

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF
*FACULTE DE MEDECINE***



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention
Du Diplôme De Docteur En Pharmacie**

Thème

**EVALUATION DE LA TOXICITE D'IRINOTECAN DANS LE
TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE
-CAC Sétif-**

Soutenue publiquement : 07/07/2022

Présenté et soutenu par :

Encadrant : Dr YASSER DJEBBAR

BENSADALLAH KENZA

CHERABITE NASSIMA

DADACHE YOUSRA

BOUKHALAT YUCEF

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr FOUAD ZOUAI

Examineurs : Dr AHMED MOUSTAPHA MOUKHNAN

Dr NADJI HANNACHI

Table de matière

Remerciements	
Dédicaces	
Table de matière	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations.....	
Introduction	2
Objectifs de l'étude	3

Partie théorique

Chapitre I :Cancer colorectal

I.1 Généralités sur le cancer colorectal	6
I.1.1 Anatomie.....	6
I.1.2 Physiologie.....	7
I.1.3 Définition du cancer colorectal	8
I .1.4 Epidémiologie.....	8
I.1.5 Anatomopathologie.....	8
I.1.6 Cancérogenèse colorectale	9
I.1.7 Etiologies	12
I.1.8 Facteurs de risque.....	14
I.2 Symptomatologie	14
I.2.1 Symptômes digestifs liés à la tumeur primitive.....	15
I.2.2 Symptômes généraux.....	15
I.3 Diagnostic.....	15
I.3.1 Examen clinique	16
I.3.2 Diagnostic positif	16
I.4 Classification anatomopathologique des cancers colorectaux.....	19
I.4.1 Classification TNM	19
I.4.2 Classification de vienne	19
I .5 Prise en charge du cancer colorectale	20
I.5.1 Chirurgie.....	20
I.5.2 Chimiothérapie	20
I.5.3 Radiothérapie	22
I.5.4 Thérapie ciblée	22

1.6	Prévention et dépistage	23
1.6.1	Dépistage.....	23
1.6.2	Prévention	23
I.7	Intérêt de la biologie moléculaire.....	24
Chapitre II : La pharmacologie de l'IRINOTECAN		
Introduction		26
II.1	Généralités.....	26
II.1.1	Origine et structure chimique.....	26
II.1.2	Relation structure activité	27
II.1.3	Formes pharmaceutiques	28
II.2	Propriétés pharmacocinétique	29
II.2.1	Absorption	29
II.2.2	Distribution	30
II.2.3	Métabolisme	31
II.2.4	Excrétion	31
II.3.1	Mécanisme d'action	32
II.3.2	Effets pharmacologiques.....	32
II.4	Propriétés thérapeutiques.....	34
II.4	.1 Indication set posologie	34
II.4	.3 Contre-indication.....	35
II.5	Grossesse et allaitement	37
Chapitre III :Efficacité et toxicité de l'IRINOTECAN		
III-1	Efficacité d'IRINOTECAN	39
III.1.1	Evaluation de l'efficacité d'IRINOTECAN.....	39
III.1.2	Etudes internationales évaluant l'efficacité de l'IRINOTECAN	40
III-2	Toxicité D'IRINOTECAN	40
III.2.1	Diarrhée induite par l'IRINOTECAN	40
III.2.2	Myélosuppression induite par l'IRINOTECAN.....	42
III.2.3	Mécanisme de la toxicité	42
III.2.4	La pharmacogénétique	46
Chapitre I :Partie pratique		
Matériels et méthodes		
I.1.	Matériels.....	50
I.1.1	Matériel biologique.....	50
II.1.2	Matériel non biologique.....	50
I.2	Méthodes	50

