

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE
THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES
Spécialité : Pharmacologie pharmaceutique

**Génotypage de l'UGT1A1*28 et dosage plasmatique de
l'irinotécan et son métabolite actif (SN38) par HPLC-MS/MS en
vue d'une adaptation posologique et prévention de sa toxicité dans
le traitement du cancer colorectal métastatique**

Soutenue publiquement le 13/01/2026
par :

Dr Yasser DJEBBAR
Maitre-assistant Hospitalo-Universitaire en Pharmacologie

Directeur de thèse : Professeur Henni CHADER

Jury dévaluation :

Pr Kamel MANSOURI	Faculté de pharmacie d'Alger	Président
Pr Mounira AMRANE	Faculté de médecine de Sétif	Membre
Pr Mostapha BENSAADA	Faculté de SNV de Constantine	Membre
Pr Nabil BORSALI	Faculté de médecine de Tlemcen	Membre
Pr Henni CHADER	Faculté de pharmacie d'Alger	Rapporteur

Année universitaire 2025-2026

تَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ
وَيَسِّرْ لَكَ
قَفْ
شَقِي

عليه توكلت وإليه انيب

Remerciements

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur CHADER,

Professeur en Pharmacologie

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Henni CHADER, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail.

Permettez-moi, Monsieur le Professeur de vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien indéfectible, pour vos conseils avisés, pour vos critiques pertinentes et pour toutes les heures que vous avez consacré à diriger cette recherche, car sans votre aide et vos encouragements je n'aurais pas pu accomplir ce travail.

J'ai toujours été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute de compréhension mais aussi à votre rigueur scientifique et votre clairvoyance qui m'ont beaucoup appris tout au long de mon cursus.

C'est un honneur pour moi de vous avoir eu comme Directeur de Thèse. Soyez assuré de toute ma gratitude, de mon entière reconnaissance et de mon profond respect.

Je vous réitère mes infinis remerciements.

Remerciements

Président du jury,

Monsieur le Professeur MANSOURI,

Professeur en Pharmacologie

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Kamel MANSOURI, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre rigueur scientifique, votre sens de la pédagogie, ainsi que la qualité de votre enseignement ont été essentiels tout au long de mon cursus.

Grâce à vos connaissances j'ai bénéficié d'une formation d'une grande qualité.

Je vous adresse ici un hommage chaleureux et sincère, ainsi que toute ma reconnaissance et mon estime.

Remerciements

Membre du jury,

Madame le Professeur AMRANE,

Professeur en Biochimie

Madame le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir d'examiner ce travail. Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers vous, pour votre engagement dans mon travail.

Je vous suis très reconnaissant pour la confiance que vous m'avez toujours témoignée. Je tiens également à rendre hommage à votre personne. Vous avez toujours été accessible, votre volonté et votre souci ont fait de vous un modèle à suivre. Vos qualités de rigueur scientifique et vos encouragements durant la réalisation de cette thèse, ont été d'une grande importance pour moi.

Je suis honoré de compter parmi les éléments qui évoluent au niveau de votre service.

Remerciements

Membre du jury,

Monsieur le Professeur BANSADA,

Professeur en Génétique

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers vous en tant que membre de jury lors de ma soutenance de thèse.

Vous n'avez jamais hésité à me venir en aide. Je suis honoré d'avoir pu bénéficier de votre soutien bienveillant.

Vos connaissances et vos conseils en biologie moléculaire, particulièrement en PCR, m'ont beaucoup aidé dans l'élaboration et l'accomplissement de ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime et mes sincères remerciements.

Remerciements

Membre du jury,

Monsieur le Professeur BORSALI,

Professeur en Pharmacologie

Mes respects et mes remerciements, vont à Monsieur le Professeur Nabil Borsali, qui a accepté d'examiner et de juger mon travail.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail.

Monsieur le Professeur, vous nous faites l'honneur et le grand plaisir de participer à l'évaluation de cette thèse.

Remerciements

Je remercie chaleureusement mes collègues **Dr Talhi, Dr Lagagna, Dr Meddour, Dr Rahmani, Dr Nehaoua, Dr Kedari, Dr Bougharnout, Dr Benchaaal**, ainsi que l'ensemble du personnel **paramédical, les biologistes, les secrétaires et tous les membres du laboratoire central du CCLC**, et en particulier l'équipe de garde, pour leur aide précieuse dans la réalisation des prélèvements.

J'adresse également mes vifs remerciements au personnel du **service d'oncologie** pour l'accueil qui m'a été réservé. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Monsieur le Professeur Adlene Dib, Chef du Service d'Oncologie du CLCC**, pour m'avoir permis de conduire mes investigations au sein de son service.

Je remercie aussi les médecins oncologues, notamment **Dr Boulfekhar, Dr Keffi, Dr Atoui, Dr Ghennam et Dr Meddour**, pour leur collaboration active, ainsi que l'ensemble du personnel médical pour le soutien important apporté à la réalisation de ce travail.

Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques CRAPC OUARGLA

Je remercie Monsieur BOUSBAA valid, ingénieur responsable de la LC-MS/MS, qui m'a accompagné au cours de l'analyse chromatographique ; qu'il soit remercié pour sa disponibilité, son écoute et sa gentillesse.

J'adresse mes vifs remerciements au personnel du centre pour l'accueil et les conditions de travail privilégiées qui m'ont été offertes

Mes remerciements vont également au personnel du Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutiques Constantine

Mes remerciements vont aussi au Pr MAHNANE Professeur en Epidémiologie, pour ses orientations et réponses et pour sa relecture enrichissante de la partie méthodologie de ce travail de recherche

Au fournisseur de réactifs Biosmart qui m'a facilité l'acquisition des réactifs de la biologie moléculaire

A mes aînés Enseignants, en Pharmacologie à qui je rends hommage.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes parents, dont l'éducation et les valeurs ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, pour leur dévouement, leur amour sincère, leur présence indéfectible et leur soutien à chaque étape et à travers toutes les épreuves de la vie.

Ma femme et mes enfants Ilyes et Iyed,
source de mon bonheur et de ma force au quotidien. Merci pour votre amour, votre patience, votre soutien constant et pour la lumière que vous apportez à ma vie. Tout ce que je fais a un sens grâce à vous.

Mon frère et mes deux sœurs,
pour leur affection sincère, leur présence précieuse et les liens familiaux qui nous unissent. Merci pour les moments partagés, le soutien et la joie que vous apportez à ma vie.

Ma nièce et mes neveux,
pour la joie, la tendresse et la lumière qu'ils apportent à notre famille.

Ma belle-famille,
pour leur accueil chaleureux, leur bienveillance et leur soutien constant. Par leur aide précieuse et leur présence, ils ont pleinement contribué à cette réussite et en font une part intégrante.

La mémoire de tous ceux qui nous ont quittés trop tôt.

Toute ma famille et mes amis.

Table des matières

Liste des tableaux	xv
Liste des figures	xvii
Liste des abréviations.....	xviii
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Revue de la littérature.....	5
I.1 Cancer Colorectal.....	6
I.1.1 Généralités sur le Cancer Colorectal.....	6
I.1.1.1 Épidémiologie	6
I.1.1.2 Facteurs de risque	10
I.1.2 Anatomopathologie et classification histologique du cancer colorectal	10
I.1.2.1 Aspect macroscopique.....	10
I.1.2.2 Aspect microscopique	11
I.1.3 Classification	13
I.1.3.1 Classification TNM	13
I.1.3.2 Classification par stade.....	15
I.1.3.3 Classification biomoléculaire du cancer colorectal	16
I.1.4 Symptomato­logie et Diagnostic	17
I.1.4.1 Symptomato­logie	17
I.1.4.2 Diagnostic.....	17
I.1.4.3 Examens complémentaires	17
I.1.5 Spécificités du cancer colorectal métastatique	19
I.1.5.1 Carcinogénèse	19
I.1.6 Principaux sites métastatiques des cancers colorectaux métastatiques	22
I.1.6.1 Métastases hépatiques.....	22
I.1.6.2 Métastases pulmonaires.....	22
I.1.6.3 Carcinose péritonéale.....	23
I.1.6.4 Métastases osseuses	23
I.1.6.5 Métastases cérébrales.....	23
I.1.7 Prise en charge thérapeutique.....	24

I.1.7.1	Chirurgie carcinologique	24
I.1.7.2	Radiothérapie	24
I.1.7.3	Chimiothérapie	24
I.1.7.4	Thérapies ciblées	25
I.1.7.5	Immunothérapie	26
I.2	Pharmacologie de l'irinotécan	27
I.2.1	Historique et origine.....	27
I.2.2	Propriétés physico-chimiques de l'irinotécan	28
I.2.2.1	II.2.1 Structure chimique du camptothécine	28
I.2.2.2	Structure chimique de l'irinotécan	28
I.2.3	Propriétés pharmacocinétiques de l'irinotécan	29
I.2.3.1	Absorption de l'irinotécan.....	30
I.2.3.2	Distribution de l'irinotécan	30
I.2.3.3	Métabolisme de l'irinotécan	31
I.2.3.4	Excrétion de l'irinotécan	34
I.2.4	Variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique	35
I.2.5	Mécanisme d'action de l'irinotécan	37
I.2.5.1	Rôle de la topoisomérase I dans le maintien de la structure de l'ADN ...	37
I.2.5.2	Mécanisme d'inhibition par l'irinotécan.....	37
I.2.5.3	Resistance à l'irinotécan	39
I.2.6	Indications de l'irinotécan	39
I.2.6.1	Utilisation en première ligne	40
I.2.6.2	Utilisation en seconde ligne.....	40
I.2.6.3	Nouvelle forme galénique d'irinotécan	41
I.2.7	Irinotécan et interactions médicamenteuses	42
I.2.8	Toxicité de l'irinotécan	44
I.2.8.1	Neutropénie.....	44
I.2.8.2	Diarrhée.....	44
I.3	Pharmacogénomique de l'UGTA1*28.....	46
I.3.1	Introduction à la Pharmacogénomique	46
I.3.1.1	Définition.....	46
I.3.1.2	De la génétique à la pharmacogénomique.....	46
I.3.2	Gène UGT	48

I.3.2.1	Isoformes de UGT	48
I.3.2.2	Rôle des UGT	49
I.3.3	Gène UGT1A1.....	50
I.3.3.1	Localisation chromosomique et organisation du locus UGT1A.....	50
I.3.3.2	TATA box.....	52
I.3.3.3	Fonction de l'enzyme UGT1A1	54
I.3.3.4	Substrats principaux de UGT1A1	54
I.3.4	Polymorphisme UGT1A1*28.....	55
I.3.4.1	Description du polymorphisme	55
I.3.4.2	Conséquences moléculaires du polymorphisme UGT1A1*28.....	55
I.3.4.3	Conséquences fonctionnelles du polymorphisme UGT1A1*28.....	56
I.3.4.4	Distribution ethnique du polymorphisme UGT1A1*28	56
I.3.5	Autres polymorphismes du gène UGT1A1	56
I.3.5.1	UGT1A1*6 (c.211G>A, p.G71R)	57
I.3.5.2	UGT1A1*27 (c.686C>A, p.P229Q)	57
I.3.5.3	UGT1A1*36 et UGT1A1*37.....	57
I.3.6	Conséquences cliniques du polymorphisme UGT1A1*28 lors du traitement par irinotécan.....	58
I.3.6.1	Patients homozygotes UGT1A128*28.....	58
I.3.6.2	Patients hétérozygotes UGT1A11*28	58
I.3.6.3	Patients homozygotes <i>UGT1A11</i> *1	58
I.3.7	Recommandations cliniques pour le génotype UGT1A1*28	58
I.4	Stratégie analytique.....	61
I.4.1	PCR en temps réel	61
I.4.1.1	Principes de base	61
I.4.1.2	Étapes de la PCR en temps réel	62
I.4.1.3	Composants de la réaction de qPCR	63
I.4.1.4	Stratégies de détection fluorescente.....	63
I.4.1.5	Quantification	66
I.4.2	HPLC-MS/MS	67
I.4.2.1	Principe général de l'HPLC-MS/MS.....	67
I.4.2.2	Techniques HPLC-MS/MS développées dans le cadre du dosage de l'irinotécan et ses métabolites.....	68

Chapitre II : Matériel et méthodes	69
II.1 Type et lieu de l'étude	71
II.2 Population de l'étude.....	71
II.2.1 Critères d'inclusion	71
II.2.2 Critères de non inclusion	71
II.3 Taille de l'échantillon et mode d'échantillonnage	71
II.4 Recueil des données	71
II.5 Matériel	72
II.5.1 Matériel et réactifs pour qPCR.....	72
II.5.1.1 Matériel et consommable.....	72
II.5.1.2 Réactifs	73
II.5.2 Matériel et réactifs pour HPLC-MS/MS.....	74
II.5.2.1 Matériel et consommable.....	74
II.5.2.2 Réactifs	74
II.5.3 Equipements.....	75
II.5.4 Appareillage.....	75
II.5.4.1 QUBIT®	75
II.5.4.2 EasyPGX®	76
II.5.4.3 Chromatographe en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem	76
II.6 Méthodes	77
II.6.1 Méthode qPCR	77
II.6.1.1 Prélèvement.....	77
II.6.1.2 Extraction d'ADN génomique.....	77
II.6.1.3 Conservation de l'ADN	78
II.6.1.4 Quantification de l'ADN	78
II.6.1.5 Amplification	79
II.7 Méthode Chromatographique HPLC-MS/MS	83
II.7.1 Choix de l'étalon interne.....	83
II.7.2 Conditions préanalytiques	84
II.7.2.1 Prélèvement.....	84
II.7.2.2 Optimisation des conditions d'analyse chromatographique	84

II.7.2.3	Choix des concentrations de la gamme d'étalonnage	86
II.7.2.5	Préparations des solutions de travail.....	88
2.	Préparations des solutions filles	88
II.7.2.6	Préparation de la gamme d'étalonnage.....	89
II.7.2.7	Préparation et traitement du plasma	90
II.7.3	Etape analytique	90
II.7.3.1	Analyse des échantillons	90
II.8	Critères de jugement	93
II.8.1	Interprétation des bilans biologiques	93
II.8.2	Toxicité	94
II.8.3	Génotypage.....	94
II.9	Analyse statistique	95
Chapitre III	: Résultats	96
III.1	Description de la population.....	97
III.1.1	Paramètres socio-démographiques	97
III.1.1.1	Répartition selon la wilaya de résidence	97
III.1.1.2	Répartition des patients selon le sexe	98
III.1.1.3	Répartition des patients selon l'âge	98
III.1.1.4	Répartition des patients selon l'âge et le sexe	98
III.1.1.5	Répartition des patients selon leurs données anthropométriques	99
III.1.1.6	Répartition selon la profession.....	100
III.1.1.7	Répartition de la population selon le statut tabagique	101
III.1.2	Analyse descriptive clinique et thérapeutique de la population.....	101
III.1.2.1	Description du contexte clinique de la population de l'étude.....	101
III.1.2.2	Analyse descriptive de la thérapeutique.....	109
III.1.3	Analyse descriptive des paramètres biologiques	114
III.1.3.1	Évolution des paramètres biochimiques	114
III.1.3.1	Évolution des paramètres hématologiques	114
III.1.4	Analyse descriptive de la toxicité observée après la chimiothérapie à base d'irinotécan.....	118
III.1.4.1	Toxicités hématologiques.....	118
III.1.4.2	Toxicités digestives	120

III.2	Analyse des génotypes UGT1A1 dans la population étudiée.....	122
III.2.1	Distribution des génotypes UGT1A1*28	122
III.2.2	Vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg	122
III.2.3	Distribution des génotypes UGT1A1*6	123
III.2.4	Association entre les génotypes UGT1A1*28 et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients	123
III.2.5	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 le profil de la bilirubine	124
III.2.5.1	Influence des génotypes UGT1A1*28 sur la bilirubine totale.....	124
III.2.5.2	Influence des génotypes UGT1A1*28 sur la bilirubine indirecte	125
III.2.6	Comparaison des toxicités hématologiques entre les génotypes	126
III.2.6.1	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et la neutropénie	126
III.2.6.2	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et l'anémie.....	128
III.2.6.3	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et la thrombopénie	128
III.2.7	Comparaison des toxicités digestives entre les génotypes.....	129
III.2.7.1	Relation entre les génotypes <i>UGT1A1</i> et la diarrhée	129
III.2.7.2	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et les nausées et vomissements 131	
III.2.7.3	Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et les autres effets indésirables 132	
III.3	Dosage plasmatique de CPT-11 et SN-38 après perfusion.....	132
III.3.1	Concentrations plasmatiques du CPT-11 et SN-38	132
III.3.2	Influence du génotype UGT1A1*28 sur les concentrations plasmatiques du CPT-11 et du SN-38.....	133
III.3.3	Relation entre pharmacocinétique et toxicité	136
III.3.3.1	Relation entre CPT-11 et neutropénie.....	136
III.3.3.1	Relation entre SN-38 et neutropénie.....	137
III.3.3.2	Relation entre CPT-11 et Diarrhée.....	138
III.3.3.3	Relation entre SN38 et diarrhée.....	140
III.3.3.4	Relation entre CPT-11 et Nausées et vomissements.....	141
III.3.3.5	Relation entre SN38 et Nausées et vomissements	142
III.3.4	Corrélations entre les concentrations plasmatiques de CPT-11, de SN-38, la dose d'irinotécan et les paramètres de bilirubine	143
Chapitre IV	: Discussion	145

IV.1 Paramètres socio-démographiques	146
IV.1.1 Répartition selon la wilaya de résidence	146
IV.1.2 Répartition des patients selon le sexe	146
IV.1.3 Age	148
IV.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe	149
IV.1.5 Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée	150
IV.1.6 Tabagisme	151
IV.2 Paramètres cliniques	151
IV.2.1 Antécédents personnels	151
IV.2.2 Symptômes évocateurs du cancer colorectal.....	152
IV.2.3 Résultats issus de l'examen histopathologique	153
IV.2.4 Localisation du cancer	153
IV.2.5 Localisations métastatiques du cancer colorectal en Algérie	154
IV.2.6 Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux	155
IV.2.7 Métastases synchrones et métastases métachrones	156
IV.2.8 Evaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie	156
IV.3 Paramètres thérapeutiques.....	157
IV.3.1 Statut RAS.....	157
IV.3.2 Protocole utilisé.....	158
IV.3.3 Nombre de cures de chimiothérapie à base d'irinotécan.....	159
IV.3.4 Moyenne de dose d'irinotécan par cure	159
IV.3.5 Réduction de dose d'irinotécan	160
IV.4 Paramètres biologiques	160
IV.5 Génotypage UGT1A1*28	161
IV.5.1 Génotypage UGT1A1*28	161
IV.5.2 Fréquence allélique.....	162
IV.5.3 Génotypage UGT1A1*6	163
IV.5.4 Génotypage UGT1A1*28 et âge	163
IV.5.5 Génotypage UGT1A1*28 et sexe.....	164
IV.5.6 Génotypage UGT1A1*28 et localisation tumorale	164
IV.5.7 Génotypage UGT1A1*28 et métastases hépatiques	164
IV.5.8 Répartition des génotypes UGT1A1*28 selon le statut RAS	165

IV.5.9	Génotypage UGT1A1*28 et bilirubinémie.....	165
IV.5.10	Génotypage UGT1A1*28 et dose d'introduction	167
IV.6	Pharmacocinétique de l'irinotécan	168
IV.6.1	Concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 mesurés à 2 h et 48 h après perfusion.....	168
IV.6.2	Influence du génotype UGT1A1*28 sur les concentrations plasmatiques du CPT-11 et du SN-38.....	169
IV.6.3	Corrélations entre CPT-11 et SN-38.....	170
IV.6.4	Corrélations entre CPT-11, SN-38 et la dose administrée.....	170
IV.6.5	Corrélation entre les concentrations plasmatiques et la bilirubine	170
IV.7	Toxicité de l'irinotécan.....	171
IV.7.1	Neutropénie	171
IV.7.1.1	Fréquence de neutropénie	171
IV.7.1.2	Neutropénie et génotype	172
IV.7.1.3	Probabilité prédite de neutropénie en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28.....	173
IV.7.1.4	Relation entre les concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 et la neutropénie.....	173
IV.7.2	Diarrhée.....	174
IV.7.2.1	Fréquence de diarrhée	174
IV.7.2.2	Diarrhée et génotype	175
IV.7.2.3	Probabilité prédite de diarrhée en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28	176
IV.7.2.4	Relation entre l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et la diarrhée	176
IV.7.3	Nausée et vomissement.....	177
IV.7.3.1	Fréquence des nausées et vomissements.....	177
IV.7.3.2	Génotypage UGT1A1*28 et nausées et vomissements	177
IV.7.3.3	Nausées, vomissements et CPT-11 et SN38.....	178
Conclusion		
Annexes.....		cx
xv		

Liste des tableaux

Tableau I-1. Classification TNM des cancers colorectaux [53]	14
Tableau I-2. Classification par grade [53]	15
Tableau I-3. Synthèse des recommandations internationales pour l'ajustement posologique de l'irinotécan selon le génotype UGT1A1	60
Tableau I-4. Résumé de quelques techniques développées par HPLC-MS/MS	68
Tableau II-1. Conditions thermiques du protocole d'amplification qPCR	81
Tableau II-2. Gradient de la méthode chromatographique	84
Tableau II-3. Résultat de l'optimisation en mode MRM du CPT-11	85
Tableau II-4. Résultat de l'optimisation en mode MRM du SN-38	86
Tableau II-5. Résultat de l'optimisation en mode MRM de l'EI.....	86
Tableau II-6. Gammes de concentration utilisées pour l'étalonnage du CPT-11 et du SN-38	86
Tableau II-7. Préparation des solutions mères.....	88
Tableau II-8. Préparation de la solution de travail contenant le CPT-11 et le SN-38	89
Tableau II-9. Préparation des solutions étalon la gamme d'étalonnage du CPT-11 et SN38	89
Tableau II-10. Préparation des échantillons de la gamme d'étalonnage	89
Tableau II-11. Courbe d'étalonnage du CPT-11	92
Tableau II-12. Courbe d'étalonnage du SN-38	92
Tableau II-13. Normes de l'hémogramme	93
Tableau II-14. Valeurs physiologiques d'un bilan biochimique	94
Tableau III-1. Répartition de la population selon la wilaya de résidence	97
Tableau III-2. Distribution statistique de l'âge des patients.....	98
Tableau III-3. Représentation de la moyenne d'âge des patients en fonction du sexe.....	98
Tableau III-4. Répartition des patients selon leurs données anthropométriques.....	99
Tableau III-5. Répartition de la population en fonction de la profession.....	100
Tableau III-6. Répartition de la population selon les antécédents personnels	102
Tableau III-7. Répartition de la population selon les symptômes évocateurs du CCR.....	103
Tableau III-8. Répartition de la population selon les résultats de l'examen histopathologique	104
Tableau III-9. Répartition des patients atteints d'un cancer colique ou rectal en fonction du sexe.....	105
Tableau III-10. Répartition des patients selon la localisation colique et rectale	106

Tableau III-11.	Répartition de la population en fonction de la localisation des métastases	107
Tableau III-12.	Association entre la localisation du CCR et les métastases	108
Tableau III-13.	Statistiques descriptives des marqueurs tumoraux.....	108
Tableau III-14.	Répartition de la population selon le délai d'apparition des métastases.....	109
Tableau III-15.	Répartition de la population en fonction du statut RAS.....	110
Tableau III-16.	Répartition des protocoles de chimiothérapie dans la population étudiée ..	111
Tableau III-17.	Nombre de cures de chimiothérapie à base d'irinotécan	112
Tableau III-18.	Évolution des doses d'irinotécan administrées au cours des différentes cures de chimiothérapie	113
Tableau III-19.	Fréquence des réductions de dose d'irinotécan chez les patients	114
Tableau III-20.	Évolution des paramètres biochimiques au cours des cures de chimiothérapie	116
Tableau III-21.	Évolution des paramètres hématologiques au cours des cures de chimiothérapie	117
Tableau III-22.	Distribution de l'anémie au cours des différentes cures de traitement	118
Tableau III-23.	Distribution de la thrombopénie au cours des différentes cures de traitement	119
Tableau III-24.	Distribution de la neutropénie par grade au cours des différentes cures de traitement.....	119
Tableau III-25.	Distribution des grades de diarrhée selon les cures de traitement.....	120
Tableau III-26.	Distribution des grades de nausées et vomissements selon les cures de traitement.....	121
Tableau III-27.	Distribution des autres toxicités digestives selon les cures de traitement...	121
Tableau III-28.	Distribution des génotypes UGT1A1 (1*1, 1*28, 28*28) dans la population étudiée	122
Tableau III-29.	Fréquences alléliques et vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg dans la population étudiée	123
Tableau III-30.	Comparaison des caractéristiques cliniques et thérapeutiques entre les génotypes.....	124
Tableau III-31.	Variation de la bilirubine totale selon le génotype UGT1A1*28.....	125
Tableau III-32.	Variation de la bilirubine totale selon le génotype UGT1A1*28.....	126
Tableau III-33.	Distribution des grades de neutropénie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles.....	127
Tableau III-34.	Distribution des grades de l'anémie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles.....	128

Tableau III-35. Distribution des grades de l'anémie selon le génotype UGT1A1 aux différentes cures	129
Tableau III-36. Distribution des grades de diarrhée selon le génotype UGT1A1 aux différentes cures de chimiothérapie.....	130
Tableau III-37. Distribution des grades de nausées et vomissements selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles	131
Tableau III-38. Distribution des grades des autres effets indésirables selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles	132
Tableau III-39. Concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 aux temps 2 h et 48 h après perfusion	133
Tableau III-40. Concentrations plasmatiques du CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1*28, 2 et 48 heures après la perfusion	134
Tableau III-41. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et la sévérité de la neutropénie au cours des différentes cures de traitement.....	137
Tableau III-42. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et la sévérité de la neutropénie au cours des différentes cures de traitement.....	138
Tableau III-43. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et la sévérité de la diarrhée au cours des différentes cures de traitement	139
Tableau III-44. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et la sévérité de la diarrhée au cours des différentes cures de traitement	140
Tableau III-45. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et intensité des nausées-vomissements au cours des différentes cures de chimiothérapie par irinotécan	141
Tableau III-46. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et intensité des nausées et vomissements au cours des différentes cures de chimiothérapie par irinotécan...	142
Tableau III-47. Corrélations entre les concentrations plasmatiques de CPT-11, de SN-38, la dose d'irinotécan et les paramètres de bilirubine	144

Liste des figures

Figure I-1. Incidence du CCR dans le monde [22]	6
Figure I-2. Nombre de nouveaux cas de CCR en Algérie chez les hommes [22].....	7
Figure I-3. Nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les femmes [22]	8
Figure I-4. Nombre de nouveaux cas de CCR en Algérie tous sexes confondus [22].....	9
Figure I-5. Sous-types moléculaires consensuels du CCR [56]	16
Figure I-6. Les trois principales voies moléculaires du CCR [98].....	21
Figure I-7. Approches thérapeutiques pour le CCR [155]	27
Figure I-8. Structure chimique de CPT [190]	29
Figure I-9. Structure chimique de l'irinotécan [180]	29
Figure I-10. Activation par les carboxylestérases	32
Figure I-11. Métabolisme de l'irinotécan.....	33
Figure I-12. Mécanisme d'action de l'irinotécan	38
Figure I-13. Traitement de CCRm	41
Figure I-14. Mécanisme de la diarrhée	45
Figure I-15. Isoformes de UGT[325]	48
Figure I-16. Schéma de la réaction de glucurinidation [338].....	50
Figure I-17. Schéma de la structure génomique du locus UGT1A	51
Figure I-18. Schéma du gène partiel UGT1A1 [349]	52
Figure I-19. Structure de TATA BOX	53
Figure I-20. Arbre décisionnel d'aide à la prescription d'irinotécan selon RNPGx [389]	59
Figure I-21. Etapes de la qPCR [403]	63
Figure I-22. Mécanisme d'action du colorant SYBR Green I [394]	64
Figure I-23. Mode d'action de sonde taqman [394].....	65
Figure I-24. Représentation d'une courbe unique d'amplification en PCR quantitative en temps réel [394].....	67
Figure II-1. Qubit Fluorometer	75
Figure II-2. EasyPGX® instrument	76
Figure II-3. UPLC-MS/MS Shimadzu 8040	76
Figure II-4. Etapes de préparation des solutions de travail et des tubes standards/échantillons pour le dosage Qubit	79

Figure II-5. Préparation des strips et configuration de la plaque	80
Figure II-6. Contrôle positif HET-1	82
Figure II-7. Contrôle positif HET-2	82
Figure II-8. Contrôle négatif 1	82
Figure II-9. Contrôle négatif 2	83
Figure II-10. Chromatogramme des ions recherchés pour le CPT-11	91
Figure II-11. Chromatogrammes des ions recherchés pour le SN-38	91
Figure II-12. Chromatogrammes des ions recherchés pour l'étalon interne	91
Figure II-13. Courbe d'étalonnage du CPT-11 par LC-MS/MS : rapport de surface CPT-11/EI en fonction du rapport de concentration CPT-11/EI	93
Figure II-14. Courbe d'étalonnage du SN38 par LC-MS/MS : rapport de surface SN-38 /EI en fonction du rapport de concentration SN-38/EI	93
Figure III-1. Répartition de la population selon la wilaya de résidence	97
Figure III-2. Répartition des patients selon le sexe	98
Figure III-3. Représentation de la moyenne d'âge des patients en fonction du sexe	99
Figure III-4. Représentation de la taille des patients en fonction du sexe	100
Figure III-5. Représentation de la population selon le statut tabagique	101
Figure III-6. Répartition de la population selon les antécédents familiaux	102
Figure III-7. Répartition de la population selon les résultats de l'examen histopathologique	104
Figure III-8. Répartition de la population selon la localisation du cancer	105
Figure III-9. Répartition des localisations du CCR en fonction du sexe	106
Figure III-10. Répartition de la population en fonction de la présence d'une métastase hépatique	107
Figure III-11. Répartition de la population en fonction du résultat de l'évaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie	109
Figure III-12. Répartition de la population en fonction du statut RAS	110
Figure III-13. Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapies reçues	112
Figure III-14. Probabilité prédite de neutropénie en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28	127
Figure III-15. Probabilité prédite de diarrhée en fonction de la dose d'irinotécan selon le génotype UGT1A1*28	130
Figure III-16. Concentrations plasmatiques du CPT-11 selon le génotype UGT1A1*28 2 heures après la perfusion	134

Figure III-17. Concentrations plasmatiques du métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1 2 heures après la perfusion	135
Figure III-18. Concentrations plasmatiques du métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1*28 48 heures après la perfusion	135
Figure IV-1. Résultat qPCR d'un patient hétérozygote	ccxlv
Figure IV-2. Résultat qPCR d'un patient homozygote sauvage	ccxlv
Figure IV-3. Résultat qPCR d'un patient homozygote muté	ccxlv
Figure IV-4. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N°16 après 2h	ccxlvii
Figure IV-5. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N°16 après 48h	ccxlvii
Figure IV-6. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N° 20 après 2h	ccxlvii
Figure IV-7. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N° 21 après 2h	ccxlvii
Figure IV-8. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N° 21 après 48h	ccxlvii
Figure IV-9. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°45 après 2h	ccxlviii
Figure IV-10. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°45 après 48h	ccxlviii

Liste des abréviations

ABC : Transporteurs canaliculaires de la famille des protéines ABC

ACE : Antigène carcinoembryonnaire

ADNc : ADN complémentaire

AIOM : Association Italienne des Oncologues Médicaux

APC : Aminopentanoate de camptothécine

ATCD : Antécédents

AUC : Aire sous la courbe

BHE : barrière hémato-encéphalique

CA19-9 : Carbohydate Antigen 19-9

CCR : Cancer colorectal

CCRm : Cancer colorectal métastatique

CES : Carboxylestérases

CGH : Hybridation génomique comparative

CIMP : phénotype CpG island methylator

CIN : Voie de l'instabilité chromosomique

Cmax : Concentration plasmatique maximale

CMS : Consensus Molecular Subtypes

CNV : variation du nombre de copies

CPT : Camptothécine

CPT-11 : Irinotécan

CSC : Cellules souches tumorales

CYP450 : Cytochromes P450

DMSO : Diméthylsulfoxyde

dNTP : Nucléotides

DPD : dihydropyrimidine désydrégénase

DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group

EDTA : acide Ethylène Diamine TétraAcétique

EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique

EUS : Echoendoscopie **Endoscopic Ultrasound**

FDA : Food and Drug Administration

FOLFIRI : irinotécan + 5-FU + acide folinique

FOLFOX : oxaliplatine + 5-FU + acide folinique

FRET : transfert d'énergie par résonance de fluorescence

5-FU : 5-fluorouracile

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

GPCO-Unicancer : Groupe de Pharmacologie Clinique en Oncologie

HPLC-MS/MS : Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem

HTA : Hypertension artérielle

ICIs : immune checkpoint inhibitors

IMC : Indice de masse corporelle

Indels : insertions/délétions

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Kb : kilobase

LOH : études de perte d'hétérozygotie

M : présence de métastases à distance

Mb : mégabases

MC : Métastases cérébrales

MICI : Dysplasie associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MMR : réparation des mésappariements de l'ADN

MS : spectrométrie de masse

MSI : Instabilité microsatellitaire

m/z : masse/charge

N : Atteinte des ganglions lymphatiques

NOS : Not Otherwise Specified

NPC : Nnaphthyl-piperidine carbonyloxycamptothécine

OATP1B1 : Polypeptide de transport des anions organiques 1B1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : survie globale

PCR : réaction en chaîne par polymérase
PFS : survie sans progression
P-gp : P-glycoprotéine
qPCR : PCR en temps réel
RAS : Rat Sarcoma
RNPGx : Réseau National de Pharmacogénétique
RT-PCR : PCR par transcription inverse
SC : surface corporelle
SF : solutions filles
SIF : Société Italienne de Pharmacologie
SM : Solutions mères
SN2 : substitution nucléophile bimoléculaire
SN-38 : 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine
SN-38G : **SN-38 glucuronide**
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
T : Tumeur primitive
TBP : TATA-binding protein
T_m : température de fusion
Tmax : le temps pour atteindre la concentration maximale
TPT : Topotécan
UDP-GlcUA : UDP-glucuronique
UGT1A1 : **Uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1**
UGTs : UDP-glucuronosyltransférases
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
Vd : volume de distribution
v/v : Volume à volume
VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Glossaire

- 1- **La fréquence allélique** est la proportion d'un allèle donné par rapport au nombre total d'allèles au même locus dans une population, calculée comme le nombre de copies de cet allèle divisé par le total des allèles ($2N$ pour N diploïdes). Elle s'exprime souvent par p ou q , avec $p + q = 1$ pour deux allèles.
- 2- **L'épigénétique** est l'étude des modifications chimiques de gènes ou de protéines associées à l'ADN qui définissent comment l'information génétique est exprimée et utilisée par les cellules, sans changer la séquence de l'ADN lui-même
- 3- **MSI (Microsatellite Instability, ou instabilité des microsatellites)** est un changement qui se produit dans certaines cellules, généralement des cellules cancéreuses, où le nombre de répétitions d'une courte séquence d'ADN (un microsatellite) est différent de ce qu'il était lors de l'héritage de ces séquences. Cela se produit parce que des erreurs de copie de l'ADN ne sont pas corrigées normalement par les mécanismes de réparation de l'ADN.
- 4- **Les métastases synchrones** sont *des* métastases (sites secondaires de cancer) qui sont identifiées au moment du diagnostic du cancer primitif ou dans les 6 premiers mois qui suivent ce diagnostic
- 5- **Les métastases métachrones** sont des métastases qui apparaissent à un moment ultérieur après le diagnostic initial du cancer primitif, généralement plus de 6 mois après ce diagnostic ou après le traitement initial.
- 6- **Un effet stérique** est défini comme l'influence sur une propriété chimique ou physique d'une molécule (par exemple sa structure, sa vitesse de réaction ou sa constante d'équilibre) lorsqu'on introduit des substituants ayant des exigences spatiales différentes.

- 7- **Un effet électronique** en chimie désigne l'influence des électrons (leur distribution, mouvement ou polarisation) sur la structure, la réactivité ou les propriétés d'une molécule.
- 8- **L'équilibre de Hardy-Weinberg** est un modèle théorique en génétique des populations qui décrit une situation où les fréquences des allèles et des génotypes restent constantes de génération en génération, à condition qu'aucune force évolutive n'agisse sur la population (absence de sélection, mutation, migration, dérive génétique, etc.).
- 9- **La survie sans progression médiane** (souvent abrégée médiane de PFS pour *median progression-free survival*) est la durée de temps, à partir du début d'un traitement ou d'un suivi, au-delà de laquelle 50 % des patients ont vu leur maladie progresser ou sont décédés, et 50 % n'ont pas encore présenté de progression.
- 10- **La survie globale** (*overall survival* en anglais, souvent abrégée OS) est la durée de temps, à partir d'un point de départ défini (comme la date du diagnostic ou le début d'un traitement), pendant laquelle les patients étudiés restent en vie, quel que soit la cause du décès. C'est un critère objectif et fondamental pour mesurer l'efficacité d'un traitement en clinique.

Introduction générale

Le cancer colorectal (CCR) constitue un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Selon GLOBOCAN 2022, il représente le troisième cancer le plus fréquent (près de 2 millions de nouveaux cas annuels) et la deuxième cause de décès par cancer.

Malgré les progrès réalisés ces dernières années, notamment grâce à l'apparition de thérapies ciblées et à l'amélioration des protocoles de chimiothérapie, le pronostic pour les patients à un stade avancé reste encore préoccupant. En effet, la survie globale médiane ne dépasse pas 30 mois [1].

Parmi les traitements utilisés, l'irinotécan (CPT-11) occupe une place centrale. Cet agent cytotoxique agit en inhibant la topoisomérase I. C'est un promédicament qui ne devient actif qu'une fois transformé dans l'organisme, principalement par des enzymes hépatiques appelées carboxylestérases, en un métabolite actif : le SN-38 (7-éthyl-10-hydroxycamptothécine). Ce dernier exerce son action anticancéreuse en bloquant la réparation de l'ADN, ce qui conduit à la mort des cellules tumorales [2–4].

Cependant, cette efficacité s'accompagne souvent d'effets secondaires marqués. Le SN-38 est en effet aussi responsable des principales toxicités liées à l'irinotécan : des diarrhées (aiguës ou tardives) et une neutropénie parfois sévère, pouvant entraîner des hospitalisations, des interruptions de traitement, voire des complications graves [5,6]. La sévérité de ces effets indésirables est directement liée à la concentration de SN-38 dans le sang, une concentration qui peut varier fortement d'un patient à l'autre [7].

Le gène UGT1A1 code pour l'enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), qui joue un rôle clé dans le métabolisme de nombreux médicaments et de composés endogènes. Cette enzyme permet notamment de transformer le SN-38 en SN-38 glucuronide (SN-38G), une forme inactivée, facilitant ainsi son élimination par l'organisme [8,9]. Elle est aussi essentielle dans le métabolisme de la bilirubine en catalysant la glucuronidation de la bilirubine non conjuguée en bilirubine conjuguée, forme hydrosoluble qui peut être excrétée dans la bile et éliminée de l'organisme. Une diminution de l'activité de cette enzyme peut entraîner une accumulation de bilirubine non conjuguée, et ainsi conduire à une hyperbilirubinémie comme observé dans le syndrome de Gilbert ou le syndrome de Crigler-Najjar [8,10].

Or, certaines variations génétiques de ce gène, en particulier le polymorphisme UGT1A1*28, peuvent réduire l'activité de cette enzyme. Ce variant génétique se caractérise par l'insertion d'une répétition supplémentaire (TA) dans la région promotrice du gène, ce qui diminue l'expression de l'UGT1A1 et favorise l'accumulation de SN-38 [11–13].

Des études ont montré que les patients porteurs de deux copies de ce variant (28*28) sont particulièrement exposés à des toxicités sévères. C'est pourquoi les sociétés savantes recommandent d'ajuster la dose d'irinotécan chez ces patients [14]. En pratique, un génotypage préalable du gène UGT1A1 peut donc permettre d'identifier les patients à risque et de personnaliser la posologie dès le début du traitement [15,16].

En complément de cette approche génétique, l'approche pharmacocinétique peut également aider à adapter les doses d'irinotécan de façon plus fine. Le dosage des concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38, réalisé par des techniques sensibles comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS/MS), peut s'avérer particulièrement utile chez les patients pour lesquels le génotypage n'apporte pas d'information décisive, ou lorsque la réponse clinique et biologique est insuffisante [17,18].

L'intégration du génotypage du polymorphisme UGT1A1*28 avec la quantification des concentrations plasmatiques de l'irinotécan (CPT-11) et de son métabolite actif SN-38 constitue une approche prometteuse de médecine personnalisée. Cette stratégie permettrait d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en réduisant le risque de toxicités associées [11].

Problématique

Comment l'intégration du génotypage du polymorphisme UGT1A1*28 et du dosage plasmatique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 par HPLC-MS/MS peut-elle permettre une adaptation posologique individualisée, afin de limiter les risques de toxicité sévère ? Et dans quelle mesure ces deux approches complémentaires peuvent-elles être intégrées de manière concrète dans une stratégie de médecine personnalisée en milieu hospitalier ? Quelles en sont les conditions de mise en œuvre ?

L'objectif principal de notre étude consiste :

Dans l'évaluation de l'association entre le génotype UGT1A1*28 et les concentrations plasmatiques du CPT-11, du SN-38 et de la bilirubine, ainsi que leur relation avec la survenue de toxicités hématologiques et digestives chez les patients atteints de CCRm traités par l'irinotécan seul ou en association.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

1. Effectuer le génotype UGT1A1*28 et déterminer sa fréquence chez les patients algériens atteints de CCRm traités par l'irinotécan.

2. Mesurer les concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 chez les patients.
3. Proposer une stratégie d'adaptation posologique personnalisée selon le profil génétique et pharmacocinétique des patients afin de réduire la toxicité.

Chapitre I : Revue de la littérature

I.1 Cancer Colorectal

I.1.1 Généralités sur le Cancer Colorectal

I.1.1.1 Épidémiologie

1. Incidence

- Dans le monde

Le CCR figure parmi les cancers les plus répandus à l'échelle mondiale. Chez l'homme, il occupe la troisième place, avec un million soixante-neuf mille quatre cent quarante-six nouveaux cas, ce qui représente 10,4 % de l'ensemble des diagnostics masculins [19].

Chez la femme, le CCR occupe également la troisième place, représentant huit cent cinquante-six mille neuf cent soixante-dix-neuf nouveaux cas, soit 8,9% [20].

Tous sexes confondus, il demeure au troisième rang avec un million neuf cent vingt-six mille quatre cent vingt-cinq cas, correspondant à 9,6% de l'ensemble des cancers recensés [21]. Ces données illustrent l'ampleur considérable que ce cancer revêt dans la population générale [19,21].

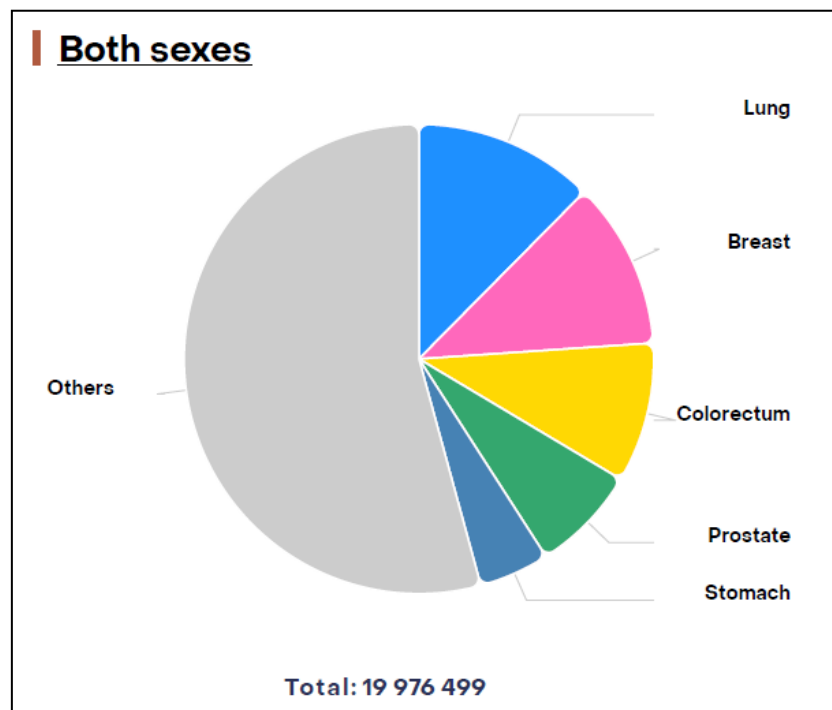


Figure I-1. Incidence du CCR dans le monde [22]

- En Algérie

Le CCR occupe une position majeure parmi les cancers diagnostiqués en Algérie [23]. Selon Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022, le CCR en Algérie a représenté quatre mille quatre-vingt-deux nouveaux cas chez les hommes (13,9 % des cancers masculins), trois mille six cent soixante-cinq nouveaux cas chez les femmes (10,4 %) et un total de sept mille sept cent quarante-sept cas (12,0 %) tous sexes confondus, ce qui en fait le deuxième cancer le plus fréquent dans le pays [21].

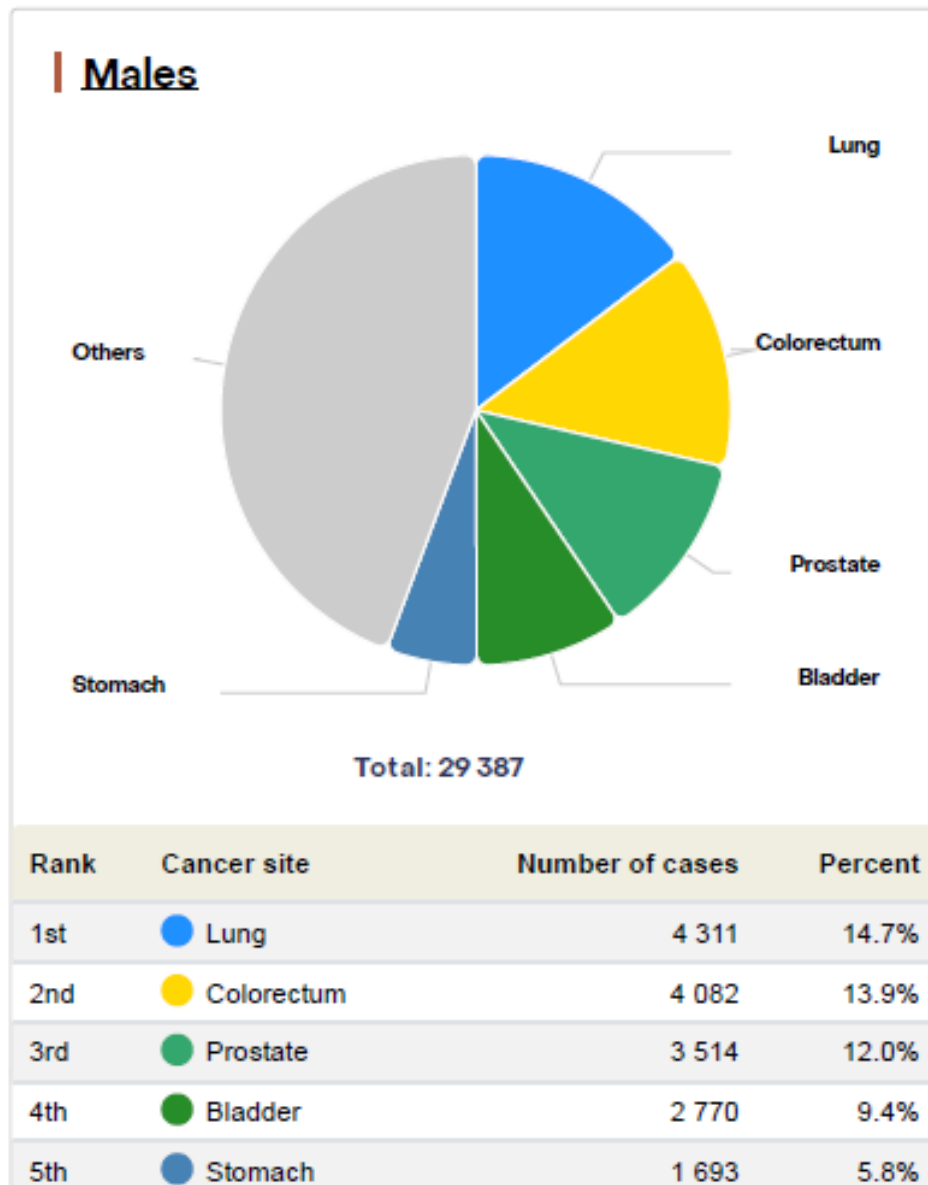


Figure I-2. Nombre de nouveaux cas de CCR en Algérie chez les hommes [22]

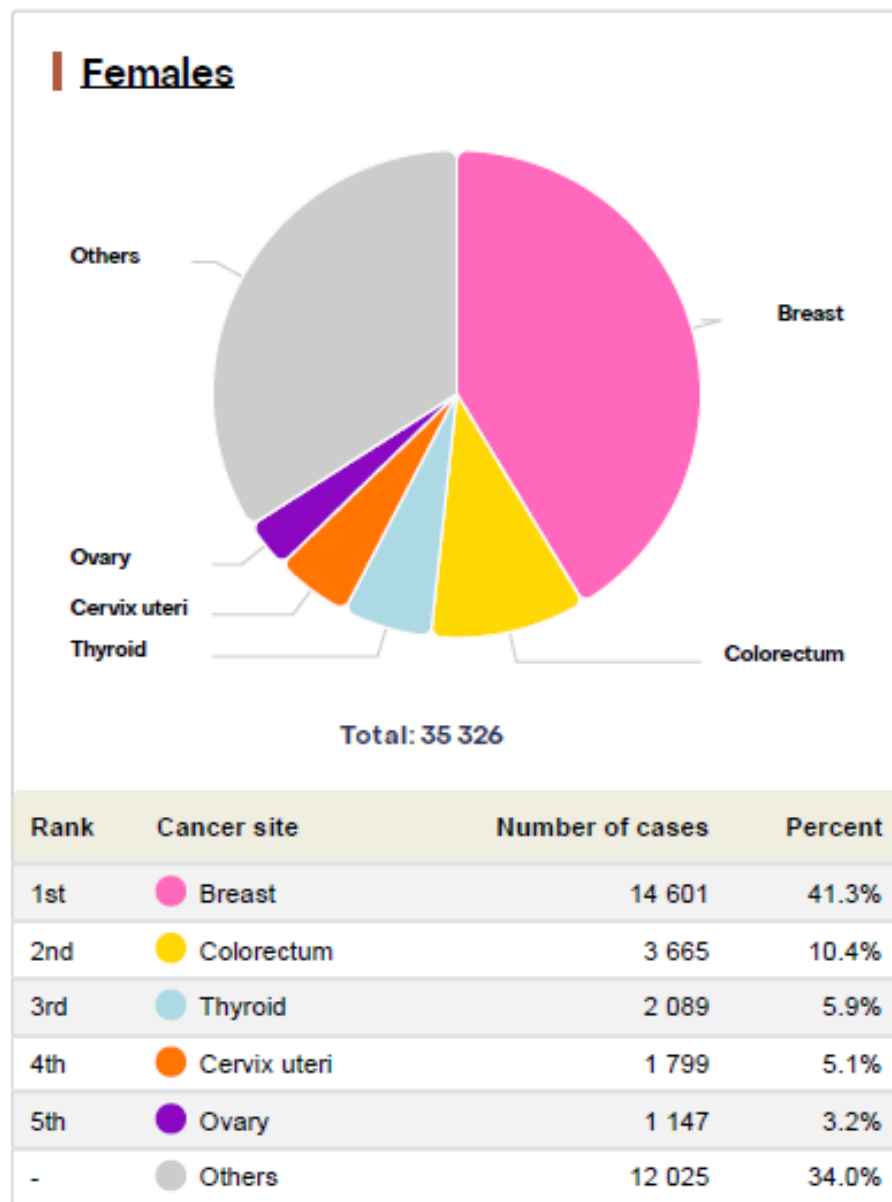


Figure I-3. Nombre de nouveaux cas de cancer en Algérie chez les femmes [22]

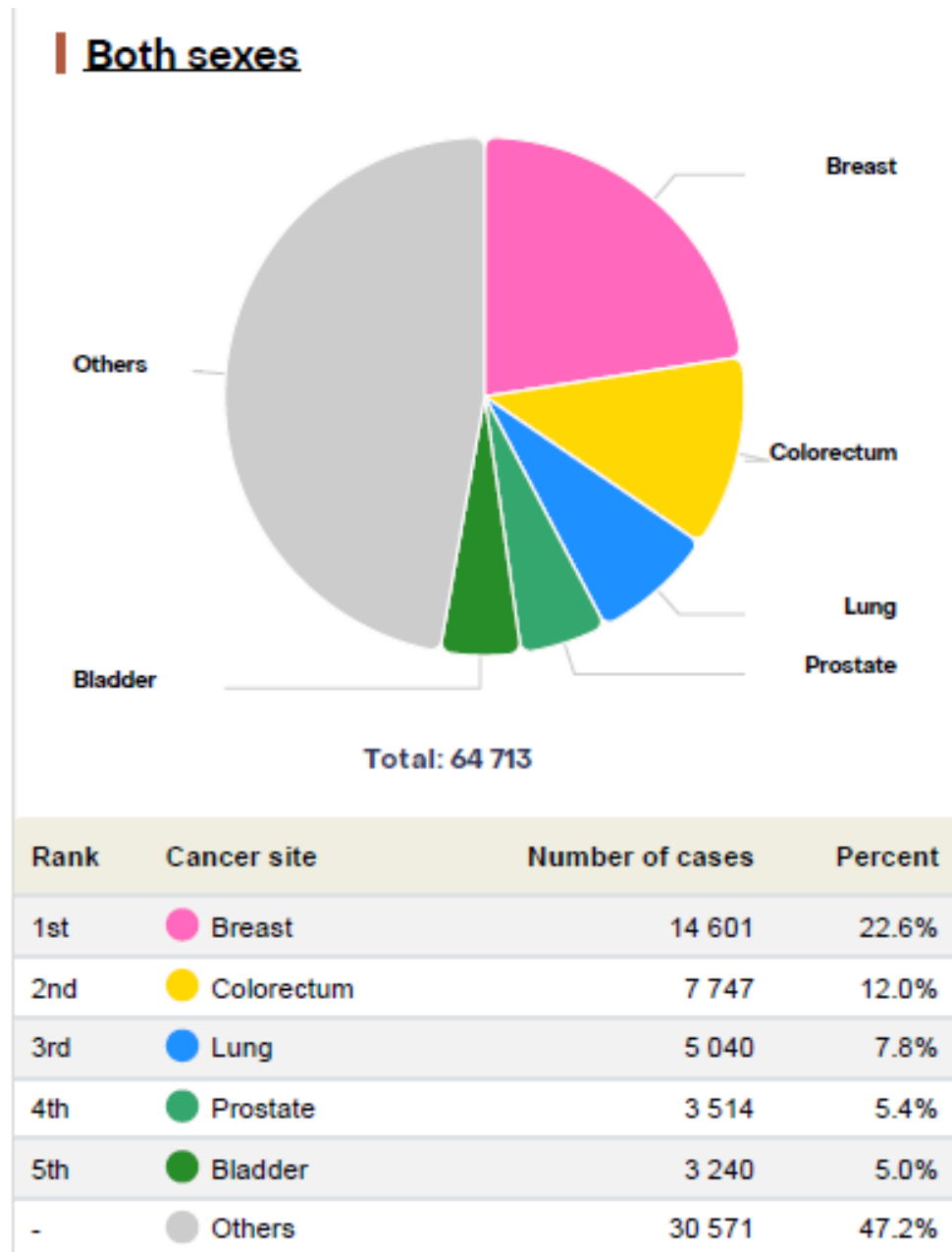


Figure I-4. Nombre de nouveaux cas de CCR en Algérie tous sexes confondus [22]

2. Mortalité

Le CCR représente une cause majeure de mortalité par cancer [24]. Selon GLOBOCAN 2022, le CCR a causé 904 019 décès dans le monde, soit environ 9,3 % de la mortalité totale par cancer. Il représente la deuxième cause de décès par cancer à l'échelle mondiale après le cancer du poumon. La répartition par sexe montre 493 304 décès chez les hommes et 410 715 chez les femmes [22].

I.1.1.2 Facteurs de risque

Les facteurs susceptibles d'accroître le risque de CCR sont comme suit :

- L'âge : le risque de CCR augmente avec l'âge, la plupart des cas survenant après 50 ans [25].
- Les antécédents familiaux : les antécédents familiaux de CCR ou de certaines affections génétiques comme le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale peuvent accroître le risque [26].
- Les facteurs liés au mode de vie : une alimentation riche en viandes transformées et pauvre en fruits et légumes, les comportements sédentaires, l'obésité, le tabagisme et une consommation excessive d'alcool sont de nature à accroître le risque [27,28].

I.1.2 Anatomopathologie et classification histologique du cancer colorectal

I.1.2.1 Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique des CCR varie selon la localisation : les tumeurs du côlon droit sont souvent végétantes et exophytiques, parfois volumineuses [29,30]. Tandis que dans le côlon transverse et descendant, les adénocarcinomes adoptent souvent une croissance circonférentielle et sténosante, décrite comme une "virole" [31]. Celles du côlon transverse ou descendant adoptent fréquemment une configuration circonférentielle sténosante « en virole » [32]. Quant aux tumeurs rectales, elles peuvent former un anneau ulcéré [33].

Globalement, les adénocarcinomes colorectaux présentent souvent une ulcération centrale accompagnée d'un bourrelet périphérique et d'une infiltration pariétale [34].

On distingue classiquement plusieurs formes macroscopiques :

1. **Formes végétantes** : Masses exophytiques sessiles, protrusant dans la lumière colique, à surface souvent villeuse et érodée [35].
2. **Formes ulcéro-infiltrantes** : Lésion ulcérée bordée d'un bourrelet tumoral circulaire, réalisant une virole pouvant intéresser toute la circonférence et aboutir à une sténose luminale [36].
3. **Formes mixtes** : Associant des aspects végétants et ulcératifs, elles sont fréquentes [36].
4. **Linite plastique** : Le plus souvent secondaire à une extension d'une linite gastrique, mais certaines formes primitives existent : environ 50 % sont rectales, les autres

siègent dans le côlon gauche. Elles se traduisent par un segment colique épaissi, rigide et étendu sur plusieurs centimètres [37].

I.1.2.2 Aspect microscopique

La classification histopathologique actuellement en vigueur pour les tumeurs colorectales est celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 5^e édition Digestive System Tumours (2019).

La classification de l'OMS individualise plusieurs types histologiques qui sont dans leur très grande majorité (90 % des cas), des adénocarcinomes [38].

L'adénocarcinome colorectal est une tumeur maligne issue de l'épithélium glandulaire du côlon. Son aspect peut rappeler, à des degrés variables, la muqueuse colique normale, car il forme des structures de type glandulaire. Le degré de différenciation est déterminé selon la proportion de ces structures reconnaissables : plus de 95 % pour les adénocarcinomes bien différenciés, entre 50 et 95 % pour les moyennement différenciés, et moins de 50 % pour les peu différenciés [34,39].

Les adénocarcinomes bien et moyennement différenciés sont regroupés en un sous-groupe dit de bas grade, tandis que les adénocarcinomes peu différenciés appartiennent au sous-groupe dit de haut grade. Les adénocarcinomes de haut grade sont associés à un plus mauvais pronostic que les adénocarcinomes de bas grade [40,41].

Toutefois, d'un point de vue histologique, les adénocarcinomes peuvent revêtir plusieurs aspects morphologiques. Ces différents sous-types d'adénocarcinomes répondent à des critères morphologiques précis [42].

La classification OMS 2019 distingue deux grandes catégories de tumeurs épithéliales colorectales, les tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs et les tumeurs épithéliales malignes [43].

1. Tumeurs bénignes et précurseurs

Les tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs colorectaux, selon la classification OMS 2019, regroupent plusieurs lésions importantes pour la prévention du CCR car elles représentent les stades précancéreux ou non invasifs.

- **Polypes et lésions festonnées :**

Ces lésions comprennent les polypes festonnés, un groupe hétérogène caractérisé par une architecture glandulaire ramifiée en forme de dentelle ou festonnée. Parmi elles, on distingue

les hyperplasies, les polypes sessiles festonnés et les adénomes festonnés, certains pouvant évoluer vers un cancer par une voie moléculaire spécifique différente de l'adénome classique [44].

- **Adénome conventionnel :**

L'adénome est la lésion précurseur la plus fréquente du cancer colorectal. Il se caractérise par une prolifération glandulaire dysplasique d'aspect tubulaire, tubulo-villous ou villous [45]. Le degré de dysplasie dans l'adénome conditionne le risque de progression vers l'adénocarcinome [46].

- **Dysplasie associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :**

Dans le contexte des MICI, notamment la rectocolite ulcéro-hémorragique, la dysplasie épithéliale survient sur une muqueuse inflammatoire chronique et représente un marqueur précoce de risque accru de CCR. Cette dysplasie peut être classée en basse ou haute grade, influençant la prise en charge et la surveillance du patient [47].

2. Tumeurs malignes

Les tumeurs malignes sont des masses de cellules cancéreuses caractérisées par leur capacité à envahir les tissus environnants et à se disséminer dans d'autres parties du corps. Elles diffèrent des tumeurs bénignes par leur agressivité et leur potentiel métastatique. Ce sont des adénocarcinomes, autres carcinomes et des tumeurs mixtes.

- **Adénocarcinome NOS (Not Otherwise Specified) :** C'est la forme classique et la plus fréquente d'adénocarcinome colorectal, caractérisée par une certaine différenciation glandulaire sans spécificité morphologique particulière.
- **Adénocarcinome festonné :** Variante avec une architecture histologique rappelant les polypes festonnés, liée à une voie moléculaire spécifique et associée à un profil clinique distinct.
- **Adénocarcinome de type adénome (adenoma-like) :** Tumeur présentant une morphologie proche de celle des adénomes, avec une différenciation glandulaire marquée.
- **Adénocarcinome micropapillaire :** Type agressif caractérisé par des petites formations papillaires sans stroma central, corrélé à un mauvais pronostic.
- **Adénocarcinome mucineux :** Adénocarcinome avec une composante mucineuse importante (>50%), souvent plus agressif.

- **Adénocarcinome peu cohésif** : Tumeur dans laquelle les cellules sont peu liées entre elles, favorisant la dissémination locale.
- **Adénocarcinome médullaire** : Tumeur bien différenciée, associée souvent à une instabilité microsatellitaire.
- **Adénocarcinome adénosquameux** : Rare, associant des cellules glandulaires et des cellules squameuses
- **Adénocarcinome indifférencié NOS** : Forme maligne sans différenciation glandulaire identifiable.
- **Adénocarcinome avec contingent sarcomatoïde** : Tumeur combinant des composantes carcinomateuses et sarcomateuses.
- **Carcinome à cellules en bagues à chaton** : Type particulier caractérisé par des cellules contenant une vacuole mucineuse déplaçant le noyau.
- **Tumeurs neuroendocrines** : Comprennent les tumeurs neuroendocrines classiques, avec des comportements variables
- **Tumeurs mixtes** : Néoplasies combinant des composantes endocrines et non endocrine [48–50].

I.1.3 Classification

I.1.3.1 Classification TNM

La Classification TNM 2017, 8^ème édition de l'Union internationale contre le cancer (UICC), est un système universel qui évalue le stade d'un CCR en se basant sur la taille de la tumeur primitive (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M). Cette classification permet de décrire l'extension anatomique du cancer et d'orienter le pronostic et le traitement du patient [51].

La définition des catégories, T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale [52].

Tableau I-1. Classification TNM des cancers colorectaux [53]

Tumeur primitive	
T_x	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T₀	Pas de signe de tumeur primitive
T_{is}	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T₁	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T₂	Tumeur envahissant la musculature
T₃	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T₄	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes
Atteinte des ganglions lymphatiques	
N_x	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N₀	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N₁	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux N1c : 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
N₂	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
Présence de métastases à distance	
M₀	Pas de métastase à distance
M₁	Présence de métastase(s) à distance

	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	M1b : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine
	M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

I.1.3.2 Classification par stade

Dans la pratique clinique, ces différentes combinaisons de TNM sont regroupées en stades. Cette classification par stade permet de simplifier l'évaluation pronostique et de guider les choix thérapeutiques. En effet, chaque stade correspond à un degré d'extension de la maladie : du stade 0 (carcinome in situ) jusqu'aux stades avancés avec atteinte ganglionnaire ou métastatique. Le tableau I-2 illustre cette correspondance entre TNM et stades cliniques [54].

Tableau I-2. Classification par grade [53]

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

I.1.3.3 Classification biomoléculaire du cancer colorectal

La classification biomoléculaire du CCR repose actuellement de manière prépondérante sur le cadre des sous-types moléculaires consensuels (Consensus Molecular Subtypes, CMS). Ce système distingue quatre sous-groupes majeurs, chacun défini par des signatures moléculaires et biologiques spécifiques, ainsi que par des profils cliniques et pronostiques distincts [55].

- **CMS1 (MSI Immune, 14%)** : hypermuté, instable sur le plan des microsatellites, forte activation immunitaire.
- **CMS2 (Canonical, 37%)** : épithélial, instabilité chromosomique, activation marquée des voies de signalisation WNT et MYC.
- **CMS3 (Metabolic, 13%)** : épithélial, présentant une dysrégulation métabolique évidente.
- **CMS4 (Mesenchymal, 23%)** : activation importante du facteur de croissance transformant β (TGF- β), invasion stromale et angiogenèse.

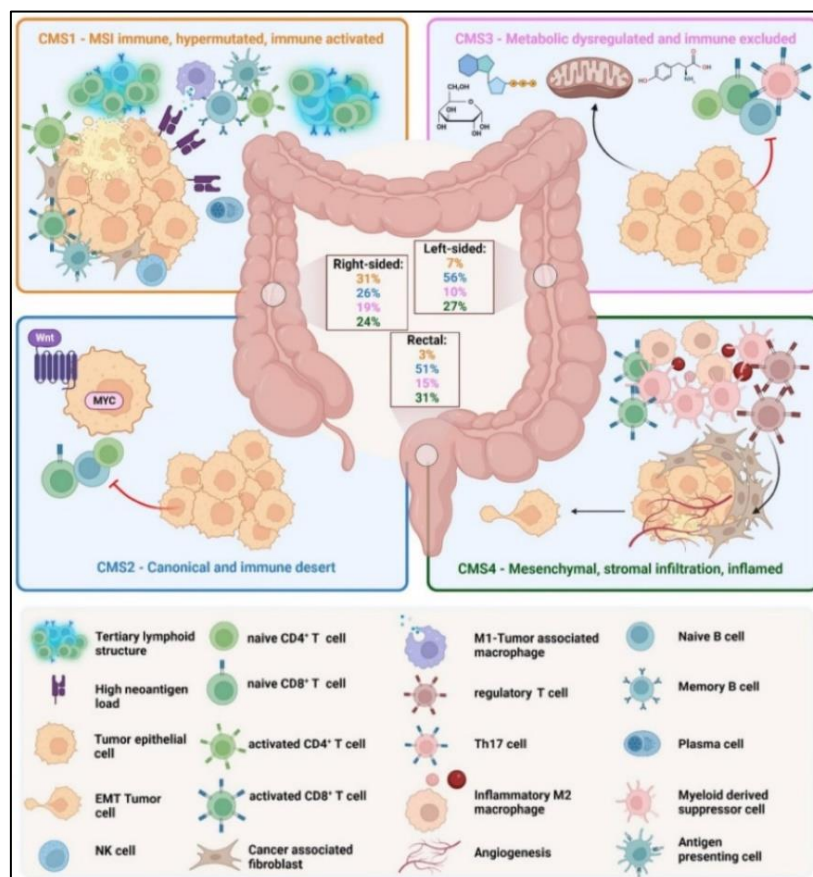


Figure I-5. Sous-types moléculaires consensuels du CCR [56]

Les échantillons présentant des caractéristiques mixtes (13%) pourraient correspondre à un phénotype de transition ou à une hétérogénéité intra-tumorale [55,57].

I.1.4 Symptomatology and Diagnostic

Au début, le CCR est souvent asymptomatique. Un dépistage à intervalles réguliers est important pour combattre la maladie et commencer le traitement sans retard.

I.1.4.1 Symptomatology

Les symptômes fréquents sont notamment les suivants :

- Modifications affectant le transit intestinal, diarrhée, constipation ou rétrécissement du diamètre des selles.
- Présence de sang dans les selles (saignement rectal), saignement rouge vif ou foncé et apparence goudronneuse.
- Crampes ou douleurs abdominales ou ballonnements persistants.
- Perte de poids inexplicable, soudaine et non recherchée.
- Fatigue et manque d'énergie persistants même en cas de repos suffisant.
- Fatigue, manque de force et pâleur dues à une anémie ferriprive consécutive à un saignement chronique [58].

I.1.4.2 Diagnostic

1. Examen clinique

L'interrogatoire doit préciser l'âge du patient, ses comorbidités ainsi que ses habitudes de vie. Il est également essentiel de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de cancer ou d'adénome. Les signes fonctionnels doivent être détaillés, en incluant le mode d'apparition des troubles et leur évolution dans le temps [59].

L'examen clinique commence par l'exploration de la région abdominale douloureuse ou suspecte, puis se poursuit par un examen des aires ganglionnaires et une évaluation systématique de l'ensemble des appareils [60].

I.1.4.3 Exams complémentaires

1. Colonoscopy with biopsy

Examen de référence pour le diagnostic des lésions colorectales, permettant la visualisation de la tumeur (taille, aspect, étendue, caractère franchissable, localisation par rapport à la marge anale), la détection de lésions associées et l'exérèse éventuelle d'adénomes.

La coloscopie présente une sensibilité très élevée pour le CCR ($\approx 95\%$), bien que non parfaite, et sa fiabilité dépend de la qualité de la préparation colique et de l'expérience de l'endoscopiste [61].

2. Lavement baryté

Examen rétrograde du côlon utilisant une solution de baryum, permettant d'opacifier le cadre colique. Son rôle principal était la visualisation radiographique du côlon, mais son utilisation a désormais fortement diminué. Il est aujourd'hui réservé aux situations où la coloscopie est incomplète ou difficile à réaliser [62].

3. Coloscopie virtuelle par scanner (coloscanner)

La coloscopie virtuelle est un examen non invasif utilisé lorsque la coloscopie classique est incomplète, refusée ou contre-indiquée. Elle permet de détecter les polypes et lésions cancéreuses après préparation colique et insufflation de CO_2 . Sa sensibilité varie de 48 % à 93 % selon la taille des polypes, avec une spécificité globale de 95-97 % [63].

4. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux dans le CCR comprennent principalement l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), qui reste le marqueur de référence. L'ACE est utile dans le bilan initial ainsi que pour la surveillance post-traitement, notamment pour détecter des récidives opérables. Sa sensibilité et sa concentration augmentent généralement avec le stade tumoral, en particulier pour les métastases hépatiques et rétropéritonéales [64].

CA 19-9 peut être utilisé en complément de l'ACE dans le suivi ou l'évaluation du CCR, notamment quand l'ACE est peu ou pas élevé. Plusieurs études rapportent que des taux élevés de CA 19-9 (et/ou un ratio CA 19-9/ACE élevé) sont associés à un pronostic plus défavorable [65,66].

Des biomarqueurs moléculaires comme les mutations des gènes RAS (KRAS, NRAS), BRAF ou le statut d'instabilité microsatellitaire (MSI) jouent un rôle clé dans le pronostic et le choix thérapeutique, sans pour autant être des marqueurs sériques classiques [67].

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

1. Echoendoscopie Endoscopic Ultrasound (EUS)

C'est une technique qui combine endoscopie (visualisation interne du tube digestif avec une caméra) et échographie (ultrasons) pour observer les différentes couches de la paroi intestinale et les structures adjacentes, comme les ganglions ou les organes voisins. Elle est

particulièrement utilisée pour évaluer la profondeur d'invasion des tumeurs et détecter les ganglions locorégionaux, surtout dans le cancer rectal [68,69].

2. Imagerie par résonance magnétique rectale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale est un examen d'imagerie essentiel pour le bilan d'extension des cancers du rectum. Elle offre une visualisation précise du rectum et des tissus mous environnants, permettant d'évaluer la taille, la localisation de la tumeur et son extension locorégionale, notamment vers le mésorectum. Cette imagerie aide à guider les décisions thérapeutiques, notamment le choix d'un traitement néoadjuvant ou chirurgical. L'IRM est également utilisée pour le suivi post-traitement afin de détecter d'éventuels résidus tumoraux. Elle est non invasive, bien tolérée, et n'expose pas aux rayons X, ce qui en fait un outil de référence dans la prise en charge des affections tumorales et inflammatoires du rectum [70–73].

I.1.5 Spécificités du cancer colorectal métastatique

I.1.5.1 Carcinogenèse

Les CCR présentent une homogénéité prédominante sur le plan anatomopathologique, la majorité des cas ($\approx 90\%$) étant des adénocarcinomes. Cependant, la diversité histologique observée reflète l'existence de voies distinctes de carcinogenèse. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis de caractériser trois principaux mécanismes moléculaires de transformation tumorale, incluant l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité des microsatellites (MSI) et le phénotype CpG island methylator (CIMP), chacun contribuant de manière spécifique à l'émergence et à l'évolution des CCR [74,75].

1. Voie de l'instabilité chromosomique

La voie de l'instabilité chromosomique (CIN) est la plus fréquente, étant responsable d'environ 65 à 70 % des cancers colorectaux sporadiques [76]. La CIN correspond à des gains ou pertes rapides de larges segments chromosomiques, entraînant des anomalies numériques et structurelles des chromosomes [77].

Ce processus peut résulter de mutations affectant des gènes impliqués dans la ségrégation correcte des chromosomes [77,78]. Les altérations chromosomiques ont été identifiées grâce à des études de perte d'hétérozygotie (LOH), d'hybridation génomique comparative (CGH) et de CGH sur puce (array-CGH) [78].

La caractéristique principale de cette voie est la mutation inactivatrice du gène APC (adenomatous polyposis coli), conduisant à une protéine tronquée [77,79]. Normalement, APC

régule négativement le cycle cellulaire en contrôlant la β -caténine. Lorsque cette régulation est perdue, la β -caténine s'accumule et pénètre dans le noyau, modifiant l'expression génétique et favorisant la prolifération cellulaire [76,77,79]. Cette perturbation joue un rôle central dans les stades précoces de la cancérogenèse colorectale [77].

Le deuxième stade clé de cette voie implique une mutation du gène KRAS, présente dans environ 40 % des cancers colorectaux [76,77]. Cette mutation génère une protéine Ras activée, qui stimule la croissance et la progression de l'adénome en déclenchant plusieurs voies de signalisation (MAPK, RAF, PI3K, RALGDS), favorisant ainsi la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose [80,81].

Le troisième stade est l'acquisition d'une mutation par perte de fonction du gène TP53, ce qui perturbe la fonction de la protéine p53, conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée [77].

2. Voie instabilité des microsatellites

La Voie instabilité des microsatellites (MSI) est retrouvée dans environ 15 à 20 % des CCR sporadiques par la méthylation du promoteur du gène de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) MLH1[77,82]. Le CCR avec instabilité microsatellitaire (MSI-CRC) peut survenir aussi à la suite de mutations germinales dans les gènes MMR chez les individus atteints du syndrome de Lynch [82].

Les microsatellites sont des séquences répétitives du génome, particulièrement sujettes aux erreurs lors de la réplication. Normalement corrigées par le système MMR, ces erreurs s'accumulent en cas de dysfonctionnement de ce système, conduisant à l'instabilité des microsatellites [78]. Cela entraîne une augmentation massive de la fréquence des mutations, multipliée par 100 à 700 par rapport à des cellules avec un MMR fonctionnel [83].

L'instabilité microsatellitaire est classée en trois catégories :

- **MSI-H** : instabilité élevée indiquant un déficit du système de réparation des mésappariements (dMMR).
- **MSI-L** : instabilité faible, généralement équivalente sur le plan clinique à MSS.
- **MSS** : absence d'instabilité, correspondant à un système MMR fonctionnel (pMMR)[84,85].

3. Voie CIMP

La CpG Island Methylator Phenotype (CIMP), est une voie épigénétique ou phénotype méthylateur qui concerne 15 à 30% des cancers sporadiques [86].

