Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2017 Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
Le mercredi 20 décembre 2017 à POITIERS
par Madame DUPONT Coraline
née le 09/10/1990

Lancement du trifluridine-tipiracil en Europe dans le traitement du cancer colorectal métastatique : évaluation du profil de sécurité/efficacité par rapport au régorafénib.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur, Fauconneau Bernard
Professeur à la faculté de Médecine - Pharmacie de Poitiers

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Grégoire Nicolas
Maitre de Conférences associé à la faculté de Médecine - Pharmacie de Poitiers

Co-Directeur de thèse : Madame le Docteur Soudry Etty
Pharmacien - Chargée de Pharmacovigilance
Laboratoire Servier

Membre : Monsieur le Docteur Chavagnac Antoine
Pharmacien – Pharmacie du Dr Boigienman

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2017-2018

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

-

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Remerciements:

Monsieur Fauconneau, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse. Je voudrais également vous remercier pour votre soutien et votre disponibilité lors de ma candidature au master II de « Toxicologie Humaine, évaluation des risques et vigilances » de Paris XI et de ma candidature plus récente pour un poste de chargée de pharmacovigilance au sein des laboratoires Servier.

Monsieur Grégoire, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Je tenais également à vous remercier pour votre intérêt, votre écoute et votre disponibilité durant la rédaction de ma thèse.

Ma chère Etty, je te remercie pour ton aide précieuse sur cette thèse. Merci encore pour tous tes conseils. Ce fut un vrai plaisir de travailler sur cette thèse avec toi. Encore merci pour ta disponibilité dans les périodes riches en activités.

Mon cher Antoine, merci de faire partie de ce jury de thèse. Je suis très fière de t'avoir à mes côtés aujourd'hui en ce jour important. Merci pour tous ces moments partagés au cours de nos cursus.

***

Merci Béa pour ton œil avisé sur cette thèse. C'est un plaisir de travailler dans ton équipe. Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements.

Un merci plus général à tous mes collègues de Servier, Elodie, Kenza, Blaise, Fabiola pour leur soutien au quotidien, Laure et Elodie, pour m'avoir motivé à terminer cette thèse (plus vite que vous ;)), merci également à Hélène, Agathe et Léa pour leur soutien. Enfin merci à tous mes collègues qui m'ont soutenu de près ou de loin dans cette aventure.

***

Merci à mes copains/copines de promo sans qui ces études de pharmacie n'auraient pas été les mêmes… Julie, Hélène, Lorraine, Alice, Antoine, Paul, Marie, Marion, Camille…

Un merci tout particulier à Maloo et Rélie, pour votre soutien sans faille depuis le début. Vous m'avez soutenu pendant toutes mes années de pharma et vous êtes encore là. Merci également à Simon et Léo pour tous les moments partagés ensembles.

Merci à Blandine et Guillaume, pour vos propositions de sortie parisienne pour me changer les idées.

Merci à mes copines d'équitation pour tous les moments partagés ensemble.

***

Merci à ma famille d'avoir été présente tout au long de ces années. Merci à tous pour vos précieux messages d'encouragements et vos pensées bienveillantes.

Merci infiniment à mes parents sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour votre présence, votre soutien tout au long de ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Merci à ma petite sœur Nini, toujours pleine d'énergie. Merci pour ton soutien et tes encouragements.

Merci à mon petit chat « Maloh » qui m'a été d'une aide précieuse pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour tes conversations « miaou » et pour tes ronrons très réconfortant.

Et enfin, merci à mon Loulou pour ton soutien pendant toutes ces années, pour ta présence réconfortante au quotidien, pour ton écoute et pour tout le bonheur que tu apportes dans ma vie. De tout mon cœur, merci <3

Tables des matières

INTRODUCTION **8**

PARTIE 1 : LE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE **11**

1.1 EPIDEMIOLOGIE 11

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE 12

1.2.1. Anatomie *13*

1.2.2 Histologie *14*

1.2.3. Carcinogenèse colorectale *17*

1.3 DIAGNOSTIC 22

1.3.1. Facteurs de risques du cancer colorectal *22*

1.3.2. Dépistage *25*

1.4 STRATEGIE THERAPEUTIQUE 27

PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS : LE TRIFLURIDINE-TIPIRACIL ET LE REGORAFENIB **33**

2.1 LE TRIFLURIDINE-TIPIRACIL 33

2.1.1 Mécanisme d'action *34*

2.1.2 Posologie, modalités d'administration *38*

2.1.3 Effets indésirables *40*

2.1 LE REGORAFENIB 42

2.1.1 Mécanisme d'action *43*

2.1.2 Posologie, modalités d'administration *45*

2.1.3 Effets indésirables *45*

PARTIE 3 : EVALUATION DU PROFIL SECURITE/EFFICACITE **49**

3.1 EFFETS INDESIRABLES, COMPARAISON DES PROFILS DE SECURITE 52

3.1.1 Données issues des études cliniques *53*

3.1.2 Données issues du post-marketing *57*

3.1.3 Prise en charge des événements indésirables *59*

3.1.4 Conclusion sur les profils de sécurité *63*

3.2 EFFICACITE DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL PAR RAPPORT AU REGORAFENIB 65

3.2.1 Critère de jugement principal : la survie globale *66*

3.2.2 Critères de jugement secondaires *67*

3.2.3 Conclusion sur l'efficacité *71*

3.3 RECOMMANDATIONS 72

CONCLUSION **75**

BIBLIOGRAPHIE **77**

INDEX DES SITES INTERNET **82**

ANNEXES **85**

SERMENT DE GALIEN **86**

Index des figures et des tables

Figures :

