W-Y, Yun H-R, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2006;22:699-704.
- 65- Headrick JR**, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:975-80.

- 66- Zink S**, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:908-13.
- 67- Ribic C.M**, Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 247-257.
- 68- Sargent DJ**, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219-26
- 69- Lièvre A**, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to Cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8): 3992-5.
- 70- Di Fiore F**, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboüé R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillet B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1166-9.
- 71- Sun CC**, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002;87(1):118-128.
- 72- Bloechl Daum B**, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-4478.
- 73- Gralla RJ**. Metoclopramide: a review of antiemetic trials. *Drugs* 1983; 25 (Suppl 1): 64-73.
- 74- Wampler G**. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy induced emesis. *Drugs* 1983; 25 (Suppl1): 35-51.
- 75- Kris M**, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, ClarkSnow R, Koeller J, Morrow G, Chinnery L, Chesney M, Gralla R, Grunberg S. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-2947.
- 76- National Comprehensive Cancer Network**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis (V.3.2008) 2008, [www.nccn.org](http://www.nccn.org), consulté en ligne le 19 avril 2009.
- 77- Blower PR**. The role of specific 5-HT3 receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990; 26 (Suppl 1): S8-11;
- 78- Geling O**, Eichler H. Should 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic reevaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-1294.
- 79- Hesketh P**. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-2494.
- 80- Jordan K**, Sippel C, Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-1150.

- 81- Micromedex® Healthcare Series** [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- 82- Aprepitant (EmendMC).** Monographie de produit. Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland (Québec).
- 83- Warr D,** Hesketh P, Gralla R, Muss H, Herrstedt J, Eisenberg P, Raftopoulos H, GrunbergS, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad C, Horgan K, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-2830.
- 84- Kummar S,** Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy: Antimetabolites. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. *Cancer : principes & practice of oncology*. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.358-74.
- 85- Boige V,** Taibe J et Ducreux M. Chimiothérapie des cancers digestifs : généralités et principaux cytotoxiques utilisés. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gastro-entérologie*, 9-120-A-10, 2001, 4p.
- 86- Screnci D,** McKeage MJ, Galettis P, et al. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 966-72.
- 87- Lainé-Cessac P,** Boisdrion-Celle M, Girault C, Allain P, Gamelin E. Acute oxaliplatin neurotoxicity dramatically improved with intravenous calcium and magnesium salts. *Société française de pharmacologie*, 2e congrès annuel, Nancy 23-25 mars 1998 : A132.
- 88- Nickcevich DA,** Grothey A, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium ( IV CaMg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT): Results of the phase III placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl15S): 4009a (abstract).
- 89- Pedrazzoli P,** Farris A, Del Prete S, Del GaizoF, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetine alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619.
- 90- Bokemeyer C,** Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
- 91- Moagland et al.** Hematologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1982; 9: 95-102.
- 92- Aapro MS,** Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Ellis M, et al. European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors.
- 93- SmithTJ,** Khacheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 updat of recommendation for use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205.

- 94- Johnston EM et al.** Hematologic growth factors in the reduction of chemotherapeutic toxicity. *Semin Oncol* 1998; 25: 552-561.
- 95- Meynadier J.** La prescription des morphiniques ;Quotidien Med 1997; 6163 : 1-7.cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1438-1443.
- 96- Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouche O, Louvet C, et al.**Recommandations pour la pratique clinique : Mise a jour des Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge par chimiothérapie palliative de premiere ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique .*Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:E1-E71.
- 97- Recommandations pour la pratique clinique.** prise en charge thérapeutique des métasatases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;27:B1-B104.
- 98- Chiche L.** Quelles metastases hepatiques sont resecables d'emblee ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27 (suppl2):B41-B62.
- 99- Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al.** Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2006;240:1052-61.
- 100- Yigitler C, Farges O., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Abdalla E.K., Belghiti J.** The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003 ; 9 : S18-S25.
- 101- Scheele J, Stangl R., Altendorf-Hofmann A.** Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history *Br. J. Surg.* 1990 ; 77 : 1241-1246.
- 102- Adam R, Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H.** Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors *Ann. Surg.* 2000 ; 232 : 777-785.
- 103- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al.** Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
- 104- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H et al.** Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
- 105- Maggiori L, Goere D, Tzanis D, et al.** Faut-il opérer les patients ayant une carcinose péritonéale et des métastases hépatiques synchrones ? (abstract). *JFHOD 2012* : P253(presented at JFHOD 2012, March 2012, available at [http:// www.snfge.com/jfhod2012/6117.html](http://www.snfge.com/jfhod2012/6117.html), accessed 6 April 2012).
- 106- Colorectal Cancer Collaborative Group.** Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321 : 531-535.
- 107- Scheithauer W, Rosen H, Horneck GV, Sebesta C, Depisch D. –** Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993; 306 : 752-755.

**108- Hansen R M**, Ryan L, Andersan T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A *et al.* Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 : 668-674.

**109- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.** Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 904-911.

**110- Piedbois P**, Bruyse M, Blijham G *et al.* Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 : 960-969.

**111- Piedbois P**, Bruyse M, Rustum Y, Machover D *et al.* Advanced colorectal cancer meta-anlysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 896-903.

**112- Rougier P**, Piedbois P, Buyse M, Pigiou J, Ryan L *et al.* Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 301-308.

**113- Kôhn C H**, Schoffski P, Wilke H, Kaufer C, Andreesen R, Ohl U *et al.* Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion : results of a randomized trial patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 418-426.