Elle se caractérise par une hyperméthylation coordonnée des îlots CpG situés dans les promoteurs de gènes suppresseurs de tumeur et de réparation de l'ADN [87].

Cette altération est déclenchée par la mutation précoce de BRAF V600E qui active les ADN méthyltransférases [88].

Ce mécanisme aboutit au silence transcriptionnel de gènes tels que MLH1, induisant ainsi un phénotype MSI dans une grande partie des cas [87,89].

Les lésions précancéreuses associées sont les polypes sessiles serrés, localisés préférentiellement dans le côlon droit [90–92].

Le sous-type CIMP montre une agressivité variable selon le statut MSI (78–80). Les tumeurs CIMP-high MSI-H, généralement classées CMS1, ont un meilleur pronostic et répondent bien à l'immunothérapie [94,95].

À l'inverse, les tumeurs CIMP-high MSS, souvent BRAF mutées, sont plus agressives et parfois résistantes à la chimiothérapie [96,97].

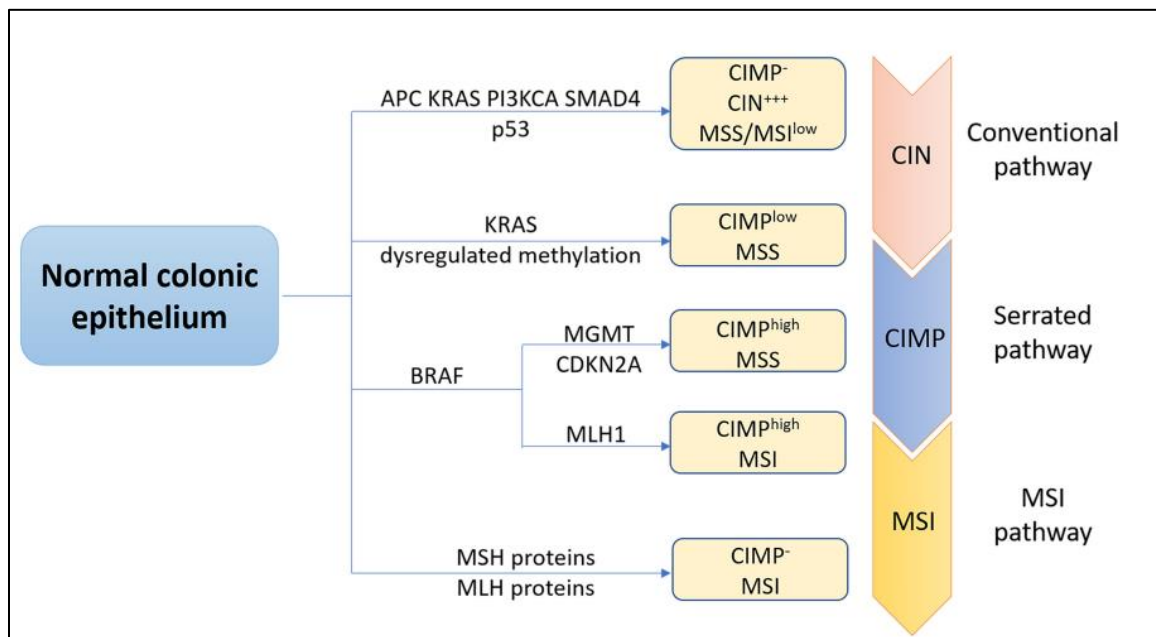


Figure I-6. Les trois principales voies moléculaires du CCR [98]

4. Voies héréditaires

Représentent environ 5 à 10 % des cancers colorectaux, sont dues à des mutations germinales dans des gènes de prédisposition [99–101].

Les principaux syndromes sont la polypose adénomateuse familiale causée par des mutations du gène APC, le syndrome de Lynch par des mutations germinales dans les gènes MMR, et la polypose atténuée MUTYH avec mutations bi-alléliques du gène MUTYH impliqué dans la réparation de l'ADN oxydatif [99,102–105].

Ces syndromes se caractérisent par un début précoce de la maladie, une formation multiple de polypes et un risque élevé de transformation maligne nécessitant une surveillance rapprochée [99,106] .

Ces classifications moléculaires sont constamment enrichies par les progrès en génomique et en épigénomique, et permettent aujourd’hui une meilleure stratification pronostique ainsi qu’une adaptation personnalisée des traitements dans le cadre de la médecine de précision en oncologie colorectale [107,108].

I.1.6 Principaux sites métastatiques des cancers colorectaux métastatiques

La présence de métastases viscérales fait classer la maladie en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l’UICC [109].

Les métastases surviennent chez environ 30 à 35 % des patients atteints de CCR au cours de leur maladie. Parmi elles, environ 15 à 25 % sont synchrones, c’est-à-dire présentes dès le diagnostic initial, la majorité touchant le foie, suivie du poumon, du péritoine et des ganglions non régionaux [110].

I.1.6.1 Métastases hépatiques

Le foie représente le site métastatique le plus fréquent du CCR, touchant 70 % des patients de stade IV. Les cellules implantées stimulent ensuite l’angiogenèse et activent le stroma hépatique, favorisant la croissance tumorale [111,112].

Les métastases hépatiques surviennent dans 40-50 % des cas au cours de l’évolution clinique des patients atteints de CCR [110,113]. Parmi celles-ci :

- 20-25 % sont synchrones, détectées au moment du diagnostic initial ou dans les six premiers mois suivant la résection de la tumeur primitive (89,92,93).
- 20-25 % sont métachrones, apparaissant après six mois, généralement au cours des deux à trois premières années de suivi [111,114,115].

La résection hépatique constitue la seule approche curative, avec une survie à 5 ans pouvant atteindre 50 % [114]. Pour les patients non résécables, la survie médiane est de 20 à 30 mois selon l’étendue de l’atteinte et les traitements systémiques disponibles [114,116].

I.1.6.2 Métastases pulmonaires

Les poumons représentent le deuxième site métastatique le plus fréquent après le foie, touchant 10 à 15 % des patients atteints de CCR [110,117,118].

Les métastases peuvent être synchrones ou métachrones, et se propagent principalement par la circulation systémique, parfois après passage hépatique (98).

Souvent asymptomatiques, elles sont détectées par tomodensitométrie thoracique (TDM) sous forme de nodules bien circonscrits [120,121].

La résection chirurgicale des lésions limitées constitue le traitement curatif de choix, offrant une survie à 5 ans de 30 à 50 % [122,123]. À défaut, la prise en charge repose sur la chimiothérapie ou la radiothérapie localisée [124,125].

I.1.6.3 Carcinose péritonéale

La carcinose péritonéale du CCR désigne la dissémination de cellules tumorales issues de la tumeur primitive au sein de la cavité péritonéale, avec implantation sur les surfaces péritonéales et formation de nodules tumoraux [126,127]. L'atteinte de la surface péritonéale est observée chez 10 à 30 % des patients atteints de CCR [127–130].

Ainsi, la carcinose péritonéale constitue un sous-type métastatique fréquent et cliniquement significatif du CCR, avec des caractéristiques physiopathologiques propres, et une prévalence non négligeable ce qui justifie une évaluation systématique en cas de CCR, et la discussion multidisciplinaire des options thérapeutiques [129,131,132].

I.1.6.4 Métastases osseuses

Les métastases osseuses du CCR correspondent à la diffusion hématogène de cellules tumorales vers le squelette, le plus souvent via le système veineux ou le plexus veineux de Batson [133,134]. Elles touchent principalement la colonne vertébrale, le bassin et les côtes [135,136].

Leur fréquence est relativement faible, estimée à 4-10 % des patients métastatiques, et elles apparaissent généralement dans un contexte de maladie avancée, souvent après des métastases hépatiques ou pulmonaires [137–139].

I.1.6.5 Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales (MC) correspondent à la dissémination de cellules tumorales colorectales vers le cerveau, formant des tumeurs secondaires [140].

La diffusion se fait principalement par voie hématogène, via la circulation systémique, et est souvent précédée d'atteintes métastatiques pulmonaires ou hépatiques [140].

La fréquence des MC est faible, estimée à 0,6-3,2 % des patients atteints du CCR [140,141].

I.1.7 Prise en charge thérapeutique**I.1.7.1 Chirurgie carcinologique**

La chirurgie carcinologique du CCR consiste à réaliser une résection complète de la tumeur primitive avec des marges saines et une dissection ganglionnaire adéquate, afin d'éliminer la masse tumorale et les relais lymphatiques régionaux, facteurs déterminants de récurrence locale et de survie [142].

La chirurgie des métastases du CCR vise à retirer les sites métastatiques potentiellement résectables, principalement au niveau du foie et des poumons, afin d'améliorer la survie [143–145].

I.1.7.2 Radiothérapie

La radiothérapie joue un rôle central dans le traitement des cancers rectaux localement avancés, en diminuant le volume tumoral, en favorisant une résection chirurgicale complète et en réduisant le risque de récurrence locale [146,147].

Elle est généralement administrée en néoadjuvant, souvent en association avec la chimiothérapie (radiochimiothérapie), ou sous forme de radiothérapie courte avant chirurgie rapide [148]. La radiothérapie post-opératoire est réservée aux cas à haut risque de récurrence locale [149].

Dans le cancer du côlon, son utilisation est limitée à des indications spécifiques, comme le contrôle palliatif ou les tumeurs inopérables [150].

I.1.7.3 Chimiothérapie

La chimiothérapie représente un traitement systémique fondamental dans la prise en charge du CCR, visant à détruire les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme en inhibant leur prolifération rapide, tout en minimisant les dommages aux tissus sains via des cycles espacés permettant la récupération. Elle est déployée en adjuvant pour prévenir les récurrences après chirurgie curative, en néoadjuvant pour réduire la taille tumorale avant intervention chez certaines tumeurs rectales localement avancées, ou en palliatif pour contrôler les symptômes et prolonger la survie dans les formes métastatiques. Ce traitement, administré par voie veineuse ou orale en ambulatoire, est adapté individuellement en fonction du stade, de l'état général du patient et des objectifs curatifs ou palliatifs [151–153].

Les médicaments chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés dans le CCR sont le 5-fluorouracile (5-FU), l'oxaliplatine et l'irinotécan [154].

Le 5-FU est un agent antinéoplasique antimétabolite et constitue un médicament clé dans le traitement du CCR. C'est un analogue de la pyrimidine qui bloque la synthèse de l'ADN, entraînant la mort cellulaire [155,156].

Le 5-FU est généralement administré en association avec l'acide folinique (leucovorine), qui renforce ses effets cytotoxiques. À défaut, on peut utiliser la capécitabine, une prodrogue de 5-FU administrable par voie orale [156,157].

L'oxaliplatine est un anticancéreux à base de platine utilisé dans le traitement des formes avancées de CCR. C'est un agent alkylant qui endommage l'ADN et inhibe sa synthèse [157,158].

L'irinotécan est un agent antinéoplasique utilisé pour traiter les formes métastatiques du CCR. C'est un inhibiteur de la topoisomérase I, ce qui bloque la réplication et la transcription de l'ADN [155,159].

La chimiothérapie est généralement administrée sous forme de combinaisons de deux ou trois médicaments, telles que FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX ou CAPOX (acronymes correspondant aux différents composants de chaque combinaison)[155].

I.1.7.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées moléculaires utilisent des médicaments dirigés contre des molécules spécifiques présentes sur les cellules cancéreuses, ce qui permet de bloquer la croissance, la progression et la propagation du cancer. Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées pour traiter les formes avancées ou métastatiques du CCR, leur sélection dépendant de la présence ou de l'absence de biomarqueurs génétiques [160].

Les deux cibles moléculaires les plus courantes dans le CCR sont le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)[161].

Les thérapies ciblant le VEGF regroupent d'une part les inhibiteurs du VEGF (comme le bevacizumab et le ziv-aflibercept) et d'autre part les inhibiteurs de son récepteur VEGFR, tels que le ramucirumab et le fruquintinib. Leur action consiste à empêcher la formation des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance tumorale, un processus connu sous le nom d'angiogenèse [162].

Les thérapies anti-EGFR, telles que les anticorps monoclonaux cetuximab et panitumumab, inhibent la signalisation de l'EGFR et freinent ainsi la prolifération des cellules tumorales. Leur efficacité n'est toutefois garantie qu'en l'absence de mutations des gènes RAS ou BRAF [155,163].

D'autres thérapies ciblées, moins fréquentes, utilisées dans le CCR comprennent les inhibiteurs de HER2 (par ex. trastuzumab, tucatinib, pertuzumab, trastuzumab déruxtecan) pour les CCR avancés présentant une amplification de HER2 (HER2-positifs) et étant KRAS sauvage (KRAS-WT) et BRAF sauvage (BRAF-WT), ainsi que les inhibiteurs de BRAF (par ex. encorafénib) pour les CCRm porteurs de la mutation BRAF V600E, utilisés en association avec l'inhibiteur de l'EGFR cetuximab [155,161,164].

Par ailleurs, les inhibiteurs multikinases, tels que le regorafénib, sont employés dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques ayant progressé malgré les thérapies précédentes et pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est disponible [161,165].

D'autres thérapies ciblées, moins fréquentes, sont destinées aux CCR avancés présentant des fusions géniques spécifiques, comme les inhibiteurs de NTRK (par ex. larotrectinib) pour les tumeurs avec fusion NTRK, et les inhibiteurs de RET (par ex. selpercatinib) pour celles portant une fusion RET [166,167].

I.1.7.5 Immunothérapie

Les immunothérapies sont des médicaments qui aident le système immunitaire de l'organisme à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses. Dans le CCR, l'immunothérapie constitue une nouvelle approche thérapeutique pouvant être utilisée pour traiter certains CCR avancés ou métastatiques, en fonction de biomarqueurs spécifiques [168].

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs, immune checkpoint inhibitors) sont utilisés principalement pour les tumeurs présentant une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) [155,168].

Ce sous-groupe de CCR présente une forte immunogénicité due à une charge mutationnelle élevée entraînant une importante infiltration immunitaire notamment par les lymphocytes infiltrant la tumeur [168].

Les ICIs les plus utilisés comprennent les inhibiteurs de PD-1 (par ex. pembrolizumab, nivolumab) et les inhibiteurs de CTLA-4 (par ex. ipilimumab), qui stimulent les cellules T pour déclencher une réponse antitumorale du système immunitaire [169,170].

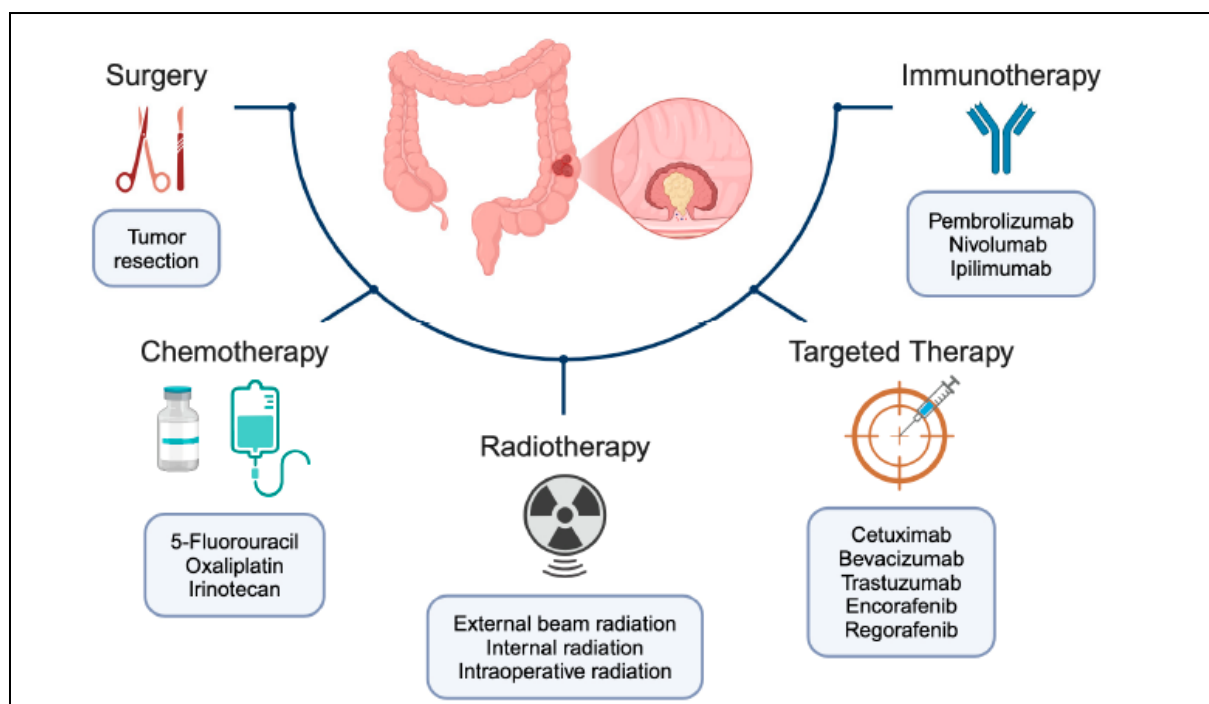


Figure I-7. Approches thérapeutiques pour le CCR [155]

I.2 Pharmacologie de l'irinotécan

I.2.1 Historique et origine

L'irinotécan, également connu sous le nom de CPT-11, est un dérivé semi-synthétique de camptothécine (CPT), un alcaloïde naturel initialement isolé à la fin des années 1950 à partir de l'arbre *Camptotheca acuminata*, une plante médicinale traditionnelle chinoise [171–173].

Les travaux pionniers du Monroe E. Wall et Mansukh C. Wani, ont permis dès 1966, d'élucider la structure pentacyclique de CPT par diffraction des rayons X, révélant un noyau lactone central, responsable de son activité biologique [174,175].

Dans les années 1970, la CPT a été approuvée cliniquement pour traiter le cancer de l'estomac, le cancer de la vessie et certains types de leucémie [176].

Malgré son potentiel antitumoral impressionnant, la CPT présente plusieurs inconvénients majeurs qui limitent son utilisation clinique et possède des propriétés pharmacocinétiques défavorables notamment une très faible solubilité aqueuse et une instabilité du cycle lactone en milieu physiologique [177].

De plus, elle est associée à une toxicité systémique importante, en particulier sur le plan hématologique, et peut entraîner l'apparition rapide d'une résistance tumorale, limitant ainsi son utilisation à long terme en oncologie [178].

Ce n'est que dans les années mil neuf cent quatre-vingt que l'intérêt pour cette famille moléculaire a été ravivé, suite à la mise en évidence de la topoisomérase I comme cible

moléculaire clé de la CPT [175,176,178]. Cette enzyme, impliquée dans le relâchement des surenroulements de l'ADN au cours de la réplication, est bloquée dans un état stable lorsqu'elle est complexée à la CPT, entraînant des cassures irréversibles de l'ADN et, par conséquent, l'apoptose cellulaire [179,180]. Cette découverte a ouvert la voie à la conception rationnelle de nouveaux analogues plus stables, plus solubles et moins toxiques [181]. Ces contraintes ont conduit à la découverte de l'irinotécan et topotécan [182].

En 1983 Yakult Honsha Research Institute et Daiichi Pharmaceutical (aujourd'hui Daiichi Sankyo) ont synthétisé l'irinotécan, conférant une solubilité suffisante pour une administration intraveineuse, tout en conservant la structure active du noyau CPT [144,183].

Après les essais cliniques, l'irinotécan a été commercialisé au Japon en 1994 pour le traitement des cancers du poumon, du col de l'utérus et de l'ovaire. Il a ensuite été approuvé aux États-Unis en 1996 pour le traitement du CCRm [184].

En 1996, le topotécan (TPT) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de deuxième ligne du cancer du poumon à petites cellules et du cancer de l'ovaire [185].

I.2.2 Propriétés physico-chimiques de l'irinotécan

I.2.2.1 II.2.1 Structure chimique du camptothécine

CPT possède une structure chimique rigide composée de cinq cycles fusionnés désignés quinoléine (A-B), pyrrole (C), 2-pyridone (D), et un cycle lactone (E) α -hydroxy-lactone. Cette conformation pentacyclique constitue la base de son activité biologique [177].

Cette lactone, située dans le cycle E, est particulièrement réactive et peut s'ouvrir en milieu physiologique, ce qui influence fortement la stabilité et l'efficacité du composé [186,187]. L'ensemble de la molécule possède une conformation rigide qui permet l'inhibition topoisomérase I, mécanisme central de son action antitumorale (138).

I.2.2.2 Structure chimique de l'irinotécan

La modification structurale principale entre la CPT et l'irinotécan réside en l'introduction, en position C10 du noyau camptothécine, d'un groupe carbamate lié à une chaîne bis-pipéridine [175,180].

Cette substitution rend la molécule plus polaire, augmentant sa solubilité, cette amélioration facilite la formulation injectable et permet une diffusion plus homogène dans le compartiment plasmatique, optimisant la diffusion du médicament vers les tissus cibles [188].

L'introduction d'une chaîne latérale en position C-10 exerce des effets stériques et électroniques qui contribuent à stabiliser partiellement la conformation lactone, réduisant ainsi la vitesse de son hydrolyse. Bien que cette stabilisation demeure modérée, elle permet de préserver une proportion significative de la forme lactonique active, améliorant de ce fait sa stabilité et prolongeant la durée d'action pharmacologique du composé [175,189].

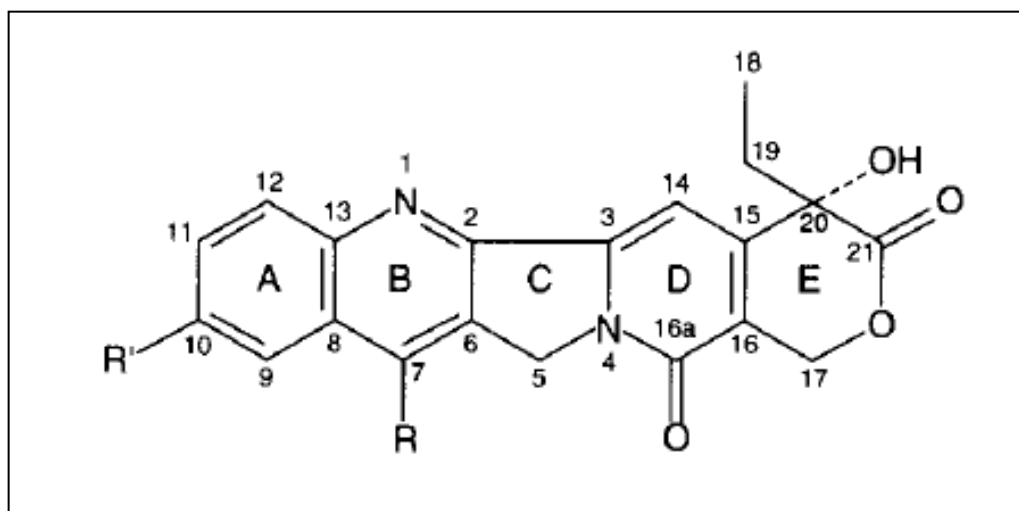


Figure I-8. Structure chimique de CPT [190]

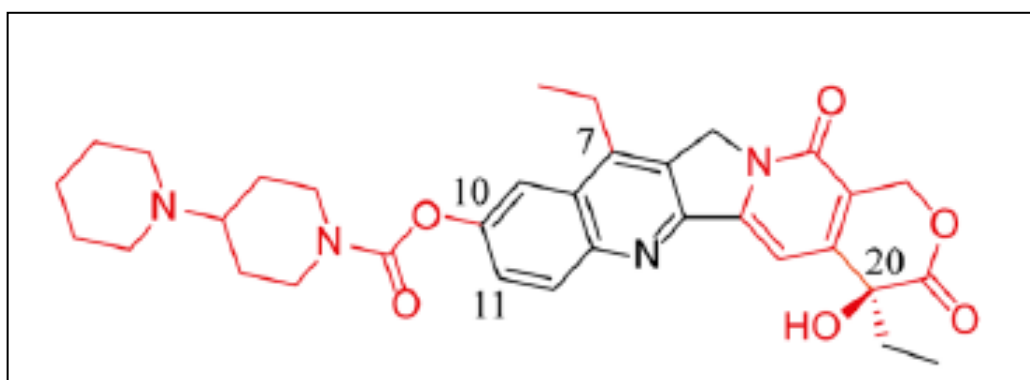


Figure I-9. Structure chimique de l'irinotécan [180]

I.2.3 Propriétés pharmacocinétiques de l'irinotécan

L'Irinotécan est un pro-médicament qui a un profil pharmacologique extrêmement complexe qui dépend d'une multitude d'enzymes impliquées dans la transformation métabolique et les protéines de transport actives régulant les mécanismes d'absorption intestinale et de la sécrétion hépatobiliaire [191]. L'irinotécan présente une pharmacocinétique linéaire, bien que l'exposition systémique soit très variable d'un patient à l'autre [192].

I.2.3.1 Absorption de l'irinotécan

En effet, plusieurs études ont montré que la biodisponibilité orale de l'irinotécan est très faible, inférieure à 20 %, ce qui rend cette voie inadaptée à un usage thérapeutique efficace [193,194].

En pratique clinique, l'irinotécan est administré par voie intraveineuse sous forme de perfusion lente sur une période allant de 30 à 90 minutes [159].

Dans ce contexte, l'analyse de l'absorption se réfère aux paramètres pharmacocinétiques post-perfusion, notamment la concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$), le temps pour l'atteindre ($T_{\max}$) et l'aire sous la courbe (AUC).

Après une perfusion intraveineuse de 90 minutes, l'irinotécan atteint généralement sa $C_{\max}$ à la fin de la perfusion, avec un $T_{\max}$ d'environ 1-2 heures [190].

À une dose de 125 mg/m², la $C_{\max}$ moyenne est de 1660 ± 797 ng/ml pour l'irinotécan et 26,3 ng/ml pour son métabolite actif, le 7-éthyl-10-hydroxycamptothécine (SN-38).

À 340 mg/m², ces valeurs sont respectivement de 3392 ± 874 ng/ml et 56,0 ng/ml, avec des aires sous la courbe (AUC₀₋₂₄) correspondantes de 10200 ng·h/mL et 20 604 ng·h/ml [195].

Dans l'étude de Oyaga-Iriarte et al. les auteurs ont élaboré un modèle de pharmacocinétique populationnelle décrivant l'irinotécan et ses métabolites chez des patients atteints d'un CCRm [67].

Le modèle décrit la transformation du CPT-11 en SN-38 puis en SN-38 glucuronide (SN-38G) et inclut la recirculation entérohépatique du SN-38G en SN-38. Ce phénomène de recirculation entérohépatique est identifié comme un mécanisme majeur expliquant l'apparition d'un second pic plasmatique du SN-38, attribué à la déconjugaison intestinale par des β -glucuronidases bactériennes [67,196,197].

I.2.3.2 Distribution de l'irinotécan

Après administration intraveineuse, l'irinotécan se distribue rapidement dans l'organisme. Chez l'adulte, le volume de distribution (V_d) à l'état d'équilibre varie entre 136 et 255 L/m², indiquant une large diffusion tissulaire. Chez l'enfant, des études ont rapporté un V_d d'environ 120 L/m², suggérant également une distribution étendue, bien que légèrement inférieure à celle observée chez l'adulte [190,191].

Dans le plasma, l'irinotécan (65-68 %) et son métabolite SN-38 (95-98 %) se lient majoritairement à l'albumine, qui stabilise également les formes lactone. Cette forte liaison protéique de SN-38 contribue à sa stabilité et à sa persistance plasmatiques, prolongeant ainsi son effet antitumoral [198].

Dans le sang total in vitro, le SN-38 est presque entièrement lié, principalement aux globules rouges et aux plaquettes, avec une constante de liaison aux érythrocytes environ 15 fois plus élevée que celle de l'irinotécan [198]. La demi-vie moyenne de distribution du SN-38 est très courte (≈ 8 minutes) [190].

La plupart des études pharmacocinétiques utilisent un modèle tricompartimental pour décrire la distribution et l'élimination du CPT-11 et du SN-38, avec un compartiment central représentant le plasma et deux compartiments périphériques (rapide et lent) reflétant la distribution dans différents tissus et la libération prolongée du médicament [195,196].

Ce modèle permet de reproduire des phénomènes comme le second pic plasmatique du SN-38 lié à la recirculation entérohépatique [196]. En comparaison, le modèle bicompartimental, plus simple, ne comporte qu'un compartiment central et un périphérique, suffisant pour décrire la cinétique globale mais moins précis pour modéliser les pics secondaires et la variabilité interindividuelle de SN-38 [67,195,196].

La distribution tissulaire du CPT-11 est hétérogène. Après administration intraveineuse, le médicament et son métabolite actif SN-38 atteignent des concentrations relativement élevées dans le foie, les reins, la rate et les poumons, ce qui reflète leur large volume de distribution et influence potentiellement l'efficacité thérapeutique et le profil de toxicité [199,200].

Le passage de l'irinotécan dans le cerveau est limitée, principalement en raison de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de l'action de transporteurs tels que la P-glycoprotéine (P-gp) [200,201].

L'inhibition de la P-gp a montré une augmentation de la diffusion cérébrale de certains médicaments, suggérant que ce transporteur joue un rôle crucial dans la limitation de la distribution de l'irinotécan dans le système nerveux central [202]. Ces observations soulignent les défis associés à l'utilisation de l'irinotécan pour traiter les tumeurs cérébrales et la nécessité de développer des stratégies pour améliorer sa distribution dans le cerveau [203].

I.2.3.3 Métabolisme de l'irinotécan

Le CPT-11 est un promédicament dont l'activité anticancéreuse dépend principalement de sa transformation en métabolite actif, le SN-38 (7-éthyl-10-hydroxycamptothécine), qui est de 100 à 1000 fois plus cytotoxique que la molécule mère [204,205].

Plusieurs études ont montré que le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituent des voies majeures d'élimination du CPT-11, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, avec une contribution importante de différentes classes d'enzymes, notamment les

carboxylestérases (CES), les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs), les cytochromes P450 (CYP450) de la famille 3A (CYP3As) et les β -glucuronidases [191].

Après son administration, le CPT-11 doit être transformé pour devenir actif grâce à l'action d'enzymes appelées CES [206,207]. Parmi elles, la CES2, très présente dans le foie et l'intestin, joue un rôle central dans ce processus, tandis que la CES1 (hépatique) intervient de manière plus secondaire ; la CES2 présente une affinité nettement supérieure pour l'irinotécan et constitue l'enzyme majeure responsable de sa bioactivation [204,208,209].

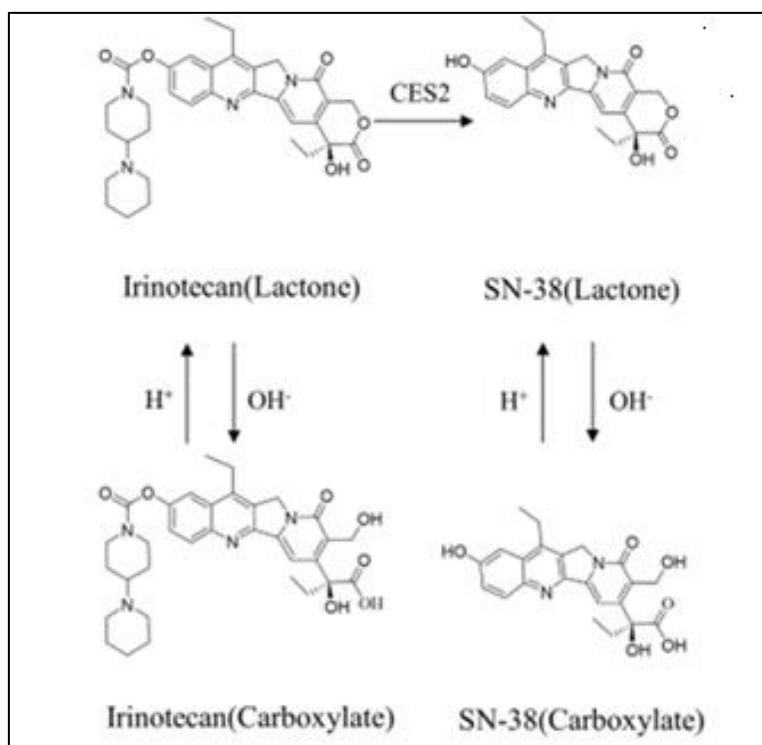


Figure I-10. Activation par les carboxylestérases

Parallèlement, une proportion significative de CPT-11 est métabolisée par les enzymes du cytochrome P450, notamment CYP3A4 et CYP3A5, conduisant à la formation de métabolites oxydatifs tels que APC (aminopentanoate de camptothécine) et NPC (naphthyl-piperidine carbonyloxycamptothécine), considérés comme inactifs ou faiblement actifs, ce qui contribue à réduire la disponibilité du SN-38 [207,210,211].

Une fois formé à partir du CPT-11, le SN-38, principal métabolite actif responsable de l'effet cytotoxique, est soumis à un processus de détoxification hépatique. La voie métabolique majeure est la glucuronidation, réaction de phase II qui conjugue le SN-38 avec l'acide glucuronique pour former un dérivé hydrosoluble et inactif, le SN-38 glucuronide (SN-38G) [191,212].

Cette réaction est catalysée principalement par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), une enzyme du foie appartenant à la grande famille des UGT [192].

Cependant, d'autres isoformes de la même famille participent à cette glucuronidation, bien que de façon moins marquée, notamment UGT1A7, UGT1A9 et UGT1A10 [8,213,214].

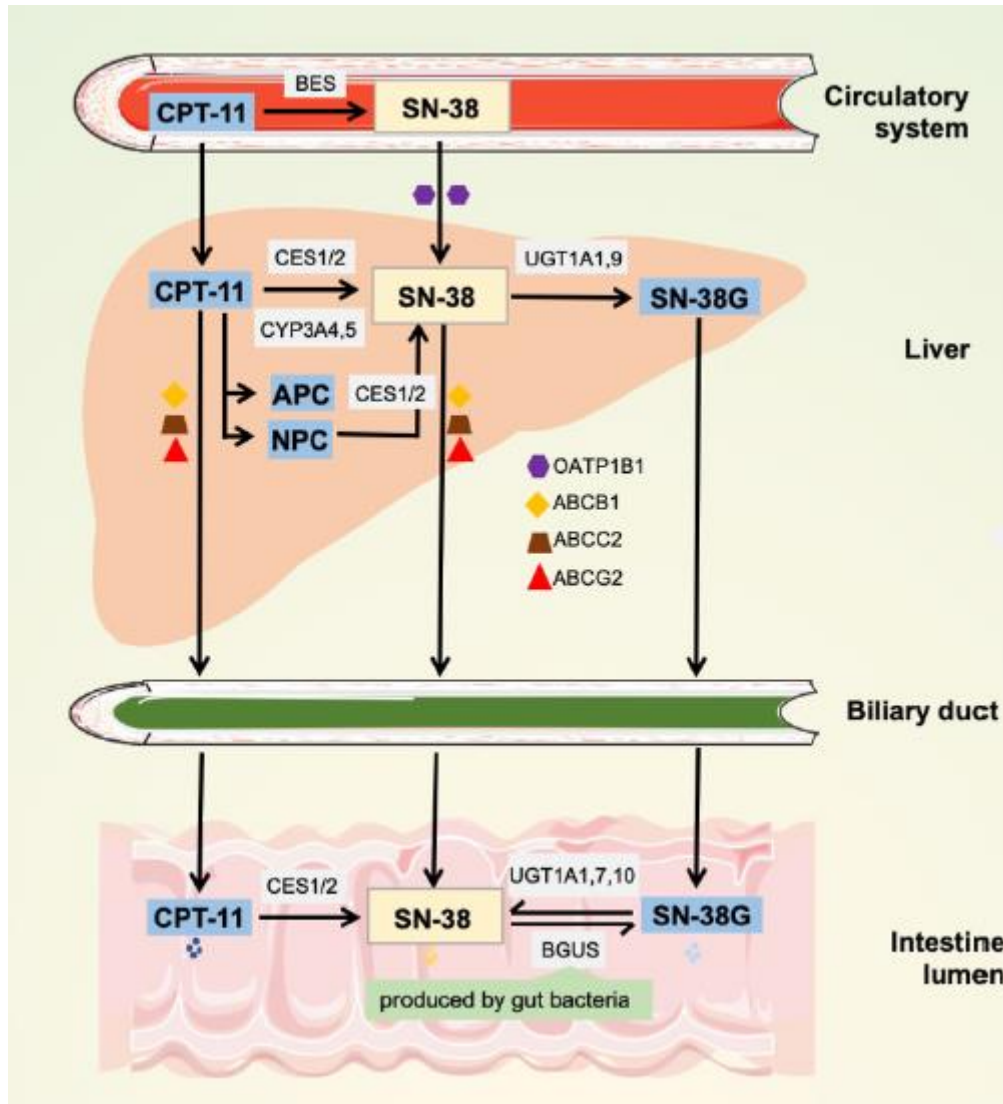


Figure I-11. Métabolisme de l'irinotécan

Après son élimination dans la bile, le SN-38G gagne l'intestin où il peut être de nouveau transformé par les β -glucuronidases produites par les bactéries du microbiote intestinal. Cette réaction libère localement du SN-38 actif, ce qui entretient un véritable cycle entéro-hépatique. Ce mécanisme, bien qu'intéressant sur le plan pharmacologique, est aussi responsable d'une grande partie de la toxicité digestive observée, notamment de la diarrhée sévère qui limite souvent les doses d'irinotécan [196,215].

Ces différentes voies métaboliques, modulées par des polymorphismes génétiques (notamment UGT1A1*28), expliquent la forte variabilité interindividuelle observée dans l'efficacité et la tolérance du traitement [12].

I.2.3.4 Excrétion de l'irinotécan

Après administration intraveineuse, le CPT-11 et ses métabolites sont principalement éliminés par les voies biliaire et rénale. Les études de pharmacocinétique indiquent qu'environ 60 à 65% de la dose administrée est excrétée dans les fèces, essentiellement sous forme inchangée ou transformée en métabolites, tandis que 25 à 30 % sont retrouvés dans les urines [190,204].

L'excrétion biliaire du CPT-11 et de ses métabolites est fortement influencée par l'action de transporteurs canaliculaires de la famille des protéines ABC [216]. Le transporteur ABCC2 (également appelé MRP2) est essentiel pour la sécrétion biliaire de SN-38 et de son métabolite glucuronide, SN-38G participant ainsi à leur clairance hépatobiliaire et modulant directement le risque de toxicité digestive [215–217].

De son côté, ABCB1 P-gp contribue à l'excrétion de l'irinotécan inchangé, favorisant son élimination biliaire [218].

L'importance clinique réside surtout dans son rôle de médiateur de la chimiorésistance, en facilitant l'efflux de SN-38 hors des cellules tumorales [219].

L'excrétion urinaire concerne principalement l'irinotécan inchangé, représentant 11 à 20 % de la dose, tandis que le SN-38 et le SN-38G n'y contribuent respectivement que pour moins de 1 % et environ 3 % [190].

La pharmacocinétique de l'irinotécan est marquée par une clairance plasmatique élevée, en moyenne comprise entre 8 et 21 L/h/m², reflétant son élimination hépatobiliaire majoritaire [190,220].

La demi-vie d'élimination de l'irinotécan reste relativement courte, allant de 5 à 27 heures, avec une moyenne généralement située entre 10 et 12 heures selon les études de pharmacocinétique de population [190,221,222].

Son métabolite actif, le SN-38, présente une clairance plus faible, son élimination reposant principalement sur la glucuronidation par l'enzyme UGT1A1 [191,223].

La pharmacocinétique du métabolite actif SN-38 révèle une demi-vie comparable à celle du CPT-11, estimée en moyenne à 10-20 heures lors des études de pharmacocinétiques de population [6,206,221].

I.2.4 Variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique

La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique constitue un enjeu majeur en thérapeutique, car elle conditionne à la fois l'efficacité et la tolérance des traitements [224,225].

Plusieurs facteurs y contribuent :

- **Age**

L'âge constitue un facteur de risque de toxicité accrue, en particulier une incidence plus élevée de diarrhées sévères (grades 3-4) chez les patients âgés de ≥ 65 ans, ce qui rend nécessaire une surveillance clinique renforcée [226].

Ainsi, les recommandations suggèrent d'instaurer une dose initiale réduite par exemple 300 mg/m² en monothérapie toutes les trois semaines chez les patients de 70 ans et plus puis d'ajuster secondairement la posologie en fonction de la tolérance et du profil génétique [227].

En pratique, la décision thérapeutique doit s'appuyer davantage sur une évaluation gériatrique globale (comorbidités, statut fonctionnel, nutrition, polymédication) que sur l'âge chronologique isolé [228].

- **Fonction hépatique et rénale**

La fonction hépatique influence de manière déterminante la pharmacocinétique de l'irinotécan [190,229].

En cas d'insuffisance hépatique, la clairance du CPT-11 est réduite et l'exposition au métabolite actif SN-38 est significativement augmentée, proportionnellement à la sévérité de l'atteinte ce qui majore le risque de toxicité hématologique et digestive [206,221,229,230].

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'irinotécan et du SN-38 est peu caractérisé et les données sont limitées. Plusieurs études de cas et petites séries montrent que la clairance peut être comparable à celle de sujets ayant une fonction rénale normale, mais que la toxicité clinique peut quand même être augmentée chez des patients insuffisants rénaux [206,231].

Les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance créatinine ≤ 20 ml/min) montrent une élimination retardée et une augmentation de l'AUC de SN-38. Ces altérations peuvent augmenter l'exposition et le risque de toxicités (neutropénie, diarrhée) [232].

Ainsi, la prudence s'impose, avec adaptation posologique et surveillance rapprochée, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée ou sous dialyse [231].

- **Médicaments administrés en association**

Les médicaments administrés en association constituent un facteur majeur de variabilité pharmacocinétique de l'irinotécan [233]. L'induction enzymatique, en particulier par la rifampicine, stimule l'activité du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, ce qui accélère le métabolisme et réduit l'exposition plasmatique à l'irinotécan et à son métabolite actif SN-38, pouvant ainsi compromettre l'efficacité thérapeutique [234,235].

D'autre part, l'inhibition enzymatique réalisée, par exemple, par le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, entraîne une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de SN-38 [233,236].

- **Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans la variabilité pharmacocinétique et la tolérance à l'irinotécan [237,238].

Le polymorphisme le plus cliniquement pertinent concerne le gène UGT1A1, principal responsable de la glucuronidation et de l'élimination du métabolite actif SN-38 [239].

Les allèles *28 et *6 entraînant une réduction de l'activité enzymatique augmentent significativement l'exposition au SN-38 et sont associés à un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévères, justifiant le recours au génotypage pour adapter la posologie, notamment à fortes doses [224,240].

D'autres gènes contribuent également à la variabilité interindividuelle ; Le polypeptide de transport des anions organiques 1B1 (OATP1B1, gène SLCO1B1) est exprimée sur la membrane basolatérale des hépatocytes et facilite la captation hépatique de certains médicaments cliniquement pertinents tels que les statines (sauf la fluvastatine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'antidiabétique répaglinide ainsi que des anticancéreux [241,242].

Certains polymorphismes nucléotidiques simples ou haplotypes du gène SLCO1B1 ont été identifiés et démontrés comme ayant une signification fonctionnelle sur l'activité du transporteur [243]. Par exemple, l'haplotype SLCO1B1*15 (ou génotype 521T>C) entraîne une diminution de l'activité de captation du SN-38 depuis la circulation systémique, conduisant à une augmentation de la concentration plasmatique de SN-38 et à un risque accru de neutropénie [241].

Les transporteurs d'efflux, tels que ABCC2 (MRP2) et ABCG2 et ABCB1 modulent l'élimination biliaire et intestinale, certains variants étant associés à des expositions plus élevées ou à un risque accru d'événements hématologiques [222,244,245].

Par ailleurs, les enzymes d'activation (CES1/CES2) et de détoxification oxydative (CYP3A4, CYP3A5) peuvent modifier la conversion et la clairance de l'irinotécan, bien que leur rôle clinique reste secondaire par rapport à UGT1A1 et SLCO1B1[222].

I.2.5 Mécanisme d'action de l'irinotécan

Le CPT-11 est un agent cytotoxique appartenant à la classe des inhibiteurs de la topoisomérase I. Il exerce son action en perturbant la réplication de l'ADN ; en stabilisant le complexe formé entre la topoisomérase I et l'ADN, il empêche la religation du brin coupé. Cette inhibition entraîne l'accumulation de lésions irréparables de l'ADN lors de la progression de la fourche de réplication conduisant finalement à la mort cellulaire programmée [246].

I.2.5.1 Rôle de la topoisomérase I dans le maintien de la structure de l'ADN

La topoisomérase I est une enzyme nucléaire cruciale qui intervient dans la gestion de la topologie de l'ADN. Lors des processus de transcription et de réplication, l'ADN subit des contraintes mécaniques, notamment des superenroulements positifs en amont de la fourche de réplication [247,248]. La topoisomérase I permet de relâcher ces tensions en introduisant des cassures transitoires simple-brin dans l'ADN, suivies d'un relâchement torsionnel, puis d'une religation enzymatique du brin intact [249–251].

I.2.5.2 Mécanisme d'inhibition par l'irinotécan

L'irinotécan n'agit pas par une inhibition enzymatique classique de la topoisomérase I, mais est considéré comme un « poison de la topoisomérase I ». Son métabolite actif, le SN-38, piège le complexe transitoire formé entre la topoisomérase I et l'ADN au moment de la coupure d'un brin simple, en se fixant à l'interface enzyme -ADN [251,252].

Cette fixation empêche la religation du brin et stabilise le complexe de clivage (Top1 cleavage complex, Top1CC) [253]. L'accumulation de ces complexes entraîne des cassures simple-brin qui, lors du passage de la fourche de réplication, sont converties en cassures double-brin, rendant le mécanisme phase-S dépendant [252,254].

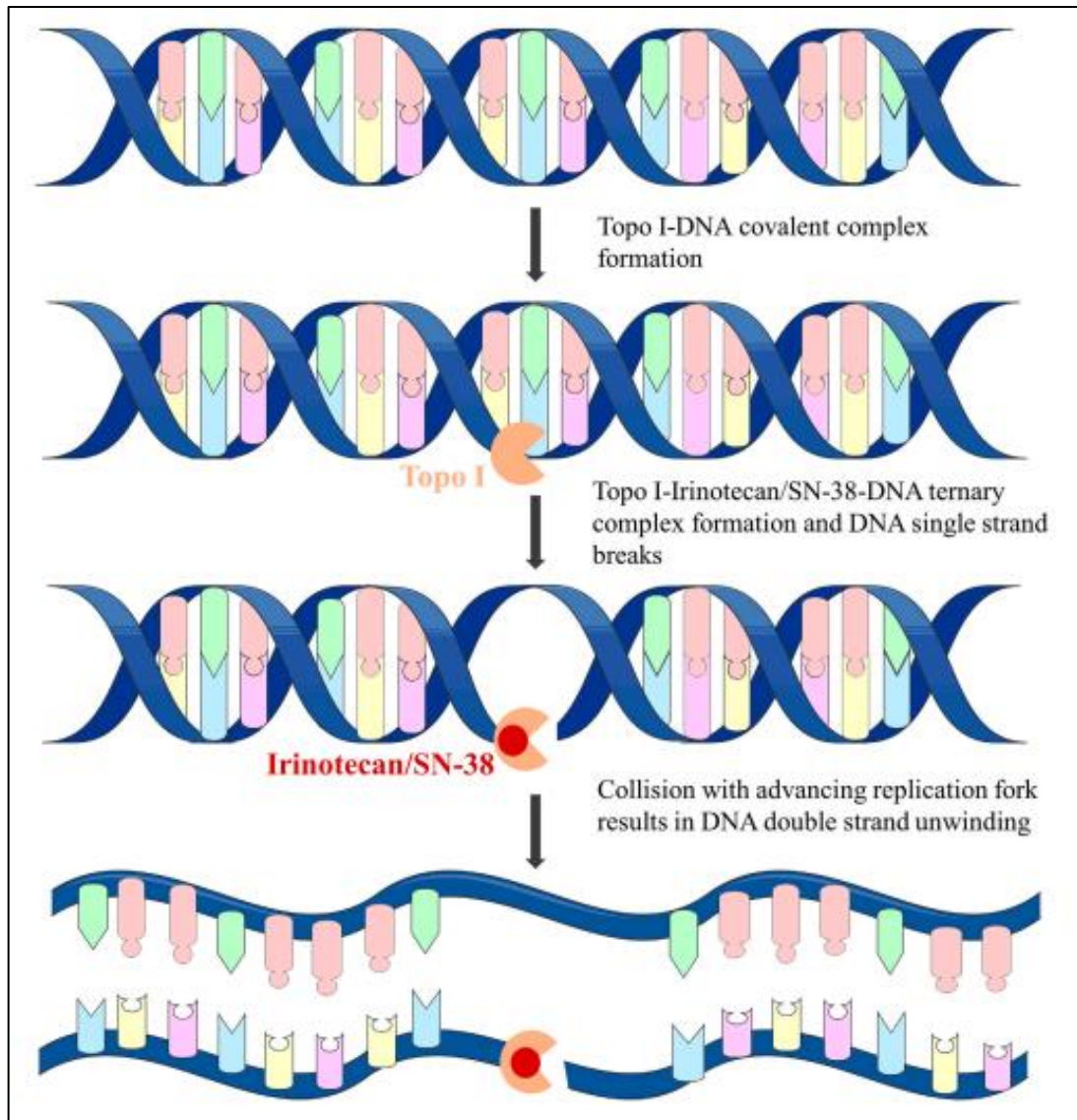


Figure I-12. Mécanisme d'action de l'irinotécan

L'accumulation des complexes topo-I-ADN stabilisés par le SN-38 induit des cassures double-brin lors du passage des fourches de réplication, activant les kinases ATM et ATR, maîtres régulateurs de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR) [255].

L'ATR, activé par le stress réplcatif, phosphoryle Chk1 pour bloquer les transitions intra-S et G₂/M, stabiliser les fourches et permettre la réparation [256].

L'ATM, quant à lui, réagit aux cassures double-brin en phosphorylant des effecteurs tels que p53, Chk2 ou H2AX, entraînant arrêt du cycle ou apoptose [257].

Cette activation coordonnée conduit à l'inhibition de la réplication, à l'instabilité génomique et, en cas de dommages irréparables, à la mort cellulaire programmée [252,255–257].

L'effet cytotoxique de l'irinotécan est particulièrement marqué durant la phase S du cycle cellulaire, moment où l'ADN est activement dupliqué. Les collisions entre les fourches de

réplication et les complexes topoI-ADN stabilisés entraînent la formation de cassures irréparables, d'où une vulnérabilité accrue des cellules tumorales en prolifération rapide [258].

Cette spécificité explique la sélectivité de l'irinotécan pour les cellules cancéreuses, tout en justifiant la survenue d'effets indésirables dans les tissus à renouvellement rapide, comme la moelle osseuse ou les muqueuses gastro-intestinales [231,246,259,260].

I.2.5.3 Résistance à l'irinotécan

La résistance aux traitements par irinotécan repose sur une combinaison de mécanismes moléculaires et cellulaires. D'une part, des altérations au niveau de la cible incluent une baisse d'expression ou l'existence de mutations ponctuelles dans le gène TOP1, réduisant ainsi le piégeage du complexe Top1-ADN par le SN-38 [261].

D'autre part, les cellules tumorales peuvent limiter l'accumulation intracellulaire du médicament via la surexpression des transporteurs d'efflux de la famille ABC, notamment ABCG2 [262].

Au niveau métabolique, une réduction de l'activité des CES diminue la conversion du pro-médicament en SN-38 actif, tandis qu'une glucuronidation accrue par les enzymes UGT conduit à une inactivation rapide du SN-38 [261–263].

Par ailleurs, des mutations adaptatives peuvent survenir au niveau des sites de clivage de Top1 dans le génome non codant, entraînant une réduction progressive des cassures induites par le traitement [264].

Enfin, les cellules souches tumorales (CSC), souvent caractérisées par une faible prolifération et une expression élevée des pompes ABC ainsi qu'une activation du CYP3A4, contribuent à une résistance durable à l'irinotécan [265].

I.2.6 Indications de l'irinotécan

L'irinotécan constitue aujourd'hui l'un des agents cytotoxiques fondamentaux utilisés dans le CCRm, principalement au sein de schémas combinés (notamment FOLFIRI : irinotécan + 5-fluorouracile + acide folinique) et à l'occasion, en monothérapie pour des patients non candidats aux combinaisons. Les lignes directrices contemporaines positionnent l'irinotécan au cœur des stratégies systémiques du CCRm [206,266,267].

I.2.6.1 Utilisation en première ligne**1. Schémas standards**

En première ligne, les deux doubles cytotoxiques de référence sont FOLFOX (oxaliplatine + 5-FU + acide folinique) et FOLFIRI (irinotécan + 5-FU + acide folinique). Les essais comparatifs et méta-analyses montrent des efficacités globales comparables (survie globale), le choix reposant surtout sur le profil de toxicité attendu, l'état général du patient et les objectifs (contrôle symptomatique vs. conversion chirurgicale) [266].

2. Intégration des thérapies ciblées

L'ajout d'agents ciblés améliore l'activité tumorale et oriente les choix :

- Bévacicumab (anti-VEGF) est utilisé en association à un schéma à base d'irinotécan indépendamment du statut RAS.
- Anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) sont indiqués en association (ou séquentiellement) uniquement chez les patients dont la tumeur est RAS/BRAF sauvage (souvent privilégiés pour les tumeurs de côlon gauche). Ces associations sont utilisées pour augmenter le taux de réponse lorsque l'objectif est la résection des métastases [266].

I.2.6.2 Utilisation en seconde ligne

La stratégie séquentielle classique consiste à alterner les deux familles d'agents : si un patient a reçu FOLFOX en première ligne, on propose généralement FOLFIRI en seconde ($\pm$ agents anti-angiogéniques comme aflibercept ou ramucirumab selon l'essai et l'indication). Inversement, après FOLFIRI, la seconde ligne usuelle s'appuie sur FOLFOX. Ces options sont souvent guidées par les résultats de la ligne précédente, le statut moléculaire et l'état de performance. Les études et recommandations contemporaines appuient cette alternance comme stratégie standard en 2^e ligne [84,268].

Remarque : L'irinotécan en monothérapie reste une option valide pour des patients fragiles, avec comorbidités ou ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement combiné. Des essais et analyses montrent un bénéfice modeste en survie comparé aux soins de support seuls, surtout en 2^e/3^e ligne chez des patients sélectionnés. Les recommandations cliniques incluent l'irinotécan comme option possible de traitement de relais quand une combinaison n'est pas tolérable [159,266].

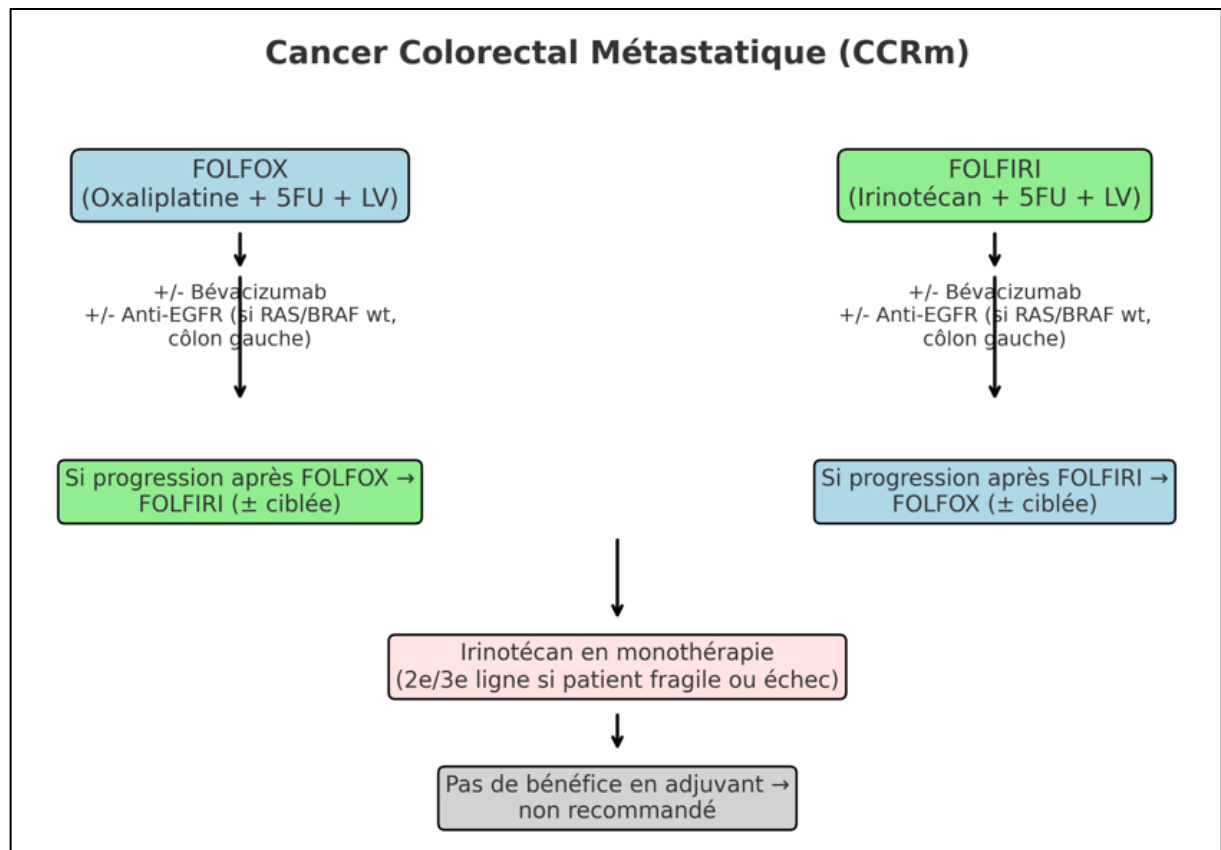


Figure I-13. Traitement de CCRm

I.2.6.3 Nouvelle forme galénique d'irinotécan

L'irinotécan liposomal est une formulation liposomale de l'irinotécan standard, dans laquelle le médicament est encapsulé dans des liposomes afin de modifier sa pharmacocinétique et d'améliorer sa délivrance tumorale. Cette encapsulation permet une libération prolongée et une accumulation privilégiée du métabolite actif SN-38 dans les tissus tumoraux, grâce à l'effet de perméabilité et rétention, tout en protégeant le principe actif d'un métabolisme prématuré dans le plasma [269].

Cette formulation liposomale est indiquée dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques, en association avec 5-fluorouracile (5-FU) et leucovorine (et parfois oxaliplatine selon le schéma), notamment après échec d'une chimiothérapie à base de gemcitabine [270,271].

L'administration s'effectue par perfusion intraveineuse (IV), avec une dose recommandée de 50 mg/m² sur 90 minutes, répétée toutes les deux semaines lorsqu'elle est utilisée en traitement de première ligne du cancer pancréatique métastatique [272].

I.2.7 Irinotécan et interactions médicamenteuses

L'irinotécan fréquemment intégré dans des protocoles de chimiothérapie combinée, notamment dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Dans ce contexte, les interactions médicamenteuses entre les différentes molécules du protocole constituent un facteur déterminant de la tolérance et de l'efficacité du traitement. Ces interactions peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique et influencent directement l'exposition au médicament et l'intensité de ses effets indésirables [206].

Sur le plan pharmacocinétique, l'irinotécan se caractérise par un métabolisme complexe faisant intervenir plusieurs voies enzymatiques. Il est transformé en son métabolite actif, le SN-38, responsable de l'activité antitumorale, puis inactivé principalement par glucuronidation, tandis qu'une autre fraction est métabolisée par le cytochrome P450 CYP3A4 [273].

L'administration concomitante de médicaments capables de moduler l'activité de ces enzymes peut entraîner des variations significatives des concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38. Ainsi, les inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glucuronidation, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), certains antibiotiques macrolides (clarithromycine) ou des antiémétiques comme l'aprépitant, augmentent l'exposition au SN-38. Cette augmentation se traduit cliniquement par une majoration des toxicités hématologiques, notamment la neutropénie, et digestives, en particulier les diarrhées sévères [206,274].

À l'inverse, les inducteurs enzymatiques du CYP3A4, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital, accélèrent l'élimination de l'irinotécan, pouvant conduire à une diminution de l'efficacité antitumorale. Ces interactions pharmacocinétiques revêtent une importance particulière dans les protocoles de chimiothérapie combinée, mais également en présence de traitements de support fréquemment prescrits, tels que certains antiémétiques ou anti-infectieux, nécessitant une évaluation rigoureuse des associations médicamenteuses [275,276].

Dans les schémas thérapeutiques standards du cancer colorectal métastatique tels que FOLFIRI (irinotécan + 5-fluorouracile + acide folinique), plusieurs études pharmacocinétiques ont mesuré directement les concentrations plasmatiques d'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 pour évaluer d'éventuelles interactions lorsqu'on y associe des thérapies ciblées. Dans une étude de pharmacocinétique menée chez 45 patients recevant FOLFIRI avec ajout de bevacizumab, aucun changement significatif de l'exposition systémique d'irinotécan ou de SN-38 (C_{max} et AUC normalisées) n'a été observé entre l'administration d'irinotécan seul et celle en combinaison avec bevacizumab, indiquant que cet anti-VEGF n'affecte pas directement

la pharmacocinétique de la chimiothérapie cytotoxique [277]. De plus, Dans la combinaison FOLFIRI des études comparant les profils de concentration-temps d'irinotécan et de SN-38 entre les administrations avec ou sans bevacizumab n'ont montré aucune différence statistiquement significative ni sur les concentrations maximales (C_{max}) ni sur l'aire sous la courbe (AUC) de CPT-11 ou de SN-38, indiquant que bevacizumab n'affecte pas l'exposition systémique de ces molécules lorsqu'elles sont co-administrées dans ce schéma thérapeutique [278].

Concernant 5-FU et l'acide folinique, une étude de phase I montrant l'administration séquentielle d'irinotécan avec ces agents n'a retrouvé aucun effet substantiel de 5-FU sur la pharmacocinétique d'irinotécan ou de SN-38, ce qui signifie que la bioactivation et l'élimination de CPT-11 ne sont pas modifiées de façon cliniquement significative par ce modulateur de fluoropyrimidine [279].

De plus, pour les anticorps monoclonaux ciblant le récepteur EGFR, panitumumab n'a pas modifié les paramètres clés de pharmacocinétique d'irinotécan (C_{max} et AUC restant dans l'intervalle de non-infériorité 80-125 % lors de co-administration), ce qui suggère l'absence d'interaction pharmacocinétique notable entre ces agents [280].

De manière cohérente, les données disponibles suggèrent également que cetuximab, autre anti-EGFR, n'entraîne pas de modification significative documentée de l'exposition systémique d'irinotécan ou de SN-38 lorsqu'il est administré en combinaison, même si les interactions pharmacodynamiques (effets sur l'efficacité ou toxicité) peuvent exister [281].

Les interactions pharmacodynamiques jouent également un rôle central dans les protocoles contenant de l'irinotécan. L'association avec le 5-fluorouracile repose sur une synergie d'action visant à renforcer l'efficacité antitumorale par des mécanismes complémentaires. Cependant, cette synergie s'accompagne d'une addition des effets indésirables, notamment au niveau digestif, avec une augmentation de la fréquence et de la sévérité des diarrhées et des mucites. De même, l'association de l'irinotécan à des agents ciblés tels que le bévacizumab ne modifie pas directement son métabolisme, mais peut amplifier le risque global de complications cliniques, en particulier digestives, par un effet cumulatif sur la toxicité des tissus [282].

Ainsi, les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques au sein des protocoles contenant de l'irinotécan ont un impact clinique majeur, pouvant conduire à une augmentation des effets indésirables graves ou à une diminution de l'efficacité thérapeutique. Leur prise en compte est indispensable lors de la prescription et du suivi du traitement,

nécessitant une évaluation rigoureuse des associations médicamenteuses et une surveillance clinique et biologique étroite afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque de l'irinotécan [206].

I.2.8 Toxicité de l'irinotécan

L'irinotécan entraîne principalement deux effets indésirables majeurs : la neutropénie, due à la toxicité du SN-38 sur la moelle osseuse, et la diarrhée, qui peut être précoce ou tardive [13,224]. S'y ajoutent des effets fréquents comme les nausées, vomissements, asthénie et alopécie [223]. Ainsi que des toxicités plus rares telles que les atteintes hépatiques, pulmonaires ou des réactions d'hypersensibilité [206].

I.2.8.1 Neutropénie

La neutropénie induite par l'irinotécan est une toxicité hématologique majeure, survenant de manière dose-dépendante et souvent sévère (grade 3-4) dont l'incidence varie selon les études, les schémas thérapeutiques et les caractéristiques des populations traitées [223]. Cette variabilité reflète l'interaction complexe entre la pharmacocinétique du médicament, les facteurs cliniques et les déterminants génétiques [14,206,224].

En général, les études rapportent que 20 à 25 % des patients sous irinotécan développent une neutropénie significative, avec un risque plus élevé chez les porteurs de polymorphismes du gène UGT1A1 (*28/*28 ou *28/*6), qui réduisent l'élimination du métabolite actif SN-38 [223,283,284].

Cette toxicité peut entraîner des infections graves, justifiant une surveillance rapprochée de la numération formule sanguine et parfois l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) ou des réductions de dose [285].

I.2.8.2 Diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable fréquent et parfois sévère de l'irinotécan, et elle constitue un problème clinique majeur en oncologie. Elle peut survenir à deux moments distincts du traitement, avec des mécanismes et des prises en charge différents.

La diarrhée est une toxicité marquée et limitante pour la dose associée au CPT-11, se manifeste sous deux formes : aiguë et retardée [206,215].

La diarrhée aiguë (précoce) souvent observée tôt après l'administration de CPT-11, est liée à l'effet inhibiteur du médicament sur l'activité cholinergique. Cette inhibition entraîne une accumulation d'acétylcholine, augmentant ainsi la motilité intestinale, perturbant l'absorption, et provoquant des contractions intestinales. Des effets pouvant être atténués par des agents anticholinergiques tels que l'atropine [215,286].

En revanche, la diarrhée retardée, qui apparaît plus de 24 heures après l'administration, est plus sévère, plus persistante, et souvent difficile à gérer [287]. De nature non cumulative, elle touche jusqu'à 87 % des patients, dont 30 à 40 % présentent une diarrhée sévère de grade 3 ou 4 [215,286].

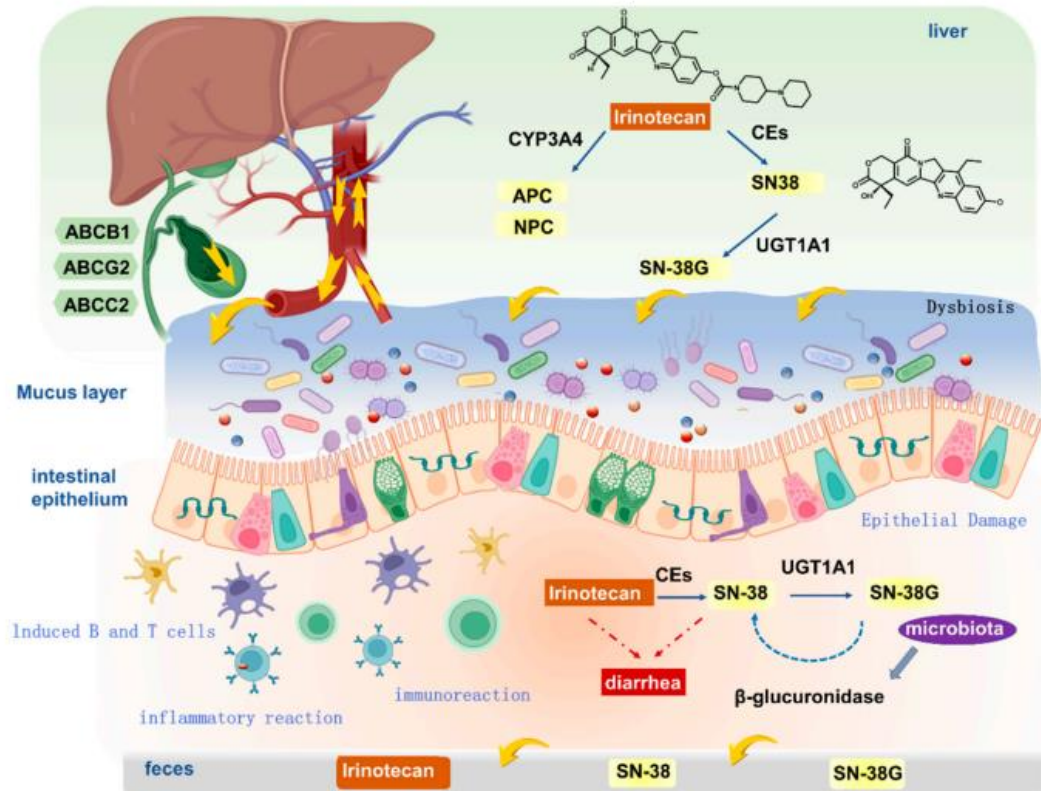


Figure I-14. Mécanisme de la diarrhée

La diarrhée prolongée peut entraîner une insuffisance rénale et des troubles électrolytiques en raison de pertes importantes de liquides et d'électrolytes, pouvant à leur tour provoquer des complications cardiovasculaires dues aux fluctuations du volume intravasculaire [287].

Ces complications peuvent nécessiter l'arrêt du traitement par CPT-11 et représentent un risque vital [215]. Par ailleurs, une diarrhée sévère altère considérablement la qualité de vie des patients, en perturbant leur rôle social, leurs relations interpersonnelles, et en induisant un sentiment d'isolement social [288].

I.3 Pharmacogénomique de l'UGTA1*28

I.3.1 Introduction à la Pharmacogénomique

I.3.1.1 Définition

La pharmacogénomique est une branche émergente de la médecine personnalisée, qui étudie l'influence des variations génétiques individuelles sur la réponse aux traitements médicamenteux [289]. Elle résulte de l'intégration de la pharmacologie, la science des médicaments, avec la génomique, qui explore l'ensemble des gènes d'un individu [290].

Cette discipline vise à comprendre comment des polymorphismes génétiques, notamment ceux affectant les enzymes du métabolisme, les transporteurs membranaires ou les cibles pharmacologiques, peuvent influencer l'efficacité, la toxicité ou l'innocuité des médicaments [291–293].

Des exemples cliniquement pertinents incluent le gène CYP2C19, qui influence la réponse au clopidogrel, ou le gène TPMT, impliqué dans le métabolisme des thiopurines. Ces données ont conduit au développement de tests génétiques permettant d'adapter la posologie ou le choix du médicament en fonction du profil génétique du patient [294,295].

En s'intégrant dans les pratiques cliniques, la pharmacogénomique promet une médecine plus précise, sécuritaire et individualisée [296]. Toutefois, son implémentation soulève encore des défis, notamment en termes d'accessibilité des tests, de formation des professionnels de santé et d'éthique liée à l'utilisation des données génétiques [297].

I.3.1.2 De la génétique à la pharmacogénomique

La pharmacogénomique repose sur les principes fondamentaux de la génétique humaine, en particulier sur l'étude des variations génétiques qui influencent la réponse aux médicaments [298]. Chaque individu possède environ 20 000 gènes, mais de petites différences dans la séquence de ces gènes peuvent modifier la façon dont une personne absorbe, métabolise, transporte ou répond à un médicament [299,300].

1. Gènes impliqués

La pharmacogénomique s'intéresse principalement à certains gènes clés dont les variations influencent la réponse aux médicaments. Parmi eux, les gènes du système CYP450 (comme CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) jouent un rôle majeur dans le métabolisme de la majorité des médicaments, modulant leur efficacité et leur toxicité [301].

D'autres gènes codant pour des transporteurs (ABCB1, SLCO1B1) affectent la distribution et l'excrétion des médicaments, tandis que des gènes comme VKORC1 comme un

gène influençant la sensibilité à la warfarine, justifiant fréquemment des ajustements de dose en clinique en raison de sa variabilité génétique [302–304].

Enfin, des enzymes de phase II telles qu'UGT1A1 et TPMT modulent la transformation et la détoxification des médicaments [207]. Ces variations génétiques expliquent en grande partie la diversité des réponses individuelles aux traitements [207,223].

2. Types de polymorphismes génétiques

Ces gènes peuvent présenter plusieurs types de variations, appelées polymorphismes génétiques, qui modifient leur expression ou la fonction des protéines produites. Voici les principaux types [305] :

- **Single Nucleotide Polymorphism**

Le polymorphisme mononucléotidique, aussi appelé Single Nucleotide Polymorphism (SNP), est défini comme une variation d'une paire de bases au même endroit du génome entre différents individus d'une même espèce. Par exemple, certains individus peuvent avoir une paire T-A (ou A-T) à un emplacement donné, tandis que d'autres ont une paire C-G au même endroit [306–308]. Cette variation doit être retrouvée chez au moins 1 % de la population pour être qualifiée de SNP [306,309].

Les SNPs sont les variations génétiques les plus courantes entre les individus, apparaissant à une fréquence d'environ 1 tous les 300 à 1000 bases dans le génome humain [310,311].

Exemple : Le SNP DPYD*2A (c.1905+1G>A, rs3918290) est une mutation ponctuelle affectant un site d'épissage du gène DPYD, qui encode l'enzyme dihydropyrimidine désydrégénase (DPD). Cette enzyme est essentielle au métabolisme et à l'inactivation de la 5-fluorouracile (5-FU), un agent chimiothérapeutique couramment utilisé en oncologie [312,313].

- **Insertions et Délétions**

Les indels (insertions/délétions) dans une séquence d'ADN comme l'ajout ou la suppression de quelques paires de bases peuvent en effet provoquer un décalage du cadre de lecture (frameshift), aboutissant souvent à une protéine non fonctionnelle ; Cela est une notion standard en génétique moléculaire [314,315].

Exemple : Concernant UGT1A1 et l'irinotécan, ce n'est pas à proprement parler une indel dans le sens d'une mutation « courte » ou frameshift dans la région codante, mais plutôt un polymorphisme constitutif récurrent dans la région promotrice du gène. le passage de six à sept répétitions TA dans la boîte TATA du promoteur c'est ce que l'on appelle l'allèle UGT1A1*28 (souvent noté 7/7) [223,239].

- **Variation du nombre de copies**

La variation du nombre de copies (CNV) désigne la différence de dosage de segments génomiques, dont la taille varie d'un kilobase (kb) à plusieurs mégabases (Mb), par rapport à un génome humain de référence [316]. Les CNV peuvent résulter de variations structurales du génome, incluant des délétions, duplications, insertions, ou des translocations et inversions déséquilibrées, pouvant entraîner une perte ou un gain de segments génomiques [317].

Exemple : L'amplification du gène HER2 est une CNV fréquemment observée dans environ 15 à 20 % des cancers du sein [318] [319]. Cette amplification conduit à une surexpression de la protéine HER2, un récepteur tyrosine kinase impliqué dans la prolifération cellulaire, et est associée à une forme de cancer plus agressive et à un pronostic moins favorable [320,321].

I.3.2 Gène UGT

La famille des UGT constitue un ensemble d'enzymes membranaires principalement localisées dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, mais également exprimées dans divers tissus périphériques [322].

I.3.2.1 Isoformes de UGT

La famille des UGT comprend plusieurs isoformes enzymatiques responsables de la glucuronidation de nombreuses substances endogènes et exogènes [322].

Chez l'homme, cette super-famille se subdivise en quatre familles principales : UGT1, UGT2, UGT3 et UGT8 [323,324].

