

Stratégie du département médical d'une entreprise dans le cadre d'un lancement d'une nouvelle thérapie anticancéreuse pour des patients en impasse thérapeutique

Julien Ducreux

▶ **To cite this version:**

Julien Ducreux. Stratégie du département médical d'une entreprise dans le cadre d'un lancement d'une nouvelle thérapie anticancéreuse pour des patients en impasse thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03540924

HAL Id: dumas-03540924

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03540924

Submitted on 24 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 16 DECEMBRE 2020

PAR

Julien DUCREUX

Né le 17 Octobre 1993 à NICE

EN VUE D'OBTENIR
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

STRATEGIE DU DEPARTEMENT MEDICAL D'UNE ENTREPRISE DANS LE CADRE D'UN LANCEMENT D'UNE NOUVELLE THERAPIE ANTICANCEREUSE POUR DES PATIENTS EN IMPASSE THERAPEUTIQUE

ÉTUDE DE CAS DE L'ENTREPRISE PIERRE FABRE ONCOLOGIE ET DE L'INHIBITEUR BRAF ENCORAFENIB EN COMBINAISON AVEC LE CETUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL METASTATIQUE BRAF-MUTE

JURY :

Présidente **: Pr. Laurence CAMOIN**
Membres **: Dr. Stéphane HONORE, Dr. Nathan ANEZIN, Dr. Arnaud CHEVALIER**

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

LISTE EXHAUSTIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Table des matières

I. LA PATHOLOGIE : LE CANCER COLORECTAL 10

1. CANCER COLORECTAL : INTRODUCTION 11
1. Epidémiologie 11
2. Pathophysiologie 14
a) Quelques considérations anatomiques du colon 14
b) Les polypes 16
c) La dysplasie 16
d) Les adénomes 17
e) Localisation tumorale 19
3. Cancer colorectal et hérédité 20
a) Syndromes héréditaires 20
b) Le syndrome de Lynch 20
c) La polypose adénomateuse familiale (PAF) 21
d) La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH (MAP) 22
e) Le syndrome Peutz-Jeghers (SPJ) 22
2. DIAGNOSTIC 24
1. Symptômes et signes précoces 24
2. Examens et diagnostic 25
a) Introduction 25
b) Le bilan initial 25
c) Le bilan d'extension 26
d) Les stades du cancer colorectal 26
e) Les différents types de cancer colorectal 27
3. PREVENTION 29
1. Facteurs de risque et facteurs protecteurs 29
a) Facteurs protecteurs du cancer colorectal 29
b) Facteurs de risque du cancer colorectal 29
2. Dépistage 31
a) Pourquoi dépister le plus tôt possible ? 31
b) Les tests de dépistage 32
4. LES VOIES DE SIGNALISATION 34
1. Introduction 34
2. La voie Wnt/β-caténine 34
3. La voie des MAP kinases et PI3K/AKT 35
a) La voie des MAP kinases 36
b) La voie PI3K/AKT 36
4. La voie p53 37
5. L'instabilité chromosomique (CIN) 38
6. L'instabilité micro satellitaire (MSI) 38

II. LES TRAITEMENTS DU CANCER COLORECTAL 40

1. LES CHIMIOTHERAPIES 41
1. Introduction 41
2. Les protocoles FOLFOX/XELOX 41
a) Les antimétabolites 41
b) L'oxaliplatine 42
c) Les données cliniques 42
d) Schéma d'administration 43
e) Effets indésirables 43
3. Le protocole FOLFIRI 44
a) L'irinotecan 44
b) Les données cliniques 44
c) Schéma d'administration 45
d) Effets indésirables 45
4. Le protocole FOLFOXIRI 46
a) Les données cliniques 46
b) Schéma d'administration 47
c) Effets indésirables 47
2. LES THERAPIES CIBLEES 49
1. Introduction 49
2. Les anti-EGFR : cetuximab et panitumumab 49
a) Mécanisme d'action 49
b) Les données cliniques 50
c) Posologie 53

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

d) Effets indésirables ... 53
3. Les anti-VEGF et le cas du bevacizumab ... 54
a) Mécanisme d'action ... 54
b) Les données cliniques ... 55

III. LA STRATEGIE DE LANCEMENT DE LA NOUVELLE THERAPIE AU SEIN DU DEPARTEMENT MEDICAL DU GROUPE PIERRE FABRE ... 60

1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE ... 61
1. L'entreprise Pierre Fabre ... 61
2. Le partenariat avec Array BioPharma ... 61
2. ENCORAFENIB ET BINIMETINIB DANS LE MELANOME BRAF-MUTE ... 63
1. Introduction ... 63
2. L'étude clinique COLUMBUS ... 63
a) Design de l'étude ... 63
b) Résultats d'efficacité ... 64
c) Résultats de tolérance ... 65
d) Conclusion ... 65
3. ENCORAFENIB ET BINIMETINIB DANS LE CANCER COLORECTAL BRAF-MUTE ... 67
1. Le rationnel d'une association avec un anti-EGFR ... 67
a) Introduction ... 67
b) L'inhibition de BRAF dans le cancer colorectal BRAF-muté ... 68
c) Les mécanismes d'action ... 68
2. L'étude clinique BEACON ... 70
a) Design de l'étude et objectifs ... 70
b) Résultats de la Safety Lead-In ... 71
c) Résultats de l'étude de phase III ... 73
3. L'étude clinique ANCHOR ... 79
a) Design de l'étude ... 79
4. LA STRATEGIE DU DEPARTEMENT MEDICAL PIERRE FABRE ... 81
1. Analyse SWOT ... 81
a) Les forces ... 81
b) Les faiblesses ... 82
c) Les opportunités ... 83
d) Les menaces ... 84
2. La campagne « Disease Awarness » ... 85
a) Pourquoi cette campagne ? ... 85
b) Les études de marché ... 86
- L'étude quantitative ... 86
- L'étude qualitative ... 87
c) Les messages clés de la campagne ... 90
5. LES ACTIVITES MEDICALES AUTOUR DU LANCEMENT PRODUIT ... 92
1. Introduction ... 92
2. La segmentation médicale ... 92
3. Les Advisory Boards ... 94
a) Introduction ... 94
b) Premier Advisory Board : Une première approche du milieu et des pratiques ... 94
c) 2ème Advisory Board : La problématique du test de la mutation BRAF ... 95
d) 3ème Advisory Board : Le recueil d'information dans le contexte des résultats cliniques ... 96
4. L'activité terrain des Medical Science Liaison (MSL) ... 97
a) Le poste de MSL ... 97
b) Les activités en rapport avec le lancement de la thérapie ... 98
c) La formation en amont d'un MSL ... 99
d) L'implication des MSLs dans les études cliniques ... 101

IV. CONCLUSION ... 103

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 105

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

I. La pathologie : le cancer colorectal

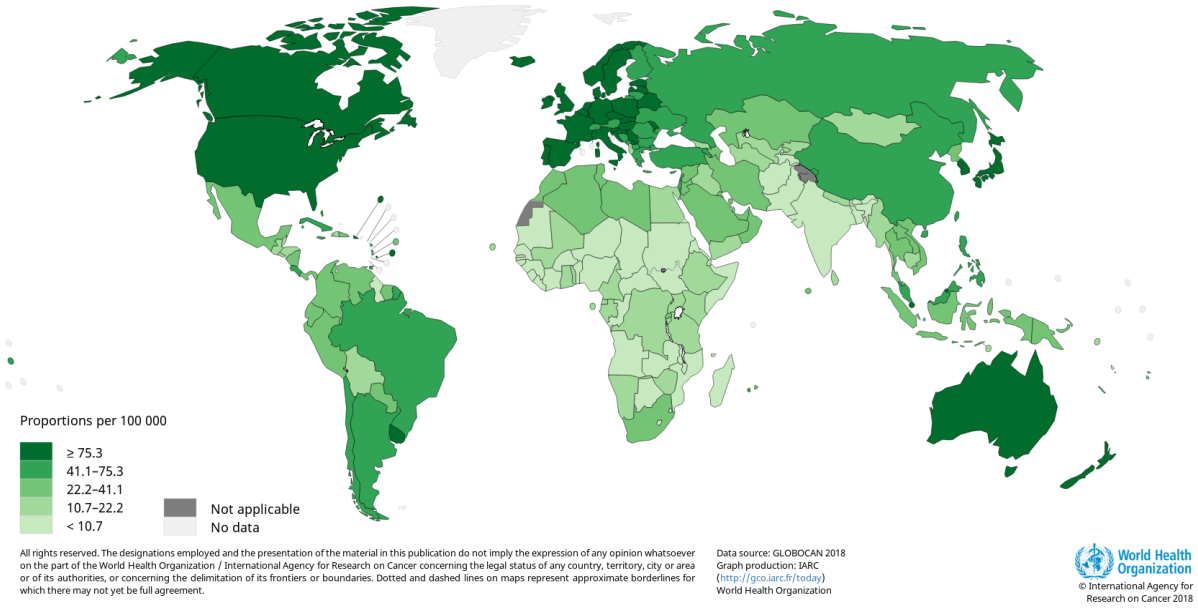
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

1. CANCER COLORECTAL : INTRODUCTION

1. *Epidémiologie*

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus communs dans les pays développés. Il est classé au 3ème rang après le cancer du sein et celui de la prostate.

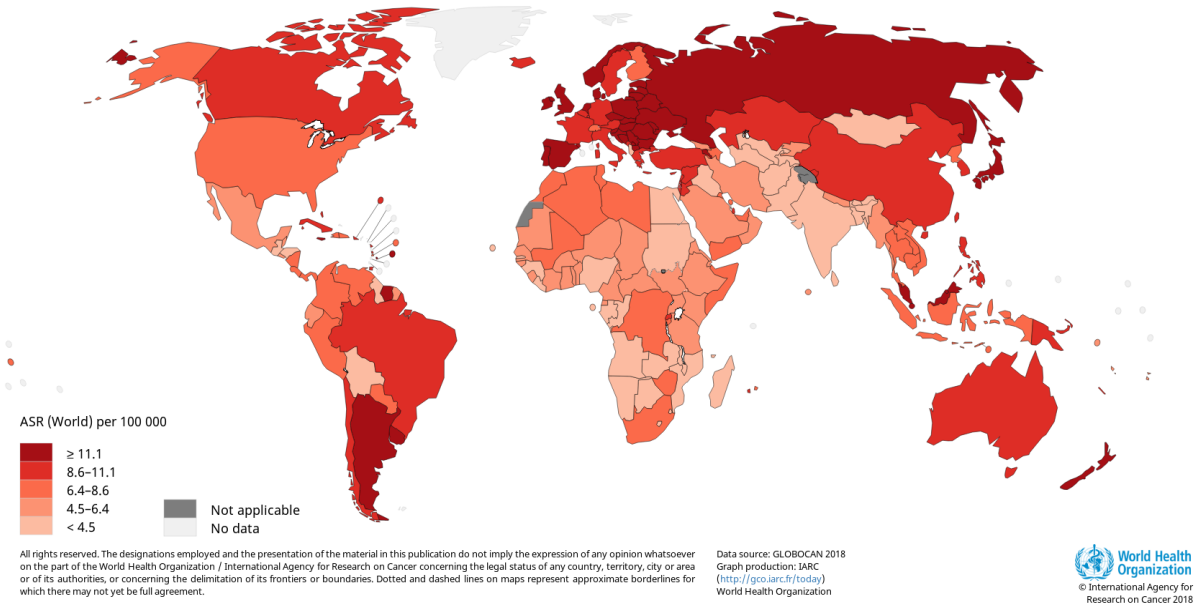
En 2018, il représente 1 849 518 nouveaux cas (soit 10,2% des cancers) et est responsable de 880 792 décès dans le monde. (1)



Prévalence estimée (5 ans) en 2018, cancer colorectal

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

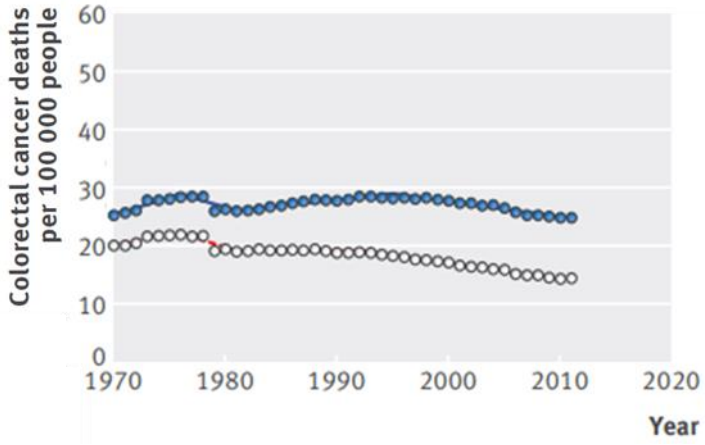
C’est une pathologie sévère, qui occasionne 30 à 50% de rechutes chez les patients dont beaucoup décèderont par la suite. En effet, le cancer colorectal est la quatrième cause de décès liée au cancer dans le monde. [2]



Taux de mortalité estimé dans le monde en 2018, cancer colorectal

Malgré cela, la mortalité a progressivement diminué au fil des années, en particulier dans les pays occidentaux. De nombreux programmes de dépistage du cancer ont été mis en place, permettant ainsi de détecter des lésions cancéreuses de manière précoce et mettre à disposition des patients des traitements de plus en plus efficaces. [2]

Université d’Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Evolution de la mortalité due au cancer colorectal dans les Etats membres de l'Union européenne (UE-27) entre 1970 et 2011 [3]

A titre d'exemple, différentes lignes de traitement dans le cancer colorectal métastatique permettent aujourd'hui d'atteindre une survie globale pouvant dépasser 30 mois. [4]

Le cancer colorectal est une maladie touchant en majorité les personnes âgées : en Europe, plus de 50% des cas de cancer colorectal surviennent chez les personnes de 70 ans ou plus. La mortalité est également plus grande chez les personnes plus vieilles : 43% des décès dus au cancer colorectal sont chez des personnes ayant entre 70 et 74 ans ; 67% pour les personnes de 75 ans et plus. [5]

EUROPE - BOTH SEXES - ESTIMATED INCIDENCE BY AGE

CANCER INCIDENCE	Total	0-14	15-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	3911317	17383	154394	100833	161843	262030	401417	520886	585673	540667	1166191
Breast	522513	5	32448	29458	41449	53872	64073	67558	65179	54490	113981
Colorectum	499667	93	5277	6334	13738	25914	44018	61733	75674	75539	191347
Lung	470039	37	2545	3562	11788	28014	52541	73687	82650	73863	141352
Prostate	449761	4	75	548	2735	15285	40237	71874	95719	90221	133063
Bladder	197105	45	1428	1291	3551	8200	15577	23334	29517	31552	82610

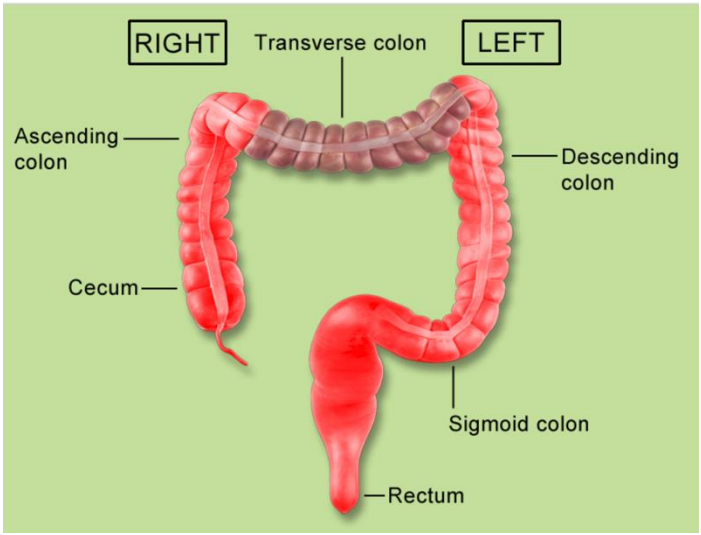
EUROPE - BOTH SEXES - ESTIMATED MORTALITY BY AGE

CANCER MORTALITY	Total	0-14	15-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	1929709	3255	26193	22070	45653	86981	152573	216428	260447	262022	854087
Lung	387913	7	1459	1910	7606	19432	38761	57279	66197	60786	134476
Colorectum	242483	2	1588	1443	3890	8114	14881	22663	29749	32182	127971
Breast	137707	0	2885	3540	5680	8410	11751	14430	15977	15149	59885
Pancreas	128045	0	615	909	2492	5349	9693	14386	18289	19234	57078

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. *Pathophysiologie*

a) Quelques considérations anatomiques du colon



Le colon peut être divisé en deux parties : le colon proximal (ou colon droit) et le colon distal (ou colon gauche).

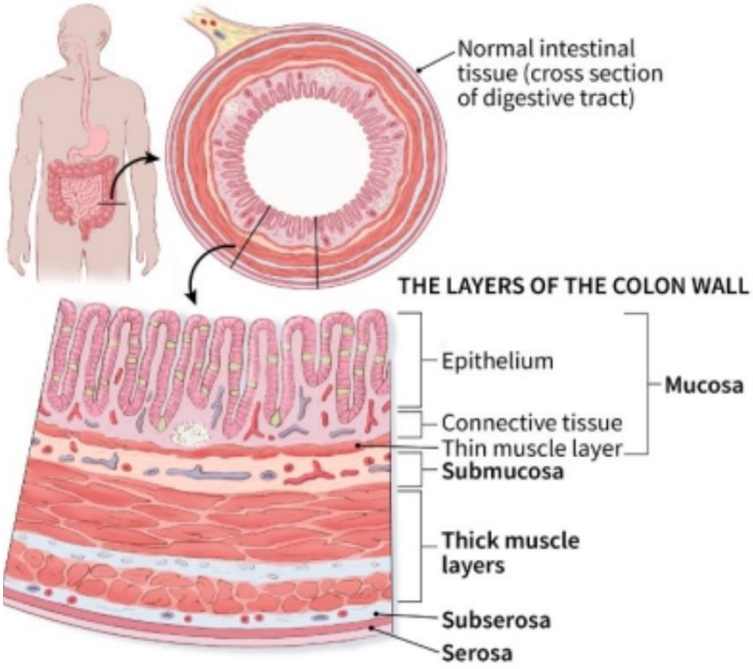
Le colon proximal représente la première et la partie moyenne du côlon. Il comprend :

- Le caecum (une poche qui relie l'intestin grêle au côlon)
- Le côlon ascendant (le côté droit du côlon)
- Le côlon transverse (la partie du côlon qui traverse le corps entre les côtés droit et gauche du côlon)

Le colon distal, quant à lui, représente la dernière partie du colon. Il comprend ainsi :

- Le côlon descendant (le côté gauche du côlon)
- Le côlon sigmoïde (la section en forme de S du côlon qui se connecte au rectum) [6,7]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Chaque section du côlon contient plusieurs couches de tissu cellulaire :

- La muqueuse comportant l'épithélium, le chorion et la musculaire muqueuse,
- La sous-muqueuse, tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques,
- La musculeuse, constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses,
- L'adventice (ou sous-séreuse),
- La séreuse [8]

Le cancer colorectal résulte d'une série de modifications histopathologiques et moléculaires transformant les cellules épithéliales normales en cellules cancéreuses.

Généralement, le cancer commence dans la couche interne et peut traverser tout ou partie des couches tissulaires.

Mais un cancer peut débuter dans des sections différentes du colon. Cela entraine d'ailleurs des symptômes différents par la suite.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

b) Les polypes

Un polype est une croissance de tissu de la paroi interne de la lumière du côlon.
Les polypes sont de petites excroissances bénignes pour la plupart, mais certains sous-types présentent un risque de dégénérer et d'évoluer en tumeurs.
La plupart des cancers colorectaux ont pour origine un certain type de polypes, les polypes dits « adénomateux ».

Les polypes peuvent être :

- Sessile avec un développement légèrement aplati et à base large (plus larges que hauts)
- Pédiculé : telle une excroissance sur une petite tige.
- Plats [9]

D'un point de vue histologique, les polypes sont de plusieurs types :

- Polypes adénomateux ou adénomes
- Polypes hyperplasiques et polypes dentelés : lésions généralement petites et inoffensives limitées au côlon distal et au rectum.
- Polypes juvéniles : souvent multiple et la cause d'un saignement rectal, en particulier chez les jeunes personnes. Non précancéreux mais la polypose juvénile est une maladie rare pouvant être associée à un risque accru de cancer.
- Polypes inflammatoires : Bénin et rarement symptomatique, peuvent survenir dans un contexte de maladie intestinale inflammatoire (ex : maladie de Crohn, colite ulcéreuse…)

c) La dysplasie

Le terme de dysplasie est utilisé afin de caractériser la « normalité » des polypes.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

On dit que les polypes légèrement anormaux ont une dysplasie de grade bas (légère ou modérée). Les polypes très anormaux présentent une dysplasie de haut grade (sévère).
Par définition, un adénome bénin a un faible grade, tandis que les notes élevées de dysplasie correspondent au premier stade du cancer (cancer intraépithélial). [10,11]

d) Les adénomes

Les polypes adénomateux ou « adénomes » sont classés en 3 sous-types en fonction de leur architecture histologique :

- Adénome tubulaire (75%),
- Adénome tubulovilleux (≈20%),
- Adénome villeux (≈10%) [12]

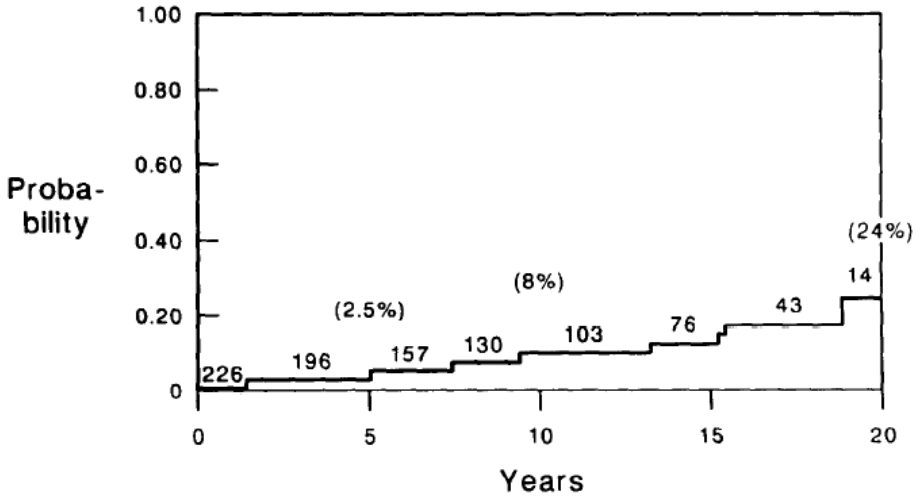
Environ 5% des adénomes colorectaux subissent une transformation maligne et les adénocarcinomes malins représentent environ 95% des cancers colorectaux. [13,14]

Certains facteurs peuvent prédire la dangerosité d'un adénome tels qu'une une architecture villeuse [12], une grande taille (≥ 10 mm), un plus grand nombre d'adénomes associés ou encore l'âge du patient. [15]

Néanmoins, la plupart des adénomes semblent se développer lentement et le risque de développer un cancer pour les polypes supérieurs à 1 cm (représentés principalement par les adénomes) est de :