**114- De Gramont A**, Bosset J F, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15 : 808-815.

**115- Rougier P**, Van Custen E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 : 1407-1412.

**116- Cunningham D**, Pyrhone S, James R D, Punt C A, Hckish T F, Heikkila R *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 : 1413-1413.

**117- Douillard J Y**, Cunningham D, Roth A D, Navarro M, James R D, Karasek P *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 : 1041-1047.

**118- Saltz L B**, Cox J V, Blanke C, Rosen L S, Fehrenbacher L, Moore M J *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 : 905-914.

**119- Rougier P**, Douillard J Y. A phase II study of Irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy naïve patients and patients pre-treated with 5 FU based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 251.

**120- Giachetti S**, Perpoint T B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chromodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 136-147.

- 121- DE Gramont A de**, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *JCO*. 2000 Aug 16;18(16):2938-47.
- 122- Goldberg RM**, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2004 Jan 1;22(1):23-30.
- 123- Goldberg RM**, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Randomized Controlled Trial of Reduced-Dose Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin and Irinotecan or Infused Fluorouracil Plus Leucovorin and Oxaliplatin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A North American Intergroup Trial. *JCO*. 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
- 124- Kopetz S**, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677-83.
- 125- Van Cutsem E**, Dicato M, Arber N, Berlin J, Cervantes A, Ciardiello F, et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21 Suppl 6:vi1-10.
- 126- Fearon E R**. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu rev pathology* 2011; 6:479-507.
- 127- Hanahan D**, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- 128- Blume Jensen P**, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001 May 17; 411(6835):355-65.
- 129- Adjei A**, Ma W,. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):111-37.
- 130- Vignot S**, Soria JC. Therapies moléculaires ciblées - De la biologie aux applications.: John Libbey; 2008.
- 131- Ferrara N**, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9(6):669-76.
- 132- Tugues S**, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med*. 2011 Apr;32(2):88-111.
- 133- Jain RK**, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Jan;3(1):24-40.
- 134- Ellis LM**, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008 Aug;8(8):579-91.
- 135- Feige JJ**. [Tumor angiogenesis: recent progress and remaining challenges]. *Bull Cancer*. 2010 Nov;97(11):1305-10.
- 136- Zhu X**, Wu S, Dahut WL, Parikh CR : Risks of proteinuria and hypertension with

bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 186-93.

**137- Zaanan A**, Taïeb J, Bouché O. Gestion des effets indésirables du bévacizumab. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue* 2011, 14(3), 102-108.

**138- Lievre A**, Mitry E. Antiangiogéniques et cancer colorectal. *Lett Cancérologue*. 2010;19(9):526-534.

**139- Hurwitz H**, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23): 2335-42.

**140- Van Cutsem E**, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7.

**141- Hochster HS**, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523-9.

**142- Hambleton J**, Novotny WF, Hurwitz H et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004;22(14S): abstr. 3528.

**143- Hambleton J**, Skillings J, Kabbinavar F et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005;23(16S): abstr. 3554.

**144- Halimi JM**, Azizi M, Bobrie G et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.

**145- Agence européenne du médicament** : informations bevacizumab ; Europa EU (site internet),p7.

**146- Dvorak HF**. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 1;20(21):4368-80.

**147- Thomas MB**. Toward improved outcomes in hepatocellular carcinoma: overcoming the challenges of an "orphan" tumor. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Mar;3(2):73.

**148- Malka D**, Boige V, Jacques N, Vimond N, Adenis A, Boucher E, et al. Clinical value of circulating endothelial cell levels in metastatic colorectal cancer patients treated with firstline chemotherapy and bevacizumab. *Ann Oncol*. 2011 Aug 8.

**149- Penault-Llorca F**, Bibeau F, Arnould L, Bralet MP, Rochaix P, Sabourin JC. [EGFR expression in colorectal cancer and role in tumorigenesis]. *Bull Cancer*. 2005 Aug;92(Spec no):S5-11.

**150- Baselga J**. Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18 Suppl):41S-4S.

- 151- Cidon EU.** The challenge of metastatic colorectal cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2010;4:55-60.
- 152- Bibeau F,** Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, et al. Impact of Fc{gamma}RIIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1;27(7):1122-9.
- 153- Petit AM,** Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases downregulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol.* 1997 Dec;151(6):1523-30.
- 154- Viloria-Petit A,** Crombet T, Jothy S, Hicklin D, Bohlen P, Schlaeppli JM, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2001 Jul 1;61(13):5090-101.
- 155- Agence européenne du médicament :** information cetuximab ;Europa EU, p8.
- 156- Bouche O,** Scaglia E, Reguiai Z, Singha V, Brix-Benmansour H, Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009 Apr;33(4):306-22.
- 157- Scope A,** Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5390-6.
- 158- Osio A,** Mateus C, Soria JC et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol,* 2009 ; 161 : 515-521.
- 159- Perez Soler R.** Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome ? *Oncology (Williston Park, NY),* 2003 ; 17 : 23-28.
- 160- Cao Y,** Liao C, Tan A, Liu L, Gao F. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy.* 2010;56(6):459-65.
- 161- Siena S,** Glynn-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA, et al. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. *Cancer.* 2010 Apr 1;116(7):1827-37.
- 162- Hubert P.** [Growth factors of the EGF family and their receptors]. *Bull Cancer.* 2007;94(7 Suppl):F137-45.
- 163- Gschwind A,** Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004 May;4(5):361-70.
- 164- Ouwerkerk J,** Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2010 Sep;14(4):337-49.

**165- Kabbinar F**, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bévacicumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.

**166- Hurwitz H**, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bévacicumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335-42.

**167- Fuchs CS**, Marshall J, Barrueco J. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Updated Results From the BICC-C Study. *JCO*. 2008 Feb 1;26(4):689-90.