FIGURE N°1 : L'APPAREIL DIGESTIF 13
FIGURE N°2 : IMAGERIE DU GROS INTESTIN 14
FIGURE N°3 : HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF 15
FIGURE N°4 : COUPE HISTOLOGIQUE DU CÔLON 16
FIGURE N°5 : ETAPE DE LA CARCINOGENESE 19
FIGURE N°6 : CARCINOGENESE COLORECTALE 21
FIGURE N°7 : EXEMPLE DE POLYPES DANS LE CADRE D'UNE POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE 23
FIGURE N°8 : RESUME DES FACTEURS DES RISQUES DU CANCER COLORECTAL 25
FIGURE N°9 : ROLE DE LA THYMIDYLATE SYNTHASE DANS LA BIOSYNTHESE DES BASES PYRIMIDIQUES DE L'ADN 35
FIGURE N°10 : MECANISME D'ACTION DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL 36
FIGURE N°11 : COMPARAISONS DES MECANISMES D'ACTION DU 5-FLUOROURACILE ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL (TAS-102) 38
FIGURE N°12 : BIOTRANSFORMATION OXYDATIVE DU REGORAFENIB 44
FIGURE N°13 : EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL ET AU REGORAFENIB AU COURS DES ETUDES CLINIQUES 60
FIGURE N°14 : COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE GLOBALE DU REGORAFENIB ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL UTILISANT LA METHODE DE KAPLAN MEIER 67
FIGURE N°15 : COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE SANS PROGRESSION DU REGORAFENIB ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL UTILISANT LA METHODE DE KAPLA MEIER 68

Tables :

TABLE I : CLASSIFICATION CLINIQUE OU TNM DU CANCER COLORECTAL 27
TABLE II : CHOIX DES THERAPIES DE PREMIERE LIGNE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS 29
TABLE III : TRAITEMENTS RECOMMANDES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE BASE SUR LES NCCN GUIDELINES 32
TABLE IV : CALCUL DE LA DOSE EN FONCTION DE LA SURFACE CORPORELLE (BSA) 39
TABLE V : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS EN FONCTION DU TYPE DE RECEPTEURS TYROSINE KINASE INHIBES 46
TABLE VI : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES INITIALES DES PATIENTS INCLUS DANS LES ETUDES CORRECT (REGORAFENIB) ET RECOURSE (TRIFLURIDINE-TIPIRACIL) 50
TABLE VII : DEFINITIONS DES GRADES UTILISES DANS LE GUIDE CTCAE VERSION 4.0 53
TABLE VIII : EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS L'ETUDE RECOURSE ET DANS L'ETUDE CORRECT 54
TABLE IX : MODIFICATION DES DOSES DE REGORAFENIB ET TRIFLURIDINE-TIPIRACIL AU COURS DES ETUDES COMPARATIVES. 56
TABLE X : ARRET DU TRAITEMENT PAR TRIFLURIDINE-TIPIRACIL DANS LE PROGRAMME D'AUTORISATION TEMPORAIRE DE MISE SUR LE MARCHE (COMPASSIONATE USE) PAR RAPPORT A L'ETUDE RECOURSE 58
TABLE XI : COMPARAISON DIRECTE ET INDIRECTE DES DONNEES DE TOXICITE 64
TABLE XII : RESULTATS D'EFFICACITE AU COURS DES DIFFERENTES ETUDES COMPARATIVES PAR RAPPORT AUX ETUDES RECOURSE ET CORRECT 70
TABLE XIII: COMPARAISON DES DONNEES D'EFFICACITE ENTRE LE REGORAFENIB ET LE TRIFLURIDINE-TIPIRACIL 71

Listes des abréviations et acronymes

5-FU	:	5-fluorouracile
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
APC	:	Adenomatous polyposis coli gene
ATU	:	Autorisation temporaire d'utilisation
BSA	:	Surface corporelle en m^2 (Body Surface Area)
CTCAE	:	Common Terminology Criteria for Adverse Event
CRC	:	Cancer colorectal
CYP 3A4	:	Cytochrome P450 3A4
ECOG	:	Score de performance (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	:	Récepteur du facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor)
FGFR	:	Récepteur du facteur de croissance fibroblastique (Fibroblast Growth Factor Receptor)
ESMO	:	Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology)
FTD	:	Trifluridine
G-CSF	:	Facteur de croissance de la lignée blanche (Granulocyte-colony stimulating factor)
HNPCC	:	Syndrome de Lynch (Hereditary non polyposis colonic cancer)
HR	:	Hazard Ratio
IARC	:	Agence Internationale de Recherche sur le Cancer
ITK	:	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
KRAS	:	Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LDH	:	Lactate déshydrogénase
MMR	:	Système de réparation des mésappariement (Mismatch repair)
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
OS	:	Survie globale (Overall survival)
PAF	:	Polypose Adénomateuse Familiale
PDGFR	:	Facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet-Derived Growth Factor Receptor)
PFS	:	Survie sans progression (Progression free-survival)
RCP	:	Résumé Caractéristique Produit
RECIST	:	Critères d'évaluation de réponses dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
TGF	:	Facteur de croissance transformant (Transforming Growth Factor)
TK	:	Thymidine Kinase
TNM	:	Tumeur primitive, Ganglions régionaux, Métastases (Tumor, Nodes, Metastasis)
TP	:	Thymidine Phosphorylase
TPI	:	Tipiracil
TS	:	Thymidylate Synthase
VEGF	:	Facteur de croissance vasculaire endothélial (Vascular Endothelial Growth Factor)