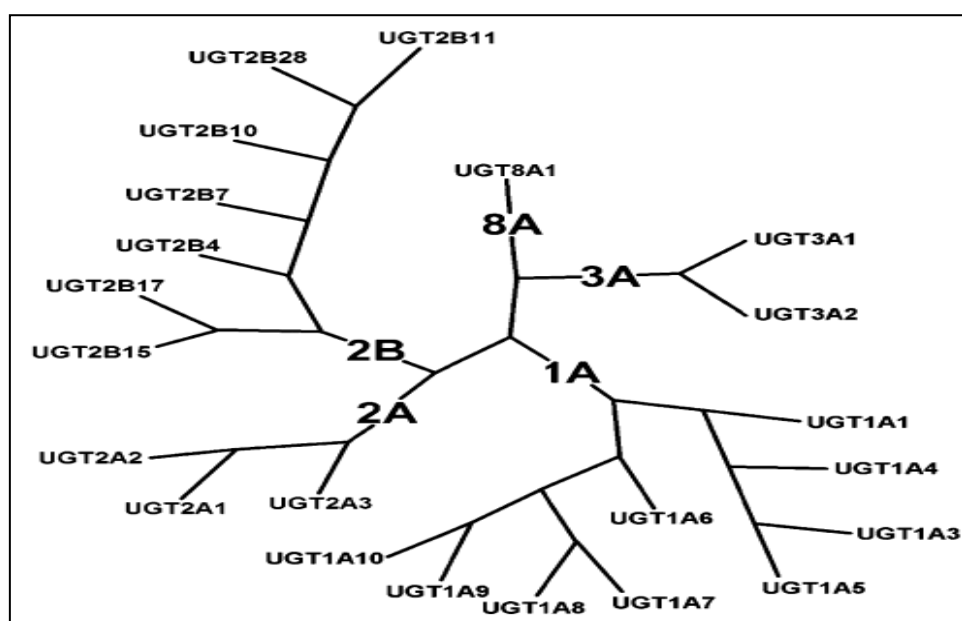


Figure I-15. Isoformes de UGT[325]

1. UGT1

C'est un gène localisée sur le locus chromosomique 2q37, cette famille est caractérisée par un mécanisme spécifique d'exon sharing : neuf exons 1 (dont certains pseudogènes) s'associent à quatre exons partagés (exons 2-5), générant neuf isoformes fonctionnelles (UGT1A1, UGT1A3 à 1A10) avec des domaines C-terminaux identiques mais des N-terminaux distincts, impliqués dans la reconnaissance des substrats [323,326,327].

Parmi elles, UGT1A1 est essentielle pour la conjugaison de la bilirubine non conjuguée, et sa déficience est impliquée dans des pathologies comme le syndrome de Gilbert ou le syndrome de Crigler-Najjar [328].

2. UGT2

La famille UGT2 regroupe des gènes situés sur le chromosome 4q13. Elle comprend les sous-familles UGT2A (notamment UGT2A1 et UGT2A2, essentielles dans le tissu olfactif pour éliminer les odorants) et UGT2B (sept isoformes : UGT2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17, 2B28), importantes dans la glucuronidation des stéroïdes, des bile acides et de divers médicaments [325,329,330].

3. Autres UGT

Les familles UGT3 et UGT8 appartiennent au supergroupe des glycosyltransférases mais se distinguent des UGT1 et UGT2 par leur spécificité de cofacteurs et de fonctions. La famille UGT3, moins étudiée, comprend deux gènes humains, UGT3A1 et UGT3A2, qui ne catalysent pas la glucuronidation classique [323]. UGT3A1 utilise principalement l'UDP-N-acétylglucosamine, tandis que UGT3A2 emploie l'UDP-glucose et l'UDP-xylose comme donneurs de sucre, jouant un rôle probable dans la détoxification de xénobiotiques lipophiles et certains processus physiologiques encore peu caractérisés [331,332].

I.3.2.2 Rôle des UGT

Les UGT jouent un rôle fondamental dans la détoxification des xénobiotiques, tels que médicaments, polluants environnementaux et carcinogènes, ainsi que dans le métabolisme de composés endogènes, notamment les hormones stéroïdes, la bilirubine et les acides biliaires [325,333,334].

Ces enzymes catalysent la glucuronidation, une réaction conjugative majeure au cours de laquelle un résidu glucuronide, dérivé de l'UDP-glucuronique, est transféré sur des substrats lipophiles. Ce processus augmente la solubilité hydrophile des molécules, facilitant ainsi leur élimination par les voies biliaires ou urinaires [335].

Le mécanisme repose sur le transfert covalent d'un résidu d'acide glucuronique, dérivé du cofacteur UDP-glucuronique (UDP-GlcUA), sur un substrat comportant un groupe fonctionnel nucléophile (hydroxyle, amine, thiol ou carboxyle), selon un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire (SN2)[325,336]. Ce processus conduit à la formation de glucuronides, des produits conjugués plus hydrophiles que leurs substrats d'origine, ce qui facilite leur excrétion par voie urinaire ou biliaire [337].

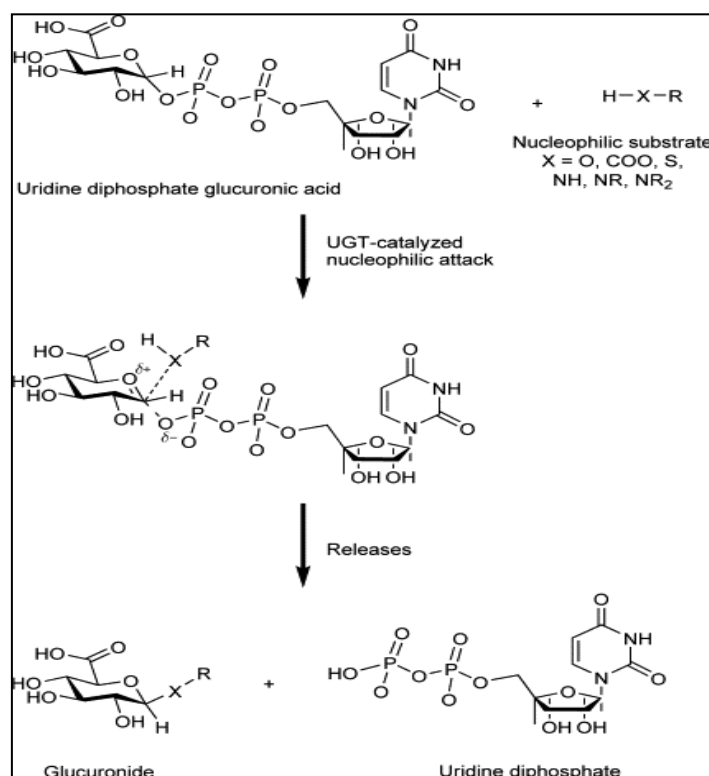


Figure I-16. Schéma de la réaction de glucurination [338]

En pharmacologie, la variabilité des UGT peut influencer la biodisponibilité, l'efficacité et la toxicité de nombreux médicaments, rendant la glucuronidation un enjeu majeur en pharmacogénétique et en médecine personnalisée [339].

I.3.3 Gène UGT1A1

I.3.3.1 Localisation chromosomique et organisation du locus UGT1A

1. Structure du locus UGT1A

Le locus UGT1A, correspond à un ensemble de gènes impliqués dans la glucuronidation. Il est situé sur le chromosome 2, bras long, région 2q37.1 [327]. Il s'étend sur environ 200 kilobases (kb) d'ADN [340].

Ce locus est constitué de deux ensembles principaux d'exons :

- Exons uniques de première partie (exons 1 variables) : On trouve en amont 13 exons 1 différents. Neufs sont fonctionnels (exemple : UGT1A1, UGT1A2, UGT1A3) et quatre sont des pseudogènes (exemple : UGT1A13P). Chacun de ces exons possède son propre promoteur et code pour la partie N-terminale, spécifique au substrat, de l'enzyme [327].
- Exons communs de deuxième partie (exons 2 à 5) : En aval, se trouvent 4 exons communs (exons 2, 3, 4 et 5) qui sont partagés par tous les transcrits issus des différents exons1. Ces exons codent pour la partie C-terminale, conservée, de l'enzyme qui est responsable de la liaison au cofacteur UDP-glucuronate [327,341].

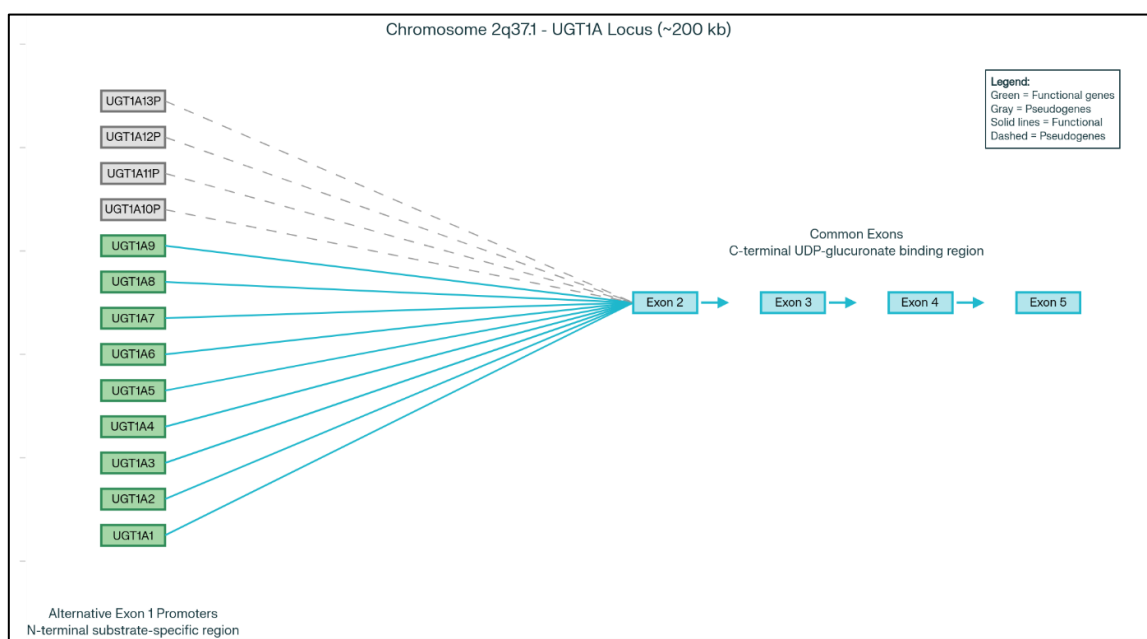


Figure I-17. Schéma de la structure génomique du locus UGT1A

Ce mécanisme de transcription est appelé épissage alternatif en trans ou utilisation alternative de promoteurs et d'exons. Chaque exon 1 peut être épissé, de manière indépendante, aux exons communs 2-5 pour former un ARN_m mature codant une isoforme enzymatique unique (tels que UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, etc.)[340,342].

2. Structure du gène UGT1A1

Le gène UGT1A1 proprement dit est défini par son exon 1 spécifique et sa région promotrice [342,343].

L'exon 1 de UGT1A1 est unique et spécifique à cette isoforme, ce qui signifie que cet exon-1- n'est pas partagé avec les autres membres du locus UGT1 [342]. Il code pour la région N-terminale de la protéine UGT1A1, qui est la partie de l'enzyme responsable de la spécificité

au substrat. En effet, cette région détermine la reconnaissance et la liaison de la bilirubine et d'autres composés phénoliques [342,344].

Les introns : La structure génique classique (exons séparés par des introns) s'applique pour la jonction entre l'exon 1 et l'exon 2. L'exon 1 d'UGT1A1 est séparé de l'exon 2 commun par un très grand intron de plusieurs dizaines de kilobases. De même, des introns de tailles variables séparent les exons communs 2, 3, 4 et 5 [345,346].

La région promotrice : Le promoteur d'UGT1A1 est situé en amont de son exon 1 spécifique. Sa séquence régulatrice est d'une importance capitale. Elle contient une boîte TATA, chose relativement rare pour les gènes codant des enzymes de détoxification. Cette boîte TATA est normalement constituée de la séquence A(TA)_nTAA (ou (TA)_n) [347].

Le transcrit mature et la protéine : L'ARNm mature de UGT1A1 est le résultat de l'épissage de son exon 1 spécifique aux exons communs 2, 3, 4 et 5. Il a une longueur d'environ 2.4 kb et code pour une protéine de 533 acides aminés [348].

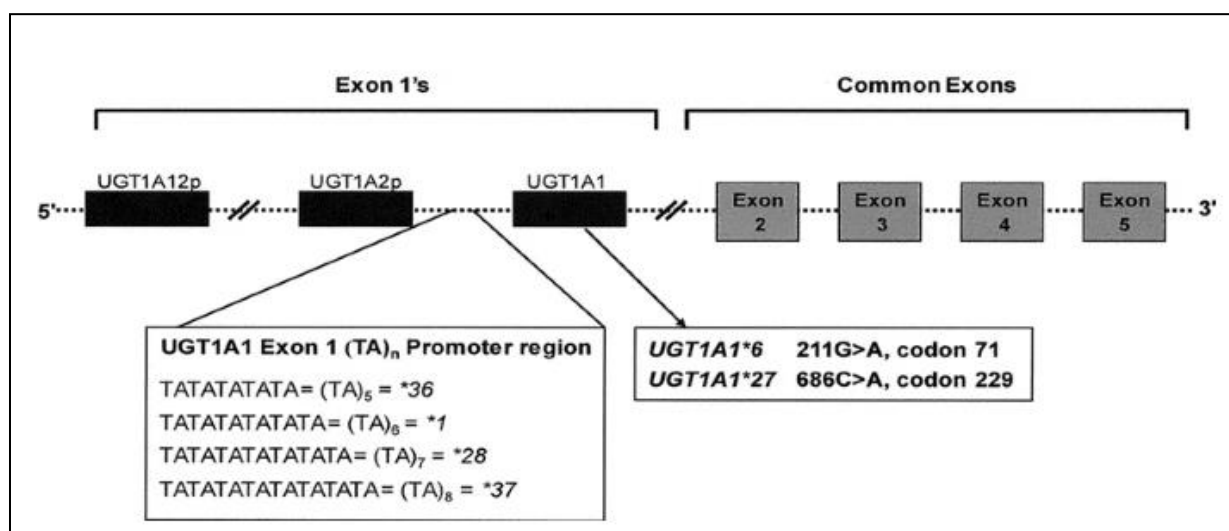


Figure I-18. Schéma du gène partiel UGT1A1 [349]

I.3.3.2 TATA box

Les éléments régulateurs jouent un rôle important dans la détermination de la quantité de transcription d'un gène à un moment donné. Parmi ces éléments, le plus important est probablement le promoteur, qui sert de site de fixation pour les facteurs de transcription (chez les eucaryotes) ou pour les facteurs sigma (σ) (chez les procaryotes), et qui positionne l'ARN polymérase pour la transcription [350–352].

1. Définition de la boîte TATA box

La TATA box est l'élément de promoteur le plus célèbre. La TATA box tire son nom de sa séquence consensus, c'est-à-dire l'ordre de bases le plus fréquent qui compose cet élément. La TATA box est une courte séquence d'ADN riche en adénine (A) et thymine (T) [352].

2. Structure et localisation de la TATA box

La boîte TATA est une séquence d'ADN consensus TATAAA située environ 25-30 paires de bases en amont du site d'initiation de la transcription chez les eucaryotes, reconnue spécifiquement par la protéine TBP (TATA-binding protein) du complexe TFIID.

Cette liaison induit une courbure importante de l'ADN (environ 80°), facilitant l'assemblage du complexe de pré-initiation avec les facteurs TFIIA, TFIIB et l'ARN polymérase II. Elle est essentielle pour l'initiation précise de la transcription des gènes à promoteur focal [351].

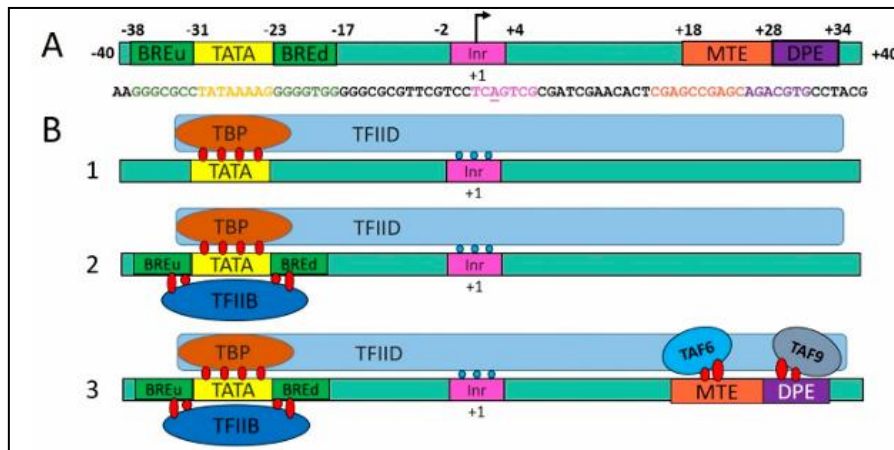


Figure I-19. Structure de TATA BOX

3. Fonction de la TATA box

La fonction principale de la boîte TATA est de servir de site de reconnaissance et de point d'ancrage pour la machinerie transcriptionnelle :

- **Reconnaissance par la TBP**

La séquence TATA est spécifiquement reconnue et liée par une protéine clé appelée TATA-binding protein (TBP). La TBP fait partie du complexe multi-protéique TFIID (Facteur de Transcription pour l'ARN polymérase II D).

- **Déformation de l'ADN**

La liaison de la TBP déforme notablement l'ADN en induisant un coude prononcé (environ 80°) de la double hélice. Cette déformation facilite l'ouverture ultérieure de l'hélice.

- **Noyau d'assemblage du complexe de pré-initiation**

La TBP ancrée à l'ADN via la boîte TATA sert de plateforme pour le recrutement séquentiel d'autres facteurs de transcription généraux (TFIIA, TFIIB, TFIIE, TFIIIF, TFIIH) et de l'ARN polymérase II. Cet assemblage aboutit à la formation d'un complexe de pré-initiation stable et compétent pour initier la transcription [351,353–355].

I.3.3.3 Fonction de l'enzyme UGT1A1

L'UGT1A1 est une enzyme clé de la phase II du métabolisme, principalement exprimée dans le foie et l'intestin. Elle catalyse la glucuronidation, un processus de conjugaison qui rend les substances lipophiles plus hydrosolubles, facilitant ainsi leur élimination par voie biliaire ou urinaire. Cette réaction implique le transfert d'un groupement glucuronide (dérivé de l'acide UDP-glucuronique) sur le substrat cible [356,357].

I.3.3.4 Substrats principaux de UGT1A1

L'enzyme UGT1A1, codée par le gène UGT1A1, est une glucuronosyltransférase majeure impliquée dans la glucuronidation de nombreux substrats endogènes et exogènes, facilitant leur élimination biliaire ou rénale [342].

1. Substrats endogènes

UGT1A1 glucuronide principalement la bilirubine non conjuguée (substrat unique, responsable du syndrome de Gilbert en cas de déficit), les hormones thyroïdiennes T3/T4, les estrogènes (estradiol, estriol) et les stéroïdes biliaires [342,358].

La bilirubine, qui est le substrat principal de cette enzyme, est un produit de dégradation de l'hème, principalement issu de la dégradation de l'hémoglobine. La bilirubine non conjuguée, étant liposoluble et potentiellement toxique, est transformée en bilirubine conjuguée (glucuronidée) par l'action de UGT1A1 [359]. Cette conjugaison rend la bilirubine plus soluble dans l'eau, permettant son élimination efficace par la bile et les urines [360]. Une déficience de cette enzyme peut entraîner une accumulation de bilirubine non conjuguée, conduisant à une jaunisse comme observé dans les syndromes de Crigler-Najjar ou la maladie de Gilbert [361].

2. Substrats exogènes

Parmi les médicaments clés : SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan, lien direct avec tes recherches), éthinylestradiol (contraceptifs), troxafloxacine (acyl-glucuronidation), doliprane/paracétamol, naphtol-1, flavonoïdes et certains anti-VIH comme l'atazanavir [342,362,363].

I.3.4 Polymorphisme UGT1A1*28

I.3.4.1 Description du polymorphisme

Le polymorphisme UGT1A1*28 correspond à une variation de type insertion dans la région promotrice du gène UGT1A1, plus précisément dans la TATA box. Ce polymorphisme se caractérise par une modification du nombre de répétitions du dinucléotide TA, située dans la séquence régulatrice située en amont de l'exon 1 [343,364].

Le génotype UGT1A1 se caractérise principalement par deux variants au niveau de la région promotrice du gène. L'allèle dit sauvage ou wild-type (UGT1A1*1)) présente une séquence comprenant six répétitions du motif TA, notée (TA)₆TAA [239]. En revanche, l'allèle muté (UGT1A1*28) se distingue par la présence de sept répétitions de ce même motif, soit (TA)₇TAA [239,365].

L'ajout d'une répétition supplémentaire de TA dans l'allèle *28 altère la structure de la boîte TATA, ce qui diminue l'affinité de liaison de la TBP. En conséquence, l'efficacité de l'initiation de la transcription est réduite, entraînant une diminution de l'expression de l'enzyme UGT1A1 [347,366].

I.3.4.2 Conséquences moléculaires du polymorphisme UGT1A1*28

Le mécanisme par lequel cette insertion affecte la fonction génique est élégant et bien caractérisé :

- **Altération de la Boîte TATA**

La boîte TATA est le site de liaison principal pour la TBP, une sous-unité du complexe TFIID qui est la pierre angulaire de l'assemblage du complexe de pré-initiation de la transcription [351].

- **Affaiblissement de la Liaison**

La séquence allongée A(TA)₇TAA altère la géométrie et la composition du site de liaison. La TBP se lie avec une affinité réduite à cette séquence modifiée par rapport à la séquence sauvage A(TA)₆TAA [367].

- **Diminution de l'expression Génique**

Une liaison moins efficace de la TBP se traduit par un recrutement moins optimal de l'ARN polymérase II et de l'ensemble de la machinerie transcriptionnelle. Il en résulte une réduction de la transcription du gène *UGT1A1* [368].

I.3.4.3 Conséquences fonctionnelles du polymorphisme**UGT1A1*28**

Le polymorphisme UGT1A1*28 conduit à une baisse de l'expression du gène et par conséquent à une réduction de l'activité de l'enzyme UGT1A1 [239].

Cette diminution d'activité enzymatique a des conséquences cliniques importantes, en particulier sur la clairance de la bilirubine non conjuguée et sur le métabolisme de plusieurs médicaments dont l'élimination dépend de UGT1A1, notamment Irinotecan [369,370].

I.3.4.4 Distribution ethnique du polymorphisme UGT1A1*28

Les variations interethniques de la fréquence de l'allèle UGT1A1*28 diffèrent fortement entre les populations africaines, européennes, asiatiques et américaines. Appréhender ces disparités ethniques est crucial pour la santé publique, l'interprétation diagnostique et l'élaboration de stratégies de médecine personnalisée [370].

Les données publiées montrent que la prévalence de l'allèle *28 varie fortement selon les populations. Chez les individus d'ascendance africaine, la fréquence de l'allèle *28 atteint 0,42 à 0,45 et la proportion d'homozygotes (*28/*28) est de l'ordre de 17-20 % [345,371]. Parmi les populations d'origine européenne (caucasienne) et du Moyen-Orient, l'allèle *28 présente également une forte fréquence (environ 0,26 à 0,31), avec un taux d'homozygotie estimé entre 9 et 13 % [371,372]. Cette répartition explique en partie pourquoi le syndrome de Gilbert est plus fréquemment diagnostiqué dans ces groupes [372].

En revanche, chez les populations d'Asie de l'Est (Chine, Japon, Taïwan, Corée), l'allèle *28 est beaucoup moins fréquent : les taux d'homozygotie *28/*28 sont souvent inférieurs à 3 % et l'allèle *28 seul peut avoir une fréquence de 0,09 à 0,16 selon les populations [371,373]. Dans ces populations asiatiques, le syndrome de Gilbert est moins souvent lié à *28, et des variants tels que UGT1A1*6 (plus fréquents en Asie de l'Est) sont fréquemment responsables [373,374].

I.3.5 Autres polymorphismes du gène UGT1A1

Outre le polymorphisme bien connu UGT1A1*28, le gène UGT1A1 présente plusieurs autres variants génétiques qui peuvent influencer l'activité de l'enzyme et le métabolisme de la bilirubine [342].

Ces polymorphismes incluent à la fois des mutations codantes, comme UGT1A1*6 et *27, qui modifient directement la fonction enzymatique, et des variants régulateurs, tels que UGT1A1*36 et *37 qui affectent l'expression du gène [373,375].

I.3.5.1 UGT1A1*6 (c.211G>A, p.G71R)

Le polymorphisme UGT1A1*6 (c.211G>A ; p.G71R) est une mutation codante fréquente en Asie de l'Est qui entraîne la substitution de la glycine par une arginine en position 71 de l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1. Ce changement altère la structure et la stabilité de l'enzyme, réduisant sa capacité à conjuguer la bilirubine non conjuguée avec l'acide glucuronique. En conséquence, la bilirubine s'accumule dans le sang, provoquant une hyperbilirubinémie légère, pouvant se manifester comme un syndrome de Gilbert, et augmentant le risque de toxicité médicamenteuse pour des traitements dépendant de la glucuronoconjugaison, tels que l'irinotécan [376–378].

I.3.5.2 UGT1A1*27 (c.686C>A, p.P229Q)

Le polymorphisme codant UGT1A1*27 (c.686C>A ; p.P229Q) entraîne la substitution d'une proline par une glutamine en position 229 de l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1, ce qui altère sa structure et réduit significativement son activité catalytique. Cette diminution fonctionnelle limite la glucuronoconjugaison de la bilirubine non conjuguée, provoquant une accumulation de bilirubine dans le sang. Les individus homozygotes ou porteurs de génotypes composés avec d'autres variants fonctionnels, comme *6 présentent une hyperbilirubinémie plus sévère [379–381].

I.3.5.3 UGT1A1*36 et UGT1A1*37

sont des allèles du gène UGT1A1 qui résultent d'une variation du nombre de répétitions TA dans la boîte TATA de son promoteur : *36 correspond à cinq répétitions (TA)₅ , *37 à huit répétitions (TA)₈ [382].

L'allèle *36 (TA)₅ est associé à une activité promotrice plus élevée, ce qui peut conduire à une expression accrue de l'enzyme et dans certains contextes, à une réduction du risque d'hyperbilirubinémie néonatale [371,375,383].

À l'inverse, *37 (TA)₈ diminue significativement l'activité transcriptionnelle, encore plus que l'allèle à sept répétitions (TA)₇, entraînant une réduction de l'expression d'UGT1A1 [371,383].

Ces différences de régulation se traduisent cliniquement par des variations dans la capacité de conjugaison de la bilirubine : *37 étant un allèle "faible-activité" contributeur potentiel d'hyperbilirubinémie et des phénotypes tels que le Syndrome de Gilbert ou autres troubles liés à la glucuronidation [342,384].

I.3.6 Conséquences cliniques du polymorphisme UGT1A1*28 lors du traitement par irinotécan

Le polymorphisme UGT1A1*28 modifie l'activité enzymatique et le métabolisme de l'irinotécan, entraînant des risques de toxicité variables selon le génotype, ce qui permet d'adapter le dosage de manière personnalisée [239].

I.3.6.1 Patients homozygotes UGT1A128*28

Les patients homozygotes pour UGT1A1*28 (28*28) présentent une réduction marquée de l'activité enzymatique, entraînant une accumulation du métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38. Cette altération est associée à un risque élevé de toxicités sévères, notamment une neutropénie de grade 3-4 et une diarrhée sévère, pouvant devenir dose-limitante. Plusieurs études rapportent que les individus *28/*28 ont 3 à 5 fois plus de risque de développer ces effets indésirables sous irinotécan. Une réduction posologique est donc recommandée, en particulier pour des doses ≥ 180 mg/m² [213,223].

I.3.6.2 Patients hétérozygotes UGT1A1/*28

Ces individus ont une activité intermédiaire de l'enzyme, et un risque modéré de toxicité. Les données suggèrent une élévation du risque, mais moins marquée que chez les homozygotes *28/*28. L'ajustement posologique peut être envisagé au cas par cas, en tenant compte d'autres facteurs de risque (âge, comorbidités, etc...)[240,385].

I.3.6.3 Patients homozygotes UGT1A1/*1

Ces patients ont une activité enzymatique normale, assurant une glucuronidation efficace du SN-38. Le risque de toxicité est considéré comme standard, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces patients [10,213,223].

I.3.7 Recommandations cliniques pour le génotype UGT1A1*28

Le polymorphisme UGT1A1*28 est un des exemples les plus intéressants de pharmacogénétique mise en pratique clinique. Plusieurs organisations internationales ont émis des guidelines spécifiques pour l'ajustement de la dose de l'irinotécan en fonction du génotype UGT1A1 [386].

Les directives françaises du Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx) et du Groupe de Pharmacologie Clinique en Oncologie (GPCO-Unicancer), néerlandaises du Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) et italiennes de l'Association Italienne des Oncologues Médicaux (AIOM) et de la Société Italienne de Pharmacologie (SIF)

recommandent toutes un génotypage pré-thérapeutique de UGT1A1 chez les patients traités par irinotécan afin d'identifier ceux présentant un risque accru de toxicité [386–388].

La traduction génotype-phénotype est cohérente : l'allèle *36 est interprété comme *1 et l'allèle *37 comme *28. Pour les patients **homozygotes 28*28, une réduction de dose initiale de 25-30 % est préconisée par RNPGx/GPCO, DPWG et AIOM-SIF pour limiter le risque de neutropénie et de diarrhée sévères [386–388].

Chez les patients hétérozygotes (1*28), ces organismes indiquent qu'aucune réduction systématique de dose n'est recommandée, mais qu'une surveillance clinique et hématologique rapprochée est justifiée en raison d'un risque modérément accru de neutropénie [387].

Les directives divergent cependant sur certaines situations : RNPGx/GPCO ne recommande pas le génotypage pour les faibles doses d'irinotécan (<180 mg/m²), estimant que les toxicités sont similaires quel que soit le génotype, alors que DPWG recommande le génotypage pour tous les patients, même à faibles doses. Par ailleurs, RNPGx/GPCO contre-indique l'irinotécan à haute dose (≥240 mg/m²) chez les patients *28/*28, alors que DPWG n'impose pas de contre-indication. Les allèles rares à activité réduite (*6, *37) sont mentionnés, mais leur gestion n'est pas standardisée [386–388].

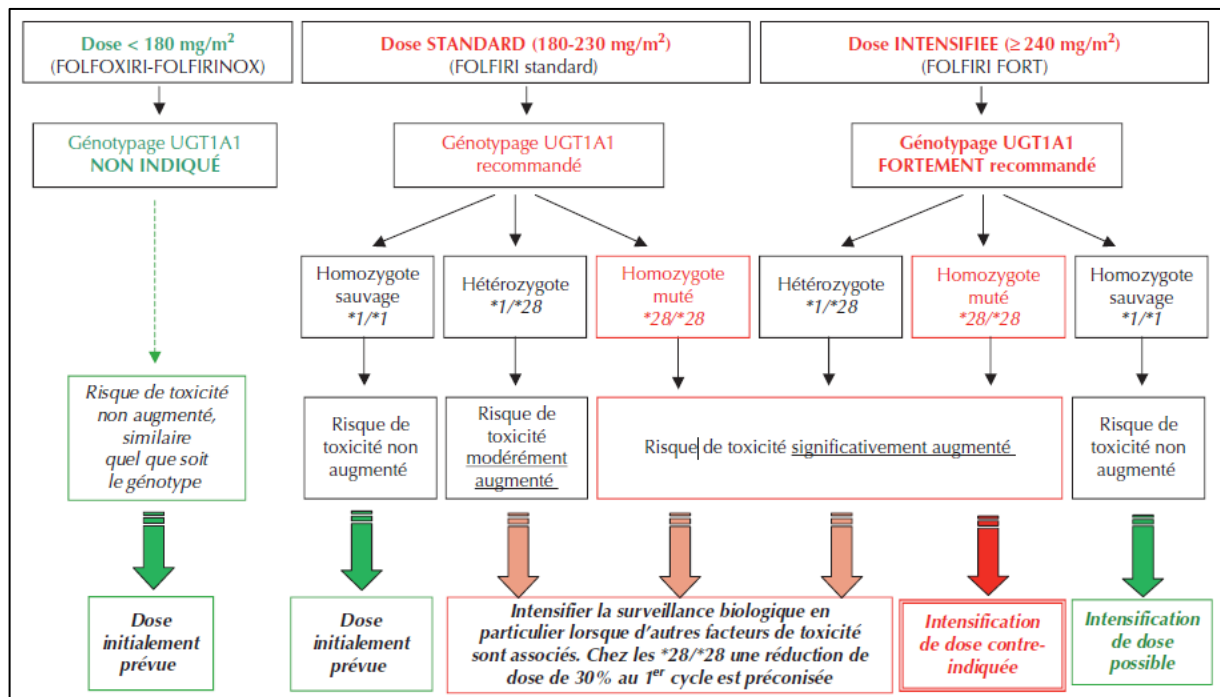


Figure I-20. Arbre décisionnel d'aide à la prescription d'irinotécan selon RNPGx [389]

Selon la FDA, le génotype UGT1A1 28*28 entraîne des concentrations systémiques plus élevées du métabolite actif ainsi qu'un risque accru d'effets indésirables (notamment une neutropénie sévère). Il est recommandé d'envisager une réduction d'un niveau de la dose

initiale, puis d'ajuster la posologie en fonction de la tolérance individuelle du patient. Conformément à cela, les résumés des caractéristiques du produit approuvés par la FDA pour l'irinotécan et le SN-38 indiquent que les patients porteurs du génotype *28/*28 présentent un risque accru de neutropénie.

Pour ces patients, le libellé du Camptosar* (irinotecan HCl) recommande de débiter l'irinotécan au moins un niveau en dessous de la dose standard, que le médicament soit administré seul ou en association. Toutefois, la réduction posologique exacte à appliquer dans cette population n'est pas connue, et les ajustements ultérieurs doivent être basés sur la tolérance individuelle au traitement [224].

Enfin, le consensus général est que le génotype UGT1A1 doit être utilisé pour prédire le risque de toxicité hématologique sévère (neutropénie) et gastro-intestinale (diarrhée) et pour guider la réduction de la dose initiale chez les patients à haut risque, afin de prévenir ces effets indésirables sans compromettre l'efficacité du traitement.

Tableau I-3. Synthèse des recommandations internationales pour l'ajustement posologique de l'irinotécan selon le génotype UGT1A1

Pays / Groupe	Génotypage avant traitement	Dose recommandée pour 28*28	Dose pour 1*28 (hétérozygote) / IM	Recommandation
France (RNPGx / GPCO)	Fortement recommandé	-25 à -30 % (si dose ≥ 180 mg/m ²)	Pas de réduction si dose modérée	Doses ≥ 240 mg/m ² déconseillées pour *28/*28
Pays-Bas (DPWG)	Essentiel avant toute chimiothérapie irinotecan	70 % de la dose standard	Pas de réduction systématique	Ajustement selon tolérance clinique
Italie (AIOM / SIF)	Recommandé avant traitement	-30 % pour *28/*28	/	Ajustement selon tolérance clinique

L'ajustement de la posologie fondé sur le génotype de l'UGT1A1*28 illustre pleinement les principes de la médecine personnalisée en oncologie, en améliorant la tolérance du traitement sans compromettre son efficacité [11,386].

I.4 Stratégie analytique

La stratégie analytique adoptée dans l'étude de l'irinotécan repose sur une méthodologie intégrée combinant deux approches complémentaires :

1. L'approche pharmacogénétique fondée sur le génotypage par réaction en chaîne par polymérase (PCR), permettant la caractérisation du polymorphisme UGT1*28 ;
2. L'approche pharmacocinétique basée sur l'analyse chromatographique par HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS), utilisée pour la quantification précise du médicament parent et de ses métabolites dans les échantillons biologiques.

Cette stratégie s'inscrit dans une démarche de pharmacologie personnalisée, visant à relier les variations génétiques individuelles aux profils pharmacocinétiques mesurés, afin d'expliquer les différences observées en termes d'exposition systémique et d'effets indésirables.

I.4.1 PCR en temps réel

La PCR en temps réel (qPCR) a été initialement utilisée pour amplifier des séquences d'ADN spécifiques et est depuis devenue l'un des outils de recherche les plus fiables en biologie et en médecine. Son adaptation aux études sur l'ARN a impliqué l'usage d'une transcriptase inverse pour générer d'abord de l'ADN complémentaire (ADNc), qui est ensuite utilisé dans le processus d'amplification par PCR, méthode connue sous le nom de PCR par transcription inverse (RT-PCR)[390].

Cependant, étant donné que la PCR standard ne permet pas une quantification précise de manière fiable, la technique a été améliorée, donnant naissance à l'outil analytique puissant que l'on désigne aujourd'hui sous le nom de PCR en temps réel [12,391].

I.4.1.1 Principes de base

La PCR en temps réel, également appelée PCR quantitative, est une version adaptée de la PCR classique qui permet de suivre l'évolution de la réaction au fur et à mesure. Il s'agit d'un processus enzymatique *in vitro* permettant d'amplifier une région spécifique d'ADN sur plusieurs ordres de grandeur, produisant des milliers à des millions de copies d'un segment ciblé. Les composants nécessaires incluent l'ADN matrice, les amorces, les nucléotides (dNTP) et l'ADN polymérase thermostable [392–394].

Outre une précision, une sensibilité et une rapidité accrues, la PCR en temps réel présente comme principal avantage par rapport à la PCR classique la possibilité d'établir une relation de

quantification fiable entre le nombre de séquences cibles initiales (avant amplification) et la quantité d'amplicon produite à un cycle donné [392].

Cette précision est essentielle pour une quantification rigoureuse des acides nucléiques cibles, condition nécessaire à l'évaluation de l'expression génique via la mesure de l'ARNm [395].

De plus, il n'est pas nécessaire de réaliser des étapes post-PCR, ce qui réduit le risque de contamination croisée due à des amplicons précédents [392,394].

Cette technique de PCR en temps réel a donc révolutionné la détection et la quantification des acides nucléiques cibles et a trouvé un large éventail d'applications [394,396].

I.4.1.2 Étapes de la PCR en temps réel

La qPCR s'appuie sur un cycle répétitif comprenant trois étapes fondamentales : dénaturation, hybridation (annealing) et élongation (extension), chacune jouant un rôle crucial dans l'amplification de l'ADN cible [397].

1. Dénaturation

Durant cette première étape, l'ADN double brin est chauffé typiquement à 90-94 °C ce qui rompt les liaisons hydrogène entre les bases complémentaires, séparant les deux brins pour rendre l'ADN simple brin accessible comme matrice [398].

2. Hybridation (Annealing)

Après dénaturation, la température est abaissée généralement entre 55-70 °C selon la température de fusion (T_m) des amorces, ce qui permet à des amorces (primers) de s'apparier de façon spécifique aux séquences complémentaires sur les brins simples d'ADN. Ces amorces définissent les extrémités entre lesquelles l'amplification de la région cible aura lieu [399].

3. Élongation (Extension)

Sous l'action d'une ADN-polymérase thermostable (comme la Taq), la température est portée à un niveau optimal typiquement autour de 72 °C pour permettre l'ajout de nucléotides (dNTPs) à l'extrémité 3' des amorces hybridées. L'enzyme synthétise de nouveaux brins complémentaires dans la direction 5' → 3', dupliquant ainsi la séquence d'intérêt[399].

Ces trois étapes sont répétées pour un nombre de cycles typique de 30 à 40, permettant une amplification exponentielle de la séquence cible : à chaque cycle, le nombre de copies d'ADN double approximativement, rendant la PCR extrêmement efficace même à partir d'une faible quantité initiale de matrice [400–402].

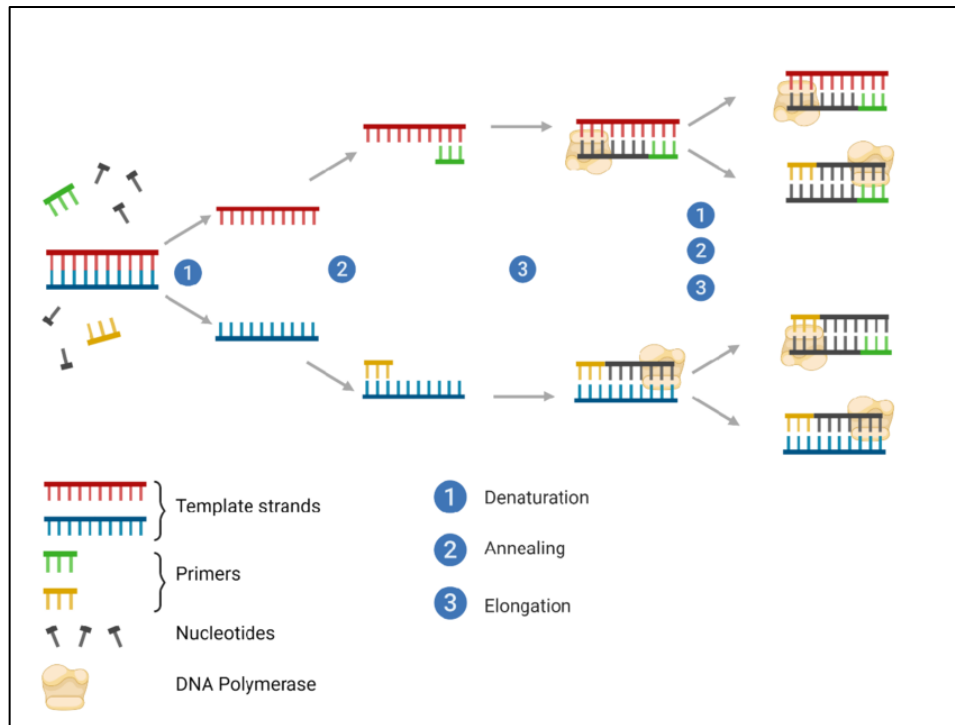


Figure I-21. Etapes de la qPCR [403]

I.4.1.3 Composants de la réaction de qPCR

La réaction de qPCR repose sur une matrice (ADN ou ADNc) qui contient la séquence à amplifier « target ». Deux amorces (forward et reverse) se fixent précisément aux extrémités de cette région, définissant le fragment à copier. Une ADN-polymérase thermostable (comme la Taq) va catalyser la synthèse des nouveaux brins en incorporant des dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) les « briques » de l'ADN. Le tampon réactionnel et les ions Mg^{2+} fournissent un environnement chimique optimal pour l'activité de l'enzyme et l'hybridation des amorces. Enfin, un marqueur fluorescent soit un colorant intercalant (ex. SYBR Green), soit une sonde spécifique (ex. sonde TaqMan) émet un signal proportionnel à la quantité d'ADN formé, ce qui permet de suivre en temps réel l'amplification [401,402].

I.4.1.4 Stratégies de détection fluorescente

Les systèmes de qPCR utilisent un rapporteur fluorescent associé à la sonde pour la détection et la quantification. En général, ils sont classés en deux grands groupes selon l'agent fluorescent utilisé et la spécificité de la détection PCR [402].

Le premier groupe est basé sur des molécules intercalantes de l'ADN double brin, telles que SYBR Green I et EvaGreen, permettant la détection d'amplicons spécifiques et non spécifiques [400].

Pour le second groupe, des fluorophores sont liés à des oligonucléotides. Ainsi, ils ne détectent que les amplicons spécifiques. Ce groupe comprend les sondes d'hydrolyse (comme la sonde TaqMan), les sondes à double hybridation, les "molecular beacons" et les sondes scorpion [394].

1. SYBR Green

Le SYBR Green est un colorant intercalant qui se lie de manière non spécifique à l'ADN double brin. Lorsque le colorant s'intercale dans la double hélice, son émission fluorescente augmente de façon proportionnelle à la quantité d'ADN amplifié au cours des cycles. Cette méthode présente l'avantage d'être simple, économique et applicable à une grande variété de cibles. Toutefois, sa spécificité est limitée, car il détecte l'ensemble des produits d'amplification, incluant les produits non spécifiques et les dimères d'amorces. Pour cette raison, une analyse de courbe de fusion est indispensable afin de confirmer l'unicité du produit amplifié et de garantir la validité du signal obtenu [394,404].

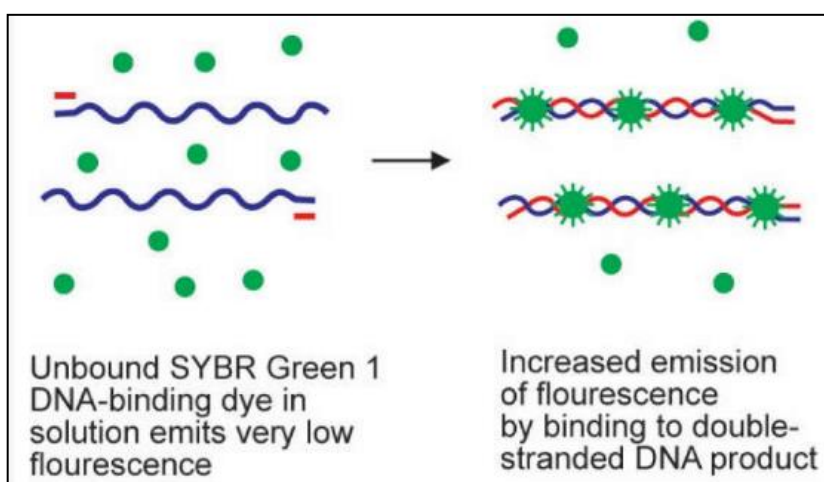


Figure I-22. Mécanisme d'action du colorant SYBR Green I [394]

2. Sondes spécifiques

Les sondes fluorescentes spécifiques constituent une alternative offrant une plus grande précision analytique. Elles sont conçues pour s'hybrider à une séquence interne à la région amplifiée et la fluorescence n'est générée que lorsque la sonde est parfaitement complémentaire à la cible. Cette stratégie améliore significativement la spécificité et limite les risques de détection non spécifique [405].

Un fluorophore est une molécule fluorescente qui absorbe l'énergie lumineuse à une longueur d'onde particulière, puis réémet cette lumière à une longueur d'onde plus longue [406].

Il existe deux types de fluorophores : les donneurs ou rapporteurs, et les accepteurs ou extincteurs (quenchers). Lorsqu'un fluorophore donneur absorbe de l'énergie lumineuse, son

niveau d'énergie augmente pour atteindre un état excité. Le retour à l'état fondamental s'accompagne d'une émission d'énergie sous forme de fluorescence. Cette énergie lumineuse émise peut être transmise à un fluorophore accepteur adjacent lorsque les deux fluorophores sont en proximité. Ce transfert d'énergie de l'état excité du fluorophore rapporteur vers le quencher est appelé « transfert d'énergie par résonance de fluorescence » (FRET) [394,407].

- **Sondes TaqMan**

Ce sont des oligonucléotides hydrolysables, marqués par un fluorophore (reporter) à l'extrémité 5' et un quencher à l'extrémité 3', constituant un système de transfert d'énergie par résonance de fluorescence (FRET) qui bloque initialement l'émission de fluorescence. Lors de l'élongation en PCR quantitative, l'activité exonucléase 5'→3' de la polymérase Taq clive la sonde hybridée à l'ADN cible, séparant le fluorophore du quencher et produisant un signal fluorescent proportionnel à la quantité d'ADN amplifié [406,408,409].

Cette hydrolyse ciblée garantit une grande sensibilité et spécificité, puisque le signal ne se produit que lorsque la sonde s'hybride correctement entre les amorces. Comparées aux colorants intercalants comme le SYBR Green, ces sondes évitent la détection de produits non spécifiques ou de dimères d'amorces. Très utilisées en diagnostic moléculaire, elles permettent également la détection multiplex de jusqu'à six cibles avec une excellente reproductibilité [410,411].

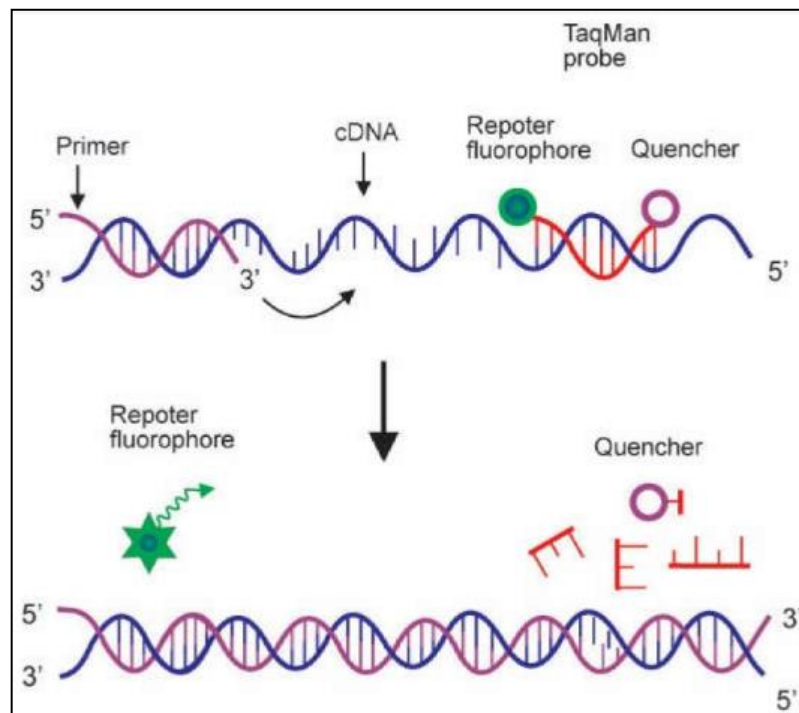


Figure I-23. Mode d'action de sonde taqman [394]

- **Autres sondes fluorescentes**

- a) **Les Molecular Beacons** : sont des sondes en épingle à cheveux dont le fluorophore est initialement quenché. Lorsqu'elles s'hybrident à la séquence cible, la structure secondaire s'ouvre et la fluorescence est libérée, permettant une discrimination précise entre séquences très proches, utile notamment pour la détection de mutations ponctuelles [409].
- b) **Les systèmes Scorpion** : combinent un primer et une sonde dans une seule molécule ; après extension, la sonde s'hybride au brin nouvellement synthétisé, séparant le fluorophore du quencher et assurant une détection rapide et hautement spécifique. Ces deux types de sondes permettent ainsi un suivi fiable et précis de l'amplification en temps réel [412].

I.4.1.5 Quantification

La quantification par qPCR repose sur la mesure en temps réel de la fluorescence corrélée à l'accumulation des amplicons au cours des cycles d'amplification [413]. Au début (phase de « baseline »), la fluorescence reste au niveau du bruit de fond ; puis, dans la phase exponentielle, l'ADN cible est amplifié de façon quasi exponentielle, ce qui produit une montée rapide de la fluorescence, visible sous forme d'une courbe sigmoïde [414].

Pour quantifier l'ADN initial, on trace une ligne de seuil (threshold) définie dans la phase exponentielle et on détermine le cycle seuil (Ct ou Cq), c.-à-d. le cycle où la fluorescence franchit ce seuil. Le Ct est inversement proportionnel à la quantité initiale de cible : un Ct bas indique une grande quantité initiale, un Ct élevé une quantité faible [394,415].

Pour une quantification absolue, on établit une courbe standard à partir de dilutions connues de l'ADN cible, et on reporte les Ct en fonction du logarithme de la concentration initiale, ce qui permet d'estimer la quantité d'ADN dans des échantillons inconnus [416].

Le nombre de molécules d'ADN présentes dans le mélange initial détermine la quantité d'amplicon générée après un nombre donné de cycles de PCR. Lorsque seules quelques molécules d'ADN sont présentes au départ, la quantité d'amplicon synthétisée sera relativement faible. À l'inverse, un nombre important de molécules initiales entraînera une production plus élevée de produit PCR. Cette relation permet d'utiliser la PCR pour estimer le nombre de molécules d'ADN présentes dans un échantillon en mesurant la quantité de produit amplifié [12,394].

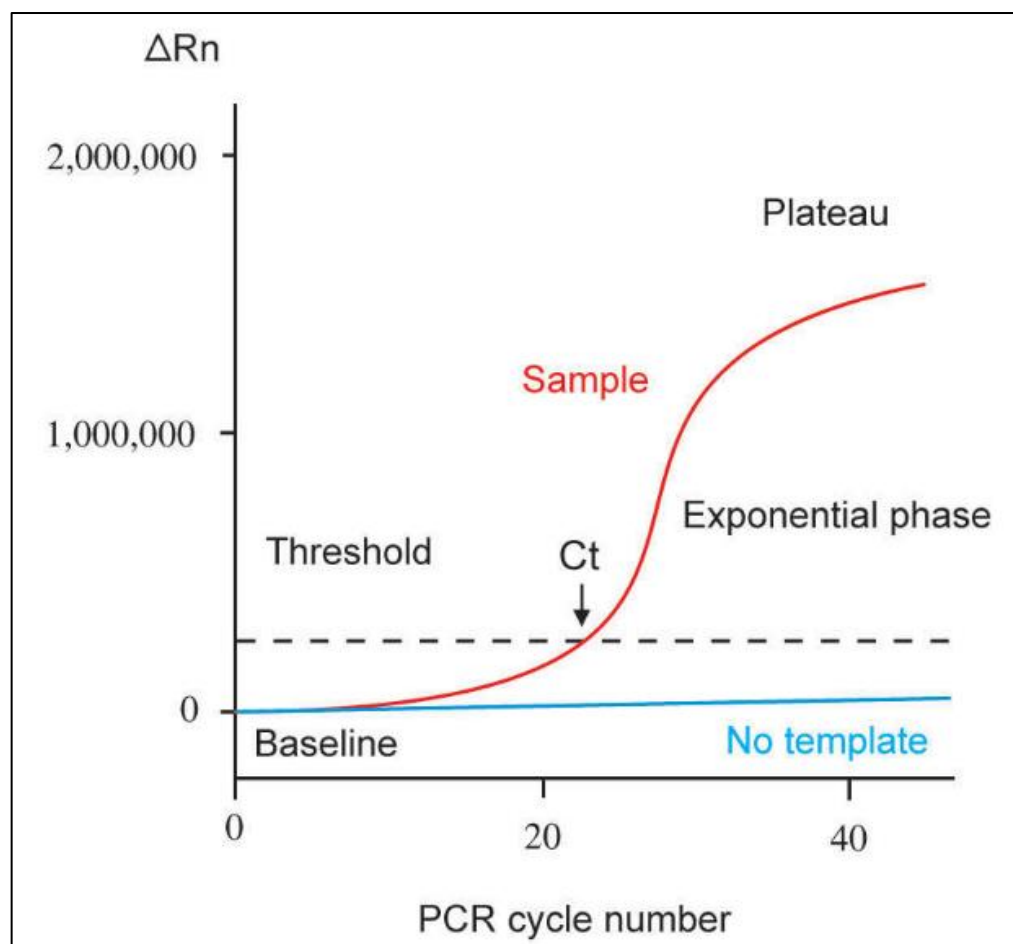


Figure I-24. Représentation d'une courbe unique d'amplification en PCR quantitative en temps réel [394]

I.4.2 HPLC-MS/MS

La quantification des concentrations plasmatiques du médicament et de ses métabolites a été réalisée en utilisant une méthode analytique basée sur l'HPLC-MS/MS. Cette technique est reconnue comme la référence en bioanalyse pour sa sensibilité, sa sélectivité, et sa capacité à détecter des analytes à très faibles concentrations dans des matrices biologiques complexes.

I.4.2.1 Principe général de l'HPLC-MS/MS

L'HPLC-MS/MS repose sur deux étapes successives :

1. La chromatographie liquide

La chromatographie en phase liquide constitue une méthode analytique de référence pour la séparation, l'identification et la quantification de composés au sein de matrices variées, notamment biologiques. Son principe repose sur la répartition différentielle des analytes entre deux phases non miscibles : une phase mobile, généralement composée d'un ou plusieurs solvants, et une phase stationnaire fixée dans la colonne chromatographique. La séparation est

rendue possible grâce à des interactions réversibles et rapides entre les molécules et ces deux phases, permettant une élution sélective et reproductible des espèces analytiques [417].

2. La détection par spectrométrie de masse en tandem

À la sortie de la colonne HPLC, les analytes liquides entrent dans la source d'ionisation et sont ionisés, généralement par électrospray (ESI) en phase liquide, puis introduites dans l'analyseur de masse. Celui-ci sélectionne, fragmente et détecte les ions caractéristiques permettant une identification spécifique des composés. En mode tandem (MS/MS), notamment avec un analyseur de type triple quadripôle, la détection repose sur le suivi de transitions ioniques spécifiques (MRM), ce qui confère à la méthode une très grande spécificité, un bruit de fond minimal et des limites de détection très faibles. Cette sensibilité élevée rend la spectrométrie de masse particulièrement adaptée à l'analyse de médicaments et métabolites dans les matrices biologiques complexes [418].

I.4.2.2 Techniques HPLC-MS/MS développées dans le cadre du dosage de l'irinotécan et ses métabolites

Le tableau ci-dessous présente les quelques techniques développées par HPLC-MS/MS, destinées à la mesure des concentrations plasmatiques du CPT-11 et ses métabolites.

Tableau I-4. Résumé de quelques techniques développées par HPLC-MS/MS

Auteurs / Pays	Phase mobile	Transitions MRM	Matrice	Référence
Atasilp et al. Thaïlande, 2018	Acide acétique 0,1% Eau Acétonitrile	CPT-11: 587→167 SN-38: 393→349 SN-38G: 569→393	Plasma	[18]
Aoullay et al. USA, 2022	Gradient RP	CPT-11: 587.2>124.3; SN-38: 393.3>349.2; SN-38G: 569.2>393.3; APC: 619.2>393.3	Plasma	[419]
Marangon et al. Italie, 2015	Eau acidifiée par l'acide nitrique	Non spécifié en détail (SRM multiple)	Plasma	[17]

Chapitre II: Matériel et méthodes

Présentation de l'étude

Dans le contexte du traitement du cancer CCRm par irinotécan, la compréhension de la variabilité interindividuelle en termes de toxicité et de réponse thérapeutique reste un enjeu majeur. En Algérie, aucune donnée publiée ne documente à ce jour l'impact du polymorphisme UGT1A1*28 sur la pharmacocinétique de l'irinotécan. Cette absence de données locales limite l'adaptation individualisée des posologies et la prévention des toxicités sévères.

Ce travail s'inscrit donc dans une démarche visant à intégrer simultanément le génotypage UGT1A1*28, la mesure des concentrations plasmatiques du CPT-11 et du SN-38 par HPLC-MS/MS, ainsi que l'évaluation clinique des toxicités hématologiques et digestives. En combinant ces approches, il contribue à éclairer les déterminants de la variabilité pharmacologique de l'irinotécan chez les patients algériens atteints de CCRm.

Objectifs

L'objectif principal de notre étude consiste :

Dans l'évaluation de l'association entre le génotype UGT1A1*28 et les concentrations plasmatiques du CPT-11, du SN-38 et de la bilirubine, ainsi que leur relation avec la survenue de toxicités hématologiques et digestives chez les patients atteints de CCRm traités par l'irinotécan seul ou en association.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

1. Effectuer le génotype UGT1A1*28 et déterminer sa fréquence chez les patients algériens atteints de CCRm traités par l'irinotécan.
2. Mesurer les concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 chez les patients.
3. Proposer une stratégie d'adaptation posologique personnalisée selon le profil génétique et pharmacocinétique des patients afin de réduire la toxicité.

II.1 Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude de type série de cas, conduite de façon prospective, longitudinale, mono-centrique, réalisée au service d'oncologie médicale du Centre anti Cancer Sétif, entre le 13 Juillet 2023 et le 15 Juillet 2025.

Un formulaire de consentement écrit et éclairé a été présenté à tous les patients et signé par chacun d'eux (**Annexe I**).

II.2 Population de l'étude

Les patients, atteints de CCRm et répondant aux critères d'inclusion définis, ont été recrutés.

II.2.1 Critères d'inclusion

- Patients adultes.
- Patients atteints d'un CCRm confirmé.
- Traitement comportant l'irinotécan.

II.2.2 Critères de non inclusion

- Patients recevant l'irinotécan pour d'autres types de cancers.
- Patients atteints d'un CCR non métastatique.
- Patients traités pour CCRm par une chimiothérapie ne contenant pas d'irinotécan.
- Refus de participation à l'étude.

II.3 Taille de l'échantillon et mode d'échantillonnage

Le nombre de patients à inclure a été fixé en fonction de la période de recueil prévue qui était de 24 mois.

En conséquence, il n'a pas été défini a priori un calcul de taille d'échantillon sur la base d'une puissance statistique, mais l'objectif était d'inclure tous les patients éligibles dans cette période jusqu'à épuisement des ressources avec un mode d'échantillonnage consécutif. Le nombre final d'inclusion sera précisé après recueil.

II.4 Recueil des données

La collecte des données a été effectuée grâce à une fiche de renseignement (**Annexe II**), qui contient les éléments suivants :

1. Données générales

Nom et prénom du patient, âge, sexe, poids, taille, commune et wilaya de résidence, antécédents personnels et familiaux.

2. Données cliniques

Type et localisation du cancer, symptômes évocateurs : date de diagnostic du cancer, histopathologie, marqueurs tumoraux lors du diagnostic, date de diagnostic des métastases, localisation des métastases. Evaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie.

3. Données sur le traitement

Protocole utilisé, rang de ligne, dose administrée de l'irinotécan, nombre de cure, traitement concomitant.

Paramètres de toxicité liée au traitement : Neutropénie, diarrhée, nausées, vomissements et autres.

4. Suivi biologique

Paramètres hématologiques : Globules blancs, neutrophiles, globules rouges, hémoglobine, plaquettes.

Paramètres biochimiques : glycémie, urée, créatinine, ASAT, ALAT, Bilirubine totale, Bilirubine indirecte, Bilirubine directe.

5. Résultats

a. Résultats de l'analyse chromatographique LC-MS/MS

La fiche présente les concentrations plasmatiques obtenus par LC-MS/MS, incluant les concentrations d'irinotécan et de SN-38 mesurées à 2 heures et à 48 heures après l'administration.

b. Résultats de qPCR

La fiche présente également les résultats issus de la qPCR, notamment le génotypage UGT1A1*28 (homozygote sauvage, hétérozygote ou homozygote muté) et UGT1A1*6 (présence ou absence de mutation).

II.5 Matériel

II.5.1 Matériel et réactifs pour qPCR

II.5.1.1 Matériel et consommable

- Tubes acide Ethylène Diamine TétraAcétique (EDTA).
- Micropipettes, et embouts.
- Tubes Eppendorf

- Colonnes et tubes de collecte
- Tubes Qubit

II.5.1.2 Réactifs

1. Réactifs pour extraction d'ADN

- Kit PureLink Genomic DNA Mini : Proteinase K, Lysis/Binding Buffer, Wash Buffer 1, Wash Buffer 2, Elution Buffer.
- Éthanol 96-100%

2. Réactifs pour quantification d'ADN

- Kit Qubit dsDNA HS : réactif concentré, tampon (working solution), deux standards ADN.

3. Réactifs pour amplification d'ADN

- Le kit EasyPGX® ready UGT1A1 permet la détection, par qPCR, des variants UGT1A1*1, UGT1A1*28, UGT1A1*36, UGT1A1*37 et UGT1A1*6.
- Il est constitué de strips de 8 puits de 0,2 ml, chacun contenant le Master Mix lyophilisé avec tout le nécessaire pour l'amplification : Taq polymérase, tampon de réaction, dNTPs, MgCl₂, amorces forward et reverse.
- De plus, chaque test contient les sondes spécifiques pour les séquences : les séquences de type sauvage sont marquées avec FAM, tandis que les séquences mutées sont marquées avec HEX. Plus précisément :
- Les sondes pour les séquences UGT1A1*28 et UGT1A1*37 sont marquées avec HEX.
- Les sondes spécifiques pour les séquences UGT1A1*1 et UGT1A1*36 sont marquées avec FAM.
- Le kit comprend également deux contrôles positifs HET-1 et HET-2, contenant des séquences d'UGT1A1 sous forme anhydre avec un génotype wild-type et muté, ainsi qu'un contrôle négatif qui n'est rien d'autre que de l'eau exempte de DNase et RNase.
- Le contrôle HET-1 sous forme anhydre contient de l'ADN synthétique avec un mélange de séquences de génotype hétérozygote UGT1A1 1*28, tandis que HET-2 contient un mélange de séquences de génotype hétérozygote UGT1A1 1*6.
- La plaque contient 12 colonnes avec 8 strips pour chaque colonne.

II.5.2 Matériel et réactifs pour HPLC-MS/MS

II.5.2.1 Matériel et consommable

- Tubes EDTA (acide Ethylène Diamine TétraAcétique).
- Tubes secs.
- Micropipettes et embouts.
- Seringues.
- Verrerie de laboratoire.
- Tubes Eppendorf.
- Colonne C8 (5 μ m, 4,6 $\times$ 150 mm)
- Vials et bouchons.
- Filtres en Nylon 25mm 0.22 μ m.

II.5.2.2 Réactifs

1. Etalons ou standards de référence

- **CPT-11** : Irinotecan hydrochloride trihydraté (standard) : étalon de référence certifié
Laboratoire TCI.
N° de lot : 8EZOO.
Degré de pureté : 98,6 %.
- **SN-38 (standard)** : 7-Ethyl-10-hydroxycamotothécine : étalon de référence certifié
Laboratoire TCI.
N° de lot : BCMFJ.
Degré de pureté : 97,2%.
- **Camptothécine S (standard)** : (S)-(+)-Camptothécine étalon de référence certifié
Laboratoire TCI.
N° de lot : ZK2QH.
Degré de pureté : 99,7%.

Les certificats de ces standards sont donnés en **Annexe III**.

2. Solvants

- Diméthylsulfoxyde (DMSO)
- Acétonitrile (ACN) de grade HPLC : Panreac®.
- Méthanol de grade HPLC : Fluka®.
- Acide formique

3. Autres

- Eau distillée ultrapure
- Formiate d'ammonium
- Sang total prélevé sur EDTA

II.5.3 Equipements

- Centrifugeuse.
- Balance analytique.
- Vortex.
- Pompe à vide et dispositif de filtration buchner.
- Etuve.

II.5.4 Appareillage

II.5.4.1 QUBIT®

Qubit Fluorometer (version 4) avec son logiciel d'essai ADN au laboratoire central du CLCC de Sétif (Figure II-1).

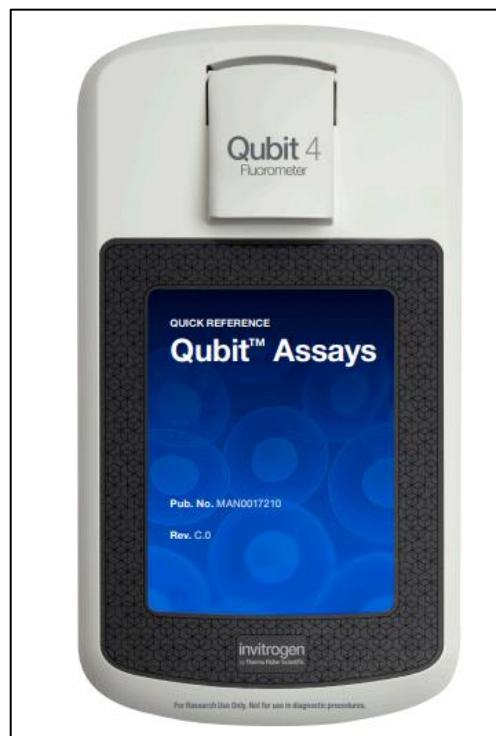


Figure II-1. Qubit Fluorometer

II.5.4.2 EasyPGX®

L'instrument EasyPGX® qPCR (Figure II-2) a été utilisé, et l'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel dédié « EasyPGX® Analysis Software ».



Figure II-2. EasyPGX® instrument

II.5.4.3 Chromatographe en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem

Un chromatographe en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem UPLC-MS/MS Shimadzu 8040 du laboratoire du CRAPC Ouargla (Figure II-3), avec un traitement des données assuré via le logiciel LabSolutions®.



Figure II-3. UPLC-MS/MS Shimadzu 8040

II.6 Méthodes

II.6.1 Méthode qPCR

II.6.1.1 Prélèvement

Le prélèvement destiné à l'analyse du génotype UGT1A128 a été réalisé sur sang total, recueilli dans un tube EDTA de 5 mL. Afin d'éviter toute contamination et de garantir la qualité de l'échantillon, la collecte a été effectuée dans des conditions strictes d'asepsie. Pour chaque patient, deux tubes de sang ont été prélevés avant l'administration de la chimiothérapie.

II.6.1.2 Extraction d'ADN génomique

1. Conditions

L'extraction de l'ADN génomique a été réalisée à l'aide du kit *Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini* à partir d'échantillons de sang total prélevé sur EDTA. Pour une partie des patients, l'extraction a été effectuée le jour même du prélèvement. Pour les autres échantillons, la procédure a été réalisée dans un délai maximal de 48 heures ; durant cette période, les tubes ont été conservés à +4 °C, conformément aux recommandations pré-analytiques destinées à préserver l'intégrité du matériel génétique.

2. Mode opératoire

Pour l'extraction de l'ADN, nous avons d'abord ajouté la quantité d'éthanol requise aux tampons de lavage, conformément aux indications figurant sur l'étiquette. Nous avons ensuite déposé 20 µl de Proteinase K au fond d'un microtube de 1,5 ml, puis ajouté 200 µl de sang total avant de mélanger délicatement afin d'obtenir une homogénéisation du mélange suivi d'une incubation de 2 minutes à température ambiante. Par la suite, nous avons ajouté 200 µl du tampon PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer et homogénéisé l'ensemble pour obtenir un lysat uniforme, avant d'incuber le mélange pendant 10 minutes à 55 °C pour assurer une digestion efficace des protéines.

Après cette étape, nous avons incorporé 200 µl d'éthanol à 96-100 % et mélangé brièvement, puis transféré l'ensemble sur la colonne PureLink installée dans un tube de collecte, suivie d'une centrifugation de 1 minute à $10\,000 \times g$. Les étapes de lavage ont été réalisées successivement : nous avons appliqué 500 µl du Wash Buffer 1 puis 500 µl du Wash Buffer 2 contenant l'éthanol, avec une centrifugation de 1 minute après chaque ajout.

Afin d'assurer l'élimination complète des traces d'éthanol, nous avons procédé à une centrifugation supplémentaire de 1 à 2 minutes à vitesse maximale. La colonne a ensuite été

transférée dans un tube propre, sur lequel nous avons ajouté entre 50 µl d'Elution Buffer (ou d'eau à pH 7–8,5), suivi d'une incubation d'une minute et d'une centrifugation d'une minute pour récupérer l'ADN.

Enfin, pour optimiser le rendement en ADN, nous avons réalisé une seconde élution en utilisant le même volume que précédemment.

II.6.1.3 Conservation de l'ADN

Conserver l'ADN à –20°C et éviter les cycles de congélation/décongélation.

II.6.1.4 Quantification de l'ADN

Après l'extraction, la quantification de l'ADN a été réalisée à l'aide du système Qubit® fluorometer (Thermo Fisher Scientific), selon le protocole du fabricant, afin d'évaluer la concentration et la qualité des acides nucléiques avant l'amplification par PCR.

1. Préparation de la solution de travail

Pour la préparation des réactifs, nous avons d'abord laissé l'ensemble des solutions atteindre la température ambiante, tout en veillant à les protéger de la lumière conformément aux recommandations du fabricant. Par la suite, nous avons préparé la solution de travail en diluant le réactif fluorescent concentré dans le tampon fourni, selon les indications du kit. La quantité préparée était suffisante pour l'ensemble des standards et des échantillons, en prévoyant environ 190 µl par standard et entre 180 et 199 µl par échantillon.

2. Préparation des tubes standards

Dans deux tubes Qubit préalablement étiquetés Standard 1 et Standard 2, nous avons distribué 190 µl de la solution de travail, puis ajouté 10 µl du Standard correspondant. Nous avons ensuite homogénéisé chaque tube au vortex pendant 3 à 5 secondes. Enfin, nous avons laissé incuber les mélanges durant 2 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière.

3. Préparation des échantillons

Pour chaque échantillon, nous avons ajouté entre 180 et 199 µl de solution de travail dans un tube Qubit, puis ajouté entre 1 et 20 µl d'ADN de manière à obtenir un volume final de 200µl. À l'aide d'une micropipette, nous avons prélevé précisément le volume requis d'ADN, avant d'homogénéiser le mélange au vortex pendant 3 à 5 secondes. Enfin, nous avons laissé incuber les tubes durant 2 minutes à température ambiante, étape indispensable avant la lecture.

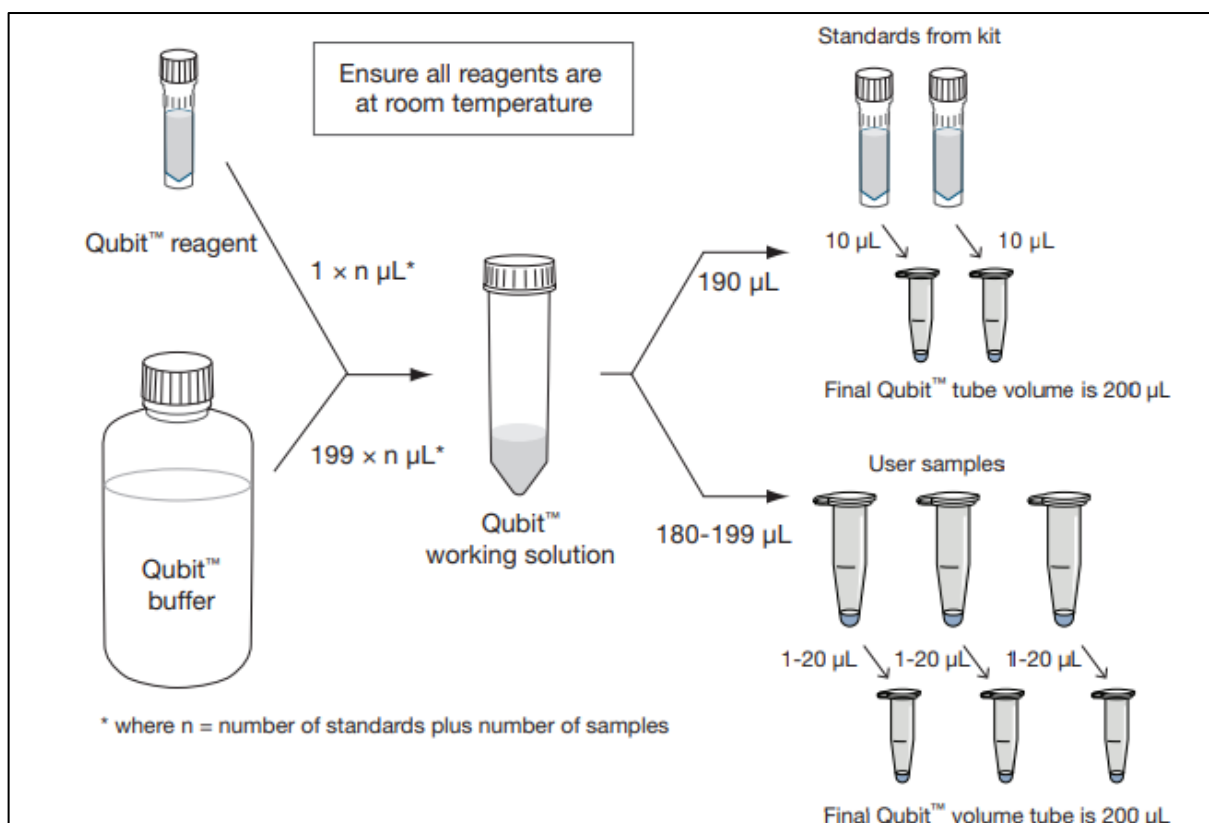


Figure II-4. Etapes de préparation des solutions de travail et des tubes standards/échantillons pour le dosage Qubit

4. Calibration et lecture

Sur l'écran d'accueil de l'appareil, nous avons sélectionné l'option DNA, puis choisi l'essai approprié (1X dsDNA HS). Dans un premier temps, nous avons procédé à la lecture des deux standards afin de calibrer l'instrument. Une fois cette étape validée, nous avons effectué la lecture des différents échantillons. Le Qubit a alors affiché directement la concentration en ADN, exprimée en ng/ μL , en tenant compte du volume ajouté.

Les valeurs obtenues pour quelques patients sont présentées dans l'annexe IV consacrée aux résultats de quantification de l'ADN.

II.6.1.5 Amplification

La réaction de PCR pour le génotypage UGT1A1*28 a été réalisée à l'aide du système EasyPGX® (Diatech Pharmacogenetics).

1. Mode opératoire

• Préparation des contrôles et des échantillons

Pour reconstituer les contrôles, nous avons versé 100 μL d'eau dans les tubes de contrôle, puis mélangé au vortex pendant 10 secondes puis centrifugé pendant 10 secondes

supplémentaires. Pour assurer une reconstitution complète, nous avons laissé les contrôles positifs réhydratés à température ambiante pendant 30 minutes avant utilisation.

Avant de commencer nous avons centrifugé pendant 10 secondes le nombre nécessaire de strips, puis mélangé à l'aide d'un vortex et centrifugé pendant 10 secondes les deux contrôles positifs réhydratés.

L'ADN extrait de l'échantillon a été ensuite dilué avec l'eau fournie dans le kit de façon à obtenir la quantité recommandée, soit entre 100 et 500 ng par réaction.