**168- Saltz LB**, Clarke S, Dfaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bévacicumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *JCO*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.

**169- Tebbutt NC**, Wilson K, Gebiski VJ, Cummins MM, Zannino D, Hazel GA van, et al. Capecitabine, Bévacicumab, and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *JCO*. 2010 Jul 1;28(19):3191-8.

**170- Saunders MP**, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, et al. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEG, a randomized phase III trial of Bévacicumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3521.

**171- Passardi A**, Scarpi E, Cavanna L, Fontana A, Vertogen B, Ruscelli S, et al. Effectiveness of Bévacicumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3517.

**172- Falcone A**, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI/Bévacicumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15\_suppl):3505.

**173- Giantonio BJ**, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bévacicumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

**174- Bennouna J**, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of Bévacicumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan;14(1):29-37.

**175- Van Cutsem E**, Kohne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.

**176- Bokemeyer C**, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.

**177- Normanno N**, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Sep;6(9):519-27.

**178- Karapetis CS**, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. KRAS mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.

**179- Bokemeyer C**, Bondarenko I, Hartmann JT, Braud F de, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul 1;22(7):1535-46.

**180- Maughan TS**, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of Cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.

**181- Tveit KM**, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *JCO*. 2012 May 20;30(15):1755-62.

**182- Douillard J-Y**, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

**183- Sobrero AF**, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2008 May 10;26(14):2311-9.

**184- Peeters M**, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.

**185- Seymour MT**, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jul;14(8):749-59.

**186- Grothey A**, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.

- 187- Van Cutsem E**, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Sep 4;30(28):3499-506.
- 188- Paitraud D**. Cyramza (ramucirumab) : agrément aux collectivités dans le cancer colorectal métastatique ; vidal news,nov 2016.
- 189- Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015**, état des lieux et enjeux.
- 190- Vogler S**, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):39-47.
- 191- Bull. Acad. Natle Méd.**, 2015, 199, nos 2-3, 231-239, séance du 17 mars 2015.
- 192- Fargeon V**. Introduction à l'économie de la santé. Presses universitaires de Grenoble, 2009.
- 193- Levy E**, Pouvourville G, collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.Paris : CES. 2004.
- 194- De Wever A**. Comment gérer les rapports coût-efficacité ? *Rev Med Brux* 2009 ; 30 : 437-440.
- 195- Drummond M**, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes.2<sup>nd</sup> edition, Oxford University press,1997.
- 196- Smarta R.B**. Pharmacoeconomics-Key to affordable Medicines. Interlink white paper, 2012.
- 197- Jaisson-Hot I**, Schott A-M, Clippe C, Ganne C, Hajri T, Poncet B, Trillet-Lenoir V, Colin C. Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie. *Bull Cancer* 2003 ; 90 (11) : 939-945.
- 198- Salazar L**, Jackson S, Shiell A, Rice M. Guide d'évaluation économique des efforts de promotion de la santé de l'Organisation panaméricaine de la santé, Washington (D.C), OPS 2007.
- 199- Meltzer MI**. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001;358:993-8.
- 200- Musaraj A**, Dervishi A. Pharmaco-economics analysis, as a strategy on facilitating choices between health and non-health programs in the establishment of the national health care system. *Alexandria Journal of Medicine*, 2013.
- 201- Sanchez Trask**, L. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. The McGraw-Hill Companies, 2011.
- 202- Wertheimer A**, Chane Y. Pharmacoeconomics. Business Briefing: Pharmagenerics, 2003, p: 7.
- 203- Fagnoni P**. Dossier : La Pharmacoéconomie. *Le Moniteur Hospitalier*, mai 2012, n°246, p.17-28.

- 204- Béresniak A**, Taboulet F, Cros-Friedman S. Comprendre La PharmacoEconomie.Édition John Libbey, 1996.
- 205- Trask S**. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2011, p:15.
- 206- Woronoff Lems MC**, Limat S, Husson M-C. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. *Pharmaco-économie*, 2000, 21, p: 40-51.
- 207- Woronoff Lems MC**, Arveux P, Limat S, Deconinck E, Morel P, Cahn JY. Cost comparative study of autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantations for non-Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 : 975-982.
- 208- Hartmann O**, Le Coroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas : hematologic recovery and costs. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 600-607.
- 209- Uyl de Groot C A**, Richel DJ, Rutten FFH. Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHu G-CSF (filgrastim); a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 1631-1635.
- 210- Gold MR**, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in health and medicine. New-York : Oxford University Press, 1996.
- 211- Detsky AS**, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990;113:147-54.
- 212- Auer R**, Rodondi N, Aujesky D. Études coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med suisse* 2009 ; 5 : 2402-2408.
- 213- Solberg LI**, Maciosek MV, Edwards NM, Khanchandani HS, Goodman MJ. Repeated tobacco-use screening and intervention in clinical practice : Health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006; 31: 62-71.
- 214- Butler J**. Welfare economic and cost-utility analysis; Health economic worldwide. Dordrecht: Kluwer 1990:143-57.
- 215- Mehrez A**, Gafni A. Quality-adjusted life-years, utility theory and health year equivalents. *Medical decision making* 1989;9:142-9.
- 216- Robinson R**. Cost-utility analysis. *BMJ* 1993.307/859-62.
- 217- Bell CM**, Urbach DR, Ray JG, et al. Bias in published cost effectiveness studies : Systematic review. *BMJ* 2006; 332:699-703.
- 218- Crochard Lacour A**, Lelorier J. Introduction à la Pharmacoéconomie. Les Presses de l'Université de Montréal, E-book, 2011.