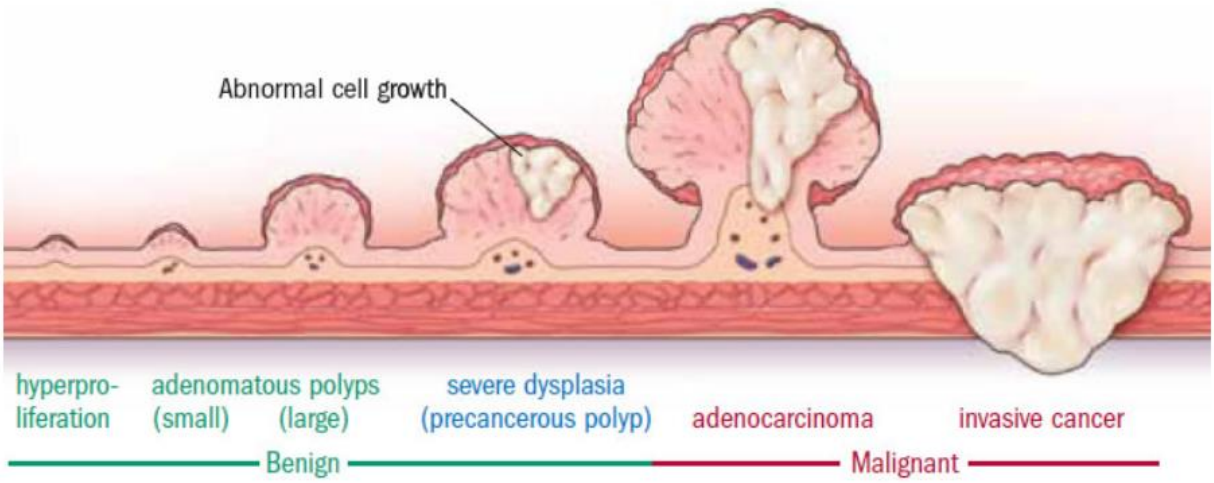
- 3% à 5 ans,
- 8% à 10 ans,
- 24% à 20 ans [14]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



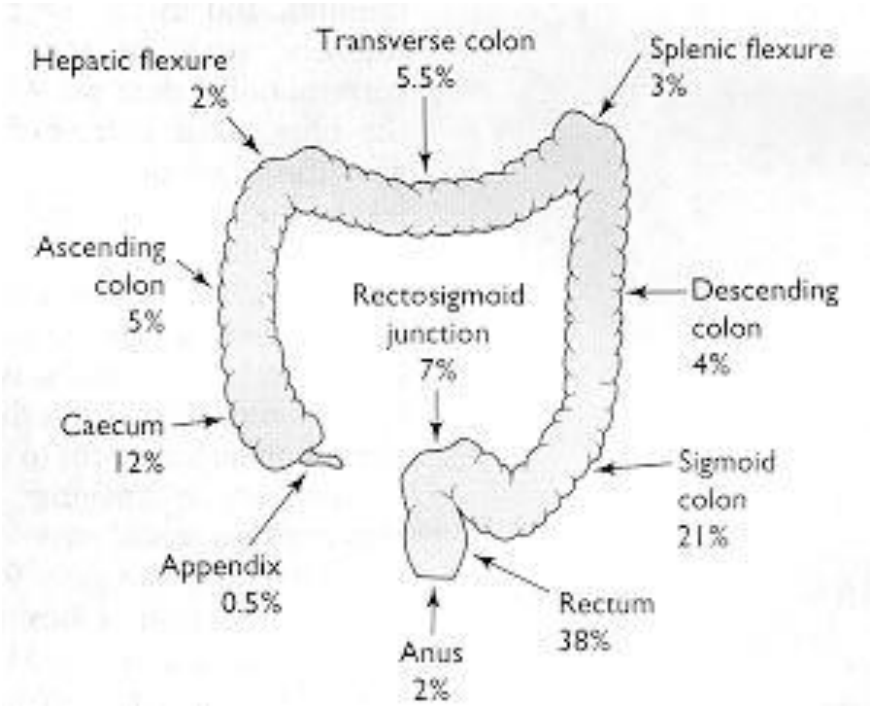
Risque cumulé de diagnostic de carcinome invasif sur le site du polype initial au cours du suivi de surveillance [16]

Résumé : comment un polype évolue-t-il en cancer ? [17]



Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

e) Localisation tumorale



Les cancers du rectum représentent près de 40% des cancers colorectaux.
La deuxième localisation la plus fréquente dans le cancer colorectal est le côlon sigmoïde. [18]

Les tumeurs provenant des colons gauche ou droits présentent elles aussi des caractéristiques différentes. Statistiquement parlant, voici les différences relevées :

- Au niveau de l'incidence, les tumeurs du colon gauche sont les plus nombreuses et on les retrouve dans la majeure partie des cas chez les hommes.
- Les tumeurs du colon droit sont plus larges et présentent souvent une classification TNM (tumor, node, metastasis) plus élevées
- D'un point de vue génétique, les tumeurs du colon droit sont souvent associées aux polyposes avec mutation du gène MUTYH.

  Tandis que les tumeurs du colon gauche sont souvent associées aux polyposes familiales adénomateuses.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- D’un point de vue marqueurs moléculaires, les tumeurs du colon droit sont souvent positives pour les phénotypes CIMP (CpG island methylator phenotype), les instabilités microsatelitaires (MSI) et les mutations BRAF.
- Les tumeurs du colon gauche, sont associées aux instabilités chromosomiques.
- Pour finir, les tumeurs du colon droit sont facteurs de mauvais pronostic en termes de survie globale par rapport aux tumeurs du colon gauche. [19]

3. Cancer colorectal et hérédité

a) Syndromes héréditaires

On estime qu’environ 20% à 30% des cancers colorectaux sont une forme héréditaire de la maladie. Mais seulement 5% des personnes qui développent un cancer colorectal ont hérité de mutations génétiques provoquant des syndromes héréditaires. [20,21]

Les syndromes héréditaires les plus courants liés aux cancers colorectaux sont :

- Le syndrome de Lynch (appelé également Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou HNPCC)
- La polypose adénomateuse familiale (PAF)

D'autres syndromes plus rares sont également liés au cancer colorectal et peuvent augmenter le risque de cancer colorectal :

- Polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH
- Syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

b) Le syndrome de Lynch

Université d’Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Le syndrome de Lynch est le syndrome héréditaire associé au cancer colorectal le plus répandu. En effet, il représente la cause d'environ 3% à 5% des cancers colorectaux. [22]

Le syndrome de Lynch est couramment associé à une déficience en « mismatch repair » (MMR) de l'ADN (système de reconnaissance et de réparation des mésappariements de l'ADN évitant les erreurs de réplication), dû à des défauts dans les gènes codant pour des composants clés des complexes de réparation de MMR. [20]

Pour les patients atteints du syndrome de Lynch, le risque de développe un cancer colorectal est évalué entre 50 et 80%. Le cancer survient alors à un plus jeune âge et à un emplacement plus proximal en comparaison aux formes sporadiques. [21]

A noter que le syndrome de Lynch est un facteur de risque pour d'autres formes de cancers (exemple : cancer de l'endomètre, cancer gastrique, cancer des ovaires, cancer des voies urinaires…). [21]

c) <u>La polypose adénomateuse familiale (PAF)</u>

La polypose adénomateuse familiale est une maladie autosomique dominante caractérisée par le développement d'un grand nombre de polypes (> 100 à 1000) localisés dans tout le tractus gastro-intestinal.

Cette pathologie se développe à l'adolescence et est présente dans moins d'1% des cancers colorectaux.
Dans 95% des cas, elle est causée par une mutation sur le gène APC (adenomatous polyposis coli) et plus rarement, sur le gène MUTYH (voir partie d) ci-dessous).

Le risque de transmission aux enfants est de 50% et, si la maladie n'est pas identifiée et traitée à un stade précoce, le cancer survient inévitablement.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

A noter que cette maladie est également souvent liée à d'autres tumeurs digestives et extra digestives (exemple : adénomes duodénaux) [23]

d) La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH (MAP)

Cette polypose est causée par une mutation constitutionnelle des deux allèles du gène MUTYH. Sa transmission autosomique récessive l'oppose à la polypose adénomateuse familiale, liée à une mutation du gène APC, à transmission autosomique dominante.

La plupart du temps, elle se manifeste par l'apparition de plusieurs (entre 10 et une centaine) polypes adénomateux du côlon qui apparaissent aux alentours de 50 ans, mais parfois, le cancer colorectal peut se développer en l'absence de polypose.

La MAP est caractérisée par un risque accru de cancer colorectal au cours de la vie (de 43% à presque 100% de risque en l'absence de surveillance régulière). [24]

e) Le syndrome Peutz-Jeghers (SPJ)

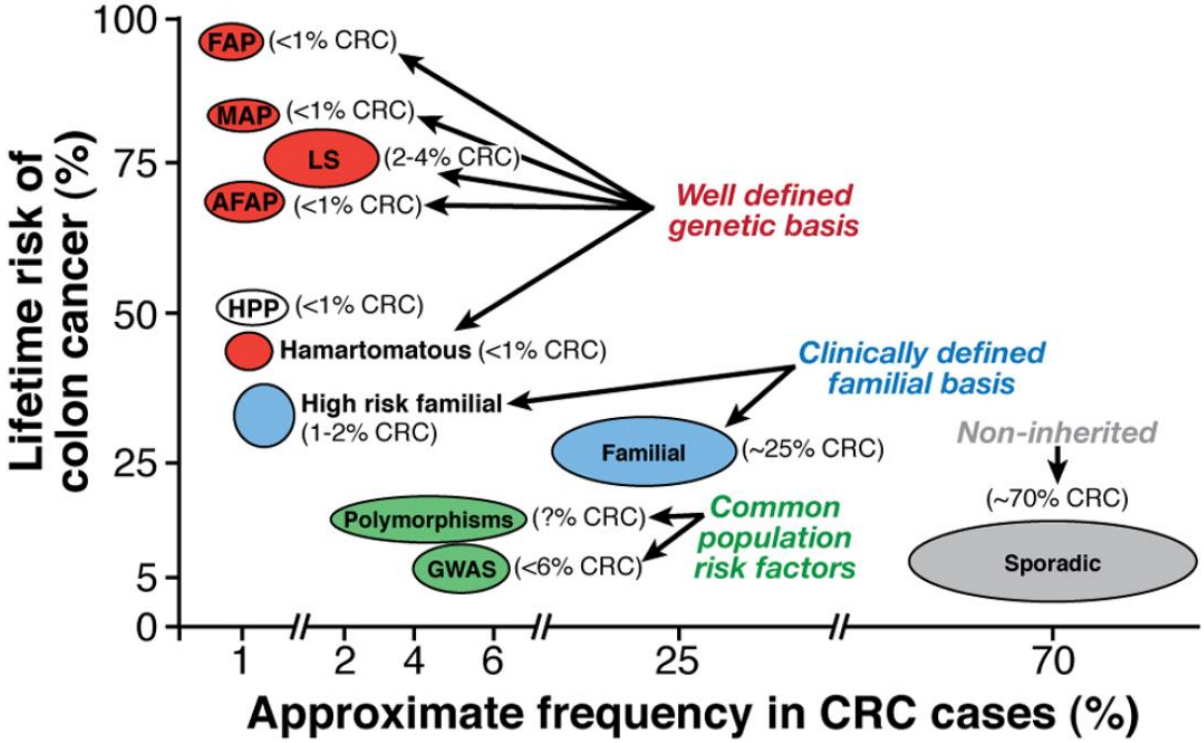
Le syndrome Peutz-Jeghers est une maladie héréditaire autosomale dominante. Elle se caractérise par des mutations germinales sur le gène sérine/théonine kinase-11 (STK-11).

L'incidence de cette pathologie est comprise entre 1/8300 et 1/200 000. Les patients touchés présentent souvent des saignements rectaux, des invaginations intestinales, des anémies ou encore pigmentations cutanéo-muqueuses se déclarant en bas âge.

Le syndrome SPJ entrainera alors un risque accru de cancer dans le tractus gastro-intestinal mais également à d'autres localisations comme le sein, le pancréas, l'estomac ou les ovaires. [25]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

En résumé :



Classement des facteurs et des maladies héréditaires en fonction du risque de contracter un cancer colorectal dans sa vie et en fonction de leur fréquence chez les personnes atteintes de cancer colorectal. [(21)]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. DIAGNOSTIC

1. *Symptômes et signes précoces*

Dans la majeure partie des cas, on remarque peu ou pas de symptômes précis lors des stades précoces d'où l'importance d'un dépistage rigoureux.

Malgré cela, voici une liste de certains symptômes pouvant survenir chez un patient atteint de cancer colorectal :

- Sang dans les selles (selles foncées ou de couleur rouge sang)
- Anémie
- Modification du comportement intestinal (diarrhée, constipation…)
- Envie urgente d'aller à la selle mais absence de soulagement après y être allé
- Gaz, ballonnements, crampes
- Perte de poids inexpliquée
- Fatigue [26]

Il peut exister certaines différences remarquables au moment du diagnostic entre les cancers du côlon droit et ceux du colon gauche :

- Pour le colon gauche : les tumeurs sont généralement à un stade moins avancé mais elles provoquent plus de saignements et de modifications concernant le transit intestinal.
- Pour le colon droit : on peut remarquer plus d'anémies microcytaires ainsi que de perte de poids. Le stade TNM sera souvent plus élevé, avec de plus grosses tumeurs et une invasion vasculaire plus fréquente. [19]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. *Examens et diagnostic*

a) Introduction

Lorsqu'une présence de cancer colorectal est soupçonnée à la suite de symptômes ou d'une anomalie lors d'examens médicaux, une batterie d'autres tests doivent être réalisés afin de confirmer et établir un diagnostic.

Le diagnostic permettra entre autres :

- D'identifier le type de cancer
- De localiser l'endroit où la tumeur initiale s'est formée
- De déterminer le stade du cancer
- D'adapter la prise en charge médicamenteuse du patient

Un diagnostic précis se divise généralement en deux étapes : le bilan initial et le bilan d'extension. [27]

b) Le bilan initial

L'objectif du bilan initial est de déterminer la présence ou non de cancer, puis de le localiser et d'en définir le type par le biais de consultations avec un gastroentérologue qui réalisera différents examens selon la situation.

Si l'on suspecte une tumeur localisée dans le rectum, le bilan se base tout d'abord sur l'examen du toucher rectal qui permettra de détecter une éventuelle anomalie mais ne pourra pas définir si elle est cancéreuse ou non.

Il faudra alors compléter ce premier examen par une endoscopie (rectoscopie pour l'observation intérieure du rectum ou coloscopie pour l'observation de la paroi interne du colon) qui permettra :

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- De déterminer la localisation exacte de la ou des lésions
- De procéder à la biopsie de la tumeur
- De détecter d'autres lésions précancéreuses
- D'enlever d'éventuels polypes [27,28]

Le prélèvement lors de la biopsie est ensuite envoyé dans un laboratoire pour un examen anatomopathologique qui permettra de statuer définitivement sur le statut cancéreux ou non de la lésion (preuve histologique), sur le type de cancer et son stade.

c) Le bilan d'extension

Le bilan d'extension complète le diagnostic en évaluant la propagation du cancer.

Pour cela, une analyse des ganglions lymphatiques est effectuée afin de savoir s'ils ont été touchés ou non par des cellules cancéreuses.

Ensuite, la recherche d'éventuelles métastases dans d'autres parties du corps se déroule à travers plusieurs examens d'imagerie. La majeure partie du temps, ces examens se caractérisent par un scanner du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne.

D'autres examens peuvent quelque fois compléter ces derniers tels qu'une échographie de l'abdomen ou de la région pelvienne, une IRM du foie ou encore dans le cas d'un cancer du rectum, une échographie endorectale et/ou une IRM rectale. [27]

d) Les stades du cancer colorectal

Lors du diagnostic, on détermine le stade du cancer, afin d'analyser l'étendue de la maladie et la propagation des cellules cancéreuse.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Pour cela, trois critères sont utilisés :

- La taille et la profondeur de la tumeur (une tumeur localisée sera plus facile à traiter)
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints (si des ganglions sont atteints, cela signifie que la maladie a commencé à se disséminer)
- La présence ou non de métastases (l'envahissement d'autres organes que les ganglions lymphatiques par les cellules cancéreuses)

Ces trois critères représentent la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) et permettent de définir le stade du cancer. Il existe 5 stades différents :

- Stade 0 : la tumeur est très superficielle, elle n'a pas envahi la sous-muqueuse, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et qu'il n'y a pas de métastase.

- Stade I : la tumeur a envahi la sous-muqueuse ou la musculeuse de la paroi du colon ou du rectum, mais les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase.

- Stade II : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon ou du rectum, mais toujours aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

- Stade III : à ce stade, les ganglions lymphatiques proches de la tumeur sont envahis par les cellules cancéreuses.

- Stade IV : le cancer s'est métastasé vers des organes éloignés, le plus souvent le foie ou les poumons [29,30]

e) <u>Les différents types de cancer colorectal</u>

Les adénocarcinomes représentent environ 95% des cancers colorectaux :
Ils se développent dans la muqueuse du côlon ou du rectum, qui constituent le gros intestin.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2 sous-types moins courants d'adénocarcinomes :

- L'adénocarcinome mucineux est composé d'environ 60% de mucus. Le mucus peut provoquer une propagation plus rapide des cellules cancéreuses et une agressivité accrue par rapport aux adénocarcinomes typiques. Les adénocarcinomes mucineux représentent environ 10 à 15% de tous les adénocarcinomes colorectaux.
- Les adénocarcinomes à cellules « en bague de chaton » représentent moins de 1% des adénocarcinomes et sont nommés ainsi pour leur apparence au microscope. Il s'agit d'un sous-type généralement agressif pouvant être plus difficile à traiter. [31]

D'autres formes plus rares existent également :

- Les tumeurs carcinoïdes, se développant à partir des cellules produisant les hormones de l'intestin.
- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) proviennent de cellules situées dans la paroi du côlon, appelées cellules interstitielles de Cajal. Ces tumeurs peuvent se trouver n'importe où dans le tube digestif, mais sont plutôt rares dans le côlon.
- Les lymphomes sont les cancers des cellules du système immunitaire. Ils commencent en majeure partie dans les ganglions lymphatiques, mais peuvent parfois commencer à se développer dans le côlon, le rectum ou d'autres organes.
- Les sarcomes se développant dans les vaisseaux sanguins, les couches musculaires ou d'autres tissus conjonctifs situés dans la paroi du côlon et du rectum. Néanmoins, les sarcomes du côlon ou du rectum sont rares. [31]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

3. PREVENTION

1. *Facteurs de risque et facteurs protecteurs*

a) Facteurs protecteurs du cancer colorectal

Il existe certains facteurs permettant de réduire les risques d'apparition d'un cancer colorectal.

Le premier concerne le mode de vie et plus particulièrement son alimentation.
En effet, un régime à base de fruits et légumes, à teneur élevée en calcium et vitamine D, tout en limitant sa consommation de viandes rouges et d'alcool, et en pratiquant une activité physique régulière permet de réduire le risque de survenue de cancer colorectal.

Comme beaucoup d'autres cancers, la cigarette favorise également l'apparition de cancer colorectal. Ne pas fumer constitue donc un facteur préventif du cancer colorectal.

Enfin, de nombreuses études ont montré que les personnes prenant régulièrement de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), présentent un risque moins élevé de cancer colorectal et de polypes.
Mais les AINS pouvant provoquer des effets indésirables graves, (saignements provoqués par une irritation ou des ulcères de l'estomac) cela vient impacter la balance bénéfice/risque et ainsi, il n'est pas recommandé pas de prendre des AINS juste pour réduire le risque de cancer colorectal. [32]

b) Facteurs de risque du cancer colorectal

Le premier facteur de risque de cancer colorectal est l'âge : en effet, jusqu'à 90% des cancers colorectaux se développent après 50 ans.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Les antécédents familiaux ainsi que la présence de certains gènes constituent également un risque de développer un cancer colorectal. Avoir un membre de sa famille proche (du premier degré) avec un cancer colorectal double le risque d'en développer un à son tour. De plus, 5% des cancers colorectaux sont étroitement liés à la présence de certains gènes qui constituent des facteurs de prédisposition à la maladie (voir partie 1.3).

Les maladies inflammatoires intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn…) entrainent également un risque accru de cancer colorectal.

Enfin, l'hygiène de vie et l'alimentation peuvent aussi impacter la survenue d'un cancer colorectal.
Par exemple, consommer par jour 3 verres d'alcool ou plus pour les hommes et 2 verres d'alcool ou plus pour les femmes est un facteur de risque, au même titre que le fait d'être fumeur ou bien obèse. [33]

<u>En résumé :</u>

Facteur de risque	Minimal	Modéré	Majeur
Facteur héréditaire dominant (PAF, HNPCC…)			X
Régime alimentaire			X
Facteur héréditaire récessif (MAP)		X	
Cancer colorectal dans le passé		X	
Adénome villeux colorectal dans le passé		X	
Peu d'activité physique		X	
Age > 50 ans		X	
Sexe masculin	X		

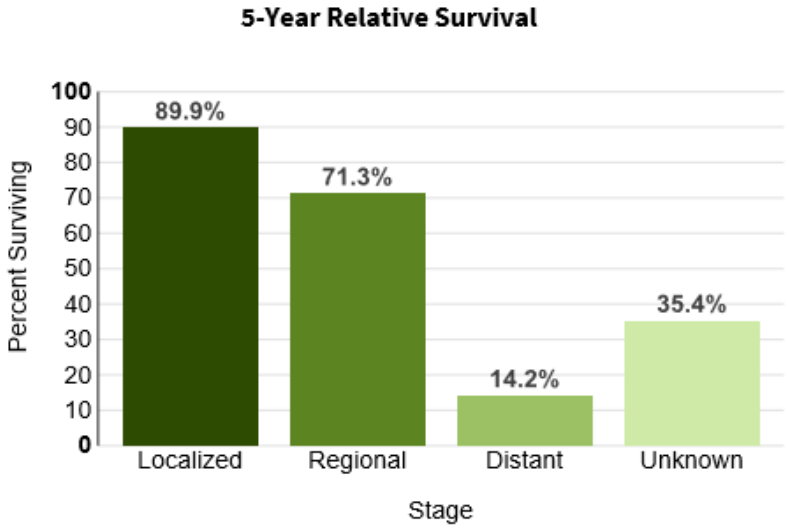
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Obésité	X		
Fumeur	X		
Excès de consommation d'alcool chronique	X		
Maladie inflammatoire intestinale	X		
Acromégalie	X		
Cholécystectomie	X		
Cancer du sein, des ovaires ou radiothérapie	X		

Evaluation de l'importance des facteurs de risque du cancer colorectal [34]

2. *Dépistage*

a) Pourquoi dépister le plus tôt possible ?



Pourcentage de survie en fonction de la propagation du cancer.

Si le cancer se trouve uniquement dans la partie du corps où il s'est déclaré initialement, on dit qu'il est à un stade local (parfois appelé aussi stade 1).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

S'il s'est propagé à une autre partie du corps, le stade du cancer est alors qualifié de régional ou éloigné.

Plus le cancer colorectal est détecté tôt, plus il y a de chances pour que le cancer soit encore à un stade local non propagé ce qui facilitera sa prise en charge et donc meilleures seront les chances pour une personne de survivre. En effet, la survie à 5 ans du cancer colorectal diagnostiqué au stade local est d'environ 90%. Mais malgré ça, seulement 39% des cancers colorectaux sont diagnostiqués au stade local. [35]

b) Les tests de dépistage

À ce jour, le test de recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans est le seul test recommandé par l'ESMO (European Society for Medical Oncology) en termes de dépistage.
Chez les personnes à risque moyen, la RSOS a réduit la mortalité due au cancer colorectal de 15%. Un dépistage annuel sans dépasser les deux ans d'intervalle entre deux tests semble être le mode de dépistage le plus bénéfique pour les patients.

D'autres tests sont possibles même si pas encore recommandés officiellement :

- Par exemple, le test immunochimique fécal semble apporter également un bénéfice par son taux de détection d'adénomes et de cancers.

- La sigmoïdoscopie flexible (examen visuel direct de la paroi interne de l'intestin et des éventuelles lésions bénignes ou tumeurs malignes) semble également réduire l'incidence et la mortalité du cancer colorectal dans des cadres de programmes de dépistage ; l'avantage de cette technique est que l'intervalle entre deux tests est beaucoup plus long (ne doit pas être <10 ans et peut même être étendu à 20 ans).