Après avoir retiré le film protecteur de la strip, nous avons ajouté 25 µl d'échantillons en dans chaque puits (soit 50 µl au total pour chaque patient). L'extrait d'ADN pour chaque échantillon va être mélangé avec les deux mixes anhydres contenues dans une EasyPGX UGT1A1 strip plus :

- Le mix pour UGT1A1*28 se trouve aux positions 1, 3, 5, 7
- Le mix pour UGT1A1*6 se trouve aux positions 2, 4, 6, 8

Les contrôles positifs HET-1 et HET-2 ont été placés respectivement à la première et à la deuxième position tandis que le contrôle négatif a été placé à la troisième et à la quatrième position. Ces positions précises permettent l'analyse des données ultérieurement avec le « EasyPGX® Analysis Software ».

Enfin, nous avons utilisé les 8 caps optiques plats inclus dans le kit pour sceller les strips, en insérant correctement les bouchons dans chaque puits.

Nous avons mélangé au vortex chaque strip pendant 5 secondes, en la tenant d'abord du côté où se trouve le trou, puis en la tournant de 180 degrés pour la tenir de l'extrémité opposée.

Après les avoir centrifugées pendant 10 secondes, nous avons terminé par le chargement des strips dans le thermocycleur.

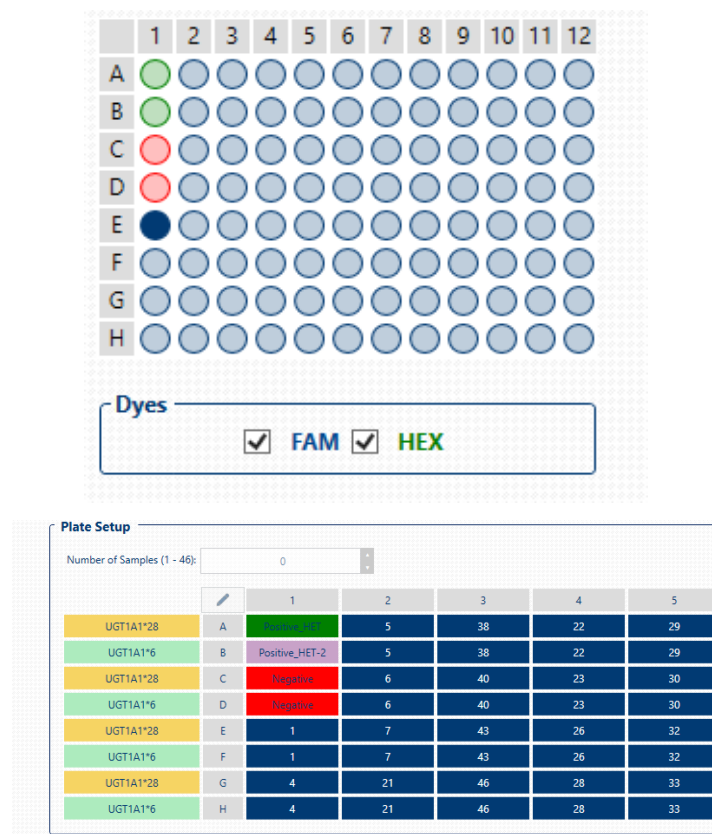


Figure II-5. Préparation des strips et configuration de la plaque

Le contenu du kit a été optimisé pour analyser jusqu'à 46 échantillons cliniques par session, en incluant les contrôles.

Une fois que le profil thermique est correctement configuré, nous avons lancé l'amplification.

2. Méthode d'amplification

La méthode d'amplification est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-1. Conditions thermiques du protocole d'amplification qPCR

Étape	Température/Temps
Hot Start (1 cycle)	95°C pendant 5 minutes
Amplification (40 cycles)	95°C pendant 15 secondes
	66°C pendant 15 secondes
	60°C pendant 45 secondes

3. Validation de la méthode qPCR

Il est important de noter que la validation de la qPCR repose sur la vérification directe des contrôles positifs (Figure II-6 et II-7) et des contrôles négatifs (Figure II-8 et II-9).

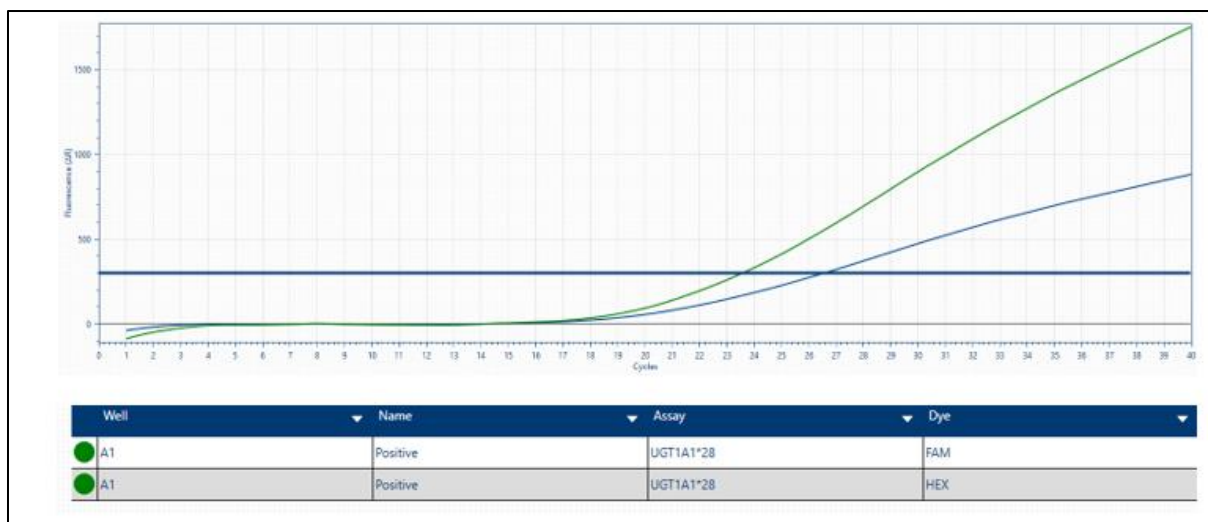


Figure II-6. Contrôle positif HET-1

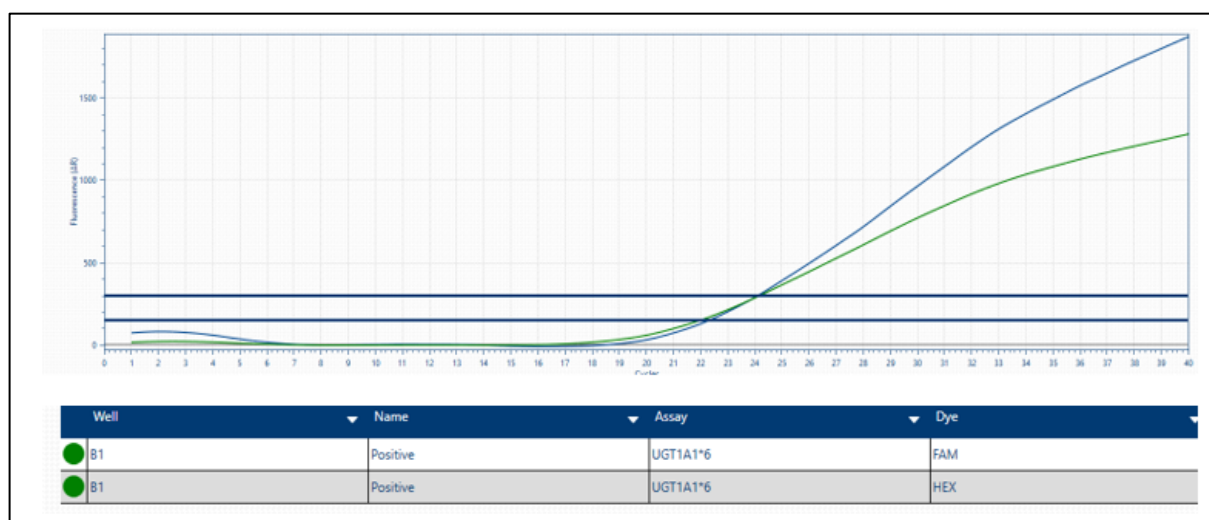


Figure II-7. Contrôle positif HET-2



Figure II-8. Contrôle négatif 1



Figure II-9. Contrôle négatif 2

Les résultats du génotypage UGT1A1*28 de quelques malades sont présentés dans l'Annexe V.

Les résultats étaient communiqués aux cliniciens sous forme de rapport (Annexe VI).

II.7 Méthode Chromatographique HPLC-MS/MS

Il s'agit du dosage plasmatique du CPT-11 et son métabolite. La détermination des concentrations dans le plasma s'est faite par HPLC-MS/MS, une technique d'analyse qui combine les performances de la chromatographie en phase liquide, pour la séparation des composés d'un échantillon, et de la spectrométrie de masse, pour la détection et la quantification des composés en fonction de leur rapport masse sur charge.

II.7.1 Choix de l'étalon interne

Afin de s'affranchir des éventuelles variations dans la quantification du CPT-11 et du SN-38 (variations instrumentales, erreurs de prise d'échantillon, dilutions, ...), nous avons choisi d'appliquer la technique de l'étalonnage interne, souvent utilisée en référence à la littérature.

Un étalon interne (EI) ayant des propriétés physico-chimiques et/ou un comportement aussi proche que possible de ceux de la molécule d'intérêt, est ajouté, à la même concentration, à tous les points de gamme, aux contrôles et aux échantillons à doser. L'étalon interne ne doit pas être présent, a priori, dans l'échantillon. En utilisant le rapport des deux signaux (molécule d'intérêt et étalon interne), il est possible de déterminer, précisément, la concentration de la molécule d'intérêt.

Nous avons utilisé la camptothécine S comme EI.

II.7.2 Conditions préanalytiques

II.7.2.1 Prélèvement

Le prélèvement destiné à l'analyse pharmacocinétique par HPLC-MS/MS a été effectué sur sang total recueilli dans un tube EDTA de 5 mL. Pour chaque patient, deux échantillons ont été obtenus : le premier à 2 heures et le second à 48 heures après l'administration de la perfusion de chimiothérapie à base d'irinotécan.

II.7.2.2 Optimisation des conditions d'analyse chromatographique

Nous avons mené une recherche bibliographique pour la mise au point de la technique de dosage HPLC-MS/MS. Au terme de l'étape d'optimisation des performances de la méthode de dosage de du CPT-11 et SN38, les conditions chromatographiques et ceux de la spectrométrie de masse ont été fixées.

1. Conditions chromatographiques retenues pour l'analyse

La phase mobile utilisée pour l'analyse était constituée de deux solutions :

- La solution A correspondait à une solution aqueuse contenant 2 mmol formiate d'ammonium et 0,002 % d'acide formique.
- La solution B était composée d'acétonitrile dans lequel étaient dissous 2 mmol formiate d'ammonium et 0,002 % d'acide formique.

La séparation chromatographique a été réalisée sur une colonne C8 (5 μ m, 4,6 $\times$ 150 mm).

L'élution a été effectuée en mode gradient selon le programme présenté dans le tableau II-2: la phase mobile A était maintenue à 95 % de 0,1 à 2 minutes, puis diminuée progressivement pour atteindre 5 % à 7 minutes et maintenue à ce niveau jusqu'à 8,5 minutes. Elle était ensuite ramenée instantanément à 95 % à 8,51 minutes pour permettre le reconditionnement de la colonne, et ce pour une durée totale d'analyse de 12 minutes.

Tableau II-2. Gradient de la méthode chromatographique

Temps (min)	Phase mobile A (%)
0-2	95
2-7	Gradient 95 $\rightarrow$ 5
7-8,5	5
8,5-8,51	Gradient 5 $\rightarrow$ 95
8,51-12	95

Le volume d'injection était de 10 μ L et le débit de la phase mobile fixé à 0,5 mL/min.

2. Conditions de la spectrométrie de masse retenues pour l'analyse

Pour la détection par spectrométrie de masse, l'ionisation a été réalisée en mode Electrospray Ionisation (ESI) en mode positif dans des conditions optimisées pour assurer une sensibilité maximale. Le gaz de collision était l'argon. Il a été réglé à 230kPa, tandis que la tension appliquée à la dynode de conversion était de -60 kV. La température du bloc chauffant a été maintenue à 400 °C, celle de la ligne de désolvatation à 250 °C. Le débit du gaz de séchage a été fixé à 10 L/min et celui du gaz de nébulisation à 3 L/min, permettant une atomisation et une désolvatation efficaces. Ces paramètres ont été sélectionnés afin d'obtenir une ionisation stable et reproductible des analytes, tout en minimisant la fragmentation non désirée.

Pour la quantification des analytes, une méthode en mode Multiple Reaction Monitoring (MRM) a été développée. Trois ions produits les plus abondants ont été sélectionnés pour chaque molécule afin d'assurer une sensibilité optimale et une spécificité maximale. La sélection des transitions MRM a été effectuée après injection d'une solution étalon, permettant d'identifier les ions fragments présentant les intensités les plus élevées.

Les tableaux II-3, II-4 et II-5 présentent les résultats de l'optimisation en mode MRM.

Pour le CPT-11, l'ion précurseur retenu était celui de m/z 587,2. Trois transitions ont été optimisées : m/z 587,2 $\rightarrow$ 194,85 avec un voltage de collision de -29 V, m/z 587,2 $\rightarrow$ 326,00 avec -11 V, et m/z 587,2 $\rightarrow$ 124,00 avec -35 V.

Pour le SN-38, l'ion précurseur retenu était celui de m/z 393,00. Trois transitions ont été optimisées : m/z 393,00 $\rightarrow$ 349,05 avec un voltage de collision de -26 V, m/z 393,00 $\rightarrow$ 292,95 avec -32 V, et m/z 393,00 $\rightarrow$ 248,95 avec -50 V.

Pour la Camptothécine S, l'ion précurseur retenu était celui de m/z 349,15. Trois transitions ont été optimisées : m/z 349,15 $\rightarrow$ 219,05 avec un voltage de collision de -49 V, m/z 349,15 $\rightarrow$ 247,90 avec -25V, et m/z 349,15 $\rightarrow$ 14,60 avec -19 V.

Les différentes transitions ont été choisies en raison de leur abondance et de leur stabilité, garantissant une détection fiable et reproductible dans les conditions d'analyse retenues.

Tableau II-3. Résultat de l'optimisation en mode MRM du CPT-11

	Ion précurseur m/z	Ions produits m/z	Voltage CID
CPT-11	587.2	194.85	-29
		326.00	-11
		124.00	-35

Tableau II-4. Résultat de l'optimisation en mode MRM du SN-38

	Ion précurseur m/z	Ions produits m/z	Voltage CID
SN-38	393.00	349.05	-26
		292.95	-32
		248.95	-50

Tableau II-5. Résultat de l'optimisation en mode MRM de l'EI

	Ion précurseur m/z	Ions produits m/z	Voltage CID
EI	349.15	219.05	-49
		14.60	-19
		247.90	-25

II.7.2.3 Choix des concentrations de la gamme d'étalonnage

Notre choix s'est porté sur une gamme d'étalonnage à 6 points.

Les intervalles de concentrations pour le CPT-11 et SN-38 qui couvrent, largement, les concentrations plasmatiques décrites dans la littérature pouvant inclure les valeurs des analytes dans les échantillons sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau II-6. Gammes de concentration utilisées pour l'étalonnage du CPT-11 et du SN-38

Molécule	Concentrations (ng/mL)					
CPT-11	120	240	480	720	960	2400
SN-38	4	8	16	24	32	80

II.7.2.5 Préparations des solutions de travail

Nous avons préparé les solutions de travail qui vont servir par la suite dans la préparation des standards d'étalonnage.

1. Préparations des solutions mères

Les solutions mères (SM) ont été préparées individuellement (tableau II-7), à partir de la poudre, comme suit :

- La SM de CPT-11 à 1200 mg/L a été préparée en dissolvant 1,2 mg de poudre de CPT-11 dans 1 mL de DMSO.
- La SM du métabolite SN-38 à 400 mg/L a été obtenue en dissolvant 0,4 mg de poudre de SN-38 dans 1 mL de DMSO.
- La SM de l'EI à 300 mg/L a été préparé en dissolvant 0,3 mg de substance dans un mélange de 500 μ L de DMSO et 500 μ L de méthanol.

Tableau II-7. Préparation des solutions mères

Molécule	CPT-11	SN-38	EI
Type de préparation	Dissolution		
Solvant	DMSO	DMSO	DMSO et MOH
Poids de la poudre	1,2 mg	0,4 mg	0,3 mg
Volume final de la solution à préparer	1 Ml		
Concentration de la SM (mg/L)	1200 mg/L	400 mg/L	300 mg/L

2. Préparations des solutions filles

Les solutions filles (SF) du SN-38 et de l'EI ont été préparées comme suit :

- La SF de SN-38 à 40 mg/L a été préparée par dilution au 1/10e de la solution mère.
- La SF de l'étalon interne à 30 mg/L a été obtenue par dilution au 1/10e de la solution mère.

3. Préparations de la solution mixture contenant le CPT-11 et SN-38

La solution de travail contenant une mixture de CPT-11 et SN-38 a été préparée en mélangeant à volumes égaux la SM de CPT-11 à 1200 mg/L, et la SF de SN-38 à 40 mg/L, de manière à obtenir une concentration finale de 600 mg/L de CPT-11 et de 20 mg/L de SN-38 dans la mixture comme indiqué dans le tableau II-8

Cette solution a été utilisée pour la préparation des gammes d'étalonnage.

Tableau II-8. Préparation de la solution de travail contenant le CPT-11 et le SN-38

Molécule	Concentration initiale	Concentration finale
CPT-11	1200 mg/L	600 mg/L
SN38	40 mg/L	20 mg/L

II.7.2.6 Préparation de la gamme d'étalonnage

Le tableau II-9 présente la préparation des dilutions sérielles qui ont été réalisées à partir de la solution mixture par dilution de cette dernière dans du méthanol à fin d'obtenir un volume total de 1000 µL et des concentrations intermédiaires utilisées pour préparer les concentrations des 6 standards de la courbe d'étalonnage.

Tableau II-9. Préparation des solutions étalon la gamme d'étalonnage du CPT-11 et SN38

Concentrations finales	CPT11 (mg/L)	3	6	12	18	24	60
	SN38 (µg/L)	100	200	400	600	800	2000
Volume Mixture (µl)		5	10	20	30	40	100
Volume méthanol (µl)		995	990	980	970	960	900

Afin d'optimiser le mode de préparation de la gamme d'étalonnage, notamment par rapport à la manifestation d'un éventuel effet matrice, nous avons utilisé le sang prélevé sur EDTA comme matrice biologique, pour la préparation du blanc matrice et des points de la gamme d'étalonnage matrice. Le cas échéant, le plasma issu a été surchargé en CPT-11, SN38 et en étalon interne.

Les points de la courbe d'étalonnage ont été préparés en série en ajoutant du plasma à la quantité nécessaire de solution mixture étalon (voir tableau II-10), afin d'obtenir des concentrations finales souhaitées.

Tableau II-10. Préparation des échantillons de la gamme d'étalonnage

	Blanc	Standard d'étalonnage
Volume du plasma	100 µL	80 µL
Volume de la solution étalon	/	20 µL
Volume de l'EI	/	10µL

II.7.2.7 Préparation et traitement du plasma

En vue d'éliminer les composants endogènes dus à la matrice, le mode d'extraction le plus simple à mettre en œuvre et le moins coûteux, est une extraction par précipitation des protéines.

Un aliquote de 100 μL de plasma sur EDTA a été extrait avec 390 μL d'un mélange d'acétonitrile-méthanol (2:1, v/v) puis homogénéisée au vortex. Après centrifugation à 9 000 tr/min pendant 10 minutes, le surnageant a été additionné de 10 μL de la solution fille de l'étalon interne (de façon à obtenir une concentration finale de 600 ng/mL) et mélangé au vortex. La solution a été filtrée par un filtre seringue de diamètre 0,22 μm et a ensuite été injectée dans le système LC-MS/MS pour analyse.

Ce prétraitement a été appliqué lors de la préparation des gammes d'étalonnage matrice, des contrôles qualité et dans la préparation des échantillons de malades.

II.7.3 Etape analytique

L'analyse par HPLC-MS/MS a été effectuée selon les conditions chromatographiques et de masse fixées dans l'étape d'optimisation.

II.7.3.1 Analyse des échantillons

Afin d'assurer la qualité des résultats d'analyse des échantillons, nous avons procédé comme suit :

Une séquence type analyse d'échantillons comprend dans l'ordre les étapes suivantes :

1. L'analyse d'un blanc ;
2. L'analyse d'une courbe d'étalonnage avec les standards préparés dans la matrice ;
3. L'analyse d'échantillon de malades ;
4. L'exploitation des chromatogrammes d'analyse.

Les figures II-10, II-11 et II-12 représentent les chromatogrammes des trois composés ainsi que leurs temps de rétention.

L'**Annexe VII** présente un exemple de chromatogrammes des ions recherchés de quelques échantillons de malades analysés.

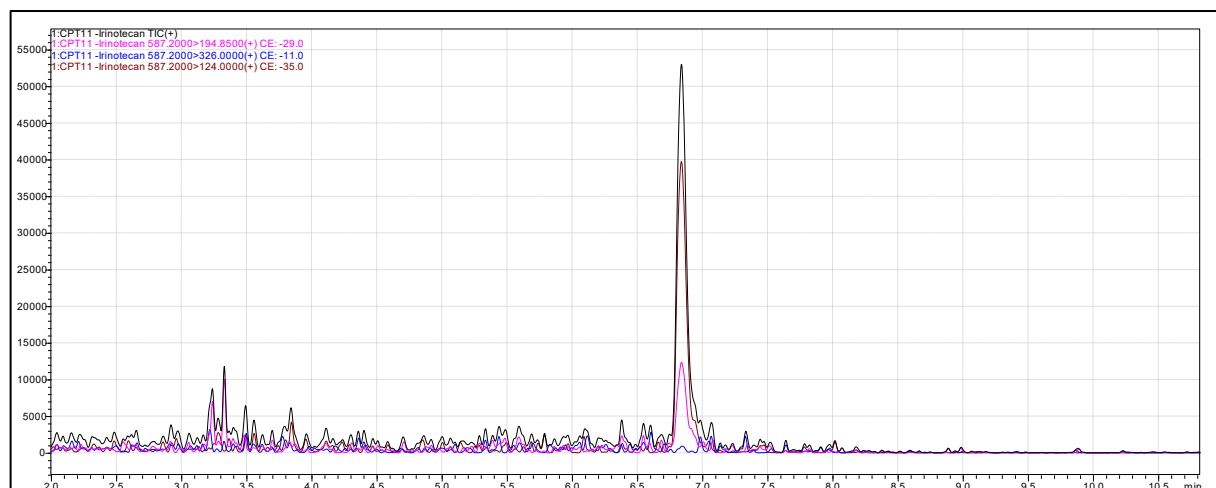


Figure II-10.Chromatogramme des ions recherchés pour le CPT-11

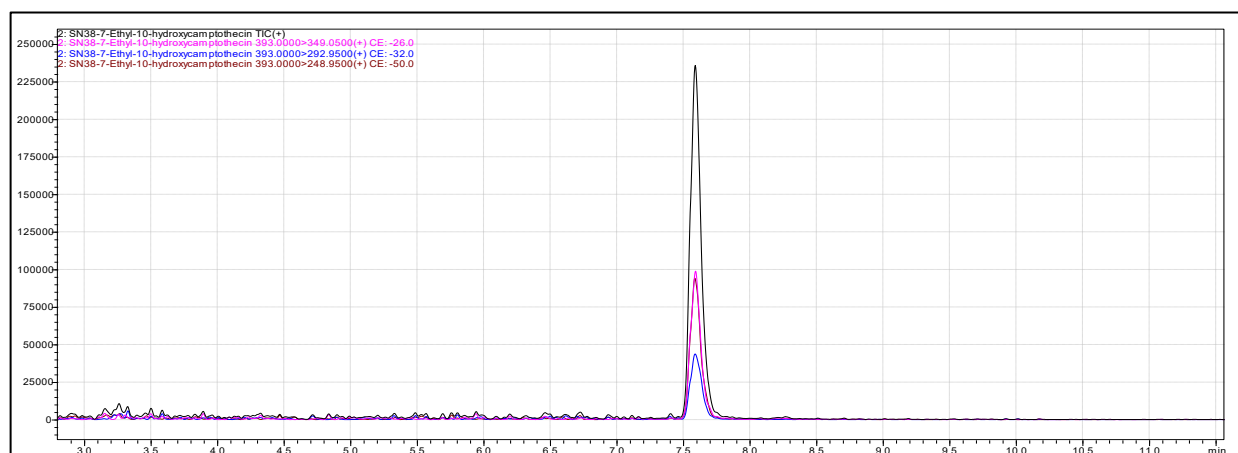


Figure II-11. Chromatogrammes des ions recherchés pour le SN-38

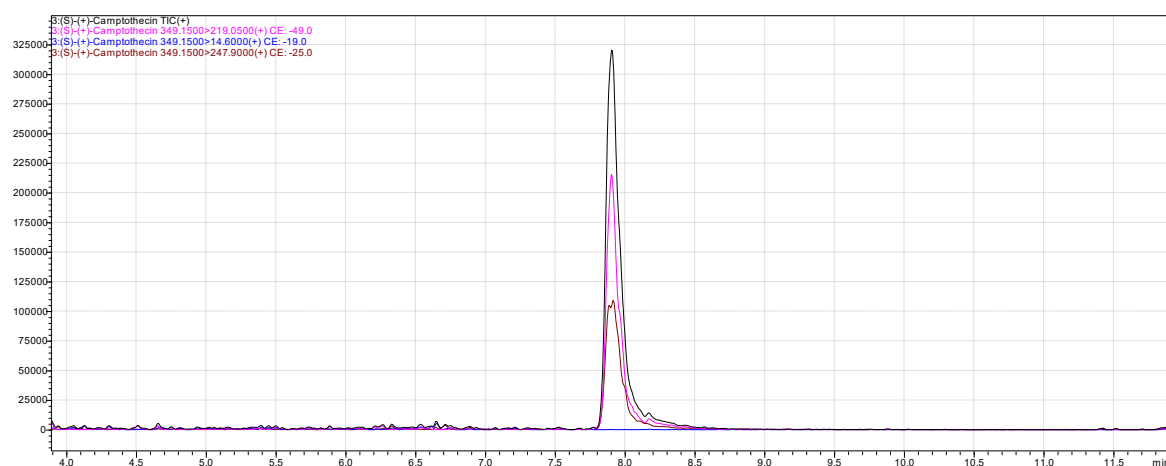


Figure II-12. Chromatogrammes des ions recherchés pour l'étalon interne

Les tableaux ci-dessous illustrent les courbes d'étalonnage du CPT-11 et du SN-38.

Tableau II-11. Courbe d'étalonnage du CPT-11

Niveau	Concentration introduite (ng/ml)	Temps de rétention	Surface	Concentration retrouvée (ng/ml)
1	120	8,284	30691	114,94
2	240	8,315	122378	313,57
3	480	8,303	205703	561,389
4	720	8,308	318945	922,182
5	960	8,283	327482	1039,506
6	2400	8,286	740786	2344,563

Tableau II-12. Courbe d'étalonnage du SN-38

Niveau	Concentration introduite (ng/ml)	Temps de rétention	Surface	Concentration retrouvée (ng/ml)
1	4	8,816	188	2,968
2	8	8,988	1241	13,414
3	16	8,859	2173	25,013
4	24	8,811	2272	27,705
5	32	8,804	2402	32,161
6	80	8,802	5864	78,283

Les figures ci-dessous montrent les courbes d'étalonnages du CPT-11 et SN-38 obtenues avec l'EI camptothécine S. Chaque point correspond à un ratio de concentration connue de l'analyte et l'étalon interne dans le plasma, normalisée par l'aire du pic de l'étalon. Cette courbe a été utilisée pour déterminer les concentrations plasmatiques des échantillons inconnus à partir du ratio analyte/étalon interne.

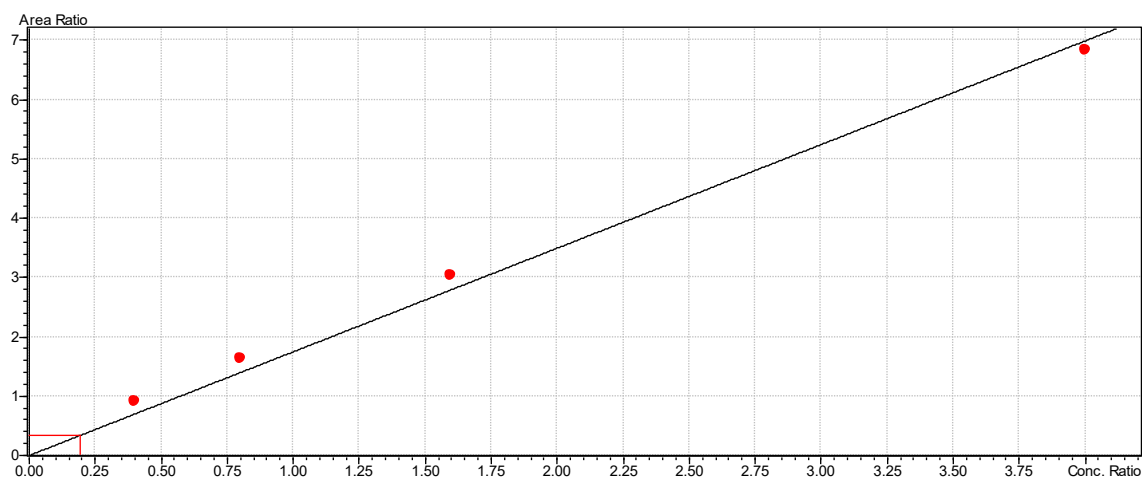


Figure II-13. Courbe d'étalonnage du CPT-11 par LC-MS/MS : rapport de surface CPT-11/EI en fonction du rapport de concentration CPT-11/EI

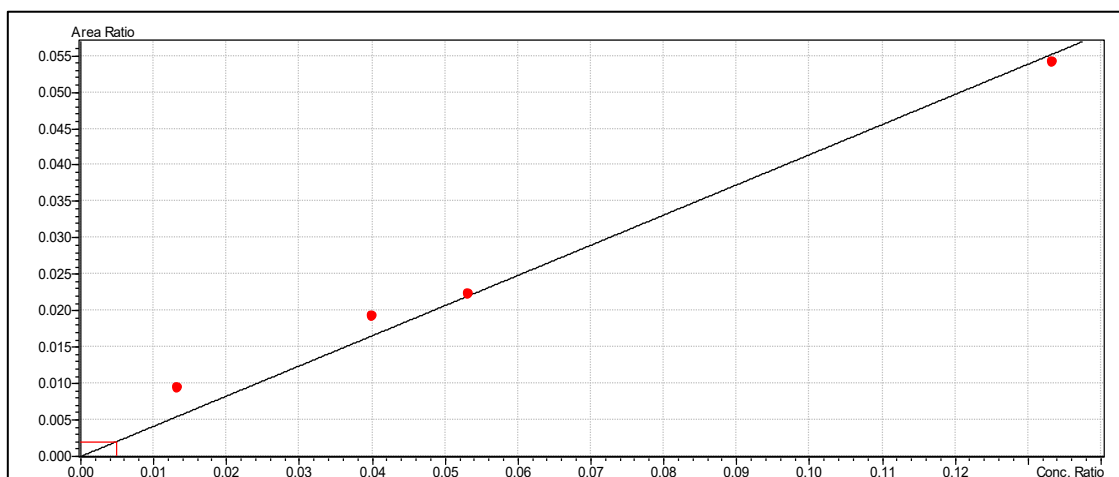


Figure II-14. Courbe d'étalonnage du SN38 par LC-MS/MS : rapport de surface SN-38/EI en fonction du rapport de concentration SN-38/EI

II.8 Critères de jugement

II.8.1 Interprétation des bilans biologiques

Les valeurs biologiques d'interprétation des bilans hématologiques et biochimiques, chez la population générale adulte, sont résumées dans les tableaux suivants :

Tableau II-13. Normes de l'hémogramme

Paramètres biologiques	Valeurs normales
Globules blancs (GB $\times 10^9/L$)	4 -10
Neutrophiles ($\times 10^9/L$)	1,5-8
Globules rouges (GR $\times 10^{12}/L$)	4,2- 5,7

Hémoglobine (g/dL)	12 -16
Plaquettes ($\times 10^9/L$)	150 - 450

Tableau II-14. Valeurs physiologiques d'un bilan biochimique

Paramètres biochimiques	Valeurs normales
Glycémie (g/L)	0,70 - 1,10
Urée (g/L)	0,15 – 0,45
Créatinine (mg/L)	6-13
ASAT (UI/L)	25-45
ALAT (UI/L)	15-45
Bilirubine totale (mg/L)	< 12
Bilirubine directe (mg/L)	< 2
Bilirubine indirecte (mg/L)	< 10

II.8.2 Toxicité

Les critères de jugement de toxicité incluent la survenue d'épisodes de neutropénie, de diarrhée, de nausées et de vomissements au cours du traitement par irinotécan. Ces événements indésirables ont été recueillis par les médecins de manière systématique à chaque cure de chimiothérapie et décrits en termes d'effectif (nombre de patients concernés). La sévérité des toxicités a été graduée selon les critères du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0 (novembre 2017), dont les définitions ont été utilisées pour l'ensemble des grades présentés dans la partie toxicité (voir **Annexe VIII**).

II.8.3 Génotypage

Parmi les critères descriptifs génétiques, les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme UGT1A1*28 ont été déterminées, et la conformité à l'équilibre de Hardy-Weinberg a été évaluée par test du χ^2 . Ces paramètres caractérisent la structure génétique de la population étudiée et permettent de vérifier l'absence de biais majeur de sélection.

II.9 Analyse statistique

Une base de données qui contient les informations des patients (âge, poids, taille, IMC, concentrations...) a été créée et l'ensemble des données recueillies a été introduit sur Microsoft EXCEL 2017.

Toutes les analyses ont été effectuées au moyen du logiciel Statistical Package on Social Sciences (IBM SPSS statistics) version 21.0.

Plusieurs tests statistiques ont été utilisés pour l'analyse des résultats :

Les statistiques descriptives ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages pour les variables qualitatives et sous forme de moyenne $\pm$ écart-type pour les variables quantitatives.

La fréquence allélique a été calculée à partir des génotypes observés dans la population. L'équilibre de Hardy-Weinberg a été évalué pour vérifier si la distribution des génotypes correspondait aux fréquences attendues.

La normalité de la distribution des variables quantitative a été évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk. Sur cette base, des tests statistiques paramétriques (pour les variables normalement distribuées) ou non paramétriques (pour celles qui ne le sont pas) ont été sélectionnés :

- Analyse des variances : Le test paramétrique ANOVA et le test non paramétrique « test H de Kruskal-Wallis ».

- L'ampleur de la corrélation entre les variables quantitatives a été évaluée à l'aide du test de corrélation de rang de Spearman pour les variables qui ne suivent pas une distribution normale et le test de corrélation de Pearson pour les autres.

Pour les analyses non paramétriques, les cellules correspondantes du tableau ont été mises en évidence par un code couleur (vert) afin de faciliter l'identification des tests utilisés et la lecture des résultats.

La relation entre les variables qualitatives et catégorielle a été étudiée par le test du KHI² ou le test de Fisher exact lorsque les effectifs sont inférieurs à 5. Une valeur de probabilité inférieure à 5 % a été utilisée comme niveau de signification.

Une régression logistique a été utilisée pour modéliser la probabilité de toxicité en fonction de la dose d'irinotécan (mg/m²) et du génotype. À partir de ces modèles, les probabilités prédites de toxicité ont été estimées pour différentes doses d'irinotécan dans chaque groupe génotypique et représentées graphiquement.

Le niveau de signification pour toute l'analyse statistique a été choisi à 0,05 (5%).

Chapitre III :

Résultats

III.1 Description de la population

Un total de 83 patients a été inclus dans cette étude.

Lors de la première étape (n = 71), un génotypage des variants UGT1A1*28 et UGT1A1*6 a été réalisé par qPCR, associé à un dosage plasmatique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 par HPLC-MS/MS, afin d'évaluer la corrélation entre les paramètres génétiques et pharmacocinétiques.

Dans une seconde étape (n = 12), seul le génotypage par qPCR a été effectué dans le but d'adapter la posologie et de prévenir la survenue d'effets toxiques.

III.1.1 Paramètres socio-démographiques

III.1.1.1 Répartition selon la wilaya de résidence

Le tableau III-1 présente la répartition des 83 patients inclus dans l'étude en fonction de leur wilaya de résidence. La majorité des participants (88,0%) habitent dans la wilaya de Sétif, suivie de Mila et Bejaia (4,8%) puis de Borj bouaririj et Tébessa (1,2%).

Tableau III-1. Répartition de la population selon la wilaya de résidence

Wilaya	Effectif	Pourcentage (%)
BBA	1	1,2
Bejaia	4	4,8
Mila	4	4,8
Sétif	73	88,0
Tébessa	1	1,2

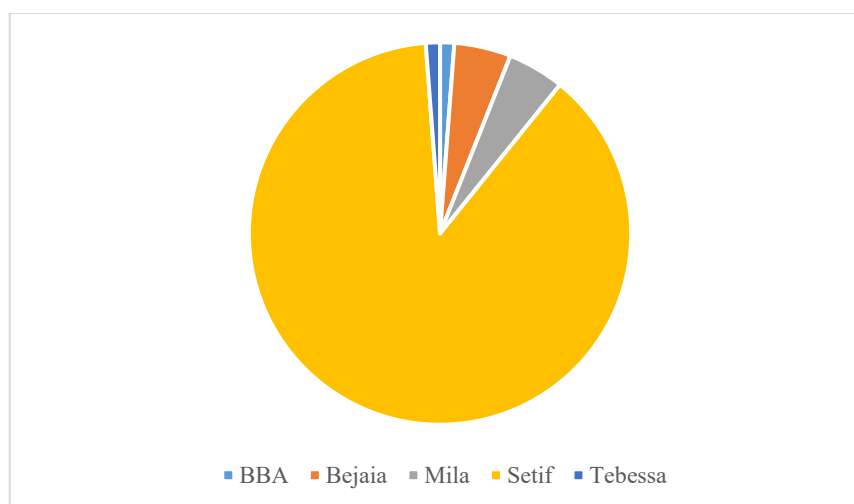


Figure III-1. Répartition de la population selon la wilaya de résidence

III.1.1.2 Répartition des patients selon le sexe

Sur un total de 83 patients, 55,4 % sont de sexe féminin contre 44,6 % de sexe masculin. La Figure III-2 présente la répartition des patients selon le sexe.

Le ratio hommes/femmes (H/F) de notre échantillon est de 0,8.

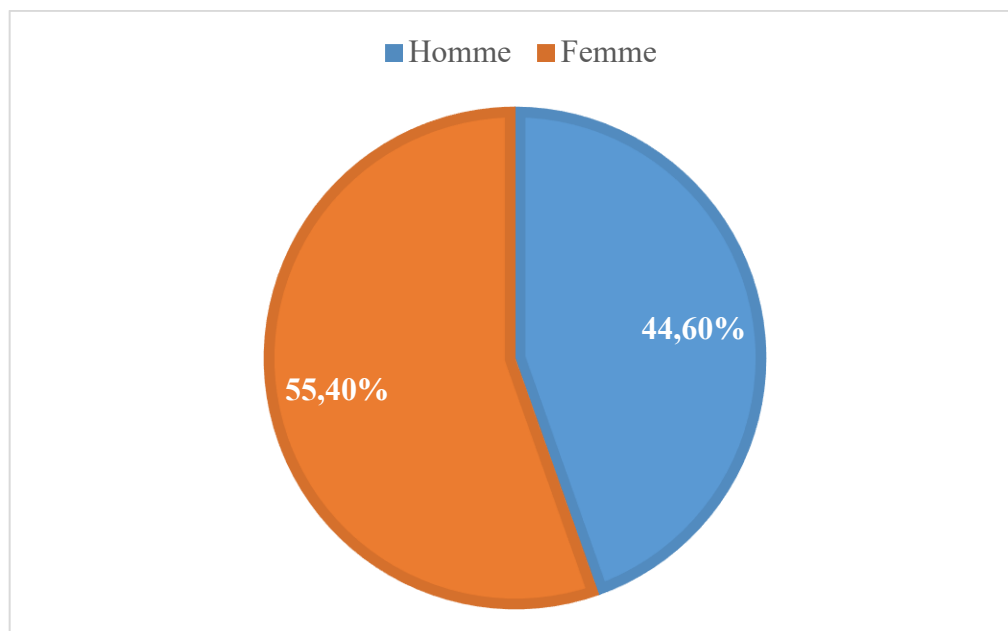


Figure III-2. Répartition des patients selon le sexe

III.1.1.3 Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen des patients est de $57,53 \pm 9,74$ ans allant de 36ans à 84 ans.

Tableau III-2. Distribution statistique de l'âge des patients

Age (ans)	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
	36,0	84,0	57,530	9,74

III.1.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Le tableau III-3 donne la répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Tableau III-3. Représentation de la moyenne d'âge des patients en fonction du sexe

Sexe	Moyenne d'âge (Années)	Effectif	Ecart type
Femme	54,783	46	8,71
Homme	60,95	37	9,98

La moyenne d'âge chez les hommes est de $60,95 \pm 9,98$ années, elle est de $54,78 \pm 8,71$ années, chez les femmes avec une différence significative ($P = 0,004^*$) (voir figure III-3).

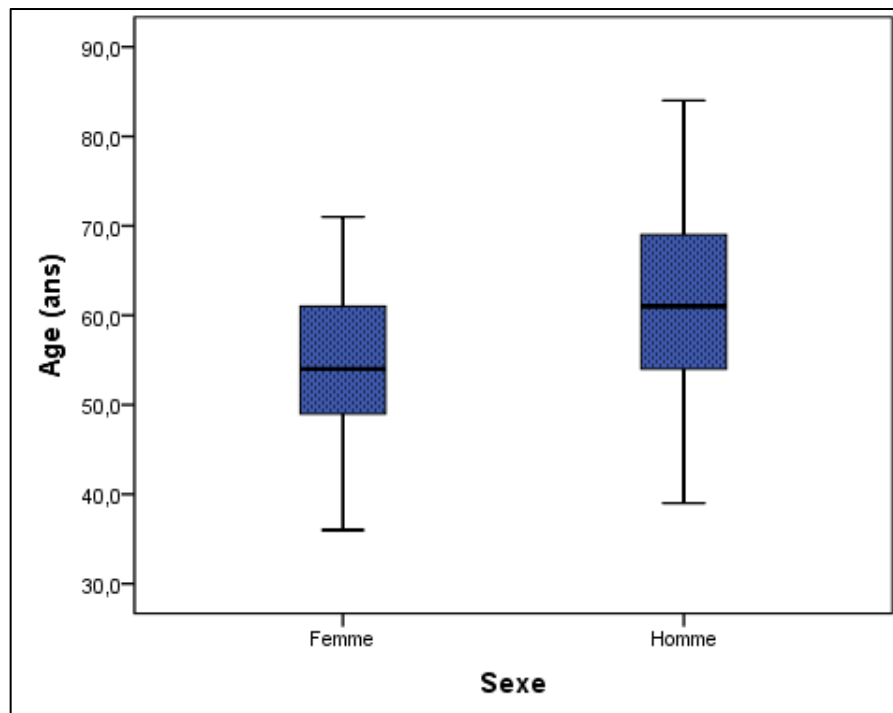


Figure III-3. Représentation de la moyenne d'âge des patients en fonction du sexe

III.1.1.5 Répartition des patients selon leurs données anthropométriques

Le tableau III-4 donne le poids, la taille, la surface corporelle (SC) ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) des patients en fonction de leur sexe.

Tableau III-4. Répartition des patients selon leurs données anthropométriques

Caractéristique	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Poids (Kg)	42,0	100,0	66,88	13,50
Taille (cm)	143,0	189,0	164,13	9,78
SC	1,320	2,2	1,72	0,20
IMC	15,62	37,18	24,82	4,56

Une différence significative (figure III-4) a été constatée entre la taille des patients de sexe masculin et de sexe féminin ($P= 0,000^*$). Aucune différence n'a été décelée concernant le poids et l'IMC entre les deux sexes ($P> 0,05$).

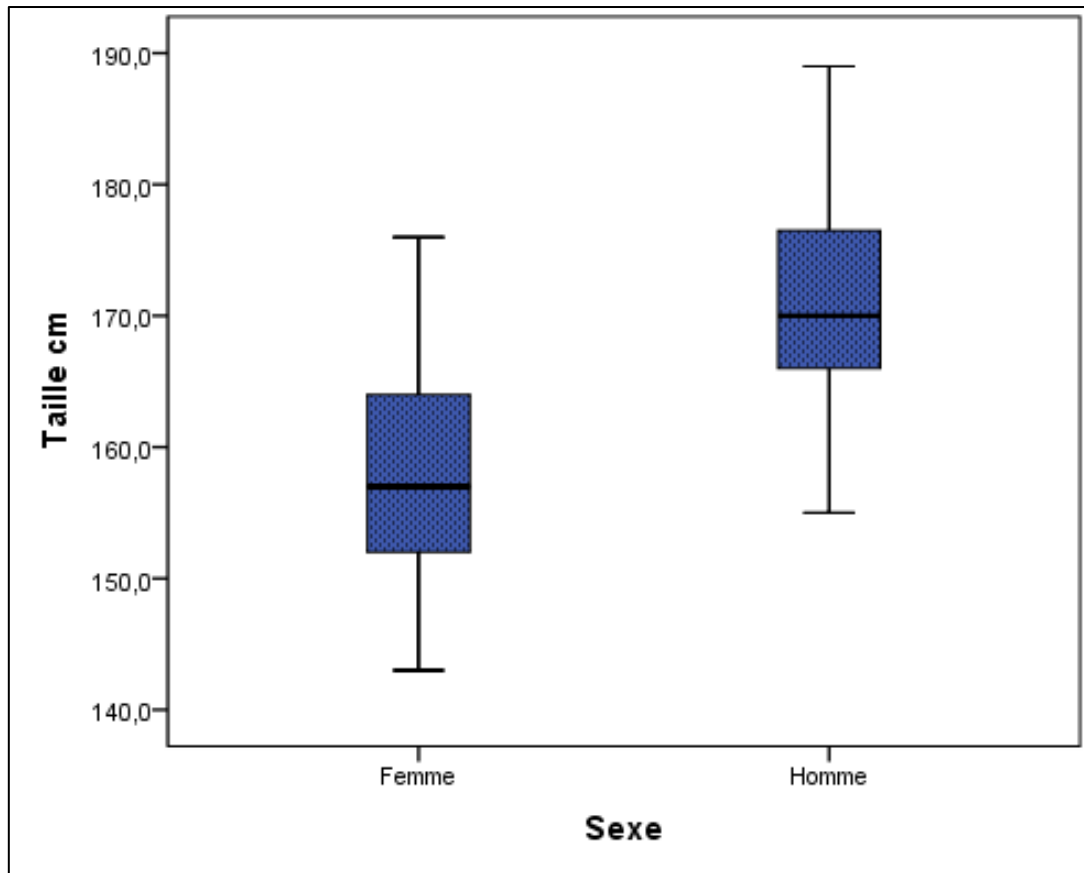


Figure III-4. Représentation de la taille des patients en fonction du sexe

III.1.1.6 Répartition selon la profession

Le tableau III-5 présente la répartition des patients selon leur profession, exprimée en effectifs et en pourcentages.

Tableau III-5. Répartition de la population en fonction de la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Sans emploi	43	51,8
Retraité(e)	8	9,6
Employé(e)	19	22,9
Agriculteur	3	3,6
Ouvrier	7	8,4
Activité libérale	3	3,6

La majorité des patients étaient sans emploi (51,8 %), constituant plus de la moitié de l'échantillon. Les employés représentaient 22,9 %, tandis que les retraités comptaient pour 9,6 %. Les autres catégories professionnelles (ouvriers, agriculteurs et activités libérales) étaient faiblement représentées, chacune ne dépassant pas 8,4 %. Cette distribution montre une prédominance nette des personnes sans activité professionnelle dans la population étudiée.

III.1.1.7 Répartition de la population selon le statut tabagique

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude, 8,4 % présentaient un antécédent de tabagisme, tandis que la majorité (91,6 %) n'avaient aucun antécédent de tabagisme déclaré.

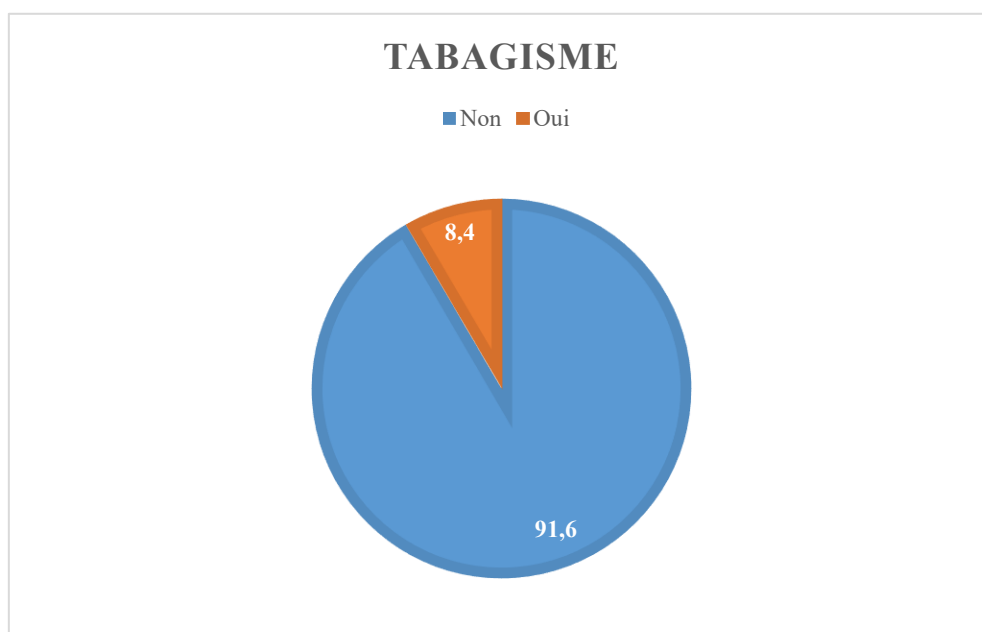


Figure III-5. Représentation de la population selon le statut tabagique

III.1.2 Analyse descriptive clinique et thérapeutique de la population

III.1.2.1 Description du contexte clinique de la population de l'étude

1. Antécédents personnels

Le tableau III-6 décrit les antécédents (ATCD) personnels les plus répandus chez les patients de l'étude. La moitié n'avait aucun antécédent. Le reste présentaient des pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète.

Tableau III-6. Répartition de la population selon les antécédents personnels

ATCD personnels	Effectif	Pourcentage (%)
Diabète	13	15,7
HTA	13	15,7
Autres	10	12,0
Sans ATCD	40	48,2
HTA et diabète	3	3,6
HTA et autres	4	4,8

2. Antécédents familiaux

Selon la figure III-6, la moitié des patients avaient des antécédents de cancer dans leur famille.

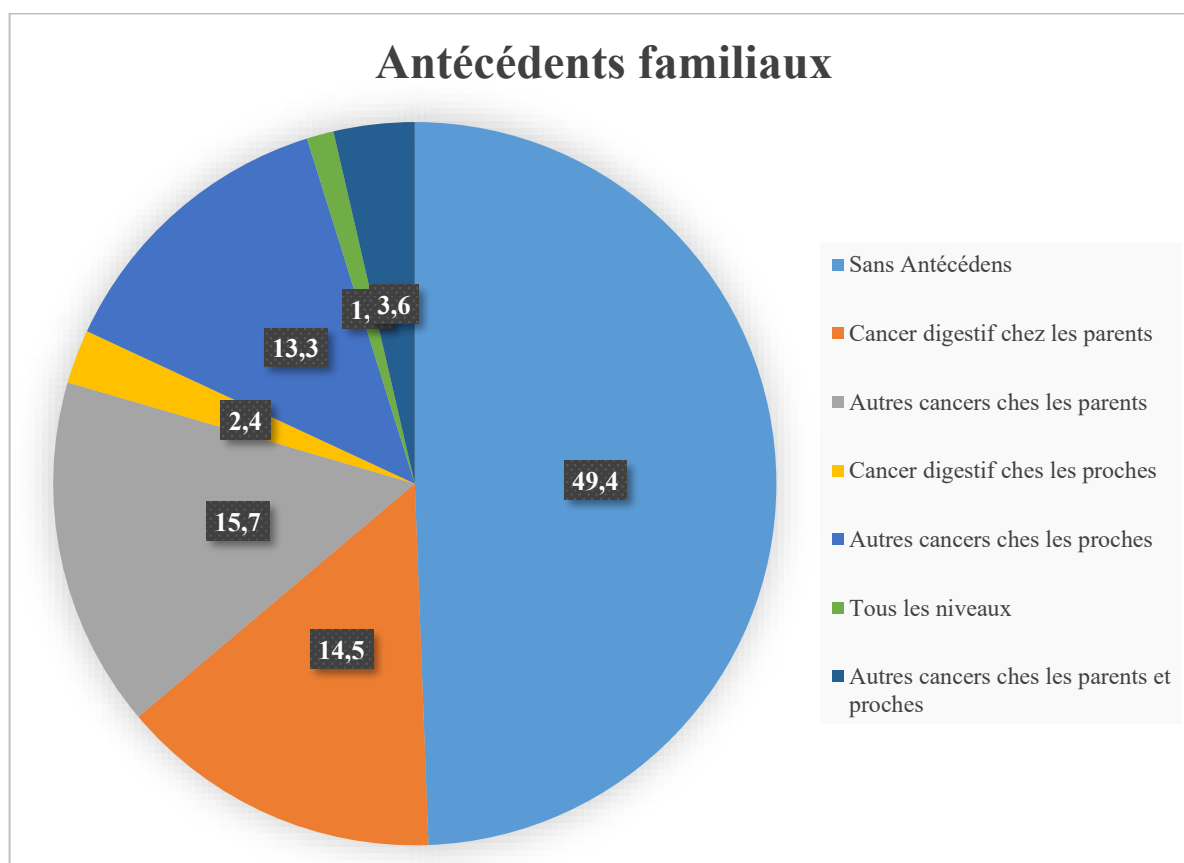


Figure III-6. Répartition de la population selon les antécédents familiaux

3. Symptômes évocateurs du cancer colorectal

Le tableau III-7 présente la répartition des patients selon la présence ou l'absence des différents symptômes gastro-intestinaux évocateurs du CCR rapportés au moment du diagnostic.

Tableau III-7. Répartition de la population selon les symptômes évocateurs du CCR

Symptômes	Présence		Absence		Total (%)
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)	
Douleurs abdominales	11	13,36	72	86,74	100
Rectorragie	8	9,64	75	90,36	100
Troubles de transit	5	6,03	78	93,97	100
Occlusion intestinale aiguë	4	4,82	79	95,18	100
Autres	28	33,74	55	66,26	100
Combinaison de deux ou plusieurs symptômes	27	32,53	56	67,47	100

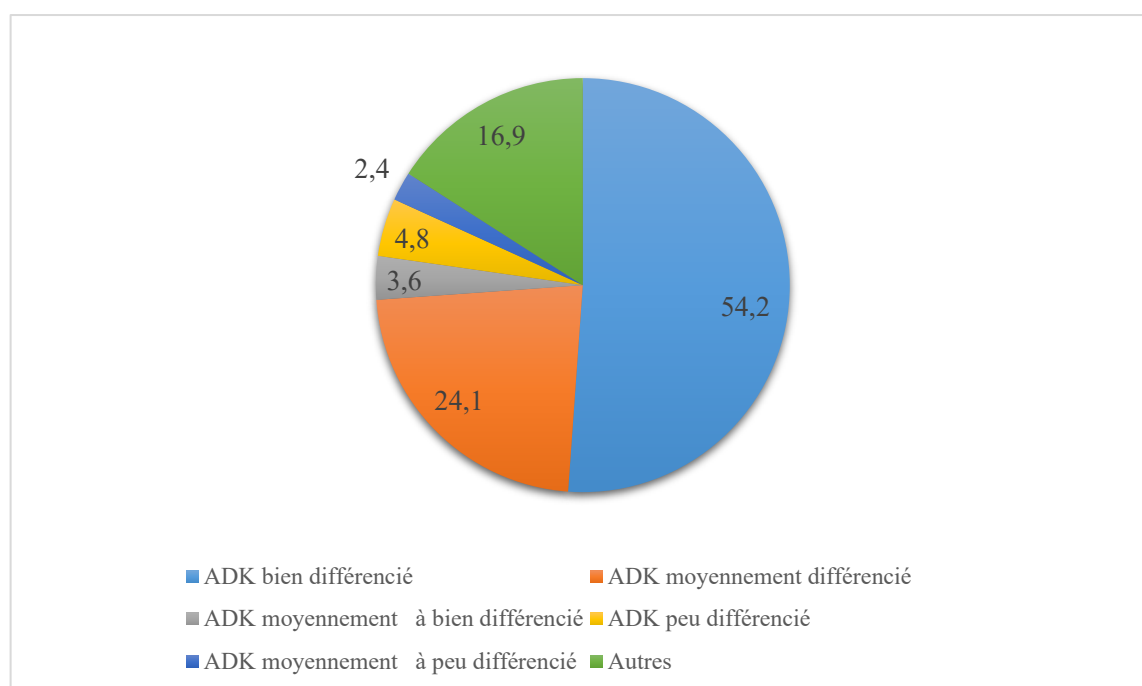
Parmi les symptômes spécifiques, les douleurs abdominales constituaient le motif le plus fréquent, suivies des rectorragies. Les troubles de transit (6,03 %) et l'occlusion intestinale aiguë (4,82 %) étaient moins fréquents. Un tiers des patients rapportaient d'autres symptômes variés. Par ailleurs, près d'un tiers ne présentait pas de symptôme isolé mais une combinaison de deux manifestations cliniques ou plus.

4. Récapitulatif des résultats de l'examen histopathologique

Le tableau III-8 montre que tous nos patients étaient atteints d'un adénocarcinome. La plupart des patients étaient atteints d'un adénocarcinome bien différencié (54,2%). Les autres formes étaient minoritaires (voir figure III-7).

Tableau III-8. Répartition de la population selon les résultats de l'examen histopathologique

Histopathologie	Effectif	Pourcentage (%)
Adénocarcinome bien différencié	45	54,2
Adénocarcinome moyennement différencié	20	24,1
Adénocarcinome moyennement à bien différencié	3	3,6
Adénocarcinome peu différencié	4	4,8
Adénocarcinome moyennement à peu différencié	2	2,4
Autres	14	16,9

**Figure III-7.** Répartition de la population selon les résultats de l'examen histopathologique

5. Localisation du cancer

La figure III-8 montre que près de 70% des patients sont atteints d'un cancer colique.

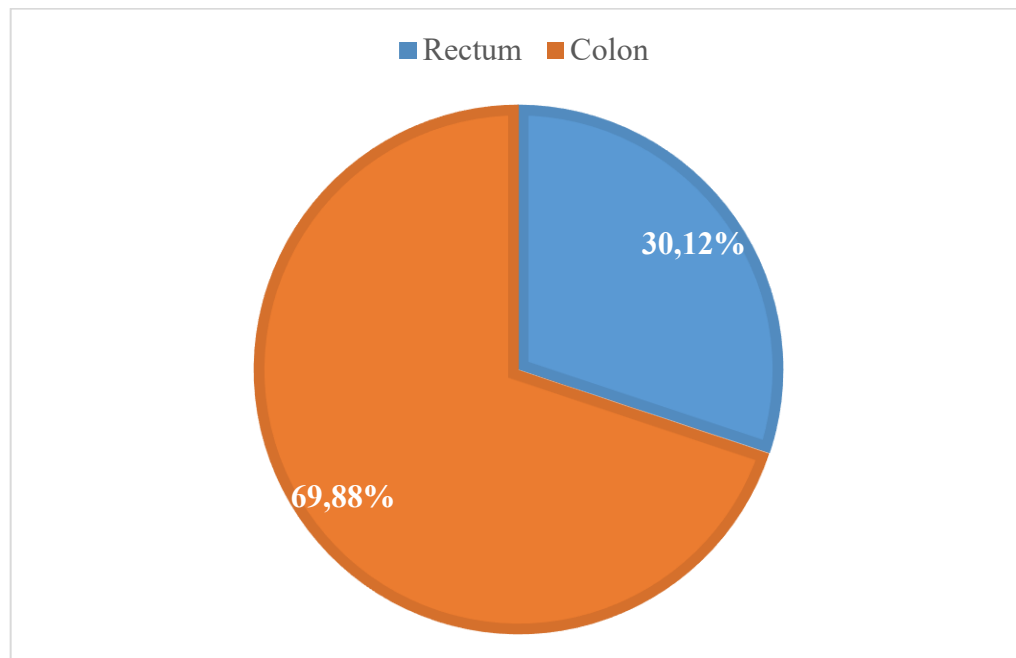


Figure III-8. Répartition de la population selon la localisation du cancer

Le tableau suivant présente la répartition de la localisation tumorale selon le sexe, distinguant les atteintes rectales et coliques chez les femmes et les hommes.

Tableau III-9. Répartition des patients atteints d'un cancer colique ou rectal en fonction du sexe

Localisation	Femme	Homme	P
Rectum	14	11	1,00
Colon	32	26	

La localisation colique était la plus fréquente chez les deux sexes (32 femmes et 26 hommes), représentant la majorité des cas. Les localisations rectales étaient moins courantes mais restaient proportionnellement similaires entre femmes (14 cas) et hommes (11 cas).

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux sexes concernant la localisation tumorale ($p = 1,00$), indiquant que la distribution de la localisation est comparable chez les hommes et les femmes dans notre série.

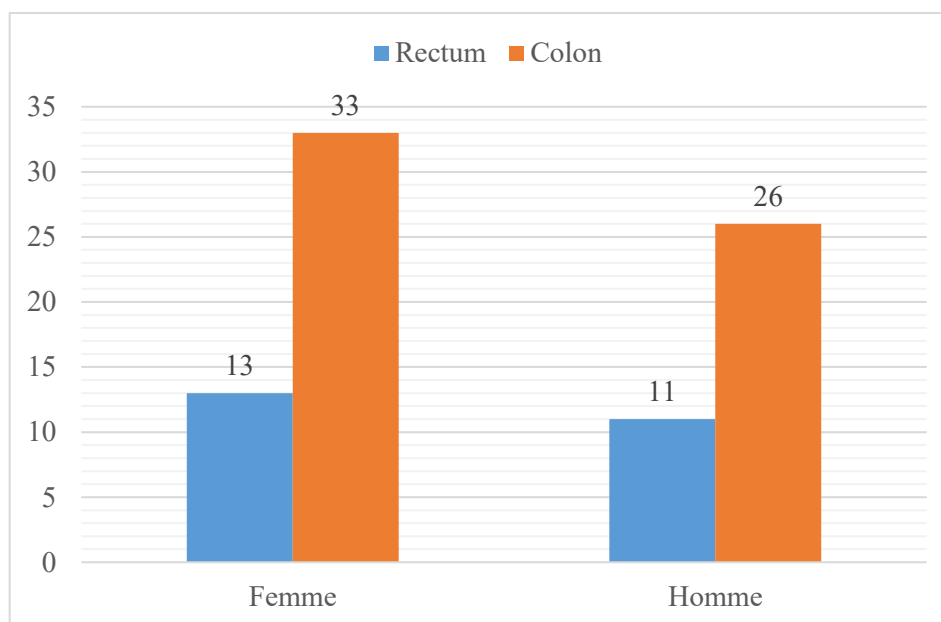


Figure III-9. Répartition des localisations du CCR en fonction du sexe

Le tableau III-10 décrit la répartition des patients selon la localisation précise du cancer au niveau colique ainsi qu'au niveau rectal.

Tableau III-10. Répartition des patients selon la localisation colique et rectale

Localisation colique	Effectif	Pourcentage (%)
Colon droit	26	31,33
Colon sigmoïde	22	26,51
Colon gauche	7	8,44
Colon transverse	3	3,61
Haut rectum	8	9,64
Moyen rectum	4	4,82
Bas rectum	3	3,61
Moyen et bas rectum	7	8,44
Haut et moyen rectum	3	3,61

Les localisations droites et sigmoïdiennes sont prédominantes dans les cancers coliques au sein de notre échantillon. Le cancer du côlon transverse est le plus rare dans notre échantillon de patients. Au niveau rectal, la localisation la plus fréquente est le haut rectum, suivie des localisations combinées au niveau du moyen et bas rectum.

6. Localisation des métastases

Le tableau III-11 montre les localisations secondaires chez nos patients.

Les métastases touchant plusieurs organes représentent la proportion la plus élevée (45,8%), traduisant une extension tumorale fréquente et extensive au diagnostic. Les métastases limitées à un seul organe restent également fréquentes (41,0 %).

Les atteintes péritonéales sont moins courantes, observées chez 13,3 % des patients. Cette distribution montre que la majorité des malades présentaient une dissémination métastatique avancée.

Tableau III-11. Répartition de la population en fonction de la localisation des métastases

Localisation des métastases	Effectif	Pourcentage (%)
Métastase localisée à un seul organe	34	41,0
Métastases dans plusieurs organes	38	45,8
Métastases péritonéales	11	13,3

La figure III-10 représente la localisation hépatique qui est la plus répondue des localisations secondaires. Elle est présente chez 63% des patients atteints d'un CCR.

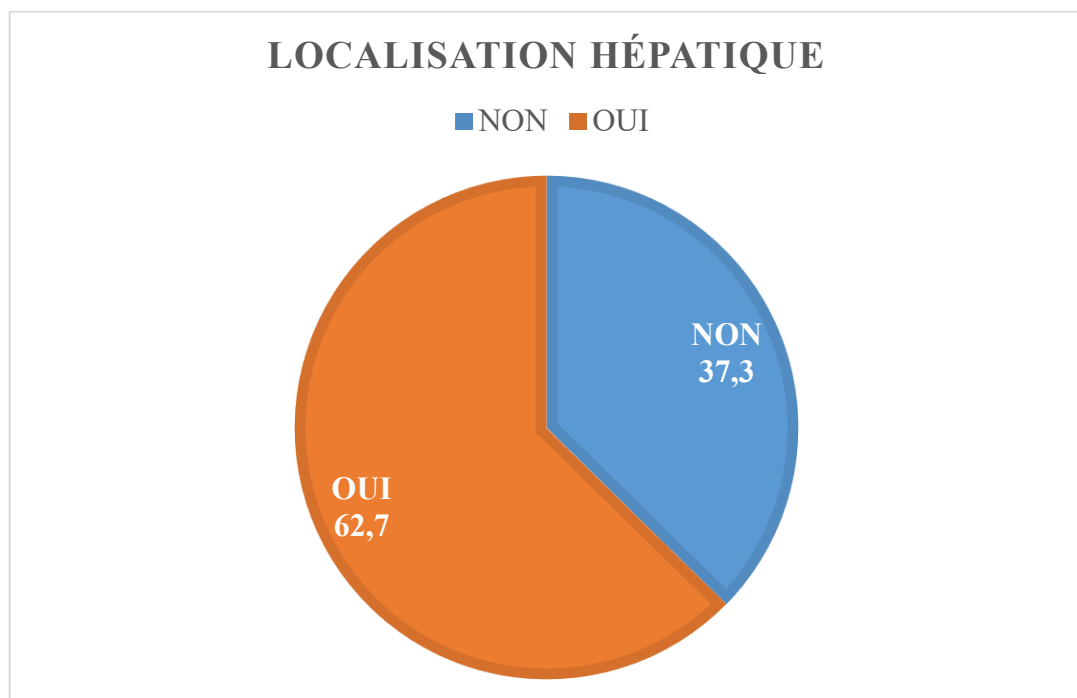


Figure III-10. Répartition de la population en fonction de la présence d'une métastase hépatique

Aucune différence significative ($p=0,355$) n'a été décelée entre la localisation colique ou rectale du CCR et le nombre de métastases (voir tableau III-12).

Tableau III-12. Association entre la localisation du CCR et les métastases

Localisation	Métastase localisée à un seul organe	Métastases dans plusieurs organes	Métastases péritonéales	P
Rectum	13	10	2	0,355
Colon	21	28	9	

7. Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux

Le tableau ci-dessous décrit la distribution des concentrations sériques des marqueurs tumoraux CA19-9 et CEA chez l'ensemble des patients inclus, à travers leurs valeurs minimales, maximales, ainsi que les moyennes et écarts types.

Tableau III-13. Statistiques descriptives des marqueurs tumoraux

Marqueur	Effectif	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
CA19-9 (UI/mL)	71	0,40	2960,00	124,65	396,91
ACE (ng/mL)	73	1,2	300	55,65	88,63

Les valeurs du CA19-9 montrent une forte variabilité, avec un maximum très élevé (2960 UI/mL) et un écart type important, traduisant des niveaux hétérogènes entre les patients. La moyenne reste modérée (124,65 UI/mL), suggérant que seules une partie des patients présentent des élévations marquées du marqueur.

Le marqueur ACE présente également une large dispersion (1,2 à 300 ng/mL), avec une moyenne de 55,65 ng/mL et un écart type élevé. Ces résultats indiquent que, dans notre étude, les niveaux des deux marqueurs sont globalement variables, reflétant des profils tumoraux hétérogènes.

L'analyse comparative des marqueurs tumoraux selon la localisation du CCR (rectum versus côlon) a montré une différence significative pour le CA19-9 (**p = 0,01***), les patients présentant une localisation rectale ayant des taux plus élevés. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'ACE (p=0,330).

Ces résultats suggèrent que le CA19-9 pourrait être plus étroitement associé à la localisation tumorale que l'ACE dans notre population étudiée.

8. Classification des tumeurs selon le délai d'apparition

Parmi les 83 patients inclus, 65,1 % présentaient des métastases synchrones, tandis que 34,9% avaient des métastases métachrones.

Tableau III-14. Répartition de la population selon le délai d'apparition des métastases

Métastases	Effectif	Pourcentage (%)
Synchrones	54	65,1
Métachrones	29	34,9

9. Résultats de l'évaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie

L'évaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie a concerné l'ensemble des 83 patients inclus dans l'étude. Selon les résultats biologiques et les données d'imagerie, les patients ont été répartis en deux groupes :

Groupe 1 (fonction hépatique normale) : 31 patients (37,3 %),

Groupe 2 (Fonction hépatique perturbée) : 52 patients (62,7 %).

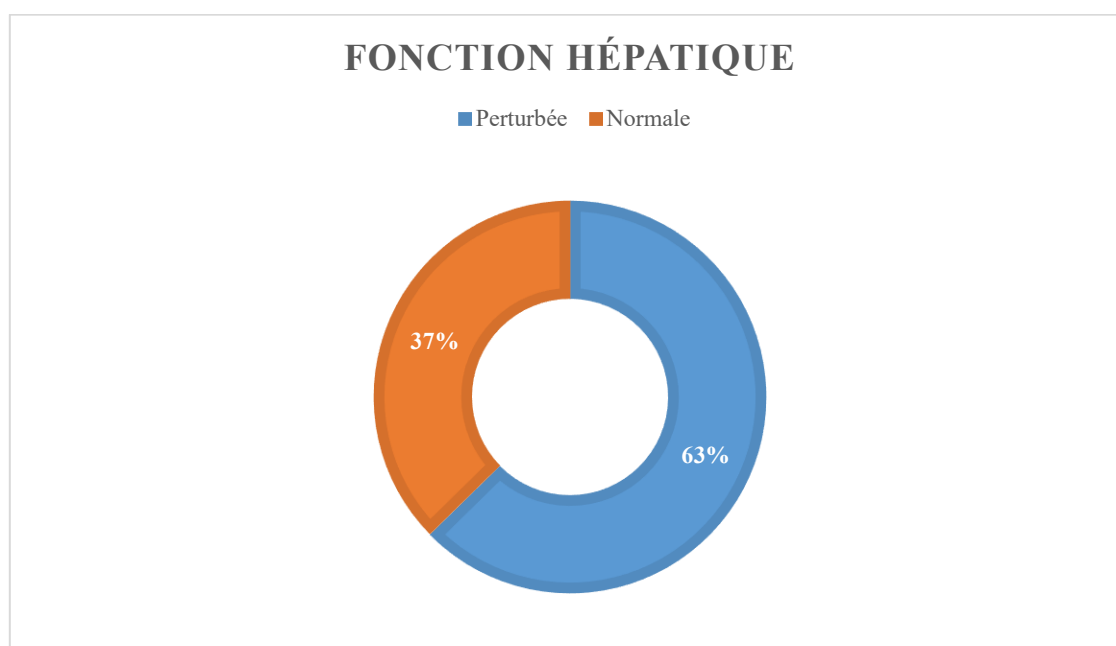


Figure III-11. Répartition de la population en fonction du résultat de l'évaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie

III.1.2.2 Analyse descriptive de la thérapeutique

1. Répartition des patients selon le Statut RAS

Le statut RAS (KRAS/NRAS) a été évalué chez l'ensemble des 70 patients afin de déterminer l'éligibilité à la thérapie ciblée anti-EGFR. La répartition observée est la suivante :

Tableau III-15. Répartition de la population en fonction du statut RAS

Statut RAS	Effectif	Pourcentage (%)
Muté	42	50,6
Non fait	13	15,7
Sauvage	28	33,7

Ainsi, La majorité des patients (50,6 %) présentaient une mutation RAS excluant l'utilisation d'une thérapie ciblée anti-EGFR dans leur traitement, tandis que 33,7 % un RAS sauvage, ce qui les rend éligibles à une thérapie ciblée par ces agents.

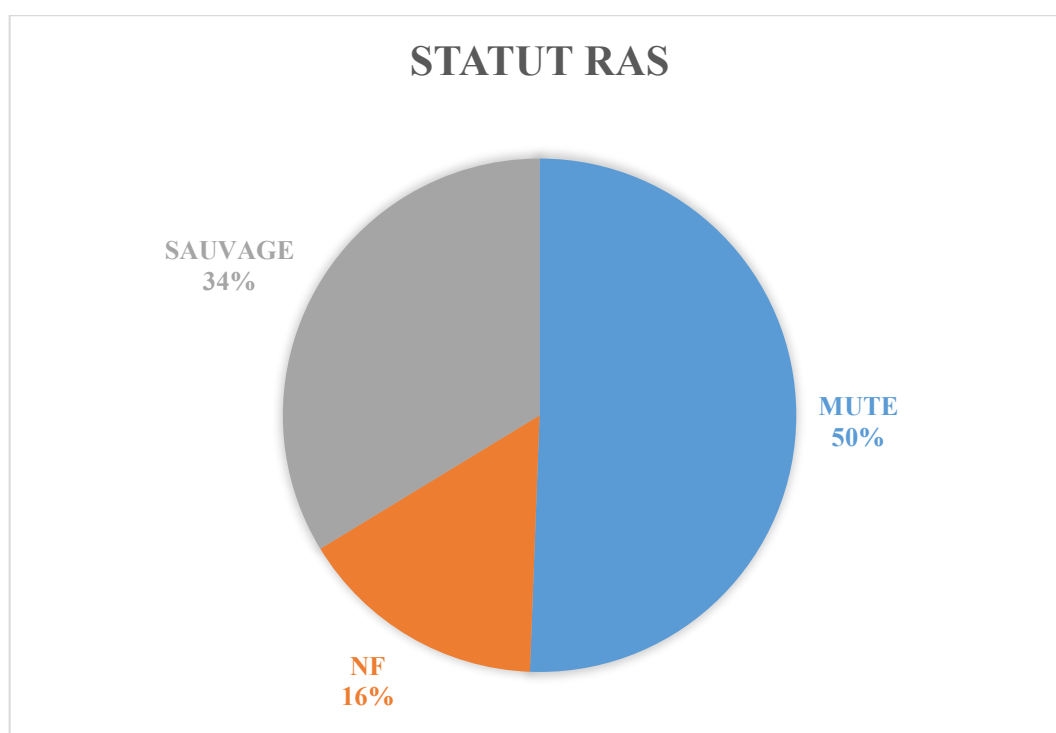


Figure III-12. Répartition de la population en fonction du statut RAS

2. Protocole utilisé

Parmi les 83 patients inclus dans l'étude pour CCR, différents protocoles de chimiothérapie ont été utilisés selon le stade de la maladie et la tolérance des patients.

Ces données sont résumées dans le tableau III-16.

Tableau III-16. Répartition des protocoles de chimiothérapie dans la population étudiée

Protocole de chimiothérapie	Fréquence	Pourcentage (%)
CAPIRI	7	8,4
CAPIRI+BEVA	45	54,2
CAPIRI+PANIT	15	18,1
Autres	16	19,3

CAPIRI : Capécitabine+Irinotécan ; **BEVA** : Bévacizumab ; **PANIT** : Panitumumab

Le protocole le plus fréquemment utilisé dans la cohorte est CAP IRI BEVA (54,2 %), représentant plus de la moitié des traitements administrés. Le CAP IRI PANIT arrive en deuxième position avec 18,1 %, suivi du schéma CAP IRI administré seul (8,4 %).