**219- Gerard K.** Cost-utility in practice : a policy maker's guide to the state of the art. Health policy 1992;21:249-79.

**220- HAS.** Choix Méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique, octobre 2011.

**221- Luce B, Elixhauser A.** Standards for socio-economic evaluation of health care products and services. Berlin: springer,1980.

**222- Cains J.** Discounting and health effects for medical decisions. In valuing health care: costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and medical technologies,p123-45. Cambridge University Press, New York,1992.

**223- Benarab A.** Le coût privé de la maladie du cancer ; publication 2014.

**224- Midy F, Grignon M.** La notion de coût dans les évaluations médicoéconomiques.Journal d'économie médicale 2002 ; 20 :105-17.

**225- Levy C, Bonastre J.** Le coût de la chimiothérapie. Bull cancer 2003 ;90-11.

**226- Rodriguez Barrios JM, Serrano D, Monleon T.** Discrete event simulation models in the economic evaluation of health technologies and health products.Gac Sanit.2008 Mar-apr ;22(2) :151-61.

**227- Beresniak A, Duru G.** Économie de la santé. Edition Masson, 2008.

**228- Launois R.** Un coût, des coûts, quels coûts ? Journal d'Economie Médicale 1999, T. 17, n° 1, 77-82.

**229- Collège des économistes de la santé.** Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Recommandations, 2008.

**230- Annemans L.** L'économie de la santé pour non économistes. Edition Academia press,2008.

**231- Bouzid K, Oukkal M.** Etude épidémiologique des CCR au service d'oncologie médicale du CPMC d'Alger 2006.Registre des tumor, Alger 3-64.

**232- Oukkal M.** Thèse : Application thérapeutique de l'identification de la surexpression du VEGF dans les CCR localement avancés et/ou métastatiques, faculté de médecine d'Alger 2008.

**233- Sedkaoui C.** Thèse : L'association capiri-bevacizumab dans le traitement du CCRM, faculté de médecine de Tizi Ouzou, 2015.

**234- Bounedjar A.** Thèse : Capiri en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des CCR localement avancés et/ou métastatiques, faculté de médecine de Blida 2012.

**235- O'Connell J B, Maggard M, Liu J H et al.** Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. Am Surg 2003; 2003 (69) 866-87.

**236- Mohamed Said Belhamidi et al.** Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal ; the pan African medical journal. 2018 ;30 :159.

- 237- Bouyry M**, Rambaud J-C. "Tumeurs intestinales" Traité de médecine 4ème édition Flammarion médecine-science 2204. Chapitre 375 :1439-1443.
- 238-** Barth X, Leclercq T. "Cancer du colon", la revue du praticien 1997; 47 :1575-1581.
- 239- Negri F**, Musolino A, Cunningham D, Pastorino U, Ladas G, Norman AR. A Retrospective Study of Resection of Pulmonary Metastases in Patients with Advanced Colorectal Cancer: The Development of a Preoperative Chemotherapy Strategy. Clin Colorectal Cancer. 2004;4:101-106.
- 240- Duffy MJ**, Van Dalen C, Haglund C et al. Tumor markers (EGTM) guidelines for clinical use. European journal of cancer 2007; 43:1348-60.
- 241- Bos JL**, Fearon ER, Hamilton ER, Verlaan-de Vries M and al. Prevalence of RAS mutation in human colorectal cancer. Nature 1987; 327:293 – 297.
- 242- Tournigand CH**, Faivre S. Oxaliplatin (1R, 2R-diaminocyclohexane) Mécanismes d'action, activité préclinique et clinique. La lettre du cancérologue-volume VIII-no 4-septembre 1999.
- 243- Nordlinger B**, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastasis from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. Lancet 2008; 371: 1007-16.
- 244- Mathijssen RH**, Van Alphen RJ et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin cancer Res 2011; 7:2182-2194.
- 245- Agence Européenne du médicament:** Caractéristiques de cetuximab (<http://www.ema.europa>).
- 246- Venook A**, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer :Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl;abstr 3504).
- 247- Heinemann V**, Dominik Modest DP et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl;abstr 3600).
- 248- Holch JW**, Ricard I, Stintzing S et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 2017;70:87-98.
- 249-** Messaili M, Kaïd Tlilane N. « Dépenses publiques de santé et santé de la population en Algérie : une analyse économétrique », *Santé Publique*, vol. 29, 2017, p. 383-392.
- 250-** Bloomberg healthiest country index 2019. Classement des pays africains ayant le meilleur système de santé.
- 251- OCDE.** Mortality risk valuation in environment, health and transport policies. OCDE Publishing, 2012.
- 252- Dormont B**, Geoffard PY, Paris V. Pour un système de santé plus efficace. Les Notes du Conseil d'Analyse Économique 2013 ; 8.
- 253- NICE :** Guide to the methods of technology appraisal. April 2004.

**254- Le Pen C, Levy P.** L'évaluation médico-économique : concepts et méthodes. LGM Sciences.

**255- Tappenden C et al.** Eur J Cancer 2007 ; 43 :2487-94.

**256- Zambrowski J.** Coût-efficacité des traitements du cancer colorectal métastatique. Bull.Acad.Natlé Méd, 2015,199, n 2-3, 231-239.