Enfin, de nouvelles technologies de dépistage sont toujours en cours d'évaluation :

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- La tomographie : injection d'un traceur faiblement radioactif qui se fixe au niveau des cellules cancéreuses et émet, des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à une caméra spéciale

- L'analyse ADN des selles

- Ou encore l'endoscopie par capsule : exploration digestive impliquant l'ingestion d'une petite capsule qui parcourt naturellement le système digestif tout en prenant des images de l'intestin. [(2)]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

4. LES VOIES DE SIGNALISATION

1. *Introduction*

Le cancer colorectal est le résultat de mutations de gènes jouant un rôle important dans la régulation de la prolifération cellulaire ou la réparation des dommages causés à l'ADN. Pour qu'il puisse se développer, plusieurs de ces mutations sont requises.

Les gènes impliqués dans ce paradigme génétique peuvent être divisés en deux classes :

- Les gènes suppresseurs de tumeurs
- Les oncogènes

Les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines qui inhibent la prolifération cellulaire ou favorisent la mort cellulaire. Ils sont souvent inactifs dans le cancer colorectal (exemple : APC, TP53).

Les oncogènes sont des versions actives de proto-oncogènes souvent impliquées dans la prolifération ou le développement de cellules.
Une fois activés, ils accélèrent la croissance cellulaire et contribue à la formation de tumeurs (exemple : RAS, BRAF). [36]

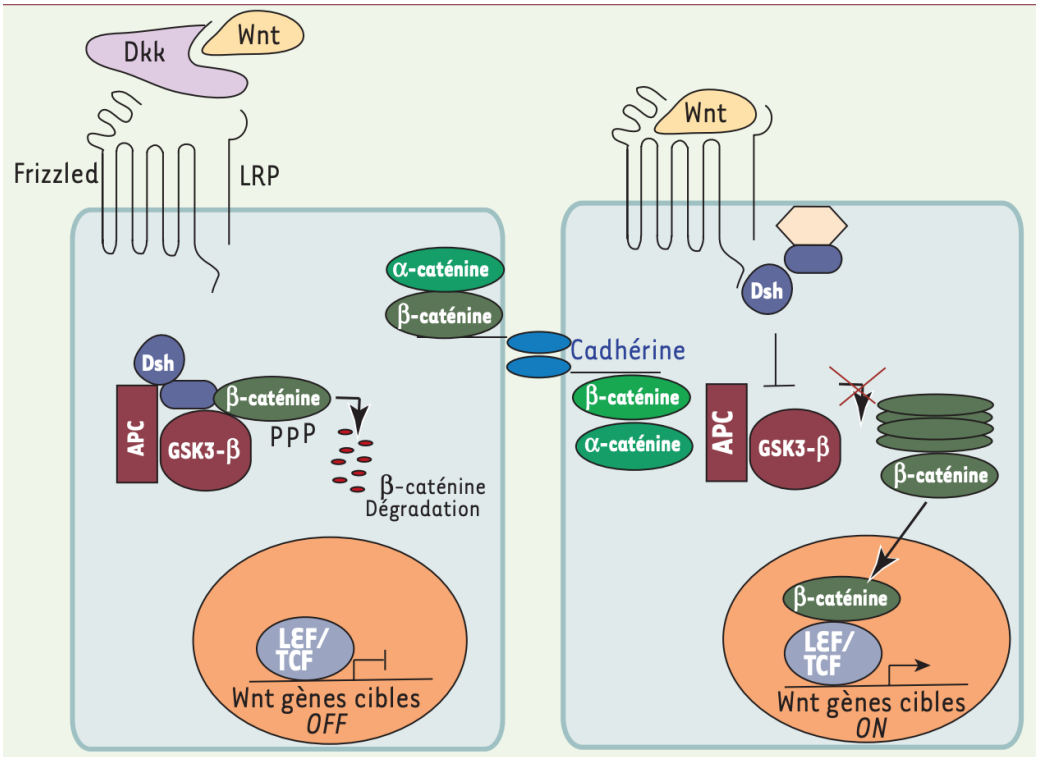
2. *La voie Wnt/β-caténine*

Le complexe regroupant la voie de signalisation Wnt et la protéine β-caténine constitue le mécanisme de contrôle de la prolifération cellulaire au niveau de la muqueuse intestinale. [37]

Ainsi, lorsque cette voie signalisation est déréglée, cela provoque un dysfonctionnement du contrôle de la prolifération cellulaire, aboutissant ainsi à la formation de polypes. Il s'agit d'une étape initiale dans le processus d'oncogenèse. [38]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Ce dérèglement serait dû à une mutation au niveau du gène suppresseur de tumeur nommé APC entrainant une accumulation de β-caténine et donc une prolifération cellulaire trop importante. Elle serait impliquée dans plus de 80 % de cancers colorectaux. [39]



Voie de signalisation Wnt/β-caténine [40]

3. *La voie des MAP kinases et PI3K/AKT*

Les cycles cellulaires dépendent en général de facteurs de croissance externes à la cellule. Pour les cellules constitutives de l'épithélium de la muqueuse colorectale, ce facteur de croissance est l'Epidermial Growth Factor (EGF).

La liaison à son récepteur (EGF-R), à activité tyrosine kinase, active les voies de signalisation cellulaire. Deux voies de signalisation majeures sont activées par ces récepteurs : la voie MAP kinase et la voie PI3K/AKT. Une fois activées, elles induisent la prolifération cellulaire par division et empêchent la différenciation des cellules.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

a) La voie des MAP kinases

La voie des MAP kinases est une cascade de phosphorylation aboutissant à l'activation de la protéine ERK via le gène RAS en passant respectivement par RAF et MEK.

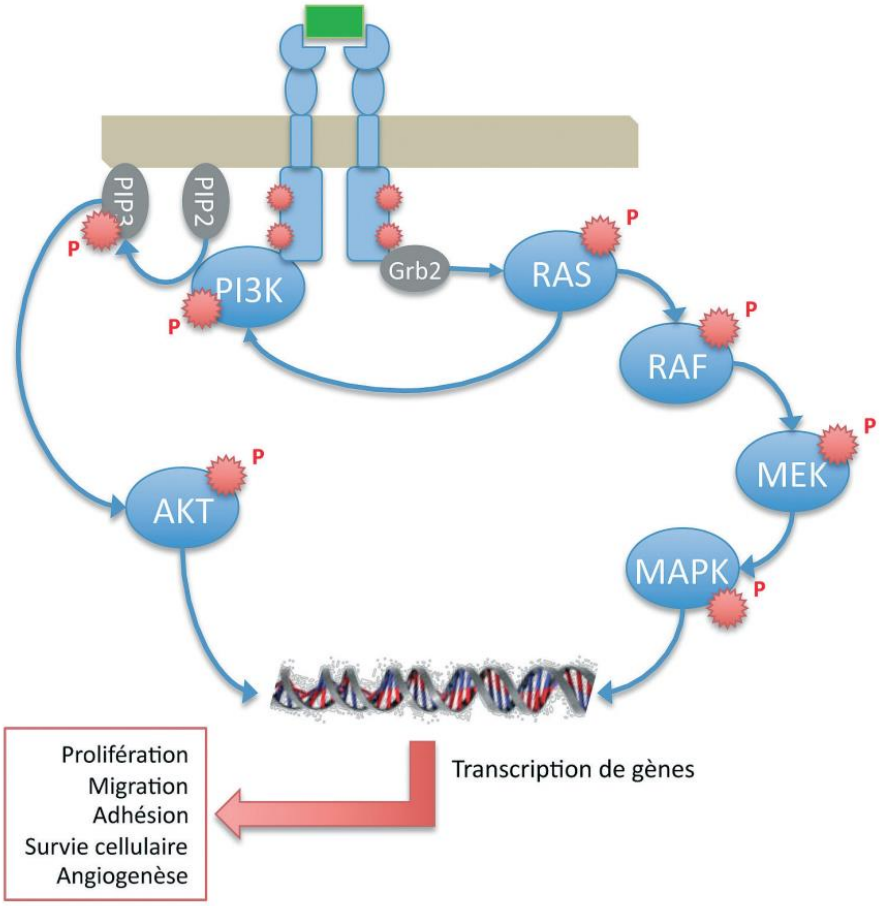
La protéine ERK va ensuite activer des facteurs de qui vont induire la prolifération cellulaire et empêcher l'apoptose. Ainsi des mutations au niveau des domaines RAS ou RAF activent la cascade de prolifération cellulaire et entrainent un développement anarchique des cellules de la muqueuse intestinale. (41)

De plus, cette voie permet l'activation d'autres codant pour des facteurs de croissance, comme par exemple le facteur impliqué dans l'angiogenèse, nommé VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). (42)

b) La voie PI3K/AKT

La protéine PI3K, quant à elle, va permettre l'activation de la protéine AKT. Cette protéine activera à son tour le facteur mTOR responsable de la survie cellulaire.
PI3K module également l'activité de nombreuses cibles impliquées dans l'apoptose et le cycle cellulaire. (43)

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Les voies RAS/RAF/MAK/MAPK et PI3K/AKT [44]

4. *La voie p53*

La protéine p53 est un facteur de transcription responsable de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose. [45]

Elle intervient dans le mécanisme de réparation des erreurs de réplication de l'ADN.
La perte de fonction de p53 provoque ainsi un échappement définitif des cellules cancéreuses à l'apoptose, les cellules vont ainsi pouvoir continuer leur division et différenciation cellulaire sans avoir recours à ces réparations. [46]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Une perte de fonction de la protéine 53 est retrouvée dans 50 à 75% des cas de cancer colorectal, bien supérieure à ce qui est observé dans le cas de l'adénome, indiquant son rôle dans la transition d'un adénome à un carcinome. [47]

5. *L'instabilité chromosomique (CIN)*

L'instabilité chromosomique ou CIN est la voie la plus fréquemment impliquée dans le développement du cancer colorectal (observée dans 85% des transitions adénome-carcinome).

L'instabilité chromosomique fait référence à un taux élevé de pertes d'allèles sur les chromosomes.
Ces pertes chromosomiques appelées « délétions » sont associées à des mutations fréquentes dans des oncogènes spécifiques (KRAS, BRAF), ainsi que chez des gènes suppresseurs de tumeur (APC, p53) contribuant ainsi au développement tumoral dans le cancer colorectal. [47]

Les instabilités chromosomiques sont la plupart du temps associées à des microsatellites stables s'opposant ainsi à l'instabilité micro satellitaire. [48]

6. *L'instabilité micro satellitaire (MSI)*

L'instabilité micro satellitaire (ou MSI pour MicroSatellite Instability) concernent les « microsatellites » qui sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs de type mésappariements lors de la réplication de l'ADN.

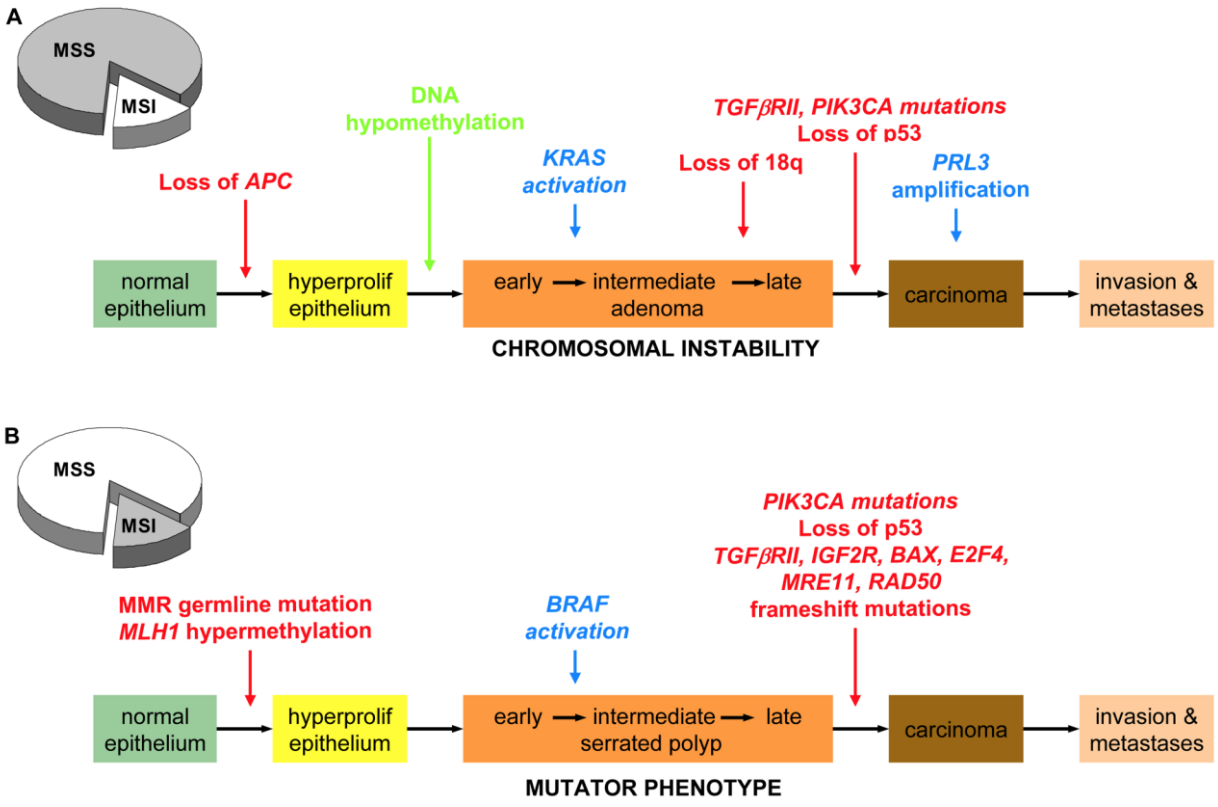
Le complexe de protéines appartenant au système MMR (Mismatch Repair) ne joue pas son rôle de réparation des erreurs durant la réplication et est lié aux inactivations des gènes codant pour ses protéines (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

L'instabilité micro satellitaire est impliquée dans la genèse de 12 à 15 % des cancers colorectaux sporadiques.

Le phénotype tumoral est alors appelé dMMR (deficient MisMatch Repair), s'opposant aux tumeurs à microsatellites stables (MSS). [44]

<u>En résumé :</u>



Les 2 principales voies de carcinogenèse colorectale [49]

A : voie CIN

B : voie MSI

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

II. Les traitements du cancer colorectal

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

1. LES CHIMIOTHERAPIES

1. *Introduction*

Les chimiothérapies sont des molécules cytotoxiques en 3 différentes familles dans le traitement du cancer colorectal :

- Les antimétabolites parmi lesquels le Fluorouracile (5FU) administré par voie veineuse ou la Capécitabine (Xeloda®) administré en voie orale.
- Les sels de platine représentés par l'oxaliplatine qui peut être utilisée dans différentes associations
- Un inhibiteur de topoisomérase I : l'irinotécan

Il existe différentes associations de ces cytotoxiques afin d'obtenir des protocoles de chimiothérapie :

- L'oxaliplatine peut être utilisée en association avec le 5-FU (protocole FOLFOX) ou avec la capécitabine (protocole XELOX).
- L'irinotecan, quant à lui, peut être associé avec le 5-FU (protocole FOLFIRI).
- Enfin, il existe un protocole utilisant une triple association : oxaliplatine/irinotecan/5-FU (protocole FOLFOXIRI) [4]

2. *Les protocoles FOLFOX/XELOX*

a) Les antimétabolites

Le 5-FU appartient à la classe des antimétabolites de type antipyrimidique. C'est un dérivé fluoré de l'uracile synthétisé en 1957 par un chercheur américain nommé Heidelberger. [50]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Le fluorouracile s'insère parmi les brins d'ADN à la place de l'uracile, précurseur de la thymine. L'accumulation des métabolites issus du fluorouracile va alors diminuer la synthèse d'ADN.
De plus, il sera également incorporé dans l'ARN au niveau des ribosomes, impactant de manière négative le pré-épissage de l'ARNm, la formation des ribosomes, et la synthèse des protéines. (51,52)

Le 5-FU a été synthétisé sur des bases rationnelles à partir de la constatation que les cellules tumorales utilisaient plus d'uracile que les tissus sains, le métabolisme de l'uracile devenant ainsi une cible potentielle pour la chimiothérapie anti métabolite. (53)

Pour des raisons de mauvaise biodisponibilité, le 5-FU n'est pas utilisable par voie orale : il est dégradé par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) au niveau intestinal.
Cependant, la capécitabine, qui est un précurseur du fluorouracil, représente la forme orale des fluoropyrimidines. Ainsi, via une réaction métabolique au niveau du foie, elle se métabolisera en 5FU qui agira alors de la même manière sur la synthèse ADN et d'ARN.

b) <u>L'oxaliplatine</u>

L'oxaliplatine est un agent alkylant (sel de platine) particulièrement actif dans les cancers digestifs, à l'inverse d'autres sels de platine tels que le cisplatine et la carboplatine qui ne sont pas utilisés dans ce type de cancer.

L'oxaliplatine est un agent alkylant c'est à dire qu'il est capable d'incorporer un groupe nommé alkyle à l'ADN afin de le rendre défectueux.

Lors de la division cellulaire, le dédoublement des deux brins d'ADN devient difficile et la transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant, aboutissant à l'arrêt de la division cellulaire. Il y aura alors réparation de l'ADN ou apoptose.

c) <u>Les données cliniques</u>

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

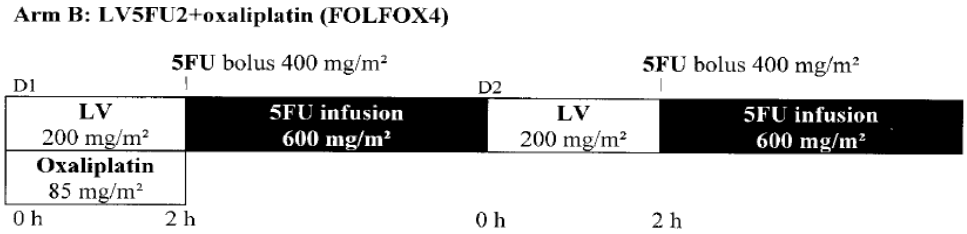
L'oxaliplatine en monothérapie et en première ligne de traitement dans le cancer colorectal métastatique a été évalué cliniquement via une étude de phase 2 en 1998.
Le taux de réponse obtenu était alors de 24 %. (54)

L'association d'oxaliplatine et de 5-FU a été quant à elle évaluée en clinique lors d'une étude de phase III et a montré un taux de réponse de 51% versus 22% pour du 5-FU en monothérapie ainsi qu'une survie sans progression également supérieure pour l'association (9 mois versus 6,2 mois).
Ces résultats ont donc entrainé l'obtention de l'AMM pour le protocole FOLFOX en l'an 2000. (55)

L'association de l'oxaliplatine avec la capécitabine (protocole XELOX) a montré des résultats cliniques similaires avec un taux de réponse chez les patients de 55%. (56)

d) <u>Schéma d'administration</u>

Le schéma d'administration du protocole FOLFOX est le suivant :



Le protocole FOLFOX (55)

e) <u>Effets indésirables</u>

Le protocole FOLFOX entraine certains effets secondaires propres à l'association entre le 5-FU et l'oxaliplatine. Les principaux sont les suivants :

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements)

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopénies ou anémies)
- Troubles neurologiques et en particulier des troubles neurosensoriels (fourmillement surtout au contact du froid)
- Troubles cutanés tels que des syndromes mains/pieds [57]

3. *Le protocole FOLFIRI*

Le protocole FOLFIRI correspond à une association de 5-FU avec de l'irinotecan.

a) L'irinotecan

L'irinotécan est un inhibiteur de topo-isomérase I.

Les topo-isomérases I sont des enzymes responsables de la réparation du brin d'ADN au niveau des « super enroulements » lors de sa réplication. L'enzyme permet la « ligature » des segments monobrins d'ADN présentant un défaut de réplication. [58]

L'inhibition de cette enzyme va donc inhiber la réplication de l'ADN, ce qui va conduire à un arrêt de la division cellulaire, à l'arrêt de la reproduction des cellules tumorales, et donc leur mort. [59]

b) Les données cliniques

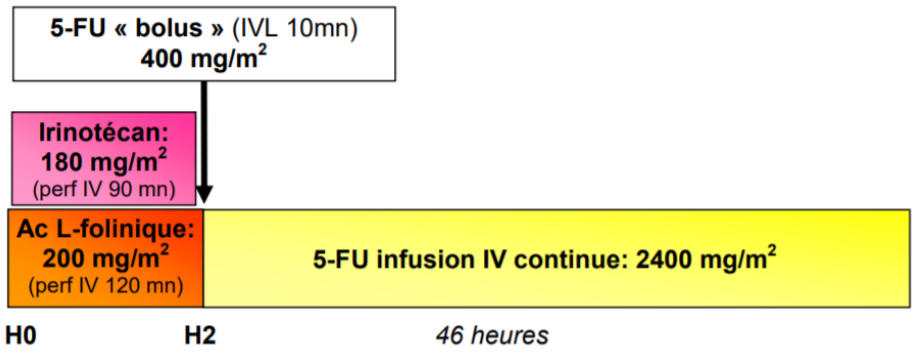
De même que pour l'oxaliplatine, l'irinotécan en association avec le 5-FU augmente significativement la survie sans progression (7 mois versus 4,3 mois ; P=0.004) ainsi que la survie globale (14.8 mois versus 12.6 mois ; P=0.04) chez les patients atteints de cancer colorectal, en comparaison au 5-FU en monothérapie.
Le taux de réponse est également plus élevé chez les patients traités par double thérapie en comparaison avec ceux traités seulement par 5-FU (50% versus 28% de réponse ; P<0.001).[60]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Cette étude a donc permis l'intégration du protocole FOLFIRI dans les recommandations en 2000 (la même année que le protocole FOLFOX).

c) Schéma d'administration

Le protocole FOLFIRI se déroule sur deux jours avec un intervalle de deux semaines entre chaque cure.
Le schéma est d'administration est le suivant :



Protocole FOLFIRI [61]

d) Effets indésirables

Le protocole FOLFIRI entraine des toxicités majoritairement digestives, parmi lesquelles des nausées/vomissements et des diarrhées pouvant atteindre un niveau de sévérité mettant en jeu le pronostic vital.
Ce protocole peut également entrainer des troubles hématologiques (anémies, leucopénies, thrombocytopénies). Il est donc recommandé de pratiquer des numérations de formule sanguine en urgence en cas de fièvre.

Des toxicités cutanées telles que le syndrome main-pied, qu'une photosensibilisation ou une hyperpigmentation cutanée (souvent liées au 5-FU) sont aussi fréquentes.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Enfin, des toxicités cardiaques, ainsi que des fatigues et anorexies peuvent également être observées. [62]

4. *Le protocole FOLFOXIRI*

Le protocole FOLFOXIRI correspond à une association de 5-FU, d'oxaliplatine et d'irinotecan.

a) Les données cliniques

Deux études cliniques différentes ont évalué l'efficacité ainsi que la tolérance du protocole FOLFOXIRI en comparaison avec le protocole FOLFIRI chez des patients recevant une première ligne de traitement contre leur cancer métastatique. Il s'agit des études HORG on GONO. [63,64]

Dans l'étude HORG évaluant 285 patients au total, bien que la médiane de survie globale ait été plus élevée dans le bras FOLFOXIRI (21.5 mois versus 19.5 mois dans le bras FOLFIRI ; P=0.337), la différence n'était pas considérée comme statistiquement significative.
De plus, le temps médian jusqu'à progression (8.4 mois dans le bras FOLFOXIRI versus 6.9 mois dans le bras FOLFIRI ; P=0,17) ainsi que les taux de réponse (43% dans le bras FOLFOXIRI versus 33.6% dans le bras FOLFIRI ; P=0.168) montrèrent de la même façon une augmentation non significative des résultats pour le bras FOLFOXIRI. [63]

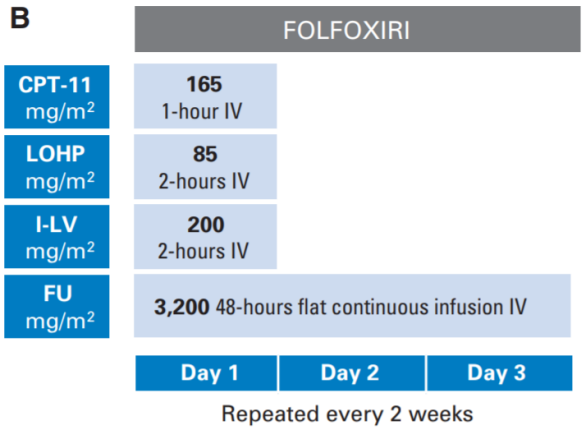
Dans l'étude GONO en revanche, les résultats d'efficacité se sont trouvés significativement meilleurs chez les patients ayant reçu du FOLFOXIRI comparé à ceux ayant reçu du FOLFIRI. En effet, la triple chimiothérapie a montré un taux de réponse de 66% (contre 41% dans le bras FOLFIRI ; P=0.0002) ; une médiane de survie sans progression de 9.8 mois (contre 6.9 mois dans le bras FOLFIRI ; P=0.0006) ainsi qu'une survie globale de 22.6 mis (contre 16.7 dans le bras FOLFIRI ; P=0.032). [64]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

b) Schéma d'administration

Le protocole FOLFOXIRI se déroule sur 3 jours avec un intervalle de 2 semaines entre chaque cure.