La catégorie « Autres » regroupe plusieurs protocoles moins utilisés mais cliniquement pertinents, incluant : irinotécan seul, CAPIRI associé au cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRINOX, CAPIRI associé au aflibercept, FOLFIRI associé au aflibercept, FOLFIRI associé au bévacizumab et FOLFIRI associé au panitumumab. Ces schémas représentent 19,3 % de l'ensemble des traitements. Globalement, la majorité des patients ont bénéficié de combinaisons incluant irinotécan associé à un agent ciblé (bévacizumab ou panitumumab), reflétant les stratégies thérapeutiques couramment utilisées dans le CCRm.

3. Nombre de cures de chimiothérapie reçues

L'ensemble des 83 patients inclus dans l'étude a reçu un nombre variable de cures de chimiothérapie à base d'irinotécan, en fonction du protocole utilisé, de la tolérance et de la réponse au traitement. La répartition est présentée dans le tableau III-17.

Ainsi, la majorité des patients (36,1 %) ont reçu 8 cures, correspondant au schéma standard pour la plupart des protocoles de chimiothérapie du CCR comme le montre la figure 51. Une minorité de patients a reçu plus de 8 cures (7,2%), généralement dans le cadre d'une chimiothérapie prolongée ou d'une association avec une thérapie ciblée.

Tableau III-17. Nombre de cures de chimiothérapie à base d'irinotécan

Nombre de cures de chimiothérapie	Effectif	Pourcentage (%)
1	3	3,6
2	3	3,6
3	9	10,8
4	13	15,7
5	8	9,6
6	6	7,2
7	5	6
8	30	36,1
9	1	1,2
10	2	2,4
11	1	1,2
12	2	2,4

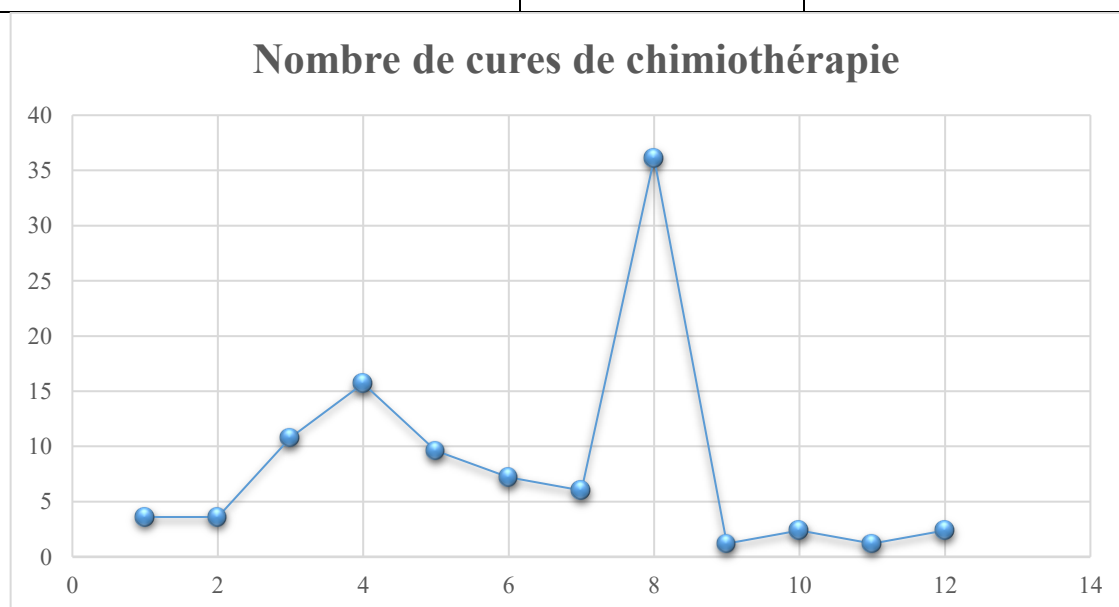


Figure III-13. Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapies reçues

4. Moyennes de dose d'irinotécan par cure de chimiothérapie

La dose d'irinotécan administrée à chaque cure de chimiothérapie a été ajustée individuellement en fonction de la SC des patients. Pour chaque cure, la dose moyenne a été calculée et exprimée en milligrammes (mg), accompagnée de son écart type ainsi que des valeurs minimale et maximale observées. Ces données sont représentées dans le tableau III-18.

Au cours du traitement, la dose moyenne a montré une tendance globale à la diminution, passant de $353,89 \pm 96,70$ mg à la première cure à $268,50 \pm 44,55$ mg à la douzième cure. Cette décroissance était progressive, avec des moyennes comprises entre 340-345 mg aux cures 2 et 3, puis autour de 330 mg entre les cures 4 et 6, atteignant 314,36 mg à la cure 8, avant de continuer à baisser pour les cures ultérieures.

Parallèlement, on note une réduction du nombre de patients au fil des cures (de 83 patients en cure 1 à seulement 2 patients en cure 12), ce qui pourrait influencer l'interprétation des valeurs observées dans les dernières cures, notamment en raison de la diminution de la puissance statistique.

Tableau III-18. Évolution des doses d'irinotécan administrées au cours des différentes cures de chimiothérapie

Dose d'irinotécan (mg)	Effectif	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Cure 1	83	190,0	600,0	353,89	96,70
Cure 2	80	120,0	600,0	340,55	100,36
Cure 3	77	150,0	600,0	344,74	93,86
Cure 4	68	150,0	600,0	336,46	99,74
Cure 5	55	150,0	600,0	332,38	107,99
Cure 6	47	140,0	600,0	328,19	113,84
Cure 7	41	150,0	600,0	321,15	112,44
Cure 8	36	150,0	600,0	314,36	108,49
Cure 9	6	237,0	480,0	301,17	90,18
Cure 10	5	237,0	300,0	265,40	23,89
Cure 11	3	237,0	300,0	262,33	33,26
Cure 12	2	237,0	300,0	268,50	44,55

5. Réduction de dose d'irinotécan

Parmi les 83 patients traités par un protocole contenant irinotécan, des ajustements de dose ont été nécessaires en raison de la survenue d'effets indésirables, principalement hématologiques ou digestifs.

Tableau III-19. Fréquence des réductions de dose d'irinotécan chez les patients

Réduction de dose	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	17	20,48
Non	66	79,52

Le tableau III-19 montre qu'une réduction de dose d'irinotécan au cours des cures de chimiothérapie a été observée chez 17 patients, soit 20,48% de la population étudiée, tandis que 69 patients (79,5 %) ont poursuivi le traitement sans diminution de dose.

III.1.3 Analyse descriptive des paramètres biologiques

III.1.3.1 Évolution des paramètres biochimiques

Les paramètres présentés dans le tableau III-20 regroupent la fonction rénale (urée, créatinine), le métabolisme glucidique (glycémie) et la fonction hépatique (TGO, TGP, bilirubine totale, directe et indirecte), exprimés en moyenne, écart-type et valeurs extrêmes pour chaque cure.

Ce suivi séquentiel est recommandé chez les patients recevant une chimiothérapie, car l'élimination et la toxicité de nombreux cytotoxiques dépendent étroitement de l'intégrité hépatique et rénale.

Globalement, les valeurs de l'urée, de la créatinine et de la glycémie restent dans des intervalles compatibles avec une fonction rénale et un équilibre glucidique conservés, sans dérive majeure au fil des cures, ce qui suggère une bonne tolérance rénale du protocole. Les transaminases et la bilirubine montrent des variations modérées, sans élévations marquées et durables.

III.1.3.1 Évolution des paramètres hématologiques

Le tableau III-21 regroupe, pour chaque cure, la moyenne, l'écart-type et les valeurs extrêmes des principaux éléments de l'hémogramme, ce qui permet d'apprécier globalement la tolérance hématologique du protocole.

Les lignées leucocytaires, érythrocytaires et plaquettaires sont ainsi suivies de la phase pré-thérapeutique jusqu'aux dernières cures, conformément aux recommandations de surveillance systématique des patients sous chimiothérapie.

On observe, au fil des cures, une tendance à la diminution des globules blancs et des neutrophiles.

L'hémoglobine et les globules rouges montrent une baisse progressive compatible avec une anémie chimio-induite, tandis que les plaquettes peuvent se réduire au cours des cures avancées, exposant à la thrombopénie.

Tableau III-20. Évolution des paramètres biochimiques au cours des cures de chimiothérapie

Paramètre	Avant chimiothér apie	Cure 1	Cure 2	Cure3	Cure 4	Cure 5	Cure 6	Cure 7	Cure 8	Cures 9 à12
	Moyenne ± Ecart type									
	Min -Max									
Glycémie	1,06 ± 0,33 0,67-2,32	1,02± 0,34 0,68-2,52	1,05± 0,35 0,76-2,25	1,01± 0,34 0,26-2,25	1,01± 0,29 0,69-2,18	0,95± 0,28 0,8-2,27	0,96± 0,29 0,75-2,26	0,96± 0,30 0,79-2,22	0,90± 0,60 0,79-0,99	0,86± 0,22 0,81-0,97
Urée	0,28± 0,09 0,12-0,57	0,26± 0,08 0,1-0,47	0,26± 0,09 0,12-0,59	0,26± 0,08 0,12-0,46	0,25± 0,08 0,1-0,6	0,26± 0,07 0,14-0,40	0,27± 0,09 0,14-0,47	0,26± 0,07 0,09-0,47	0,23± 0,05 0,16-0,32	0,29± 0,12 0,15-0,36
Créatinine	8,61 ± 2,23 4,01-15,00	8,15 ± 2,11 4,50-14,00	7,69 ±1,83 4,50-13,00	7,68 ± 1,86 4,80-15,00	7,06 ± 1,77 4,50-13,00	7,48 ± 1,80 4,26-12,41	8,39 ± 2,09 5,40-13,00	8,18 ± 1,65 5,00-12,36	8,03 ± 1,40 6,00-10,00	7,40 ± 1,03 4,84-7,50
TGO	22,80 ± 12,60 5,00-65,00	19,72 ± 10,76 5,00-79,00	20,56±11,83 5,00-78,00	18,88 ± 8,60 5,00-57,00	23,57 ± 28,33 5,00-223,00	19,45 ± 10,60 6,00-52,00	23,05 ± 30,78 5,00-214,00	18,46 ± 7,75 5,00-41,00	15,96 ± 8,19 7,00-34,00	17,50 ± 9,98 6,00-19,00
TGP	18,59 ± 11,98 5,00-93,00	21,96 ± 17,05 8,00-95,00	20,89 ± 14,20 5,00-106,00	19,28 ± 7,93 4,98-47,00	21,34 ± 21,14 5,00-162,00	19,34 ± 10,76 5,00-57,00	23,46 ± 34,54 5,00-234,00	18,68 ± 7,15 5,00-37,00	15,88 ± 4,47 9,00-22,00	19,33± 9,76 6,00-31,40
Bilirubine totale	6,36 ±4,12 2,00-26,00	7,28 ±4,15 3,00-22,00	10,58 ±15,22 4,00-70,00	13,44 ±11,23 5,00-36,00	16,17 ±17,43 5,00-50,00	11,00 ±6,33 5,00-21,00	30,50 ±41,04 4,00-112,00	Non fait	Non fait	3,28 ±1,15 2,5-4,1
Bilirubine directe	2,85 ± 2,06 1,00-12,00	3,32 ± 2,22 1,00-12,00	4,65 ± 6,85 1,00-32,00	8,27 ± 11,36 2,00-40,00	5,00 ± 6,71 1,00-20,00	4,50 ± 3,21 2,00-10,00	14,33 ± 19,82 2,00-54,00	Non fait	Non fait	2,2± 1,05 1,60-3,00
Bilirubine indirecte	3,67 ± 2,66 1,00-14,00	3,88 ± 2,54 1,00-11,00	5,73 ± 8,51 1,00-38,00	7,36 ± 6,59 3,00-19,00	8,80 ± 11,90 2,00-30,00	7,75± 5,73 3,00-16,00	14,33 ± 22,04 2,00-58,00	16,00 ± 10,38 3,00-29,00	Non fait	2,33 ± 1,54 1,50-2,50

Tableau III-21. Évolution des paramètres hématologiques au cours des cures de chimiothérapie

Paramètre	Avant chimiothér apie	Cure 1	Cure 2	Cure3	Cure 4	Cure 5	Cure 6	Cure 7	Cure 8	Cures 9 à11
	Moyenne ± Ecart type									
	Min -Max									
Globules blancs	7,23 ± 2,53 2,29-18,00	6,49 ± 2,55 2,10-18,50	6,51 ± 2,18 2,41-15,40	5,91 ± 1,78 2,57-12,25	6,12 ± 1,93 2,97-12,70	6,06 ± 1,77 2,70-9,76	6,34 ± 1,99 2,60-13,20	6,26 ± 2,14 2,00-10,89	6,27 ± 2,57 2,20-9,10	7,23 ± 2,53 2,47-10,00
Neutrophiles	4,35 ± 1,90 1,08-11,80	3,78 ± 1,95 0,80-13,00	3,72 ± 1,61 1,05-10,80	3,40 ± 1,43 0,20-8,70	3,53 ± 1,77 0,90-11,20	7,41 ± 4,90 0,70-20,60	3,52 ± 1,57 0,91-8,60	3,31 ± 1,33 0,80-6,00	3,27 ± 1,86 0,80-5,60	3,23 ± 2,07 1,03-6,60
Globules rouges	4,19 ± 0,69 1,10-5,44	4,09 ± 0,51 2,82-5,10	4,05 ± 0,49 2,90-5,30	4,14 ± 0,46 2,84-4,98	4,07 ± 0,51 2,50-5,10	4,05 ± 0,41 3,31-4,90	4,18 ± 0,79 2,77-8,20	4,13 ± 0,38 3,26-4,63	4,08 ± 0,32 3,58-4,54	4,58 ± 0,29 3,90-4,76
Hémoglobine	12,30 ± 1,63 9,20-16,40	12,12 ± 1,43 8,90-15,40	12,28 ± 1,48 8,30-15,30	12,32 ± 1,59 8,50-14,90	12,37 ± 1,55 9,00-15,60	12,42 ± 1,29 9,30-16,00	12,52 ± 1,33 10,20-15,20	12,60 ± 1,43 9,70-16,00	12,40 ± 1,24 10,40-14,46	12,17 ± 1,30 11,20-14,10
Plaquette	264,1 ± 93,43 72,00-573,00	269,8 ± 100,6 105,0-838,0	266,6 ± 156,1 10,0-1433,0	256,3 ± 81,91 87,0-502,0	269,7 ± 83,46 97,0-480,0	262,8 ± 83,83 122,0-612,0	268,2 ± 78,85 141,0-486,0	260,2 ± 90,54 114,0-512,0	243,6 ± 72,22 140,0-350,0	223,0 ± 70,12 149,0-355,0

III.1.4 Analyse descriptive de la toxicité observée après la chimiothérapie à base d'irinotécan

III.1.4.1 Toxicités hématologiques

1. Anémie

Le tableau suivant présente la distribution de l'anémie au cours des différentes cures de traitement :

Tableau III-22. Distribution de l'anémie au cours des différentes cures de traitement

Nombre de patients par cure	Présence d'anémie	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=81	Oui	34	42
	Non	47	58
Cures intermédiaires N=77	Oui	38	49,4
	Non	39	50,6
Dernière cure N=81	Oui	35	43,2
	Non	46	56,8

L'incidence de l'anémie a été évaluée tout au long du traitement. A la première cure, 34 patients sur 81 (42 %) ont présenté une anémie, tandis que 47 (58 %) n'en ont pas présenté. Lors des cures intermédiaires, l'anémie a été observée chez 38 patients sur 77 (49,4 %), contre 39 patients (50,6 %) indemnes. A la dernière cure, 35 patients sur 81 (43,2 %) ont développé une anémie, alors que 46 (56,8 %) n'en ont pas présenté. Ces résultats indiquent que l'anémie affecte une proportion substantielle des patients au cours du traitement, avec une incidence légèrement plus élevée au cours des cures intermédiaires.

2. Thrombopénie

Le tableau III-23 présente la distribution de la thrombopénie au cours des différents cycles de traitement.

L'incidence de la thrombopénie a été analysée au cours des différentes cures de traitement. A la première cure, 7 patients sur 81 (8,6 %) ont présenté une thrombopénie, contre 74 patients (91,4 %) qui n'en ont pas présenté. Lors des cures intermédiaires, 11 patients sur 77 (14,3 %) ont développé une thrombopénie, tandis que 66 patients (85,7 %) n'en ont pas présenté. Enfin, à la dernière cure, 9 patients sur 81 (11,1 %) ont présenté une thrombopénie,

contre 72 patients (88,9 %) indemnes. Ces résultats montrent que la thrombopénie est relativement peu fréquente, avec une incidence légèrement plus élevée lors des cycles intermédiaires.

Tableau III-23. Distribution de la thrombopénie au cours des différentes cures de traitement

Nombre de patients par cure	Présence de thrombopénie	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=81	Oui	7	8,6
	Non	74	91,4
Cures intermédiaires N=77	Oui	11	14,3
	Non	66	85,7
Dernière cure N=81	Oui	9	11,1
	Non	72	88,9

3. Neutropénie

Le tableau suivant présente la répartition de la neutropénie selon le grade au cours des différentes cures de traitement :

Tableau III-24. Distribution de la neutropénie par grade au cours des différentes cures de traitement

Nombre de patients par cure	Grade de neutropénie	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=81	Grade 0	71	87,7
	Grade 1-2	7	8,6
	Grade 3-4	3	3,7
Cures intermédiaires N=77	Grade 0	52	67,5
	Grade 1-2	23	29,9
	Grade 3-4	2	2,6
Dernière cure N= 79	Grade 0	64	81
	Grade 1-2	12	15,2
	Grade 3-4	3	3,8

Nos résultats montrent que la neutropénie est majoritairement absente (grade 0) au cours du traitement, avec des proportions de 87,7 % à la première cure, 67,5 % lors des cures intermédiaires et 81 % à la dernière cure. Les neutropénies de grade 1-2 sont observées

principalement au cours des cures intermédiaires (29,9 %). Les formes sévères (grade 3-4) demeurent rares, affectant moins de 4 % des patients à chaque étape du traitement.

III.1.4.2 Toxicités digestives

1. Diarrhée

Le tableau suivant présente la répartition des grades de diarrhée au cours des différentes cures de traitement :

Tableau III-25. Distribution des grades de diarrhée selon les cures de traitement

Nombre de patients par cure	Grade de diarrhée	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=82	Grade 0	65	79,3
	Grade 1-2	14	17,1
	Grade 3-4	3	3,7
Cures intermédiaires N=77	Grade 0	53	68,8
	Grade 1-2	16	20,8
	Grade 3-4	8	10,4
Dernière cure N= 75	Grade 0	58	77,7
	Grade 1-2	11	14,7
	Grade 3-4	6	8

Nos résultats montrent que la diarrhée est le plus souvent absente (grade 0) au cours du traitement, avec des fréquences de 79,3 % à la première cure, 68,8 % lors des cures intermédiaires et 77,7 % à la dernière cure. Les diarrhées de grade 1-2 sont observées chez 17,1 % des patients lors de la première cure et augmentent légèrement lors des cures intermédiaires (20,8 %). Les formes sévères (grade 3-4) demeurent peu fréquentes, mais leur incidence est plus marquée au cours des cures intermédiaires (10,4 %), comparativement à la première (3,7 %) et à la dernière cure (8 %).

2. Nausées et vomissements

Le tableau III-26 présente la répartition des nausées et vomissements selon le grade au cours des différentes cures de traitement.

Nos résultats indiquent que les nausées et vomissements sont majoritairement absents (grade 0) au cours du traitement, avec des proportions de 76,8 % lors de la première cure, 83 % lors des cures intermédiaires et 85,1 % à la dernière cure. Les formes légères à modérées (grade 1-2) sont observées chez 20,7 % des patients à la première cure, diminuent à 13,4 % lors des

cures intermédiaires et à 12,2 % lors de la dernière cure. Les formes sévères (grade 3-4) demeurent rares, ne dépassant jamais 3,6 %, et surviennent principalement lors des cures intermédiaires.

Tableau III-26. Distribution des grades de nausées et vomissements selon les cures de traitement

Nombre de patients par cure	Grade de nausées et vomissements	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=82	Grade 0	63	76,8
	Grade 1-2	17	20,7
	Grade 3-4	2	2,4
Cures intermédiaires N=82	Grade 0	68	83
	Grade 1-2	11	13,4
	Grade 3-4	3	3,6
Dernière cure N=74	Grade 0	63	85,1
	Grade 1-2	9	12,2
	Grade 3-4	2	2,7

3. Autres toxicités digestives

Le tableau suivant présente la fréquence des autres toxicités digestives au cours des différents cycles de traitement :

Tableau III-27. Distribution des autres toxicités digestives selon les cures de traitement

Nombre de patients par cure	Présence d'autres toxicités digestives	Effectif	Pourcentage %
Première cure N=82	Oui	33	30,2
	Non	49	59,8
Cures intermédiaires N=74	Oui	38	51,4
	Non	36	48,6
Dernière cure N=75	Oui	25	33,3
	Non	50	66,7

Le tableau montre que les autres toxicités digestives sont relativement fréquentes, en particulier lors des cures intermédiaires. Elles sont observées chez 40,2 % des patients lors de la première cure, augmentent à 51,4 % au cours des cures intermédiaires, puis diminuent à 33,3 % à la dernière cure. Les autres toxicités digestives rapportées comprenaient principalement des douleurs abdominales, une constipation, une anorexie, une dyspepsie, des ballonnements ainsi que des mucites. Dans l'ensemble, ces effets indésirables demeurent modérés et présentent une variabilité selon l'étape du traitement.

III.2 Analyse des génotypes UGT1A1 dans la population étudiée

III.2.1 Distribution des génotypes UGT1A1*28

Le tableau III-28 présente la distribution des génotypes UGT1A1*28 dans la population étudiée.

Tableau III-28. Distribution des génotypes UGT1A1 (1*1, 1*28, 28*28) dans la population étudiée

Génotype	Fréquence	Pourcentage (%)
UGT1A1*1	32	38,6
UGT1A1*28	41	49,4
UGT1A1*28*28	10	12,0

La distribution des génotypes était la suivante : UGT1A1*28*28 (Homozygote muté) : 10 patients (12%), UGT1A1*28 (Hétérozygote) : 41 patients (49,4%), UGT1A1*1 (Homozygote sauvage) : 32 patients (38,6%).

III.2.2 Vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg

Le tableau III-29 résume les résultats de l'analyse des fréquences alléliques et montre que l'allèle sauvage *1 représente 63,3 % de l'ensemble des allèles, tandis que l'allèle muté *28 présente une fréquence de 36,7 %.

À partir de ces fréquences, les proportions génotypiques attendues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg ont été calculées pour un effectif de 83 patients.

Les fréquences génotypiques attendues selon l'équilibre de Hardy-Weinberg pour 83 patients seraient :

- Homozygote sauvage (1*1) : 33,2 patients

- Hétérozygote (1*28) : 38,6 patients
- Homozygote muté (28*28) : 11,2 patients

Le test du χ^2 montre une valeur de 0,33 avec une p-value de 0,57, indiquant que la distribution génotypique observée ne s'écarte pas significativement de celle attendue en équilibre de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Tableau III-29. Fréquences alléliques et vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg dans la population étudiée

Variable	Nombre et pourcentage (%)	Fréquences alléliques	P de l'équilibre H-W
Homozygote UGT1A1*1	32 (38,6%)	*1 = 0.633 *28 = 0.367	0.57
Hétérozygote UGT1A1*28	41 (49,4%)		
Homozygote muté UGT1A1*28*28	10 (12,0%)		

III.2.3 Distribution des génotypes UGT1A1*6

En parallèle de l'analyse du polymorphisme UGT1A1*28, le génotype UGT1A1*6 a été réalisée. Contrairement à l'UGT1A1*28 où trois génotypes ont été identifiés, l'évaluation du locus UGT1A1*6 n'a révélé aucune mutation dans la population étudiée. L'ensemble des patients présentait le génotype homozygote sauvage, indiquant une absence totale de variants UGT1A1*6 mutés dans notre étude.

III.2.4 Association entre les génotypes UGT1A1*28 et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients

Le tableau III-30 présente l'analyse des associations entre les trois génotypes UGT1A1*28 et différentes variables cliniques, biologiques et thérapeutiques de la population étudiée. Les caractéristiques évaluées incluent le sexe, l'âge, la localisation tumorale, la présence de métastases hépatiques, le statut RAS, la ligne d'introduction du traitement, la dose initiale administrée ainsi que la survenue d'une réduction de dose. Les valeurs de p associées aux comparaisons permettent d'apprécier l'existence ou non d'une relation statistiquement significative entre les génotypes UGT1A1*28 et les paramètres étudiés.

Aucune différence significative n'a été observée entre les génotypes UGT1A1*1, 1*28 et 28*28 concernant les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients, incluant le sexe, l'âge, la localisation tumorale, la présence de métastases hépatiques, le statut RAS, la ligne d'introduction de la chimiothérapie, la dose initiale et la réduction de dose.

Tableau III-30. Comparaison des caractéristiques cliniques et thérapeutiques entre les génotypes

Caractéristiques des patients		UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Sexe	Femme	15	24	7	0,383
	Homme	17	17	3	
Age (Ans)	Moyenne ± Écart-type	58,625 ±9,95	57,244 ± 9,63	55,2 ±9,99	0,608
Localisation	Colon	24	26	8	0,206
	Rectum	8	16	1	
Métastase hépatique	Oui	19	27	5	0,627
	Non	13	14	5	
Statut RAS	Muté	16	20	6	0,620
	Sauvage	8	17	3	
Dose d'introduction (mg)	Moyenne ± Écart-type	372,81±74,70	352,31±110,3	299,80±85,6	0,112
Réduction de dose	Oui	7	5	2	0,541
	Non	25	36	8	

III.2.5 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 le profil de la bilirubine

III.2.5.1 Influence des génotypes UGT1A1*28 sur la bilirubine totale

Le tableau III-31 présente la comparaison des valeurs de bilirubine totale avant et après la première cure de chimiothérapie selon les différents génotypes UGT1A1*28. Les moyennes, accompagnées de leurs intervalles de confiance à 95 %, permettent d'apprécier l'influence éventuelle du statut génétique sur le niveau de bilirubine. La valeur p issue de l'analyse statistique indique l'existence ou non d'une différence significative entre les groupes génotypiques.

Tableau III-31. Variation de la bilirubine totale selon le génotype UGT1A1*28

Bilirubine totale	Génotype UGT1A1	Effectif	Moyenne $\pm$ écart type	IC 95 % pour la moyenne	P
Avant la chimiothérapie	1*1	19	5,37 $\pm$ 1,57	4,61-6,13	0,001*
	1*28	26	5,88 $\pm$ 3,63	4,42-7,35	
	28*28	5	12,60 $\pm$ 7,7	3,00-22,20	
Après la première cure	1*1	16	5,88 $\pm$ 1,86	4,89-6,86	0,047*
	1*28	20	7,70 $\pm$ 4,99	5,36-10,04	
	28*28	3	12,00 $\pm$ 3,6	3,04-20,96	

Les taux de bilirubine totale, mesurés avant la chimiothérapie puis après la première cure, montrent une variation nette selon les génotypes UGT1A1*28, avec une tendance cohérente entre les deux temps de mesure.

1. Avant la chimiothérapie

Une différence hautement significative est observée entre les trois génotypes ($p = 0,001^*$).

Les patients UGT1A1*1 présentent les taux les plus bas (5,37 mg/L). Les hétérozygotes UGT1A1*28 montrent des valeurs légèrement plus élevées (5,88 mg/L), mais proches du groupe sauvage. Les homozygotes mutés UGT1A1*28*28 présentent des taux nettement plus élevés (12,6 mg/L), soit environ deux fois plus que les autres groupes.

2. Après la première cure de chimiothérapie

La différence entre les groupes reste significative ($p = 0,047^*$). L'impact du traitement semble globalement ne pas modifier la bilirubinémie entre les génotypes, suggérant que les variations observées sont principalement d'origine génétique plutôt que thérapeutique.

III.2.5.2 Influence des génotypes UGT1A1*28 sur la bilirubine indirecte

Le tableau III-32 présente la comparaison des valeurs de bilirubine indirecte avant et après la première cure de chimiothérapie selon les différents génotypes UGT1A1. Les moyennes, accompagnées de leurs intervalles de confiance à 95 %, permettent d'apprécier l'influence éventuelle du statut génétique sur le niveau de bilirubine. La valeur p issue de l'analyse statistique indique l'existence ou non d'une différence significative entre les groupes génotypiques.

Tableau III-32. Variation de la bilirubine totale selon le génotype UGT1A1*28

Bilirubine indirecte	Génotype UGT1A1	Effectif	Moyenne $\pm$ écart type	IC 95 % pour la moyenne	P
Avant la chimiothérapie	1*1	17	3,24 $\pm$ 1,35	2,54-3,933	0,052
	1*28	20	3,85 $\pm$ 2,91	2,49-5,21	
	28*28	3	7,67 $\pm$ 2,51	1,42-13,91	
Après la première cure	1*1	11	3,09 $\pm$ 0,70	2,62-3,56	0,625
	1*28	5	5,00 $\pm$ 5,66	-2,04-12,02	
	28*28	3	16,67 $\pm$ 19,14	-30,87-64,21	

1. Avant la chimiothérapie

Avant traitement, on observe que la bilirubine indirecte moyenne est légèrement plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle muté : 3,24 $\pm$ 1,35 mg/L pour les homozygotes sauvages (1*1), 3,85 $\pm$ 2,91mg/L pour les hétérozygotes (1*28) et 7,67 $\pm$ 2,51 mg/L pour les homozygotes mutés (28*28). La différence entre les groupes atteint une tendance proche de la significativité statistique ($p = 0,052$), suggérant un effet potentiel du génotype UGT1A1*28 sur la bilirubine indirecte pré-chimiothérapie.

2. Après la première cure de chimiothérapie

La moyenne de bilirubine indirecte reste plus élevée chez les porteurs de l'allèle muté, avec 3,09 $\pm$ 0,70 mg/L pour les homozygotes sauvages, 5,00 $\pm$ 5,66 mg/L pour les hétérozygotes et 16,67 $\pm$ 19,14 mg/L pour les homozygotes mutés. Cependant, en raison de la faible taille des effectifs, en particulier dans le groupe 28*28, la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,625$).

III.2.6 Comparaison des toxicités hématologiques entre les génotypes

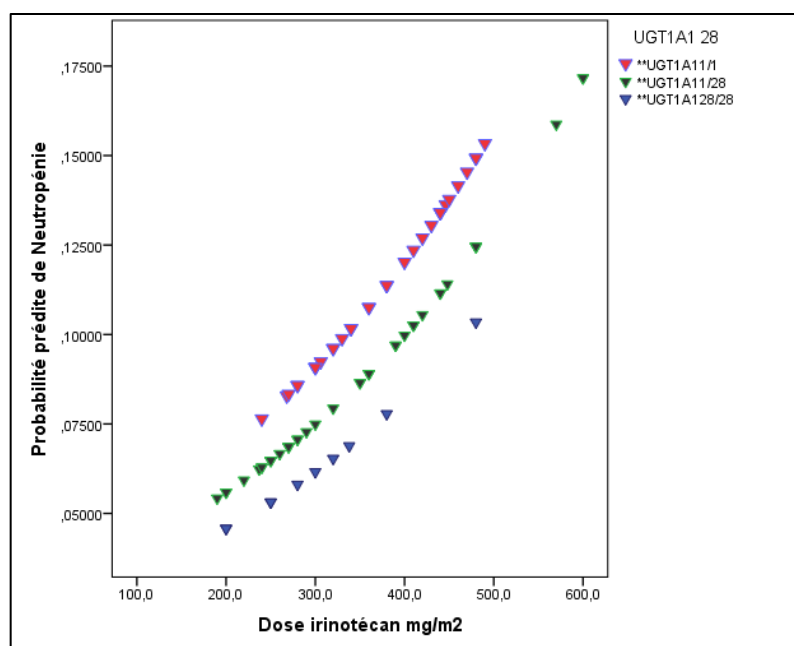
III.2.6.1 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et la neutropénie

Le tableau III-33 présente la distribution du grade de neutropénie observée au cours des différentes cures de chimiothérapie selon le génotype UGT1A1*28 des patients. Cette répartition permet d'évaluer l'association potentielle entre le statut génétique et la tolérance hématologique au traitement, en mettant en évidence les variations observées entre les différentes cures (première, intermédiaires et dernière).

Tableau III-33. Distribution des grades de neutropénie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles

Cure de chimiothérapie	Grade de neutropénie	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Grade 1-2	1	4	2	0,33
	Grade 3-4	2	1	0	
Cures Intermédiaires	Grade 1-2	8	12	3	0,39
	Grade 3-4	0	1	1	
Dernière cure	Grade 1-2	5	5	2	1
	Grade 3-4	1	1	1	

Le tableau montre que la distribution des grades de neutropénie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles présente majoritairement des neutropénies de grade 1-2, avec peu de cas de grade 3-4. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le génotype et la sévérité de la neutropénie au premier cycle ($p=0,33$), aux cycles intermédiaires ($p=0,39$) ou au dernier cycle ($p=1$), suggérant que le génotype UGT1A1*28 n'influence pas significativement l'apparition ou la gravité de la neutropénie dans cette cohorte.

**Figure III-14.** Probabilité prédite de neutropénie en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28

La figure III-14 représente la probabilité prédite de survenue d'une neutropénie en fonction de la dose d'irinotécan selon trois génotypes UGT1A1*28. On observe une augmentation progressive de la probabilité de neutropénie avec l'élévation de la dose d'irinotécan, quel que soit le génotype. Pour une même posologie d'irinotécan, la probabilité prédite de neutropénie suit un gradient entre les trois génotypes, du plus élevé (1*1) au plus faible (28*28). La figure met en évidence une relation dose-dépendante et une influence du génotype sur la toxicité hématologique prédite.

III.2.6.2 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et l'anémie

Le tableau III-34 présente la répartition des cas d'anémie observés au cours des différentes cures de chimiothérapie en fonction du génotype UGT1A1*28 des patients.

Le tableau montre que la répartition de l'anémie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles ne présente pas de différence notable. La proportion de patients présentant une anémie reste comparable entre les génotypes 1*1, 1*28 et 28*28 au première cure ($p=0,816$), aux cures intermédiaires ($p=0,530$) et à la dernière cure ($p=0,665$), suggérant que le génotype UGT1A1*28 n'a pas d'impact significatif sur l'apparition de l'anémie dans cette cohorte.

Tableau III-34. Distribution des grades de l'anémie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles

Cure de chimiothérapie	Grade d'anémie	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Oui	12	17	5	0,816
	Non	19	23	5	
Cures Intermédiaires	Oui	16	19	3	0,530
	Non	13	20	6	
Dernière cure	Oui	13	19	3	0,665
	Non	18	21	7	

III.2.6.3 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et la thrombopénie

Le tableau III-35 présente la répartition des cas de thrombopénie observés au cours des différentes cures de chimiothérapie en fonction du génotype UGT1A1 des patients.

Tableau III-35. Distribution des grades de l'anémie selon le génotype UGT1A1 aux différentes cures

Cure de chimiothérapie	Grade de thrombopénie	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Oui	4	2	1	0,455
	Non	27	38	9	
Cures intermédiaires	Oui	7	3	1	0,156
	Non	22	36	8	
Dernière cure	Oui	7	1	1	0,030*
	Non	24	39	9	

Le tableau montre que la répartition de la thrombopénie selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles était globalement comparable entre les groupes. Aucune différence significative n'a été observée à la première cure ($p=0,455$) ni aux cures intermédiaires ($p=0,156$). En revanche, à la dernière cure, une différence statistiquement significative a été notée ($p=0,030^*$), suggérant que le génotype UGT1A1 pourrait influencer l'apparition de la thrombopénie à ce stade du traitement.

III.2.7 Comparaison des toxicités digestives entre les génotypes

III.2.7.1 Relation entre les génotypes *UGT1A1* et la diarrhée

Le tableau III-36 présente l'incidence et la sévérité de la diarrhée selon le génotype UGT1A1 au cours du traitement par l'irinotécan, en distinguant entre les cycles et les grade d toxicité.

Lors de la première cure, il n'existe pas de différence significative entre les groupes génotypiques pour la survenue de diarrhée modérée à sévère ($p=0,399$).

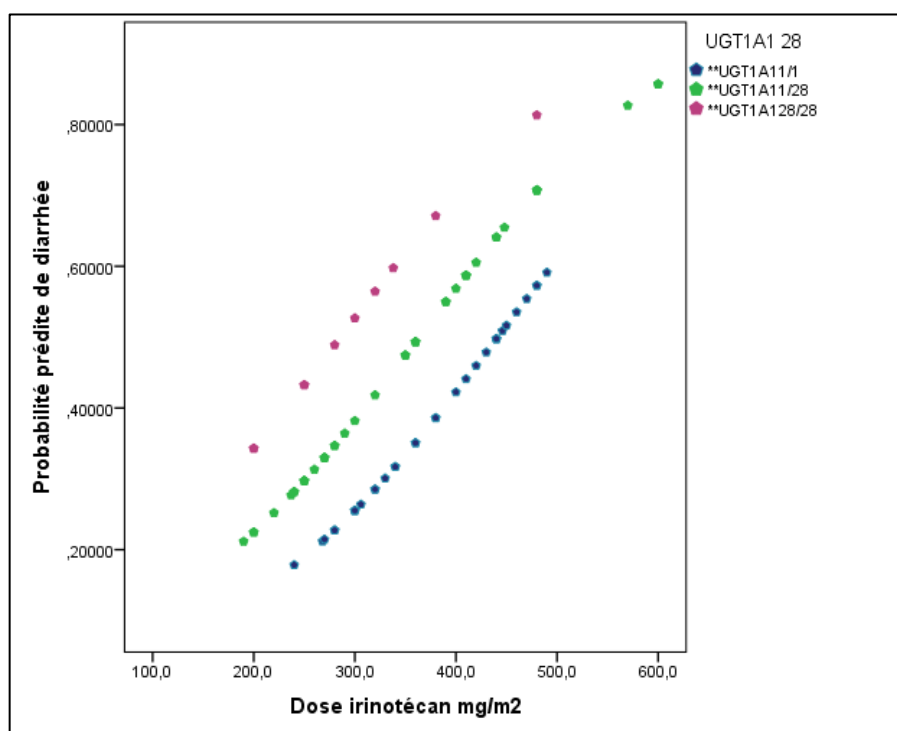
Lors des cures intermédiaires, la diarrhée grade 3-4 apparait exclusivement chez les porteurs du génotype homozygote muté UGT1A28*28 avec une différence statistiquement significative $P=0,001^*$.

Au dernier cycle une tendance à une diarrhée de forte intensité (grade 3-4) est observée chez le génotype UGT1A28*28, mais la différence n'atteint pas la significativité.

Tableau III-36. Distribution des grades de diarrhée selon le génotype UGT1A1 aux différentes cures de chimiothérapie

Cures de chimiothérapie	Grades de diarrhée	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Grade 1-2	7	7	2	0,399
	Grade 3-4	2	3	3	
Cure intermédiaires	Grade 1-2	6	8	0	0,001*
	Grade 3-4	0	0	3	
Dernière cure	Grade 1-2	5	5	1	0,205
	Grade 3-4	1	2	3	

La figure III-15 illustre la relation entre la dose d'irinotécan (mg/m²) et la probabilité prédite de survenue de diarrhée, estimée par un modèle de régression logistique. Trois courbes sont représentées, correspondant respectivement aux génotypes UGT1A1 1*1, 1*28 et 28*28, afin de visualiser l'influence concomitante de la dose et du génotype sur le risque de toxicité digestive.

**Figure III-15.** Probabilité prédite de diarrhée en fonction de la dose d'irinotécan selon le génotype UGT1A1*28

La probabilité prédite de diarrhée augmente progressivement avec la dose d'irinotécan pour l'ensemble des génotypes, traduisant une nette relation dose-dépendante. Pour une dose donnée, les patients porteurs de l'allèle *28 (1*28 puis 28*28) présentent une probabilité plus élevée de diarrhée que les sujets 1*1, avec un décalage vertical des courbes suggérant un gradient de risque croissant en fonction du nombre d'allèles *28.

III.2.7.2 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et les nausées et vomissements

Le tableau III-37 présente l'incidence et la sévérité de la diarrhée selon le génotype UGT1A1*28 au cours du traitement par l'irinotécan, en distinguant entre les cycles et les grade de toxicité.

Le tableau montre que la distribution des grades de nausées et vomissements selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles varie légèrement entre les groupes. Au premier cycle, une différence statistiquement significative a été observée pour les grades 1-2 et 3-4 ($p=0,017^*$), indiquant que le génotype pourrait influencer l'apparition des nausées et vomissements au début du traitement. En revanche, aux cycles intermédiaires ($p=0,505$) et au dernier cycle ($p=0,4$), aucune association significative n'a été notée, suggérant que l'effet du génotype sur ces toxicités digestives diminue au cours du traitement.

Tableau III-37. Distribution des grades de nausées et vomissements selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles

Cure de chimiothérapie	Grade de nausées et vomissements	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Grade 1-2	10	6	1	0,017*
	Grade 3-4	0	0	2	
Cures Intermédiaires	Grade 1-2	5	5	1	0,505
	Grade 3-4	1	1	1	
Dernière cure	Grade 1-2	3	5	1	0,4
	Grade 3-4	0	1	1	

III.2.7.3 Relation entre les génotypes UGT1A1*28 et les autres effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente l'analyse de la survenue d'autres effets indésirables en fonction du génotype UGT1A1*28 lors des différents cycles de traitement par l'irinotécan.

Tableau III-38. Distribution des grades des autres effets indésirables selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles

Cure de chimiothérapie	Présence d'autres effets indésirables	UGT1A			P
		1*1	1*28	28*28	
Première cure	Oui	17	14	2	0,076
	Non	14	27	8	
Cures intermédiaires	Oui	13	22	3	0,305
	Non	13	16	7	
Dernière cure	Oui	9	13	3	1
	Non	17	26	7	

Le tableau montre que la répartition des autres effets indésirables selon le génotype UGT1A1*28 aux différents cycles ne présente pas de différences significatives. Aucune association statistiquement significative n'a été observée au premier cycle ($p=0,076$), aux cycles intermédiaires ($p=0,305$) ni au dernier cycle ($p=1$), suggérant que le génotype UGT1A1 n'influence pas l'apparition de ces effets indésirables dans cette cohorte.

III.3 Dosage plasmatique de CPT-11 et SN-38 après perfusion

III.3.1 Concentrations plasmatiques du CPT-11 et SN-38

Les concentrations plasmatiques moyennes de l'irinotécan (CPT-11) et de son métabolite actif SN-38, mesurées chez 62 patients, sont présentées dans le tableau 58.

À 2 heures après la perfusion, la concentration moyenne du CPT-11 était de $1071,77 \pm 439,33$ ng/mL, avec des valeurs comprises entre 170,51 et 2073,42 ng/mL. Quarante-huit heures après la perfusion, la concentration moyenne du CPT-11 était de $6,19 \pm 4,73$ ng/mL, variant entre 0,56 et 16,47 ng/mL.

En revanche, à 48 heures, seules 22 concentrations étaient supérieures à la limite de quantification de la méthode, tandis que pour les 40 autres patients, les niveaux plasmatiques

de CPT-11 étaient inférieurs à cette limite et n'ont donc pas pu être quantifiés de manière fiable. Cette différence dans le nombre de mesures reflète la décroissance du médicament dans le plasma après perfusion et son élimination.

Concernant le SN-38, les concentrations moyennes observées étaient de $10,99 \pm 4,12$ ng/mL (0,56-16,47ng/mL) à 2 heures et de $1,04 \pm 0,78$ ng/mL (0,02 - 3,1 ng/mL) à 48 heures.

Tableau III-39. Concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 aux temps 2 h et 48 h après perfusion

Paramètre	Temps après perfusion	N	Moyenne $\pm$ Écart-type	Min - Max
CPT-11 (ng/mL)	2 h	62	1071,77 $\pm$ 439,33	170,51- 2073,42
	48 h	22	6,19 $\pm$ 4,73	0,56-16,47
SN-38 (ng/mL)	2h	62	10,99 $\pm$ 4,12	2,55-20,53
	48 h	62	1,04 $\pm$ 0,78	0,02 - 3,1

III.3.2 Influence du génotype UGT1A1*28 sur les concentrations plasmatiques du CPT-11 et du SN-38

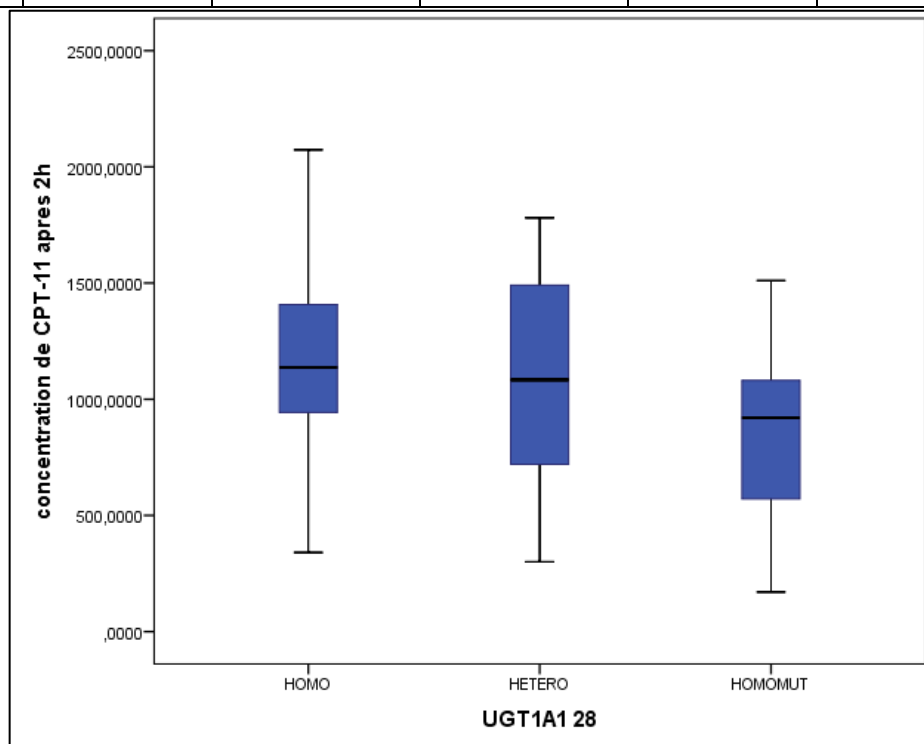
Le tableau III-40 ainsi que les figures III-16, III-17 et III-18 présentent la comparaison des concentrations plasmatiques du CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 à 2 heures et 48 heures après perfusion, selon les trois génotypes principaux de l'UGT1A1 (1*1, 1*28 et 28*28). Les valeurs incluent la moyenne, l'écart-type, ainsi que l'intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne. Il permet d'apprécier l'impact du polymorphisme UGT1A1*28 sur l'exposition précoce (2 h) et résiduelle (48 h) au CPT-11 et au SN-38.

Les concentrations de CPT-11 à 2 heures ne diffèrent pas significativement entre les génotypes ($F=1,49$, $p=0,234$). En revanche, les concentrations de SN-38 sont significativement plus élevées chez les porteurs des génotypes 1*28 et 28*28 par rapport au génotype 1*1, tant après 2 heures ($F=66,10$, $p<0,001*$) qu'après 48 heures ($F=12,07$, $p<0,001*$).

Ces résultats suggèrent que le génotype UGT1A1*28 influence fortement la pharmacocinétique de SN-38, avec une exposition plus élevée chez les porteurs du génotype 28*28, ce qui pourrait expliquer un risque accru de toxicité liée à l'irinotécan dans ce groupe.

Tableau III-40. Concentrations plasmatiques du CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1*28, 2 et 48 heures après la perfusion

		UGT1A			ANOVA	
		<i>1*1</i>	<i>1*28</i>	<i>28*28</i>	F	P
		<i>N=22</i>	<i>N=30</i>	<i>N=10</i>		
CPT-11 (ng/mL) Après 2 heures	Moyenne ± Écart-type	1173,98 ± 418,87	1066,47 ± 449,16	883,24 ± 426,65	1,49	0,234
	IC 95 % pour la moyenne	977,948-1370,03	898,75-1234,19	578,03-1188,45		
SN38 (ng/mL) Après 2 heures	Moyenne ± Écart-type	6,72±2,28	12,47±2,29	15,98±2,52	66,10	0,000*
	IC 95 % pour la moyenne	0,49-5,71	0,41-11,61	0,80-14,18		
SN38 (ng/mL) Après 48 heures	Moyenne ± Écart-type	0,74 ± 0,65	0,95±0,69	1,97±0,66	12,07	0,000*
	IC 95 % pour la moyenne	0,46-1,03	0,69-1,21	1,50-2,44		

**Figure III-16.** Concentrations plasmatiques du CPT-11 selon le génotype UGT1A1*28 2 heures après la perfusion

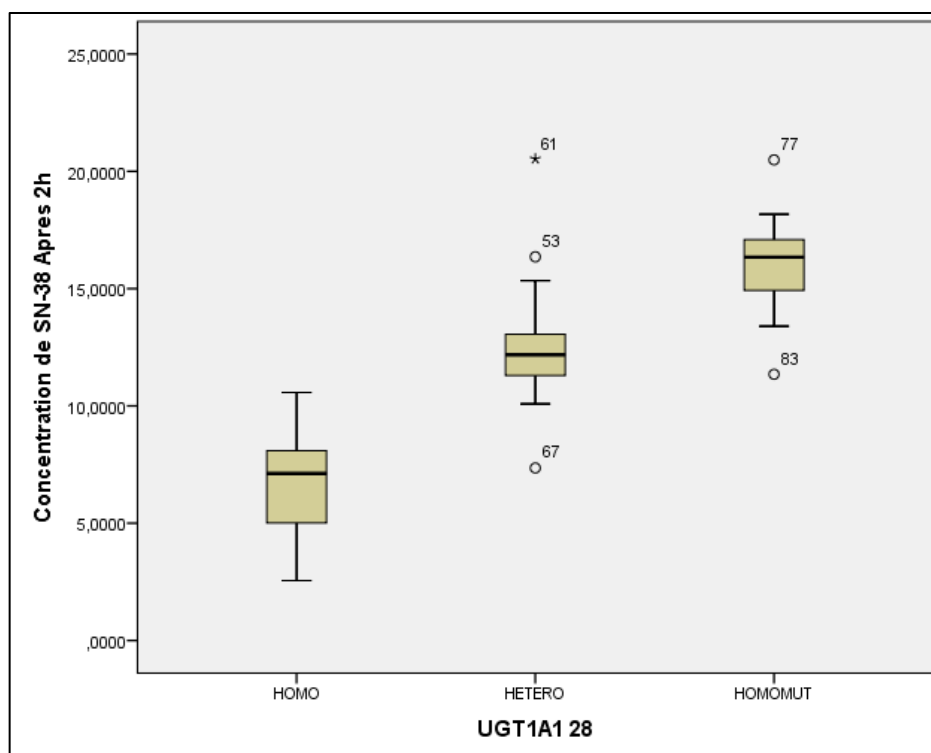


Figure III-17. Concentrations plasmatiques du métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1 2 heures après la perfusion

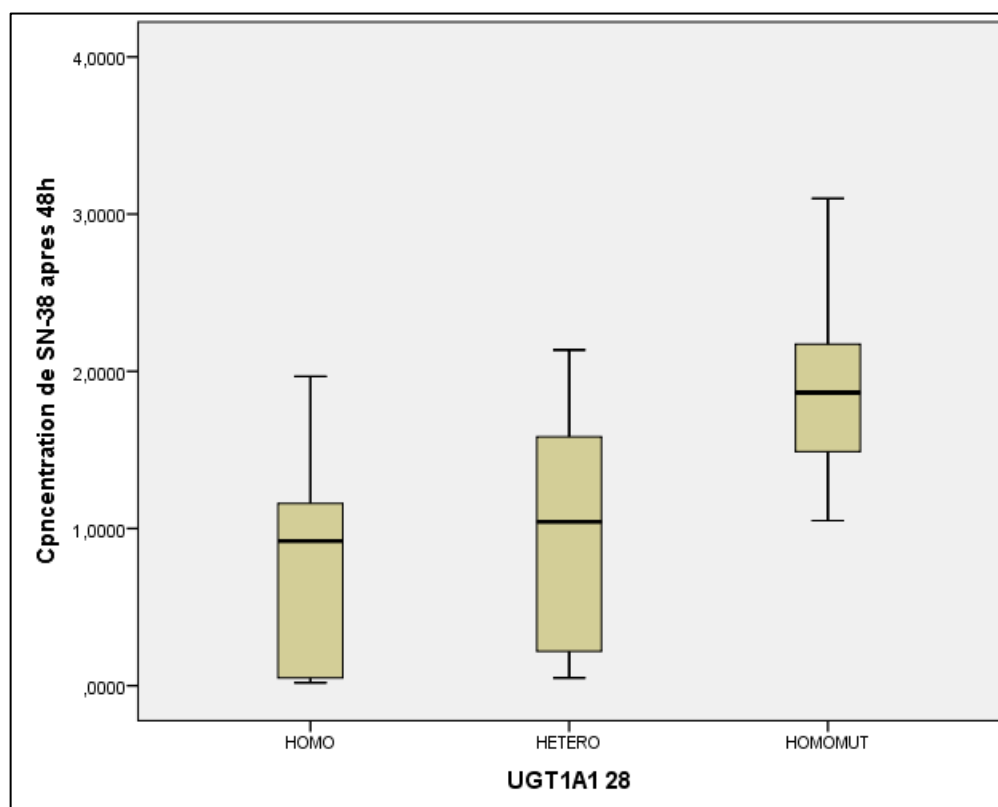


Figure III-18. Concentrations plasmatiques du métabolite actif SN-38 selon le génotype UGT1A1*28 48 heures après la perfusion

III.3.3 Relation entre pharmacocinétique et toxicité

III.3.3.1 Relation entre CPT-11 et neutropénie

Le tableau III-41 présente les concentrations plasmatiques moyennes de CPT-11 mesurées à 2 heures et à 48 heures après l'administration d'irinotécan en fonction du grade de neutropénie au cours des différentes cures de traitement. Les patients sont répartis en trois groupes (grade 0, grade 1-2 et grade 3-4) pour la première cure, les cures intermédiaires et la dernière cure ; pour chaque sous-groupe sont indiqués le nombre de patients, la moyenne de CPT-11 $\pm$ écart-type et la valeur de p associée aux comparaisons.

Lors de la première cure, les concentrations moyennes de CPT-11 à 2 heures diffèrent significativement selon le grade de neutropénie, avec une valeur plus basse chez les patients présentant une neutropénie de grade 1-2 par rapport à ceux sans neutropénie ($p = 0,017^*$), tandis que les valeurs observées chez les patients de grade 3-4 restent proches de celles du groupe grade 0. Aux cures intermédiaires, les concentrations moyennes de CPT-11 à 2 heures sont globalement similaires entre les trois grades de neutropénie et aucune différence statistiquement significative n'est observée ($p = 0,681$). À la dernière cure, les concentrations moyennes de CPT-11 à 2 heures et à 48 heures demeurent comparables entre les différents grades de neutropénie, et les tests statistiques ne mettent pas en évidence de différence significative ($p > 0,05$).

Tableau III-41. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et la sévérité de la neutropénie au cours des différentes cures de traitement

Cycle	Neutropénie	N	CPT-11 Après 2 heures (ng/mL)		N	CPT-11 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne ± Écart-type	P		Moyenne ± Écart-type	P
Première cure	Grade 0	54	1115,91± 420,08	0,017*	20	6,52± 4,79	0,321
	Grade 1-2	4	475,81± 410,51		1	5,13	
	Grade 3-4	2	1072,02± 61,59		1	0,58	
Cures intermédiaires	Grade 0	41	1110,23± 435,89	0,681	16	6,02± 4,12	0,934
	Grade 1-2	15	1049,73± 479,69		5	7,62± 6,81	
	Grade 3-4	2	863,05± 357,12		0	/	
Dernière cure	Grade 0	51	1050,95± 444,85	0,690	1821	6,46± 4,67	0,134
	Grade 1-2	7	1188,19± 332,05		1	0,58	
	Grade 3-4	2	1195,34± 827,06		0	/	

III.3.3.2 Relation entre SN-38 et neutropénie

Le tableau III-42 présente la relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 mesurées à 2 heures et à 48 heures après l'administration d'irinotécan et la sévérité de la neutropénie observée au cours des différentes cures de traitement. Les patients ont été répartis en trois groupes selon le grade de neutropénie (grade 0, grade 1-2 et grade 3-4) pour la première cure, les cures intermédiaires et la dernière cure, et pour chaque sous-groupe sont indiqués le nombre de patients et la moyenne de SN-38 ± écart-type.

Tableau III-42. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et la sévérité de la neutropénie au cours des différentes cures de traitement

Cycle	Neutropénie	N	SN38 Après 2 heures (ng/mL)		SN38 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne ± Écart-type	P	Moyenne ± Écart-type	P
Première cure	Grade 0	56	10,84± 4,17	0,227	1,00± 0,78	0,306
	Grade 1-2	4	14,20± 2,45		1,63±0,26	
	Grade 3-4	2	8,93± 3,26		1,01±1,35	
Cures intermédiaires	Grade 0	42	9,97± 3,64	0,026	0,94± 0,69	0,379
	Grade 1-2	16	12,95± 4,51		1,25±0,79	
	Grade 3-4	2	13,84± 3,67		1,07±1,45	
Dernière cure	Grade 0	52	10,59± 3,95	0,164	0,96± 0,74	0,153
	Grade 1-2	8	12,63±4,96		1,54±0,89	
	Grade 3-4	2	14,97±2,07		1,16±1,33	

Au cours de la première cure, les concentrations moyennes de SN-38 à 2 heures et à 48 heures sont globalement proches entre les trois grades de neutropénie, sans différence statistiquement significative. Lors des cures intermédiaires, une élévation significative de la concentration moyenne de SN-38 à 2 heures est observée chez les patients présentant une neutropénie de grade 1-2 par rapport à ceux sans neutropénie ($p = 0,026^*$), alors qu'aucune différence n'est mise en évidence à 48 heures. À la dernière cure, les valeurs moyennes de SN-38 à 2 heures et à 48 heures restent comparables entre les trois grades de neutropénie et les tests statistiques ne montrent pas de différence significative.

III.3.3.3 Relation entre CPT-11 et Diarrhée

Le tableau III-43 présente les concentrations plasmatiques moyennes de CPT-11 mesurées à 2 heures et à 48 heures après l'administration d'irinotécan, en fonction du grade de diarrhée observé au cours des différentes cures de chimiothérapie. Les patients sont répartis en trois catégories (grade 0, grade 1-2 et grade 3-4) pour la première cure, les cures intermédiaires

et la dernière cure ; pour chaque sous-groupe, le nombre de patients, la moyenne de CPT-11 $\pm$ écart-type et la valeur de p des comparaisons statistiques sont indiqués.

Tableau III-43. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et la sévérité de la diarrhée au cours des différentes cures de traitement

Cure	Diarrhée	N	CPT-11 Après 2 heures (ng/mL)		N	CPT-11 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne $\pm$ Écart-type	P		Moyenne $\pm$ Écart-type	p
Première cure	Grade 0	49	1036,78 $\pm$ 437,11	0,202	19	6,21 $\pm$ 4,69	0,283
	Grade 1-2	8	1327,86 $\pm$ 391,18		2	8,21 $\pm$ 1,67	
	Grade 3-4	3	960,51 $\pm$ 507,63		1	1,78	
Cures intermédiaires	Grade 0	41	1067,55 $\pm$ 461,19	0,977	15	7,51 $\pm$ 5,04	0,105
	Grade 1-2	11	1097,39 $\pm$ 347,38		4	4,21 $\pm$ 2,65	
	Grade 3-4	8	1058,18 $\pm$ 487,52		3	2,23 $\pm$ 1,49	
Dernière cure	Grade 0	47	1057,40 $\pm$ 477,27	0,708	18	6,75 $\pm$ 5,07	0,422
	Grade 1-2	7	1201,74 $\pm$ 265,88		3	3,70 $\pm$ 1,01	
	Grade 3-4	6	1032,71 $\pm$ 569,94		1	3,50	

Lors de la première cure, les concentrations moyennes de CPT-11 à 2 heures apparaissent légèrement plus élevées chez les patients présentant une diarrhée de grade 1-2 que chez ceux sans diarrhée, tandis que les valeurs chez les patients de grade 3-4 restent du même ordre de grandeur, sans différence statistiquement significative ($p = 0,202$). Aux cures intermédiaires et à la dernière cure, les concentrations de CPT-11 à 2 heures et à 48 heures restent globalement similaires entre les trois grades de diarrhée et les tests statistiques ne mettent pas en évidence de différence significative ($p > 0,05$), suggérant l'absence de relation nette entre les niveaux plasmatiques de CPT-11 et la sévérité de la diarrhée dans cette étude.

III.3.3.4 Relation entre SN38 et diarrhée

Le tableau III-44 présente les concentrations plasmatiques moyennes de SN-38 mesurées à 2 heures et à 48 heures après l'administration d'irinotécan, en fonction du grade de diarrhée observé lors des différentes cures de chimiothérapie. Les patients sont répartis en trois catégories (grade 0, grade 1-2 et grade 3-4) pour la première cure, les cures intermédiaires et la dernière cure ; pour chaque sous-groupe, le nombre de patients, la moyenne de SN-38 $\pm$ écart-type et la valeur de p des comparaisons statistiques sont indiqués.

Tableau III-44. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et la sévérité de la diarrhée au cours des différentes cures de traitement

Cure de chimiothérapie	Diarrhée	N	SN38 Après 2 heures (ng/mL)		SN38 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne $\pm$ Écart-type	P	Moyenne $\pm$ Écart-type	P
Première cure	Grade 0	51	10,64 $\pm$ 4,00	0,024*	0,94 $\pm$ 0,69	0,000*
	Grade 1-2	8	10,89 $\pm$ 3,66		1,08 $\pm$ 0,69	
	Grade 3-4	3	17,21 $\pm$ 2,91		2,75 $\pm$ 0,51	
Cures intermédiaires	Grade 0	42	10,96 $\pm$ 3,76	0,403	0,96 $\pm$ 0,75	0,418
	Grade 1-2	12	12,59 $\pm$ 4,11		1,11 $\pm$ 0,72	
	Grade 3-4	8	17,21 $\pm$ 2,91		1,35 $\pm$ 1,04	
Dernière cure	Grade 0	48	10,96 $\pm$ 3,81	0,141	1,03 $\pm$ 0,74	0,577
	Grade 1-2	8	9,23 $\pm$ 4,46		0,88 $\pm$ 0,72	
	Grade 3-4	6	13,58 $\pm$ 5,44		1,33 $\pm$ 1,19	

Lors de la première cure, les concentrations moyennes de SN-38 augmentent avec la sévérité de la diarrhée : à 2 heures, elles sont plus élevées chez les patients présentant une diarrhée de grade 3-4 que chez ceux de grade 0 ou 1-2, avec une différence statistiquement significative (**p = 0,024***). Cette tendance est encore plus marquée à 48 heures, où la concentration moyenne de SN-38 est nettement plus élevée en cas de diarrhée de grade 3-4, avec une différence hautement significative (**p = 0,000***). En revanche, lors des cures intermédiaires et de la dernière cure, les concentrations de SN-38 à 2 heures et à 48 heures

restent globalement proches entre les trois grades de diarrhée et aucune différence statistiquement significative n'est observée ($p > 0,05$).

III.3.3.5 Relation entre CPT-11 et Nausées et vomissements

Le tableau III-45 présente, pour les différentes cures de chimiothérapie à base d'irinotécan, les concentrations moyennes de CPT-11 à 2 heures et à 48 heures selon le grade de nausées et vomissements (0, 1-2, 3-4). Les effectifs de chaque catégorie et les valeurs de p permettent d'évaluer l'existence d'une relation entre exposition plasmatique au CPT-11 et sévérité clinique des nausées-vomissements.

Tableau III-45. Relation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et intensité des nausées-vomissements au cours des différentes cures de chimiothérapie par irinotécan

Cycle	Nausées et vomissements	N	CPT-11 Après 2 heures (ng/mL)		N	CPT-11 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne ± Écart-type	P		Moyenne ± Écart-type	p
Première cure	Grade 0	47	1057,70±465,71	0,877	17	6,75± 4,99	0,427
	Grade 1-2	11	1111,24±338,68		4	4,89±3,61	
	Grade 3-4	2	1185,38±460,40		1	1,78	
Cures intermédiaires	Grade 0	48	1071,44±448,22	0,720	15	6,79± 5,37	0,158
	Grade 1-2	9	1012,89±460,60		5	6,23±2,00	
	Grade 3-4	3	1253,68±242,83		2	1,59±1,42	
Dernière cure	Grade 0	50	1078,49±552,61	0,559	17	6,82± 5,22	0,542
	Grade 1-2	7	1002,85± 377,20		4	4,18±1,10	
	Grade 3-4	2	1385,92±438,493		1	3,50	

Les moyennes de CPT-11 tendent à être légèrement plus élevées dans les groupes avec nausées-vomissements grades 1-2 ou 3-4, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives ($p > 0,05$). Ceci suggère qu'aucune corrélation nette n'est mise en évidence entre la concentration ponctuelle de CPT-11 et l'intensité des nausées-vomissements dans notre étude.

III.3.3.6 Relation entre SN38 et Nausées et vomissements

Le tableau III-46 présente, pour la première cure, les cures intermédiaires et la dernière cure, les concentrations moyennes de SN-38 à 2 heures et à 48 heures en fonction du grade de nausées-vomissements (0, 1-2, 3-4) observé chez les patients. Les effectifs par grade et les valeurs de p associées aux comparaisons permettent d'explorer l'existence d'une relation exposition-toxicité entre le métabolite actif SN-38 et la sévérité des nausées-vomissements.

Lors de la première cure, les concentrations moyennes de SN-38 à 2 heures présentent une tendance à l'augmentation avec le grade de nausées-vomissements, et la différence entre les groupes est statistiquement significative ($p = 0,025^*$). À 48 heures, cette relation est encore plus marquée, avec des concentrations plus élevées dans les grades 1-2 et surtout 3-4, et une p significative ($p = 0,001^*$), suggérant qu'une exposition plus prolongée à SN-38 est associée à une toxicité émétisante plus importante. Dans les cures intermédiaires et à la dernière cure, les mêmes tendances sont observées mais les différences ne sont plus significatives.

Tableau III-46. Relation entre les concentrations plasmatiques de SN-38 et intensité des nausées et vomissements au cours des différentes cures de chimiothérapie par irinotécan

Cycle	Nausées et vomissements	N	SN38 Après 2 heures (ng/mL)		SN38 Après 48 heures (ng/mL)	
			Moyenne ± Écart-type	P	Moyenne ± Écart-type	P
Première cure	Grade 0	48	10,94± 3,94	0,025*	0,99± 0,71	0,001*
	Grade 1-2	12	9,97± 3,97		0,93±0,70	
	Grade 3-4	2	18,37± 3,00		3,04±0,08	
Cures intermédiaires	Grade 0	49	10,92± 4,16	0,660	0,96± 0,76	0,092
	Grade 1-2	10	10,74± 3,24		1,15±0,68	
	Grade 3-4	3	173,12± 6,97		1,95±1,16	
Dernière cure	Grade 0	51	10,90± 3,99	0,208	1,01± 0,75	0,509
	Grade 1-2	8	10,28±4,51		1,22±0,61	
	Grade 3-4	2	15,99±6,36		1,58±2,16	

III.3.4 Corrélations entre les concentrations plasmatiques de CPT-11, de SN-38, la dose d'irinotécan et les paramètres de bilirubine

Le tableau III-47 présente la matrice de corrélation entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 et de SN-38 mesurées à 2 heures et à 48 heures, la dose d'irinotécan administrée et les valeurs de bilirubine (totale et indirecte) avant et après la chimiothérapie. Pour chaque paire de variables, le coefficient de corrélation de Pearson est indiqué dans la cellule principale, accompagné en dessous de la valeur de p correspondante.

Le tableau montre d'abord l'absence de corrélation significative entre la dose d'irinotécan et les concentrations plasmatiques de CPT-11 ou de SN-38 dans cet échantillon, suggérant une variabilité interindividuelle importante des expositions pour une même dose administrée.

L'analyse des corrélations met en évidence une forte association entre la bilirubine indirecte mesurée avant la chimiothérapie et celle mesurée après traitement ($\rho=0,74$, $p = 0,000^*$), suggérant que le profil de bilirubine non conjuguée reste globalement stable au cours des cures chez un même patient. La bilirubine indirecte de base présente par ailleurs plusieurs corrélations significatives avec les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan (CPT-11 et SN-38), alors que la bilirubine indirecte après chimiothérapie reste corrélée aux valeurs de bilirubine totale et indirecte de départ.

Tableau III-47. Corrélations entre les concentrations plasmatiques de CPT-11, de SN-38, la dose d'irinotécan et les paramètres de bilirubine

	CPT11 après 2heures	CPT11 après 48heures	SN38 après 2heures	SN38 après 48heures	Dose	Bilirubine totale avant chimiothérapie	Bilirubine totale après chimiothérapie	Bilirubine indirecte avant chimiothérapie	Bilirubine indirecte avant chimiothérapie
CPT11 après 2heures	1								
CPT11 après 48heures	-0,14 0,665	1							
SN38 après 2heures	-0,212 0,103	-0,117 0,604	1						
SN38 après 48heures	-0,290 0,025*	-0,191 0,395	0,347 0,006	1					
Dose	0,095 0,471	-0,041 0,857	-0,204 0,112	-0,102 0,431	1				
Bilirubine totale avant chimiothérapie	-0,408 0,016*	-0,351 0,240	0,301 0,075	0,458 0,005*	-0,365 0,022*	1			
Bilirubine totale après chimiothérapie	-0,389 0,041*	-0,474 0,166	0,186 0,334	0,143 0,46	-0,221 0,241	0,483 0,009*	1		
Bilirubine indirecte avant chimiothérapie	-0,468 0,025*	0,272 0,419	0,316 0,073	0,39 0,025*	-0,268 0,114	0,738 0,000*	0,356 0,069	1	
Bilirubine indirecte après chimiothérapie	-0,348 0,064	-0,26 0,415	0,091 0,633	0,133 0,485	-0,054 0,771	0,547 0,002*	0,843 0,000*	0,387 0,046*	1

Chapitre IV : Discussion

IV.1 Paramètres socio-démographiques

IV.1.1 Répartition selon la wilaya de résidence

L'analyse de la répartition des patients selon leur wilaya de résidence révèle une nette prédominance des personnes originaires de la wilaya de Sétif, qui représentent 88% de l'ensemble des cas. Cette proportion élevée s'explique par le fait que l'étude a été menée au Centre Anti-Cancer (CAC) de Sétif, principal établissement de référence en oncologie dans la région. Sa situation au chef-lieu de la wilaya favorise naturellement l'accès des patients résidant à proximité.

Les wilayas voisines, telles que Mila, Béjaïa et Bordj Bou Arréridj, sont également représentées, avec respectivement 4,8%, 4,8% et 1,2% des patients. La présence de participants issus de ces wilayas témoigne de l'attractivité régionale du CAC, qui accueille non seulement la population locale, mais aussi ceux des wilayas limitrophes, en raison de la qualité et de la spécialisation des soins qui y sont prodigués.

En revanche, les wilayas plus éloignées, comme Tébessa, ne sont que faiblement représentées (1,2%), probablement en raison de la distance géographique et de la disponibilité d'autres structures de santé plus proches.

Dans l'ensemble, cette répartition géographique met en lumière la position stratégique du CAC de Sétif et son rôle régional majeur.

IV.1.2 Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, le sexe féminin représente 55,4 % des cas contre 44,6 % pour le sexe masculin, soit un sex-ratio (H/F) de 0,8. Ces résultats montrent une légère prédominance féminine, contrastant avec la majorité des études nationales, maghrébines et internationales qui rapportent généralement une incidence plus élevée chez l'homme.

Au niveau national, une prédominance masculine est le plus souvent observée. Ainsi Dahmani et al. (2020), dans une étude menée à Tlemcen sur 581 cas, ont retrouvé 55,4 % d'hommes [420].

De même El Herrag et al. (2024), à Sidi-Bel-Abbès, ont rapporté 57 % d'hommes sur une série de 255 cas [421]. Dans la même tendance, Bouchnak (2022) a observé un sex-ratio H/F de 1,65 dans une étude portant sur 188 cas de patients atteint de CCR [422].

Cependant, d'autres travaux nationaux rejoignent nos résultats en signalant une légère prédominance féminine. Le registre du cancer de Constantine de l'année 2020 rapporte que 57% des cas concernaient des femmes [423]. À Sétif, Leghlam et al. (2024), sur 609 cancers

colorectaux, ont noté eux aussi une majorité féminine (54,02 %), avec un ratio H/F de 0,85 [424].

Dans la même lignée, Moussaoui et al. (2023), étudiant une population de l'est et du sud-est de l'Algérie, ont trouvé un ratio H/F de 0,7, confirmant également la dominance féminine dans leur série [425].

À l'échelle du Maghreb, la prédominance masculine rapportée dans la littérature est clairement établie. En Tunisie, Arfa et al. (2006) ont mis en évidence un sex-ratio H/F de 1,4 dans une série de 150 patients [426]. Au Maroc, Imad et al. (2020) rapportent également une majorité d'hommes, avec 119 cas (52,9 %) contre 106 femmes (47,1 %), soit un sex-ratio de 1,12 [427]. Dans la même dynamique, Belhamidi et al. (2018), dans une étude portant sur 36 cas, note une prédominance masculine nette avec 22 hommes (61 %) pour 14 femmes (39 %), correspondant à un sex-ratio de 1,5 [36].

À l'échelle internationale, cette tendance masculine se confirme. Toffoli et al (2006) ont rapporté un sex-ratio H/F de 1,84 (162 hommes/88 femmes) [428] et des études plus récentes de Fujii en 2018 et Ouedraogo en 2019 ont toutes les deux trouvé un sex-ratio de 1,52 [429] [430].

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la différence de prédominance du sexe observée dans notre série : la taille de notre l'échantillon ($N = 83$), les particularités locales (habitudes alimentaires, facteurs environnementaux) ou encore un biais de recrutement lié à une consultation plus fréquente des femmes dans notre structure. Nous ne pouvons pas exclure non plus les facteurs biologiques ou microbiologiques [431].

En effet, des données récentes suggèrent que le microbiote intestinal diffère selon le sexe. Liao et al. en 2021 ont rapporté que le microbiote est plus stable chez les hommes et plus sensible aux perturbations chez les femmes, ce qui peut affecter la production de métabolites, le métabolisme des acides biliaires et la réponse immunitaire, tous liés au développement du CCR [432].

Par ailleurs, Wu et al. (2024) soulignent le rôle protecteur des hormones sexuelles, telles que les œstrogènes et la progestérone. Chez les femmes, ces hormones moduleraient le microbiote intestinal, réduiraient l'inflammation et limiteraient la prolifération cellulaire. Après la ménopause, la baisse des œstrogènes pourrait ainsi accroître la susceptibilité au CCR [433].

Dès lors, la proportion plus élevée de femmes observée dans notre série pourrait ne pas résulter d'un simple biais de recrutement, mais s'expliquer par l'influence d'un micro-environnement biologique spécifique au sexe. Cette perspective souligne la nécessité de considérer le sexe non seulement comme une variable démographique, mais également comme

un déterminant biologique pertinent dans l'analyse et l'interprétation des données, en particulier dans les pathologies pour lesquelles le microbiote est susceptible de jouer un rôle déterminant.

IV.1.3 Age

Dans notre série, l'âge moyen des patients atteints de CCR est de $57,53 \pm 9,74$ ans, s'étendant de 36 à 84 ans. La majorité des cas appartient aux tranches 50-59 ans (34,9 %) et 60-69 ans (30,1 %), tandis que 22,9 % des patients sont diagnostiqués avant 50 ans, soulignant la présence d'une proportion notable de CCR à début précoce.

Ces résultats s'intègrent globalement dans les données rapportées au niveau national, bien que certaines variations régionales soient observées.