## Annexe 1

### Echelles de performance statut (PS) : selon l'OMS et ZEW

<b>PS</b>	<b>Score de l'OMS</b>	<b>ZEW (= ECOG/ HOW)</b>
<b>0</b>	Activité extérieure normale sans restriction	-Normale -Activité normale
<b>1</b>	Réductions des efforts physiques intenses	-Symptômes de la maladie tolérables -Patient ambulatoire
<b>2</b>	Pas d'activités extérieures importantes mais ambulatoire, reste debout plus de 50% de la journée mais incapacité d'effectuer un travail	-Handicap secondaire à la maladie -Alitement pendant moins de la moitié des heures normales d'éveil
<b>3</b>	Besoins personnels stricts (alitement > 50% des heures de veille)	-Handicap sévère - Alitement pendant plus de la moitié des heures normales d'éveil
<b>4</b>	Incapacité totale : alitement fréquent ou constant	-Maladie très grave -Alitement constant

## Annexe 2

### Niveaux de preuve et stade de recommandations :

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>	<b>Grades de recommandations</b>
<b>Niveau 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Essais comparatifs randomisé de forte puissance</li><li>● Méta analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>● Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Essais comparatifs randomisé de forte puissance</li><li>● Etudes comparatives non randomisées bien menées</li><li>● Etude de cohorte</li></ul>	<b>B</b>  Préemption scientifique
<b>Niveau 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Etude de cas témoin</li></ul>	<b>C</b>  Faible niveau de preuve scientifique
<b>Niveau 4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Etudes comparatives comportant des biais importants</li><li>● Etudes retrospectives</li><li>● Séries de cas</li><li>● Etudes épidémiologiques descriptive (transversale, longitudinale)</li></ul>	<b>C</b>  Faible niveau de preuve scientifique

## Annexe 3

### Molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer colorectal métastatique :

**\*oxaliplatine** : sel de platine

Présentation : flacon de 50 et 100mg

Effets secondaires : hématologiques : thrombopénie++, anémie, leucopénie  
Non hématologiques : vomissement, diarrhée,  
neuropathie périphérique

**\*irinotecan** : inhibiteur de topoisomérase I

Présentation: flacon de 40 et 100mg

Effets secondaires :hématologiques : leucopénie, anémie, thrombopénie  
Non hématologiques : syndrome cholinergique, diarrhée  
retardée, vomissement,  
hépatotoxicité

**\*5fluoro-uracile** : antimétabolite

Présentation : flacon de 250,500 et 1000mg

Effets secondaires : hématologiques : anémie, thrombopénie, leucopénie  
Non hématologiques : nausées/vomissements, mucite,  
diarrhée, cardiotoxicité

**\*capécitabine** : prodrogue de 5FU orale

Présentation : comprimés de 150 et 500mg

Effets secondaires : hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie  
Non hématologiques : syndrome main-pied, fatigue,  
nausées/vomissements, diarrhée,  
cardiotoxicité

**\*Tégafur-Uracile (UFT)** : Fluoropyrimidine orale

Présentation : gélule formée de 100mg de Tegafur et 224mg d'Uracile

Effets secondaires : hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie  
Non hématologiques : syndrome main-pied, décoloration  
De la peau, anomalie des ongles,  
nausées/vomissements, diarrhée,  
stomatite

**\*Raltitrexed** : antimétabolite, analogue de l'acide folique

Présentation : flacon de 2mg

Effets secondaires : hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie  
Non hématologiques : éruption cutanée, myalgie,  
Arthralgie, œdème périphérique

## Annexe 4

### Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du CCRM :

#### \*LV5FU2 :

- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h J1 – J14

#### \*FOLFOX 4 ou FOLFOX 6 ou 7:

- oxaliplatine: 85mg/m<sup>2</sup> en IV J1 ou 100mg/m<sup>2</sup> en IV j1 ou 130mg/m<sup>2</sup>
- acide folinique: 400mg/m<sup>2</sup> en iv j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h J1 – J14

#### \*FOLFIRI:

- irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> en IV J1
- Acide folinique : 400 mg/m<sup>2</sup> en IV j1
- 5fluoro-uracile (5FU) : 400mg/m<sup>2</sup> en bolus j1
- 5fluoro-uracile (5FU) :2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 J1 – J14

#### \*FOLFOXIRI :

- irinotecan :165mg/m<sup>2</sup> J1
- oxaliplatine: 85mg/m<sup>2</sup> J1
- acide folinique: 200mg/m<sup>2</sup> J1
- 5FU : 3200mg/m<sup>2</sup> (PC de 48 heures) J1 J1 – J14

#### \*CAPERI:

- capécitabine :1000mg/m<sup>2</sup> :2x/j per os pendant 14 jours (j1 à j14)
- irinotecan : 250mg/m<sup>2</sup> en IV j1 J1 – J21

#### \*CAPOX:

- capécitabine :1000mg/m<sup>2</sup> :2x/j per os pendant 14 jours (j1 à j14)
- oxaliplatine : 130mg/m<sup>2</sup> en IV j1 J1 – J21

#### \*Capécitabine :

- Capécitabine : 1250mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois/jour pendant 14 jours J1 – J14

#### \*Tomox :

- Raltitrexed :3mg/m<sup>2</sup> j1 + oxaliplatine :130mg/m<sup>2</sup> j1 J1 – J14