Introduction

En 2012, environ 14,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde et 8,2 millions de personnes sont décédées à cause de leur cancer (Ferlay J. et al., 2015). Le cancer touche tous les pays du monde néanmoins, il existe des différences régionales marquées. Le nombre de cas de cancer est plus élevé dans les pays développés, en raison principalement d'une forte incidence de tumeurs associées au tabagisme et au mode de vie occidental.

En France, trois plans cancers ont été mis en place. Le dernier a été instauré dans le but de guérir les personnes malades, de préserver la continuité et la qualité de vie des patients, d'investir dans la prévention et la recherche et d'optimiser le pilotage et les organisations [1]. Chaque année, environ 355 000 personnes sont diagnostiquées d'un cancer en France. Parmi elles, 200 000 hommes et 155 000 femmes. Les cancers en France, sont la première cause de mortalité avec 150 000 décès chaque année [1] (Binder-Foucard F., Rasamimanana Cerf N., et al., 2013). Le nombre de décès par cancer a augmenté entre 1980 et 2012. Cette hausse est en partie due à l'augmentation des facteurs de risque de cancer comme le vieillissement de la population, son accroissement démographique ou encore l'exposition à différents facteurs environnementaux lié au mode de vie comme par exemple la consommation de tabac ou d'alcool (Binder-Foucard F., Rasamimanana Cerf N., et al., 2013).

Le cancer colorectal représente 1 361 000 nouveaux cas par an dans le monde (Masuishi T. et al., 2016). Actuellement, en France, l'incidence du cancer colorectal a tendance à se stabiliser depuis 2005 et la mortalité tend à diminuer grâce à l'émergence de nouveaux traitements et la mise en place de techniques de dépistage.

Mais pour certains patients, de nouveaux traitements sont nécessaires afin d'améliorer leur qualité de vie ou encore de prévenir des complications graves. Pour les patients en progression traités par les chimiothérapies standards, il existe seulement deux traitements qui ont obtenus l'autorisation de mise sur le marché : le trifluridine-tipiracil et le régorafénib. Ces traitements sont porteurs d'espoir pour les patients chez lesquels le pronostic est défavorable avec une médiane de survie globale de moins de 6 mois.

Le trifluridine-tipiracil est un antimétabolite antipyrimidique dont le chef de file est le 5-fluorouracile. Il est autorisé depuis le 24 mars 2014 au Japon, le 22 septembre 2015 aux Etats-Unis et le 25 avril 2016 en Europe sous le nom de Lonsurf®.

Le régorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase. Il appartient à la famille des thérapies ciblées. Il inhibe de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale, dans l'oncogenèse et le micro-environnement tumoral. Il est autorisé depuis le 29 septembre 2012 aux Etats-Unis, 25 mars 2013 au Japon et le 26 août 2013 en Europe sous le nom de Stivarga® [3].

Il n'existe actuellement pas de consensus sur l'ordre d'utilisation de ces deux produits. Ils sont mentionnés dans les guidelines comme traitement du cancer colorectal métastatique en troisième ligne mais on n'indique pas de préférence dans les consensus.

Le rôle principal de la pharmacovigilance pour les nouveaux produits disponibles sur le marché est d'évaluer en continu leur rapport bénéfice-risque. En effet, les médicaments sont autorisés sur la preuve d'un rapport bénéfice-risque favorable dans les conditions spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, les informations disponibles au moment de cette décision sont celles des essais cliniques, qui ne sont pas toujours extrapolables à l'utilisation en conditions réelles. En effet, les essais cliniques sont menés sur un nombre de patients restreint, certaines sous-populations sont exclues (patients jeunes ou âgés, comorbidités particulières…), la durée de traitement est limitée et les patients bénéficient d'une surveillance continue (Rothwell PM, 2005).

L'objectif principal de ce travail est de rassembler les données pertinentes présentes dans la littérature sur les profils d'efficacité et de sécurité du trifluridine-tipiracil et du régorafénib afin de les comparer pour ensuite proposer des (critères de) recommandations selon le profil du patient. Actuellement, il existe encore très peu de données comparant directement le régorafénib et le trifluridine-tipiracil en termes d'efficacité et de sécurité (Jeong JH. et al., 2017). Le régorafénib a été défini comme comparateur cliniquement pertinent du trifluridine-tipiracil dans l'avis de la commission de transparence publiée le 9 novembre 2016. La comparaison ainsi faite aura pour but de nous servir dans nos activités quotidiennes de pharmacovigilance en particulier pour ce qui concerne la gestion des événements indésirables. En effet, la pharmacovigilance se définie comme un ensemble de techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du

risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle a pour objectif d'accroître les connaissances sur les médicaments, d'améliorer la sécurité et le confort du patient, de réévaluer en permanence toutes les informations permettant de prévenir ou de réduire les risques liés à la thérapeutique médicamenteuse et enfin de communiquer sur les risques des médicaments vers les professionnels de santé et le public.