Le schéma d'administration est le suivant :



(CPT-11 = irinotecan ; FU = fluorouracil ; LV = leucovorin; LOHP = oxaliplatine)

Le protocole FOLFOXIRI [64]

c) Effets indésirables

Le protocole FOLFOXIRI, bien qu'apparemment supérieur aux autres protocoles en termes d'efficacité, présente néanmoins un profil de toxicité bien moins favorable.

En effet, lorsqu'on analyse les résultats cliniques, on peut apercevoir un taux important de différents effets indésirables tels que :

- Alopécies
- Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements)
- Neurotoxicités et en particulier des toxicités neurosensorielles
- Troubles hématologiques (neutropénies, anémies, thrombocytopénies)

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Bien que ces effets indésirables soient retrouvés également dans d'autres protocoles tel que le protocole FOLFIRI, ils surviennent de manière bien plus fréquente et sont souvent bien plus sévères (grade 3 et 4 en particulier) que dans les autres protocoles. [63,64]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. LES THERAPIES CIBLEES

1. *Introduction*

Les agents biologiques ou biothérapies, constituent une option supplémentaire de traitement du cancer colorectal, en parallèle de la chimiothérapie.

Elles agissent en bloquant une cible moléculaire spécifique de la cellule cancéreuse, alors que les chimiothérapies vont cibler plus généralement les mécanismes de reproduction cellulaires en général.

On distingue 2 grandes classes de biothérapies :

- Les anti-EGFR (cetuximab et panitumumab)
- Les anti-angiogéniques (bevacizumab, aflibercept et ramucirumab)

2. *Les anti-EGFR : cetuximab et panitumumab*

a) Mécanisme d'action

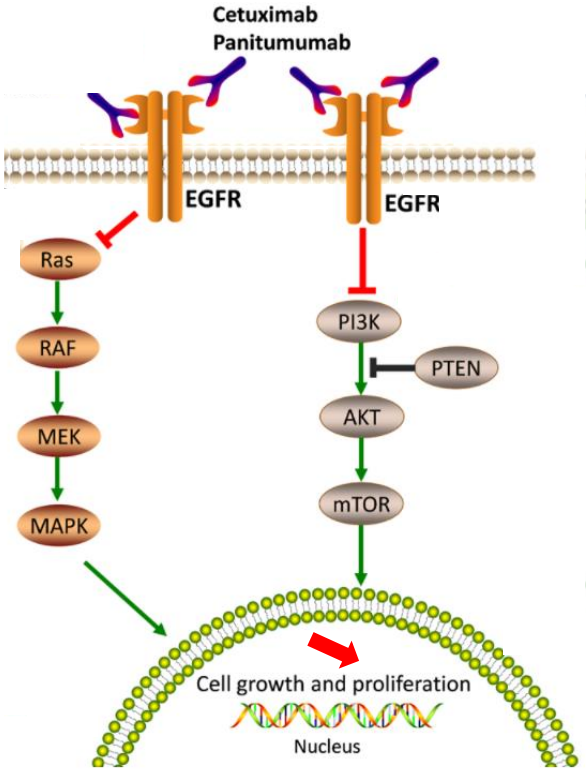
Les récepteurs de l'EGF sont souvent surexprimés chez les patients présentant un cancer colorectal (chez 60 à 80% des cas de cancer colorectal). Dans ces cas précis, ils sont liés à une progression agressive de la maladie, à des métastases plus élevées et donc à un moins bon pronostic. (65)

Les anti-EGFR sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs de l'EGF.

En se liant à l'EGFR, ils provoquent son internalisation à l'intérieur de la cellule, où il sera détruit. Ils empêchent donc de cette manière l'EGF d'activer les voies RAS-RAF-MAP kinases et PI3K-AKT à leur entrée.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Ceci permet ainsi de réduire la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses.



Mécanisme d'action des anti-EGFR [66]

b) <u>Les données cliniques</u>

Deux études cliniques de phase III ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cetuximab et du panitumumab en combinaison avec différents protocoles de chimiothérapie chez les patients recevant une première ligne de traitement pour leur cancer colorectal métastatique : l'étude CRYSTAL pour le cetuximab et l'étude PRIME pour le panitumumab.

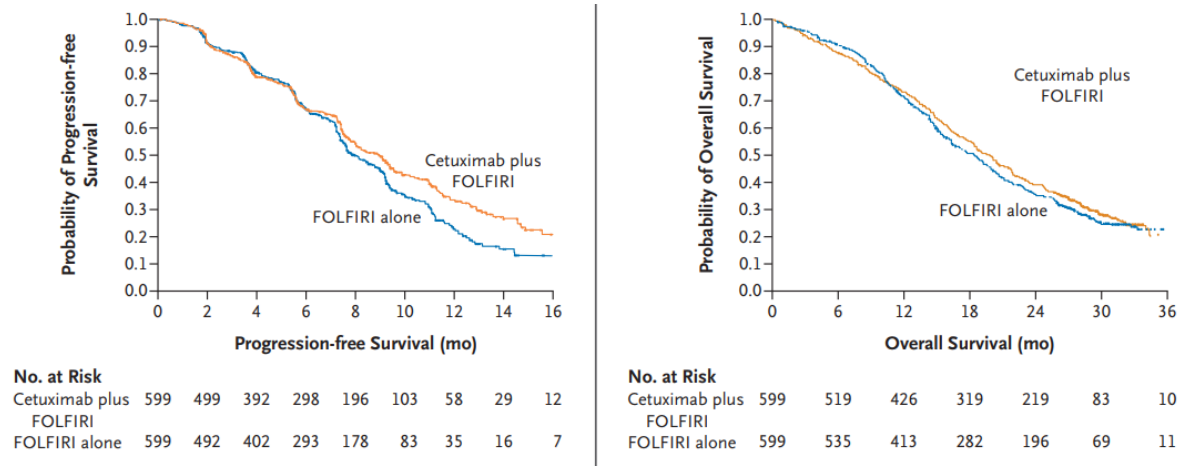
L'étude CRYSTAL [67] *:*

La première est l'étude CRYSTAL comparant le cetuximab en association avec du FOLFIRI versus du FOLFIRI en monothérapie (pour des patients recevant une première ligne de traitement au stade métastatique).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Cette étude, comprenant environ 1200 patients a montré une réduction significative du risque de progression de la maladie de 15% pour le bras FOLFIRI + cetuximab par rapport à FOLFIRI en monothérapie (hazard ratio de 0.85 ; P=0.048). On constate également une amélioration significative du taux de réponse chez ces patients d'environ 10%.

Néanmoins, aucune différence significative ne fut observée en termes de survie globale (19 .9 mois versus 18.6 mois avec un hazard ratio de 0.93 ; P=0.31).



Courbes Kaplan Meyer de survie sans progression (à gauche) et de survie globale (à droite) pour l'étude CRYSTAL [67]

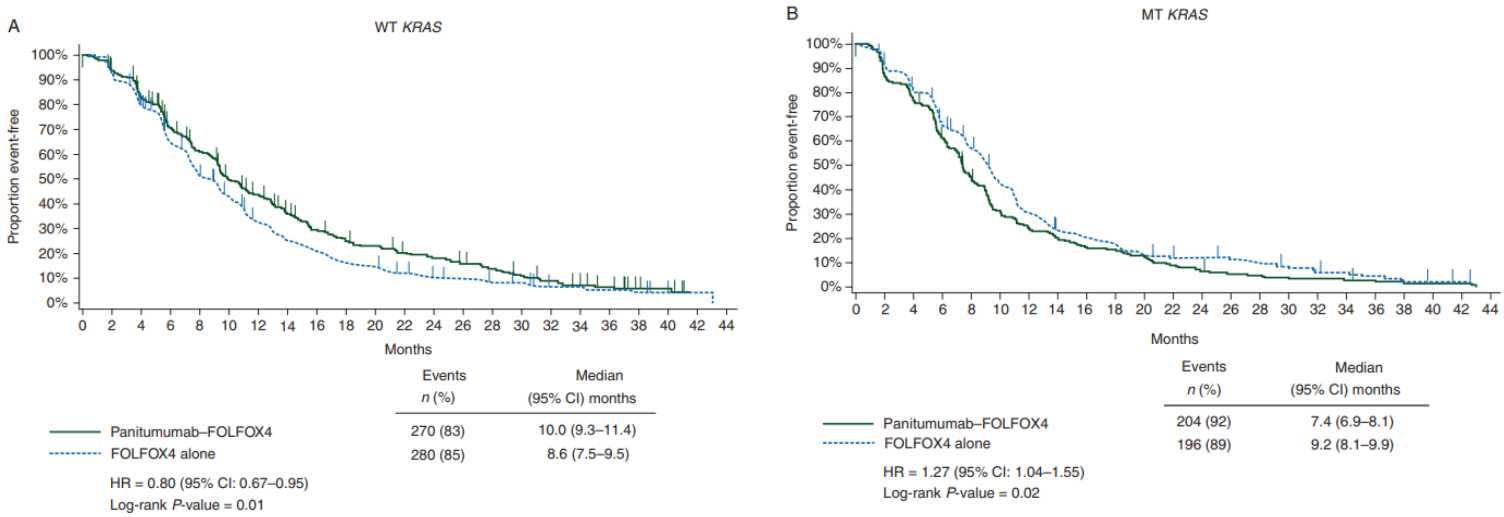
L'étude PRIME :

Dans cette étude de phase III comprenant également environ 1200 patients, il y a comparaison de l'efficacité de la bithérapie panitumumab + FOLFOX versus FOLFOX monothérapie.

Les patients ont été évalués en sous-groupes en fonction de leur statut mutationnel RAS. Ils ont ainsi été divisé entre patients présentant une mutation sur le gène KRAS (KRAS-MT) et ceux ne présentant pas de mutation sur ce même gène (KRAS-WT pour « Wild-Type »).

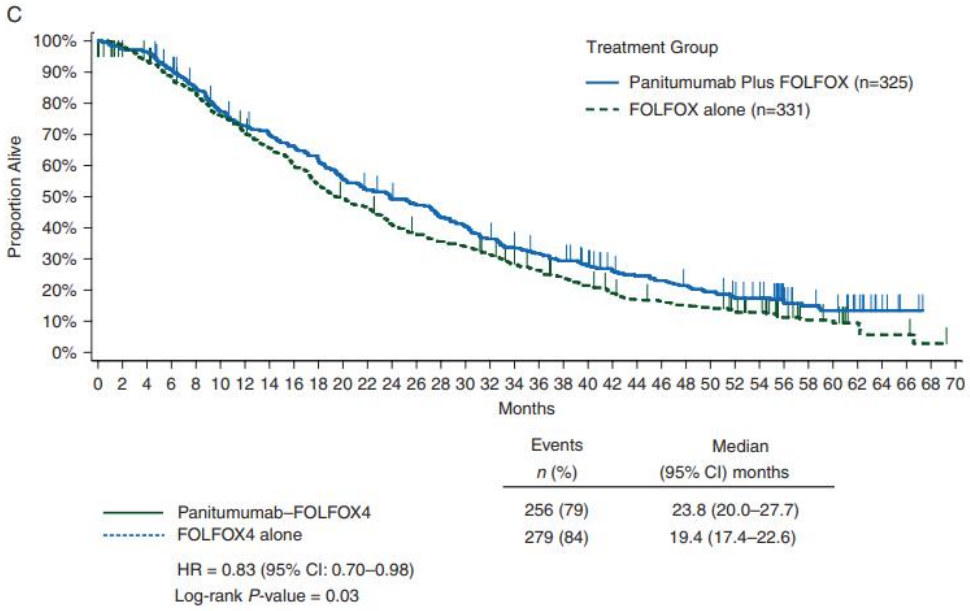
Il a d'abord été constaté une amélioration significative de la survie sans progression pour le groupe panitumumab + FOLFOX versus FOLFOX monothérapie chez les patients KRAS WT (Hazard ratio de 0.80 ; P=0.01), alors que les patients mutés KRAS ne présentaient, eux, aucune amélioration en termes de survie sans progression (Hazard ratio de 1.27 ; P=0.02)

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Courbes Kaplan Meyer de survie sans progression pour l'étude PRIME en fonction des patients KRAS-mutés ou non [68]

De plus, la survie globale a été elle aussi significativement améliorée dans le bras panitumumab + FOLFOX en comparaison à FOLFOX seul, pour les patients KRAS-WT.



Courbe Kaplan Meyer de survie globale chez les patients KRAS-WT [68]

Ces observations ont permis de démontrer l'utilité de rajouter un anti-EGFR à des protocoles de chimiothérapie pour des patients traités en première ligne d'un cancer colorectal métastatique et ne présentant pas de mutations KRAS (patients KRAS WT).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Néanmoins, les patients présentant une mutation KRAS ne devraient pas être envisagés pour un traitement à base d'anti-EGFR du fait du manque d'efficacité de ces thérapies chez ce groupe de patients. (68)

Ces résultats viennent corroborer les premiers résultats obtenus lors de l'analyse de l'étude clinique de phase II OPUS qui compare l'efficacité de la combinaison cetuximab + FOLFOX versus FOLFOX en fonction du statut mutationnel RAS. Il avait alors été conclu que les patients présentant une mutation RAS (KRAS ou NRAS) ne présentaient aucun bénéfice lors de l'ajout d'un anti-EGFR (en l'occurrence cetuximab) à leur chimiothérapie. (69)

c) Posologie

Avant l'instauration d'un traitement par anti-EGFR, le statut mutationnel RAS doit être déterminé et le patient ne pourra recevoir le traitement que s'il ne présente pas ladite mutation (qualifié donc de RAS Wild-Type).

Cetuximab :
Le cetuximab est administré une fois par semaine par voie intraveineuse. La première dose est de 400mg/m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires suivantes sont de 250 mg/m² chacune. (70)

Panitumumab :
La dose recommandée de panitumumab est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. (71)

d) Effets indésirables

La majorité des patients traités par un anti-EGFR présenteront des effets secondaires dermatologiques, le plus courant étant l'éruption cutanée papulo-pustuleuse, qui se produit tôt au cours du traitement et peut avoir une incidence sur la qualité de vie du patient.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Le cetuximab et le panitumumab peuvent également entrainer d'autres effets secondaires dermatologiques, notamment la xérose, les fissures, l'hyperpigmentation et des modifications au niveau des cheveux et des ongles.

Les diarrhées ou les réactions à la perfusion représentent également d'autres effets indésirables moins fréquents mais importants.
Enfin, l'hypo magnésie doit être envisagée chez les patients présentant une faiblesse musculaire ainsi qu'une fatigue importante durant leur traitement par un anti-EGFR. [65]

3. *Les anti-VEGF et le cas du bevacizumab*

a) Mécanisme d'action

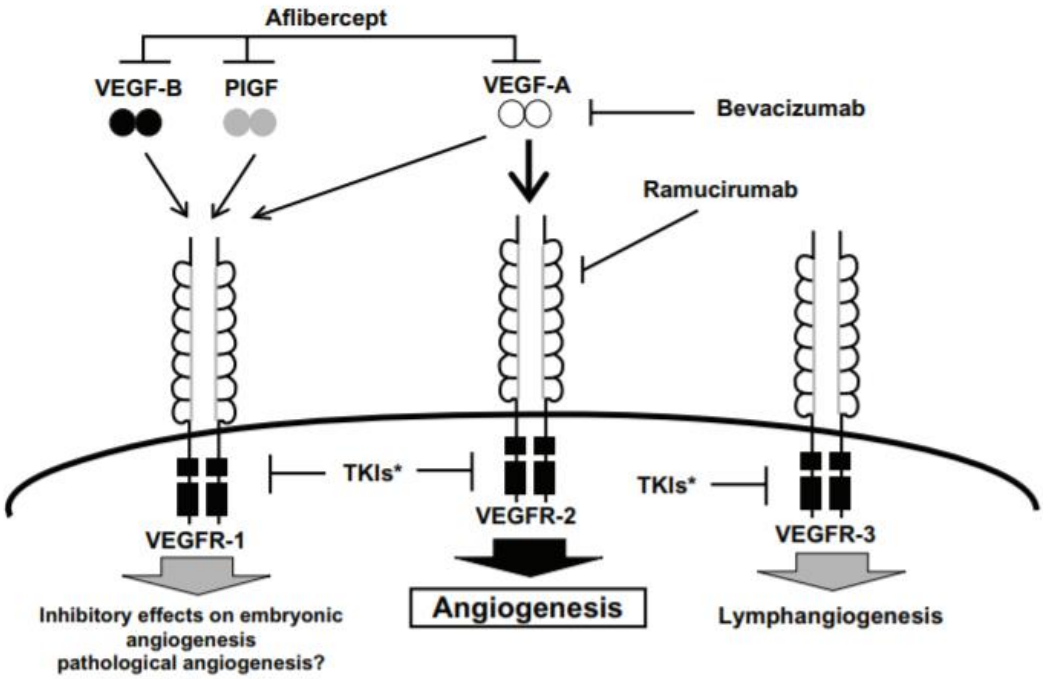
Les anti-angiogéniques inhibent la néoangiogénèse c'est à dire la capacité des cellules tumorales à induire la formation de nouveaux vaisseaux grâce à l'action de facteurs pro-angiogéniques tel que les facteurs VEGF ou PlGF.
Du fait que ces facteurs de croissance permettent la croissance et le développement de la tumeur, neutraliser leur activité via des anti-VEGF va donc permettre de réduire la formation de vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance VEGF-A. En se liant à ce dernier, il va empêcher la liaison du facteur de croissance aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2.

L'aflibercept, est une protéine de fusion recombinante ciblant le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF. Il empêche la liaison de ces ligands endogènes à leurs récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 et bloque ainsi la signalisation médiée par le récepteur.

Le ramucirumab, lui, bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche donc la liaison avec ses ligands.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



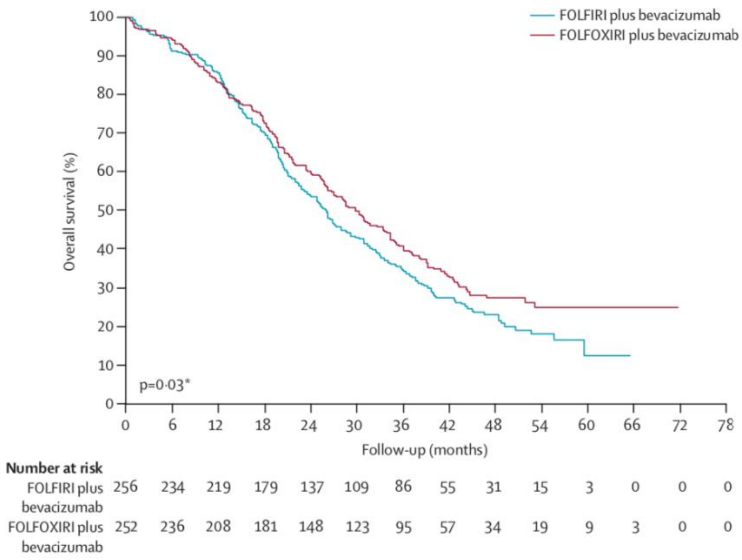
VEGF : ligands, récepteurs et inhibiteurs [72]

b) Les données cliniques

Le bevacizumab a été analysé en association avec deux protocoles de chimiothérapie différents (FOLFIRI ou FOLFOXIRI) pour les patients recevant une première ligne de traitement pour leur cancer colorectal. Il s'agit de l'étude TRIBE.

Cette étude a montré une augmentation significative de la survie globale chez les patients recevant du bevacizumab combiné à une triple chimiothérapie (FOLFOXIRI), en comparaison avec une chimiothérapie à base de FOLFIRI (29.8 versus 25.8 mois ; hazard ratio = 0.80 ; p=0.03). [84]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



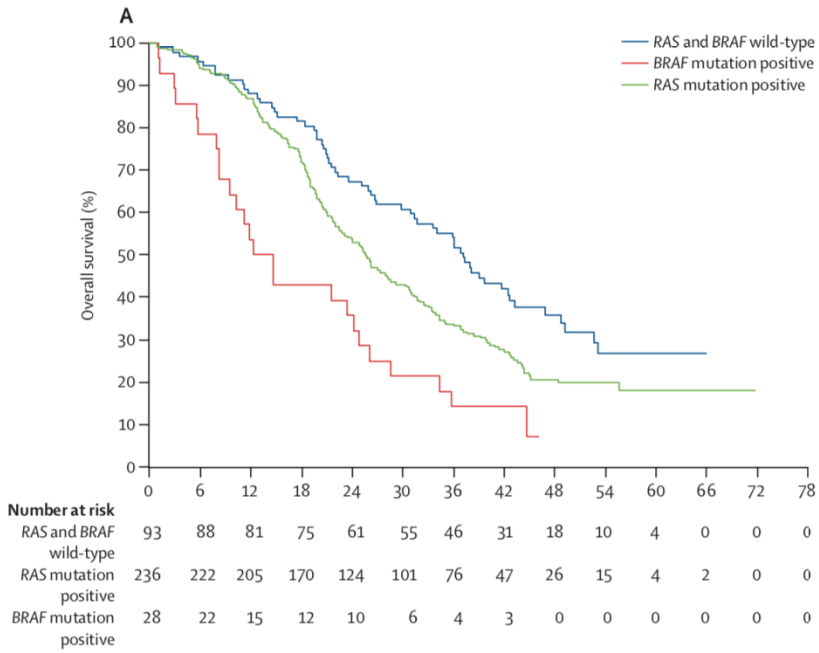
Courbe Kaplan Meyer de survie globale dans l'étude TRIBE [84]

La survie sans progression était elle aussi statistiquement supérieure chez les patients recevant du bevacizumab et du FOLFOXIRI par rapport au groupe FOLFIRI (12.3 mois versus 9.7 mois ; hazard ratio = 0.77 ; p=0.006). [84]

Cette étude fournit également des analyses de sous-groupe intéressantes avec des résultats classés en fonction du statut mutationnel des patients (patients sans mutations ou RAS et BRAF « Wild Type », patients RAS-mutés mais BRAF « Wild Type » et patients BRAF-mutés).