## Annexe 5/Annexe 6

### Annexe 5 : Protocoles à base de bevacizumab + chimiothérapie utilisés dans le traitement du CCRM :

**\*bevacizumab-FOLFOX4 :**

- bevacizumab : 5mg/m<sup>2</sup> J1 + FOLFOX4 J1 – J14

**\*bevacizumab-CAPOX :**

- bevacizumab : 7.5mg/m<sup>2</sup> + CAPOX J1 – J21

**\*bevacizumab- LV5FU2 :**

- bevacizumab : 5mg/m<sup>2</sup> + LV5FU2 j1 – j14

**\*bevacizumab-FOLFIRI :**

- bevacizumab : 5mg/m<sup>2</sup> J1 + FOLFIRI J1 – J14

**\*bevacizumab-CAPERI :**

- bevacizumab : 7.5mg/m<sup>2</sup> + CAPERI J1 – J21

**\*bevacizumab-capécitabine:**

- bevacizumab: 7.5mg/m<sup>2</sup> J1

- capécitabine : 1000mg/m<sup>2</sup> J1 à J14 J1 – J21

### Annexe 6 : Protocoles à base d'anti EGFR + chimiothérapie utilisés dans le traitement du CCRM :

**\*cetuximab-FOLFOX4 :**

- cetuximab : 400mg/m<sup>2</sup> (1<sup>ère</sup> cure) J1 + FOLFOX4 J1 – J14

Puis 250mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 500mg/m<sup>2</sup>/15jours à partir de C2

**\*cetuximab-FOLFIRI :**

- cetuximab : 400mg/m<sup>2</sup> (1<sup>ère</sup> cure) J1 + FOLFIRI J1 – J14

Puis 250mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 500mg/m<sup>2</sup>/15jours à partir de C2

**\*cetuximab-LV5FU2 :**

- cetuximab : 400mg/m<sup>2</sup> (1<sup>ère</sup> cure) J1 + FOLFOX4 J1 – J14

Puis 250mg/m<sup>2</sup>/semaine ou 500mg/m<sup>2</sup>/15jours à partir de C2

**\*panitumumab-FOLFOX4 :**

- panitumumab : 6mg/kg J1 + Folfox4 J1 – J14

**\*panitumumab-FOLFIRI:**

- panitumumab : 6mg/kg J1 + FOLFIRI J1 – J14

## Annexe 7

### Fiche patient :

**Nom et prénom :**

**Age :**

**Provenance :**

**Antécédents :** personnels (médical/chirurgical):  
Familiaux (de cancer) :

**Bilan Dc :** topographie de la tm primitive :  
TDM :  
Colonoscopie :

**Histologie :** date : type histologique:

**Classification/stadification :**

**Métastases :** siège :  
Synchrones :  
Métachrones : délai entre le cancer et la rechute :  
Stade initial :  
Chirurgie sur le primitif :  
Chimiothérapie adjuvante :  
Radiothérapie néoadjuvante ou RCC :

**Statut RAS :** -type de biopsie -résultat

**Marqueurs tumoraux :** ACE : CA19.9 :

**Délai de consultation :**

**Délai Dc –début du traitement :**

**PS initial :**

**Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : protocole** (+doses des molécules) :

date de la 1<sup>ère</sup> cure : date de la dernière cure : nombres de cures :  
coût du traitement de la 1<sup>ère</sup> ligne (DA) :

**Toxicité du traitement :**

**Toxicité de la CHT :**

→hématologique : (nombre d'épisodes + grades)

→Digestive : (nombre d'épisodes + grades)

→Autres :

**Toxicité de la thérapie ciblée :**

Toxicité des anti VEGF : (nombre d'épisodes + grade)

→ HTA

→ Protéinurie :

→ Accidents thromboemboliques :

→ Hémorragie :

→ Réactions d'hypersensibilité :

→ autres :

Toxicité des anti EGFR :

→ Réactions cutanées :

→ Réactions oculaires :

→ Réaction d'hypersensibilité :

→ Autres :

**Evaluation :** ( après 6 cycles)

TDM :

Marqueurs tumoraux :

Evolution du PS :

Réponse : RC                      RP                      S                      P

**Décision :**

Maintien du même protocole : nb de cures :

date de la dernière cure :

**Survie sans progression lors de la 1ère ligne :**

**Chirurgie des métastases après première ligne :**

**Trt de 2<sup>ème</sup> ligne :** protocole :

Date de la 1<sup>ère</sup> cure

nb de cures

Evaluation : RC                      RP

S                      P

Décision :

**Etat du patient à la date de point:**

\*Vivant ( sous traitement ou non)

\*Décédé (date du décès)

\*Perdu de vue (date de la dernière consultation)

## Annexe 8

### Critères de réponse de RECIST ( Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ) 1.1:

Pour qu'une lésion soit mesurable, au moins une de ses dimensions doit être mesurée de façon précise.

Pour être mesurable, les lésions doivent présenter une mesure minimum de :

- $\geq 10$  au scanner
- 20 mm sur radiographie du thorax ou par examen clinique
- Adénopathie mesurable doit présenter un plus petit axe  $\geq 15$  mm

Les lésions non mesurables incluent les petites lésions, les lésions osseuses, maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, lymphangites carcinomateuses, l'imagerie et les lésions kystiques

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables, avec 05 lésions au maximum et 02 lésions cibles par organe.

<b>Evaluation du traitement</b>	<b>Lésions cibles</b>	<b>Lésions non cibles</b>
Réponse complète	Disparition et adénopathie < 10mm	Disparition
Réponse partielle	Régression > 30% de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Pas de progression
Stabilité lésionnelle	Ni progression Ni réponse	Pas de progression
Progression de la maladie	Augmentation >20% et >5mm de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Progression indiscutable de la taille des lésions ou nouvelle lésion

## Annexe 9

### Questionnaire de la qualité de vie « QLQ-C30 de l'EORTC » :

- Initiales du patient :
- Date de naissance :
- La date :