Partie 1: Le cancer colorectal métastatique

1.1 Epidémiologie

En 2015, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) estime que le cancer colorectal représente 9,7% de tous les cancers incidents dans le monde avec environ 814 000 cas chez les hommes et 664 000 cas chez les femmes (Aran V. et al., 2016). Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal dans le monde a considérablement augmenté. En 2012, 1,4 millions de nouveaux cas de ce cancer ont été diagnostiqués conduisant à 694 000 décès (Van Cutsem E. et al., 2016). Entre 15 et 25% des patients nouvellement diagnostiqués présentent des métastases et parmi les autres entre 50 et 60% en développeront (Weinberg BA. et al. 2016) [2]. En 20 ans, la survie globale a été plus que doublée pour les patients souffrant de cancer colorectal métastatique. En 2016, elle est en moyenne de 2 ans et demi (30 mois) dans les études de phase III ou dans les études observationnelles (Van Cutsem E. et al., 2016).

En France, le cancer colorectal concerne chaque année environ 43 000 personnes et est à l'origine d'environ 17 500 décès [4] (Bouvier A-M., et al., 2015). C'est le troisième cancer le plus fréquent et la seconde cause de décès en France (Binder-Foucard F., Rasamimanana Cerf N., et al., 2013), [5].

Incidence[1]:

L'incidence du cancer colorectal est différente selon les pays et les origines ethniques. Depuis quelques années, l'incidence du cancer colorectal a diminué en particulier aux Etats-Unis chez les adultes de plus de 50 ans même si on s'attend à une augmentation du nombre de cas chez les adultes de 20 à 49 ans d'ici 2030 (Aran V. et al., 2016). Cette augmentation possible du nombre de cas chez les 20-49 ans pourrait s'expliquer par l'exposition accrue aux principaux facteurs de risques identifiés de développement du cancer colorectal (sédentarité, obésité…).

En France, l'incidence s'est stabilisée à partir de 2005 et a tendance à diminuer depuis (-0,3 % par an chez l'homme et chez la femme). En 1980, 34,7 cas pour 100 000 personnes-années contre 38,4 cas en 2012) et, chez la femme, 23,0 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 23,7 en 2012) (Blinder-Foucard F. Belot A. et al., 2013).

[1] Nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée survenus dans une population pendant une période définie.

Mortalité[2]:

Depuis quelques années, on observe une diminution de la mortalité du cancer colorectal en Europe, Amérique du Nord et Japon. Dans les pays en développement comme le Brésil, entre 1982 et 2012, la mortalité ajustée sur l'âge a augmenté. Le taux de mortalité ajusté sur l'âge a été utilisé ici pour pouvoir comparer les populations des pays en développement par rapport aux autres pays. En effet, les taux bruts de mortalité ne tiennent pas compte des différences de structure d'âge de la population, ainsi, une région dont la population est âgée peut avoir un taux brut de mortalité relativement élevé uniquement du fait de sa structure d'âge. Pour éliminer cet effet de l'âge, on utilise des taux ajustés. Les variations de mortalité entre les différents pays peuvent s'expliquer par la mise en place tardive du dépistage du cancer colorectal et par la difficulté d'accès aux traitements (Aran V. et al., 2016).

En France, entre 1980 et 2012, la mortalité a diminué régulièrement chez l'homme et chez la femme. Cette diminution s'explique en partie par la généralisation des dépistages et par la mise en place de techniques de résection des lésions précancéreuses. Les tendances évolutives à long terme sont encore difficiles à prédire en raison des niveaux d'exposition aux différents facteurs de risques identifiés (Blinder-Foucard F. Belot A. et al., 2013).

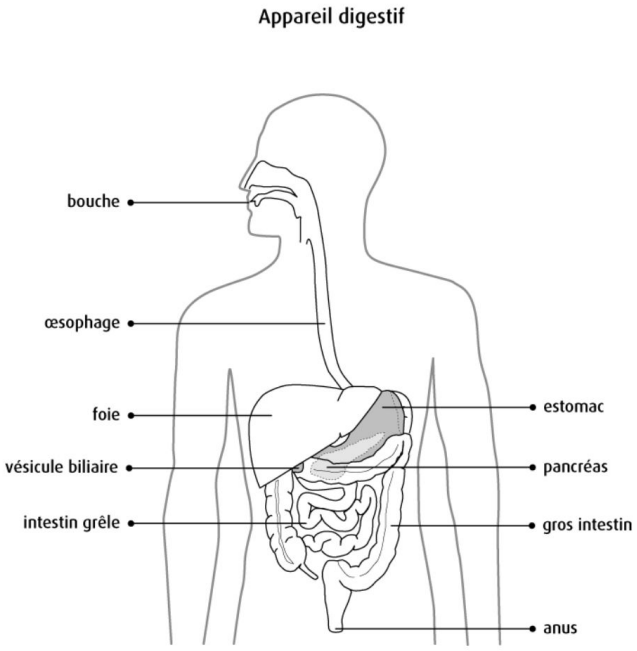
1.2 Physiopathologie

Le cancer colorectal va se développer dans les parties basses de l'appareil digestif, au niveau du gros intestin et plus précisément au niveau du côlon et du rectum (voir Figure n°1) [2].

[2] Nombre de nouveaux décès d'une maladie donnée survenus dans une population pendant une période définie.