On peut ainsi constater que les patients présentant la mutation BRAF ont une espérance de vie beaucoup plus faible que ceux de type « Wild Type ». En effet, les patients sans mutations présentaient une médiane de survie globale de 37.1 mois, ceux uniquement porteurs de la mutation RAS, quant à eux, avaient une médiane de survie globale de 25.6 mois tandis que celle des patients porteurs de la mutation BRAF était seulement de 13.4 mois. [84]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Courbes de survie globale de l'étude TRIBE en fonction du statut mutationnel des patients [84]

Ces résultats viennent confirmer les précédentes analyses montrant l'impact des mutations BRAF sur la mortalité des patients. Celles-ci augmentent considérablement (jusqu'à deux fois) le risque de décès chez ces patients atteints de cancer colorectal. [85]

Pourtant, dans l'étude TRIBE, les patients mutés BRAF et traités par l'association bevacizumab + FOLFOXIRI en 1ère ligne présentaient des résultats plutôt encourageants une fois remis dans le contexte de cette faible espérance de vie chez cette sous-catégorie de patients.
En effet, la médiane de survie globale était de 19.0 mois, la médiane de survie sans progression de 7.5 mois et un taux de réponse de 56%. [84]

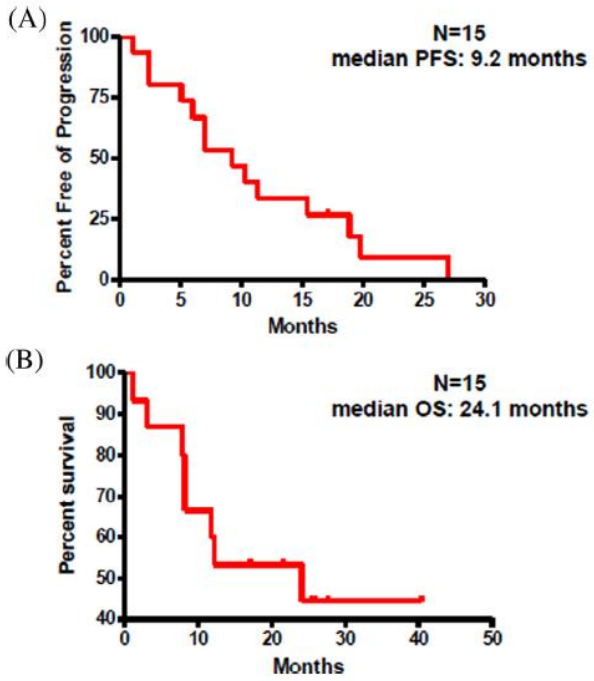
Néanmoins, l'objectif primaire de cette étude était de comparer les traitements chez des patients atteints de cancer colorectal en général et non pas d'analyser les sous-groupes de patients en fonction de leurs mutations. Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait du très faible nombre de patients BRAF-mutés inclus dans cette étude et traités par bevacizumab et FOLFOXIRI (16 patients seulement). [84]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Au vu de ces résultats prometteurs, la combinaison bevacizumab et FOLFOXIRI a été investiguée dans une autre étude, de phase II, en observant cette fois uniquement les patients présentant une mutation BRAF.

Cette fois encore, les résultats paraissaient très satisfaisants au vu du très mauvais pronostic de ces patients : la médiane de survie globale atteignait alors 24.1 mois et la médiane de survie sans progression 9.2 mois.

Mais une fois de plus, l'interprétation de ces résultats peut être controversée du fait de la trop faible cohorte de patients (15 patients seulement) [86]



Courbes de survie sans progression (A) et survie globale (B) chez les patients BRAF-mutés traités par bevacizumab + FOLFOXIRI [86]

Malgré de très bons résultats cliniques, il parait donc difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité de cette combinaison chez les patients mutés BRAF, du fait de très faible nombre de patients inclus dans les études.

Mais en l'absence d'études cliniques de phase III spécifiques à cette sous-catégorie de patients, ce sont ces données peu robustes qui permettent d'orienter les recommandations

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

pour les stratégies thérapeutiques à adopter chez les patients atteints de cancer colorectal avec mutation BRAF.

Ainsi, cette combinaison entre le bevacizumab et le protocole FOLFOXIRI est aujourd'hui le traitement recommandé par les guidelines de l'ESMO en première ligne pour un cancer colorectal BRAF-muté. [4]

Ceci est très représentatif du besoin médical non satisfait chez les patients porteurs d'un cancer colorectal BRAF-muté, qui aujourd'hui ne disposent d'aucun traitement efficace approuvé, ni même d'étude clinique spécifique à cette tranche de population.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

III. La stratégie de lancement de la nouvelle thérapie au sein du département médical du groupe Pierre Fabre

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

1. *L'entreprise Pierre Fabre*

Pierre Fabre est un groupe privé pharmaceutique et dermo- cosmétique fondé en 1962 par M. Pierre Fabre.

La société est structurée autour de trois activités :

- Les produits pharmaceutiques (principalement dans le domaine de l'oncologie mais aussi dans l'urologie, la santé de la femme, la cardiologie ou la neuropsychiatrie)
- Les produits dermo- cosmétiques (avec notamment la marque Eau Thermale Avène, leader du marché en Europe et en Asie mais aussi d'autres marques telles que Ducray, Klorane, A-Derma etc…).
- Les produits « santé grand public » comme les produits d'hygiène bucco-dentaire (Pierre Fabre Oral Care) ou encore les produits de santé naturels (comme la marque Naturactive).

En 2015, le chiffre d'affaires a dépassé 2,2 milliards d'euros dans plus de 130 pays.
Pierre Fabre emploie près de 13 000 collaborateurs à travers le monde et possède des filiales dans 47 pays.

En 2018, le groupe a consacré plus de 170 millions d'euros à la R&D, autour de 4 aires d'innovation : l'oncologie, la dermatologie, la dermo- cosmétologie et la santé grand public.

2. *Le partenariat avec Array BioPharma*

Dans le cadre de sa stratégie d'open innovation, Pierre Fabre développe des partenariats scientifiques avec des innovateurs issus d'organismes publics de recherche (CNRS, Inserm...),

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

de facultés et université (école polytechnique de Lausanne, Université de Saclay...), de laboratoires pharmaceutiques internationaux (Allergan, Abbvie, Maruho ...) et de sociétés de biotechnologies.

En novembre 2015, notamment, Pierre Fabre s'associe avec l'entreprise de biotechnologie américaine Array BioPharma. Cette collaboration a pour but de codévelopper et de commercialiser deux nouvelles molécules en oncologie : encorafenib et binimetinib ciblant la voie MAP kinase en inhibant respectivement BRAF et MEK.

Les deux entreprises se divisent les droits de commercialisation selon différents pays et territoires. Array BioPharma conserve les droits exclusifs aux États-Unis, au Japon, au Canada, en Corée et en Israël. De son côté, Pierre Fabre détient les droits dans tous les autres pays, y compris en Europe, en Asie et en Amérique latine.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. ENCORAFENIB ET BINIMETINIB DANS LE MELANOME BRAF-MUTE

1. *Introduction*

Tout comme le cancer colorectal, le mélanome est une maladie pouvant présenter une mutation BRAF.
Cependant, la mutation est beaucoup plus fréquente que dans le cancer colorectal et se retrouve dans environ 50% des mélanomes métastasiques.

Une des thérapies récentes pour traiter cette pathologie se caractérise par l'association d'agents inhibiteurs MEK/BRAF.
Au moment de la mise en place du partenariat entre Pierre Fabre et Array, il existait sur le marché deux associations disponibles : dabrafenib/trametinib détenu par le laboratoire Novartis et vemurafenib/cobimetinib détenu par Roche.

Ces deux associations représentaient alors un montant d'environ un milliard de dollars en ventes annuelles à l'échelle mondiale.

La première étape autour du développement d'encorafenib et binimetinib a donc été d'étudier cliniquement via l'étude de phase III COLUMBUS l'efficacité et la tolérance de cette association chez les patients avec un mélanome métastatique muté BRAF.

2. *L'étude clinique COLUMBUS*

a) Design de l'étude

L'étude clinique de phase III COLUMBUS, a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association encorafenib + binimetinib par rapport au vemurafenib (autre inhibiteur de BRAF)

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

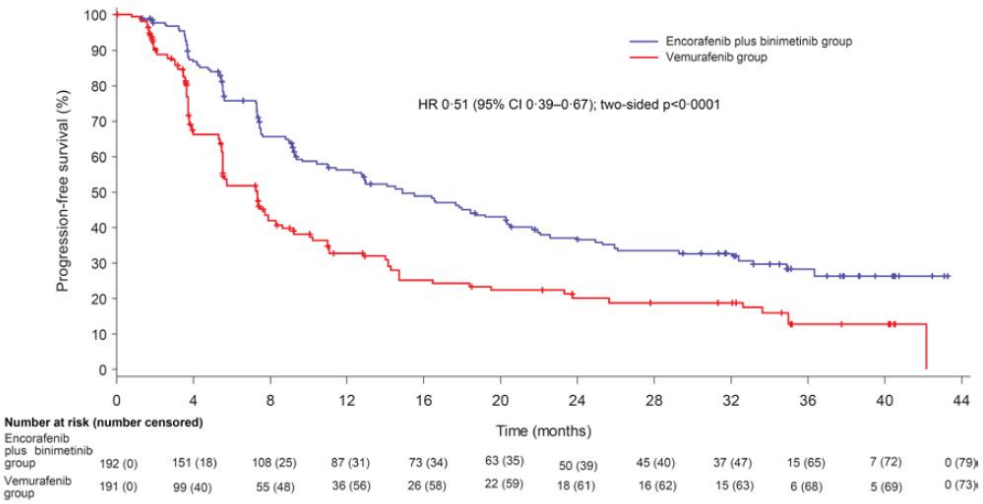
chez les patients atteints de mélanome métastatique BRAF-muté. Il s'agit de la première étude clinique de phase III impliquant l'association encorafenib + binimetinib.

Cette étude regroupa 921 patients répartis sur plus de 200 sites en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud, en Afrique, en Asie et en Australie.

b) Résultats d'efficacité

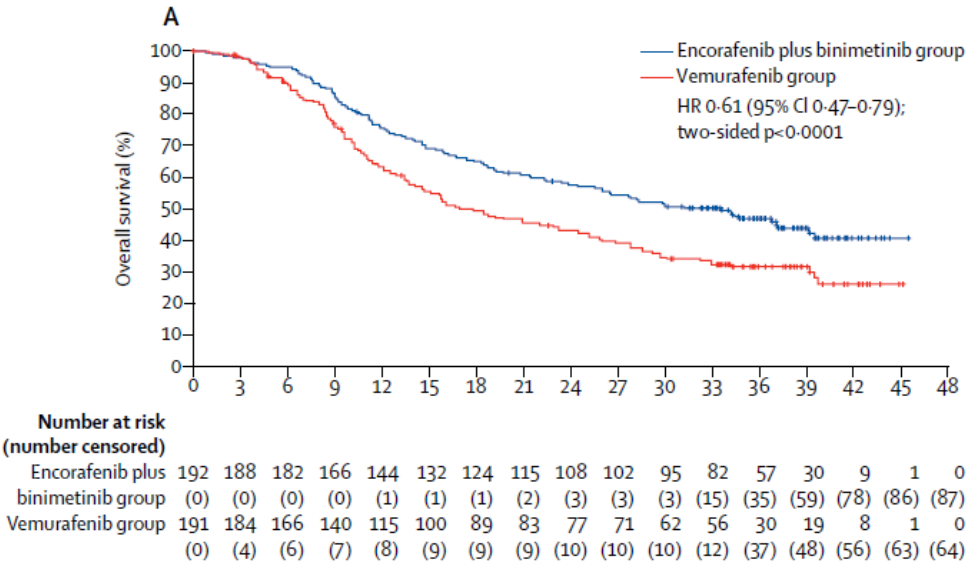
L'étude COLUMBUS a montré un solide bénéfice chez les patients bénéficiant de la combinaison encorafenib + binimetinib en comparaison avec ceux traités par vemurafenib que ce soit :

- Par rapport à la médiane de survie sans progression : 14.9 mois versus 7.3 mois (Hazard ratio = 0.51 ; P<0.0001)
- Par rapport à la médiane de survie globale : 33.6 mois versus 16.9 mois (Hazard ratio = 0.61 ; P<0.0001)



Courbe Kaplan Meyer de la survie sans progression de l'association encorafenib/binimetinib versus vemurafenib [73]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Courbe Kaplan Meyer de la survie globale de l'association encorafenib/binimetinib versus vemurafenib [73]

c) Résultats de tolérance

Cette combinaison a été généralement bien tolérée (seulement 15% des patients ayant reçu l'association ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables) et les effets indésirables rapportés étaient globalement conformes aux résultats des essais cliniques précédents sur l'association encorafenib + binimetinib (fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales et arthralgies). [73]

d) Conclusion

Ces observations amenèrent à la conclusion que cette combinaison représentait une nouvelle thérapie ciblée efficace et constituait une nouvelle option de traitement prometteuse pour les patients atteints d'un mélanome BRAF-muté. [73]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

De ce fait, en Juin 2018, la FDA (Food and Drug Administration) approuva cette association pour le traitement du mélanome métastatique avec une mutation BRAF, suivie en Septembre 2018, par l'autorisation du comité de l'EMA (l'agence européenne du médicament).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

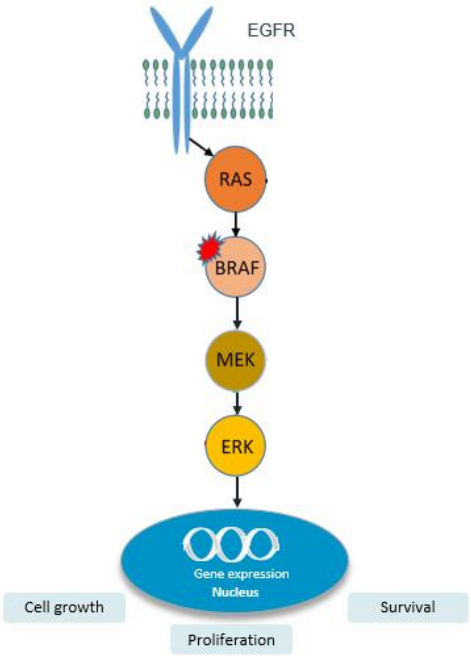
3. ENCORAFENIB ET BINIMETINIB DANS LE CANCER COLORECTAL BRAF-MUTE

1. *Le rationnel d'une association avec un anti-EGFR*

a) Introduction

Comme vu précédemment, la voie MAP kinase joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes, de la croissance et de la survie cellulaire.
Cette voie est activée via des récepteurs tyrosine kinases tels que le récepteur EGF ou EGFR.

Une signalisation anormale de cette voie MAP kinase telle que les mutations BRAF, favorise l'oncogenèse et peut entraîner une prolifération cellulaire accrue non contrôlée et une résistance à l'apoptose. (74)



Dérégulation de la voie MAP kinase (75)

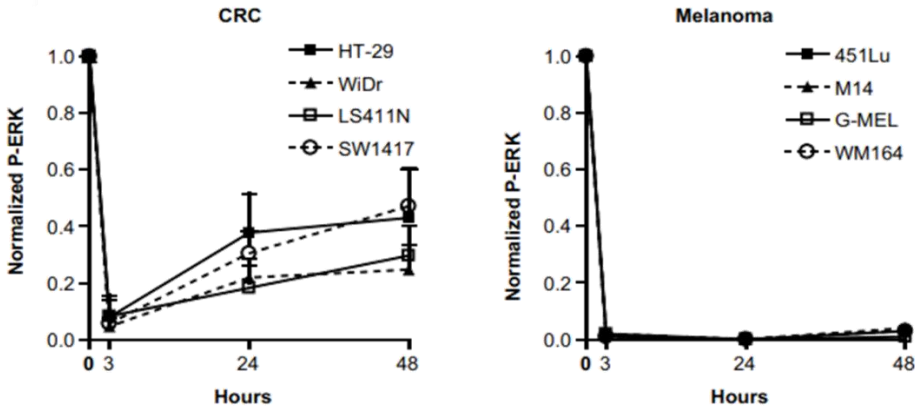
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

b) L'inhibition de BRAF dans le cancer colorectal BRAF-muté

Contrairement au mélanome BRAF muté, les inhibiteurs de BRAF seuls n'ont pas montré de bénéfice cliniquement significatif pour le cancer colorectal BRAF muté.

Par exemple, le vemurafenib entraine un taux de réponse de 48% [76] chez les patients avec mélanome BRAF muté contre seulement 5% chez les patients avec un cancer colorectal et la même mutation BRAF. [77]

D'autres observations pré-cliniques ont montré qu'un inhibiteur de BRAF entrainait une suppression durable des niveaux de ERK chez des lignées cellulaires de mélanome mutés BRAF. Tandis que dans les lignées cellulaires de cancer colorectal, la suppression de ERK était seulement transitoire avec une réaccumulation assez rapide.



Niveaux de ERK-phosphorylé dans des lignées cellulaires de cancer colorectal ou de mélanome BRAF mutés. [78]

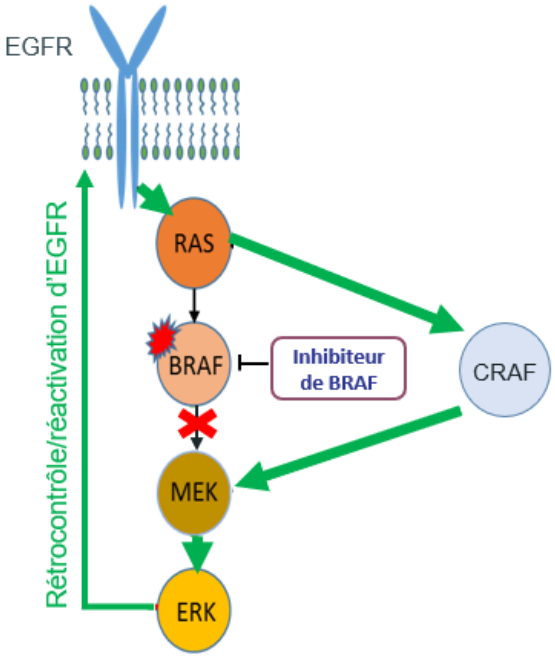
c) Les mécanismes d'action

Ces phénomènes peuvent s'expliquer par plusieurs mécanismes :

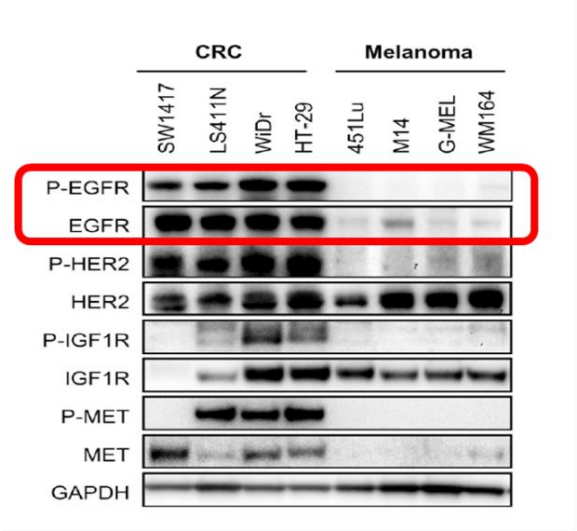
1. Tout d'abord, les inhibiteurs de BRAF entrainent une rétroaction dans le cancer colorectal BRAF muté, et ainsi une réactivation du récepteur EGF et une prolifération en continue. [79]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

2. Cette réactivation d'EGFR entraine l'activation d'une voie parallèle venant contourner la voie classique BRAF (alors bloqué par l'inhibiteur de BRAF) : la voie CRAF. [78]



3. Enfin, les lignées cellulaires de cancer colorectal BRAF mutées expriment des taux bien plus élevés de récepteurs EGF à leur surface que les lignées cellulaires de mélanome BRAF mutées, comme le montre les Western Blot ci-dessous.



Niveaux des récepteurs à tyrosine kinases des lignées cellulaires de cancer colorectal et de mélanome BRAF mutées [78]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

En conséquence, une approche combinée entre des inhibiteurs de BRAF et des agents anti-EGFR pourrait surmonter cette rétroaction et ce manque d'efficacité des inhibiteurs de BRAF seuls dans le cancer colorectal BRAF-muté.

De plus, une inhibition de la voie MAP kinase en bloquant uniquement BRAF est une inhibition incomplète. L'ajout d'un inhibiteur de MEK permet d'entraîner une suppression plus puissante et durable de la signalisation MAPK et, par conséquent, une efficacité améliorée. [80]

D'où le rationnel pour une triple association d'un inhibiteur de BRAF, un inhibiteur de MEK et d'un anti-EGFR chez des patients atteints d'un cancer colorectal BRAF-muté.
Cette triple association est évaluée pour la première fois dans le cadre d'une étude clinique de phase III avec l'étude BEACON.

2. *L'étude clinique BEACON*

a) Design de l'étude et objectifs

L'étude BEACON est une étude de phase III cherchant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la triple association encorafenib + binimetinib + cetuximab chez des patients traités en 2ème ou 3ème ligne de traitement pour leur cancer colorectal BRAF-muté.

C'est la première fois qu'une telle association est évaluée dans une étude de phase III.
De ce fait, le design de l'étude comporte une petite spécificité : une partie appelée « Safety Lead In Part ».

Cette partie, se déroulant avant la randomisation de la phase III, comporte seulement 30 patients et a pour objectif principal d'assurer la sécurité de cette triple combinaison avant d'y exposer un plus grand nombre de patients.

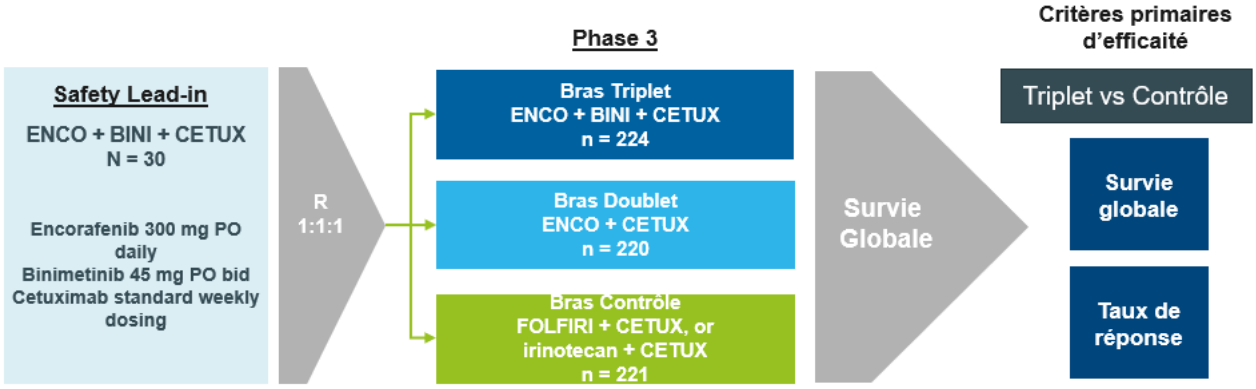
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Bien que le critère principal d'efficacité de cette Safety Lead-in soit la sécurité et la tolérance du traitement (reflété par l'incidence et la sévérité des effets indésirables), des critères secondaires d'efficacité ont été également calculé tels que le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale. (81)

La phase III et partie principale de cette étude BEACON regroupe elle plus de 600 patients randomisés dans 3 bras différents :

- Le bras expérimental de la triple combinaison (encorafenib + binimetinib + cetuximab)
- Le bras évaluant les effets d'une double association sans inhibiteur de MEK (encorafenib + cetuximab)
- Le bras contrôle associant le protocole de chimiothérapie FOLFIRI au cetuximab

Dans cette partie, l'objectif principal est représenté par des critères d'efficacité comme la survie globale ou le taux de réponse.



Design complet de l'étude BEACON (82)

b) Résultats de la Safety Lead-In

Les résultats de cette Safety Lead-in ont été communiqués et mis à jour au fur et à mesure de l'avancée de l'étude.