À Béjaïa, Mazouzi (2022) a rapporté un âge moyen de $63,10 \pm 13,05$ ans (33-90 ans), avec une prédominance de la tranche 60-70 ans (31,2 %) [434]. Comparée à cette série, notre population apparaît plus jeune, avec davantage de cas diagnostiqués avant 50 ans.

À Blida, Bekouaci (2021) trouve un âge moyen de 55,8 ans (27-78 ans) et note que les tranches 51-60 ans et 61-70 ans regroupent 59,7 % des patients. Cette distribution est très proche de la nôtre, confirmant une concentration des cas dans la cinquantaine et la soixantaine [435].

À Alger, Bouchnak (2022) rapporte un âge moyen de 59,6 ans et souligne que la majorité des cas se situe également entre 50 et 70 ans, indépendamment du sexe [422]. Cette similarité renforce l'idée d'un profil épidémiologique relativement homogène entre les grandes régions algériennes.

À Constantine, Hamdouche et al. (2016) ont rapporté un âge moyen compris entre 56 et 58 ans, avec une prédominance dans la tranche 51-60 ans. Il est à noter que 32,46 % des patients de cette série étaient âgés de moins de 50 ans, proportion légèrement supérieure à celle observée dans notre cohorte, tout en confirmant la tendance nationale à un diagnostic relativement précoce [436].

Globalement, les études algériennes rapportent un âge moyen de survenue du CCR compris entre 55 et 63 ans, plaçant ainsi nos résultats (57,53 ans) au sein de cette fourchette. Ces données confirment que le CCR se manifeste en Algérie à un âge inférieur à celui observé dans les pays occidentaux, où l'âge moyen au diagnostic est généralement compris entre 65 et 72 ans [437].

La présence répétée de cas avant 50 ans, dans notre étude comme dans celles de Constantine ou Blida, suggère que le CCR à début précoce constitue une réalité

épidémiologique dans notre contexte, justifiant une réflexion sur l'adaptation régionale des stratégies de dépistage.

Ces résultats sont comparables à ceux observés dans d'autres pays du Maghreb :

En Tunisie, Belaid et al. (2023) ont rapporté un âge moyen de $56,8 \pm 12,2$ ans, avec une proportion de 28,2 % de patients âgés de moins de 50 ans [438] . Par ailleurs, Missaoui et al. (2010) ont décrit un âge moyen de 58,8 ans (âge médian 61 ans), allant de 9 à 94 ans [439].

Au Maroc, Imad et al. (2019) ont rapporté un âge moyen de $55,49 \pm 14,06$ ans [440] , tandis que Benmoussa et al. (2013) ont observé un âge moyen de 54 ans dans une cohorte de 133 patients [441].

Ainsi, notre âge moyen se situe au centre des valeurs publiées dans la région (54-58,8 ans). Cette observation souligne l'importance de stratégies de dépistage adaptées au contexte maghrébin, incluant une attention particulière aux patients jeunes.

Cette moyenne se situe sensiblement en dessous des données rapportées dans la littérature. En Allemagne, l'étude Temporal trends in age- and stage-specific incidence of colorectal adenocarcinomas rapporte une médiane d'âge au diagnostic de 72,2 ans, avec un intervalle interquartile compris entre 63,7 et 79,3 ans , illustrant le profil d'âge plus élevé observé dans les populations occidentales [442] .

Les auteurs rappellent que la médiane d'âge rapportée pour le CCR aux États-Unis est de 70 ans chez les hommes et 72 ans chez les femmes [443].

IV.1.4 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Dans notre série, nous avons observé une différence d'âge significative selon le sexe ($p = 0,004$) : chez les hommes, l'âge moyen était de $60,95 \pm 9,98$ ans contre $54,78 \pm 8,71$ ans chez les femmes.

Sur le plan international, selon Monika Ferlitsch , dans une étude autrichienne basée sur le dépistage (44 350 participants) a trouvé des médianes quasiment identiques entre sexes (60,7 ans pour les femmes vs 60,6 ans pour les hommes) mais un taux plus élevé d'adénomes/CCR chez les hommes [444].

Dans une revue plus générale, il a été montré que les femmes atteignaient les mêmes niveaux de risque (incidence/mortalité) que les hommes environ 4-8 ans plus tard pour le CCR [445].

Nos résultats montrent que les hommes sont diagnostiqués en moyenne environ 6 ans plus tard que les femmes dans notre population. Ce décalage est plus marqué que dans certaines études internationales et que dans certaines études maghrébines (où les moyennes étaient

proches ou la différence non analysée) [444]. Ces observations soulignent la nécessité de prendre en compte le sexe comme variable déterminante dans la prévention et le dépistage du CCR.

IV.1.5 Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

Dans notre série, le poids moyen des patients était de $66,88 \pm 13,50$ kg (extrêmes entre 42 et 100 kg), avec une taille moyenne de $164,13 \pm 9,78$ cm (extrêmes entre 143 et 189 cm). La surface corporelle moyenne était de $1,723 \pm 0,203$ m² et l'IMC moyen de $24,82 \pm 4,56$ kg/m² (extrêmes entre 15,62 et 37,18 kg/m²).

Ces valeurs traduisent une population globalement de corpulence normale à légèrement en surpoids, avec la présence de quelques cas de dénutrition (IMC < 18,5 kg/m²) et d'obésité (IMC > 30 kg/m²).

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par Kasmi et al (2025) dans leur étude portant sur 100 patients où 64 % présentaient une corpulence normale 26 % un surpoids et 6 % une insuffisance pondérale. Ces données soulignent également une tendance au surpoids au moment du diagnostic [446].

De même, dans notre série, 59,04 % des patients avaient un IMC compris entre 19 et 25, confirmant une majorité de patients de corpulence normale pour les deux sexes confondus. Ces résultats concordent avec ceux de Bouchnak et al. Ainsi qu'avec les données rapportées par Mazri et al. où 52 % des patients présentaient un IMC normal [447].

Sur le plan maghrébin, l'étude tunisienne de Guesmi et al. en 2010 ont rapporté un IMC moyen de $24,33 \pm 5,28$, proche de nos résultats [448].

Au Maroc Z. Hatime en 2016 a observé que 39,8 % des patients avaient un poids normal (IMC entre 18,5 et 24,9) et 47 % étaient en surpoids (IMC entre 25 et 29,9)[449].

Ces valeurs demeurent toutefois légèrement inférieures à celles observées dans les grandes cohortes européennes où le surpoids et l'obésité sont nettement plus fréquents. Ainsi, l'étude multicentrique européenne de Kohls et al. a montré qu'un IMC cumulatif élevé était significativement associé à une survie diminuée chez les patients atteints de CCR : chaque augmentation de 1 kg/m² de l'IMC entraînait une hausse d'environ 6 % du risque de mortalité, indépendamment des comorbidités cardiométaboliques [450].

De manière analogue, Vissers et al. ont observé que, parmi les survivants du CCR, 49 % étaient en surpoids (IMC 25-30 kg/m²) et 17 % étaient obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). Dans cette population, un IMC élevé ainsi qu'une accumulation accrue de graisse abdominale étaient significativement corrélés à une réduction de la qualité de vie globale, associée à des altérations

fonctionnelles plus marquées, notamment dans les dimensions physique, rôle et émotionnelle [12].

En résumé, notre population, caractérisée par un IMC moyen se distingue des cohortes européennes dominées par le surpoids et l'obésité. Cette particularité pourrait influencer favorablement la morbidité et la survie, suggérant que les effets pronostiques défavorables liés à l'excès pondéral décrits en Europe sont probablement moins marqués dans notre série.

IV.1.6 Tabagisme

Dans notre cohorte, seuls 8,4 % des patients déclaraient avoir déjà été fumeurs, tandis que 91,6% n'avaient aucun antécédent de tabagisme. Ce qui correspond à une prévalence assez faible.

À l'échelle internationale, plusieurs séries montrent des proportions plus élevées de fumeurs. Ainsi, dans l'étude Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex (Gram et al., 2020) au sein d'une cohorte générale, 18,2 % des hommes et 14,4 % des femmes étaient des fumeurs actuels au moment du recrutement [451].

De plus, l'analyse groupée Smoking Behavior and Prognosis After Colorectal Cancer Diagnosis: A Pooled Analysis of 11 Studies (2021), portant sur 12 345 patients atteints du CRC retrouvait 12,6 % de fumeurs actuels, 44,1 % d'anciens fumeurs et 43,3 % de non-fumeurs [452]. Ces écarts pourraient s'expliquer par des différences culturelles, des habitudes régionales de consommation du tabac, ou des méthodes de recueil des données [452].

IV.2 Paramètres cliniques

IV.2.1 Antécédents personnels

Dans notre cohorte, 48,2 % des patients ne présentaient aucune comorbidité, tandis que 51,8 % avaient au moins un antécédent médical. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'HTA et le diabète, chacune affectant 15,7 % des patients. Ces résultats révèlent un profil modérément comorbide, dominé par des affections cardio-métaboliques, ce qui a des implications cliniques importantes pour la prise en charge du CCR.

Des données régionales confirment cette tendance : dans le Nord-Ouest de l'Algérie, une étude rapportait une prévalence globale de comorbidités de 47 % avec une HTA à 19 % et un diabète à 14 % [421]. Par ailleurs, au Maroc, une étude cas-témoins dans la région du Grand-Casablanca a trouvé un diabète associé au CCR chez 19 % des patients, contre 8 % des témoins [440].

Également, l'étude d'El Jim et al. en 2025 a inclus 425 patients : elle rapporte une HTA chez 11,4 % des patients et un diabète chez 13,6 %, ce qui correspond à une prévalence de comorbidités métaboliques légèrement inférieure à celle observée dans notre série [453].

À l'échelle internationale, l'étude de Ali Ahmadi et al (2014), menée en Iran sur une cohorte de 1 127 patients CRC rapportait des prévalences plus faibles : 13,38 % pour l'HTA et 8,69 % pour le diabète de type 2 [454]. Ce contraste avec nos données suggère des différences épidémiologiques, sociodémographiques entre régions.

Plus récemment, une étude asiatique (province du Sichuan, Chine) analysant les comorbidités de 29 610 nouveaux cas CRC a montré que 75,5 % des patients avaient au moins une comorbidité à la date du diagnostic, avec des prévalences pour l'HTA de 29,0 % [455].

Plusieurs études européennes à large effectif démontrent que les comorbidités cardiovasculaires et le diabète constituent des facteurs pronostiques défavorables chez les patients atteints de CCR. En présence de ces comorbidités, la probabilité d'accéder à un traitement à visée curative est réduite, et la survie globale significativement altérée [456].

IV.2.2 Symptômes évocateurs du cancer colorectal

Dans notre série, les douleurs abdominales étaient le symptôme le plus fréquemment rapporté, suivies des rectorragies et des troubles du transit. Cette distribution clinique est cohérente avec les données issues de la littérature algérienne. Ainsi, Mazri et al. ont identifié les douleurs abdominales, la constipation et les rectorragies comme les principaux signes cliniques du cancer colorectal. De même, Bouchnak en 2022 a montré que la détection du CCR reposait majoritairement sur la survenue de douleurs abdominales et de troubles du transit, ou sur l'apparition de rectorragies associées à des modifications du transit. El Harrag rapporte également que les douleurs abdominales et les rectorragies figurent parmi les manifestations initiales les plus fréquentes chez les patients atteints de CCR en Algérie [421].

À l'échelle internationale, plusieurs études confirment la prépondérance de certains symptômes dans le cancer colorectal. Ainsi, une analyse rétrospective menée en Arabie Saoudite sur 655 patients a montré que les douleurs abdominales constituaient le symptôme le plus fréquemment rapporté, suivies des rectorragies au moment du diagnostic (Madkhali et al., 2025)[457].

De manière cohérente, Hortedahl et al. (2021) ont également observé que les manifestations digestives, notamment les rectorragies et les douleurs abdominales, figurent parmi les principaux signes cliniques chez les patients atteints de cancer colorectal [458].

IV.2.3 Résultats issus de l'examen histopathologique

Nos résultats montrent une prédominance marquée des formes de bas grade avec 78,3 % des tumeurs bien ou moyennement différenciées (54,2 % et 24,1 % respectivement) et seulement 4,8 % de formes de haut grade, ce qui est en accord avec les études précédentes.

Selon Bouchnak 2022 les lésions de bas grade représentaient 93,6 % des cas, tandis que les lésions de haut grade (peu différenciées) étaient minoritaires (6,4%) [422].

Hamdouche et al. 2016) ont également observé une prédominance des lésions de bas grade avec 89,19 % des cas [436].

La même tendance a été constatée par Arfa et al 2006 confirmant que les adénocarcinomes de bas grade sont majoritaires dans la population étudiée [426].

Cette distribution est en accord avec les données publiées par Jurescu et al. (2019), selon lesquelles environ 70-80 % des adénocarcinomes colorectaux sont de bas grade, tandis qu'environ 20 % présentent une différenciation histologique de haut grade [459].

Ainsi, nos observations s'inscrivent dans la tendance internationale décrite par la littérature, tout en montrant une proportion de tumeurs peu différenciées légèrement inférieure à celle rapportée dans les grandes séries [41].

IV.2.4 Localisation du cancer

Dans notre série, 70 % des patients présentaient un cancer colique contre 30 % de cancers rectaux confirmant une prédominance de la localisation côlon. Cette observation est cohérente avec plusieurs études nationales, maghrébines et internationales.

Au niveau national, Mazri et al., ont rapporté que 70 % des tumeurs colorectales étaient coliques [447].

De même, Bouchnak et al., ont trouvé 67,6 % de localisations coliques, et Bekouaci et Elharrag, ont rapporté une proportion de 62 % de cancers coliques dans leurs études , confirmant la tendance colique [421,422,435].

À l'échelle maghrébine, les données tunisiennes du registre du Nord-Tunisie (Khiari et H., 2017) montrent que l'augmentation de l'incidence du cancer du côlon a été plus marquée que celle du cancer rectal ce qui suggère un déplacement progressif de la répartition anatomique des cancers colorectaux en faveur du côlon [460] , tandis qu'au Maroc, l'étude de Mrabti et al, 2016 a rapporté 54,7 % de cancers coliques et 45,3 % de cancers rectaux, confirmant également une prédominance colique [461].

Ces résultats confirment globalement une tendance internationale à la prédominance des tumeurs coliques par rapport aux tumeurs rectales avec une proportion de cancers coliques variant entre 60 et 70 % selon les séries publiées à l'échelle mondiale. À titre d'exemple, Shaojun Chen et al. en 2020 rapportent 71,6 % de cancers coliques [462], Toffoli et al. en 2006 et Ouedraogo et al. en 2019 73,3 %, [428,430]. Tandis que Chauvenet et al. en 2011 en France décrivent une proportion légèrement inférieure d'environ 61,9 % [463].

Ces données suggèrent que, malgré des variations géographiques, la prédominance des tumeurs coliques constitue un profil épidémiologique commun du CCR à l'échelle internationale [464].

La répartition des localisations tumorales était la suivante : le côlon droit était le site le plus fréquent, observé chez 26 patients (31,3 %), suivi du côlon sigmoïde chez 22 patients (26,5 %). Les localisations moins fréquentes comprenaient le côlon gauche (7 cas, 8,4 %) et le côlon transverse (3 cas, 3,6 %). Concernant le rectum, les tumeurs étaient réparties entre le haut rectum (8 cas, 9,6 %), le moyen rectum (4 cas, 4,8 %), le bas rectum (3 cas, 3,6 %), ainsi que des localisations étendues : moyen et bas rectum (7 cas, 8,4 %) et haut et moyen rectum (3 cas, 3,6 %).

Les données de notre série s'accordent avec plusieurs études algériennes récentes montrant une distribution tumorale dominée par les localisations sigmoïdiennes et droite. Selon bouchnaq 2022 ; Les localisations droites et sigmoïdiennes prédominaient comparativement aux diverses localisations coliques et la localisation au niveau du colon transverse était la plus rare. Au niveau rectal, une légère prédominance de la localisation « haut rectum » a été notée, les proportions des localisations « moyen et bas rectum » étaient équivalentes

Par ailleurs, dans l'étude de Mazri et al. (2020), le cancer du côlon sigmoïde occupait la première place, suivi du cancer du rectum puis du côlon droit, avec des localisations gauches et transverse moins fréquentes, ce qui confirme l'importance de la localisation sigmoïdienne observée dans plusieurs études algériennes.

Nos résultats s'inscrivent dans le cadre général observé dans les populations européennes, où les segments proximaux (côlon droit) et distaux (sigmoïde/rectum) comptent parmi les sites anatomiques majeurs du cancer colorectal, tout en reflétant la nécessité d'étudier ces sous-sites séparément pour mieux comprendre leurs déterminants épidémiologiques et cliniques[465].

IV.2.5 Localisations métastatiques du cancer colorectal en Algérie

Dans notre série, 41,0 % des patients présentaient des métastases localisées à un seul organe, 45,8 % des métastases étaient pluriviscérales et 13,2 % étaient péritonéales. Le site

hépatique constituait de loin la localisation secondaire la plus fréquente (63 % des cas), suivi des localisations péritonéales puis pulmonaires.

Ceci est tout à fait plausible sur le plan physiopathologique. En effet, les cellules cancéreuses peuvent se disséminer via le système porte, ce qui explique l'apparition fréquente de métastases hépatiques, mais aussi par diffusion péritonéale, entraînant une carcinose péritonéale [466,467].

Les données algériennes disponibles confirment la prédominance des localisations hépatiques. Ainsi, dans la série de Bekouaci et al les métastases hépatiques représentaient 43,3 % de l'ensemble des localisations secondaires. En outre, dans l'étude de Bouchenak et al. les métastases hépatiques isolées concernaient 26,1 % des cas, soit 59,2 % des métastases mono-viscérales, ce qui souligne encore la place dominante du foie comme site métastatique unique. Par ailleurs, la série conduite par Mazouzi et al. rapporte une fréquence élevée de métastases hépatiques 63 % des patients métastatiques confirmant la tendance observée à l'échelle nationale [434].

Nos résultats s'inscrivent dans les tendances observées tant à l'échelle maghrébine qu'internationale. En Tunisie, l'étude de Arfa et al. a révélé une prédominance des métastases hépatiques, suivies des métastases pulmonaires, la carcinose péritonéale occupant la troisième position [426].

De façon concordante au niveau international, plusieurs études notamment aux États-Unis rapportent qu'environ 40 à 50 % des patients atteints de CCR développeront des métastases hépatiques au cours de l'évolution de la maladie, faisant du foie le site métastatique le plus fréquent [468].

IV.2.6 Répartition des patients selon les marqueurs tumoraux

Dans notre cohorte, les taux sériques pré-thérapeutiques de marqueurs tumoraux ont montré une grande variabilité : CA19-9 de 0,40 à 2960,0 U/mL (moyenne $124,65 \pm 396,91$) et ACE de 0 à 300 ng/mL (moyenne $55,65 \pm 88,63$). L'analyse selon la localisation a révélé des concentrations significativement plus élevées de CA19-9 dans les cancers rectaux ($p = 0,016$), tandis que les valeurs d'ACE n'ont pas différé entre tumeurs coliques et rectales ($p = 0,337$).

Ces résultats s'accordent avec des données de la littérature montrant que l'élévation pré-thérapeutique de CA19-9 comme d'ACE est liée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de CCR [469].

Plusieurs études montrent que le dosage combiné d'ACE et CA19-9 améliore la prédiction du pronostic chez les patients atteints de CCR comparativement à l'utilisation d'un marqueur isolé [470].

Dans ce contexte, notre constat d'un ACE non modifié par la localisation tumorale renforce son rôle de marqueur « général » de charge tumorale, tandis que la variation de CA19-9 plus importante dans les cancers rectaux pourraient indiquer une modulation par des facteurs liés à la topographie, l'extension ou la biologie de la tumeur.

IV.2.7 Métastases synchrones et métastases métachrones

Dans notre cohorte de 83 patients atteints de CCRm, 54 (65,1 %) présentaient des métastases synchrones et 29 (34,9 %) des métastases métachrones. À l'échelle nord-africaine, les études confirment des taux comparables : Bekouaci et al. rapportaient 61 % de métastases synchrones, tandis que Bouchnak et al. en trouvaient 64 % chez 188 patients [422,435].

Dans une série marocaine de 66 malades, Skali et al signalaient 69,7 % de cas synchrones contre 30,3 % de métachrones [471].

Enfin, selon Mzoughi et al 54 % des métastases hépatiques étaient synchrones et 46 % métachrones [472].

Ces résultats diffèrent des données de grandes séries populationnelles : par exemple, dans une étude française portant sur 26 813 cas de CCR, seulement 17,0 % présentaient des métastases hépatiques synchrones au diagnostic [116].

De même, dans une cohorte finlandaise, 17,7 % des patients avaient des métastases synchrones et 19,6 % ont développé des métastases métachrones après résection initiale [473].

Le taux élevé de métastases synchrones observé dans notre série et dans certaines séries maghrébines peut s'expliquer par plusieurs facteurs : un retard diagnostique, un accès limité au dépistage systématique et des différences méthodologiques entre les études. Ces facteurs favorisent la découverte de métastases au moment du diagnostic initial, expliquant la proportion plus élevée de métastases synchrones par rapport aux grandes cohortes internationales.

IV.2.8 Evaluation de la fonction hépatique avant la chimiothérapie

Dans notre cohorte de 83 patients 52 (62,7 %) présentaient, avant toute chimiothérapie, une "dysfonction hépatique" (biologie et/ou imagerie), tandis que 31 (37,3 %) avaient un bilan hépatique normal. Ce taux élevé s'inscrit dans la variabilité rapportée dans la littérature, notamment selon Kennedy 2017 dans son étude où 501 des 606 patients (83,2 %) avaient au

moins un paramètre hépatique anormal à l'inclusion (AST, ALP, bilirubine, albumine...) avant traitement de chimiothérapie [474].

Ces résultats montrent que des anomalies du bilan hépatique sont fréquentes chez les patients atteints de CCRm, très probablement en raison de la forte prévalence des métastases hépatiques. Ils soulignent donc l'importance d'un bilan hépatique systématique avant toute thérapie (comprenant des examens biologiques et radiologiques), afin de repérer les patients à risque, d'adapter la stratégie thérapeutique et améliorer la tolérance aux traitements.

IV.3 Paramètres thérapeutiques

IV.3.1 Statut RAS

Dans notre cohorte, le statut RAS a été déterminé pour 70 patients afin d'évaluer l'éligibilité à une thérapie ciblée anti-EGFR. Parmi ceux-ci, 50,6 % présentaient une mutation RAS, ce qui contre-indique l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-EGFR, tandis que 33,7 % étaient RAS sauvages et donc éligibles à ces traitements. Les 15,7 % restants n'avaient pas de statut RAS connu.

Ces résultats s'inscrivent dans la lignée de plusieurs études algériennes. Par exemple, dans la cohorte de 92 patients de Epidemiological insights into colorectal cancer in northwestern Algeria, 59 % présentaient une mutation du gène KRAS, et 41 % étaient de génotype sauvage [421].

De même, Boukouaci et al 2021 portant sur 87 patients a montré que 56 % étaient RAS mutés et 43,7 % RAS sauvages [435].

Sur le plan régional ; une revue systématique des mutations KRAS, NRAS et BRAF dans le CCR en Afrique du Nord (Maroc, Tunisie, Algérie, Libye) a rapporté un taux moyen de mutations KRAS d'environ 46,4 %, avec des variations selon les pays, allant de 23,9 % à 51 % au Maroc et de 31,4 % à 50 % en Algérie [475].

Dans une étude marocaine plus ciblée sur 80 échantillons, Benmokhtar et al 2022 ont observé que 57,5 % des patients présentaient une mutation RAS (KRAS + NRAS), dont 56,2 % pour KRAS et 8,8 % pour NRAS [476]. De manière similaire, Mahdi et al 2022 dans une cohorte de 414 cas de CCRm au Maroc ont trouvé 51,7 % de mutations KRAS, ce qui est proche des proportions observées dans notre série [477].

Nos résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans la littérature ; 48,5 % dans l'étude de Boleij et al. et 55,9 % dans celle de Peeters et al [478,479].

Ces données suggèrent que dans la population algérienne, environ la moitié des patients atteints de CCR présentent une mutation RAS, ce qui limite l'utilisation de la thérapie ciblée anti-EGFR. La variabilité observée entre les études peut être expliquée par la taille des cohortes, le stade de la maladie, ainsi que par les méthodologies utilisées pour la détection des mutations (PCR, séquençage...).

IV.3.2 Protocole utilisé

Dans notre série, le schéma CAPIRI + Bevacizumab a été le plus utilisé (54,2 %), ce qui reflète son importance comme traitement de première ligne du CCRm, en particulier chez les patients porteurs de mutations de RAS, pour lesquels les thérapies anti-EGFR ne sont pas recommandées [480].

En revanche, le protocole CAPIRI + Panitumumab a concerné seulement 18,1 % de nos patients proportion relativement faible qui s'explique par la forte prévalence de mutations RAS dans notre cohorte (50,6 %), limitant ainsi l'éligibilité à cette thérapie ciblée.

Le protocole CAPIRI seul représentait 8,4 % des cas, principalement chez des patients fragiles ou en cas de contre-indication aux agents ciblés.

Dans notre série, 19,3 % des patients ont reçu des « autres protocoles » notamment FOLFIRI, FOLFIRINOX, l'association à l'anti-angiogénique Aflibercept ou l'irinotécan seul reflétant l'adaptation des choix thérapeutiques aux particularités cliniques, à la tolérance individuelle et aux contraintes organisationnelles.

Dans le contexte algérien, Behourah et al. ont évalué l'association Bevacizumab + CAPIRI en première ligne chez des patients avec CCRm non-prétraités, et ont rapporté une bonne tolérance ainsi que des résultats cliniques satisfaisants en termes de survie sans progression et de survie globale [481].

Par ailleurs, une étude pharmaco-économique réalisée en 2022 à Tizi Ouzou a montré que Bevacizumab offrait le meilleur rapport coût/efficacité parmi les anticorps monoclonaux disponibles pour le traitement du CCRm ce qui renforce la justification de son utilisation en première intention [482].

À l'échelle internationale, une méta-analyse regroupant 3710 patients issus de 9 essais randomisés a montré que l'ajout de Bevacizumab à la chimiothérapie de première ligne améliore significativement la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS)[483].

Ces résultats confirment donc que l'adoption du schéma CAPIRI + Bevacizumab dans notre cohorte s'inscrit dans la pratique validée par la littérature.

IV.3.3 Nombre de cures de chimiothérapie à base d'irinotécan

Dans notre série de 83 patients atteints d'un CCRm, 36,1 % (soit 30 patients) ont reçu un total de 8 cycles de chimiothérapie — le plus souvent selon le protocole CAPIRI associé à bevacizumab, ce dernier étant le traitement le plus couramment employé (54,2 %). Une très faible proportion (2,4 %, soit 2 patients) a pu aller jusqu'à 12 cycles : l'un sous FOLFIRI + panitumumab, l'autre sous FOLFIRINOX.

Cette pratique s'inscrit dans le cadre décrit par la littérature pour les chimiothérapies intensives associées à bevacizumab. Par exemple, l'étude de phase II TRICC1414 (Betri) a administré 12 cycles de FOLFIRI + bevacizumab en première ligne chez des patients atteints de CCRm, rapportant une réponse objective de 63,6 % et une médiane de PFS de 15,5 mois [484].

De même, le protocole QUATTRO-II compare les bras FOLFIRI + bevacizumab et CAPIRI + bevacizumab, avec une phase d'induction de 8 cycles (jusqu'à 12 si tolérance)[485].

Ainsi, notre recours majoritaire à 8 cures correspond à un standard internationalement reconnu pour l'induction. Le fait que quelques patients aient atteint 12 cures confirme qu'une prolongation de l'induction reste envisageable lorsque la tolérance est retrouvée. Ces données suggèrent que notre pratique clinique est en adéquation avec les protocoles validés, combinant l'efficacité et la tolérance.

IV.3.4 Moyenne de dose d'irinotécan par cure

Entre les cures 1 et 8, nous observons une réduction progressive de la dose moyenne d'irinotécan, passant de 353,89 mg à 314,36 mg, soit une diminution d'environ 11,2 %. Cette baisse correspond aux ajustements individualisés effectués en fonction de la tolérance hématologique et digestive des patients au fil du traitement. Les doses ont ainsi été adaptées pour maintenir l'efficacité thérapeutique tout en limitant la toxicité cumulative.

Dans le même intervalle, l'effectif des patients traités décroît de façon marquée, passant de 83 à la première cure à 36 à la 8^{ème} cure, soit une diminution d'environ 56,6%. Cette baisse est conforme aux observations rapportées dans les séries cliniques évaluant les schémas thérapeutiques à base d'irinotécan [486–488].

Les essais CAPIRI indiquent en effet qu'une proportion significative de patients interrompent ou aménagent leur traitement en raison d'effets indésirables cumulatifs ou d'une progression tumorale [489–491].

Au-delà de la huitième cure, le nombre de patients restants devient très limité ce qui illustre que les patients se perdent au fil du temps dans les essais réduisant ainsi le nombre de sujets pouvant être évalués aux cycles ultérieurs [492].

IV.3.5 Réduction de dose d'irinotécan

Dans notre cohorte, comprenant 83 patients ayant reçu un protocole thérapeutique à base d'irinotécan, 17 patients (20,5 %) ont nécessité au moins une réduction posologique en raison d'effets toxiques, tandis que 66 patients (79,5 %) ont pu poursuivre le traitement sans modification de dose.

Cette fréquence d'ajustement posologique est comparable aux 28,8 % rapportés par Behourah à Oran en 2018 chez des patients traités par l'association capécitabine-irinotécan-bévacizumab, soulignant que les réductions de dose sont généralement effectuées en fonction de la tolérance clinique [481].

Ces résultats sont en accord avec les données internationales, notamment ceux de l'étude multicentrique de phase II de Van Cutsem et al., ainsi que de l'analyse menée par Goro Nakayama et al. en 2013 sur les protocoles FOLFIRI, qui rapportent toutes deux qu'environ 20 % des patients ont nécessité une adaptation ou une réduction de dose [487,493].

De plus, le schéma hebdomadaire irinotécan-capécitabine étudié par Garcia-Alfonso et al. a rapporté une réduction de 25 % de la dose en cas de toxicité [494].

Dans l'étude de phase II évaluant le schéma hebdomadaire irinotécan-capécitabine Wenhua Li et al ont recommandé une réduction de 25 % des doses en cas de toxicités de grade ≥ 3 . Cette adaptation posologique visait à améliorer la tolérance tout en permettant la poursuite du traitement [495].

Ainsi, dans notre étude, environ un cinquième des patients a nécessité une réduction de dose, ce chiffre s'inscrit à la fois dans les tendances locales et internationales, confirmant la bonne tolérance globale de l'irinotécan lorsqu'un suivi approprié est assuré.

IV.4 Paramètres biologiques

Dans notre étude, l'urée, la créatinine et la glycémie se maintiennent dans des plages compatibles avec une fonction rénale et un métabolisme glucidique stables au cours des cures, ce qui rejoint plusieurs études montrant des variations non significatives de ces paramètres après chimiothérapie chez la majorité des patients. Les transaminases et la bilirubine ne présentent que des fluctuations modérées, sans élévation persistante marquée, ce qui concorde avec des séries où les altérations hépatiques restent le plus

souvent discrètes et réversibles sous chimiothérapie standard, mais justifient néanmoins un suivi systématique car une minorité de patients développe une hépatotoxicité cliniquement significative [496].

La diminution progressive des globules blancs, des neutrophiles et, dans une moindre mesure, de l'hémoglobine au fil des cures traduit la myélotoxicité cumulative classique des chimiothérapies, décrite dans de nombreuses séries où la neutropénie et l'anémie constituent les principales toxicités limitant la dose [497,498].

Plusieurs travaux montrent que, sous chimiothérapie ou sous irinotécan, la neutropénie est la toxicité dose-limitante la plus fréquente, surtout chez les patients ayant des facteurs de risque comme le génotype UGT1A1*28, ce qui rejoint l'importance de la surveillance rapprochée observée dans notre [14,213].

IV.5 Génotypage UGT1A1*28

IV.5.1 Génotypage UGT1A1*28

Dans les populations caucasiennes et afro-américaines, la variation la mieux caractérisée et la plus fréquente est le polymorphisme UGT1A1*28 affectant la région promotrice TATA du gène (sept répétitions TA au lieu de six), entraînant une diminution de l'activité transcriptionnelle du gène [499].

La distribution des génotypes observée dans notre étude, avec 12% de patients porteurs du génotype homozygote muté UGT1A1*28*28, 49,4% pour l'hétérozygote 1*28, et 38,6% pour l'homozygote sauvage 1*1, s'inscrit en bonne cohérence avec plusieurs données publiées dans la littérature [223,226].

Nos données sont particulièrement proches de celles de l'étude FIRE menée par Christoph Schulz et al. où 49,5% des patients présentaient le génotype hétérozygote (6/7), 39% le génotype sauvage (6/6) et 9,5% le génotype homozygote muté (7/7) [500].

Plusieurs auteurs ont mis en évidence des différences ethniques majeures dans la fréquence du polymorphisme UGT1A1*28. Une analyse critique de la distribution mondiale de ce polymorphisme a montré que la mutation homozygote UGT1A1*28 est présente chez 9 à 16% des européens avec une variabilité notable entre pays, tandis que cette fréquence atteint 23 % chez les Afro-Américains. En revanche, elle est souvent inférieure à 3% dans les populations asiatiques, telles que les chinois, indiens et japonais [370].

Ces variations soulignent l'importance d'intégrer le contexte ethnique dans l'évaluation pharmacogénétique du patient notamment pour adapter les traitements à base d'irinotécan et réduire le risque de toxicité.

IV.5.2 Fréquence allélique

Dans notre cohorte, la fréquence allélique du variant *28 est de 36,7 %, tandis que celle de l'allèle sauvage *1 atteint 63,3 %. Ces valeurs s'inscrivent pleinement dans les fourchettes décrites dans la littérature internationale. En effet, chez les populations caucasiennes, la fréquence de *28 varie classiquement entre 30 % et 45 %, avec des fréquences génotypiques 1*28 avoisinant 35-40 % et 28*28 autour de 10-15 %. Par exemple :

Les grandes études européennes, notamment celle de Innocenti et al., rapportent une fréquence allélique de *28 d'environ 29 % chez les sujets d'origine européenne [213,226,342,500,501].

Dans les populations nord-américaines, la fréquence de *28 se situe entre 32 et 40 %, très comparable à la nôtre.

Nos résultats s'éloignent logiquement des fréquences extrêmes observées dans d'autres régions du monde :

Population africaine subsaharienne : fréquence élevée de *28 (50-60 %, parfois >65 %) [342,502].

Population asiatique de l'Est (Chine, Japon, Corée) la fréquence est beaucoup plus basse (10-16%) et peut atteindre 3% [342,370,503].

La fréquence observée dans notre cohorte semble donc cohérente avec les données décrites dans les populations nord-africaines ou méditerranéennes, qui présentent typiquement des fréquences intermédiaires (rapportées entre 25 et 40 % selon les séries marocaines, tunisiennes et égyptiennes) [504].

Par ailleurs, notre population est en équilibre de Hardy-Weinberg, comme le suggère l'analyse statistique ($\chi^2 = 0,33$; $p = 0,57$). L'absence de différence significative entre les fréquences génotypiques observées et attendues indique qu'il n'existe pas de pression de sélection, de biais d'inclusion ou d'appariement dans notre cohorte. Les fréquences génotypiques attendues 33,2 % homozygotes 1*1, 38,6 % hétérozygotes 1*28, et 11,2 % homozygotes 28*28 reflètent une distribution stable. Globalement, nos résultats confirment que la population étudiée est génétiquement comparable aux populations caucasiennes en ce qui concerne le polymorphisme UGT1A1*28 [503]. Cette cohérence renforce la représentativité de

notre échantillon et la validité des analyses suivantes portant sur la toxicité de l'irinotécan en fonction du génotype.

IV.5.3 Génotypage UGT1A1*6

Dans notre étude nous avons noté l'absence de la mutation UGT1A1*6. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature indiquant que cette variante est quasiment absente ou très rare chez les populations caucasiennes et africaines en général. En revanche, elle est bien documentée comme étant fréquente chez les populations asiatiques, notamment en chine, au japon et corée où la fréquence allélique varie de 13% à 23% avec des taux de porteurs pouvant atteindre 40% [342,505,506].

IV.5.4 Génotypage UGT1A1*28 et âge

Dans notre étude, aucune différence significative d'âge n'a été observée entre les génotypes UGT1A1 *28 ($p = 0,608$), ce qui s'aligne avec plusieurs séries publiées sur le CCRm traité par irinotécan.

À l'instar de l'étude du DPWG qui avait évalué l'influence du polymorphisme UGT1A1*28 sur la posologie d'irinotécan chez des patients atteints de CCRm (Kweekel et al. 2008)[226],

une étude prospective multicentrique menée par Hulshof et al en 2022 à l'Erasmus University Medical Center (Pays-Bas) a montré qu'une réduction initiale de dose chez les métaboliseurs lents porteurs de UGT1A1*28 n'était associée à aucune différence d'âge entre les groupes génotypiques [387].

Les synthèses de la méta-analyse de Hu et al. (77) ainsi que les revues récentes de l'ASCO Educational Book (2022), rapportées notamment par Babadi et al indiquent que bien que l'âge puisse influencer certains paramètres cliniques, notamment la prévalence des effets indésirables liés au traitement, il n'existe pas de preuve que l'âge ait un impact significatif sur la fréquence du génotype UGT1A1*28. Ces observations sont cohérentes avec l'interprétation de nos propres résultats [12]. Ces éléments confirment l'interprétation de nos propres résultats [12].

L'absence de différence significative d'âge entre les génotypes UGT1A1*28 s'explique par le caractère germlinal et constitutionnel de ce polymorphisme du promoteur, correspondant à une variation du nombre de répétitions (TA)_n dans la TATA box, dont l'allèle (TA)₇ définit UGT1A1*28 [508].

Ce variant, hérité selon les lois mendéliennes et présent dès la naissance, n'est pas modifié par l'âge ni par les facteurs de mode de vie. Ainsi, la probabilité d'en être porteur

demeure statistiquement comparable chez un individu de 40 ans comme chez un individu de 80 ans [342].

En revanche, sa fréquence varie entre populations en fonction de l'histoire génétique et des migrations, avec des différences marquées d'allèle et de génotype rapportées entre groupes ethniques, illustrant une structuration principalement démographique et non liée à l'âge [349,387].

IV.5.5 Génotypage UGT1A1*28 et sexe

Dans notre cohorte, la distribution des génotypes UGT1A1*28 (1*1, 1*28, 28*28) ne diffèrait pas entre les hommes et les femmes, comme l'atteste une valeur de $p=0,383$ indiquant l'absence d'association entre le sexe et ce polymorphisme.

De façon concordante, plusieurs travaux montrent que le sexe n'influence pas la répartition des génotypes UGT1A1*28 n'ont observé aucune différence significative entre hommes et femmes dans une population saine [503]. Des résultats similaires ont été rapportés chez des patients atteints de CCR, y compris dans des cohortes traitées par irinotécan, que ce soit en monothérapie ou en association [226].

Ces observations ont été confirmées dans une vaste cohorte de 292 patients (Anon et al., 2019), renforçant l'idée que le sexe ne constitue pas un déterminant de la distribution des variants UGT1A1*28 [509]. Ces résultats soutiennent l'idée que le sexe ne constitue pas un facteur déterminant de la distribution du génotype UGT1A1*28.

IV.5.6 Génotypage UGT1A1*28 et localisation tumorale

Les chiffres indiquent qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la localisation tumorale (côlon vs rectum) et le génotype UGT1A1*28 dans notre cohorte, avec une p-value de 0,206 pour le tableau suivant : côlon 24 (1*1), 26 (1*28), 9 (28*28) vs rectum 8 (1*1), 15 (1*28), 1 (28*28). Cette absence d'association est attendue sur le plan biologique, car UGT1A1*28 est un polymorphisme germlinal dont la fréquence ne dépend ni de l'âge, ni du sexe, ni du site tumoral, et n'est pas impliqué dans la carcinogenèse différentielle par segment colique, à la différence d'altérations somatiques comme MSI/CIMP ou BRAF qui sous-tendent la latéralité [509].

IV.5.7 Génotypage UGT1A1*28 et métastases hépatiques

Nous avons étudié la distribution des génotypes UGT1A1 (1*1, 1*28, 28*28) en fonction de la présence de métastases hépatiques. Dans le groupe de patients présentant des métastases, 37,3 % étaient porteurs du génotype 1*1, 52,9 % du génotype 1*28 et 9,8 % du génotype 28*28.

Dans le groupe sans métastases, ces proportions étaient respectivement de 40,6 %, 43,8 % et 15,6 %. L'analyse statistique a donné une valeur p de 0,627, indiquant l'absence de différence significative dans la répartition des génotypes entre les deux groupes.

Nos résultats indiquent que la distribution des génotypes UGT1A1*28 est comparable chez les patients avec ou sans métastases hépatiques, ce qui concorde avec certaines études internationales n'ayant pas mis en évidence de relation directe et significative entre le génotype UGT1A1*28 et la progression métastatique du CCR [509,510].

IV.5.8 Répartition des génotypes UGT1A1*28 selon le statut RAS

La distribution des génotypes UGT1A1*28 a été analysée selon le statut RAS. Parmi les patients RAS mutés, 16 (36,4%) présentaient le génotype 1*1, 20 (45,5%) le génotype 1*28 et 6 (13,6%) le génotype 28*28. Dans le groupe RAS sauvage, les proportions étaient de 8 (23,5%) pour 1*1, 17 (50%) pour 1*28 et 3 (8,8%) pour 28*28. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ($p = 0,620$), suggérant que le polymorphisme UGT1A1*28 n'est pas associé au statut RAS dans cet échantillon.

Cette observation est conforme aux données rapportées dans la littérature. En effet, plusieurs études démontrent que le polymorphisme UGT1A1*28 agit principalement sur le métabolisme et la toxicité de l'irinotécan, sans corrélation claire avec les mutations oncogéniques telles que celles des gènes RAS [511,512].

Une étude portant sur des patients atteints de CCRm a également montré que le statut RAS marqueur oncogénique reste indépendant du polymorphisme UGT1A1*28, ce dernier affectant essentiellement la pharmacocinétique et la tolérance médicamenteuse [512].

De plus, des méta-analyses confirment que les variations UGT1A1*28 et *6 sont responsables du risque accru de toxicité à l'irinotécan sans influencer la fréquence des mutations RAS soulignant ainsi la nature distincte des deux biomarqueurs [513].

IV.5.9 Génotypage UGT1A1*28 et bilirubinémie

Nous avons observé une différence hautement significative des taux de bilirubine totale entre les trois génotypes, aussi bien avant et qu'après la chimiothérapie ($F = 8,415$; $p = 0,001$ et $F = 3,325$; $p = 0,047$, respectivement). Ce résultat est en accord avec les données rapportées par Xun Cai et al. en 2013 dans une étude multicentrique menée à Shanghai, qui ont également mis en évidence une différence significative entre les génotypes avant et après traitement lors

de l'analyse du génotype UGT1A1*28 et de la pharmacocinétique du SN-38 lors d'une chimiothérapie à base d'irinotécan chez des patients atteints d'un CCR avancé.

Nos résultats vont dans le même sens de l'étude du Dutch Colorectal Cancer Group sur le Génotype UGT1A1*28 et posologie de l'irinotécan chez des patients atteints de CCRm rapportant un taux de bilirubine initial médian de 10,0 $\mu\text{mol/L}$ chez les patients UGT1A1*1, de 13,0 $\mu\text{mol/L}$ chez les hétérozygotes 1*28 et de 27,0 $\mu\text{mol/L}$ chez les homozygotes 28*28 ($p = 0,0009$), une augmentation progressive et significative de la bilirubine était clairement associée au nombre d'allèles *28. Cette concordance renforce l'idée que l'allèle *28, particulièrement en homozygotie, réduit l'activité glucuronoconjugatrice de l'UGT1A1 et prédispose à une hyperbilirubinémie indépendamment du contexte thérapeutique. Elle confirme également que la détermination du génotype UGT1A1*28 permet d'anticiper les variations de la bilirubine chez les patients recevant de l'irinotécan.

Boyer et al. ont recommandé le dosage de la bilirubine avant l'administration d'irinotécan, car ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, définie par une bilirubinémie supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale. De plus, une réduction de dose est recommandée lorsque la bilirubinémie se situe entre 1,5 et 3 fois la normale, la posologie conseillée en monothérapie étant alors de 200 mg/m^2 . Ainsi, l'évaluation précise de la bilirubine permet d'ajuster la dose d'irinotécan et de prévenir le risque accru de toxicité, notamment lié à l'accumulation du métabolite actif SN-38.

La bilirubine indirecte moyenne était plus élevée chez les génotypes *28/*28 ($7,67 \pm 2,51$) que chez *1/*1 ($3,24 \pm 1,35$) et *1/*28 ($3,85 \pm 2,91$), avec une p à 0,052, donc juste au-dessus du seuil de 0,05. Ce profil est attendu, car le variant *28 réduit l'activité de l'UGT1A1, entraînant une clairance diminuée de la bilirubine non conjuguée, comme décrit dans les syndromes de Gilbert et les séries de population portant sur *28. Plusieurs travaux rapportent ainsi des niveaux basaux de bilirubine plus élevés chez les porteurs *28/*28 que chez les *1/*1, y compris dans des cohortes oncologiques recevant de l'irinotécan [342,501].

Après chimiothérapie, la bilirubine indirecte semble augmenter surtout chez les *28/*28 ($16,67 \pm 19,14$), alors qu'elle reste plus basse chez *1/*1 ($3,09 \pm 0,70$) et *1/*28 ($5,00 \pm 5,66$), mais la $p = 0,625$ indique une absence d'association statistiquement significative. Cette absence de significativité est très probablement liée au faible effectif, en particulier au $n = 3$ dans le groupe *28/*28, entraînant une grande variabilité (écart-type élevé, IC 95% très large). Des études plus puissantes montrent que les variants *28 sont associés à des bilirubinémies plus élevées sous irinotécan et à plus de toxicité hématologique et digestive, en particulier pour les fortes doses ou les schémas FOLFIRI [226,501,514].

IV.5.10 Génotypage UGT1A1*28 et dose d'introduction

Les résultats indiquent une tendance à la réduction progressive de la dose d'introduction absolue d'irinotécan (en mg) selon le génotype UGT1A1*28 : $372,81 \pm 74,70$ mg pour *1/*1, $352,31 \pm 110,3$ mg pour *1/*28 et $299,80 \pm 85,6$ mg pour *28/*28 ($p = 0,112$).

Il convient toutefois de souligner que, dans notre cohorte, la réduction des doses d'introduction décidée par les cliniciens n'était pas fondée sur le génotypage UGT1A, mais reposait principalement sur des critères cliniques en particulier la tolérance clinique et le taux de bilirubine avant l'instauration de la chimiothérapie. Or, une hyper-bilirubinémie pré-thérapeutique est elle-même un marqueur indirect d'une diminution de l'activité de l'UGT1A1 et constitue un facteur reconnu d'augmentation du risque de toxicité à l'irinotécan.

Cette tendance reflète une pratique clinique prudente d'ajustement posologique préventif chez les porteurs homozygotes, *28/*28.

L'ajustement posologique chez les porteurs homozygotes *28/*28, conforme aux recommandations internationales qui suggèrent de réduire la dose initiale d'environ 20-30 % (par exemple à 70 % de la dose standard) afin de limiter les toxicités hématologiques et digestives sévères chez les patients *28/*28. La littérature met en évidence un risque nettement plus élevé de toxicité chez ces homozygotes, ce qui justifie des réductions de dose plus importantes que chez les sujets wild-type ou hétérozygotes [14,223].

Pour les doses moyennes observées pour les wild-types UGT1A1*1/*1 ($372,81 \pm 74,70$ mg) et hétérozygotes *1/*28 ($352,31 \pm 110,3$ mg) se situent dans la fourchette standard du protocole CAPIRI+bevacizumab (irinotécan 240 mg/m^2 , équivalent 360-420 mg absolus pour une surface corporelle moyenne de 1,5 à $1,75 \text{ m}^2$). Ces valeurs reflètent une pleine dose de 360-400 mg standard bien tolérée sans réduction systématique, alignée sur les guidelines préconisant l'absence d'ajustement pour *1/*1 et *1/*28[515].

Nos moyennes de 372 et 352 mg tombent précisément dans cette fourchette (350-420 mg), validant une pratique nord-africaine prudente mais non sous-dosée, avec variabilité (écarts-types élevés) due à surface corporelle et la bilirubine.

IV.6 Pharmacocinétique de l'irinotécan

IV.6.1 Concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 mesurés à 2 h et 48 h après perfusion

Dans notre étude nous avons mesuré les concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38 à 2 h et 48 h après perfusion. Ce choix est justifié par deux raisons complémentaires :

D'une part, des approches de modélisation populationnelle montrent que l'exposition (AUC) de CPT-11/SN-38 peut être estimée de façon fiable à partir d'un nombre restreint de points temporels représentatifs plutôt qu'à partir de séries d'échantillons denses, ce qui rend cliniquement praticable la surveillance pharmacocinétique avec peu de prélèvements [191,195].

D'autre part, le prélèvement à 2 heures correspond au pic plasmatique de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38, généralement observé entre 1,5 et 3 heures après perfusion, idéal pour mesurer la C_{max} et évaluer l'exposition initiale. Le prélèvement à 48 heures permet de caractériser la phase terminale de SN-38, dont la demi-vie est prolongée (en moyenne 10-20 heures), ainsi que la clairance terminale de CPT-11, dont la demi-vie est plus courte (environ 6-12 heures). Cette stratégie d'échantillonnage est conforme aux protocoles pharmacocinétiques standards de l'irinotécan et reflète fidèlement les mécanismes de toxicité liés à la dose et à la durée d'exposition du métabolite actif [190,516–518].

La contrainte de temps et de ressources est une raison majeure pour laquelle les approches pharmacocinétiques complètes restent limitées à des essais de phase I/II ou à des centres très spécialisés [517,519–522].

En effet, de nombreux travaux méthodologiques et revues en pharmacocinétique, pharmacodynamique (PK/PD) et pharmacogénétique recommandent d'opter pour des prélèvements répartis dans le temps, associés à l'analyse du gène UGT1A1, afin de guider l'ajustement des doses, plutôt que de se baser sur des AUC complètes, difficiles à appliquer en pratique clinique [522–525].

Les prélèvements réalisés à 2 et 48 heures dans notre étude s'inscrivent dans cette approche simplifiée, permettant de saisir les phases clés de l'exposition (pic plasmatique et phase terminale) sans recourir à un protocole d'échantillonnage intensif.

Les niveaux observés de CPT-11 et de SN-38 à 2h sont globalement du même ordre de grandeur que ceux trouvés dans les études pharmacocinétiques rapportées dans la littérature avec un ratio approximatif CPT-11/SN-38 qui se situe dans la fourchette attendue [526–528].

La large dispersion des concentrations, tant pour le composé parent que pour son métabolite, reflète la variabilité interindividuelle importante déjà documentée pour l'irinotécan, attribuable aux différences d'activité des carboxylestérases, de la voie UGT1A1 et des transporteurs participant à la clairance.

Le fait que les concentrations de SN-38 demeurent détectables à 48 heures, malgré une nette diminution, souligne l'exposition prolongée au métabolite actif, susceptible de contribuer au risque de neutropénie ou de diarrhée plusieurs dizaines d'heures après la perfusion, comme l'indiquent les modèles PK/PD reliant l'AUC de SN-38 au nadir neutrophilique [529].

IV.6.2 Influence du génotype UGT1A1*28 sur les concentrations plasmatiques du CPT-11 et du SN-38

Nos résultats montrent que les concentrations de CPT-11 ne varient pas selon le génotype UGT1A1*28, tandis que les taux de SN-38, mesurés aussi bien à 2 h qu'à 48 h, augmentent significativement ($p < 0,05$) chez les porteurs du génotype 28*28.

Ces tendances sont parfaitement cohérentes avec les données de la littérature. En effet, plusieurs études ont démontré que le polymorphisme UGT1A1*28 réduit l'activité de glucuronidation, entraînant une clairance diminuée du SN-38 et donc une augmentation de son exposition systémique, sans affecter la pharmacocinétique du CPT-11 [530,531].

Les concentrations plus élevées de SN-38 observées à 2 heures chez les sujets 28*28 reflètent une élimination précoce réduite du métabolite, tandis que les valeurs également accrues à 48 heures indiquent sa persistance prolongée. Ce phénomène, rapporté par plusieurs auteurs, correspond à un ralentissement significatif de l'élimination terminale associé à ce génotype [517,530,531].

L'absence de différence des concentrations de CPT-11 entre génotypes s'explique par le fait que l'UGT1A1*28 ne participe qu'à l'inactivation du SN-38, tandis que l'activation du CPT-11 dépend essentiellement des carboxylestérases et du CYP3A4. Par conséquent, seul le métabolite actif est affecté par ce polymorphisme, ce qui confirme les modèles pharmacogénétiques établis [532–534].

Au total, nos résultats s'inscrivent pleinement dans les connaissances actuelles : le génotype UGT1A 28*28 entraîne une exposition accrue au SN-38, y compris de manière prolongée, ce qui constitue un déterminant majeur du risque de toxicité. Cette cohérence avec les données publiées souligne l'intérêt clinique du génotypage dans l'adaptation posologique de l'irinotécan.

IV.6.3 Corrélations entre CPT-11 et SN-38

L'absence de corrélation significative entre les concentrations de CPT-11 et de SN-38, que ce soit à 2 ou 48 heures (r variant de -0,21 à -0,29), reflète la variabilité métabolique largement rapportée dans la littérature [535,536].

La conversion CPT-11 en SN-38 dépend principalement des carboxylestérases hépatiques et intestinaux, tandis que l'élimination de SN-38 via glucuronidation repose sur l'UGT1A1, dont les polymorphismes (*28, *6) induisent une variabilité majeure (jusqu'à 10-20 fois dans l'AUC de SN-38). Les concentrations de CPT-11 sont effectivement peu prédictives de la formation effective de SN-38, en raison de ces facteurs enzymatiques et d'interactions médicamenteuses potentielles (ex. inhibiteurs d'UGT)[518].

D'autre part, les études de corrélation phénotype génotype montrent d'ailleurs que la capacité de glucuronidation de SN-38 diffère d'un facteur 3 à 5 entre les extrêmes de génotype, pour une même exposition à CPT-11 [537–539].

IV.6.4 Corrélations entre CPT-11, SN-38 et la dose administrée

Dans notre étude, nous avons trouvé une absence de corrélation statistiquement significative entre la dose administrée et les concentrations plasmatiques de CPT-11 ou de SN-38, aussi bien à 2 heures qu'à 48 heures (coefficients faibles, p non significatifs), ce qui suggère une forte variabilité interindividuelle liée à d'autres facteurs (génotype UGT1A1, activité des carboxylestérases, fonction hépatique, comédications).

Cette faible corrélation entre la dose et la concentration est en accord avec les études pharmacocinétiques de l'irinotécan, qui mettent en évidence une large variabilité des AUC de CPT-11 et de SN-38 pour une même dose, rendant la relation linéaire dose-exposition peu fiable au niveau individuel. Plusieurs recherches suggèrent donc d'intégrer non seulement les paramètres pharmacogénétiques (comme UGT1A1*28), mais aussi les facteurs cliniques, afin de mieux prédire l'exposition réelle plutôt que de se baser uniquement sur la dose prescrite [527,530,533,538,540].

IV.6.5 Corrélation entre les concentrations plasmatiques et la bilirubine

Dans notre analyse, la bilirubine totale mesurée avant la chimiothérapie présentait une corrélation négative significative modérée avec la concentration plasmatique de CPT-11 à 2 heures ($r = -0,41$; $p = 0,016$), ainsi qu'une corrélation positive significative avec les concentrations de SN-38 à 48 heures ($r \approx +0,46$; $p = 0,005$).

L'association positive entre la bilirubine totale mesurée avant traitement et l'exposition tardive au métabolite actif SN-38 est cohérente avec des travaux antérieurs montrant que des taux légèrement élevés de bilirubine reflètent une capacité réduite de glucuronidation. Cette diminution de clairance entraîne une exposition accrue et un risque plus élevé de toxicité, notamment hématologique, soulignant la nécessité d'un ajustement posologique chez les patients présentant une hyper-bilirubinémie avant chimiothérapie [527,541–543].

Après la chimiothérapie, de nombreuses études rapportent une élévation transitoire de la bilirubine totale, particulièrement chez les patients porteurs du polymorphisme UGT1A1*28 ou présentant une fonction hépatique altérée. Cette augmentation reflète à la fois la saturation de la voie UGT1A1*28 par le SN-38 et une réduction de l'excrétion biliaire. L'élévation post-traitement de la bilirubine (notamment la fraction indirecte) a été proposée comme un marqueur indirect d'une clairance réduite d'irinotécan et du SN-38 et d'un risque accru de toxicité, justifiant, selon plusieurs recommandations, la prudence ou une réduction posologique chez les patients présentant une hyper-bilirubinémie avant ou après chimiothérapie [527,544].

IV.7 Toxicité de l'irinotécan

IV.7.1 Neutropénie

IV.7.1.1 Fréquence de neutropénie

La répartition de la neutropénie dans notre cohorte révèle globalement une faible fréquence de neutropénies de grade (3-4) à chaque étape du traitement, avec environ 3,7 % des patients lors de la première cure, 2,6 % pendant les cures intermédiaires (entre la première cure et la dernière cure) et 3,8 % à la dernière cure.

En comparaison, les données de la littérature rapportent habituellement des neutropénies de grade (3-4) chez 14 à 40 % des patients traités par irinotécan, pouvant dépasser 40 % dans le cadre de schémas intensifs [545–548].

Les stratégies d'ajustement posologique fondées soit sur l'évaluation clinique du patient, soit sur le génotypage préalable d'UGT1A1*28, rapportent des incidences de neutropénie sévère généralement comprises entre 7 % et 20 %, selon les protocoles mis en œuvre [526,528,548].

Les taux de neutropénie de grade (3-4) observés dans notre cohorte sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans la majorité des essais cliniques évaluant l'irinotécan, même chez les patients homozygotes mutés décrits dans la littérature [12,507].

Cette différence pourrait s'expliquer par une adaptation posologique plus individualisée fondée sur l'évaluation clinique, permettant de réduire l'hématotoxicité sévère. Par ailleurs, la souplesse de la pratique réelle qui autorise des ajustements de dose précoces, des interruptions temporaires ou une modulation du traitement en fonction de la tolérance du patient contraste avec les protocoles standardisés et rigides des essais cliniques, où les doses sont souvent fixées et moins modulables. Ces éléments, conjugués aux caractéristiques spécifiques de notre population ainsi qu'à une surveillance biologique rapprochée et une prise en charge précoce des toxicités, peuvent contribuer à la diminution de l'incidence des neutropénies sévères par rapport aux protocoles appliqués dans les essais cliniques [549–551].

IV.7.1.2 Neutropénie et génotype

Dans notre étude, nous avons évalué l'incidence de la neutropénie au cours des différentes cures de chimiothérapie par irinotécan selon le génotype UGT1A1*28, en analysant les trois génotypes 1*1, 1*28 et 28*28. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le génotype et la survenue de neutropénie de grade (3-4), quel que soit le moment du traitement ($p = 0,33$ pour la première cure, $p = 0,39$ pour les cures intermédiaires et $p = 1$ pour la dernière cure).

La majorité des patients, indépendamment du génotype, présentaient des neutropénies de grade (1-2), avec très peu de cas de grade (3-4) y compris parmi les porteurs du génotype 28*28.

On observe visuellement de légères variations, par exemple une fréquence légèrement plus élevée de neutropénies de grade (3-4) chez les patients UGT1A1*1 lors de la première et la dernière cure. Cependant, les effectifs étant très faibles, la puissance statistique reste limitée, ce qui explique les valeurs p non significatives. Par ailleurs, les résultats montrent une dynamique particulière : une toxicité précoce plus marquée chez les génotypes sauvages et hétérozygotes, puis une évolution vers une toxicité globalement comparable entre les différents génotypes au fur et à mesure des cures de chimiothérapie.

De nombreuses études et méta-analyses retrouvent une augmentation du risque de neutropénie sévère chez les porteurs du génotype 28*28 exposés à l'irinotécan surtout à doses élevées [552–555].

Cependant, plusieurs travaux indiquent que cette association dépend fortement de la dose d'irinotécan, du schéma thérapeutique (mono- ou polychimiothérapie) et de la taille de l'échantillon. Dans des cohortes de petite taille, avec des doses modérées ou adaptées au génotype, la différence de neutropénie entre le génotype 28*28 et les autres génotypes peut ne

plus atteindre une significativité statistique, comme cela est observé dans notre étude [514,556,557].

IV.7.1.3 Probabilité prédite de neutropénie en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28

La modélisation de l'effet combiné de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A128 sur la probabilité prédite de neutropénie montre que le risque évolue de manière distincte selon la dose administrée.

À faibles et moyennes doses, la probabilité de neutropénie apparaît paradoxalement plus élevée chez les patients 1*1, intermédiaire chez les 1*28 et la plus faible chez les 28*28, un profil inversé par rapport aux attentes classiques. En revanche, Hoskins et al. ont montré que pour des doses moyennes ou élevées d'irinotécan, le génotype *28/*28 est associé à un risque significativement accru de neutropénie par rapport aux génotypes hétérozygotes 1*28 [556].

Une autre méta-analyse a révélé que, même à faibles doses, les patients homozygotes 28*28 présentent un risque de neutropénie supérieur à celui des patients hétérozygotes 1*28, ce risque s'accroissant de manière significative à des doses élevées [554].

Lorsque la dose d'irinotécan augmente, les trois courbes montent et les différences entre les génotypes s'atténuent, montrant que l'effet du génotype s'atténue aux doses élevées. À très fortes doses, les profils se rapprochent tous, avec une probabilité élevée de neutropénie, ce qui traduit un risque similaire quel que soit le génotype.

Ainsi, indépendamment du génotype, la probabilité de neutropénie augmente de manière dépendante de la dose d'irinotécan, en accord avec les modèles pharmacocinétiques et les données des études de phase I et II, qui montrent une élévation du risque de neutropénie avec l'augmentation progressive des doses [525,526,547].

IV.7.1.4 Relation entre les concentrations plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 et la neutropénie

Dans notre étude, lors de la première cure, les concentrations plasmatiques de CPT-11 mesurées à 2 heures étaient plus faibles chez les patients présentant une neutropénie légère (grade 1-2) par rapport à ceux sans neutropénie ($p = 0,017$), tandis que les patients avec une neutropénie sévère (grade 3-4) ne présentaient pas de concentrations significativement supérieures à celles du groupe sans neutropénie.

Lors des cures intermédiaires et de la dernière cure, les concentrations de CPT-11 à 2 et 48 heures ne variaient pas selon le grade de neutropénie. Ces observations indiquent qu'il n'y

a pas de lien direct entre l'exposition précoce au CPT-11 et la sévérité de la neutropénie dans notre population.

Les résultats sont en accord avec ceux de Ramchandani et al, qui ont montré que l'AUC de CPT-11 ne peut pas être considérée comme un facteur expliquant la variabilité du point le plus bas des neutrophiles(nadir neutrophilique) l'effet hématologique étant principalement déterminé par l'exposition au métabolite actif SN-38 [529].

Concernant le SN-38, nos résultats concordent davantage avec la littérature. Lors des cures intermédiaires, la concentration moyenne de SN-38 mesurée à 2 heures était significativement plus élevée chez les patients présentant une neutropénie légère (grade 1-2) par rapport à ceux sans neutropénie ($p = 0,026^*$), suggérant un lien entre une exposition précoce plus importante au SN-38 et l'apparition de toxicité hématologique.

Les concentrations de SN-38 mesurées à 48 heures n'ont montré aucune différence significative entre la première et la dernière cure, probablement en raison du faible nombre de patients présentant des toxicités de grades 3-4 et des ajustements posologiques réalisés au cours du traitement. Ces résultats pharmacocinétiques sont cohérents avec les données publiées par Ginzac et al. et Hulshof et al qui expliquent également l'absence de variations significatives dans l'exposition plasmatique au SN-38 par la taille limitée des cohortes et les modifications de dose entre les cures [526,557].

Également les résultats de Ramchandani et al qui ont montré que l'AUC du SN-38 est un facteur majeur déterminant le nadir neutrophilique, modulé par le génotype UGT1A1*28 et le taux plasmatique de bilirubine. Une exposition élevée chez les patients est associée à un risque accru de neutropénie sévère [529].

La comparaison de nos résultats pour CPT-11 et SN-38 suggère que la variabilité de la neutropénie dans notre série est mieux expliquée par les concentrations du métabolite actif que par celles du médicament parent. Ces observations renforcent l'idée que le suivi thérapeutique et la personnalisation posologique devraient se concentrer sur SN-38 et les facteurs influençant son exposition (génotype UGT1A1*28, fonction hépatique, bilirubine), plutôt que sur CPT-11, afin de mieux prédire et prévenir la neutropénie sévère induite par l'irinotécan [529,558–560].

IV.7.2 Diarrhée

IV.7.2.1 Fréquence de diarrhée

Dans notre étude, l'incidence de la diarrhée reste globalement faible lors de la première cure, avec 17,1 % de diarrhées de grade (1-2) et seulement 3,7 % de grades (3-4). Ces résultats

sont très proches des taux rapportés dans les études utilisant la dose standard d'irinotécan à 180 mg/m², où la diarrhée sévère lors de la première cure survient généralement dans 3-8 % des cas [561].

Lors des cures intermédiaires, nous constatons une augmentation de la fréquence des diarrhées, avec 20,8 % de grades (1-2) et 10,4 % de grades (3-4). Les revues et méta-analyses indiquent que, sous Irinotécan, la diarrhée tous grades confondus survient dans 60 à 80 % des cas, majoritairement de grades (1-2), tandis que les formes sévères grades (3-4) sont généralement rapportées dans des proportions allant de 9 à 20 % selon le schéma thérapeutique (Irinotécan seul, FOLFIRI ou autres associations) [539,562–564].

Lors de la dernière cure, la proportion de diarrhées grades (3-4) diminue légèrement (8 %), ce qui est également cohérent avec les séries publiées [565]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette moindre incidence notamment l'utilisation de doses modérées ou ajustées d'irinotécan et le recours précoce aux mesures préventives/curatives (loperamide, hydratation, éventuellement hospitalisation rapide [562,565].

IV.7.2.2 Diarrhée et génotype

L'irinotécan est transformé en SN-38, son métabolite actif responsable de la cytotoxicité, qui est ensuite éliminé par glucuronidation via UGT1A1 en SN-38G. Le variant *28 du gène UGT1A1 réduit l'expression de l'enzyme, entraînant une diminution de la glucuronidation et une accumulation de SN-38 actif. Plusieurs études ont confirmé que ce polymorphisme est associé à un risque accru de diarrhée sévère sous irinotécan [566].

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée entre les génotypes UGT1A1 lors de la première cure ($p = 0,399$), que ce soit pour les diarrhées de grade (1-2) ou de grade (3-4). En revanche, lors des cures intermédiaires, une différence significative est enregistrée entre les génotypes ($p = 0,001$; les patients *28/*28 ne présentaient pas de diarrhées de grade (1-2), mais étaient les seuls à développer des diarrhées de grade (3-4).

De nombreuses études ont principalement mis en évidence le rôle d'UGT1A1*28 dans la survenue de neutropénie. Toutefois, plusieurs travaux rapportent également une augmentation de la fréquence des diarrhées chez les porteurs de ce polymorphisme, en particulier chez les génotypes 1*28 et 28*28, avec une probabilité plus élevée de diarrhée de grade (3-4), dépendant de la dose d'irinotécan et du schéma thérapeutique (monothérapie, FOLFIRI ou autres associations)[552,554,567].

Les méta-analyses récentes mettent toutefois en évidence une forte hétérogénéité des résultats. L'association entre UGT1A1*28 et la diarrhée est moins constante que celle observée

avec la neutropénie, et devient surtout marquée aux fortes doses d'irinotécan (>180-200 mg/m²) ou dans certains contextes particuliers, tels que la présence de génotypes 6*28 en population asiatique ou l'utilisation de combinaisons thérapeutiques spécifiques [554,568,569].

Nos résultats rejoignent ainsi les conclusions de plusieurs équipes (Ginzac, Hulshof,), qui insistent surtout sur l'intérêt d'un génotypage UGT1A1*28 préalable pour limiter les diarrhées sévères [526,557].

IV.7.2.3 Probabilité prédite de diarrhée en fonction de la dose d'irinotécan et du génotype UGT1A1*28

Le modèle de prédiction de la diarrhée selon la dose d'irinotécan et le génotype UGT1A1*28 met en évidence une augmentation clairement dose-dépendante du risque, avec des différences marquées entre les trois génotypes. À dose identique, la probabilité de diarrhée est la plus faible chez les patients UGT1A1*1, intermédiaire chez les hétérozygotes 1*28, et la plus élevée chez les homozygotes 28*28, en parfaite concordance avec les mécanismes pharmacogénétiques établis.

La pente ascendante observée pour chaque génotype illustre clairement ce que montrent les grandes séries : la diarrhée induite par l'irinotécan résulte d'un effet combiné de la dose et du génotype, avec un risque qui augmente à la fois lorsque la dose s'élève et lorsqu'on passe du génotype 1*1 au 1*28 puis au 28*28 [554,567,570].

Elles s'inscrivent ainsi en cohérence avec les données de la littérature, qui préconisent une approche posologique plus prudente chez les patients homozygotes ou hétérozygotes pour UGT1A1*28 et appuient la nécessité d'une personnalisation des doses d'irinotécan en fonction du génotype afin de réduire la survenue de diarrhées cliniquement significatives [566,570–572].

IV.7.2.4 Relation entre l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et la diarrhée

Dans notre étude, aucune relation claire n'a été observée entre les concentrations plasmatiques de CPT-11 (à 2 h comme à 48 h) et la sévérité de la diarrhée au cours des différentes cures. Les moyennes de CPT-11 demeurent du même ordre de grandeur quels que soient les grades de diarrhée (0, 1-2 ou 3-4), sans différence statistiquement significative.

Ce profil indique que l'exposition systémique au médicament parent n'est pas en elle-même, un indicateur pertinent du risque de diarrhée, en accord avec les données pharmacocinétiques montrant que la toxicité digestive de l'irinotécan est faiblement corrélée à l'AUC du CPT-11 et dépend surtout de ses métabolites actifs (SN-38) [573].

À l'inverse, l'analyse des concentrations de SN-38 lors de la première cure montre une relation nette entre l'exposition au métabolite actif et la sévérité de la diarrhée. En effet, des concentrations significativement plus élevées de SN-38 ont été observées chez les patients présentant des diarrhées sévères, tant à 2 heures ($p = 0,024$) qu'à 48 heures ($p = 0,000$), les valeurs maximales étant relevées chez ceux ayant une toxicité de grade (3-4).

Cette association disparaît ensuite aux cures intermédiaires et à la dernière cure, probablement en raison des ajustements de dose et des mesures de prévention mises en place après les premiers épisodes de toxicité.

Nos résultats évoluent en accord avec les données expérimentales et cliniques, qui montrent que l'exposition au SN-38 et le ratio SN-38/SN-38G constituent des facteurs clés de la diarrhée induite par l'irinotécan, par la toxicité directe sur la muqueuse intestinale et la réactivation intestinale du glucuronide [566,573–576].

IV.7.3 Nausée et vomissement

IV.7.3.1 Fréquence des nausées et vomissements

La fréquence des nausées et vomissements était globalement faible dans notre cohorte, la majorité des patients restant asymptomatiques à chaque étape du traitement (77 % lors de la première cure, 83 % aux cures intermédiaires et 85 % à la dernière cure).

Les toxicités modérées (grades 1-2) ne concernaient qu'une minorité de patients, tandis que les formes sévères (grades 3-4) étaient rares, touchant moins de 4 % des cures. Ces résultats concordent globalement avec les données cliniques disponibles sous FOLFIRI ou irinotécan seul, où les nausées et vomissements sévères sont rapportés chez environ 5 à 15 % des patients, selon les protocoles et les mesures préventives mises en place [577,578].

Nos résultats confirment que, dans un contexte de prévention antiémétique appropriée, l'irinotécan demeure un agent modérément émettant, conformément aux monographies et recommandations récentes [579,580].

IV.7.3.2 Génotypage UGT1A1*28 et nausées et vomissements

L'analyse de l'association entre les variants UGT1A1 et la sévérité des nausées et vomissements induits par l'irinotécan révèle que seule la première cure montre une relation statistiquement significative. En effet, les patients homozygotes UGT1A1*28*28 présentent une proportion plus élevée d'événements de grade 3-4 par rapport aux autres génotypes ($p = 0,017$).

Cette observation est cohérente avec les données pharmacogénétiques établies ; le génotype UGT1A1*28*28 entraîne une activité réduite de l'enzyme, diminuant la glucuronidation du SN-38 et augmentant l'exposition systémique au métabolite actif. Cette exposition accrue peut expliquer la fréquence plus élevée de nausées et vomissements sévères observée chez ces patients, particulièrement lors de la première cure [222,389].

Dans les cures intermédiaires et dans la dernière cure, l'association entre le génotype et la sévérité des nausées et vomissements n'est plus significative. Les grandes méta-analyses et revues systématiques consacrées au polymorphisme UGT1A1*28 concluent de façon concordante à une forte association entre les génotypes 1*28 ou 28*28 et les toxicités retardées dominées par la diarrhée sévère, alors que l'impact sur les nausées vomissements est beaucoup moins constant.

Plusieurs études ne retrouvent pas de différence significative de fréquence ou de grade des nausées vomissements selon le génotype UGT1A1*28, soulignant que cette toxicité dépend aussi de nombreux facteurs non génétiques (schéma d'irinotécan, autres médicaments émétisants, prophylaxie antiémétique, facteurs individuels).

Toutefois, certains travaux, notamment dans le CCRm ont rapporté une incidence plus élevée de vomissements chez les porteurs de l'allèle *28, ce qui rejoint la tendance observée dans la première cure [538,570,581–583].

Dans l'ensemble, nos résultats confirment que le génotype UGT1A1 constitue un facteur de susceptibilité principalement lors de l'introduction de l'irinotécan, mais qu'il n'explique pas entièrement la variabilité des nausées et vomissements observés au cours des cures ultérieures. Cette évolution souligne l'importance d'une surveillance rapprochée et d'ajustements posologiques précoces chez les patients porteurs du variant UGT1A1*28*28, conformément aux recommandations internationales récentes [223].

IV.7.3.3 Nausées, vomissements et CPT-11 et SN38

Dans notre série, les concentrations plasmatiques de CPT-11 et de son métabolite actif SN-38, mesurées à 2 et 48 heures après perfusion, ont été analysées en fonction de la sévérité des nausées et vomissements.

L'examen des niveaux de CPT-11 à ces deux temps n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les groupes (Grade 0 vs Grade 1-2 vs Grade 3-4), ni en début ni en fin de cure.

Les recommandations internationales considèrent l'irinotécan comme une chimiothérapie modérément à hautement émétisante et rapportent des taux significatifs de nausées et vomissements malgré une prévention appropriée.

Des études de population ont montré une association entre l'AUC globale de CPT-11 et la survenue de nausées vomissements, mais soulignent aussi l'impact majeur d'autres facteurs (schéma d'administration, antiémétiques, anxiété, sexe, âge)[516,580,584].

Plusieurs essais de phase I-II ont rapporté des toxicités gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée) à des fréquences variables selon la dose et le protocole, sans qu'aucun seuil plasmatique universel de CPT-11 ne soit identifié au-delà duquel les nausées et vomissements deviennent systématiques.

Nos résultats, montrant l'absence de différence significative des concentrations moyennes de CPT-11 entre les grades de nausées vomissements, sont donc cohérents avec ces données et confirment que la toxicité émétisante de l'irinotécan dépend d'un ensemble de facteurs cliniques et thérapeutiques plus que d'une mesure isolée de concentration plasmatique [585–588].

Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de SN-38 à 2 et 48 heures après perfusion sont significativement associées à la sévérité des nausées et vomissements, mais uniquement lors de la première cure.

Les patients présentant des nausées et vomissements de grade (3-4) présentaient des concentrations moyennes de SN-38 significativement plus élevées à 2 heures (18,37 ng/ml contre 10 ng/ml) et à 48 heures (3,04 ng/ml contre environ 1 ng/ml), avec des différences statistiquement significatives ($p = 0,025$ et $p = 0,001$). Cette association tend toutefois à s'atténuer lors des cures intermédiaires et finales, où aucune différence significative n'a été relevée.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature montrant que les nausées et vomissements induits par l'irinotécan sont fortement liés à l'exposition initiale au SN-38, en particulier lors des premières administrations, où l'organisme n'a pas encore développé de mécanismes adaptatifs ou de pré-médication optimisée.