FIGURE N°1 : L'APPAREIL DIGESTIF

L'appareil digestif s'étant de la bouche à l'anus en passant par l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin qui regroupe notamment le côlon et le rectum.
D'après Kamina P. Anatomie clinique. 4th ed. Vol. 3.



1.2.1. Anatomie

Le gros intestin s'étend de la valve iléo-caecal jusqu'au canal anal. Il est subdivisé en 4 parties bien distinctes présentées en Figure n°2 :

- le caecum,
- le côlon (constitué par une partie ascendante, une partie transverse, une partie descendante et une partie sigmoïde),
- le rectum,
- et le canal anal.

Il y a en plus un appendice vermiforme qui renferme les follicules lymphatiques.

FIGURE N°2 : IMAGERIE DU GROS INTESTIN

Le gros intestin s'étend de la valve iléo-caecal au canal anal. Il est subdivisé en 4 parties bien distinctes (le caecum, le côlon, le rectum et le canal anal). Ci-dessous, l'imagerie d'un gros intestin permettant de distinguer les différentes sections du côlon.
D'après la Société canadienne du cancer, référence internet [2].

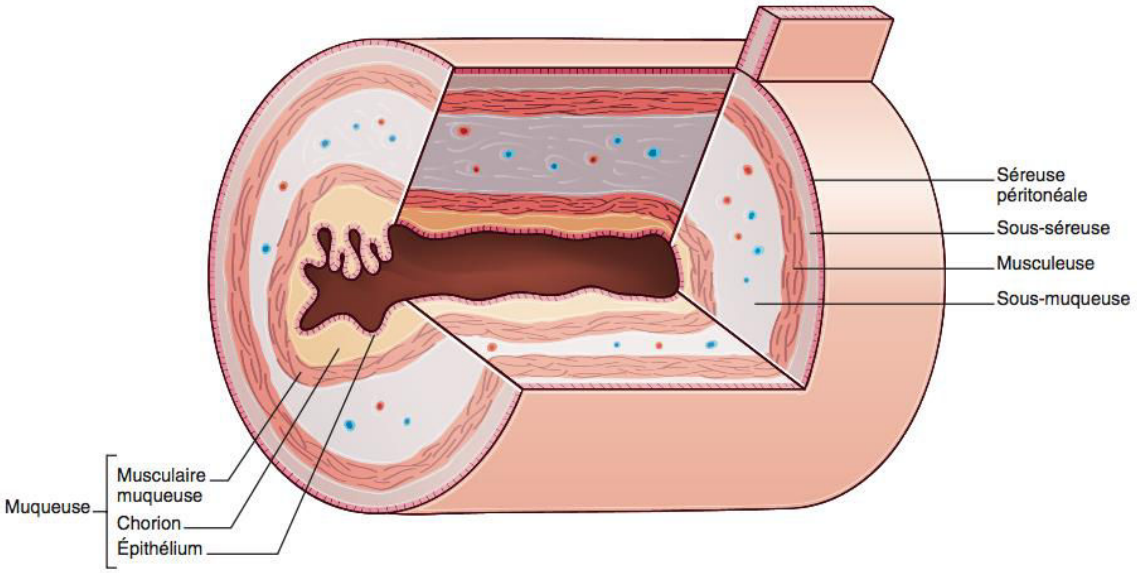
La fonction principale du côlon est d'assurer une déshydratation progressive de son contenu à l'aide de sa motricité et de la résorption d'eau et de sodium permettant ainsi la formation de fèces. Le côlon a également d'autres fonctions de fermentation et de métabolisme qui seront assurées par le microbiote colique [5].

1.2.2 Histologie

Il existe 4 couches histologiques différentes : la muqueuse (la plus proche de la lumière), la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse (voir Figure n°3 et n°4).

FIGURE N°3 : HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

Représentions schématique des différentes couches histologiques du tube digestif. Les quatre couches majoritaires sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse.
D'après référence internet [5], illustration Carole Fumat, structure de la paroi digestive



La muqueuse

La muqueuse est constituée par différentes couches : l'épithélium, le chorion (lamina propria) et la musculaire muqueuse. L'histologie de cette muqueuse varie selon les parties du tube digestif. Dans la paroi du côlon, la muqueuse est plus épaisse, sans villosités et uniquement constitué de cryptes ou glandes de Lieberkühn [5]. L'épithélium est constitué de cellules cylindriques ou prismatiques, simples, sans plis circulaire comprenant une majorité de cellules caliciformes renfermant de grosses vacuoles de mucus. Le mucus sécrété par ces cellules joue un rôle lubrifiant et de protection vis à vis des gaz et acides libérés par les bactéries colonisant le gros intestin. On y trouve également des colonocytes (cellules absorbantes) et de rares cellules neuroendocrines. Au fur et à mesure de la progression dans le colon, le nombre de cellules caliciformes augmente et le nombre de cellules absorbantes diminue. Le chorion est constitué par un tissu conjonctif lâche contenant des capillaires sanguins et des follicules lymphatiques. La musculaire muqueuse est constituée de cellules musculaires lisses permettant la réalisation de mouvements contractiles qui font varier la surface de la muqueuse.

La sous-muqueuse

Elle est constituée d'un tissu conjonctif de densité moyenne renfermant des vaisseaux sanguins et d'un plexus nerveux sous-muqueux appelé plexus de meissner [5].