	<u>Pas</u> <u>Du tout</u>	<u>Un</u> <u>peu</u>	<u>Assez</u>	<u>Beaucoup</u>
1-Avez-vous des difficultés à faire certains efforts Physiques pénibles comme porter un sac à provision Chargé ou valise ?	1	2	3	4
2- Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3- Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4
4- Etes-vous obligée de rester au lit ou dans le fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5- Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4
6- Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7- Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8- Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9- Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10- Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11- Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12- Vous êtes-vous senti faible ?	1	2	3	4
13- Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14- Avez-vous eu des nausées (male au cœur) ?	1	2	3	4
15- Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16- Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
17- Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18- Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19- Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20- Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21- Vous êtes-vous senti tendue ?	1	2	3	4
22- Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23- Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4
24- Vous êtes-vous sentie déprimée ?	1	2	3	4

Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques

---

- 25- Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ? 1 2 3 4
- 26- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie familiale ? 1 2 3 4
- 27- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ? 1 2 3 4
- 28- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ? 1 2 3 4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29-Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état de santé au cours de la semaine passé

1 2 3 4 5 6 7  
Très mauvais Excellent

30-Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passé

1 2 3 4 5 6 7  
Très mauvais Excellent

\*EORTC QLQ = European Organisation for the research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

## Résumé

**Introduction :** La lutte contre le cancer colorectal métastatique (CCRM) a progressé ces dernières années, grâce à l'adjonction à la chimiothérapie, des thérapies ciblées contre les facteurs de l'angiogénèse (bevacizumab) ou les récepteurs de facteurs de croissance tumorale (cetuximab et panitumumab). Si ces thérapies ciblées ont fait la preuve de leur efficacité sur la SG et la SSP, elles restent néanmoins des **molécules onéreuses**; leur coût important nous a incité à réaliser **une étude médico-économique de type coût –efficacité**.

**Objectifs :** Ce travail a pour objectif d'évaluer le **coût** de ces traitements en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients atteints de CCRM, leur **efficacité** et d'établir le ratio incrémental coût-efficacité **ICER**.

**Patients et méthodes :** Une étude descriptive médico-économique de type coût-efficacité, observationnelle prospective a été réalisée au service d'oncologie médicale du CAC de Blida entre juillet 2016 et décembre 2018. Les patients inclus étaient tous atteints d'un CCRM avec statut de performance  $\leq 02$ , statut RAS disponible et recevant un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne associant une molécule de thérapie ciblée + chimiothérapie.

**Résultats :** 87 patients répondant aux critères d'inclusion étaient inclus dans l'étude : **49 patients avec statut RAS muté ont reçu le protocole bevacizumab-FOLFOX4**, la moyenne de cures était de **11** cures avec des extrêmes de 06 et 20 cures, le % de RO était de **48.9%**, le % de contrôle tumoral était de **73.4%**, le % de progression était de **26.5%**, le protocole était globalement bien toléré sans altération de la qualité de vie, les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de **10** et **19** mois, le coût médical direct/cure était de **152591.69DA**, la médiane du coût de la 1<sup>ère</sup> ligne était de **1831100DA** avec des extrêmes de 915550 et 3051820DA, le ratio ICER était de **1597908DA/0.23 année de vie gagnée**.

**38 patients avec statut RAS non muté (sauvage) ont reçu le protocole cetuximab-FOLFIRI**, la moyenne de cures était de **10.2** cures avec des extrêmes de 06 et 21 cures, le % de RO était de **52.6%**, le % de contrôle tumoral était de **71%**, le % de progression était de **28.9%**, le protocole était globalement bien toléré mais ayant altéré de façon transitoire la qualité de vie de certains patients, les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de **09** et **19** mois, le coût médical direct/cure était de **317407.31DA**, la médiane du coût de la 1<sup>ère</sup> ligne était de **3808887DA** avec des extrêmes de **1904443** et **6665547DA**, le ratio ICER était de **3539313DA/0.13 année de vie gagnée**.

**Conclusion :** L'utilisation des thérapies ciblées dans le traitement du CCRM a généré des coûts importants au prix d'un allongement de la survie de quelques mois, par manque de données sur le seuil d'acceptabilité en Algérie concernant les molécules onéreuses, il nous a été difficile d'établir une conclusion sur le résultat ICER trouvé.

**Mots clés :** cancer colorectal métastatique (CCRM), thérapie ciblée, étude de coût efficacité, ratio incrémental de coût-efficacité (ICER).

## Summary

**Introduction:** The fight against metastatic colorectal cancer (CCRM) has progressed in recent years, thanks to the addition to chemotherapy, targeted therapies against angiogenesis factors (bevacizumab) or tumor growth factor receptors (cetuximab and panitumumab). If these targeted therapies have proven their effectiveness on SG and PFS, they are nevertheless expensive molecules; their high cost prompted us to carry out a cost-effectiveness medico-economic study.

**Objectives:** The objective of this work is to evaluate the cost of these first-line treatments in patients with CCRM, their effectiveness and to establish the ICER incremental cost-effectiveness ratio.

**Patients and methods:** A cost-effectiveness, prospective observational, medico-economic descriptive study was carried out at the medical oncology department of the CAC de Blida between July 2016 and December 2018. The patients included all had CCRM with status performance  $\leq 02$ , RAS status available and receiving first-line treatment combining a targeted therapy molecule + chemotherapy.

**Results:** 87 patients meeting the inclusion criteria were included in the study: 49 patients with mutated RAS status received the bevacizumab-FOLFOX4 protocol, the average of cures was 11 cures with extremes of 06 and 20 cures, the% of OR was 48.9%,% of tumor control was 73.4%,% of progression was 26.5%, the protocol was overall well tolerated with no deterioration in quality of life, the medians of PFS and OS were respectively from 10 and 19 months, the direct medical cost / cure was 152,591.69DA, the median of the cost of the 1st line was 1,831,100DA with extremes of 915,550 and 3051820DA, the ICER ratio was 1597,908DA /0.23 years of life gained.