Plusieurs études soulignent également que des pics plasmatiques précoces de SN-38 constituent un facteur prédictif indépendant des toxicités digestives, notamment en cas de métabolisme réduit (ex. variants UGT1A1*28). Au fur et à mesure des cures, la stabilisation de la posologie et l'ajustement des antiémétiques pourraient expliquer la diminution de l'association entre SN-38 et les symptômes digestifs [516,517,530,589,590].

Notre travail confirme que l'exposition précoce au SN-38 est un déterminant majeur des nausées/vomissements, principalement lors de la première cure, en accord avec les observations rapportées dans la littérature internationale récente [221].

Conclusion générale

La pharmacogénomique intégrée à la pharmacocinétique occupe aujourd'hui une place centrale dans la médecine personnalisée, notamment en oncologie. Cependant, dans notre pays, ces approches restent encore peu développées. À ce jour, aucune étude algérienne publiée n'a spécifiquement évalué le génotypage du polymorphisme UGT1A1*28 et son impact sur la pharmacocinétique de l'irinotécan chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique, bien que des travaux aient été réalisés sur d'autres polymorphismes génétiques ou dans des populations voisines. Cette absence de données spécifiques à la population algérienne justifie pleinement l'intérêt de la présente étude.

L'irinotécan, inhibiteur de la topoisomérase I utilisé dans le traitement du cancer colorectal, est métabolisé en SN-38, métabolite actif responsable de l'essentiel de son effet anticancéreux. La variabilité interindividuelle de cette conversion, fortement influencée par le polymorphisme UGT1A1*28, explique des différences marquées de toxicité entre patients. Notre objectif principal était d'évaluer l'association entre ce génotype et les concentrations plasmatiques d'irinotécan et de SN-38, afin de proposer une adaptation individualisée de la posologie et de prévenir les effets indésirables.

Dans cette optique, le génotypage a été réalisé par qPCR, tandis que les concentrations plasmatiques d'irinotécan et de SN-38 ont été mesurées par HPLC-MS/MS, des techniques combinant sensibilité, spécificité et robustesse tout en étant compatibles avec nos moyens.

Parmi les 83 patients inclus, les fréquences génotypiques observées étaient de 38,6 % pour *1/*1, 49,4 % pour *1/*28 et 12 % pour *28/*28, conformes aux profils rapportés dans les populations méditerranéennes et nord-africaines. Les concentrations plasmatiques mesurées à 2 et 48 heures après perfusion s'inscrivent globalement dans les plages publiées dans la littérature.

Nos résultats montrent que le génotype UGT1A1*28 n'influence pas les concentrations plasmatiques d'irinotécan parent, mais est associé à une augmentation significative des niveaux de SN-38 chez les patients homozygotes *28/*28, traduisant une clairance réduite du métabolite actif par glucuronidation diminuée. La bilirubine totale pré-traitement s'est également révélée être un biomarqueur prédictif utile : des valeurs modérément élevées indiquent une clairance réduite du SN-38 et un risque accru de toxicité, ce qui justifie une surveillance renforcée et des ajustements posologiques en conséquence.

Sur le plan clinique, l'exposition au SN-38 demeure un déterminant majeur de la toxicité. Le génotype UGT1A1*28 influence particulièrement le risque de diarrhée sévère, tandis que son impact sur la neutropénie ou les nausées et vomissements est moins net ou transitoire.

Dans la pratique clinique actuelle, l'utilisation optimale de l'irinotécan repose sur une compréhension approfondie de sa pharmacocinétique et de la variabilité interindividuelle de son métabolisme, en particulier via l'activité d'UGT1A1. Le génotypage UGT1A1, notamment la détection de l'allèle 28, est l'outil recommandé en routine pour identifier les patients à risque accru de toxicité sévère, comme la neutropénie ou la diarrhée. Des sociétés pharmacogénétiques telles que DPWG et RNPGr proposent des recommandations de réduction de dose initiale chez les patients homozygotes *28/*28.

En parallèle, le dosage plasmatique du SN-38 par HPLC-MS/MS fournit une mesure directe de l'exposition systémique du patient et permet un ajustement individualisé de la dose en fonction de sa pharmacocinétique réelle. Bien que cette approche permette une personnalisation plus fine et une optimisation du rapport bénéfice-risque, elle est rarement utilisée en routine, principalement en raison de contraintes techniques, du coût et de la disponibilité limitée des laboratoires capables de réaliser ce type d'analyse.

Ainsi, le génotypage UGT1A1 reste l'outil standard pour la stratification du risque et l'initiation du traitement, tandis que le dosage plasmique de CPT-11/SN-38 est considéré comme un complément potentiel ou une approche expérimentale pour un ajustement vraiment individualisé, notamment dans des protocoles complexes ou chez des patients à risque élevé.

Nos résultats soulignent l'intérêt d'une stratégie personnalisée combinant génotypage UGT1A1, évaluation de la fonction hépatique, et, lorsque c'est possible, suivi pharmacocinétique du SN-38, afin d'adapter la posologie et de minimiser les effets indésirables associés à l'irinotécan.

Limites

La présente étude comporte certaines limites qu'il convient de souligner. Tout d'abord, la taille de l'échantillon (n = 83) reste relativement limitée, en particulier pour les sous-groupes de patients homozygotes *28/*28, ce qui réduit la puissance statistique pour certaines analyses.

De plus, il s'agit d'une étude mono-centrique, limitant la généralisation des résultats à l'ensemble de la population algérienne. Par ailleurs, le suivi pharmacocinétique a été restreint à deux points de mesure, à 2 et 48 heures post-perfusion, ce qui ne permet pas de caractériser complètement le profil cinétique de l'irinotécan et de son métabolite SN-38. De plus, le métabolite glucuronidé SN-38G n'a pas été dosé, ce qui limite l'évaluation complète de la glucuronidation et de la clairance du SN-38. Enfin, l'étude s'est focalisée sur la toxicité et les concentrations plasmatiques, sans corrélation directe avec la réponse tumorale ou l'efficacité clinique, limitant l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque.

Perspectives

Ces limites ouvrent plusieurs perspectives pour des recherches futures. Il serait pertinent de réaliser des études multicentriques incluant des cohortes plus larges afin de confirmer les résultats et d'améliorer la représentativité des populations locales. L'extension du suivi pharmacocinétique avec davantage de points de mesure et le dosage du SN-38G permettrait de mieux caractériser la cinétique complète de l'irinotécan et de son métabolite actif, ainsi que la clairance glucuronidée. L'intégration d'autres polymorphismes pharmacogénétiques pourrait également affiner la prédiction de la toxicité et l'adaptation posologique. Enfin, la sensibilisation et la formation des praticiens locaux à la pharmacogénomique et au suivi thérapeutique pharmacologique restent essentielles pour promouvoir la médecine personnalisée en oncologie.

Dans la continuité de notre étude, les perspectives portent sur l'analyse approfondie des interactions pharmacocinétiques entre l'irinotécan et les agents associés (5-FU, acide folinique, bevacizumab et anticorps anti-EGFR). À l'avenir, il serait également pertinent de réaliser des études comparatives visant à évaluer l'influence d'autres traitements ou combinaisons thérapeutiques sur les concentrations plasmatiques de CPT-11 et SN-38, afin de mieux comprendre les interactions pharmacocinétiques et de développer des stratégies personnalisées pour chaque patient.

Références bibliographiques

- [1] Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *Npj Precis Onc* 2023;7:16. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>.
- [2] Shaojun C, Li H, Haixin H, Guisheng L. Expression of Topoisomerase 1 and carboxylesterase 2 correlates with irinotecan treatment response in metastatic colorectal cancer. *Cancer Biology & Therapy* 2018;19:153–9. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1414754>.
- [3] Lee K-C, Yen C-K, Chen C-N, Chang S-F, Lu Y-C, Huang W-S. Drug Resistance of CPT-11 in Human DLD-1 Colorectal Cancer Cells through MutS Homolog 2 Upregulation. *Int J Med Sci* 2021;18:1269–76. <https://doi.org/10.7150/ijms.52620>.
- [4] Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *JCO* 2023;41:678–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01690>.
- [5] Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of Irinotecan Disposition and Toxicity: A Review. *CCP* 2010;5:209–17. <https://doi.org/10.2174/157488410791498806>.
- [6] Xu S, Lan H, Huang C, Ge X, Zhu J. Mechanisms and emerging strategies for irinotecan-induced diarrhea. *European Journal of Pharmacology* 2024;974:176614. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176614>.
- [7] Shingyoji M, Takiguchi Y, Watanabe-Urma R, Asaka-Amano Y, Matsubara H, Kurosu K, et al. *In vitro* conversion of irinotecan to SN-38 in human plasma. *Cancer Science* 2004;95:537–40. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03245.x>.
- [8] Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *PGPM* 2017;Volume10:61–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>.
- [9] Chang J-L, Bigler J, Schwarz Y, Li SS, Li L, King IB, et al. UGT1A1 Polymorphism Is Associated with Serum Bilirubin Concentrations in a Randomized, Controlled, Fruit and Vegetable Feeding Trial. *The Journal of Nutrition* 2007;137:890–7. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.890>.
- [10] Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:678–82. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>.
- [11] Hulshof EC, De With M, De Man FM, Creemers G-J, Deiman BALM, Swen JJ, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *European Journal of Cancer* 2022;162:148–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.009>.
- [12] Babadi E, Roudini K, Aalipour K, Alese OB. The role of UGT1A1 polymorphism in the management of colorectal cancer. *Oncol Rev* 2025;19:1547904. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1547904>.
- [13] Díaz-Villamarín X, Nieto-Sánchez MT, Martínez-Pérez M, Novo-González P, Fernández-Varón E, Torres-García A, et al. Dose-Limiting Toxicities and the Maximum Tolerated Dose of Irinotecan Based on UGT1A1 Genotypes: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2025;17:542. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050542>.
- [14] Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Dose Matters. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1290–5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm115>.

Références bibliographiques

- [15] Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar H-J, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *European Journal of Cancer* 2020;141:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.007>.
- [16] Hicks JK. Towards UGT1A1 guided irinotecan dosing. *Eur J Hum Genet* 2023;31:980–1. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01306-y>.
- [17] Marangon E, Posocco B, Mazzega E, Toffoli G. Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Irinotecan and Its Main Metabolites in Human Plasma and Its Application in a Clinical Pharmacokinetic Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0118194. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118194>.
- [18] Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, Reungwetwattana T, Puangpetch A, Prommas S, et al. Determination of irinotecan, SN -38 and SN -38 glucuronide using HPLC / MS / MS : Application in a clinical pharmacokinetic and personalized medicine in colorectal cancer patients. *Clinical Laboratory Analysis* 2018;32:e22217. <https://doi.org/10.1002/jcla.22217>.
- [19] Wu S, Zhang Y, Lin Z, Wei M. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer* 2025;25:1770. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-15138-0>.
- [20] Lyubinetz O, Hrzhybovskyy Y, Koval A. Experience in implementing effective programs of colorectal cancer screening for the development of an appropriate model in Ukraine - a literature review. *Wiadomości Lekarskie* 2025;425–34. <https://doi.org/10.36740/WLek/197139>.
- [21] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians* 2024;74:229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [22] GLOBAL CANCER OBSERVATORY n.d.
- [23] Negrichi S, Taleb S. Hereditary, environmental, and dietary risk factors of colorectal cancer: a case-control study in the Algerian East. *Environ Sci Pollut Res* 2021;28:12372–81. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10378-y>.
- [24] Sharma R, Abbasi-Kangevari M, Abd-Rabu R, Abidi H, Abu-Gharbieh E, Acuna JM, et al. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022;7:627–47. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00044-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00044-9).
- [25] Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207–22. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.
- [26] O’Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:1229-1240.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.037>.
- [27] Hua H, Jiang Q, Sun P, Xu X. Risk factors for early-onset colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13:1132306. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1132306>.

Références bibliographiques

- [28] Okeke CC, Ojo A, Ebiliekwe OE, Idion KN, Ekeocha IR, Okorienta S, et al. Colorectal Cancer Risk and Protective Factors Among People of African Descent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.88791>.
- [29] Cotan HT, Emilescu RA, Iaciu CI, Orlov-Slavu CM, Olaru MC, Popa AM, et al. Prognostic and Predictive Determinants of Colorectal Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers* 2024;16:3928. <https://doi.org/10.3390/cancers16233928>.
- [30] Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha E-M, Miltiadou K, Kosmas C, et al. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *WJCC* 2020;8:1424–43. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1424>.
- [31] Zhou Y, Li Q, Mao Y. Rectal Signet Ring Cell Carcinoma: Post-Chemoradiotherapy Evaluation by MRI and Corresponding to Pathology. *Front Surg* 2022;9:841645. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.841645>.
- [32] Raina B, Kailu A, Mahajan C. Analysis of clinical and histopathological differences between right and left sided colon cancers. *IJPO* 2024;11:352–6. <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2024.077>.
- [33] Cotte E. Cancer du rectum. TH2SARUS, 2021.
- [34] Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:153–73. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>.
- [35] Takata M, Yao T, Nishiyama K, Nawata H, Tsuneyoshi M. Phenotypic alteration in malignant transformation of colonic villous tumours: with special reference to a comparison with tubular tumours. *Histopathology* 2003;43:332–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01709.x>.
- [36] Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krimou H, Menfaa M, Sakit F, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. *Pan Afr Med J* 2018;30. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.159.15061>.
- [37] Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers* 2019;11:1036. <https://doi.org/10.3390/cancers11071036>.
- [38] Alzahrani S, Al Doghaither H, Al-Ghafari A. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol* 2021;15:271. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2433>.
- [39] Chen S, Zhang M, Wang J, Xu M, Hu W, Wee L, et al. Automatic Tumor Grading on Colorectal Cancer Whole-Slide Images: Semi-Quantitative Gland Formation Percentage and New Indicator Exploration. *Front Oncol* 2022;12:833978. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833978>.
- [40] Langner C, Schneider N. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *CMAR* 2014;291. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S38827>.
- [41] Reehorst CM, Mooi JK, Uy CJ, Needham KA, Ellis S, Luk IY, et al. Differentiation grade is highly concordant between matched primary and metastatic colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2025;42:61. <https://doi.org/10.1007/s10585-025-10380-z>.

Références bibliographiques

- [42] Svrcek M. Facteurs histopronostiques et biomarqueurs pour une prise en charge personnalisée du cancer colorectal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2023;207:1218–28. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.05.004>.
- [43] MUIR C, PERCY C. Classification et codage des tumeurs. WHO Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer, n.d., p. 87–112.
- [44] Monreal-Robles R, Jáquez-Quintana JO, Benavides-Salgado DE, González-González JA. Serrated polyps of the colon and rectum: a concise review. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* 2021;86:276–86. <https://doi.org/10.1016/j.rgmexn.2021.06.001>.
- [45] Toews KP, Auld FM, Moyana TN. Embryonic Signaling Pathways Shape Colorectal Cancer Subtypes: Linking Gut Development to Tumor Biology. *Pathophysiology* 2025;32:52. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology32040052>.
- [46] Galuppini F, Fassan M, Mastracci L, Gafà R, Lo Mele M, Lazzi S, et al. The histomorphological and molecular landscape of colorectal adenomas and serrated lesions. *Pathologica* 2021;113:218–29. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-270>.
- [47] Rubens M, Smith R. Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2024;37:018–21. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1762559>.
- [48] Dubansky B, Lewis S, Telgenhoff D. Classification and Histological Characteristics of Colorectal Cancer. *Clin Lab Sci* 2023;36:50–4. <https://doi.org/10.29074/ascls.2022003206>.
- [49] Sheng H, Wei X, Mao M, He J, Luo T, Lu S, et al. Adenocarcinoma with mixed subtypes is a rare but aggressive histologic subtype in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019;19:1071. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6245-5>.
- [50] Nagtegaal ID, Hugen N. The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:259–66. <https://doi.org/10.1007/s11888-015-0280-7>.
- [51] Yang Y, Yang Z, Lyu Z, Ouyang K, Wang J, Wu D, et al. Pathological-Features-Modified TNM Staging System Improves Prognostic Accuracy for Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 2024;67:645–54. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000003034>.
- [52] Seligmann JF. Colorectal cancer staging—time for a re-think on TNM? *British Journal of Surgery* 2025;112:znaf047. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaf047>.
- [53] Tong G-J, Zhang G-Y, Liu J, Zheng Z-Z, Chen Y, Niu P-P, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *WJCO* 2018;9:148–61. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i7.148>.
- [54] Puppa G. Staging colorectal cancer with the TNM 7th: The presumption of innocence when applying the M category. *WJG* 2013;19:1152. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1152>.
- [55] BrianMBot. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) 2014. <https://doi.org/10.7303/SYN2623706>.
- [56] Puzzo M, De Santo M, Morelli C, Leggio A, Catalano S, Pasqua L. Colorectal Cancer: Current and Future Therapeutic Approaches and Related Technologies Addressing Multidrug Strategies Against Multiple Level Resistance Mechanisms. *IJMS* 2025;26:1313. <https://doi.org/10.3390/ijms26031313>.

Références bibliographiques

- [57] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350–6. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>.
- [58] Violin JD, DeWire SM, Yamashita D, Rominger DH, Nguyen L, Schiller K, et al. Selectively Engaging β -Arrestins at the Angiotensin II Type 1 Receptor Reduces Blood Pressure and Increases Cardiac Performance. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010;335:572–9. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.173005>.
- [59] Ullah F, Pillai AB, Omar N, Dima D, Harichand S. Early-Onset Colorectal Cancer: Current Insights. *Cancers* 2023;15:3202. <https://doi.org/10.3390/cancers15123202>.
- [60] Mealie CA, Manthey DE. Abdominal Examination. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [61] Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2011;259:393–405. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101887>.
- [62] Martinez F, Kondylis P, Reilly J. Limitations of Barium Enema Performed as an Adjunct to Incomplete Colonoscopy. *Diseases of the Colon & Rectum* 2005;48:1951–4. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0140-7>.
- [63] Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, 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. <https://doi.org/10.1148/radiol.2373050176>.
- [64] Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *JCO* 2006;24:5313–27. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2644>.
- [65] VukobratBijedic Z, HusicSelimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arh* 2013;67:397. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.397-401>.
- [66] Can Trabulus D, Duraker N, Civelek Çaynak Z. The Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of CEA and CA 19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Tjcd* 2022;32:103–9. <https://doi.org/10.4274/tjcd.galenos.2021.2021-5-9>.
- [67] Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Sayar O, Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:529–42. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02609-6>.
- [68] Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:36. <https://doi.org/10.1186/1477-7800-3-36>.
- [69] Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of Endoscopic Ultrasound to Diagnose Nodal Invasion by Rectal Cancers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1255–65. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0337-4>.
- [70] Ho M-L, Liu J, Narra V. Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2008;21:178–87. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1080997>.

Références bibliographiques

- [71] Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *RadioGraphics* 2019;39:367–87. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180114>.
- [72] Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379–89. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0388-x>.
- [73] Jhaveri KS, Sadaf A. Role of MRI for staging of rectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2009;9:469–81. <https://doi.org/10.1586/era.09.13>.
- [74] Dunne PD, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer—an update. *Virchows Arch* 2024;484:273–85. <https://doi.org/10.1007/s00428-024-03746-3>.
- [75] Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2020;27:20–6. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000247>.
- [76] Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2020;158:291–302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>.
- [77] Pierantoni C, Cosentino L, Ricciardiello L. Molecular Pathways of Colorectal Cancer Development: Mechanisms of Action and Evolution of Main Systemic Therapy Compunds. *Dig Dis* 2024;42:319–24. <https://doi.org/10.1159/000538511>.
- [78] Karoui M, Tresallet C, Brouquet A, Radvanyi H, Penna C. Carcinogenèse colorectale. *Mise au point* 2007.
- [79] Laurent-Puig P, Agostini J, Maley K. Oncogenèse colorectale. *Bulletin du Cancer* 2010;97:1311–21. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1216>.
- [80] Tria SM, Burge ME, Whitehall VLJ. The Therapeutic Landscape for KRAS-Mutated Colorectal Cancers. *Cancers* 2023;15:2375. <https://doi.org/10.3390/cancers15082375>.
- [81] Zhou Y, Kuang Y, Wang C, Yu Y, Pan L, Hu X. Impact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer. *Int J Biol Sci* 2024;20:1947–64. <https://doi.org/10.7150/ijbs.88779>.
- [82] Martin S, Katainen R, Taira A, Välimäki N, Ristimäki A, Seppälä T, et al. Lynch syndrome-associated and sporadic microsatellite unstable colorectal cancers: different patterns of clonal evolution yield highly similar tumours. *Human Molecular Genetics* 2024;33:1858–72. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae124>.
- [83] Copija A, Waniczek D, Witkoś A, Walkiewicz K, Nowakowska-Zajdel E. Clinical Significance and Prognostic Relevance of Microsatellite Instability in Sporadic Colorectal Cancer Patients. *IJMS* 2017;18:107. <https://doi.org/10.3390/ijms18010107>.
- [84] Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2024;22:e240029. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0029>.
- [85] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology* 2019;30:1232–43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.

Références bibliographiques

- [86] Advani SM, Advani P, DeSantis SM, Brown D, VonVille HM, Lam M, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Translational Oncology* 2018;11:1188–201. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.07.008>.
- [87] Kim JH, Bae JM, Cho N-Y, Kang GH. Distinct features between *MLH1* -methylated and unmethylated colorectal carcinomas with the CpG island methylator phenotype: implications in the serrated neoplasia pathway. *Oncotarget* 2016;7:14095–111. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7374>.
- [88] Sawada T, Yamamoto E, Yamano H, Nojima M, Harada T, Maruyama R, et al. Assessment of epigenetic alterations in early colorectal lesions containing *BRAF* mutations. *Oncotarget* 2016;7:35106–18. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9044>.
- [89] Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016;469:125–34. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>.
- [90] Fernando WC, Miranda MS, Worthley DL, Togashi K, Watters DJ, Leggett BA, et al. The CIMP Phenotype in *BRAF* Mutant Serrated Polyps from a Prospective Colonoscopy Patient Cohort. *Gastroenterology Research and Practice* 2014;2014:1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/374926>.
- [91] Yang JF, Tang S-J, Lash RH, Wu R, Yang Q. Anatomic Distribution of Sessile Serrated Adenoma/Polyp With and Without Cytologic Dysplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2015;139:388–93. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0523-OA>.
- [92] Harvey NT. Serrated neoplasia of the colorectum. *WJG* 2007;13:3792. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i28.3792>.
- [93] Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>.
- [94] Murcia O, Juárez M, Hernández-Illán E, Egoavil C, Giner-Calabuig M, Rodríguez-Soler M, et al. Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *WJG* 2016;22:3516. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i13.3516>.
- [95] Kim JH, Hong J, Lee JA, Jung M, Choi E, Cho N-Y, et al. Immune microenvironmental heterogeneity according to tumor DNA methylation phenotypes in microsatellite instability-high colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2024;73:215. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03805-3>.
- [96] Murcia O, Juárez M, Rodríguez-Soler M, Hernández-Illán E, Giner-Calabuig M, Alustiza M, et al. Colorectal cancer molecular classification using *BRAF*, *KRAS*, microsatellite instability and CIMP status: Prognostic implications and response to chemotherapy. *PLoS ONE* 2018;13:e0203051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203051>.
- [97] Alwers E, Bläker H, Walter V, Jansen L, Kloor M, Arnold A, et al. External validation of molecular subtype classifications of colorectal cancer based on microsatellite instability, CIMP, *BRAF* and *KRAS*. *BMC Cancer* 2019;19:681. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5842-7>.

Références bibliographiques

- [98] Huang Z, Yang M. Molecular Network of Colorectal Cancer and Current Therapeutic Options. *Front Oncol* 2022;12:852927. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852927>.
- [99] Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. *Biomedicines* 2022;10:3207. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123207>.
- [100] Kudchadkar S, Ahmed S, Mukherjee T, Sagar J. Current guidelines in the surgical management of hereditary colorectal cancers. *WJGO* 2022;14:833–41. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i4.833>.
- [101] Aoun RJN, Kalady MF. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surgical Oncology* 2022;43:101765. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101765>.
- [102] Kantor M, Sobrado J, Patel S, Eiseler S, Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology Research and Practice* 2017;2017:1–4. <https://doi.org/10.1155/2017/8693182>.
- [103] Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and Phenotypes of APC and MUTYH Mutations in Patients With Multiple Colorectal Adenomas. *JAMA* 2012;308. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8780>.
- [104] Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *European Journal of Medical Genetics* 2020;63:104078. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104078>.
- [105] Fernández Aceñero MJ, Díaz Del Arco C. Hereditary Gastrointestinal Tumor Syndromes: When Risk Comes with Your Genes. *CIMB* 2024;46:6440–71. <https://doi.org/10.3390/cimb46070385>.
- [106] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>.
- [107] Singh MP, Rai S, Pandey A, Singh NK, Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: An emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes & Diseases* 2021;8:133–45. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.013>.
- [108] Auroy L, Louvel S. Épigénétique et cancérologie: Deux visages de la personnalisation de la médecine. *Med Sci (Paris)* 2022;38:296–302. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022025>.
- [109] Merkel S, Weber K, Croner RS, Golcher H, Göhl J, Agaimy A, et al. Distant metastases in colorectal carcinoma: A proposal for a new M1 subclassification. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2016;42:1337–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.034>.
- [110] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18:78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>.
- [111] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: *Annals of Surgery* 2006;244:254–9. <https://doi.org/10.1097/01.sla.00000217629.94941.cf>.

Références bibliographiques

- [112] Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Current Problems in Surgery* 2018;55:330–79. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2018.08.004>.
- [113] Osei-Bordom D-C, Kamarajah S, Christou N. Colorectal Cancer, Liver Metastases and Biotherapies. *Biomedicines* 2021;9:894. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080894>.
- [114] Garajova I, Balsano R, Tommasi C, Dalla Valle R, Pedrazzi G, Ravaioli M, et al. Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection: Colorectal liver surgery and prognosis. *Acta Biomedica Atenei Parmensis* 2020;92:e2021061. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11050>.
- [115] Van Der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, De Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis* 2015;32:457–65. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>.
- [116] Reboux N, Jooste V, Goungounga J, Robaszkiewicz M, Nousbaum J-B, Bouvier A-M. Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases From Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2236666. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36666>.
- [117] Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Disease* 2012;14:660–70. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02601.x>.
- [118] Beckers P, Berzenji L, Yogeswaran SK, Lauwers P, Bilotta G, Shkarpa N, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal carcinoma. *J Thorac Dis* 2021;13:2628–35. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-pm-14>.
- [119] Coscinea Cioaca S, Mitry E, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. P.231 Incidence et prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colorectaux. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33:A164. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)72922-7](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)72922-7).
- [120] Kim EY, Lee J-I, Sung YM, Cho SH, Shin DB, Kim YS, et al. Pulmonary metastases from colorectal cancer: imaging findings and growth rates at follow-up CT. *Clinical Imaging* 2012;36:14–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2011.04.018>.
- [121] Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. *Dan Med J* 2016;63:B5190.
- [122] Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;126:732–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00587-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00587-7).
- [123] Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, Asato Y, Amemiya R. Long-Term Outcomes After Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2015;99:435–40. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.027>.

Références bibliographiques

- [124] Li J, Yuan Y, Yang F, Wang Y, Zhu X, Wang Z, et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol* 2019;12:16. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
- [125] Chierici A, Vinci D, Liddo G, Granieri S, Loi M, Alifano M, et al. Multimodal treatment improves survival in patients with lung metastases from colorectal cancer: A network meta-analysis. *Colorectal Disease* 2025;27:e70002. <https://doi.org/10.1111/codi.70002>.
- [126] Kranenburg O, Speeten KVD, Hingh ID. Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer: Defining and Addressing the Challenges. *Front Oncol* 2021;11:650098. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650098>.
- [127] Macri A. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *WJGO* 2010;2:98. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.98>.
- [128] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–63. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(2000115\)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(2000115)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O).
- [129] Baaten ICPA, West NP, Quyn AJ, Seymour MT, Seligmann JF. Colorectal cancer peritoneal metastases: Biology, treatment and next steps. *European Journal of Surgical Oncology* 2020;46:675–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.10.035>.
- [130] Mendoza-Moreno F, Diez-Alonso M, Matías-García B, Ovejero-Merino E, Gómez-Sanz R, Blázquez-Martín A, et al. Prognostic Factors of Survival in Patients with Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *JCM* 2022;11:4922. <https://doi.org/10.3390/jcm11164922>.
- [131] Baratti D, Riva CG, Guaglio M, Cavalleri T, Colletti G, Kusamura S, et al. Clinical and Pathological Risk Factors for Peritoneal Metastases in a Surgical Series of T4 Colorectal Cancers. *Cancers* 2025;17:1103. <https://doi.org/10.3390/cancers17071103>.
- [132] Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *WJG* 2019;25:3484–502. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3484>.
- [133] Assi R, Mukherji D, Haydar A, Saroufim M, Temraz S, Shamseddine A. Metastatic colorectal cancer presenting with bone marrow metastasis: a case series and review of literature. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:284–97. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.092>.
- [134] Vider M, Maruyama Y, Narvaez R. Significance of the vertebral venous (batson's) plexus in metastatic spread in colorectal carcinoma. *Cancer* 1977;40:67–71. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197707\)40:1<67::AID-CNCR2820400113>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197707)40:1<67::AID-CNCR2820400113>3.0.CO;2-F).
- [135] Li A-A, Cao Z-Y, Liu J-M, Huang S-H, Liu Z-L. The risk factors for bone metastases in patients with colorectal cancer. *Medicine* 2018;97:e12694. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012694>.
- [136] Department of Orthopaedics and Traumatology, Veterans' Memorial Teaching Hospital in Łódź, Medical University of Łódź, Łódź, Poland, Kanak M, Żaba Z, Department of Orthopaedic and Traumatology, Independent Public Healthcare

Références bibliographiques

- Facility, Pulawy, Poland, Ciechanowicz D, Department of Orthopedics, Traumatology and Musculoskeletal Oncology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland, et al. Metastatic bone disease – epidemiology, characteristics, and diagnostic possibilities. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2024;89:79–85. <https://doi.org/10.31139/chnriop.2024.89.2.5>.
- [137] Byttner M, Wedin R, Bauer H, Tsagozis P. Outcome of surgical treatment for bone metastases caused by colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:2150–6. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-108>.
- [138] Lei S, Ge Y, Tian S, Cai B, Gao X, Wang N, et al. Colorectal Cancer Metastases to Brain or Bone and the Relationship to Primary Tumor Location: a Population-Based Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020;24:1833–42. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04308-8>.
- [139] Hatoum L, Murr RE, Assi A, Mohanna R, Sebaaly A, Kourie H-R. Bone metastasis in colorectal cancer: Pathophysiology, prognostic factors, survival outcomes, and treatment strategies – A comprehensive review. *Journal of Bone Oncology* 2025;55:100727. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2025.100727>.
- [140] Christensen TD, Spindler K-LG, Palshof JA, Nielsen DL. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer* 2016;16:260. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2290-5>.
- [141] Müller S, Köhler F, Hendricks A, Kastner C, Börner K, Diers J, et al. Brain Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis to Establish a Guideline for Daily Treatment. *Cancers* 2021;13:900. <https://doi.org/10.3390/cancers13040900>.
- [142] Smith AJ, Driman DK, Spithoff K, Hunter A, McLeod RS, Simunovic M, et al. Guideline for optimization of colorectal cancer surgery and pathology. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:5–12. <https://doi.org/10.1002/jso.21395>.
- [143] Sponholz S, Bölükbas S, Schirren M, Oguzhan S, Kudelin N, Schirren J. Leber- und Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms: Langzeitüberleben und Prognosefaktoren. *Chirurg* 2016;87:151–6. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0024-x>.
- [144] Saijo N. Clinical Trials of Irinotecan Hydrochloride (CPT, Campto Injection, Topotecin Injection) in Japan^a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996;803:292–305. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb26399.x>.
- [145] Lee W, Yun H, Yun S, Chun H, Lee W, Kim S, et al. Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J of Gastro and Hepatol* 2008;23. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05178.x>.
- [146] Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology* 2011;12:575–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3).
- [147] Wang W, Zhao R, Liang X, Liu M, Bai H, Ge J, et al. Efficacies of radiotherapy in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision or other types of surgery: an updated meta-analysis. *Oncol Rev* 2025;19:1567818. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1567818>.

Références bibliographiques

- [148] Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. *European Journal of Cancer* 2004;40:219–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.09.032>.
- [149] Jones HJS, Cunningham C. Adjuvant radiotherapy after local excision of rectal cancer. *Acta Oncologica* 2019;58:S60–4. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1578895>.
- [150] Gunderson LL, Cohen AM, Welch CE. Residual, inoperable or recurrent colorectal cancer. *The American Journal of Surgery* 1980;139:518–25. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90330-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90330-X).
- [151] Lin H, Wang L, Zhong X, Zhang X, Shao L, Wu J. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *World J Surg Onc* 2021;19:141. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02251-0>.
- [152] Taieb J, Gallois C. Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *Cancers* 2020;12:2679. <https://doi.org/10.3390/cancers12092679>.
- [153] Ma B, Ren Y, Chen Y, Lian B, Jiang P, Li Y, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for locally advanced rectal cancer patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:113–21. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3181-9>.
- [154] Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.
- [155] Haynes J, Manogaran P. Mechanisms and Strategies to Overcome Drug Resistance in Colorectal Cancer. *IJMS* 2025;26:1988. <https://doi.org/10.3390/ijms26051988>.
- [156] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *IJMS* 2020;21:3233. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>.
- [157] Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040958>.
- [158] O'Dowd PD, Sutcliffe DF, Griffith DM. Oxaliplatin and its derivatives – An overview. *Coordination Chemistry Reviews* 2023;497:215439. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215439>.
- [159] Fujita K. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *WJG* 2015;21:12234. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12234>.
- [160] Gmeiner WH. Recent Advances in Therapeutic Strategies to Improve Colorectal Cancer Treatment. *Cancers* 2024;16:1029. <https://doi.org/10.3390/cancers16051029>.
- [161] Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on Targeted Therapy and Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Cells* 2024;13:245. <https://doi.org/10.3390/cells13030245>.
- [162] Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. *Cancers* 2021;13:1031. <https://doi.org/10.3390/cancers13051031>.

Références bibliographiques

- [163] Kasi PM, Afable MG, Herting C, Lukanowski M, Jin Z. Anti-EGFR Antibodies in the Management of Advanced Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2023;28:1034–48. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad262>.
- [164] Guerrero P, Albarrán V, San Román M, González-Merino C, García De Quevedo C, Moreno J, et al. BRAF Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer and Mechanisms of Resistance: A Review of the Literature. *Cancers* 2023;15:5243. <https://doi.org/10.3390/cancers15215243>.
- [165] Yan H, Liu J, Zhang Y, Chen S, Xu J, Gao D, et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 2024;15:987–1001. <https://doi.org/10.21037/jgo-24-180>.
- [166] Rubinstein M, Hong ML, Nanda RK, Jones DT, Aboaid H, Myat YM, et al. Advances in Tissue-Agnostic Targeting in Cancer Therapeutics: Current Approvals, Challenges, and Future Directions. *OR* 2025;33:3161–83. <https://doi.org/10.32604/or.2025.067791>.
- [167] Thein KZ, Myat YM, Park BS, Panigrahi K, Kummar S. Target-Driven Tissue-Agnostic Drug Approvals—A New Path of Drug Development. *Cancers* 2024;16:2529. <https://doi.org/10.3390/cancers16142529>.
- [168] Nikolouzakakis TK, Chrysos E, Docea AO, Fragkiadaki P, Souglakos J, Tsiaoussis J, et al. Current and Future Trends of Colorectal Cancer Treatment: Exploring Advances in Immunotherapy. *Cancers* 2024;16:1995. <https://doi.org/10.3390/cancers16111995>.
- [169] Yu I, Dakwar A, Takabe K. Immunotherapy: Recent Advances and Its Future as a Neoadjuvant, Adjuvant, and Primary Treatment in Colorectal Cancer. *Cells* 2023;12:258. <https://doi.org/10.3390/cells12020258>.
- [170] Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Current Oncology* 2022;29:3044–60. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050247>.
- [171] Teng L, Zhang L, Abbas MM, Naeem M, Tchier F, Wang Y. M-polynomial and NM-polynomial indices of camptothecin–polymer conjugate IT-101 structure. *Main Group Metal Chemistry* 2025;48. <https://doi.org/10.1515/mgmc-2023-0020>.
- [172] Gong J, Zhang W, Balthasar JP. Camptothecin-Based Anti-Cancer Therapies and Strategies to Improve Their Therapeutic Index. *Cancers* 2025;17:1032. <https://doi.org/10.3390/cancers17061032>.
- [173] Odeniran PO, Madlala P, Mkhwanazi NP, Soliman MES. Camptothecin and Its Derivatives from Traditional Chinese Medicine in Combination with Anticancer Therapy Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2024;16:3802. <https://doi.org/10.3390/cancers16223802>.
- [174] Banadka A, Narasimha SW, Dandin VS, Naik PM, Vennapusa AR, Melmaiee K, et al. Biotechnological approaches for the production of camptothecin. *Appl Microbiol Biotechnol* 2024;108. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13187-2>.
- [175] Wang X, Zhuang Y, Wang Y, Jiang M, Yao L. The recent developments of camptothecin and its derivatives as potential anti-tumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2023;260:115710. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115710>.
- [176] Khaiwa N, Maarouf NR, Darwish MH, Alhamad DWM, Sebastian A, Hamad M, et al. Camptothecin’s journey from discovery to WHO Essential Medicine: Fifty years

Références bibliographiques

- of promise. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2021;223:113639. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113639>.
- [177] Kamle M, Pandhi S, Mishra S, Barua S, Kurian A, Mahato DK, et al. Camptothecin and its derivatives: Advancements, mechanisms and clinical potential in cancer therapy. *Med Oncol* 2024;41. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02527-x>.
- [178] Chen Z, Liu M, Wang N, Xiao W, Shi J. Unleashing the Potential of Camptothecin: Exploring Innovative Strategies for Structural Modification and Therapeutic Advancements. *J Med Chem* 2024;67:3244–73. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02115>.
- [179] Jang JY, Kim D, Kim ND. Recent Developments in Combination Chemotherapy for Colorectal and Breast Cancers with Topoisomerase Inhibitors. *IJMS* 2023;24:8457. <https://doi.org/10.3390/ijms24098457>.
- [180] Bondarev AD, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Lagunas-Rangel FA, Schiöth HB. Recent developments of topoisomerase inhibitors: Clinical trials, emerging indications, novel molecules and global sales. *Pharmacological Research* 2024;209:107431. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107431>.
- [181] Liu Z, Yuan Y, Wang N, Yu P, Teng Y. Drug combinations of camptothecin derivatives promote the antitumor properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2024;279:116872. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116872>.
- [182] Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological Research* 2019;148:104398. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104398>.
- [183] Gach-Janczak K, Drogosz-Stachowicz J, Janecka A, Wtorek K, Mirowski M. Historical Perspective and Current Trends in Anticancer Drug Development. *Cancers* 2024;16:1878. <https://doi.org/10.3390/cancers16101878>.
- [184] Lei Z-N, Teng Q-X, Zhang W, Fan Y-F, Wang J-Q, Cai C-Y, et al. Establishment and Characterization of a Topotecan Resistant Non-small Cell Lung Cancer NCI-H460/TPT10 Cell Line. *Front Cell Dev Biol* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607275>.
- [185] Coleman RL, Miller DS. Topotecan in the treatment of gynecologic cancer. *Semin Oncol* 1997;24:S20-55-S20-63.
- [186] Ghanbari-Movahed M, Kaceli T, Mondal A, Farzaei MH, Bishayee A. Recent Advances in Improved Anticancer Efficacies of Camptothecin Nano-Formulations: A Systematic Review. *Biomedicines* 2021;9:480. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050480>.
- [187] Wang X, Xu L, Xiong F, Wu Y, Chen F. An improved synthesis of (20 S)-camptothecin and its analogue via an asymmetric α -hydroxylation with a chiral organocatalyst. *Tetrahedron: Asymmetry* 2017;28:843–8. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.04.013>.
- [188] Yang X, Zhao H, Lei H, Yuan B, Mao S, Xin M, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 10-Substituted Camptothecin Derivatives with Improved Water Solubility and Activity. *ChemMedChem* 2021;16:1000–10. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000753>.
- [189] Li G, Cai C, Qi Y, Tang X. Hydroxyethyl starch–10-hydroxy camptothecin conjugate: synthesis, pharmacokinetics, cytotoxicity and pharmacodynamics research. *Drug Delivery* 2016;23:277–84. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.911394>.

Références bibliographiques

- [190] Chabot GG. Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33:245–59. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733040-00001>.
- [191] Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001;7:2182–94.
- [192] Xie R, Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharma and Therapeutics* 2002;72:265–75. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.126741>.
- [193] Wagner LM. Fifteen years of irinotecan therapy for pediatric sarcoma: where to next? *Clin Sarcoma Res* 2015;5:20. <https://doi.org/10.1186/s13569-015-0035-x>.
- [194] Drengler RL, Kuhn JG, Schaaf LJ, Rodriguez GI, Villalona-Calero MA, Hammond LA, et al. Phase I and Pharmacokinetic Trial of Oral Irinotecan Administered Daily for 5 Days Every 3 Weeks in Patients With Solid Tumors. *JCO* 1999;17:685–685. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.2.685>.
- [195] Klein C. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002;72:638–47. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129502>.
- [196] Younis IR, Malone S, Friedman HS, Schaaf LJ, Petros WP. Enterohepatic recirculation model of irinotecan (CPT-11) and metabolite pharmacokinetics in patients with glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:517–24. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0769-8>.
- [197] Deyme L, Barbolosi D, Mbatchesi LC, Tubiana-Mathieu N, Ychou M, Evrard A, et al. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its four main metabolites in patients treated with FOLFIRI or FOLFIRINOX regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;88:247–58. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04255-9>.
- [198] Combes O, Barré J, Duché J-C, Vernillet L, Archimbaud Y, Marietta MP, et al. In Vitro Binding and Partitioning of Irinotecan (CPT-11) and its Metabolite, SN-38, in Human Blood. *Invest New Drugs* 2000;18:1–5. <https://doi.org/10.1023/A:1006379730137>.
- [199] Yao Y, Zhang P, Wang J, Chen J, Wang Y, Huang Y, et al. Dissecting Target Toxic Tissue and Tissue Specific Responses of Irinotecan in Rats Using Metabolomics Approach. *Front Pharmacol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00122>.
- [200] McDannold N, Zhang Y, Supko JG, Power C, Sun T, Vykhodtseva N, et al. Blood-brain barrier disruption and delivery of irinotecan in a rat model using a clinical transcranial MRI-guided focused ultrasound system. *Sci Rep* 2020;10:8766. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65617-6>.
- [201] Beccaria K, Canney M, Goldwirth L, Fernandez C, Piquet J, Perier M-C, et al. Ultrasound-induced opening of the blood-brain barrier to enhance temozolomide and irinotecan delivery: an experimental study in rabbits. *JNS* 2016;124:1602–10. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS142893>.
- [202] Nguyen T-T-L, Duong V-A, Maeng H-J. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics* 2021;13:1103. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.

Références bibliographiques

- [203] McConville C, Lastakchi S, Al Amri A, Ngoga D, Fayeye O, Cruickshank G. Local Delivery of Irinotecan to Recurrent GBM Patients at Reoperation Offers a Safe Route of Administration. *Cancers* 2024;16:3008. <https://doi.org/10.3390/cancers16173008>.
- [204] Rivory LP, Bowles MR, Robert J, Pond SM. Conversion of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), by Human Liver Carboxylesterase. *Biochemical Pharmacology* 1996;52:1103–11. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(96\)00457-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(96)00457-1).
- [205] Santi DV, Schneider EL, Ashley GW. Macromolecular Prodrug That Provides the Irinotecan (CPT-11) Active-Metabolite SN-38 with Ultralong Half-Life, Low C_{max} , and Low Glucuronide Formation. *J Med Chem* 2014;57:2303–14. <https://doi.org/10.1021/jm401644v>.
- [206] De Man FM, Goey AKL, Van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1229–54. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7>.
- [207] Bluth M, Li J. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. *PGPM* 2011;11. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S18861>.
- [208] Liu Y, Li J, Zhu H-J. Regulation of carboxylesterases and its impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics: an up-to-date review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2024;20:377–97. <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2348491>.
- [209] Wu MH, Yan B, Humerickhouse R, Dolan ME. Irinotecan activation by human carboxylesterases in colorectal adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2002;8:2696–700.
- [210] Van Der Bol JM, Mathijssen RHJ, Creemers G-JM, Planting ASTh, Loos WJ, Wiemer EAC, et al. A CYP3A4 Phenotype-Based Dosing Algorithm for Individualized Treatment of Irinotecan. *Clinical Cancer Research* 2010;16:736–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1526>.
- [211] Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin Cancer Res* 2000;6:2012–20.
- [212] Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics of Irinotecan: Clinical Perspectives on the Utility of Genotyping. *Pharmacogenomics* 2006;7:1211–21. <https://doi.org/10.2217/14622416.7.8.1211>.
- [213] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Xian Chen P, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic Variants in the *UDP-glucuronosyltransferase 1A1* Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. *JCO* 2004;22:1382–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.173>.
- [214] Sun R, Zhu L, Li L, Song W, Gong X, Qi X, et al. Irinotecan-mediated diarrhea is mainly correlated with intestinal exposure to SN-38: Critical role of gut Ugt. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2020;398:115032. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115032>.

Références bibliographiques

- [215] Yang X, Chen J, Wang Y, Wu Y, Zhang J. Managing Irinotecan-Induced Diarrhea: A Comprehensive Review of Therapeutic Interventions in Cancer Treatment. *Pharmaceuticals* 2025;18:359. <https://doi.org/10.3390/ph18030359>.
- [216] Horikawa M, Kato Y, Tyson CA, Sugiyama Y. The Potential for an Interaction between MRP2 (ABCC2) and Various Therapeutic Agents: Probenecid as a Candidate Inhibitor of the Biliary Excretion of Irinotecan Metabolites. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2002;17:23–33. <https://doi.org/10.2133/dmpk.17.23>.
- [217] Kato A, Ueyama J, Abe F, Hotta K, Tsukiyama I, Oshima T, et al. Panipenem Does Not Alter the Pharmacokinetics of the Active Metabolite of Irinotecan SN-38 and Inactive Metabolite SN-38 Glucuronide (SN-38G) in Rats. *ANTICANCER RESEARCH* 2011.
- [218] Middleton G, Brown S, Lowe C, Maughan T, Gwyther S, Oliver A, et al. A randomised phase III trial of the pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral ciclosporin in advanced colorectal cancer: Results of the Panitumumab, Irinotecan & Ciclosporin in COLOrectal cancer therapy trial (PICCOLO). *European Journal of Cancer* 2013;49:3507–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.017>.
- [219] Orlando BJ, Liao M. ABCG2 transports anticancer drugs via a closed-to-open switch. *Nat Commun* 2020;11:2264. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16155-2>.
- [220] Poujol S, Bressolle F, Duffour J, Abderrahim AG, Astre C, Ychou M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan and its metabolites from plasma and saliva data in patients with metastatic digestive cancer receiving Folfiri regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:292–305. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0166-5>.
- [221] Chabot GG, Abigeres D, Catimel G, Culine S, De Forni M, Extra J-M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Annals of Oncology* 1995;6:141–51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059109>.
- [222] De With M, Van Doorn L, Kloet E, Van Veggel A, Matic M, De Neijls MJ, et al. Irinotecan-Induced Toxicity: A Pharmacogenetic Study Beyond UGT1A1. *Clin Pharmacokinet* 2023;62:1589–97. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01279-7>.
- [223] Dean L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype n.d.
- [224] Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About *UGT1A1* Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncology Practice* 2022;18:270–7. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00624>.
- [225] Innocenti F, Ratain MJ. Irinotecan treatment in cancer patients with UGT1A1 polymorphisms. *Oncology (Williston Park)* 2003;17:52–5.
- [226] Kweekel DM, Gelderblom H, Van Der Straaten T, Antonini NF, Punt CJA, Guchelaar H-J. UGT1A1*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: a Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer* 2008;99:275–82. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604461>.
- [227] Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Topham C, Middleton G, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive

Références bibliographiques

- toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer* 2004;91:1453–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602169>.
- [228] O'Donnell CDJ, Hubbard J, Jin Z. Updates on the Management of Colorectal Cancer in Older Adults. *Cancers* 2024;16:1820. <https://doi.org/10.3390/cancers16101820>.
- [229] Schaaf LJ, Hammond LA, Tipping SJ, Goldberg RM, Goel R, Kuhn JG, et al. Phase 1 and Pharmacokinetic Study of Intravenous Irinotecan in Refractory Solid Tumor Patients with Hepatic Dysfunction. *Clinical Cancer Research* 2006;12:3782–91. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2152>.
- [230] Venook AP, Enders Klein C, Fleming G, Hollis D, Leichman CG, Hohl R, et al. A phase I and pharmacokinetic study of irinotecan in patients with hepatic or renal dysfunction or with prior pelvic radiation: CALGB 9863. *Annals of Oncology* 2003;14:1783–90. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg493>.
- [231] Chui CY, Moes DJAR, Koolen SLW, Swen JJ, Gelderblom H. Pharmacokinetic profile of irinotecan in patients with chronic kidney disease: Two cases and literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:2920–5. <https://doi.org/10.1111/bcp.15833>.
- [232] CORRECTION TO “Influence of Cremophor EL and Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Paclitaxel and Its Metabolites Using a Mechanism-Based Model.” *Drug Metabolism and Disposition* 2011;39:563. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.035451>.
- [233] Mathijssen RHJ, Verweij J, Loos WJ, De Bruijn P, Nooter K, Sparreboom A. Irinotecan pharmacokinetics-pharmacodynamics: the clinical relevance of prolonged exposure to SN-38. *Br J Cancer* 2002;87:144–50. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600447>.
- [234] Yonemori K, Takeda Y, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. Potential interactions between irinotecan and rifampin in a patient with small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2004;9. <https://doi.org/10.1007/s10147-004-0394-4>.
- [235] Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivist?? KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin: Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:819–50. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00003>.
- [236] Kehrer DFS, Mathijssen RHJ, Verweij J, De Bruijn P, Sparreboom A. Modulation of Irinotecan Metabolism by Ketoconazole. *JCO* 2002;20:3122–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.177>.
- [237] De Jong FA, De Jonge MJA, Verweij J, Mathijssen RHJ. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Letters* 2006;234:90–106. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.04.040>.
- [238] Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M, et al. Comprehensive Pharmacogenetic Analysis of Irinotecan Neutropenia and Pharmacokinetics. *JCO* 2009;27:2604–14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6300>.
- [239] Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43–7. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500072>.
- [240] Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-

Références bibliographiques

- analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J* 2014;14:120–9. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.10>.
- [241] Takane H. Genetic Polymorphisms of *SLCO1B1* for Drug Pharmacokinetics and Its Clinical Implications. *YAKUGAKU ZASSHI* 2011;131:1589–94. <https://doi.org/10.1248/yakushi.131.1589>.
- [242] König J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmied Arch Pharmacol* 2006;372:432–43. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0040-y>.
- [243] Teft WA, Welch S, Lenehan J, Parfitt J, Choi Y-H, Winquist E, et al. OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2015;112:857–65. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.5>.
- [244] Barnett-Griness O, Rennert G, Lejbkowitz F, Pinchev M, Saliba W, Gronich N. Association Between *ABCG2*, *ABCB1*, *ABCC2* Efflux Transporter SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANTS and Irinotecan Adverse Effects in Patients With Colorectal Cancer: A Real-Life Study. *Clin Pharma and Therapeutics* 2023;113:704–11. <https://doi.org/10.1002/cpt.2833>.
- [245] Marsh S, Hoskins JM. Irinotecan Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010;11:1003–10. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.95>.
- [246] Kciuk M, Marciniak B, Kontek R. Irinotecan—Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview. *IJMS* 2020;21:4919. <https://doi.org/10.3390/ijms21144919>.
- [247] McKie SJ, Neuman KC, Maxwell A. DNA topoisomerases: Advances in understanding of cellular roles and multi-protein complexes via structure-function analysis. *BioEssays* 2021;43. <https://doi.org/10.1002/bies.202000286>.
- [248] Pommier Y, Sun Y, Huang SN, Nitiss JL. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17:703–21. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.111>.
- [249] Pommier Y, Nussenzweig A, Takeda S, Austin C. Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:407–27. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00452-3>.
- [250] Cellular Regulation of Mammalian DNA Topoisomerases. *Advances in Pharmacology, Elsevier*; 1994, p. 167–89. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60545-1](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60545-1).
- [251] Morimoto S, Tsuda M, Bunch H, Sasanuma H, Austin C, Takeda S. Type II DNA Topoisomerases Cause Spontaneous Double-Strand Breaks in Genomic DNA. *Genes* 2019;10:868. <https://doi.org/10.3390/genes10110868>.
- [252] Pommier Y. DNA Topoisomerase I Inhibitors: Chemistry, Biology, and Interfacial Inhibition. *Chem Rev* 2009;109:2894–902. <https://doi.org/10.1021/cr900097c>.
- [253] Delgado JL, Hsieh C-M, Chan N-L, Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal* 2018;475:373–98. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160583>.
- [254] Nitiss KC, Bandak A, Berger JM, Nitiss JL. Genome Instability Induced by Topoisomerase Misfunction. *IJMS* 2024;25:10247. <https://doi.org/10.3390/ijms251910247>.

Références bibliographiques

- [255] Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chemistry & Biology* 2010;17:421–33. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.04.012>.
- [256] Saldivar JC, Cortez D, Cimprich KA. The essential kinase ATR: ensuring faithful duplication of a challenging genome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18:622–36. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.67>.
- [257] Kohn KW, Pommier Y. Molecular interaction map of the p53 and Mdm2 logic elements, which control the Off–On switch of p53 in response to DNA damage. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;331:816–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.186>.
- [258] Kitao H, Iimori M, Kataoka Y, Wakasa T, Tokunaga E, Saeki H, et al. DNA replication stress and cancer chemotherapy. *Cancer Science* 2018;109:264–71. <https://doi.org/10.1111/cas.13455>.
- [259] Yu Q-Q, Zhang H, Zhao S, Xie D, Zhao H, Chen W, et al. Systematic evaluation of irinotecan-induced intestinal mucositis based on metabolomics analysis. *Front Pharmacol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.958882>.
- [260] Bao X, Wu J, Kim S, LoRusso P, Li J. Pharmacometabolomics Reveals Irinotecan Mechanism of Action in Cancer Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2019;59:20–34. <https://doi.org/10.1002/jcph.1275>.
- [261] Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Annals of Oncology* 2002;13:1841–51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf337>.
- [262] Ozawa S, Miura T, Terashima J, Habano W. Cellular irinotecan resistance in colorectal cancer and overcoming irinotecan refractoriness through various combination trials including DNA methyltransferase inhibitors: a review. *CDR* 2021. <https://doi.org/10.20517/cdr.2021.82>.
- [263] Hammond WA, Swaika A, Mody K. Pharmacologic resistance in colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:57–84. <https://doi.org/10.1177/1758834015614530>.
- [264] Kumar S, Gahramanov V, Patel S, Yaglom J, Kaczmarczyk L, Alexandrov IA, et al. Evolution of Resistance to Irinotecan in Cancer Cells Involves Generation of Topoisomerase-Guided Mutations in Non-Coding Genome That Reduce the Chances of DNA Breaks. *IJMS* 2023;24:8717. <https://doi.org/10.3390/ijms24108717>.
- [265] Kumar S, Sherman MY. Resistance to TOP-1 Inhibitors: Good Old Drugs Still Can Surprise Us. *IJMS* 2023;24:7233. <https://doi.org/10.3390/ijms24087233>.
- [266] Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023;34:10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
- [267] Emami AH, Sadighi S, Shirkoohi R, Mohagheghi MA. Prediction of Response to Irinotecan and Drug Toxicity Based on Pharmacogenomics Test: A Prospective Case Study in Advanced Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:2803–7. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2803>.
- [268] Obermannová R, Van Cutsem E, Yoshino T, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase

Références bibliographiques

- III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Annals of Oncology* 2016;27:2082–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw402>.
- [269] Milano G, Innocenti F, Minami H. Liposomal irinotecan (Onivyde): Exemplifying the benefits of nanotherapeutic drugs. *Cancer Science* 2022;113:2224–31. <https://doi.org/10.1111/cas.15377>.
- [270] Frampton JE. Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Drugs* 2020;80:1007–18. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01336-6>.
- [271] Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, De Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *European Journal of Cancer* 2019;108:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.007>.
- [272] Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;402:1272–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01366-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01366-1).
- [273] Kciuk M, Marciniak B, Kontek R. Irinotecan—Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview. *IJMS* 2020;21:4919. <https://doi.org/10.3390/ijms21144919>.
- [274] Hanioka N, Ozawa S, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Nishimura T, Ando M, et al. Interaction of Irinotecan (CPT-11) and Its Active Metabolite 7-Ethyl-10-Hydroxycamptothecin (SN-38) with Human Cytochrome P450 Enzymes. *Drug Metabolism and Disposition* 2002;30:391–6. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.4.391>.
- [275] Murry DJ, Cherrick I, Salama V, Berg S, Bernstein M, Kuttlesch N, et al. Influence of Phenytoin on the Disposition of Irinotecan: A Case Report: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2002;24:130–3. <https://doi.org/10.1097/00043426-200202000-00014>.
- [276] Van Leeuwen RWF, Le Comte M, Reyners AKL, Van Den Tweel A, Van Vlijmen B, Kwee W, et al. Evidence- and consensus-based guidelines for drug-drug interactions with anticancer drugs; A practical and universal tool for management. *Seminars in Oncology* 2022;49:119–29. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2022.03.002>.
- [277] Denlinger CS, Blanchard R, Xu L, Bernaards C, Litwin S, Spittle C, et al. Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;65:97–105. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1008-7>.
- [278] Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, et al. Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:467–71. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1051-4>.

Références bibliographiques

- [279] Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, Schaaf L, Spriggs D, Staton BA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced solid tumors. *JCO* 1996;14:2959–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.11.2959>.
- [280] Yang B, Wu C, Chen E, Infante JR, Chen A, Gao B, et al. Pharmacokinetics of Irinotecan With and Without Panitumumab Coadministration in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Pharm in Drug Dev* 2013;2:205–12. <https://doi.org/10.1002/cpdd.35>.
- [281] Czejka M, Gruenberger B, Kiss A, Farkouh A, Schueller J. Pharmacokinetics of Irinotecan in Combination with Biweekly Cetuximab in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 2010.
- [282] Ribeiro RA, Wanderley CWS, Wong DVT, Mota JMSc, Leite CAVG, Souza MHLP, et al. Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:881–93. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3139-y>.
- [283] Tam VC, Rask S, Koru-Sengul T, Dhesy-Thind S. Generalizability of toxicity data from oncology clinical trials to clinical practice: toxicity of irinotecan-based regimens in patients with metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2009;16:13–20. <https://doi.org/10.3747/co.v16i6.426>.
- [284] Fukuda M, Okumura M, Iwakiri T, Arimori K, Honda T, Kobayashi K, et al. Relationship between *UGT1A1**27 and *UGT1A1**7 polymorphisms and irinotecan-related toxicities in patients with lung cancer. *Thoracic Cancer* 2018;9:51–8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12535>.
- [285] Alyamany R, Alnughmush A, Alzahrani H, Alfayez M. Let It Grow: The Role of Growth Factors in Managing Chemotherapy-Induced Cytopenia. *Current Oncology* 2024;31:8094–109. <https://doi.org/10.3390/curroncol31120596>.
- [286] Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)* 1998;12:72–8.
- [287] Stein A, Voigt W, Jordan K. Review: Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:51–63. <https://doi.org/10.1177/1758834009355164>.
- [288] Kobayashi K. [Chemotherapy-induced diarrhea]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30:765–71.
- [289] Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacological Reviews* 2023;75:789–814. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810>.
- [290] Qahwaji R, Ashankyty I, Sannan NS, Hazzazi MS, Basabrain AA, Mobashir M. Pharmacogenomics: A Genetic Approach to Drug Development and Therapy. *Pharmaceuticals* 2024;17:940. <https://doi.org/10.3390/ph17070940>.
- [291] Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S-Q. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2016;14:298–313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>.
- [292] T P A. Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person. *J Clin Med Res* 2009. <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.08.1255>.

Références bibliographiques

- [293] Bosch TM, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Genetic Polymorphisms of Drug-Metabolising Enzymes and Drug Transporters in the Chemotherapeutic Treatment of Cancer: Clinical Pharmacokinetics 2006;45:253–85. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645030-00003>.
- [294] Dean L, Kane M. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype n.d.
- [295] Coenen MJH, De Jong DJ, Van Marrewijk CJ, Derijks LJJ, Vermeulen SH, Wong DR, et al. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2015;149:907-917.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.002>.
- [296] Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. Front Pharmacol 2023;14:1189976. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189976>.
- [297] Taherdoost H, Ghofrani A. AI's role in revolutionizing personalized medicine by reshaping pharmacogenomics and drug therapy. Intelligent Pharmacy 2024;2:643–50. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.08.005>.
- [298] Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. N Engl J Med 2011;364:1144–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1010600>.
- [299] Hatje K, Mühlhausen S, Simm D, Kollmar M. The Protein-Coding Human Genome: Annotating High-Hanging Fruits. BioEssays 2019;41:1900066. <https://doi.org/10.1002/bies.201900066>.
- [300] H. Lee N. Pharmacogenetics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Effects on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anticancer Agents. ACAMC 2010;10:583–92. <https://doi.org/10.2174/187152010794474019>.
- [301] Bahar MA, Setiawan D, Hak E, Wilffert B. Pharmacogenetics of Drug–Drug Interaction and Drug–Drug–Gene Interaction: A Systematic Review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. Pharmacogenomics 2017;18:701–39. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0194>.
- [302] Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 Pharmacogenetics: Progress, Pitfalls, and Promise. Clin Pharmacol Ther 2007;81:265–9. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100052>.
- [303] Franke R, Gardner E, Sparreboom A. Pharmacogenetics of Drug Transporters. CPD 2010;16:220–30. <https://doi.org/10.2174/138161210790112683>.
- [304] Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype n.d.
- [305] Ismail S, Essawi M. Genetic polymorphism studies in humans: Middle East Journal of Medical Genetics 2012;1:57–63. <https://doi.org/10.1097/01.MXE.0000415225.85003.47>.
- [306] Brookes AJ. Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Encyclopedia of Life Sciences. 1st ed., Wiley; 2007. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005006.pub2>.
- [307] Antontseva EV, Degtyareva AO, Korbolina EE, Damarov IS, Merkulova TI. Human-genome single nucleotide polymorphisms affecting transcription factor binding and their role in pathogenesis. Vestn VOGiS 2023;27:662–75. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-77>.

Références bibliographiques

- [308] Willsey AJ, Morris MT. Single-Nucleotide Polymorphism. In: Volkmar FR, editor. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*, Cham: Springer International Publishing; 2021, p. 4379–80. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91280-6_1985.
- [309] Marques H, Freitas J, Medeiros R, Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016;7:126–36.
- [310] Lee J-K, Kim H-T, Cho S-M, Kim K-H, Jin H-J, Ryu G-M, et al. Characterization of 458 single nucleotide polymorphisms of disease candidate genes in the Korean population. *J Hum Genet* 2003;48:213–6. <https://doi.org/10.1007/s10038-003-0011-9>.
- [311] Nelson MR, Marnellos G, Kammerer S, Hoyal CR, Shi MM, Cantor CR, et al. Large-Scale Validation of Single Nucleotide Polymorphisms in Gene Regions. *Genome Res* 2004;14:1664–8. <https://doi.org/10.1101/gr.2421604>.
- [312] Kit OI, Vladimirova LY, Timoshkina NN, Storozhakova AE, Petrusenko NA, Gvaldin DYU, et al. DPYD gene polymorphisms in patients with gastrointestinal tumors receiving chemotherapy with 5-fluorouracil. *JCO* 2020;38:90–90. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.90.
- [313] Lee A, Shi Q, Pavey ES, Sargent DJ, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Validation of *DPYD* variants *DPYD**2A, I560S, and D949V as predictors of 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity in stage III colon cancer (CC) patients from adjuvant trial NCCTG N0147. *JCO* 2013;31:3510–3510. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3510.
- [314] Ge F, Arif M, Yan Z, Alahmadi H, Worachartcheewan A, Shoombuatong W. Review of Computational Methods and Database Sources for Predicting the Effects of Coding Frameshift Small Insertion and Deletion Variations. *ACS Omega* 2024;9:2032–47. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07662>.
- [315] Bermejo-Das-Neves C, Nguyen H-N, Poch O, Thompson JD. A comprehensive study of small non-frameshift insertions/deletions in proteins and prediction of their phenotypic effects by a machine learning method (KD4i). *BMC Bioinformatics* 2014;15:111. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-111>.
- [316] Shaikh TH. Copy Number Variation Disorders. *Curr Genet Med Rep* 2017;5:183–90. <https://doi.org/10.1007/s40142-017-0129-2>.
- [317] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444–54. <https://doi.org/10.1038/nature05329>.
- [318] Alinger-Scharinger B, Kronberger C, Hutarew G, Hitzl W, Reitsamer R, Frederike K-F, et al. HER2 copy number determination in breast cancer using the highly sensitive droplet digital PCR method. *Virchows Arch* 2024;485:53–62. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03706-3>.
- [319] Chen X, Lin Y, Jiang Z, Li Y, Zhang Y, Wang Y, et al. HER2 copy number quantification in primary tumor and cell-free DNA provides additional prognostic information in HER2 positive early breast cancer. *The Breast* 2022;62:114–22. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.02.002>.
- [320] Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes* 2024;15:903. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>.

Références bibliographiques

- [321] Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International* 2014;2014:1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/852748>.
- [322] Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-Glucuronosyltransferases: Metabolism, Expression, and Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581–616. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.40.1.581>.
- [323] Meech R, Hu DG, McKinnon RA, Mubarakah SN, Haines AZ, Nair PC, et al. The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms. *Physiological Reviews* 2019;99:1153–222. <https://doi.org/10.1152/physrev.00058.2017>.
- [324] Mackenzie PI, Walter Bock K, Burchell B, Guillemette C, Ikushiro S, Iyanagi T, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005;15:677–85. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000173483.13689.56>.
- [325] Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2013;45:1121–32. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.02.019>.
- [326] Mackenzie PI, Rogers A, Treloar J, Jorgensen BR, Miners JO, Meech R. Identification of UDP Glycosyltransferase 3A1 as a UDP N-Acetylglucosaminyltransferase. *Journal of Biological Chemistry* 2008;283:36205–10. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807961200>.
- [327] Oussalah A, Bosco P, Anello G, Spada R, Guéant-Rodriguez R-M, Chery C, et al. Exome-Wide Association Study Identifies New Low-Frequency and Rare UGT1A1 Coding Variants and UGT1A6 Coding Variants Influencing Serum Bilirubin in Elderly Subjects: A Strobe Compliant Article. *Medicine* 2015;94:e925. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000925>.
- [328] Kraemer D, Scheurlen M. Morbus Gilbert und Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II beruhen auf Mutationen im selben Genlocus UGT1A1. *Medizinische Klinik* 2002;97:528–32. <https://doi.org/10.1007/s00063-002-1180-6>.
- [329] Grosse L, Chouinard S, Pâquet S, Verreault M, Trottier J, Bélanger A, et al. Androgen Glucuronidation in Mice: When, Where, and How. *Biology* 2022;11:403. <https://doi.org/10.3390/biology11030403>.
- [330] Angstadt AY, Hartman TJ, Lesko SM, Muscat JE, Zhu J, Gallagher CJ, et al. The effect of *UGT1A* and *UGT2B* polymorphisms on colorectal cancer risk: Haplotype associations and gene–environment interactions. *Genes Chromosomes & Cancer* 2014;53:454–66. <https://doi.org/10.1002/gcc.22157>.
- [331] Meech R, Mackenzie PI. UGT3A: novel UDP-glycosyltransferases of the UGT superfamily. *Drug Metabolism Reviews* 2010;42:45–54. <https://doi.org/10.3109/03602530903205823>.
- [332] MacKenzie PI, Rogers A, Elliot DJ, Chau N, Hulin J-A, Miners JO, et al. The Novel UDP Glycosyltransferase 3A2: Cloning, Catalytic Properties, and Tissue Distribution. *Molecular Pharmacology* 2011;79:472–8. <https://doi.org/10.1124/mol.110.069336>.
- [333] Meech R, Mackenzie PI. Determinants of UDP Glucuronosyltransferase Membrane Association and Residency in the Endoplasmic Reticulum. *Archives of*

Références bibliographiques

- Biochemistry and Biophysics 1998;356:77–85.
<https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0750>.
- [334] Liu W, Li J, Zhao R, Lu Y, Huang P. The Uridine diphosphate (UDP)-glycosyltransferases (UGTs) superfamily: the role in tumor cell metabolism. *Front Oncol* 2023;12:1088458. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1088458>.
- [335] Liu Y, Coughtrie M. Revisiting the Latency of Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferases (UGTs)—How Does the Endoplasmic Reticulum Membrane Influence Their Function? *Pharmaceutics* 2017;9:32. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9030032>.
- [336] Oda S, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2015;30:30–51. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2014.12.001>.
- [337] Mohapatra SB, Manoj N. Overview of structure-function relationships of glucuronidases. *Glycoside Hydrolases*, Elsevier; 2023, p. 255–78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91805-3.00015-0>.
- [338] Salguero ML. Detoxification. *Integrative Medicine*, Elsevier; 2007, p. 1123–35. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2954-0.50111-3>.
- [339] Miners JO, Polasek TM, Hulin J-A, Rowland A, Meech R. Drug-drug interactions that alter the exposure of glucuronidated drugs: Scope, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzyme selectivity, mechanisms (inhibition and induction), and clinical significance. *Pharmacology & Therapeutics* 2023;248:108459. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108459>.
- [340] Bellemare J, Rouleau M, Harvey M, Guillemette C. Modulation of the Human Glucuronosyltransferase UGT1A Pathway by Splice Isoform Polypeptides Is Mediated through Protein-Protein Interactions. *Journal of Biological Chemistry* 2010;285:3600–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.083139>.
- [341] Owens IS, Basu NK, Banerjee R. UDP-Glucuronosyltransferases: Gene Structures of UGT1 and UGT2 Families. *Methods in Enzymology*, vol. 400, Elsevier; 2005, p. 1–22. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(05\)00001-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)00001-7).
- [342] Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014;24:177–83. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000024>.
- [343] Vukovic M, Radlovic N, Lekovic Z, Vucicevic K, Maric N, Kotur N, et al. *UGT1A1* (TA)_n promoter genotype: Diagnostic and population pharmacogenetic marker in Serbia. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2018;21:59–68. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2018-0012>.
- [344] Ghosh SS, Lu Y, Lee SW, Wang X, Guha C, Roy-Chowdhury J, et al. Role of cysteine residues in the function of human UDP glucuronosyltransferase isoform 1A1 (UGT1A1). *Biochemical Journal* 2005;392:685–92. <https://doi.org/10.1042/BJ20050381>.
- [345] Huang M, Chen P, Huang C. Bilirubin metabolism and UDP - glucuronosyltransferase *1A1* variants in Asians: Pathogenic implications and therapeutic response. *The Kaohsiung J of Med Scie* 2022;38:729–38. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12579>.
- [346] Gailite L, Valenzuela-Palomo A, Sanoguera-Miralles L, Rots D, Kreile M, Velasco EA. UGT1A1 Variants c.864+5G>T and c.996+2_996+5del of a Crigler-Najjar

Références bibliographiques

- Patient Induce Aberrant Splicing in Minigene Assays. *Front Genet* 2020;11:169. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00169>.
- [347] Li Y, Buckley D, Wang S, Klaassen CD, Zhong X. Genetic Polymorphisms in the TATA Box and Upstream Phenobarbital-Responsive Enhancer Module of the UGT1A1 Promoter Have Combined Effects on UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Transcription Mediated by Constitutive Androstane Receptor, Pregnane X Receptor, or Glucocorticoid Receptor in Human Liver. *Drug Metabolism and Disposition* 2009;37:1978–86. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.027409>.
- [348] Harbourt DE, Fallon JK, Ito S, Baba T, Ritter JK, Glish GL, et al. Quantification of Human Uridine-Diphosphate Glucuronosyl Transferase 1A Isoforms in Liver, Intestine, and Kidney Using Nanobore Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem* 2012;84:98–105. <https://doi.org/10.1021/ac201704a>.
- [349] Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD. Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genetics in Medicine* 2009;11:21–34. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818efd77>.
- [350] Kollmar R, Farnham PJ. Site-Specific Initiation of Transcription by RNA Polymerase II. *Experimental Biology and Medicine* 1993;203:127–39. <https://doi.org/10.3181/00379727-203-43583>.
- [351] Savinkova LK, Sharypova EB, Kolchanov NA. On the Role of TATA Boxes and TATA-Binding Protein in *Arabidopsis thaliana*. *Plants* 2023;12:1000. <https://doi.org/10.3390/plants12051000>.
- [352] Godbey WT. *Genes. An Introduction to Biotechnology*, Elsevier; 2014, p. 65–105. <https://doi.org/10.1016/B978-1-907568-28-2.00004-6>.
- [353] Bareket-Samish A, Cohen I, Haran TaliE. Signals for TBP/TATA box recognition † 1 †This paper is dedicated to the memory of Paul B. Sigler. 1Edited by T. Richmond. *Journal of Molecular Biology* 2000;299:965–77. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3797>.
- [354] Bernardini A, Hollinger C, Willgenss D, Müller F, Devys D, Tora L. Transcription factor IID parks and drives preinitiation complexes at sharp or broad promoters. *Trends in Biochemical Sciences* 2023;48:839–48. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.07.009>.
- [355] Kun Lee D, Wang KC, Roeder RG. Functional significance of the TATA element major groove in transcription initiation by RNA polymerase II. *Nucleic Acids Research* 1997;25:4338–45. <https://doi.org/10.1093/nar/25.21.4338>.
- [356] Li J, Xu Z, Gu J. UGT1A1 and UGT1A9 Are Responsible for Phase II Metabolism of Tectorigenin and Iridogenin In Vitro. *Molecules* 2022;27:4104. <https://doi.org/10.3390/molecules27134104>.
- [357] Mennillo E, Yang X, Weber AA, Maruo Y, Verreault M, Barbier O, et al. Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 and Protection against Irinotecan-Induced Toxicity in a Novel UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Tissue-Specific Humanized Mouse Model. *Drug Metabolism and Disposition* 2022;50:33–42. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000644>.
- [358] Kutsuno Y, Hirashima R, Sakamoto M, Ushikubo H, Michimae H, Itoh T, et al. Expression of UDP-Glucuronosyltransferase 1 (UGT1) and Glucuronidation Activity toward Endogenous Substances in Humanized UGT1 Mouse Brain. *Drug*

Références bibliographiques

- Metabolism and Disposition 2015;43:1071–6.
<https://doi.org/10.1124/dmd.115.063719>.
- [359] Zhou J, Tracy TS, Remmel RP. Bilirubin Glucuronidation Revisited: Proper Assay Conditions to Estimate Enzyme Kinetics with Recombinant UGT1A1. *Drug Metabolism and Disposition* 2010;38:1907–11.
<https://doi.org/10.1124/dmd.110.033829>.
- [360] Brown DL, Van Wettère AJ, Cullen JM. Hepatobiliary System and Exocrine Pancreas. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, Elsevier; 2017, p. 412-470.e1.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00008-4>.
- [361] Huang C-S, Chang P-F, Huang M-J, Chen E-S, Hung K-L, Tsou K-I. Relationship Between Bilirubin UDP-Glucuronosyl Transferase 1A1 Gene and Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2002;52:601–5. <https://doi.org/10.1203/00006450-200210000-00022>.
- [362] Luo Y-B, Hou Y-Y, Wang Z, Hu X-M, Li W, Li Y, et al. Computational prediction for the metabolism of human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 substrates. *Computers in Biology and Medicine* 2022;149:105959.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105959>.
- [363] Fujiwara R, Sumida K, Kutsuno Y, Sakamoto M, Itoh T. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 mainly contributes to the glucuronidation of trovafloxacin. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2015;30:82–8.
<https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2014.09.003>.
- [364] Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. UGT1A1(TA) promoter polymorphism—A new case of a (TA)8 allele in Caucasians. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2007;38:78–82. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2006.10.160>.
- [365] Hiljadnikova Bajro M, Josifovski T, Panovski M, Jankulovski N, Kapedanovska Nestorovska A, Matevska N, et al. Promoter length polymorphism in UGT1A1 and the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer Genetics* 2012;205:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.01.015>.
- [366] Matsui K, Maruo Y, Sato H, Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010;10:57. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-57>.
- [367] Ponomarenko PM, Ponomarenko MP, Drachkova IA, Lysova MV, Arshinova TV, Savinkova LK, et al. [Prognosis of affinity change of the TATA-binding protein to TATA-boxes upon polymorphisms of the human gene promoter TATA boxes]. *Mol Biol (Mosk)* 2009;43:512–20.
- [368] Fosket DE. Regulation of Gene Expression. *Plant Growth and Development*, Elsevier; 1994, p. 153–95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-262430-8.50008-5>.
- [369] Gil J, Sasiadek MM. Gilbert Syndrome: The *UGT1A1* *28 Promoter Polymorphism as a Biomarker of Multifactorial Diseases and Drug Metabolism. *Biomarkers Med* 2012;6:223–30. <https://doi.org/10.2217/bmm.12.4>.
- [370] Marques SC, Ikediobi ON. The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: Gene-environment interactions. *Hum Genomics* 2010;4:238. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-4-238>.
- [371] Kane M. Belinostat Therapy and UGT1A1 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics*

Références bibliographiques

- Summaries, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- [372] Kane M. Atazanavir Therapy and UGT1A1 Genotype n.d.
- [373] Teh LK, Hashim H, Zakaria ZA, Salleh MZ. Polymorphisms of UGT1A1*6, UGT1A1*27 & UGT1A1*28 in three major ethnic groups from Malaysia. *Indian J Med Res* 2012;136:249–59.
- [374] Nomura A, Maruo Y, Taga T, Takeuchi Y. Contribution of UGT1A1 variations to chemotherapy-induced unconjugated hyperbilirubinemia in pediatric leukemia patients. *Pediatr Res* 2016;80:252–7. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.75>.
- [375] Kane M. Atazanavir Therapy and UGT1A1 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries*, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- [376] Yang H, Lin F, Chen Z, Zhang L, Xu J-X, Wu Y-H, et al. UGT1A1 mutation association with increased bilirubin levels and severity of unconjugated hyperbilirubinemia in ABO incompatible newborns of China. *BMC Pediatr* 2021;21:259. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02726-9>.
- [377] Hirasawa A, Zama T, Akahane T, Nomura H, Kataoka F, Saito K, et al. Polymorphisms in the UGT1A1 gene predict adverse effects of irinotecan in the treatment of gynecologic cancer in Japanese patients. *J Hum Genet* 2013;58:794–8. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.105>.
- [378] Yang Z, Lin F, Xu J-X, Yang H, Wu Y-H, Chen Z-K, et al. UGT1A1*6 mutation associated with the occurrence and severity in infants with prolonged jaundice. *Front Pediatr* 2022;10:1080212. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1080212>.
- [379] Sun L, Li M, Zhang L, Teng X, Chen X, Zhou X, et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine* 2017;96:e8620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008620>.
- [380] Loktionov A. Common gene polymorphisms, cancer progression and prognosis. *Cancer Letters* 2004;208:1–33. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.02.009>.
- [381] Abumiya M, Takahashi N, Niioka T, Kameoka Y, Fujishima N, Tagawa H, et al. Influence of UGT1A1 *6, *27, and *28 Polymorphisms on Nilotinib-induced Hyperbilirubinemia in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2014;29:449–54. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-RG-031>.
- [382] Taylor MJ, Collins JM, Montalvo AD, Wang D. Association Between UGT1A1 mRNA Expression and Cis-Acting Genetic Variants and Trans-Acting Transcriptional Regulators in Human Liver Samples. *Genes* 2025;16:971. <https://doi.org/10.3390/genes16080971>.
- [383] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581:434–43. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>.
- [384] Yu Z, Zhu K, Wang L, Liu Y, Sun J. Association of Neonatal Hyperbilirubinemia with UGT1A1 Gene Polymorphisms: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015;21:3104–14. <https://doi.org/10.12659/MSM.894043>.