La musculeuse

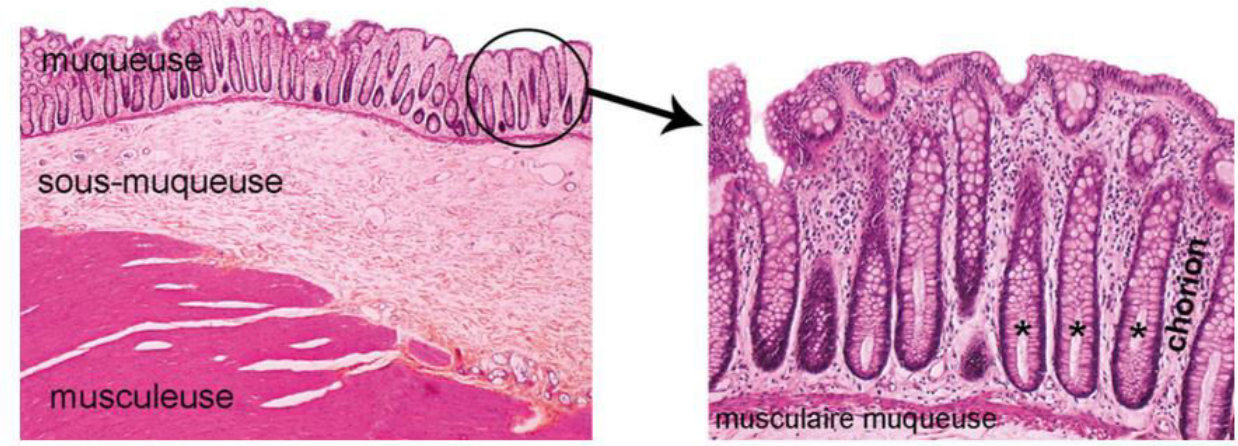
La musculeuse est formée par deux couches musculaires lisses. Une couche interne circulaire qui ceinture la lumière du tube digestif et une couche externe longitudinale. Entre les deux couches musculaires, il y a le deuxième plexus nerveux appelé plexus myentérique ou d'Auerbach. La couche externe longitudinale est discontinue, elle forme les bandelettes du côlon ou ténia colique. La couche circulaire interne est toujours présente mais plus fine au fur et à mesure de la progression dans le colon. L'activité tonique de la musculeuse entraine un plissement de la paroi intestinale formant des poches ouvertes aux deux extrémités correspondant à des haustrations.

La séreuse

C'est la paroi la plus extérieure. Elle forme le péritoine viscéral et est constituée par un épithélium reposant sur un tissu conjonctif lâche aréolaire.

FIGURE N°4 : COUPE HISTOLOGIQUE DU CÔLON

Photographie des différentes couches du colon normales. Les astérisques représentent les glandes de Lieberkühn. D'après référence internet [5], photo de Dominique Wendum



Le côlon est colonisé par une flore bactérienne importante. Entre 500 et 1 000 espèces différentes vivent en symbiose dans le gros intestin et constituent le microbiote intestinal. Ces bactéries fermentent les glucides non digérés, ce qui produit des gaz et un acide irritant. Les bactéries constituant la flore intestinale synthétisent les vitamines B et K, les acides gras et des acides aminés essentiels. Ce microbiote intestinal participe également à la maturation complète des

épithéliums digestifs. Un déséquilibre de cette flore peut être responsable de développement de pathologies de type obésité ou encore maladie inflammatoire de l'intestin et pourrait être également lié au développement du cancer colorectal (Raskov H. et al., 2017), (Coleman OI. et al., 2016).

1.2.3. Carcinogenèse colorectale

Le cancer est une maladie de l'ADN qui résulte de l'accumulation de mutations entrainant l'altération des mécanismes essentiels et physiologiques d'une cellule normale. Bien qu'il existe un nombre important de cancers, des phénomènes limités, communs à tous sont à la base de l'émergence d'un phénotype malin.

L'origine du développement d'un cancer résulte de l'exposition d'une cellule à un carcinogène ou à un agent initiateur provoquant des mutations au niveau de l'ADN. L'accumulation de mutations mal ou non réparées dans une cellule va l'initier. Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales, elles n'ont pas d'autonomie de croissance mais sont sensibles à l'action de promoteurs. Le développement de cellules initiées correspond à la première étape du processus de carcinogenèse : l'initiation. La promotion, deuxième étape du processus, correspond à la prolifération clonale des cellules initiées.

La transformation d'une cellule normale (ou cellule initiée) en cellule maligne est souvent reliée à deux groupes de gènes physiologiquement présents dans la cellule, impliqués dans la prolifération cellulaire.

- Les proto-oncogènes qui sont responsables de la prolifération cellulaire. Ces gènes, lorsqu'ils sont activés, deviennent oncogènes et les cellules perdent l'inhibition de la croissance cellulaire, favorisant ainsi la transformation, la prolifération et l'acquisition de propriétés intervenant dans la progression tumorale [5]. Le gène ras est un exemple connu d'oncogène pour le cancer colorectal.
- Les gènes suppresseurs de tumeurs qui inhibent la prolifération cellulaire. Le plus connu d'entre eux est le gène p53. Son rôle est de bloquer le cycle cellulaire lorsque des anomalies de l'ADN sont détectées. Ces anomalies seront ensuite réparées par la cellule. L'inactivation de ces gènes suppresseurs de tumeur peut permettre l'initiation de la carcinogenèse (exemple du gène APC), ou sa progression (exemple du gène p53).