I.2.1 Type de l'étude.....	50
I.2.2 Recrutement des patients	51
I.2.3 Durée du traitement	51
I.2.4 Paramètres à étudier.....	51
I.3 Techniques statistiques	52
Chapitre II : Résultats	
II.1 Données épidémiologiques.....	54
II.1.1 Sexe.....	54
II.1.2 Age.....	55
II.1.3 Sexe et âge.....	56
II.1.4 Origine géographique	59
II.2 Données cliniques	60
II.2.1 Antécédents des patients.....	60
II.2.2 Type de mutation K-RAS	61
II.2.3 Localisation de la tumeur primitive.....	61
II.2.4 Localisation métastatique	62
II.3 Données thérapeutiques.....	63
II.3.1 Protocole thérapeutique	64
II.3.2 Dose d'IRINOTECAN	64
II.3.3 Evaluation du traitement.....	66
Chapitre III : Discussion	
III.1 Données épidémiologiques.....	79
III.1.2 Age.....	79
III.1.3 Région géographique	80
III.2 Données cliniques	80
III.2.1 Antécédents des patients.....	80
III.2.2 Type de mutation K-RAS	80
III.2.3 Localisation de la tumeur primitive	80
III.2.4 Localisation métastatique.....	81
III.3 Données thérapeutiques.....	81
III.3.1 Dose d'IRINOTECAN	81
III.3.2 Evaluation du traitement.....	81
Limites & perspectives.....	86
Conclusion.....	88
Annexes.....	
Bibliographie.....	

Résumé

Le cancer colorectal est un problème de santé publique ; tumeur qui affecte la muqueuse du colon et du rectum. Cette pathologie est mortelle mais cette mortalité est réduite grâce à l'apparition de nouveaux agents anticancéreux. L'objectif de notre étude était l'étude de la fréquence des effets secondaires liés à l'IRINOTECAN ; un puissant agent anticancéreux, inhibiteur de la topoisomérase I, et l'évaluation des facteurs influençant cette toxicité, ainsi l'évaluation de l'efficacité de ce traitement. L'étude a été effectuée à partir des données récoltées auprès des dossiers des patients traités au niveau du service d'oncologie du CAC Sétif, durant la période allant de **28 décembre 2021** au **15 avril 2022**.

Les résultats de notre population sont : incidence de diarrhée chez 50% des patients et une neutropénie chez **19,2%** des patients. L'analyse statistique a montré que ces effets secondaires sont indépendants de dose d'IRINOTECAN et l'âge des patients, ça peut expliquer par l'impact de la génétique dans la pharmacologie d'IRINOTECAN. Ainsi **37,5%** des patients présentaient une progression de la tumeur, et un pourcentage égal de **31,3%** chez les patients présentaient une stabilité et une régression de la tumeur.

Au vue de l'incidence des effets secondaires d'IRINOTECAN et l'impact négatif sur la qualité de vie des patients, il est nécessaire d'appliquer la pharmacogénétique afin de pouvoir limiter et réduire la toxicité de cette molécule et administrer traitement personnalisé (dose ajustée efficace).

Mots clés : cancer colorectal, anticancéreux, IRINOTECAN, toxicité, pharmacogénétique.

Abstract

Colorectal cancer is a public health problem; tumor that affects the lining of the colon and rectum. This pathology is fatal but this mortality is reduced thanks to the appearance of new anti-cancer agents. The objective of our study was to study the frequency of side effects related to IRINOTECAN; a potent anti-cancer agent, topoisomerase I inhibitor, and the evaluation of the factors influencing this toxicity, as well as the evaluation of the effectiveness of this treatment. The study was carried out using data collected from the files of patients treated at the level of oncology department of the CAC SETIF, during the period from **December 28, 2021** to **April 15, 2022**.

The results of our population are: incidence of diarrhea in **50%** of patients and neutropenia in **19, 2%** of patients. Statistical analysis showed that these side effects are independent of

IRINOTECAN dose and patient age, which may be explained by the impact of genetics in the pharmacology of IRINOTECAN. Thus 37,5% of patients showed tumor progression, and an equal percentage of 31, 3% of patients showed tumor stability and regression.

In view of the incidence of side effects of IRINOTECAN and the negative impact on the quality of life of patients, it is necessary to apply pharmacogenetics in order to be able to limit and reduce the toxicity of this molecule and to administer personalized treatment (dose effectively adjusted).

Key words: colorectal cancer, anti-cancer, IRINOTECAN, toxicity, pharmacogenetics.