Le Pr. Eric Van Cutsem (directeur du pôle oncologie et gastroentérologue à l'Université de Leuven en Belgique) a participé activement à la communication de ces résultats par le biais de symposiums ou présentation orales durant différents congrès (ESMO GI 2018, ASCO GI 2018,

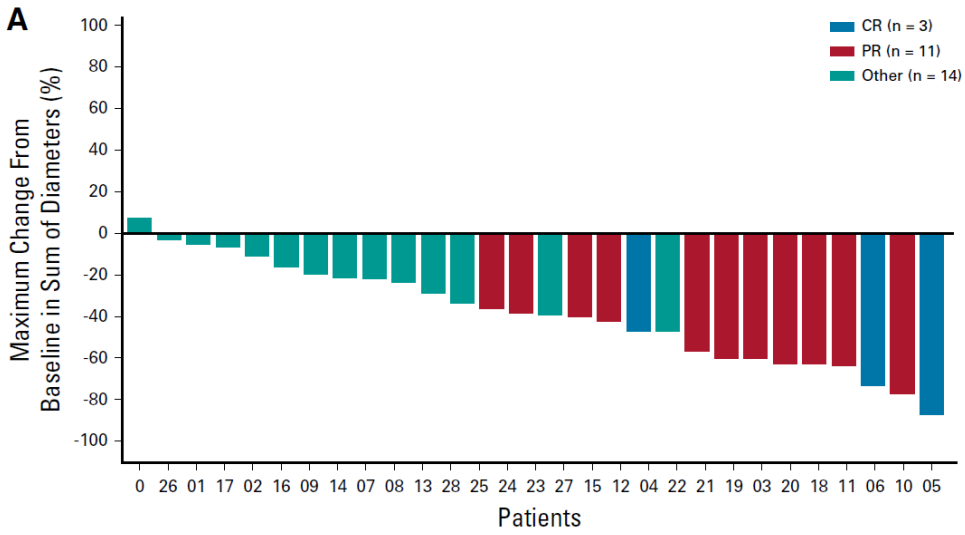
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

ASCO GI 2019). Avant que les résultats définitifs ne soient publiés dans la revue *Journal of Clinical Oncology* en Mars 2019.

Dans cette partie Safety Lean-in, le profil de tolérance de la triple association était similaire à celui décrit précédemment pour chaque agent et incluait principalement les toxicités gastro-intestinales et cutanées.
Le schéma thérapeutique semblait être bien toléré et les éventuels effets indésirables gérables : seulement 6 patients ont été contraints d'interrompre la prise d'au moins un des médicaments en raison d'un effet indésirable.

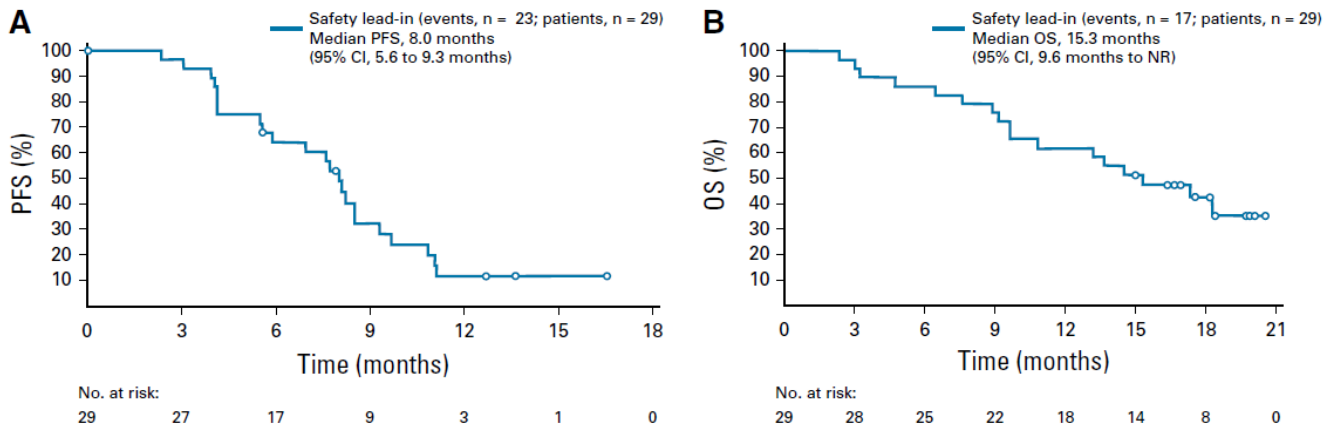
En ce qui concerne l'efficacité du traitement et en comparaison avec les résultats disponibles des traitements actuels pour le cancer colorectal BRAF-muté, les résultats de la Safety Lead-in sont apparus très prometteurs.

Le taux de réponse (réponse partielle + réponse complète) était de 48%, avec 43% de réponses ayant duré plus de 6 mois.
La médiane de survie sans progression était de 8 mois et la médiane de survie globale était de 15,3 mois. [81]



Evolution tumorale (somme des diamètres des tumeurs) par rapport aux mesures initiales et réponse des patients au traitement [81]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Courbes Kaplan Meyer de (A) la survie sans progression et (B) la survie globale des patients recevant la triple combinaison [81]

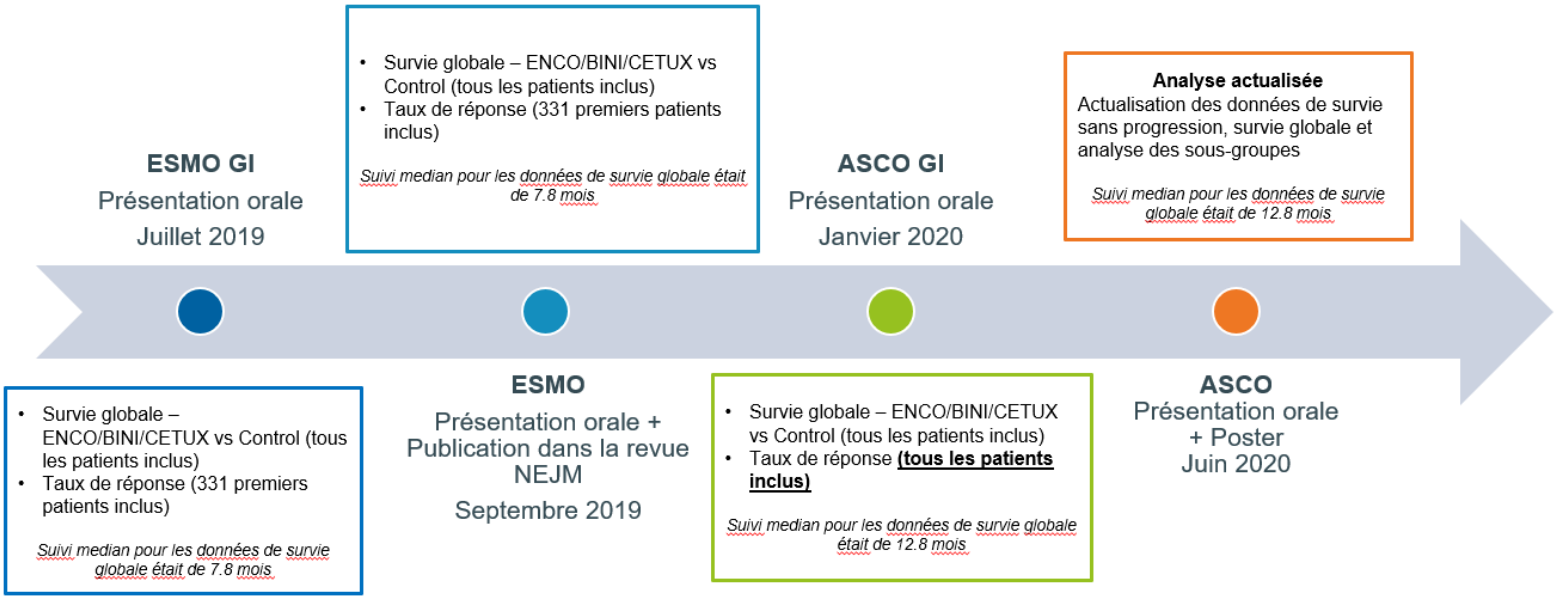
En comparaison, l'historique des résultats cliniques pour des deuxièmes et troisièmes lignes de traitement, correspondaient à un taux de réponse de moins de 10%, une médiane de survie sans progression de 2 à 3 mois et une médiane de survie globale de 4 à 6 mois. [81]

Néanmoins, ces résultats à ce moment-là de l'étude étaient à prendre avec précaution du fait du nombre très limité de patients (30) et d'absence de bras contrôle.

c) <u>Résultats de l'étude de phase III</u>

Dans la continuité des résultats de cette Safety Lead-in, plusieurs communications concernant les résultats de la phase III ont été faites entre 2019 et 2020 par le biais de plusieurs congrès (ESMO GI, ESMO, ASCO et ASCO GI).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Timeline des communications liées à la phase III de l'étude BEACON

- <u>2019 – ESMO GI/ESMO :</u>

Les premiers résultats furent communiqués à l'ESMO GI 2019, sous forme d'analyse intérimaire. Cette analyse intérimaire portait sur l'ensemble des patients pour l'analyse de la survie globale mais seulement les 331 premiers patients inclus dans l'étude pour l'analyse des taux de réponses aux traitements.
Le suivi médian des patients inclus dans l'étude était alors de 7,8 mois.

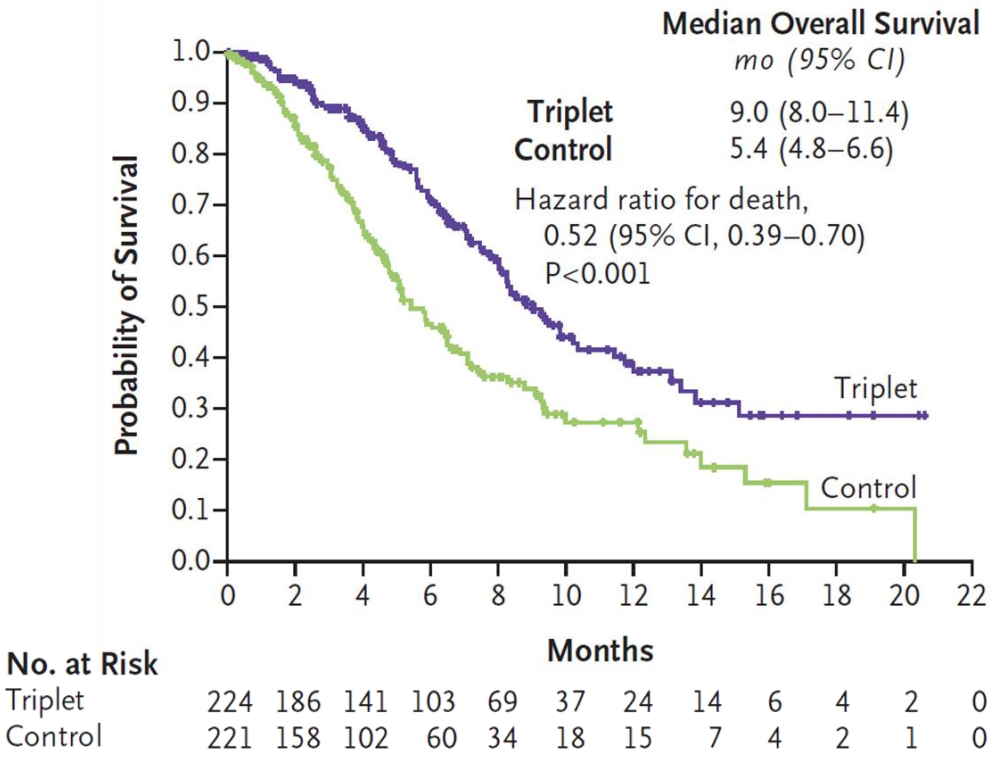
Cette analyse intérimaire a été mise en place dans le but d'accélérer la publication de résultats robustes et ainsi de pouvoir anticiper la demande d'enregistrement auprès des autorités de santé.
Etant donné le fort besoin médical pour les patients souffrant de cancer colorectal BRAF-muté, les autorités ont accepté cette méthodologie dès lors que les résultats obtenus lors de cette analyse intermédiaire étaient significatifs.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Cette communication fut reprise lors du congrès de l'ESMO quelques mois plus tard, ce qui conduira ensuite à la publication de ces résultats dans la revue du New England Journal of Medicine. (83)

Les résultats de cette analyse intermédiaire sur les 331 premiers patients inclus, ont montré que les 111 patients traités par la triple combinaison présentaient une amélioration statistiquement significative du taux de réponse (26% versus 2% dans le bras contrôle ; P<0.0001). Les patients traités par la double association (113 patients) présentaient, quant à eux, un taux de réponse global de 20%. (83)

La médiane de survie globale était, elle aussi, en faveur du bras Triplet en comparaison avec le bras contrôle (9.0 mois versus 5.4 mois dans le bras contrôle ; Hazard ratio = 0.52 ;



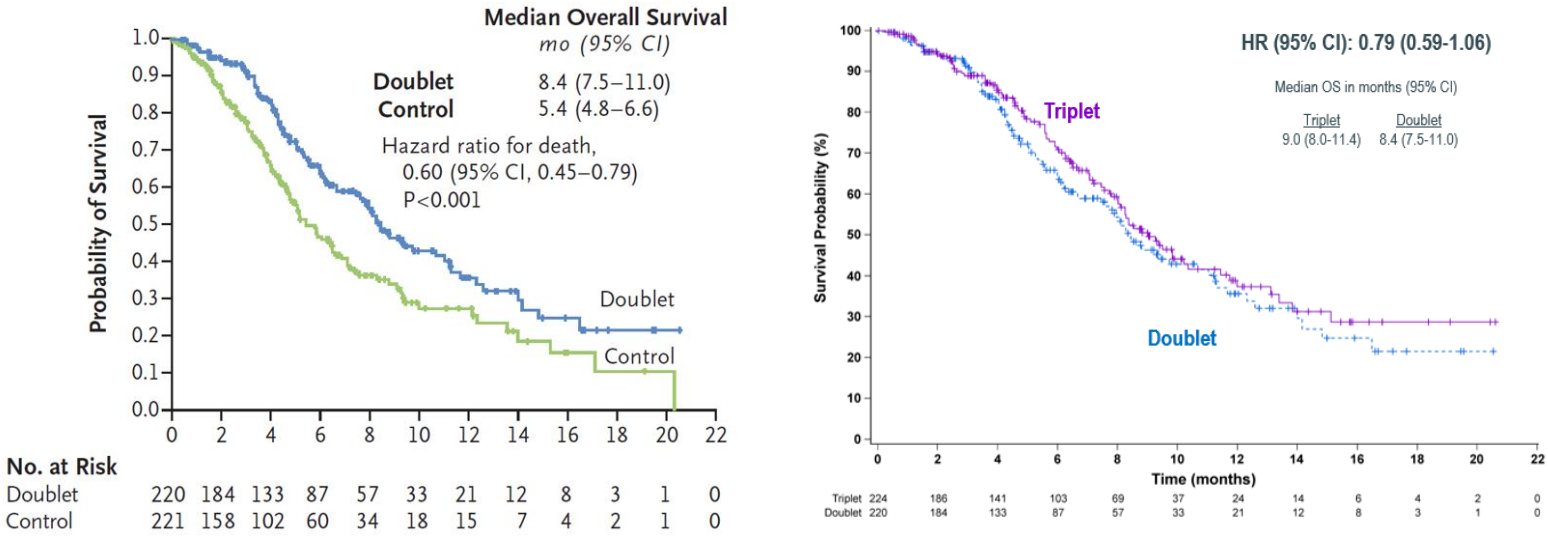
P<0.0001). (83)

Courbes Kaplan Meyer de la survie globale des patients du bras Triplet versus bras Contrôle (83)

La médiane de survie globale du bras Doublet était également supérieure à celle du bras contrôle (8.4 mois versus 5.4 mois dans le bras contrôle ; Hazard ratio = 0.60 ; P<0.001) et bien

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

que l'étude BEACON n'ait pas été conçue de manière à pouvoir comparer le bras Triplet et Doublet, l'analyse de ces deux résultats montrait bien une efficacité quasi-similaire en termes de survie globale des patients (9.0 mois versus 8.4 ; Hazard ratio = 0.79). [83]



Courbes Kaplan Meyer de la survie globale :

à gauche : bras Doublet versus bras Contrôle ;

à droite : bras Triplet versus bras Doublet [83]

En ce qui concerne les résultats de tolérance au traitement, les 3 bras étaient plutôt similaires en termes de taux de survenue d'effets indésirables.

Le bras Triplet présentait 98% de ses patients avec au moins un effet indésirable dont 58% d'effets indésirables de grade 3 ou 4.

Le bras Doublet présentait 98% de ses patients avec au moins un effet indésirable mais un taux légèrement inférieur d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (50%).

Enfin, le bras Contrôle présentait 97% de ses patients avec au moins un effet indésirable dont 61% d'effets indésirables de grade 3 ou 4. [83]

En regardant en détails les types d'effets indésirables provoqués par les 3 thérapies, on pouvait notamment constater que la thérapie du bras Doublet (sans l'inhibiteur de MEK) entrainait moins de toxicités digestives et cutanées que la thérapie du bras bras Triplet.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

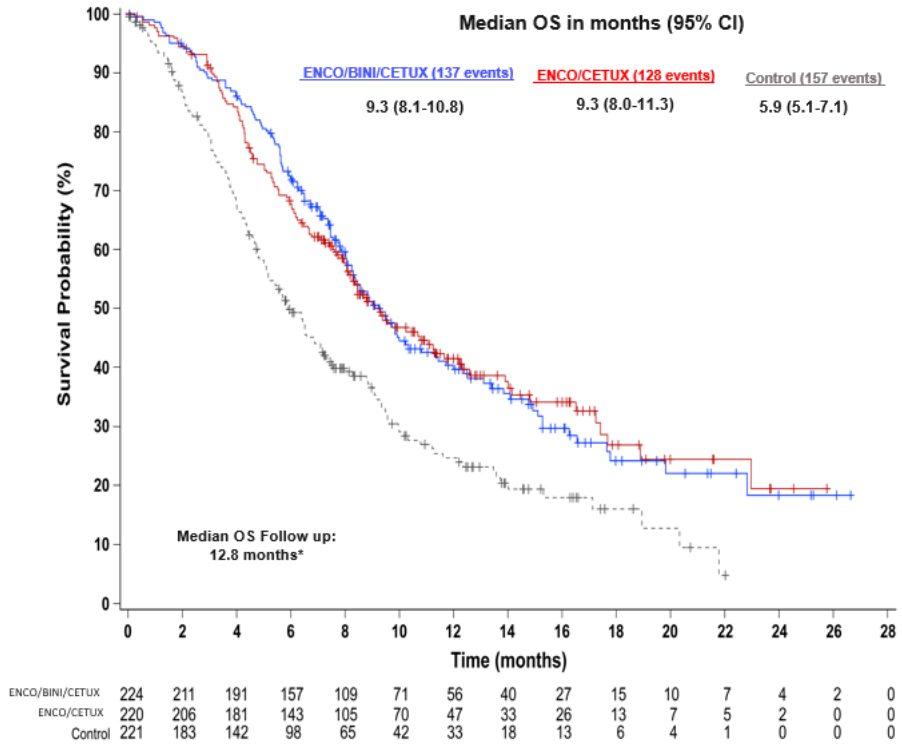
Exemples : Diarrhées : 62% versus 33% ; Nausées : 45% versus 34% ; Constipation : 25% versus 15% ; Dermatite acnéiforme : 49% versus 29% ; Peau sèche : 21% versus 11% ; Syndrome main/pied : 13% versus 4%. [83]

- 2020 : ASCO GI/ASCO :

En 2020, de nouveau résultats mis à jour ont été communiqués, toujours par le biais de congrès médicaux : l'ASCO GI ainsi que l'ASCO.
Ces nouvelles communications portaient désormais sur la totalité des patients, quelle que soit les critères analysés (taux de réponse et survie globale) et le suivi médian des patients inclus dans l'étude était de 12,8 mois. [89]

Dans cette nouvelle analyse, les taux de réponse aux différents traitements apparaissaient comme similaire avec ce qui avait été constaté lors des précédentes analyses : 27% de réponse globale dans le bras Triplet, 20% dans le bras Doublet et 2% dans le bras Contrôle. [89]
Mais avec la mise à jour des données de survie globale, nous avons pu constater un net rapprochement entre les résultats du bras Triplet et du bras Doublet. En effet, les deux médianes de survie globale des patients étaient alors devenues égales : 9,3 mois pour les bras Triplet et Doublet contre 5,9 mois pour le bras Contrôle. [89]

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Courbes Kaplan Meyer de la survie globale pour les bras Triplet, Doublet et Contrôle [89]

En se penchant sur les données de tolérance mises à jour, nous pouvions également constater un taux de survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 plus élevé dans le bras Triplet en comparaison avec le bras Doublet (66% contre 57%). [89]

Ces nouvelles données permettent alors de conclure que la triple thérapie (encorafenib + binimetinib + cetuximab) n'apporte pas d'efficacité supplémentaire concernant la survie des patients, en comparaison avec la double thérapie (encorafenib + cetuximab), mais entraine plus de risques de développer des effets indésirables, parfois graves.

Après des discussions internes et auprès des autorités de santé, il a donc été choisi de revoir la demande d'enregistrement qui avait été faite pour la triple thérapie au moment de l'analyse intérimaire, et de soumettre uniquement une demande d'enregistrement pour la double thérapie (encorafenib associé au cetuximab) dans l'indication d'un cancer colorectal métastatique muté BRAF.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

3. *L'étude clinique ANCHOR*

Au vu de ces résultats très prometteurs provenant de l'étude BEACON pour les patients recevant un 2ème ou 3ème ligne de traitement contre leur cancer métastatique BRAF-muté, il a été décidé d'élargir la recherche clinique pour la triple combinaison encorafenib + binimetinib + cetuximab pour la même indication mais en 1ère ligne de traitement.
Cette étude clinique pour cette nouvelle indication se nomme ANCHOR.

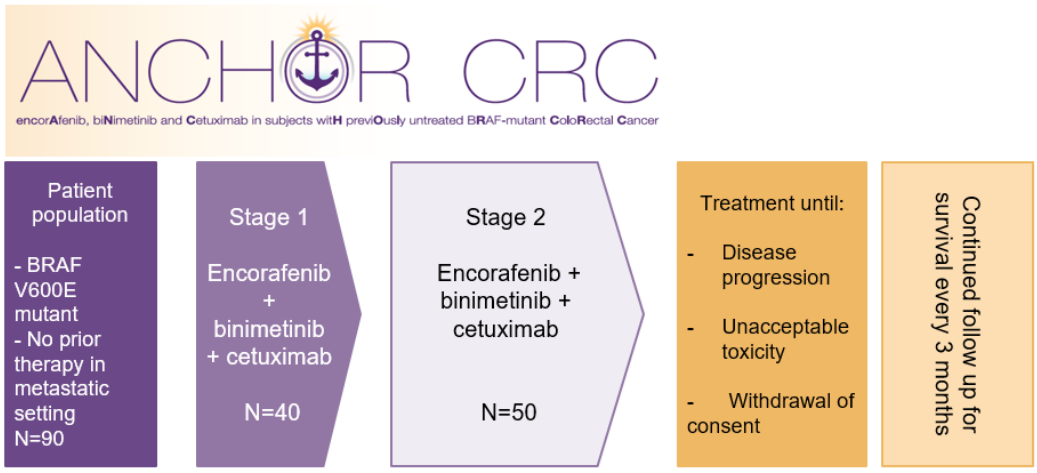
a) Design de l'étude

Cette étude est une étude de phase II explorant la triple combinaison encorafenib + binimetinib + cetuximab chez des patients non traités précédemment pour leur cancer colorectal BRAF-muté au stade métastatique.

Du fait de l'absence de donnée clinique en première ligne pour une telle association de traitements et de la difficulté à recruter des patients BRAF mutés n'ayant pas reçu de traitements en stade métastatique, un unique bras expérimental a été choisi pour cette étude. L'avantage d'un tel design étant d'évaluer l'efficacité de la triple combinaison en limitant le nombre de sujets exposés.