L'oncogenèse est favorisée par un déséquilibre entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Il existe également d'autres types d'anomalies sur d'autres types de gènes pour lesquels des mutations peuvent créer un risque de développement de cancer colorectal.

- Les gènes responsables de la mort cellulaire programmée favorisent la mort des cellules anormales ou sénescentes. Lorsqu'ils sont mutés, la mort cellulaire est inhibée, ce qui induit l'accumulation de cellules anormales.
- Les gènes responsables de la réparation cellulaire réparent les erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN. Il existe plusieurs systèmes de réparation : le système d'excision des bases, le système d'excision des nucléotides et le système de réparation des mésappariements (MMR). L'atteinte du système MMR est fréquente dans une forme héréditaire de cancer colorectal mais aussi dans 15% des cancers sporadiques. Une anomalie des systèmes de réparation aboutie à une instabilité de l'ADN, à l'apparition d'erreurs multiples et donc à la formation de cellules tumorales [5].

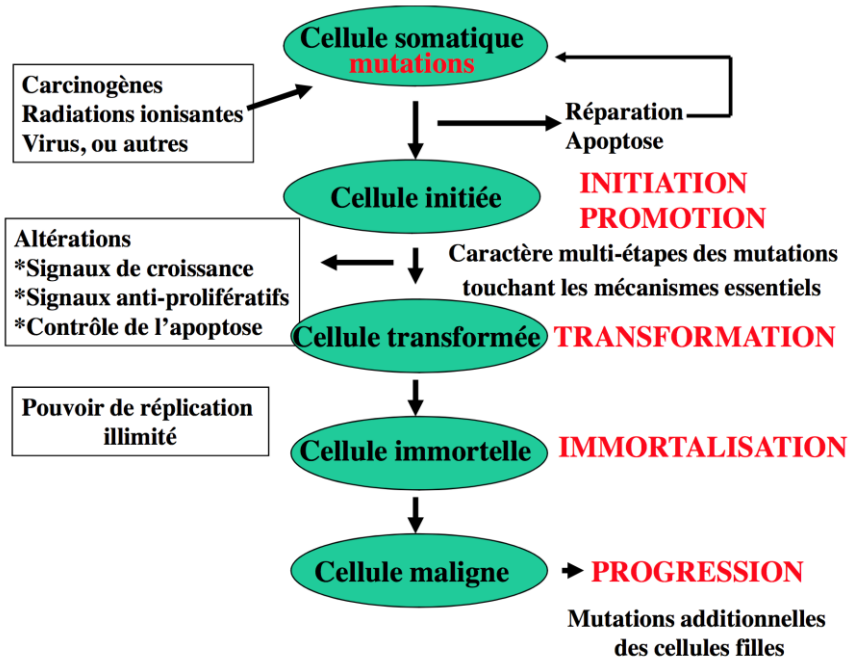
Toutes ces mutations altérant les signaux de croissance, inhibant la mort cellulaire, inhibant la réparation de l'ADN, entrainent la transformation de la cellule. La transformation correspond à la troisième étape du processus de carcinogenèse.

La cellule cancéreuse se réplique de manière indéfinie. Dans une cellule normale, les télomères sont des sections d'ADN responsables du vieillissement cellulaire. Ils sont situés au niveau des extrémités des chromosomes et se raccourcissent au fur et à mesure des réplications des cellules normales ce qui conduit à leur sénescence. Dans les cellules tumorales, afin de conserver la pleine longueur des télomères, l'activité télomérase se met en place. La télomérase est une enzyme qui, à chaque réplication, va ajouter de l'ADN télomérique. La cellule acquiert un potentiel réplicatif illimité et devient une cellule maligne immortelle. L'immortalisation est la quatrième étape du processus de carcinogenèse.

La dernière étape de ce processus est la progression. La cellule immortelle se multiplie tout d'abord localement et peut ensuite diffuser via la circulation générale et former des métastases. Les principales étapes de la carcinogénèse sont présentées sur la Figure n°5.

FIGURE N°5 : ETAPE DE LA CARCINOGENESE

Représentation des différentes étapes de la carcinogenèse en fonction du statut de la cellule. L'initiation d'une cellule somatique par un promoteur correspond à la première étape du processus de carcinogenèse. La deuxième étape correspond à la transformation. Elle se définie par la présence de mutations altérant les signaux de croissance cellulaire, inhibant la mort des cellules ou inhibant la réparation cellulaire. La troisième étape correspond à l'immortalisation. Une cellule transformée devient immortelle avec la mise en place d'une activité télomérase. La cellule immortelle va ensuite se développer et devenir maligne.



La carcinogenèse colorectale se déroule principalement au niveau de la muqueuse du côlon ou du rectum (Voir section 1.1.2 Histologie). Les cellules de cette muqueuse ont un taux de prolifération élevé, l'épithélium se renouvelle en 3 à 6 jours seulement. Ce taux de prolifération rapide favorise la survenue d'anomalies génétiques, certaines échappant au contrôle de l'organisme, créant des tumeurs. Ces anomalies sont le plus souvent sans conséquences mais quand elles touchent les gènes impliqués dans le contrôle du fonctionnement cellulaire, cela peut être le point de départ d'une carcinogénèse [5].