Références bibliographiques

- [385] Yang Y, Zhou M, Hu M, Cui Y, Zhong Q, Liang L, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia-Pac J Clinl Oncology* 2018;14. <https://doi.org/10.1111/ajco.13028>.
- [386] Etienne-Grimaldi M, Boyer J, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M, et al. *UGT 1A1* genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundamemntal Clinical Pharma* 2015;29:219–37. <https://doi.org/10.1111/fcp.12117>.
- [387] Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, Soree B, De Boer-Veger NJ, Buunk A-M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet* 2023;31:982–7. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01243-2>.
- [388] Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche. AIOM 2020. <https://www.aiom.it/raccomandazioni-2019-per-analisi-farmacogenetiche/> (accessed December 11, 2025).
- [389] Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M-A, et al. Intérêt du génotypage de l'UGT1A1 dans le cadre du traitement des cancers digestifs par irinotécan. *Bulletin du Cancer* 2014;101:533–53. <https://doi.org/10.1684/bdc.2014.1933>.
- [390] Templeton NS. The Polymerase Chain Reaction History Methods, and Applications: Diagnostic Molecular Pathology 1992;1:58–72. <https://doi.org/10.1097/00019606-199203000-00008>.
- [391] Li H, Liu D, Zhou Q, Rodriguez GD, Pietz H, Singh V, et al. Comparative Analysis of RT-PCR and a Colloidal Gold Immunochromatographic Assay for SARS-CoV-2 Detection. *Diagnostics* 2025;15:1362. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15111362>.
- [392] Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR. Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2005;5:209–19. <https://doi.org/10.1586/14737159.5.2.209>.
- [393] Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00108>.
- [394] Artika IM, Dewi YP, Nainggolan IM, Siregar JE, Antonjaya U. Real-Time Polymerase Chain Reaction: Current Techniques, Applications, and Role in COVID-19 Diagnosis. *Genes* 2022;13:2387. <https://doi.org/10.3390/genes13122387>.
- [395] Rocha AJ, Miranda RDS, Sousa AJS, Da Silva ALC. Guidelines for Successful Quantitative Gene Expression in Real- Time qPCR Assays. In: Samadikuchaksaraei A, editor. *Polymerase Chain Reaction for Biomedical Applications*, InTech; 2016. <https://doi.org/10.5772/65850>.
- [396] S.A. Deepak, K.R. Kottapalli, R. Rakwal, G. Oros, K.S. Rangappa, H. Iwahashi, et al. Real-Time PCR: Revolutionizing Detection and Expression Analysis of Genes. *CG* 2007;8:234–51. <https://doi.org/10.2174/138920207781386960>.
- [397] PCR – the polymerase chain reaction. *Anal Methods* 2014;6:333–6. <https://doi.org/10.1039/C3AY90101G>.

Références bibliographiques

- [398] Li CM, Dong H, Zhou Q, Goh KH. Biochips – fundamentals and applications. *Electrochemical Sensors, Biosensors and their Biomedical Applications*, Elsevier; 2008, p. 307–83. <https://doi.org/10.1016/B978-012373738-0.50013-1>.
- [399] Ghannam MG, Varacallo MA. *Biochemistry, Polymerase Chain Reaction*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [400] Quan P-L, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors* 2018;18:1271. <https://doi.org/10.3390/s18041271>.
- [401] Chen Z, Halford NG, Liu C. Real-Time Quantitative PCR: Primer Design, Reference Gene Selection, Calculations and Statistics. *Metabolites* 2023;13:806. <https://doi.org/10.3390/metabo13070806>.
- [402] Bong D, Sohn J, Lee S-JV. Brief guide to RT-qPCR. *Molecules and Cells* 2024;47:100141. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100141>.
- [403] Tytgat O. Bringing science to the scene: novel strategies for portable DNA profiling. dissertation. Ghent University, 2022.
- [404] Rahmasari R, Raekiansyah M, Aliyah SH, Yodi P, Baihaqy F, Irhamsyah M, et al. Development and validation of cost-effective SYBR Green-based RT-qPCR and its evaluation in a sample pooling strategy for detecting SARS-CoV-2 infection in the Indonesian setting. *Sci Rep* 2024;14:1817. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52250-w>.
- [405] Busi F. Fluorescent Oligonucleotide Probes for the Quantification of RNA by Real-Time qPCR. In: Arluison V, Wien F, editors. *RNA Spectroscopy*, vol. 2113, New York, NY: Springer US; 2020, p. 263–80. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0278-2_18.
- [406] Holland PM, Abramson RD, Watson R, Gelfand DH. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7276–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.16.7276>.
- [407] Bassy O, Jiménez-Mateo O, Ortega MV, Granja C, Cabria JC. Rapid identification of *Bacillus anthracis* by real-time PCR with dual hybridization probes in environmental swabs. *Molecular and Cellular Probes* 2018;37:22–7. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2017.11.001>.
- [408] Nagy A, Vitásková E, Černíková L, Křivda V, Jiřincová H, Sedlák K, et al. Evaluation of TaqMan qPCR System Integrating Two Identically Labelled Hydrolysis Probes in Single Assay. *Sci Rep* 2017;7:41392. <https://doi.org/10.1038/srep41392>.
- [409] Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res* 1996;6:986–94. <https://doi.org/10.1101/gr.6.10.986>.
- [410] Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño MJ, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. *Clinica Chimica Acta* 2015;439:231–50. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.017>.
- [411] Arikawa E, Sun Y, Wang J, Zhou Q, Ning B, Dial SL, et al. Cross-platform comparison of SYBR® Green real-time PCR with TaqMan PCR, microarrays and other gene expression measurement technologies evaluated in the MicroArray Quality Control (MAQC) study. *BMC Genomics* 2008;9:328. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-328>.

Références bibliographiques

- [412] Thelwell N. Mode of action and application of Scorpion primers to mutation detection. *Nucleic Acids Research* 2000;28:3752–61. <https://doi.org/10.1093/nar/28.19.3752>.
- [413] Dymond JS. Explanatory Chapter. *Methods in Enzymology*, vol. 529, Elsevier; 2013, p. 279–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418687-3.00023-9>.
- [414] Karlen Y, McNair A, Perseguers S, Mazza C, Mermoud N. Statistical significance of quantitative PCR. *BMC Bioinformatics* 2007;8:131. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-131>.
- [415] Musalkova D, Piherova L, Kwasny O, Dindova Z, Stancik L, Hartmannova H, et al. Trends in SARS-CoV-2 cycle threshold values in the Czech Republic from April 2020 to April 2022. *Sci Rep* 2023;13:6156. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32953-2>.
- [416] Boulter N, Suarez FG, Schibeci S, Sunderland T, Tolhurst O, Hunter T, et al. A simple, accurate and universal method for quantification of PCR. *BMC Biotechnol* 2016;16:27. <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0256-y>.
- [417] Veuthey J. Chromatographie en phase liquide – Introduction. *Techniques de l'ingénieur* 2020.
- [418] Marvin C. McMaster. *LC/MS: A Practical User's Guide*. 2005.
- [419] Aoullay Z, Van Wijk XMR, Yanhui M, Meddah B, Lynch KL, Cherrah Y, et al. Development of an LC-MS/MS Method for Measurement of Irinotecan and Its Major Metabolites in Plasma: Technical Considerations. *Laboratory Medicine* 2022;53:47–52. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmab059>.
- [420] Dahmani B, Boublenza L, Chabni N, Behar D, Hassaine H, Masdoua N, et al. Colorectal cancer in a region of western of Algeria: results of 581 cases in 5 years. *Afr H Sci* 2023;23:353–9. <https://doi.org/10.4314/ahs.v23i2.39>.
- [421] El Herrag SE, Moulessehoul S, El Mehadji D, Djamila D, Khaled MB. Epidemiological insights into colorectal cancer in northwestern Algeria. *Ecancer Journal* 2024;18. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1684>.
- [422] Bouchenak F. Optimisation thérapeutique du 5-Fluorouracile dans les protocoles de chimiothérapie anticancéreuse basée sur la pharmacocinétique et la détermination du statut de la Dihydropyrimidine Déshydrogénase 2022.
- [423] BOUSSOUF N, MEDKOUR I, KHIRANI B, AFCIL KS, KIFOUCHE I, BOUDAUD afia. Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine 2020.
- [424] LEGHLAM S, CHIBANE M. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal dans la région de Sétif 2024.
- [425] Moussaoui H. Epidemiological profile of colorectal cancers in the East and South-East region of Algeria 2014 – 2018. *Batna J Med Sci* 2023. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2023.10128>.
- [426] Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. *Annales de Chirurgie* 2006;131:104–11. <https://doi.org/10.1016/j.anchir.2005.12.012>.

Références bibliographiques

- [427] Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Benider A, Radallah D. Facteurs de risque alimentaires du cancer colorectal au Maroc: étude cas témoin. *Pan Afr Med J* 2020;35. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.59.18214>.
- [428] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D'Andrea M, et al. The Role of UGT1A1*28 Polymorphism in the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2006;24:3061–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.5400>.
- [429] Fujii H, Yamada Y, Watanabe D, Matsushashi N, Takahashi T, Yoshida K, et al. Dose adjustment of irinotecan based on UGT1A1 polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:123–9. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3711-8>.
- [430] Ouedraogo S, Tapsoba TW, Bere B, Ouangre E, Zida M. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bulletin du Cancer* 2019;106:969–74. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.021>.
- [431] Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet* 2020;396:565–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0).
- [432] Liao H, Li C, Ai Y, Kou Y. Gut microbiome is more stable in males than in females during the development of colorectal cancer. *J Appl Microbiol* 2021;131:435–48. <https://doi.org/10.1111/jam.14943>.
- [433] Wu Z, Sun Y, Huang W, Jin Z, You F, Li X, et al. Direct and indirect effects of estrogens, androgens and intestinal microbiota on colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1458033. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1458033>.
- [434] Mazouzi C, Aftis R, Benyahia R, Hail K, Blik N. Clinical and Biological Profile of Metastatic Colorectal Cancers Treated at the Bejaia University Hospital Center. About a Series of 93 Patients. *Ejmhr* 2023;1:34–41. [https://doi.org/10.59324/ejmhr.2023.1\(1\).06](https://doi.org/10.59324/ejmhr.2023.1(1).06).
- [435] BEKOUACI S. Evaluation du coût et de l'efficacité des thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques 2021.
- [436] HAMDUCHE S, BENAHSENE K, KETIT S, BEDDAR L. LES CANCERS COLORECTAUX: Les cas colligés en cinq ans au chu de Constantine. *Journal Algérien de Médecine* 2016;XXIV:62–6.
- [437] Zahed H, Feng X, Sheikh M, Bray F, Ferlay J, Ginsburg O, et al. Age at diagnosis for lung, colon, breast and prostate cancers: An international comparative study. *Intl Journal of Cancer* 2024;154:28–40. <https://doi.org/10.1002/ijc.34671>.
- [438] Belaid I, Ben Moussa C, Melliti R, Limam M, Ben Ahmed T, Ezzaari F, et al. Quality of life in Tunisian colorectal cancer patients: a cross-sectional study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149:2735–42. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04154-3>.
- [439] Missaouia N, Jaidaine L, Ben Abdelkader A, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, et al. Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1719–22.
- [440] Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti NT, Benider A, et al. Influence des facteurs socio-économiques et du niveau d'éducation sur le cancer colorectal chez une population marocaine. *Pan Afr Med J* 2019;34. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.209.18345>.

Références bibliographiques

- [441] Benmoussa A, Zamiati S, Badre W, Wakadi A, Bennani N, Tahiri Jouti N, et al. Colorectal cancer: Comparison of clinicopathologic features between Moroccans patients less than 50 years old and older. *Pathologie Biologie* 2013;61:117–9. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.01.003>.
- [442] Waldmann A, Borchers P, Katalinic A. Temporal trends in age- and stage-specific incidence of colorectal adenocarcinomas in Germany. *BMC Cancer* 2023;23:1180. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11660-1>.
- [443] Glover M, Mansoor E, Panhwar M, Parasa S, Cooper GS. Epidemiology of Colorectal Cancer in Average Risk Adults 20–39 Years of Age: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci* 2019;64:3602–9. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05690-8>.
- [444] Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-Specific Prevalence of Adenomas, Advanced Adenomas, and Colorectal Cancer in Individuals Undergoing Screening Colonoscopy. *JAMA* 2011;306:1352. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1362>.
- [445] Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007;96:828–31. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603628>.
- [446] KASMI AM, BOULAKHROUF C. Étude clinique et paraclinique du cancer colorectal au niveau de CHU Constantine 2025.
- [447] Etude Épidémiologique Du Cancer Digestif, Colorectal, Dans La Wilaya De Bouira En Algérie Et L'influence De L'alimentation. n.d. <https://theses-algerie.com/2689361939073341/articles-scientifiques-et-publications/agence-thematique-de-recherche-en-science-de-la-sante/etude-%C3%A9pid%C3%A9miologique-du-cancer-digestif-colorectal-dans-la-wilaya-de-bouira-en-alg%C3%A9rie-et-l-influence-de-l-alimentation-> (accessed December 12, 2025).
- [448] Guesmi F, Zoghlami A, Sghaiier D, Nouria R, Dziri C. Les facteurs alimentaires prédisposant au risque de cancers colorectaux : Etude épidémiologique prospective. *LA TUNISIE MEDICALE* 2010;88.
- [449] Hatime Z, Deoula MMSO, Kinany KE, Benidder A, Rhazi KE. Indice de masse corporelle et cancer colorectal au Maroc : quel type de relation ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2016;64:S238–9. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2016.06.260>.
- [450] Kohls M, Freisling H, Charvat H, Soerjomataram I, Viallon V, Davila-Batista V, et al. Impact of cumulative body mass index and cardiometabolic diseases on survival among patients with colorectal and breast cancer: a multi-centre cohort study. *BMC Cancer* 2022;22:546. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09589-y>.
- [451] Gram IT, Park S-Y, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *American Journal of Epidemiology* 2020;189:543–53. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa005>.
- [452] Alwers E, Carr PR, Banbury B, Walter V, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Smoking Behavior and Prognosis After Colorectal Cancer Diagnosis: A Pooled Analysis of 11 Studies. *JNCI Cancer Spectrum* 2021;5:pkab077. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab077>.

Références bibliographiques

- [453] Service d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier universitaire Hassan II, Fes, Maroc., El Jim R, Belkechra O, Service d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier universitaire Hassan II, Fes, Maroc., Lahlali M, Service d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier universitaire Hassan II, Fes, Maroc., et al. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER COLORECTAL DANS UNE POPULATION MAROCAINE. *IJAR* 2025;13:1687–95. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/21480>.
- [454] Ahmadi A, Mobasheri M, Hashemi-Nazari SS, Baradaran A, Choobini ZM. Prevalence of hypertension and type 2 diabetes mellitus in patients with colorectal cancer and their median survival time: A cohort study. *Journal of Research in Medical Sciences* 2014.
- [455] Qiu H, Wang L, Zhou L, Wang X. Comorbidity Patterns in Patients Newly Diagnosed With Colorectal Cancer: Network-Based Study. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e41999. <https://doi.org/10.2196/41999>.
- [456] Cuthbert CA, Hemmelgarn BR, Xu Y, Cheung WY. The effect of comorbidities on outcomes in colorectal cancer survivors: a population-based cohort study. *J Cancer Surviv* 2018;12:733–43. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0710-z>.
- [457] Madkhali AM, Almozini MA, Alaluan HF, Ahmed MM, Alnajjem MH, Alsaif NF, et al. Symptoms and Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Saudi Tertiary Hospital's Five-Year Analysis. *J Cancer* 2025;16:3746–51. <https://doi.org/10.7150/jca.116682>.
- [458] Holtedahl K, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, Campbell C, et al. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. *BMC Fam Pract* 2021;22:148. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01452-6>.
- [459] Jurescu A, Văduva A, Tăban S, Gheju A, Olteanu Gh, Mihai I, et al. Poorly differentiated clusters: prognostic significance in colorectal carcinomas. *Pjp* 2019;70:235–45. <https://doi.org/10.5114/pjp.2019.93125>.
- [460] Khiari H, Ben Ayoub HW, Ben Khadhra H, Hsairi M. Colorectal Cancer Incidence Trend and Projections in Tunisia (1994 - 2024). *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2733>.
- [461] Mrabti H, Amziren M, ElGhissassi I, Bensouda Y, Berrada N, Abahssain H, et al. Quality of life of early stage colorectal cancer patients in Morocco. *BMC Gastroenterol* 2016;16:131. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0538-9>.
- [462] Chen S, Hua L, Feng C, Mo Q, Wei M, Shen Y, et al. Correlation between UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a study from Guangxi Zhuang. *BMC Gastroenterol* 2020;20:96. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01227-w>.
- [463] Chauvenet M, Cottet V, Lepage C, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population. *BMC Cancer* 2011;11:282. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-282>.
- [464] Hossain MdS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers* 2022;14:1732. <https://doi.org/10.3390/cancers14071732>.

Références bibliographiques

- [465] Murphy N, Ward HA, Jenab M, Rothwell JA, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1323-1331.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.030>.
- [466] Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *Journal of Oncology* 2019;2019:1–13. <https://doi.org/10.1155/2019/7407190>.
- [467] Sparrer D, Blazquez R, Keil F, Einhell S, Lüke F, Uderhardt S, et al. Primary and secondary metastatic dissemination: multiple routes to cancer-related death. *Mol Cancer* 2025;24:203. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02389-5>.
- [468] Cooper AB, Aloia TA, Vauthey J, Curley SA. Controversies in Advanced Disease – Surgical Approaches for Metastatic Resection. In: Scholefield JH, Eng C, editors. *Colorectal Cancer*. 1st ed., Wiley; 2014, p. 227–42. <https://doi.org/10.1002/9781118337929.ch13>.
- [469] Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, Henne-Bruns D, Kornmann M, Lemke J. Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases* 2021;9:21. <https://doi.org/10.3390/diseases9010021>.
- [470] Li Z, Zhu H, Pang X, Mao Y, Yi X, Li C, et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2022;22:962. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10051-2>.
- [471] SKALI H. Cancer colorectal métastatique 2017.
- [472] Mzoughi Z, Djebbi A, Talbi G, Smati H, Bacha D, Ben Slama Mallouli S, et al. Resected colorectal cancer liver metastases : Prognostic study about 110 patients. *Tunis Med* 2017;95:347–52.
- [473] Väyrynen V, Wirta E-V, Seppälä T, Sihvo E, Mecklin J-P, Vasala K, et al. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open* 2020;4:685–92. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50299>.
- [474] Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Baseline hemoglobin and liver function predict tolerability and overall survival of patients receiving radioembolization for chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:70–80. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.01.03>.
- [475] Jafari M, Laraqui A, Baba W, Benmokhtar S, Zaitouni SE, Ali AA, et al. Prevalence and patterns of mutations in RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer in North Africa. *BMC Cancer* 2022;22:1142. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10235-w>.
- [476] Benmokhtar S, Laraqui A, El Boukhrissi F, Hilali F, Bajjou T, Jafari M, et al. Clinical Significance of Somatic Mutations in RAS/RAF/MAPK Signaling Pathway in Moroccan and North African Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23:3725–33. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.11.3725>.
- [477] Mahdi Y, Khmou M, Souadka A, Agouri HE, Ech-charif S, Mounjid C, et al. Correlation between KRAS and NRAS mutational status and clinicopathological features in 414 cases of metastatic colorectal cancer in Morocco: the largest North

Références bibliographiques

- African case series. *BMC Gastroenterol* 2023;23:193. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02694-7>.
- [478] Boleij A, Tack V, Taylor A, Kafatos G, Jenkins-Anderson S, Tembuyser L, et al. RAS testing practices and RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: results from a Europe-wide survey of pathology centres. *BMC Cancer* 2016;16:825. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2810-3>.
- [479] Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer* 2015;51:1704–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.017>.
- [480] Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer* 2012;106:453–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.594>.
- [481] BEHOURAH Z. Association Capécitabine-Irinotécan-Bévacizumab en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques 2018.
- [482] Bakdache M, Benouioua A, Sahraoui SA. Etude pharmaco-économique des thérapies ciblées injectables du cancer colorectal 2022.
- [483] Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, Kim HS. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *Oncotarget* 2017;8:73009–16. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20314>.
- [484] Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, Matsumoto T, Yuasa Y, Shiraishi T, et al. A phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). *Int J Clin Oncol* 2021;26:399–408. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01811-w>.
- [485] Bando H, Kotani D, Satake H, Hamaguchi T, Shiozawa M, Kotaka M, et al. QUATTRO-II randomized trial: CAPOXIRI+bevacizumab vs. FOLFOXIRI+bevacizumab as first-line treatment in patients with mCRC. *Med* 2024;5:1164-1177.e3. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.05.012>.
- [486] Chiara S, Nobile MT, Tomasello L, Acquati M, Taveggia P, Murolo C, et al. Phase II trial of irinotecan and raltitrexed in chemotherapy-naïve advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2005;25:1391–6.
- [487] Van Cutsem E, Dirix L, Van Laethem J-L, Van Belle S, Borner M, Gonzalez Baron M, et al. Optimisation of irinotecan dose in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer after 5-FU failure: results from a multinational, randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005;92:1055–62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602462>.
- [488] Karaoğlu A, Yalcin S, Tekuzman G, Kars A, Celik I, Güler N, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer failing 5-fluorouracil-based chemotherapy: efficacy and prognostic factors. *Tumori* 2003;89:141–5.
- [489] Zheng Y, Tu X, Zhao P, Jiang W, Liu L, Tong Z, et al. A randomised phase II study of second-line XELIRI regimen versus irinotecan monotherapy in advanced biliary

Références bibliographiques

- tract cancer patients progressed on gemcitabine and cisplatin. *Br J Cancer* 2018;119:291–5. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0138-2>.
- [490] Uygun K, Bilici A, Kaya S, Ustaalioglu BBO, Yildiz R, Temiz S, et al. Xeliri Plus Bevacizumab Compared with Folfiri Plus Bevacizumab as First-Line Setting in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Experiences at Two-Institutions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013;14:2283–8. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2283>.
- [491] Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012;12:271. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-271>.
- [492] Bohan SS, Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Miller VA, Leyland-Jones B, et al. Attrition of Patients on a Precision Oncology Trial: Analysis of the I-PREDICT Experience. *The Oncologist* 2020;25:e1803–6. <https://doi.org/10.1002/onco.13532>.
- [493] Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, et al. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:847–55. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2416-x>.
- [494] Garcia-Alfonso P, Muñoz-Martin A, Mendez-Ureña M, Quiben-Pereira R, Gonzalez-Flores E, Perez-Manga G. Capecitabine in combination with irinotecan (XELIRI), administered as a 2-weekly schedule, as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: a phase II study of the Spanish GOTI group. *Br J Cancer* 2009;101:1039–43. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605261>.
- [495] Li W, Xu J, Shen L, Liu T, Guo W, Zhang W, et al. Phase II study of weekly irinotecan and capecitabine treatment in metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2014;14:986. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-986>.
- [496] Htwe KM, Wai TO, Khin SO, Thaw TM, Myint YY. Biochemical Profile of Breast Cancer Patients Attended the Out-Patient Department of Cancer Unit, Mandalay General Hospital, Myanmar n.d.
- [497] Araújo DFB, Cavalcanti IDL, Larrazabal-Hadj-Idris BR, Peres AL. Hematological and biochemical toxicity analysis of chemotherapy in women diagnosed with cervical cancer. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200038>.
- [498] Pullakanam T, Mannangatti M, Ramesh A, B PK, Nekkala R, Vijayalakshmi P. Investigation on influence of chemotherapy on haematological and biochemical parameters in Breast cancer patients. *Caspian J Intern Med* 2025;16. <https://doi.org/10.22088/cjim.16.1.132>.
- [499] Carrato A. Precision Medicine: *UGT1A1* Genotyping to Better Manage Irinotecan-Induced Toxicity. *JCO Oncol Pract* 2022;18:278–80. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00858>.
- [500] Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, Moosmann N, Zwingers T, Boeck S, et al. *UGT1A1* gene polymorphism: Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *WJG* 2009;15:5058. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5058>.

Références bibliographiques

- [501] Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, et al. Clinical implications of *UGT1A1* *28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer* 2011;117:3156–62. <https://doi.org/10.1002/cncr.25735>.
- [502] Rotimi SO, Rotimi OA, Salhia B. A Review of Cancer Genetics and Genomics Studies in Africa. *Front Oncol* 2021;10:606400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606400>.
- [503] Liu JY, Qu K, Sferruzza AD, Bender RA. Distribution of the *UGT1A1**28 polymorphism in Caucasian and Asian populations in the US: a genomic analysis of 138 healthy individuals. *Anti-Cancer Drugs* 2007;18:693–6. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32803a46fe>.
- [504] Abdellaoui N, Abdelmoula B, Abdelhedi R, Kharrat N, Tabebi M, Rebai A, et al. Novel combined *UGT1A1* mutations in Crigler Najjar Syndrome type I. *Clinical Laboratory Analysis* 2022;36:e24482. <https://doi.org/10.1002/jcla.24482>.
- [505] Kobayashi H. Prevalence of topoisomerase I genetic mutations and *UGT1A1* polymorphisms associated with irinotecan in individuals of Asian descent. *Oncol Lett* 2011. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.346>.
- [506] Urawa N, Kobayashi Y, Araki J, Sugimoto R, Iwasa M, Kaito M, et al. Linkage disequilibrium of *UGT1A1**6 and *UGT1A1**28 in relation to *UGT1A6* and *UGT1A7* polymorphisms. *Oncol Rep* 2006. <https://doi.org/10.3892/or.16.4.801>.
- [507] Hu Z-Y, Yu Q, Pei Q, Guo C. Dose-Dependent Association between *UGT1A1**28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Low Doses Also Increase Risk. *Clinical Cancer Research* 2010;16:3832–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1122>.
- [508] Gammal R, Court M, Haidar C, Iwuchukwu O, Gaur A, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *UGT1A1* and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharma and Therapeutics* 2016;99:363–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.269>.
- [509] Anon B, Perray C, Regnault D, Caulet M, Orain I, Godart B, et al. A study of the association between *UGT1A1**28 variant allele of *UGT1A1* gene and colonic phenotype of sporadic colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease* 2019;51:579–83. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.032>.
- [510] Liu C, Chen P, Chiou T, Liu J, Lin J, Lin T, et al. *UGT1A1**28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2008;112:1932–40. <https://doi.org/10.1002/cncr.23370>.
- [511] Babadi E, Roudini K, Aalipour K, Alese OB. The role of *UGT1A1* polymorphism in the management of colorectal cancer. *Oncol Rev* 2025;19:1547904. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1547904>.
- [512] Shirasu H, Yamazaki K, Furuta M, Kawahira M, Kawakami T, Yoshida Y, et al. Impact of *UGT1A1* gene polymorphism on survival in metastatic colorectal cancer patients treated with irinotecan-containing therapy. *JCO* 2018;36:813–813. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.813.
- [513] Nguyen CTT, Nguyen TMT, Phung TH. Meta-analysis revisiting the influence of *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 on irinotecan safety in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2024;25:469–77. <https://doi.org/10.1080/14622416.2024.2385289>.

Références bibliographiques

- [514] Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar H-J, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *European Journal of Cancer* 2020;141:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.007>.
- [515] Argevani L, Hughes C, Schuh MJ. Dosage Adjustment of Irinotecan in Patients with UGT1A1 Polymorphisms: A Review of Current Literature. *Innov Pharm* 2020;11:5. <https://doi.org/10.24926/iip.v11i3.3203>.
- [516] Chabot GG, Abigeres D, Catimel G, Culine S, De Forni M, Extra J-M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Annals of Oncology* 1995;6:141–51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059109>.
- [517] Mathijssen RHJ, Verweij J, Loos WJ, De Bruijn P, Nooter K, Sparreboom A. Irinotecan pharmacokinetics-pharmacodynamics: the clinical relevance of prolonged exposure to SN-38. *Br J Cancer* 2002;87:144–50. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600447>.
- [518] Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723–5.
- [519] Ramesh M, Ahlawat P, Srinivas NR. Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomedical Chromatography* 2010;24:104–23. <https://doi.org/10.1002/bmc.1345>.
- [520] Klein C. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002;72:638–47. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129502>.
- [521] Mathijssen RH, Van Alphen RJ, De Jonge MJ, Verweij J, De Bruijn P, Loos WJ, et al. Sparse-data set analysis for irinotecan and SN-38 pharmacokinetics in cancer patients co-treated with cisplatin: Anti-Cancer Drugs 1999;10:9–16. <https://doi.org/10.1097/00001813-199901000-00002>.
- [522] Poujol S, Pinguet F, Ychou M, Abderrahim A, Duffour J, Bressolle F. A limited sampling strategy to estimate the pharmacokinetic parameters of irinotecan and its active metabolite, SN-38, in patients with metastatic digestive cancer receiving the FOLFIRI regimen. *Oncol Rep* 2007. <https://doi.org/10.3892/or.18.6.1613>.
- [523] Han J-Y, Lim H-S, Shin ES, Yoo Y-K, Park YH, Lee J-E, et al. Comprehensive Analysis of *UGT1A* Polymorphisms Predictive for Pharmacokinetics and Treatment Outcome in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Irinotecan and Cisplatin. *JCO* 2006;24:2237–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.0239>.
- [524] Peeters SL, Deenen MJ, Thijs AM, Hulshof EC, Mathijssen RH, Gelderblom H, et al. *UGT1A1* Genotype-Guided Dosing of Irinotecan: Time to Prioritize Patient Safety. *Pharmacogenomics* 2023;24:435–9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2023-0096>.
- [525] Karas S, Mathijssen RHJ, Van Schaik RHN, Forrest A, Wiltshire T, Innocenti F, et al. Model-Based Prediction of Irinotecan-Induced Grade 4 Neutropenia in Advanced Cancer Patients: Influence of Demographic and Clinical Factors. *Clin Pharma and Therapeutics* 2022;112:316–26. <https://doi.org/10.1002/cpt.2621>.

Références bibliographiques

- [526] Ginzac A, Thivat E, Petorin C, Richard D, Herviou P, Molnar I, et al. A phase-II study based on dose adjustment according to UGT1A1 polymorphism: is irinotecan underdosed in first-line FOLFIRI regimen for mCRC? *Cancer Chemother Pharmacol* 2024;93:225–36. <https://doi.org/10.1007/s00280-023-04603-x>.
- [527] Cai X, Cao W, Ding H, Liu T, Zhou X, Wang M, et al. Analysis of UGT1A1*28 genotype and SN-38 pharmacokinetics for irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: results from a multicenter, retrospective study in Shanghai. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1579–89. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1480-7>.
- [528] Hulshof EC, De With M, Creemers G-J, Guchelaar H-J, Mathijssen RHj, Gelderblom H, et al. Response to letter entitled re: UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *European Journal of Cancer* 2022;172:231–3. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.05.045>.
- [529] Ramchandani RP, Wang Y, Booth BP, Ibrahim A, Johnson JR, Rahman A, et al. The Role of SN-38 Exposure, *UGT1A1**28 Polymorphism, and Baseline Bilirubin Level in Predicting Severe Irinotecan Toxicity. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47:78–86. <https://doi.org/10.1177/0091270006295060>.
- [530] Innocenti F, Schilsky RL, Ramírez J, Janisch L, Undevia S, House LK, et al. Dose-Finding and Pharmacokinetic Study to Optimize the Dosing of Irinotecan According to the *UGT1A1* Genotype of Patients With Cancer. *JCO* 2014;32:2328–34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2307>.
- [531] Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About *UGT1A1* Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncology Practice* 2022;18:270–7. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00624>.
- [532] Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramírez J, Relling M, et al. Comprehensive Pharmacogenetic Analysis of Irinotecan Neutropenia and Pharmacokinetics. *JCO* 2009;27:2604–14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6300>.
- [533] Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, Soree B, De Boer-Veger NJ, Buunk A-M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet* 2023;31:982–7. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01243-2>.
- [534] Wang L, Linus Chan CE, Wong AL-A, Wong FC, Lim SW, Chinnathambi A, et al. Combined use of irinotecan with histone deacetylase inhibitor belinostat could cause severe toxicity by inhibiting SN-38 glucuronidation *via* UGT1A1. *Oncotarget* 2017;8:41572–81. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15017>.
- [535] Catimel G, Chabot GG, Guastalla JP, Dumortier A, Cote C, Engel C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology* 1995;6:133–40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059108>.
- [536] Hirose K, Kozu C, Yamashita K, Maruo E, Kitamura M, Hasegawa J, et al. Correlation between plasma concentration ratios of SN-38 glucuronide and SN-38 and neutropenia induction in patients with colorectal cancer and wild-type UGT1A1 gene. *Oncology Letters* 2012;3:694–8. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.533>.

Références bibliographiques

- [537] Iyer L, Hall D, Das S, Mortell M, Ramirez J, Kim S, et al. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999;65:576–82. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70078-0](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70078-0).
- [538] Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:678–82. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>.
- [539] Xu S, Lan H, Huang C, Ge X, Zhu J. Mechanisms and emerging strategies for irinotecan-induced diarrhea. *European Journal of Pharmacology* 2024;974:176614. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176614>.
- [540] De Man FM, Goey AKL, Van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1229–54. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7>.
- [541] Parodi L, Pickering E, Cisar LA, Lee D, Soufi-Mahjoubi R. Utility of Pretreatment Bilirubin Level and *UGT1A1* Polymorphisms in Multivariate Predictive Models of Neutropenia Associated with Irinotecan Treatment in Previously Untreated Patients with Colorectal Cancer. *Archives of Drug Info* 2008;1:97–106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-5174.2008.00014.x>.
- [542] Meyerhardt JA, Kwok A, Ratain MJ, McGovren JP, Fuchs CS. Relationship of Baseline Serum Bilirubin to Efficacy and Toxicity of Single-Agent Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2004;22:1439–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.043>.
- [543] Ramchandani RP, Wang Y, Booth BP, Ibrahim A, Johnson JR, Rahman A, et al. The Role of SN-38 Exposure, *UGT1A1**28 Polymorphism, and Baseline Bilirubin Level in Predicting Severe Irinotecan Toxicity. *The Journal of Clinical Pharma* 2007;47:78–86. <https://doi.org/10.1177/0091270006295060>.
- [544] Najia Mansoor, Rafeeq Alam Khan, Johannes Schueller, Dagmar Ettlinge, Philipp Buchner, Martin Czejka, et al. Irinotecan (CamptoR) Pharmacokinetics and Metabolism in Patients with Elevated Serum Bilirubin Levels. *J Can Res Updates* 2016;5. <https://doi.org/10.6000/1929-2279.2016.05.02.4>.
- [545] Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D’Andrea M, Azzarello G, Basso U, et al. Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2010;28:866–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6125>.
- [546] Erdem GU, Bozkaya Y, Ozdemir NY, Demirci NS, Yazici O, Zengin N. 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as a third-line chemotherapy treatment in metastatic gastric cancer, after failure of fluoropyrimidine, platinum, anthracycline, and taxane. *Biomol Biomed* 2018;18:170–7. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2017.2258>.
- [547] Rea DW, Nortier JWR, Ten Bokkel Huinink WW, Falk S, Richel DJ, Maughan T, et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2005;16:1123–32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi227>.

Références bibliographiques

- [548] Personeni N, Giordano L, Michelini A, D'Alessio A, Cammarota A, Bozzarelli S, et al. Implementing Pre-Therapeutic UGT1A1 Genotyping in Clinical Practice: A Real-Life Study. *JPM* 2022;12:204. <https://doi.org/10.3390/jpm12020204>.
- [549] Zhang X, Duan R, Wang Y, Liu X, Zhang W, Zhu X, et al. FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, and irinotecan) increases not efficacy but toxicity compared with single-agent irinotecan as a second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: a randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359211068737. <https://doi.org/10.1177/17588359211068737>.
- [550] Huy TL, Bui MH, Chu Dinh T, Xuyen HTH. Efficacy and Toxicity of Folfexiri for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:4244–9. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.368>.
- [551] Kaya AO, Coskun U, Gumus M, Dane F, Ozkan M, Isikdogan A, et al. The efficacy and toxicity of irinotecan with leucovorin and bolus and continuous infusional 5-fluorouracil (FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced gastric cancer previously treated with platinum and taxane-based chemotherapy regimens. *Journal of Chemotherapy* 2012;24:217–20. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000020>.
- [552] Liu X-H, Lu J, Duan W, Dai Z-M, Wang M, Lin S, et al. Predictive Value of UGT1A1*28 Polymorphism In Irinotecan-based Chemotherapy. *J Cancer* 2017;8:691–703. <https://doi.org/10.7150/jca.17210>.
- [553] Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *PGPM* 2017;Volume10:61–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>.
- [554] Hu Z-Y, Yu Q, Pei Q, Guo C. Dose-Dependent Association between UGT1A1*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Low Doses Also Increase Risk. *Clinical Cancer Research* 2010;16:3832–42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1122>.
- [555] Nguyen CTT, Nguyen TMT, Phung TH. Meta-analysis revisiting the influence of *UGT1A1**28 and *UGT1A1**6 on irinotecan safety in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2024;25:469–77. <https://doi.org/10.1080/14622416.2024.2385289>.
- [556] Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Dose Matters. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1290–5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm115>.
- [557] Hulshof EC, De With M, De Man FM, Creemers G-J, Deiman BALM, Swen JJ, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *European Journal of Cancer* 2022;162:148–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.009>.
- [558] Kweekel D, Guchelaar H-J, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34:656–69. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.05.002>.
- [559] Song L, Huang C-R, Pan S-Z, Zhu J-G, Cheng Z-Q, Yu X, et al. A model based on machine learning for the prediction of cyclosporin A trough concentration in Chinese allo-HSCT patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2023;16:83–91. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2142561>.
- [560] Hirose K, Kozu C, Yamashita K, Maruo E, Kitamura M, Hasegawa J, et al. Correlation between plasma concentration ratios of SN-38 glucuronide and SN-38

Références bibliographiques

- and neutropenia induction in patients with colorectal cancer and wild-type UGT1A1 gene. *Oncology Letters* 2012;3:694–8. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.533>.
- [561] Iwasa S, Muro K, Morita S, Park YS, Nakamura M, Kotaka M, et al. Impact of *UGT1A1* genotype on the efficacy and safety of irinotecan-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Science* 2021;112:4669–78. <https://doi.org/10.1111/cas.15092>.
- [562] Mego M, Danis R, Chovanec J, Jurisova S, Bystricky B, Porsok S, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled multicenter phase III study of prevention of irinotecan-induced diarrhea by a probiotic mixture containing Bifidobacterium BB-12®/Lactobacillus rhamnosus LGG® in colorectal cancer patients. *Front Oncol* 2023;13:1168654. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1168654>.
- [563] Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* n.d.
- [564] Iacovelli R, Pietrantonio F, Palazzo A, Maggi C, Ricchini F, De Braud F, et al. Incidence and relative risk of grade 3 and 4 diarrhoea in patients treated with capecitabine or 5-fluorouracil: a meta-analysis of published trials. *Brit J Clinical Pharma* 2014;78:1228–37. <https://doi.org/10.1111/bcp.12449>.
- [565] He Y, Wu L, Qi X, Wang X, He B, Zhang W, et al. Efficiency of Protective Interventions on Irinotecan-Induced Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther* 2024;23:15347354241242110. <https://doi.org/10.1177/15347354241242110>.
- [566] Yang X, Chen J, Wang Y, Wu Y, Zhang J. Managing Irinotecan-Induced Diarrhea: A Comprehensive Review of Therapeutic Interventions in Cancer Treatment. *Pharmaceuticals* 2025;18:359. <https://doi.org/10.3390/ph18030359>.
- [567] Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *PGPM* 2017;Volume10:61–8. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>.
- [568] Yu Q, Li Z, Nie X, Wang L, Gong C, Liu B, et al. Predictive Value of UGT1A1 Polymorphisms in Irinotecan-Induced Toxicity and Therapeutic Efficacy in Colorectal Cancer Patients. *J Cancer Treatment Diagn* 2020;4:39–46. <https://doi.org/10.29245/2578-2967/2020/2.1182>.
- [569] Zhu X, Zhu J, Sun F, Zhen Z, Zhou D, Lu S, et al. Influence of UGT1A1 *6/*28 Polymorphisms on Irinotecan-Related Toxicity and Survival in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Solid Tumors Treated with the VIT Regimen. *PGPM* 2021;Volume 14:369–77. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S292556>.
- [570] Wang Z, Li M, Guo J, Li C, Liu L, Shi H, et al. Clinical significance of UGT1A1 gene polymorphisms on irinotecan-based regimens as the treatment in metastatic colorectal cancer. *OTT* 2014:1653. <https://doi.org/10.2147/OTT.S67867>.
- [571] Tsai H-L, Chen P-J, Chen Y-C, Li C-C, Chang T-K, Su W-C, et al. Irinotecan dose reduction in metastatic colorectal cancer patients with homozygous *UGT1A1**28 polymorphism: a single-center case series. *J Int Med Res* 2022;50:03000605221110697. <https://doi.org/10.1177/03000605221110697>.
- [572] Carrato A. Precision Medicine: *UGT1A1* Genotyping to Better Manage Irinotecan-Induced Toxicity. *JCO Oncol Pract* 2022;18:278–80. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00858>.

Références bibliographiques

- [573] Sun R, Zhu L, Li L, Song W, Gong X, Qi X, et al. Irinotecan-mediated diarrhea is mainly correlated with intestinal exposure to SN-38: Critical role of gut Ugt. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2020;398:115032. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115032>.
- [574] Tian C, Ying H, Zhuang R, Zhang X, Lu H, Wang H, et al. Value of plasma SN-38 levels and DPD activity in irinotecan-based individualized chemotherapy for advanced colorectal cancer with heterozygous type UGT1A1*6 or UGT1A1*28. *CMAR* 2018;Volume 10:6217–26. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S176918>.
- [575] Xie R, Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharma and Therapeutics* 2002;72:265–75. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.126741>.
- [576] Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharma and Therapeutics* 2021;110:563–72. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>.
- [577] Kusaba H, Esaki T, Futami K, Tanaka S, Fujishima H, Mitsugi K, et al. Phase I/II study of a 3-week cycle of irinotecan and S-1 in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Science* 2010;101:2591–5. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01728.x>.
- [578] Ducreux M, Köhne C-H, Schwartz GK, Vanhoef U. Irinotecan in metastatic colorectal cancer: dose intensification and combination with new agents, including biological response modifiers. *Annals of Oncology* 2003;14:ii17–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg724>.
- [579] SHIMOMURA M, SHIMADA Y, TOYOTA K, EGI H, OHDAN H, TAKAHASHI T. Establishment of an antiemetic protocol for chemotherapy-induced nausea and vomiting evaluated using the Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool in colorectal cancer 2021. https://doi.org/10.24811/hjms.70.1_1.
- [580] Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treatment and Research Communications* 2021;26:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278>.
- [581] Lu Y-Y, Huang X-E, Wu X-Y, Cao J, Liu J, Wang L, et al. Clinical Observations on Associations Between the UGT1A1 Genotype and Severe Toxicity of Irinotecan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014;15:3335–41. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.7.3335>.
- [582] Bai Y, Wu H, Ma X, Liu Y, Zhang Y. Relationship between UGT1A1*6/*28 gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy. *OTT* 2017;Volume 10:3071–81. <https://doi.org/10.2147/OTT.S137644>.
- [583] Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, et al. Clinical implications of *UGT1A1* *28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer* 2011;117:3156–62. <https://doi.org/10.1002/cncr.25735>.
- [584] Rapoport BL. Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Incidence, and Current Management. *Front Pharmacol* 2017;08. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00019>.

Références bibliographiques

- [585] Santisteban M, Buckner JC, Reid JM, Wu W, Scheithauer BW, Ames MM, et al. Phase II trial of two different irinotecan schedules with pharmacokinetic analysis in patients with recurrent glioma: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurooncol* 2009;92:165–75. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9749-4>.
- [586] Schoemaker NE, Kuppens IELM, Moiseyenko V, Glimelius B, Kjaer M, Starkhammer H, et al. A randomised phase II multicentre trial of irinotecan (CPT-11) using four different schedules in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1434–41. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602172>.
- [587] Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, et al. Irinotecan Therapy in Adults With Recurrent or Progressive Malignant Glioma. *JCO* 1999;17:1516–1516. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1516>.
- [588] Garcia-del-Barrio M-A, Martin-Algarra S, Aldaz Pastor A. Reality of the emetogenic level of irinotecan. *Support Care Cancer* 2018;26:3441–6. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4196-z>.
- [589] Canal P, Gay C, Dezeuze A, Douillard JY, Bugat R, Brunet R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan during a phase II clinical trial in colorectal cancer. Pharmacology and Molecular Mechanisms Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *JCO* 1996;14:2688–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.10.2688>.
- [590] Díaz-Villamarín X, Nieto-Sánchez MT, Martínez-Pérez M, Novo-González P, Fernández-Varón E, Torres-García A, et al. Dose-Limiting Toxicities and the Maximum Tolerated Dose of Irinotecan Based on UGT1A1 Genotypes: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2025;17:542. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050542>.

Annexes

Université Ferhat Abbas
Faculté de Médecine
Département de pharmacie

Centre anti cancer Sétif
Service Laboratoire Central
Service Oncologie Médicale

Consentement éclairé à une analyse génétique

Investigateur principal : Dr DJEBBAR Yasser

Je certifie avoir donné mon accord pour participer à une étude

Au cours de cette étude, j'accepte que soient recueillis des données et un prélèvement sanguin afin d'analyser sur mon ADN des polymorphismes de gènes en rapport avec mon traitement.

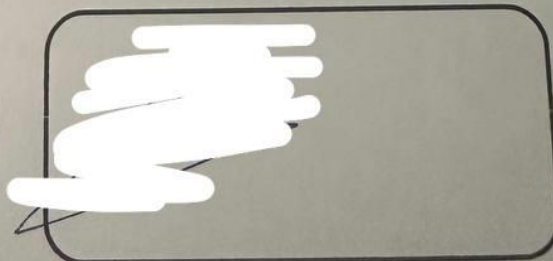
Je comprends que les informations recueillies sont strictement confidentielles et à usage exclusif des investigateurs concernés.

J'accepte volontairement de participer à cette étude et je comprends que ma participation n'est pas obligatoire et que je peux stopper ma participation à tout moment sans avoir à me justifier ni encourir aucune responsabilité. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent être conservées dans une base de données et faire l'objet d'un traitement informatisé non nominatif par l'investigateur.

Fait à

Signature du patient :



Université Ferhat Abbas Sétif1
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

Centre Anti Cancer Sétif
Laboratoire Central
Service Oncologie Médicale

Fiche de renseignement

Section 1 : Données générales

Numéro du patient :

Numéro du dossier CAC.....

Date d'inclusion du sujet :

Section 2 : Identification du patient

Nom :Prénom:

Date de naissance :

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Poids : Kg

Taille : cm

IMC ;.....

Adresse :Commune..... Wilaya.....

Coordonnées téléphoniques.....

Profession Actuelle :

Antécédents personnels :

Pathologie	Oui	Non
Diabète		
HTA		
Insuffisance cardiaque		
Insuffisance rénale		
Anémie		
Goitre		
Autres (A préciser)		

Antécédents familiaux :

Pas d'antécédents	
Antécédent de cancer digestif parents et fratrie	
Antécédent autre cancer parents et fratrie	
Antécédents cancer digestif chez les proches	
Antécédents autre cancer chez les proches	

Section 3 : Clinique

3.1.Type du cancer. ;

Colon	Rectum

3.2. Localisation du cancer ;

Colon droit		Sigmoïde		Colon gauche		Haut rectum	
Haut rectum		Bas rectum		Moyen rectum		Colon transverse	

3.3 Histoire de la pathologie

Douleurs abdominales	
Rectorragies	
Occlusion intestinale aigue	
Troubles du transit	

Date de diagnostic du CCR (date du compte rendu anapath) :

3.4. Critères du diagnostic :

1- Anapathologique :(Histopathologie)

Adénocarcinome bien différencié	
Adénocarcinome moyennement différencié	
Adénocarcinome moyennement à bien différencié	
Adénocarcinome peu différencié	
Adénocarcinome moyennement à peu différencié	
Autres (A préciser)	

2- Radiologiques :

Scanner TAP	
IRM	
PET SCAN	
Autres (A préciser)	

3- Marqueurs Biologiques tumoraux: Bilan initial

Marquer	Valeur
CA 19-9	
CAE	
Statut RAS	
Autres	

Date de diagnostic des métastases ;.....

Tumeurs métachrones	
Tumeurs synchrones	

Localisation métastatique :

Localisation	Foie	Poumon	Os	Cérébral	Carcinose péritonéale	Autres
Présence						

Recherche d'une atteinte hépatique sous-jacente avant la chimiothérapie :

Fonction hépatique normale	
Hépatite virale	
Cirrhose hépatique	
Cholestase hépatique	
Stéatose hépatique (foie gras)	
Syndrome de Gilbert	
Métastases hépatiques	
Autres (À préciser)	

SECTION 4 : Traitement**4.1 Schéma utilisé**

CAPERI	
CAPERI+ BEVACIZUMAB	
FOLFIRI	
FOLFIRI+ BEVACIZUMAB	
FOLFIRINOX	

En cas de changement de protocole :

1ere ligne	2eme ligne	3eme ligne

N° de la cure	Dose	Protocole					
		IRINO	Capécit	5FU	Ac. folinique	Bevac	Oxali
	Dose (mg/m ²)						
	Dose totale administrée						
Date de Cure 1 ^{re}							
Cure 2							
Cure 3							
Cure 4							
Cure 5							
Cure 6							
Cure 7							
Cure 8							

1- Traitement symptomatique :

Médicament	Classe thérapeutique	Posologie

2- Phytothérapie :

Présence	
Absence	

Plante médicinale /produit naturel	Usage	Quantité prise
------------------------------------	-------	----------------

Section 5 : Suivi biologique et clinique

1- Paramètres hématologiques

Nombre de cure	GB	Neutrophiles	GR	Hémoglobine	Plaquettes
Avant Cure 1					
Avant cure 2					
Avant cure 3					
Avant cure 4					
Avant cure 5					
Avant cure 6					
Avant cure 7					
Avant cure 8					

2- Paramètres biochimiques

	Glyc	Urée	Créati	ASAT	ALAT	Bilirubine			PAL	GGT
						D	ID	Tot		
Avant Cure 1										
Avant Cure 2										
Avant Cure 3										
Avant Cure 4										
Avant Cure 5										
Avant Cure 6										

Avant Cure 7										
Avant Cure 8										

3- Paramètres cliniques

Nombre de cure	Diarrhée			Nausée et vomissement			Mucites buccales		Autres effets indésirables
	Non	Oui	Grade	Non	Oui	Grade	Non	Oui	
Avant Cure 1									
Avant Cure 2									
Avant Cure 3									
Avant Cure 4									
Avant Cure 5									
Avant Cure 6									
Avant Cure 7									
Avant Cure 8									

4- Suivi de la neutropénie :

Neutropénie					
Période 0- 2 mois			Période > à 2 mois		
Non	Oui	Grade	Non	Oui	Grade

Section 6 : Résultat

1- Résultat de l'analyse chromatographique LC-MS/MS

Molécule	Concentration en ng/mL	
	2H	48H
CPT-11		
SN38		

2- Résultat de qPCR

Génotype	UGT1A1*28			UGTA1A1*6	
	Homozygote sauvage 1*1	Homozygote muté 28*28	Hétérozygote 1*28	Présence	Absence
Résultat					



Certificate of Analysis

13-06-2024(JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
T-PLUS Nihonbashi-Kodemmacho
16-12 Nihonbashi-kodemmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan

Chemical Name: Irinotecan Hydrochloride Trihydrate		
Product Number: I0714	Lot: 8EZ00	
CAS RN: 136572-09-3		

Tests	Results	Specifications
Appearance	Light yellow powder	White to Orange to Green powder to crystal
Purity(HPLC)	100.0 area%	min. 98.0 area%
Purity(Nonaqueous Titration)	98.6 %	min. 98.0 %
Specific rotation [α] _D ²⁰	+22.8 deg	+22.0 to +26.0 deg(C=1, methanol)
Water	9.2 %	7.0 to 10.0 %

TCI Lot numbers are 4-5 characters in length. Characters listed after the first 4-5 characters are control numbers for internal purpose only.

The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

Customer Service:

TCI EUROPE N.V.
Tel: +32-3-735-0700
Fax: +32-3-735-0701
E-mail: Sales-EU@TCIchemicals.com

TCI Deutschland GmbH
Tel: +49 6196 64053-00
Fax: +49 6196 64053-01
E-mail: Sales-DE@TCIchemicals.com

Tokyo Chemical Industry UK Ltd
Tel: +44 1865 78 45 60
Fax: +44 1865 78 45 61
E-mail: Sales-UK@TCIchemicals.com

Takuya Nishioka
Quality Assurance Department Manager



Certificate of Analysis

13-06-2024(JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
T-PLUS Nihonbashi-Kodemmacho
16-12 Nihonbashi-Kodemmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan

Chemical Name: 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin		
Product Number: E0748 CAS RN: 86639-52-3	Lot: BCMFJ	
Tests	Results	Specifications
Appearance	Almost white powder	White to Yellow to Green powder to crystal
Purity(HPLC)	99.9 area%	min. 98.0 area%
Purity(Nonaqueous Titration)	97.2 %	min. 94.0 %
Specific rotation [α] _D ²⁰	+25.9 deg	+20.0 to +30.0 deg(C=0.2, THF)

TCI Lot numbers are 4-5 characters in length. Characters listed after the first 4-5 characters are control numbers for internal purpose only.
The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

Customer Service:

TCI EUROPE N.V.
Tel: +32-3-735-0700
Fax: +32-3-735-0701
E-mail: Sales-EU@TCIchemicals.com

TCI Deutschland GmbH
Tel: +49 6196 64053-00
Fax: +49 6196 64053-01
E-mail: Sales-DE@TCIchemicals.com

Tokyo Chemical Industry UK Ltd
Tel: +44 1865 78 45 60
Fax: +44 1865 78 45 61
E-mail: Sales-UK@TCIchemicals.com

Takuya Nishioka
Quality Assurance Department Manager



Certificate of Analysis

13-06-2024(JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
T-PLUS Nihonbashi-Kodemmacho
16-12 Nihonbashi-Kodemmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan

Chemical Name: (S)-(+)-Camptothecin		
Product Number: C1495	Lot: ZK2QH	
CAS RN: 7689-03-4		

Tests	Results	Specifications
Appearance	Light yellow powder	White to Yellow to Green powder to crystal
Purity(HPLC)	96.4 area%	min. 97.0 area%
Purity(Nonaqueous Titration)	99.7 %	min. 95.0 %
Specific rotation $[\alpha]_{20}^{25}$	+41.6 deg	+37.0 to +42.0 deg(C=0.4, CHCl ₃ :MeOH=8:2)

TCI Lot numbers are 4-5 characters in length. Characters listed after the first 4-5 characters are control numbers for internal purpose only.

The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

Customer Service:

TCI EUROPE N.V.
Tel: +32-3-735-0700
Fax: +32-3-735-0701
E-mail: Sales-EU@TCIchemicals.com

TCI Deutschland GmbH
Tel: +49 6196 64053-00
Fax: +49 6196 64053-01
E-mail: Sales-DE@TCIchemicals.com

Tokyo Chemical Industry UK Ltd
Tel: +44 1865 78 45 60
Fax: +44 1865 78 45 61
E-mail: Sales-UK@TCIchemicals.com

Takuya Nishioka
Quality Assurance Department Manager

Université Ferhat Abbas Sétif1

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Centre Anti Cancer Sétif

Laboratoire Central

Service Oncologie Médicale

Quantification des ADN

Patient	Concentration ng/ml	Patient	Concentration ng/ml	Patient	Concentration ng/ml
1	37,2	27	0.009	53	11.8
2		28	40.8	54	18.0
3	49,9	29	13.0	55	21.0
4	18,3	30	26.4	56	17.3
5	09.71	31	4.66	57	45.2
6	54.0	32	37.2	58	37.4
7	46.5	33	30.8	59	25.3
8	0.185	34	08.58	60	33.6
9	12.2	35	44.0	61	37.5
10	52.0	36	09.62	62	36.1
11	0.09	37	08.39	63	37.1
12	0.0610	38	34.3	64	18.2
13	0.0114	39	01.05	65	FAIT
14	0.0012	40	28.4	66	38.6
15	5.83	41	13.0	67	43.1
16	7.17	42	05.38	68	45.3
17	33.0	43	31.8	69	39.3
18	36.3	44	02.58	70	47.0
19	43.5	45	24.6	71	24.8
20	06.11	46	42.2	72	42.2
21	29.7	47	45.6	73	33.2
22	41.1	48	45.9	74	14.8
23	20.2	49	17.9	75	41.4
24	1.01	50	22.8	76	05.73
25	09.79	51	13.9	77	32.6



Figure IV-1. Résultat qPCR d'un patient hétérozygote



Figure IV-2. Résultat qPCR d'un patient homozygote sauvage



Figure IV-3. Résultat qPCR d'un patient homozygote muté



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE EPOPULAIRE
Ministère de la santé, de La Population et de la Réforme Hospitalière
Direction de la Santé et de la Population de la wilaya de Sétif

Etablissement Hospitalier Spécialisé
Centre de lutte contre le cancer de Sétif
Mokhtari Abdelghani
Service du laboratoire central

Résultat d'examen de biologie moléculaire Génotypage du gène UGT1A1/*28

Nom :

Prénom :

Age : Adulte

Médecin prescripteur : Dr keffi

Demande N°

Prélèvement : Sang total sur tube EDTA

Edité le : 12.08.2025

Motif de recherche : Recherche d'un risque de toxicité liée à l'irinotécan

Technique de détection : PCR en temps réel par EasyPGX :

Résultats :

Élément	Résultat
Génotype UGT1A1	*1/*28
Répétitions TA du promoteur	TA6 / TA7
Canal FAM (UGT1A1*1 ou *36)	Positif (TA6)
Canal HEX (UGT1A1*28 ou *37)	Positif (TA7)

Interprétation Clinique

Le génotype TA6/TA7 (*1/*28) indique une activité enzymatique intermédiaire de l'UGT1A1. Ce génotype est associé à un risque modéré de toxicité, notamment en cas de traitement par irinotécan. Selon les recommandations FDA/EMA, il n'y a généralement pas besoin de réduction systématique de dose, mais une surveillance accrue est recommandée.

Conclusion : La présence de l'allèle *28 en hétérozygotie (*1/*28) est associée à une réduction modérée de l'activité enzymatique UGT1A1.

Validé par :

Pr. Amrane et son équipe :

Dr.Djebbar, Dr Kedari Dr.Talhi, Dr. Meddour, Dr Lagagna,, Dr.Rahmani, Dr. Benchaalal, , Dr.bougharnout

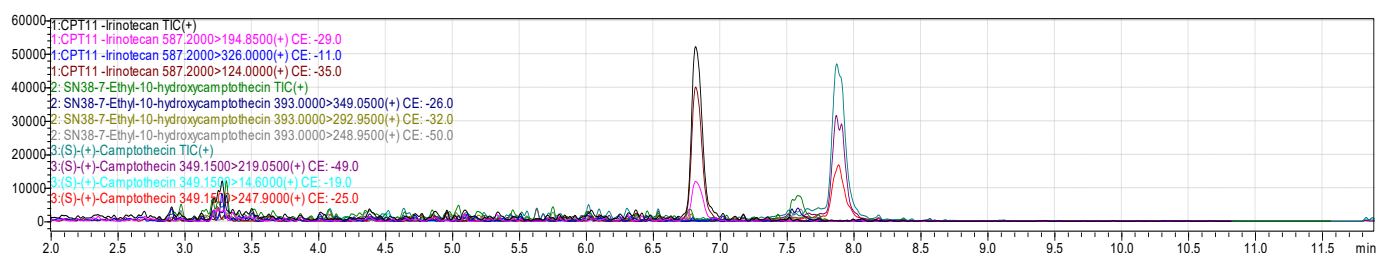


Figure IV-4. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N°16 après 2h

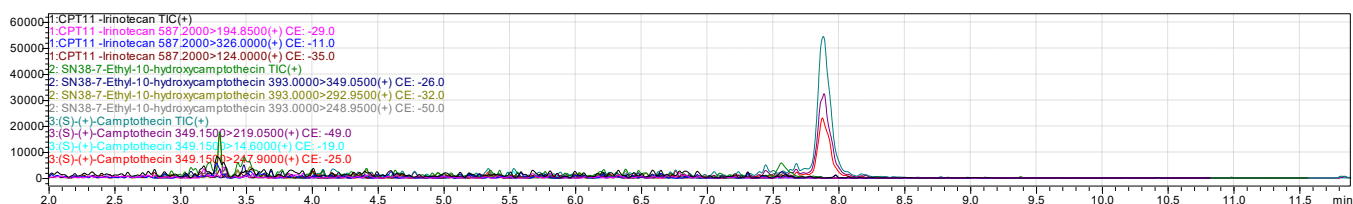


Figure IV-5. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N°16 après 48h

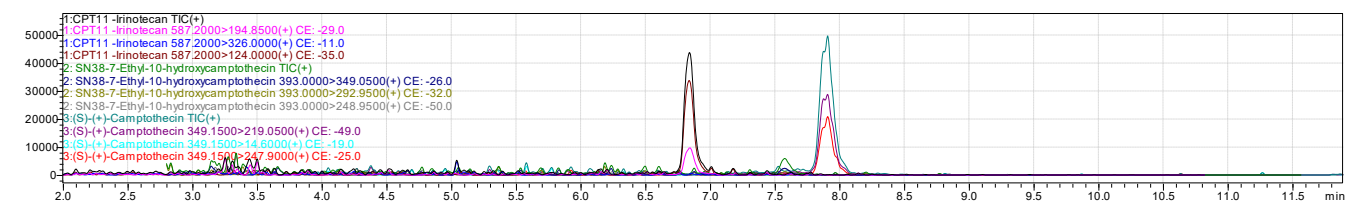


Figure IV-6. Chromatogramme de l'analyse de l'échantillon du Malade N°20 après 2h

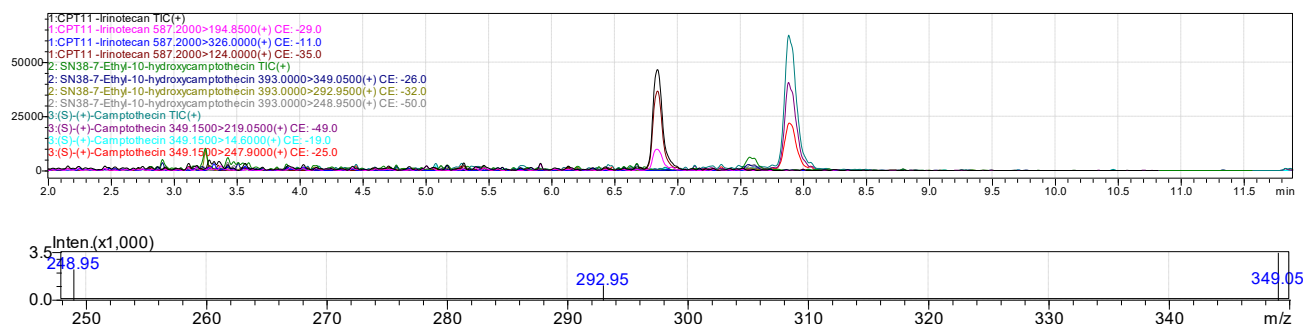


Figure IV-7. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°21 après 2h

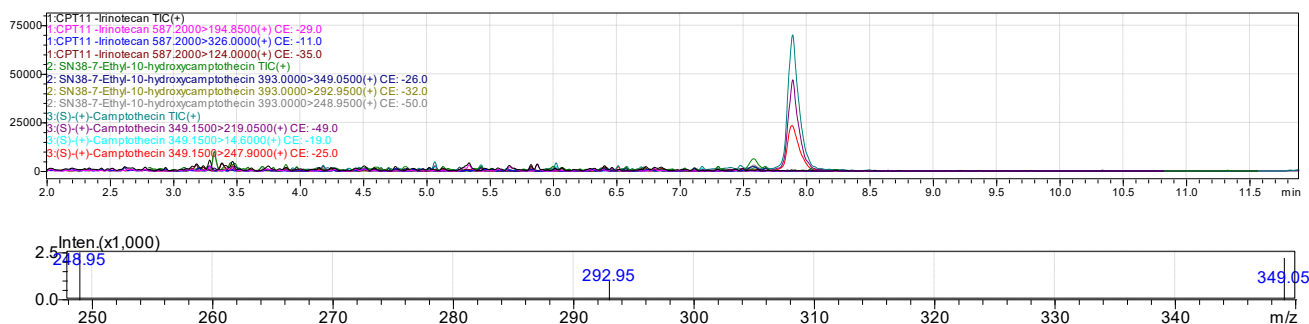


Figure IV-8. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°21 après 48h

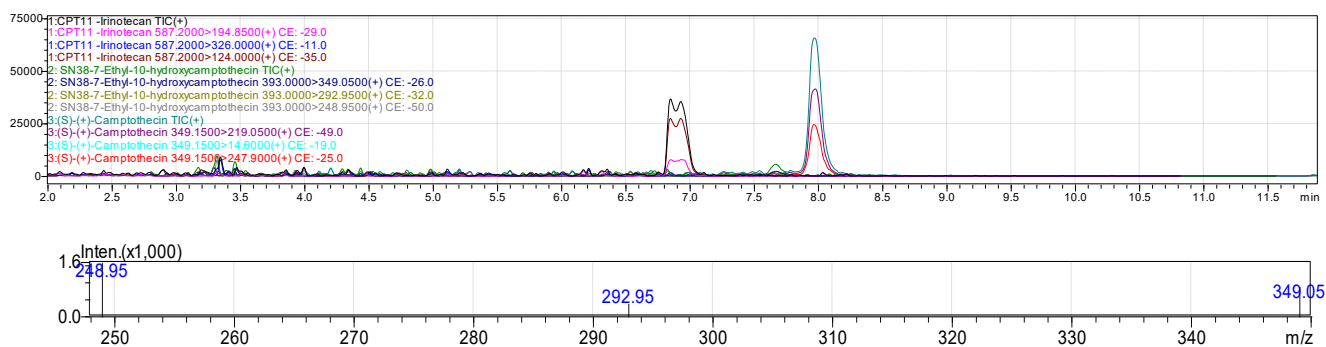


Figure IV-9. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°45 après 2h

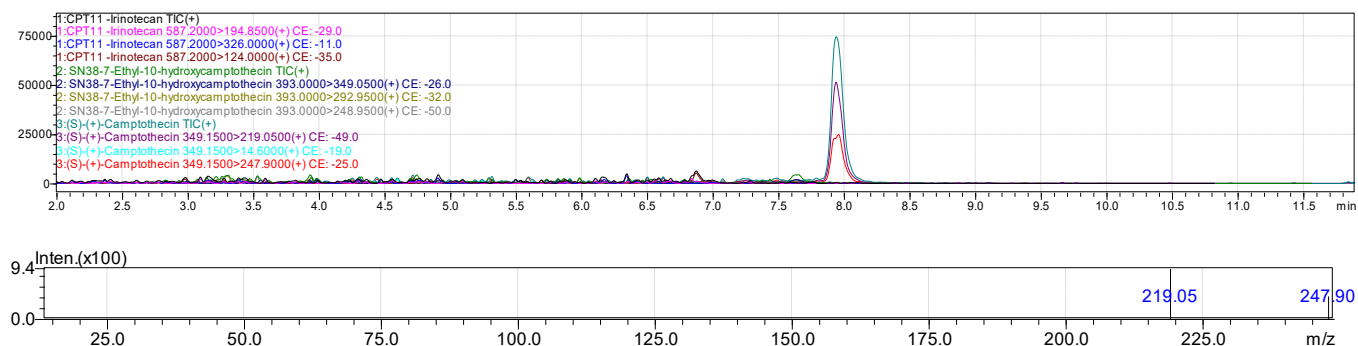


Figure IV-10. Chromatogramme et spectre de masse de l'analyse de l'échantillon du Malade N°45 après 48h

Toxicité

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0
 Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs.

Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

¹ CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MISO Web site (<https://www.meddra.org/>).

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability. Navigational Note: -					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements. Navigational Note: -					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors. Navigational Note: -					
Eosinophilia	>ULN and >Baseline	-	Steroids initiated	-	-
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of eosinophils in the blood. Navigational Note: -					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm ³ with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm ³ and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour. Navigational Note: -					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 g decrease in hemoglobin	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction. Navigational Note: -					

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements. Navigational Note: -					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity. Navigational Note: -					
Duodenal fistula	Asymptomatic	Symptomatic, invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site. Navigational Note: -					
Duodenal hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the duodenum. Navigational Note: -					
Duodenal obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Hospitalization indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of stomach contents through the duodenum. Navigational Note: -					

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by ulceration or inflammation of the oral mucosal.					
Navigational Note: -					
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Navigational Note: -					
Obstruction gastric	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; invasive intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.					
Navigational Note: -					
Oral cavity fistula	Asymptomatic	Symptomatic, invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.					
Navigational Note: -					
Oral dysesthesia	Mild discomfort; not interfering with oral intake	Moderate pain; interfering with oral intake	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.					
Navigational Note: -					
Oral hemorrhage	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; intervention indicated	Transfusion indicated; invasive intervention indicated; hospitalization	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.					
Navigational Note: -					
Oral pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the mouth, tongue or lips.					
Navigational Note: -					

Résumé

Introduction

La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de l'irinotécan (CPT-11) et de son métabolite actif SN-38 influence significativement la survenue de toxicités chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Le polymorphisme UGT1A1*28 et la bilirubine totale sont des facteurs modulant la clairance du SN-38 et le risque de toxicité. Aucune étude algérienne n'a évalué l'association entre ce génotype et l'exposition plasmatique à l'irinotécan et au SN-38.

Méthodes

Une étude prospective a été menée chez 83 patients atteints de cancer colorectal. Le génotypage UGT1A1*28 a été réalisé par qPCR. Les concentrations plasmatiques de CPT-11 et SN-38 ont été mesurées à 2 et 48 heures après perfusion par HPLC-MS/MS. Les corrélations entre le génotype, la bilirubine, l'exposition aux métabolites et les principales toxicités cliniques (diarrhée, neutropénie, nausées/vomissements) ont été analysées.

Résultats

Les fréquences génotypiques observées étaient de 38,6 % pour *1/*1, 49,4 % pour *1/*28 et 12 % pour *28/*28, conformes aux profils méditerranéens et nord-africains. Le génotype *28/*28 n'a pas influencé les concentrations de CPT-11, mais a entraîné une exposition significativement accrue et prolongée au SN-38. La bilirubine totale pré-traitement s'est corrélée positivement avec l'exposition tardive au SN-38. Le risque de diarrhée sévère était plus élevé chez les patients homozygotes *28/*28, tandis que la neutropénie et les nausées/vomissements montraient des associations plus limitées.

Conclusion

L'exposition au SN-38, plutôt qu'au CPT-11, constitue le principal déterminant pharmacocinétique de la toxicité. L'évaluation du génotype UGT1A1*28 et de la bilirubine, combinée au suivi pharmacocinétique du SN-38, permet d'adapter la posologie et de réduire la toxicité.

Mots-clés : irinotécan, SN-38, UGT1A1*28, pharmacocinétique, toxicité, cancer colorectal, pharmacogénomique.

Abstract

Introduction

Inter-individual variability in the pharmacokinetics of irinotecan (CPT-11) and its active metabolite SN-38 significantly influences the occurrence of toxicities in patients with metastatic colorectal cancer. The UGT1A1*28 polymorphism and total bilirubin are factors that modulate SN-38 clearance and the risk of toxicity. No Algerian study has evaluated the association between this genotype and plasma exposure to irinotecan and SN-38.

Methods

A prospective study was conducted in 83 patients with colorectal cancer. UGT1A1*28 genotyping was performed by qPCR. Plasma concentrations of CPT-11 and SN-38 were measured at 2 and 48 hours after infusion using HPLC-MS/MS. Correlations between genotype, bilirubin, metabolite exposure, and major clinical toxicities (diarrhea, neutropenia, nausea/vomiting) were analyzed.

Results

The observed genotype frequencies were 38.6 % for *1/*1, 49.4 % for *1/*28, and 12 % for *28/*28, consistent with Mediterranean and North African profiles. The *28/*28 genotype did not affect CPT-11 concentrations but was associated with significantly increased and prolonged exposure to SN-38. Pre-treatment total bilirubin correlated positively with late SN-38 exposure. The risk of severe diarrhea was higher in homozygous *28/*28 patients, whereas associations with neutropenia and nausea/vomiting were more limited.

Conclusion

Exposure to SN-38, rather than CPT-11, is the main pharmacokinetic determinant of toxicity. Assessment of UGT1A1*28 genotype and bilirubin, combined with pharmacokinetic monitoring of SN-38, allows dose adjustment and reduces toxicity.