Le design de l'étude se divise en deux stades : 40 patients traités dans un premier temps suivi par 50 autres patients traités dans un second temps, à la condition qu'au moins 30% des patients (soit 12 patients) traités lors du stade 1 soient répondeurs au traitement (atteignent une réponse partielle ou complète).
Ceci offre la possibilité de stopper l'étude prématurément sans exposer un trop grand nombre de patients dans le cas où l'on se rendrait compte que la triple combinaison n'offre pas une efficacité ou une tolérance satisfaisante en première intention.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12



Design de l'étude ANCHOR [87]

Il est important de noter que le design de cette étude a été décidé bien avant que les derniers résultats de l'étude BEACON soient publiés et donc bien avant qu'il soit décidé de n'enregistrer que la double combinaison encorafenib + cetuximab.
Voilà pourquoi l'unique bras de l'étude ANCHOR représente des patients traités par la triple association, qui était, au moment de la réflexion méthodologique de l'étude, la thérapie qui était censée être enregistrée.

Néanmoins, cette étude est une étude à visée exploratoire (ce qui veut dire qu'elle n'a pas pour objectif d'obtenir une AMM, même avec des résultats positifs), qui permettra de générer des premières données cliniques sur des patients atteints de cancer colorectal métastatique, BRAF positifs et n'ayant encore pas reçu de traitement pour leur maladie.

En fonction des résultats obtenus, une nouvelle stratégie de génération de données cliniques pourra alors être entreprise pour éventuellement aller plus loin si les résultats se montrent encourageants ou alors explorer d'autres approches si la triple thérapie s'avérait être trop toxique ou trop peu efficace pour ce groupe de patient.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

4. LA STRATEGIE DU DEPARTEMENT MEDICAL PIERRE FABRE

1. *Analyse SWOT*

a) Les forces

Encorafenib (en association au cetuximab) représente aujourd'hui le premier inhibiteur de BRAF utilisé dans le cancer colorectal sans aucune autre étude clinique de phase III concurrentielle.
Jusqu'à présent, les patients atteints d'un cancer colorectal BRAF-muté ne disposaient pas d'étude clinique spécifique à leur sous-groupe de population.
Les seuls résultats sur lesquels se basaient les recommandations pour cette population de patients étaient des analyses de sous-groupe représentées par très peu de patients (quelques dizaines) ou des analyses post-hoc encore une fois avec très peu de patients inclus.

En plus de cela, les résultats de l'étude BEACON se trouvent être très bons, en comparaison avec les résultats cliniques des traitements utilisés aujourd'hui en pratique courante. Les patients traités par la double thérapie montrent un taux de réponse au traitement de 20% et une médiane de survie globale de 9.3 mois alors que les quelques analyses des traitements disponibles jusqu'à présent annonçaient moins de 10% de réponse et une médiane de survie globale de 4 à 6 mois pour le même type de patients.
De ce fait, ces résultats sont accueillis de manière très positive et à l'unanimité par la communauté scientifique et les professionnels de santé travaillant autour de la pathologie du cancer colorectal.

De plus, l'association encorafenib + cetuximab est plutôt bien tolérée par les patients. Son profil de tolérance permet le maintien d'une intensité de dose élevée pour la plupart des patients et est cohérent avec les précédentes expériences cliniques impliquant l'encorafenib ou le cetuximab, quelle que soit la pathologie.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Les événements indésirables survenus avec cette double association étaient généralement gérables, réversibles et rarement associés à un arrêt du traitement.

La commercialisation de cette nouvelle thérapie pourra s'appuyer sur l'expérience de Pierre Fabre et sa réputation en oncologie. En effet, bien que l'entreprise soit plus réputée pour ses produits dermo- cosmétiques, Pierre Fabre possédait déjà quelques produits bien connus dans le domaine de l'oncologie. C'est le cas par exemple de la vinorelbine (Navelbine) qui est utilisé depuis plusieurs dizaines d'années pour le traitement des cancers du poumon et du sein.

Enfin, Pierre Fabre pourra s'appuyer sur son expérience dans le mélanome. En effet, selon les centres (et notamment les centres périphériques), les mélanomes et les cancers colorectaux sont traités par les mêmes spécialistes oncologues. Cela permettra d'avoir dès le lancement, un réseau développé d'oncologues ayant déjà une première approche de l'utilisation de l'encorafenib et de son bon usage.

b) Les faiblesses

Cette nouvelle thérapie étant destinée à un sous-groupe bien particulier de patients atteints de cancer colorectal (ceux présentant une mutation BRAF), cela nécessite que ces patients soient bien distingués comme une population à part. Or dans la prise en charge actuelle du cancer colorectal, les mutations et autres particularités moléculaires influent encore très peu le choix de traitement.

Une autre faiblesse provient des résultats de BEACON, qui malgré le fait qu'ils soient très bons, n'ont pas démontré de différence suffisante pour pouvoir conclure à une efficacité supérieure de la triple association sur la double association. Seulement l'anti-BRAF encorafenib sera enregistré pour l'obtention de l'AMM en association avec le cetuximab, ce qui représente pour Pierre Fabre une perte de chiffre d'affaire importante concernant son anti-MEK le binimetinib qui ne sera donc pas commercialisé dans cette indication.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

L'association avec le cetuximab peut également être perçue comme une faiblesse, dans le sens ou les anti-EGFR ne sont généralement pas considérés comme efficaces chez les patients avec une mutation BRAF. Cette pensée provient de résultats d'études cliniques évaluant les anti-EGFR en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies chez les patients BRAF-mutés. Il en est tout autrement lorsqu'il est associé avec un inhibiteur de BRAF.

Le cetuximab représente également une faiblesse. En effet, selon les pays, ce dernier n'est pas disponible et/ou remboursé au même titre. Les législations ainsi que les négociations de prix et remboursement n'étant pas équivalentes selon les pays de l'UE. Un non-remboursement du cetuximab dans un pays pourrait dissuader les professionnels de santé de le prescrire en association à l'encorafenib.

Enfin, le lancement d'encorafenib et binimetinib dans l'indication du mélanome peut également être problématique dans la mesure où la gestion de deux lancements en quasi-simultané entraine une limitation au niveau des ressources.

c) Les opportunités

La principale opportunité repose sur le fait que les patients atteints de cancer colorectal avec une mutation BRAF n'ont aujourd'hui aucun traitement efficace à leur disposition. Il y a donc un très fort « unmet need » chez cette sous-catégorie de patients.

Le marché peut être estimé comme très large et représente aussi une opportunité, en effet le cancer colorectal est lié à environ 694 000 décès par an dans le monde *(World Cancer Report 2014)*. Partant du fait qu'il y a 8 à 12% de patients atteints de cancer colorectal qui présentent également une mutation BRAF [(4)], on estime à environ 69 000 décès par an dus à un cancer colorectal BRAF muté. Ce qui est environ 3 fois plus que dans le cas du mélanome, dans lequel la mutation BRAF est pourtant beaucoup plus fréquente (45-50%).

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Au vu des résultats cliniques de l'étude BEACON et de l'absence de concurrence, l'association encorafenib/cetuximab peut s'inscrire comme un nouveau « standard of care » pour cette catégorie de patient traités en 2ème ou 3ème ligne de traitement.

L'étude ANCHOR pourrait permettre, selon ses résultats, d'élargir le champ de la recherche clinique à la première ligne de traitement au stade métastatique. En effet, l'étude ANCHOR pourrait être une bonne base pour justifier de nouvelles générations de données via de nouvelles études cliniques et potentiellement étendre l'indication aux patients atteints de cancer colorectal métastatique à mutation BRAF et n'ayant pas encore reçu de traitement pour leur maladie métastatique.

Enfin, cette nouvelle thérapie représente une innovation pour le domaine du cancer colorectal du fait qu'elle ne contient pas de chimiothérapie. Ceci va dans le même sens que la demande croissante provenant des cliniciens d'avoir accès à des traitement « chemo-free » pour leurs patients, permettant ainsi de limiter l'impact de ces traitements sur leur qualité de vie.

d) Les menaces

La principale menace correspond aux pratiques des professionnels de santé vis-à-vis du test de la mutation BRAF. En effet, ce test n'est pas systématiquement effectué par certains médecins du fait qu'il n'existe pas à leur yeux (et à juste titre) de traitements efficaces actuellement.
Les couts et remboursements de ces tests BRAF varient selon les pays et peuvent dans certains cas entrainer une réticence des médecins à tester leurs patients. Cela reflète forcément une menace pour le lancement de la nouvelle thérapie car en l'absence de preuve officielle du statut BRAF positif d'un patient, ce dernier ne pourra pas avoir recours au traitement.

L'arrivée de l'immunothérapie sur le marché du cancer colorectal représente également une menace. De récentes études cliniques ont montré un intérêt à traiter des patients par de l'immunothérapie (notamment avec le pembrolizumab dans l'étude Keynote-177) chez les

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

patients avec un cancer colorectal combiné à un statut « MSI High » (instabilité micro satellitaire) [90]

Or, un patient peut présenter à la fois une mutation BRAF ainsi qu'un statut « MSI-high ». Il y a donc un chevauchement des indications et au vu des résultats très positifs de l'étude Keynote-177, les cliniciens pourraient opter pour un traitement par immunothérapie chez ces patients, représentant une perte d'une part de marché pour l'association encorafenib/cetuximab.

2. *La campagne « Disease Awarness »*

a) Pourquoi cette campagne ?

Comme vu précédemment, le dépistage pour la mutation BRAF est, aujourd'hui, une pratique plutôt controversée chez les cliniciens.

Ceci s'explique majoritairement par le fait que ces derniers sont réticents à pratiquer des tests pouvant être couteux alors que l'information vis-à-vis du statut mutationnel BRAF de leurs patients n'influencera pas leur choix de traitement.

Néanmoins, avec l'arrivée d'une nouvelle thérapie s'annonçant comme une véritable option thérapeutique pour cette sous-catégorie de patients, il est de la responsabilité de Pierre Fabre de faire évoluer les coutumes afin que chaque patient atteint de cancer colorectal métastatique soit dépisté pour la mutation BRAF et ainsi puisse bénéficier d'une thérapie efficace.

C'est dans ce contexte qu'intervient la campagne « disease awarness ». Il s'agit d'une campagne de communication non promotionnelle, ayant pour but de sensibiliser les professionnels de santé à l'importance d'effectuer ce test BRAF pour leurs patients et ainsi pouvoir communiquer sur l'arrivée d'une nouvelle thérapie efficace.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Du fait de l'orientation non promotionnelle de cette campagne, certaines restrictions réglementaires entrent en vigueur. Afin de ne prendre aucun risque vis-à-vis des autorités de santé, il a été décidé de ne pas focaliser la communication uniquement sur le test BRAF, ce qui pourrait être perçu comme de la promotion en faveur du traitement encorafenib/cetuximab, du fait que ce soit la seule thérapie à l'heure actuelle ciblant cette sous-catégorie de patient.
La communication a donc été élargie à toutes les formes de test de dépistage pour plusieurs biomarqueurs pouvant être recherchés lors d'un diagnostic de cancer colorectal, incluant par exemple la mutation RAS et l'instabilité micro-satellitaire (MSI).

Le lancement de cette campagne s'inscrit en parallèle de la publication des résultats de l'étude BEACON, via différents congrès (ESMO, ASCO GI, ESMO GI, ESMO) et via différents canaux (stands médicaux sur les congrès, panneaux sponsorisés, flyers d'informations distribués pendant les sessions etc…).

b) Les études de marché

Afin de transmettre au mieux les messages voulus et de répondre de la meilleure des façons aux attentes des médecins, des études de marché sont à entreprendre afin d'être mieux renseigné sur les pratiques courantes des professionnels de santé vis-à-vis des dépistages d'éventuelles mutations après diagnostic d'un cancer colorectal.

Deux études de marché différentes sont nécessaires pour cerner au mieux les problématiques actuelles et mettre en place une campagne de communication adaptée et impactante auprès des professionnels de santé :

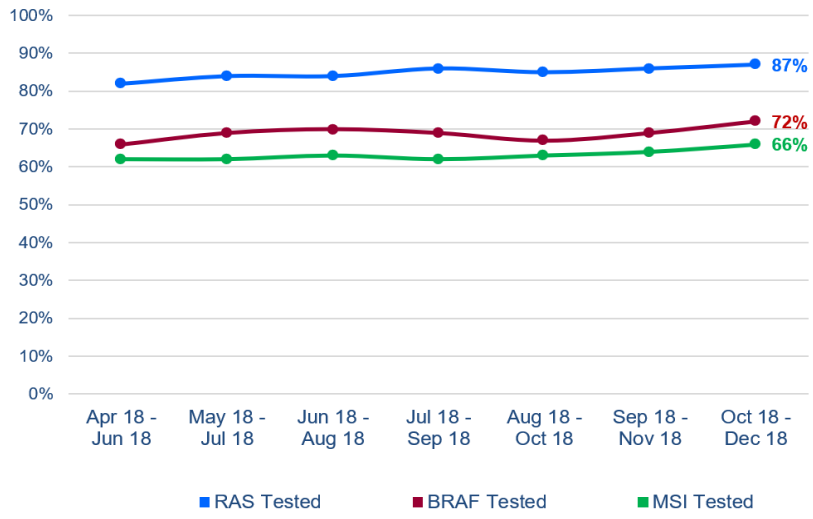
- L'étude quantitative

La première étude consiste en une étude quantitative simple, permettant d'avoir une estimation du nombre de patients atteints de cancer colorectal qui sont testés pour les

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

différents biomarqueurs rattachés à cette pathologie (le statut mutationnel RAS et BRAF ainsi que le statut MSI).
Cette étude est réalisée auprès des prescripteurs des différents test, à savoir les oncologues et gastroentérologues, dans plusieurs pays différents de l'Union Européenne.

Après analyse des résultats, il est apparu que les médecins prescrivaient en grande majorité le test pour la mutation RAS dans 87% des cas, suivi par celui pour la mutation BRAF dans 72% des cas et enfin le test pour le statut MSI dans 66% des cas.



(Source : IPSOS)

L'objectif final de cette campagne de communication « Disease Awarness » étant que 100% des patients diagnostiqué d'un cancer colorectal soient testés pour la mutation BRAF, il apparait donc nécessaire d'effectuer un réel travail de communication afin de sensibiliser un maximum de médecins.

- <u>L'étude qualitative</u>

La deuxième étude de marché est une étude qualitative permettant de recueillir les pratiques actuelles des professionnels de santé vis-à-vis de ces tests. L'idée est de récolter les

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

informations de vraie vie en pratique. Dans quelles circonstances sont faits ces tests et quelles sont les barrières pouvant limiter leur faisabilité ?

Les professionnels de santé interrogés ici sont les mêmes que pour l'étude quantitative, mais cette fois élargis aux anatomopathologistes et aux biologistes, responsables de la réalisation et de l'interprétation des tests.

Après analyse des résultats, il est apparu que les pratiques variaient selon les médecins concernés et les centres hospitaliers.

En effet, dans les centres de grande renommée, les patients ont souvent affaire à des praticiens bénéficiant d'un haut degré d'expertise dans leur domaine. Dans ce genre de cas, le patient est quasi systématiquement dépisté pour la mutation BRAF et celle-ci est très souvent prescrite en parallèle de la mutation RAS.

Ces centres « experts », souvent situés dans de grandes villes travaillent en général avec des plateformes de génétique moléculaire des cancers, appelées des plateforme « INCa » (Institut National du Cancer). Ces plateformes sont même parfois intégrées dans le centre lui-même, offrant une proximité entre les différents acteurs impliqués dans la recherche de cette mutation BRAF.

Ceci permet donc d'avoir des contacts et des échanges plus faciles entre les différentes étapes, réduisant les délais et optimisant les processus : de la biopsie à l'envoi à l'anatomopathologiste, en passant par le transfert au biologiste moléculaire, jusqu'au renvoi du compte-rendu au clinicien.

A contrario, dans certains centres hospitaliers dits « plus périphériques » et par conséquence moins experts dans la prise en charge des patients atteints de cancers digestifs, le test est demandé beaucoup plus rarement.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Parfois, cela est dû tout simplement au manque d'accès à l'information des dernières données cliniques et donc, les cliniciens ne modifient pas leur prise en charge habituelle pour leurs patients.

Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une certaine forme de réticence de la part des cliniciens à utiliser une nouvelle thérapie. Ces derniers n'ayant pas pu inclure dans les différents essais cliniques au préalable, ils n'ont jamais pu expérimenter cette nouvelle combinaison de traitement et ne connaissent donc pas encore les bons procédés de bon usage (gestion des toxicités, adaptation posologique, favoriser la bonne observance des patients etc…).
Dans ce genre de situation, les patients sont donc réadressés à un autre confrère d'un centre voisin présentant plus d'expertise quant à l'utilisation de cette nouvelle thérapie. In fine, le test BRAF reste donc inutile pour ces cliniciens dans la prise en charge de leurs patients.

A l'inverse des grands centres situés dans les métropoles, les centres périphériques sont fréquemment confrontés à des délais plus importants pour l'obtention des résultats lors de la recherche d'anomalie moléculaire.
Ces délais peuvent s'expliquer par des processus administratifs et de transport bien plus complexes que lorsque les plateformes de génétique moléculaire se trouvent au sein même du centre.
Ceci représente un problème pour les cliniciens, qui n'ont parfois d'autres choix que de patienter plusieurs semaines avant de pouvoir initier le traitement adapté pour leur patient, en fonction des résultats des tests mutationnels effectués sur l'échantillon de sa tumeur.
Ces délais sont également très anxiogènes pour le patient, dont le ressenti est de ne pas être traité pour une maladie qu'il sait potentiellement mortelle.

Enfin, parmi les professionnels de santé prescrivant ce test, la demande est dans la majorité des cas à visée pronostique. La mutation BRAF étant un facteur de très mauvais pronostic, le but de tester pour cette mutation est uniquement d'établir un pronostic pour les patients.
Mais le test n'est pas réalisé de manière à orienter la stratégie thérapeutique qu'ils vont mettre en place, prouvant ainsi qu'un vrai travail de communication est également nécessaire sur l'arrivée d'une nouvelle thérapie spécifique aux patients BRAF-mutés.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

c) Les messages clés de la campagne

Une fois ces études réalisées, définissant ainsi plus clairement la cible et les problématiques couramment rencontrées, il convient de cibler les messages clés que l'on souhaite faire ressortir via les différents canaux de communication qui composeront la campagne.

Ces messages permettront de cascader une série d'information, qui permettra aux professionnels de santé ciblés par cette campagne de prendre connaissance de l'important besoin médical non satisfait pour ces patients, ainsi que de l'émergence de nouvelles thérapies prometteuses représentant une véritable option thérapeutique.

Les messages sélectionnés s'articulent autour de 5 grands axes de communication :

- L'épidémiologie : aujourd'hui, la prévalence des mutations BRAF est la seule information épidémiologique que les cliniciens trouvent importante.

- Le pronostic : ce concept est très important, dans la mesure où il rappelle que la mutation BRAF est un facteur de très mauvais pronostic pour les patients atteints de cancer colorectaux, et qu'il y a donc une réelle nécessité d'apporter de nouveaux traitements pour cette catégorie de patients.

- Le besoin non satisfait : bien que les médecins soient conscients de l'absence d'options thérapeutiques pour ces patients BRAF-mutés, un message indiquant un besoin non satisfait permet de faire la transition et ainsi attirer l'attention sur la nouvelle thérapie émergente.

- Le test : Malgré le fait qu'un grand nombre de médecins testent déjà leurs patients pour les biomarqueurs dans le cancer colorectal, le caractère direct de certains messages peut permettre de toucher un plus large public et ainsi sensibiliser à plus large échelle à l'importance des tests biomoléculaires dans ce type de cancer.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- Le mécanisme d'action : La promesse d'une nouvelle thérapie et d'une double inhibition efficace de la voie MAP kinase peut susciter un grand intérêt parmi les cliniciens. Ceci permettant ainsi de justifier du solide rationnel d'une telle association.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

5. LES ACTIVITES MEDICALES AUTOUR DU LANCEMENT PRODUIT

1. *Introduction*

A l'inverse de son indication dans le mélanome BRAF-muté, la thérapie encorafenib (associé au cetuximab) n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché par les autorités de santé pour l'indication dans le cancer colorectal BRAF-muté.

Sans cette approbation, toute communication à visée promotionnelle est interdite. Néanmoins, du point de vue de l'entreprise Pierre Fabre, la communication autour des données disponibles reste primordiale afin d'atteindre les objectifs fixés et préparer efficacement le lancement et la commercialisation de la thérapie.

Nous sommes donc actuellement dans une phase où ce sont les activités et les communications médicales qui prédominent au sein de l'entreprise. Toute forme de communication sera menée par le département des affaires médicales et n'aura donc pas d'objectif promotionnel, mais plutôt à visée d'information scientifique.

A noter que les Affaires Médicales d'une entreprise pharmaceutique représentent l'expertise, l'évaluation et le support médical et scientifique d'un médicament tout au long de son cycle de vie. Mais en période de lancement d'un médicament « pré-AMM », le rôle du département est d'autant plus crucial du fait qu'il et le seul autorisé à pratiquer et mettre en place des activités liées au médicament en question.

2. *La segmentation médicale*

Afin d'optimiser la communication médicale autour de la nouvelle thérapie anticancéreuse, il est important de connaître le mieux possible les professionnels de santé avec qui l'entreprise pourrait être amenée à interagir.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Il est également important de connaître les leaders d'opinion et leur niveau d'influence dans leur milieu professionnel, cela permettra alors de favoriser des relations et des collaborations avec les professionnels de santé les plus influents dans leur milieu et étant très reconnus par leurs pairs.

Pour cela, un système de segmentation est mis en place afin de « classer » les médecins par niveau d'influence et de notoriété.
Cette segmentation repose sur un score, calculé par un cumul de points plus ou moins importants, basé sur différents critères :

- Si le médecin fait partie des auteurs d'une publication scientifique (plus de points rapportés s'il est premier ou dernier auteur).
- Si le médecin participe activement aux congrès scientifiques liés au domaine d'intérêt et son degré d'implication (président, membre du comité, modérateur ou intervenant lors de symposiums etc…).
- Si le médecin est impliqué dans le développement clinique de l'indication en question et s'il participe aux essais thérapeutiques menés. Le score pouvant être plus ou moins important s'il est principal investigateur, investigateur ou faisant parti du centre recruteur.
- S'il fait partie d'association de médecins.
- Et enfin s'il participe à la rédaction des recommandations thérapeutiques et médicales dans le secteur de l'oncologie que ce soit au niveau local ou international.

Tous ces scores sont ensuite pondérés à un pourcentage en fonction de l'importance de ces différents critères, permettant ainsi d'obtenir un score final qui « classera » le professionnel de santé parmi les catégories suivantes :

- Tiers 1 : représenté par des leaders d'opinions internationaux, très influents, très fréquemment intervenants lors de congrès internationaux et participant à l'élaboration de guidelines internationales.
- Tiers 2 représenté par des experts médicaux locaux, très actifs et surtout influents à l'échelle de leur pays.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- Tiers 3 qui représentent le reste des médecins ne correspondant pas aux Tiers 1 et 2.
- Une 4ème classification un peu plus particulière concerne de « jeunes » professionnels de santé, augmentant progressivement leurs activités médicales et représentant très probablement les leaders d'opinion internationaux de demain. Cette classe est ainsi nommée « Rising Stars ».

3. *Les Advisory Boards*

a) Introduction

Un Advisory Board consiste à réunir les professionnels de santé d'un même milieu afin de discuter et d'échanger autour d'une thématique bien précise. Ceci a pour but pour les industriels de récolter un maximum d'informations sur des sujets clés, notamment en phase de phase de pré-lancement d'une nouvelle thérapie.
Il convient donc de réunir des professionnels de santé, forts d'une grande expérience avec le sujet abordé et pouvant partager leur expertise avec l'auditoire.
Ceci s'inscrivant donc dans un processus de formation des équipes internes, mais également d'élaboration de la stratégie d'entreprise : les informations et les avis récoltés pouvant impacter les décisions futures pour le bon développement de la nouvelle thérapie.