38 patients with non-mutated (wild-type) RAS status received the cetuximab-FOLFIRI protocol, the mean of cures was 10.2 cures with extremes of 06 and 21 cures, the% of OR was 52.6%, the% of tumor control was of 71%, the% of progression was 28.9%, the protocol was overall well tolerated but having transiently impaired the quality of life of some patients, the medians of PFS and OS were respectively 09 and 19 months, the medical cost direct / cure was 317407.31DA, the median of the cost of the 1st line was 3808887DA with extremes of 1904443 and 6665547DA, the ICER ratio was 3539313DA / 0.13 years of life gained.

**Conclusion:** The use of targeted therapies in the treatment of CCRM has generated significant costs at the cost of prolonging survival by a few months, due to the lack of data on the threshold of acceptability in Algeria concerning expensive molecules, we was difficult to draw a conclusion on the ICER result found.

**Keywords:** metastatic colorectal cancer (CCRM), targeted therapy, cost-effectiveness study, incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

## ملخص

**مقدمة:** تطورت مكافحة سرطان القولون والمستقيم المنتشر (CCRM) في السنوات الأخيرة ، وذلك بفضل إضافة العلاج الكيميائي والعلاجات المستهدفة ضد عوامل تكوين الأوعية الدموية (بيفاسيزوماب) أو مستقبلات عامل نمو الورم (سيتوكسيماب وبانيتوموماب). إذا أثبتت هذه العلاجات المستهدفة فعاليتها على الحياة الإجمالية (SG) و الحياة بدون إنتكاس (PFS) ، فهي مع ذلك باهظة الثمن ؛ دفعنا تكلفتها المرتفعة إلى إجراء دراسة طبية اقتصادية فعالة من حيث تحليل فعالية التكلفة.

**الأهداف:** الهدف من هذا العمل هو تقييم تكلفة علاجات الخط الأول هذه في المرضى الذين يعانون من CCRM ، وفعاليتها ، وتحديد نسبة فعالية التكلفة المتزايدة ICER.

**المرضى والأساليب:** تم إجراء دراسة وصفية طبية واقتصادية فعالة من حيث التكلفة في قسم الأورام الطبية في مركز مكافحة السرطان بالبلدية (CAC de Blida) بين يوليو 2016 وديسمبر 2018. كان جميع المرضى الذين شملتهم الدراسة لديهم حالة سرطان القولون والمستقيم المنتشر CCRM مع مؤشر  $\geq 02$  ، تتوفر حالة RAS وتتلقى علاج الخط الأول الذي يجمع بين جزيء العلاج الموجه + العلاج الكيميائي.

**النتائج:** تم تضمين 87 مريضًا يستوفون معايير التضمين في الدراسة: تلقى 49 مريضًا مصابًا بحالة RAS الطافرة بروتوكول bevacizumab-FOLFOX4 ، وكان متوسط العلاجات 11 علاجًا مع أقصى درجات 6 و 20 علاجًا ، وكانت النسبة المئوية للتجاوب الموضوعي 48.9% ، كانت النسبة المئوية للسيطرة على الورم 73.4% ، وكانت النسبة المئوية للتطور 26.5% ، وكان البروتوكول جيد التحمل بشكل عام مع عدم وجود تدهور في جودة الحياة ، وكانت متوسطات الحياة بدون إنتكاس PFS و الحياة الإجمالية OS على التوالي 10 و 19 شهرًا ، وكانت التكلفة / العلاج الطبي المباشر DA152,591.69 ، كان متوسط تكلفة الخط الأول DA1,831,100 مع أقصى 915,550 و DA3051820 ، وكانت نسبة فعالية التكلفة المتزايدة ICER هي 1597908 دينار / 0.23 سنة من العمر المكتسبة

تلقى 38 مريضًا يعانون من حالة RAS غير الطافرة بروتوكول cetuximab-FOLFIRI ، وكان متوسط العلاج 10.2 علاجًا مع أقصى درجات من 06 و 21

علاجًا ، وكانت نسبة  $OR$  52.6% ، وكانت النسبة المئوية للتحكم في الورم من 71% ، كانت النسبة المئوية للتطور 28.9% ، وكان البروتوكول جيد التحمل بشكل عام ولكنه أضعف بشكل عابر جودة حياة بعض المرضى ، وكانت متوسطات متوسطات الحياة بدون إنتكاس PFS و الحياة الإجمالية OS على التوالي 09 و 19 شهرًا ، وكانت التكلفة الطبية المباشرة / العلاج DA 317407.31 ، متوسط تكلفة السطر الأول كان DA3808887 مع نهايات 1904443 و DA6665547 ، كانت نسبة ICER من حيث التكلفة و الفعالية هي 3539313 دينار / 0.13 سنة من العمر المكتسبة .

الخلاصة: أدى استخدام العلاجات المستهدفة في علاج CCRM إلى تكاليف كبيرة على حساب إطالة فترة البقاء على قيد الحياة لبضعة أشهر ، نظرًا لعدم وجود بيانات حول عتبة القبول في الجزائر فيما يتعلق بالأدوية باهظة الثمن ، فقد كان من الصعب علينا العثور على استنتاج بشأن نتيجة ICER.

الكلمات الرئيسية: سرطان القولون والمستقيم المنتشر (CCRM) ، العلاج الموجه ، التقييم الطبي الاقتصادي (EME) ، دراسة فعالية التكلفة (ECE) ، نسبة فعالية التكلفة المتزايدة (ICER)