Dans le cadre du lancement de la thérapie encorafenib + cetuximab dans le cancer colorectal, il est important pour Pierre Fabre de recueillir des avis, ainsi que des conseils stratégiques provenant de médecins (oncologues, gastroentérologues, pathologistes…) reconnus pour leur expertise dans leur domaine.
Ces professionnels de santé sont souvent issus de pays différents, permettant ainsi d'obtenir des informations complètes et représentatives des différentes pratiques au sein des pays où sera commercialisé la thérapie.

b) Premier Advisory Board : Une première approche du milieu et des pratiques

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Deux grands objectifs différents sont associés à cette première réunion :

Tout d'abord, elle va permettre de commencer à se familiariser avec les pratiques courantes des médecins traitant les patients atteints de cancer colorectal.
Ainsi, il sera possible d'en apprendre plus sur les prescriptions des différents traitements et sur la stratégie thérapeutique mise en place par les cliniciens lorsqu'ils sont confrontés à un patient avec une mutation BRAF.
L'objectif principal étant de comprendre et d'analyser le parcours de soin d'un patient atteint d'un cancer colorectal muté BRAF, et ainsi de pouvoir acquérir une connaissance assez large du marché et de la concurrence.

La 2ème grande thématique abordée lors de ce premier Advisory Board concerne le plan de développement clinique.
Il est important d'être au fait des données cliniques disponibles concernant la pathologie du cancer colorectal dans son ensemble.
Cela va permettre d'analyser les grands axes de recherche et les nouvelles thérapies en développement clinique, reflétant l'évolution du paysage concurrentiel pour les prochaines années à venir.
Mais cela permettant également d'identifier les besoins cliniques pour certains patients, parfois absents des grands essais cliniques, en impasse thérapeutique et nécessitant urgemment de nouveaux traitements efficaces.

c) 2ème Advisory Board : La problématique du test de la mutation BRAF

Comme mentionné plus haut, la question du test BRAF est un sujet critique pour le bon développement de la nouvelle thérapie.
En amont d'un lancement, il existe donc un réel besoin de mieux comprendre les différentes pratiques, les différents acteurs et les flux de travaux liés à ce test de biologie moléculaire.

Ce 2ème Advisory Board a donc pour but d'impliquer les nombreux acteurs participant à la réalisation de ce test (de la prescription en clinique, en passant par la biopsie pour l'envoi aux

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

anatomopathologistes ou autre plateforme de biologie moléculaire) afin de recueillir les informations suivantes :

- A quel moment le test est réalisé et à quel stade du cancer du patient ? Est-il prescrit au stade métastatique ou bien en amont ? Lors du diagnostic ou dans un second temps ?
- Quels sont les partenaires des différents centres hospitaliers dans recherche de cette mutation BRAF ? Il y-a-t-il implication des plateformes internes aux centres (exemple des plateformes de l'Institut National du Cancer) ou passage par un réseau de plateformes privées ?
- Quelles sont les techniques et les méthodes utilisées afin de détecter la mutation BRAF ? (Le test PCR en temps réel ? Le Next Generation Sequencing ou NGS ?) Existe-t-il des partenariats avec des entreprises de diagnostic moléculaire ?
- Quels sont les couts que ce test représente et qui finance cela ? Existe-t-il un système de remboursement ?
- Quels sont les délais d'obtention des résultats et il y a-t-il de potentielles optimisation à réaliser à ce niveau-là ?

Toutes ces questions vont permettre d'adapter en conséquence les messages et le public visé de la campagne de communication « Disease Awarness », mais également de déployer une stratégie médicale répondant aux besoins de la réalité du terrain.

d) 3ème Advisory Board : Le recueil d'information dans le contexte des résultats cliniques

Ce 3ème Advisory Board a globalement les mêmes objectifs que le premier, qui pour rappel, avait pour but de se familiariser avec les stratégies thérapeutiques utilisées par les cliniciens responsables des patients atteints de cancer colorectal muté BRAF.

Mais cette fois, la réunion intervient après la publication des résultats cliniques de l'étude BEACON et donc dans le contexte de l'apparition d'une nouvelle option thérapeutique.
L'objectif principal est donc différent, et le recueil d'informations auprès des cliniciens impliqués concernera principalement leurs avis sur ces nouvelles données cliniques.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Cela permettra de se faire une idée sur comment ces nouvelles données sont accueillies au sein de la communauté médicale en oncologie, mais également d'anticiper comment la nouvelle thérapie encorafenib/cetuximab pourra s'inscrire dans le parcours de soin du patient.

En fonction des retours donnés par les cliniciens impliqués, il sera possible d'adapter la stratégie de développement clinique ainsi que la communication médicale qui sera mise en œuvre pour préparer l'arrivée sur le marché de cette nouvelle thérapie.

4. L'activité terrain des Medical Science Liaison (MSL)

a) Le poste de MSL

Dans une entreprise pharmaceutique, un MSL ou Medical Science Liaison est le référent et porte-parole des affaires médicales sur un territoire qui lui est attitré.
Il est donc responsable de toute la communication scientifique et médicale faite aux professionnels de santé de sa région. (88)

La communication réalisée par un MSL ne peut avoir pour objectif de promouvoir ou d'augmenter les ventes d'un produit pharmaceutique. Toutes les échanges entre un MSL et un professionnel de santé sont donc à visée non promotionnels, et ne peuvent être réalisés uniquement de manière réactive à une demande spécifique.
Ce qui distingue notamment les MSL des forces de vente d'une entreprise pharmaceutique, composées par les délégués médicaux, dont les objectifs sont de promouvoir un produit afin d'en augmenter les ventes. Dans ce cas de figure, on parle de démarche proactive et promotionnelle.

Selon les demandes des professionnels de santé, le MSL apportera donc les informations scientifiques et médicales liées à son domaine d'expertise. Il sera également le garant du bon usage des thérapies qu'il représente et pourra échanger sur les dernières avancées (études

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

cliniques ou pré-cliniques, publications scientifiques, recherche et développement…) de son aire thérapeutique. (88)

Le MSL participe également aux développements de partenariats scientifiques avec les experts médicaux de sa région, à la mise en place d'Advisory Boards, de réunions médicales régionales, ou encore de programmes pour la bonne prise en charge des patients.

Enfin, le MSL contribue au développement et au suivi des études de sa région, en suivant de près les différents projets de recherche ou de développement cliniques mis en place par les professionnels de santé. Il assurera notamment le lien entre sa direction médicale et le siège, tout en restant le point de contact favoris du professionnel de santé. (88)

b) Les activités en rapport avec le lancement de la thérapie

Au sein de Pierre Fabre, les MSLs vont ainsi pouvoir communiquer, sur demande des professionnels de santé, autour du sujet du cancer colorectal en général et de manière plus précise sur la sous-catégorie des patients porteurs de mutation BRAF.

Les différentes réunions ou Advisory Board menées en amont auront permis d'adapter les outils de communication et d'anticiper les thématiques sur lesquelles les professionnels de santé sont les plus susceptibles de solliciter les MSLs.

Ainsi, dans cette phase de pré-lancement de la nouvelle association thérapeutique, le MSL pourra s'assurer que les cliniciens de sa région soient informés de l'arrivée d'une nouvelle option thérapeutique pour traiter leurs patients, actuellement en impasse thérapeutique.

Pour se faire, le MSL pourra donc s'appuyer sur des matériaux et outils de communication externe, fournis par l'équipe médicale, basée au siège, qui lui permettront d'échanger avec les médecins sur différents sujets tels que :

- Les résultats de l'étude clinique de phase III BEACON.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

- Le rationnel scientifique de l'utilisation d'une triple association anti-BRAF + anti-MEK + anti-EGFR en termes de mécanisme d'action. Mais également le rationnel du passage à une double inhibition anti-BRAF + anti-EGFR.

- Les données cliniques actuelles reflétant le fort besoin non satisfait et le manque de thérapies efficaces pour les patients atteints de cancer colorectal avec mutation BRAF.

- Le design et les premières informations concernant l'étude ANCHOR, et l'utilisation de cette thérapie en 1ère intention.

- Les différents projets cliniques ou projets de recherche à l'échelle nationale ou local-régionale.

Ils peuvent aussi s'appuyer sur des documents internes à l'entreprise et mis en place également par les équipes médicales du siège.
Par exemple, des documents de type « Questions/Réponses » permettant de lister et d'anticiper les questions ou interrogations potentiellement fréquentes que pourraient poser les professionnels de santé.
Ces documents proposent des modèles de réponse afin que le message transmis par le MSL soit le plus clair et le plus juste possible, favorisant ainsi une bonne compréhension du futur prescripteur et le bon usage de la thérapie.

c) <u>La formation en amont d'un MSL</u>

Afin d'optimiser la communication et le transfert d'informations, les MSLs suivront une formation complète en amont du début de leurs activités.
Ceci a pour but qu'ils soient considérés comme des « experts scientifiques » et des référents médicaux de choix lorsque les professionnels de santé souhaiteront échanger sur un sujet inhérent à l'aire thérapeutique du cancer colorectal.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Après les travaux menés en amont par les équipes siège de Pierre Fabre, des sujets et des thématiques ont été sélectionnés afin que cette formation soit la plus complète possible et se rapproche le plus possible des connaissances du milieu médical concerné.
Ainsi, la formation s'articulera autour de différents sujets tels que :

- La pathologie en général (physiologie, épidémiologie, diagnostic, prévention, stades de la maladie etc…).

- Le parcours de soin du patient atteint de cancer colorectal dans son ensemble.

- Les marqueurs moléculaires propres au cancer colorectal (les mutations, les biomarqueurs ou le statut micro-satellitaire).

- Les données des études cliniques disponibles et les stratégies thérapeutiques actuelles (recommandations nationales, internationales, guides de bon usage).

- Plus particulièrement, les études cliniques liées aux différentes molécules composant la triple association (encorafenib, binimetinib et cetuximab) parfois dans d'autres indications que le cancer colorectal.

- Enfin et bien entendu, les études cliniques menées dans le cadre de l'enregistrement de la nouvelle thérapie (BEACON, ANCHOR) mais également les études de phases plus précoces de développement (pré-clinique et études de phase I et II).

Ces formations concernent chaque MSL des différentes filiales Pierre Fabre et se déroulent sous forme de classes virtuelles (chaque participant rejoint une téléconférence commune) où sont parfois invités des experts médicaux qui auront la possibilité de partager leur expérience et leur ressenti et pouvoir répondre aux éventuelles questions sur la pratique « vraie vie ».
Afin de compléter cette formation, les MSLs disposent également d'e-learning, mis à jour en continu et auxquels ils peuvent accéder à tout moment sur des plateformes internes au groupe Pierre Fabre.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

d) L'implication des MSLs dans les études cliniques

Les MSLs sont également impliqués dans le développement et le bon déroulement des études cliniques de leur territoire.
Il peut s'agir d'études sponsorisées par Pierre Fabre (notamment les études BEACON et ANCHOR) mais également des études menées à plus petites échelles et sur de plus petites cohortes.

Concernant les sponsorisées par Pierre Fabre, le rôle du MSL sera de récolter les différentes informations inhérentes à ces études, auprès des investigateurs de leur région et ainsi les faire remonter jusqu'au siège où elles seront centralisées.
Cela permet aux équipes médicales et de développement clinique d'être correctement renseignés sur les centres hospitaliers ouverts pour chaque étude ou encore sur les recrutements des patients.
En parallèle, le MSL s'assure que les patients inclus respectent bien les critères d'inclusion comme notifié dans les protocoles des études et que les procédures de traitement des patients sont bien respectées.

Mais le MSL peut également être impliqué sur des études à un niveau loco-régional voire même sur des projets impliquant un seul centre hospitalier (on parle alors d'étude monocentrique).
En effet, il sera amené à collaborer avec les professionnels de santé de sa région pour participer au plan de développement clinique de son aire thérapeutique et sur les nouvelles générations de données concernant son produit.
Dans ce cadre-là, le MSL sera donc le point de contact Pierre Fabre du professionnel de santé souhaitant soumettre un nouveau projet. Il conviendra notamment de discuter avec lui des critères de faisabilité, des critères financiers et mais également humains concernant le projet en question de manière à ce qu'il soit planifié dans les meilleures conditions possibles.
Une fois l'accord établi entre le professionnel de santé et Pierre Fabre, le MSL sera alors le garant du respect du bon usage de la thérapie qu'il représente (lorsque celle-ci est

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

impliquée), mais également du suivi de l'étude et de son bon déroulement, comme convenu initialement dans le protocole.

Au-delà de ça et lorsque le cas de figure se présente, le MSL sera responsable de la surveillance des patients inclus dans l'étude, et aura alors pour devoir de recenser scrupuleusement les potentiels évènements indésirables liés à la thérapie, ce en lien étroit avec les services de pharmacovigilance.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

IV. Conclusion

Epidémiologiquement, le cancer colorectal est une pathologie avec un fort taux d'incidence dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique à l'heure actuelle.

Il s'agit d'un type de cancer présentant un large panel de marqueurs moléculaires qui lui sont propres et qui permettent aujourd'hui aux patients souffrant de cette maladie d'avoir accès à une médecine personnalisée en fonction de son type de cancer. Cela étant représenté par des stratégies thérapeutiques complexes, en constante évolution avec les avancées de la recherche translationnelle mais également de la recherche clinique.

Aujourd'hui, l'une de ces sous-catégories de patients correspond à ceux présentant une mutation au niveau du gène BRAF, celui-ci codant pour la protéine BRAF, un maillon de la voie de signalisation de l'EGFR.

Cette population, souffrant d'une maladie très agressive et représentée par un très mauvais pronostic de survie ne bénéficie, à l'heure actuelle, d'aucun traitement efficace.
En effet, à l'heure du développement de la médecine personnalisée en oncologie, les patients atteints d'une mutation BRAF se trouve toujours dans une réelle impasse thérapeutique.
A cela vient s'ajouter au fait que très peu d'essais cliniques se focalisent spécifiquement sur cette population, rendant l'arrivée d'une nouvelle thérapie peu probable.

C'est dans ce contexte que l'entreprise Pierre Fabre souhaite rendre disponible une nouvelle option thérapeutique pour ces patients à travers sa thérapie ciblée vers la protéine BRAF, l'encorafenib.

Le processus d'accès au marché passera notamment via un développement clinique unique, largement représenté par l'étude BEACON. Celle-ci étant la 1ère étude clinique de phase III incluant spécifiquement des patients atteins de cancers colorectaux métastatiques et présentant une mutation BRAF.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Le rôle du Département Médical est majeur dans ce contexte afin d'accompagner la diffusion de ces données, informer, et former les professionnels de santé sur cette pathologie, relativement rare.

Les activités médicales mises en place s'orchestreront autour de nombreux projets qui auront pour but de familiariser les équipes avec la pathologie, le parcours de soin des patients mais également avec les nombreux experts de l'aire thérapeutique concernée.

Au-delà de ces premières approches, un travail de communication à large échelle devra s'employer afin de sensibiliser le milieu médical quant au besoin urgent de thérapie efficace ainsi qu'à la nécessité naissante de dépister les patients pour cette mutation BRAF.

Cette communication s'emploiera notamment autour des MSLs ou experts médicaux régionaux, qui seront en mesure d'assurer un véritable lien entre les professionnels de santé et l'entreprise, favorisant ainsi un bon transfert d'information, nécessaire lors de l'arrivée d'un nouveau traitement dans le paysage thérapeutique.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

V. Références Bibliographiques

(1) Cancer Today fact sheet : https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers, dernier accès le 4 décembre 2020

(2) ESMO Guidelines on Early Colon Cancer : Labianca R et al., Ann Oncol 2013

(3) Ouakrim DA et al. BMJ 2015 ; 351

(4) ESMO Guidelines on mCRC: van Cutsem E, et al., Ann Oncol 2016;27:1386-1422

(5) Cancer Today fact sheet : http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table; dernier accès le 4 décembre 2020

(6) https://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/index.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

(7) https://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/figure/figure2.html; dernier accès le 4 décembre 2020

(8) https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

(9) https://www.cancer.gov/types/colorectal/screening-fact-sheet ; dernier accès le 4 décembre 2020

(10) https://fightcolorectalcancer.org/prevent/colon-polyps/ ; dernier accès le 4 décembre 2020

(11) http://adasp.org/FAQs/01-colon.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(12) Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36:2251–70

(13) Cathy Walsh, Colorectal polyps: cancer risk and classification, Gastrointestinal Nursing, 15, 5, (26), (2017)

(14) EMJ Gastroenterol. 2018;7[1]:92-102

(15) Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 328: 901–6.

(16) Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987; 93: 1009–13

(17) https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/they-found-colon-polyps-now-what; dernier accès le 4 décembre 2020

(18) Austoker et al. Cancer Prevention in Primary Care Screening for colorectal cancer.BMJ 1994;309:382

(19) G.H. Lee et al./EJSO 41 (2015) 300-308

(20) Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. Gastroenterology. 2003;124(6):1574–94

(21) Kory W Jasperson Gastroenterology. 2010 Jun; 138(6): 2044–2058

(22) Stoffel E, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. Gastroenterology. 2009;137(5):1621–7

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(23) E. Half Familial Adenomatous polyposis Orphanet Journal of rare diseases 2009, 4:22

(24) MUTYH-Associated Polyposis ; Gene reviews ; Maartje Nielsen, MD Initial Posting: October 4, 2012; Last Update: September 24, 2015

(25) Jelsig et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:101

(26) https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

(27) https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Diagnostic; dernier accès le 4 décembre 2020

(28) Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ; Annals of Oncology 24(Supplement6): vi64–vi72, 2013

(29) Different Anatomical Subsites of Colon Cancer and Mortality: A Population-Based Study ; Gastroenterology Research and Practice ; Volume 2018, Article ID 7153685, 9 pages

(30) https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal ; dernier accès le 4 décembre 2020

(31) https://www.cancercenter.com/cancer-types/colorectal-cancer/types ; dernier accès le 4 décembre 2020

(32) https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

(33) https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(34) Cancer Prevention – From Mechanisms to Translational Benefits, Risk and Protective Factors for Development of Colorectal Polyps and Cancer, Kotzev 2012

(35) https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html ; dernier accès le 4 décembre 2020

(36) Hisamuddin IM, et al. Curr Colorectal Cancer Rep. 2006 Apr;2(2):53-59.

(37) K. Cadigan, R. Nusse, Wnt signaling : a common theme in animal development, Genes Dev , n° 111, pp. 3286-3305, 1997

(38) V. Korinek, N. Barker, P. Morin, Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC–/– colon carcinoma, Science, n° 1275, pp. 1784-1787, 1997.

(39) K. Kinzler, B. Vogelstein, Lessons from hereditary colorectal cancer, Cell, n° 187, pp. 159-170, 1996.

(40) Cédric Blanpain ; Importance de la voie de signalisation Wnt/b-caténine dans l'identité, l'activation et la différenciation des cellules souches épidermiques Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 34–36

(41) S. Olivier, A. Mir, J. Michalski, T. Lefebvre et al., Signalisation et prédispositions métaboliques liées au cancer colorectal, Medecine/sciences, n° 127, pp. 514-520, 2011.

(42) J. McCubrey, L. Steelman, W. Chappell et al., Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance, Biochim Biophys Acta, n° 11773, pp. 1263-1284, 2007

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(43) F. Chang, J. Lee, P. Navolanic et al., Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation : a target for cancer chemotherapy, Leukemia , n° 117, pp. 590-603, 2003

(44) Anne-Pascale Laurenty, Janick Selves, Rosine Guimbaud ; Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique, Toulouse: Abstract, 2014

(45) C. Papazoglu, A. Mills et al., p53 : at the crossroad between cancer and ageing, J Pathol , n° 1211, pp. 124-133, 2007

(46) S. Baker, S. Markowitz, E. Fearon et al., Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53, Science, n° 1249, pp. 912-915, 1990

(47) Nguyen HAT et al., Oncol Lett. 2018 Jul;16(1):9-18

(48) Kudryavtseva AV, et al., Oncotarget 2016;7(33):53959-53983

(49) Vilar E, et al. Nat Rev Clin Oncol 2010 March;7(3):153-62.

(50) R. Diasio et B. Harris, Clinical pharmacology of 5-fluorouracil, Clin Pharmacokinet, n° 116, pp. 215-237, 1989.

(51) C. Kline et W. El-Deiry, Personalizing Colon Cancer Therapeutics: Targeting Old and New Mechanisms of Action, Pharmaceuticals, vol. 8, n° 16, pp. 988- 1038, 2013

(52) https://www.vidal.fr/substances/4138/fluorouracil/ ; dernier accès le 4 décembre 2020

(53) R. Rutman, A. Cantarow et K. Paschkis, Studies in 2-acetylamino-fluorene carcinogenesis III. The utilisation of uracil-2-14C by preneoplastic rat liver and rat hepatoma, Cancer Res, n° 114, pp. 119-134, 1954.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(54) Y. Becouarn, M. Ychou, M. Ducreux et al., Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients, J Clin Oncol, vol. 8, n° 116, pp. 2739-2744, 1998.

(55) A. de Gramont, A. Figer, M. Seymour, M. Homerin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, H. Cortes-Funes, A. Cervantes, G. Freyer et al., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, J. Clin. Oncol., n° 118, p. 2938–2947, 2000

(56) Cassidy J. et al. J Clin Oncol. 2004 Jun 1;22(11):2084-91

(57) FFCD, Fiche de Toxicité - Protocole FOLFOX

(58) W. Edward Highsmith, Molecular Diagnostics : 12 Tests That Changed Everything, Rochester : Humana Press, 2014.

(59) K. Saeb-Parsy, Instant Pharmacology, Cambridge : Wiley, 1999.

(60) L. Saltz et al., Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group, N Engl J Med, vol. 13, n° 1343, pp. 905-914, 2000

(61) Fiche FFCD - Protocole FOLFIRI.

(62) FFCD, Fiche de Toxicité - Protocole FOLFIRI.

(63) Souglakos et al. British Journal of Cancer (2006) 94, 798 – 805

(64) Falcone et al. J Clin Oncol 25:1670-1676. 2007

(65) Fakih M et al., Curr Oncol. 2010 Jul;17 Suppl 1:S3-17

(66) Zhao B et al., Oncotarget. 2017 Jan 17;8(3):3980-4000

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(67) E. Van Cutsem, the New England Journal of Medicine, vol. 14,n° 1360, pp. 1408-1417, 2009.

(68) Douillard, JY et al., Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1346-55

(69) Bokemeyer C et al., Eur J Cancer. 2015 Jul;51(10):1243-52

(70) Erbitux – Résumé des caractéristiques du produit : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_fr.pdf

(71) Vectibix – Résumé des caractéristiques produit : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_fr.pdf

(72) Muhammad Wasif Saif Cancer Manag Res. 2013; 5: 103–115.

(73) Dummer R et al. Lancet Oncol 2018

(74) Santarpia L, et al. Exp Opin Ther Targets. 2012;16(1):103-119.

(75) Adapté de : Dasari A, Messersmith WA. Clin Cancer Res. 2010;16(15):3811-8.

(76) Chapman PB, et al. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-2516.

(77) Kopetz S, et al. J Clin Oncol. 2015;33:4032-4038

(78) Corcoran RB, et al. Cancer Discov. 2012 March;2(3):227-235.

(79) Prahallad A, et al. Nature. 2012;483:100-103

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

(80) Corcoran et al. Sci Signal. 2010 Nov 23;3(149):ra84

(81) Eric Van Cutsem, and al. Journal of Clinical Oncology 2019

(82) Van Cutsem E. présentation orale à l'ESMO GI 2018

(83) Kopetz S. et al. N Eng J Med. 2019

(84) C. Cremolini, et al. Lancet Oncol. 2015

(85) G.S. Ardekani et al. PLoS One. 2012;7(10):e47054

(86) F. Loupakis et al. European Journal of Cancer (2014) 50, 57– 63

(87) Clinicaltrial.gov : NCT03693170 ; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03693170 dernier accès le 4 décembre 2020

(88) Fiche métier du LEEM : https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-medical-en-region-rmr-msl ; dernier accès le 4 décembre 2020

(89) S. Kopetz et al., ASCO 2020 oral presentation, Abs #4001

(90) Thierry André et al. ASCO 2020 oral presentation – Abstract LBA4

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 – Fax : +33 (0)4 91 80 26 12