Il existe deux grands modes de développement d'une carcinogenèse colorectale : l'instabilité des chromosomes et l'instabilité des nucléotides (ADN microsatellite) (Raskov H. et al., 2017)

L'instabilité des chromosomes

C'est le mécanisme moléculaire le plus fréquent lors du développement d'un cancer colorectal. Une séquence de mutation précise connue est la « séquence de Volgelstein » (Cho KR. et al., 1992).

La première mutation spontanée se fait au niveau du gène Adenomatous polyposis coli gene (APC). Le gène APC permet la régulation des niveaux intracellulaires de ß-caténine. La ß-caténine maintient l'activité transcriptionnelle de la cellule (Leslie A. et al., 2002).

Des mutations au niveau de ce gène provoquent la transformation de l'épithélium normal en épithélium hyperprolifératif avec la formation de cryptes aberrantes. Au niveau clinique, cela se traduit par la formation d'un adénome. Les adénomes correspondent à des lésions précancéreuses clonales ayant une capacité de prolifération augmentée. Environ 75 adénomes sur 1 000 aboutissent au développement d'un carcinome [5]. Le développement du stade adénome à carcinome a un temps de latence estimé à une dizaine d'années pour les patients non atteints de forme héréditaire (Chevaux B., 2014) (Voir section 1.3).

La deuxième mutation qui peut survenir est la perte d'hétérozygotie avec l'activation de Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (k-ras). Le gène k-ras est impliqué dans la transduction du signal pour les voies régulatrices de la prolifération et de la différenciation (Leslie A, et al. 2002). Cette activation fait que l'épithélium hyperprolifératif va se transformer en un petit adénome avec dysplasie[3] (si le gène APC est muté auparavant). L'inactivation des gènes de réparation via l'instabilité des nucléotides, avec la déficience de certaines enzymes, va contribuer à former un adénome avec une dysplasie de haut grade et si p53 se désactive, l'adénome se transforme en carcinome ou adénocarcinome.

La troisième mutation est la désactivation de p53. Le gène p53 est aussi appelé « gardien du génome » car il bloque la prolifération cellulaire en cas de dommage de l'ADN, il stimule la réparation cellulaire et enclenche le processus de mort cellulaire programmé dans le cadre d'une réparation de l'ADN insuffisante. Son inactivation est synonyme d'une tumeur invasive, agressive. C'est un facteur de mauvais pronostique. (Aran V. et al., 2016)

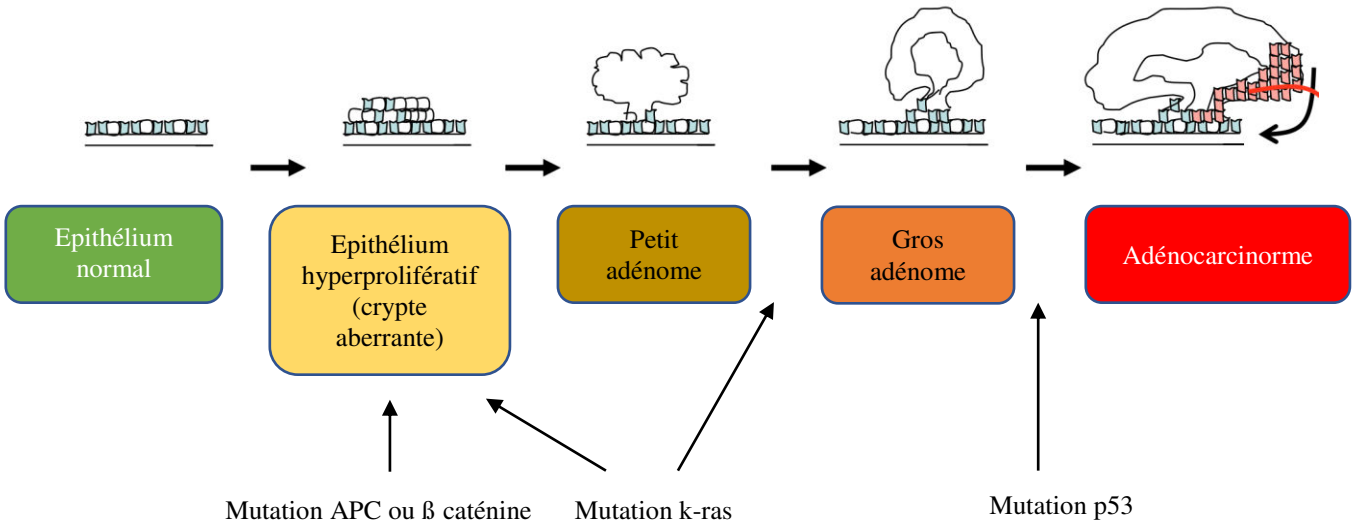
Ensuite, des métastases peuvent apparaitre de par l'inactivation du TGF-ß[4]. Les principales étapes de la carcinogénèse colorectale sont présentées sur la Figure n°6.

[3] Terme générique désignant toutes lésions liées à une anomalie du développement d'un tissu, d'un organe ou d'une partie d'organe. Les dysplasies ne sont pas des cancers mais la chronicité d'une lésion dysplasique peut conduire peu à peu à la transformation maligne.

[4] Le TGF-ß est une cytokine jouant un rôle important dans la croissance et le développement, l'inflammation et la réparation et l'immunité.

FIGURE N°6 : CARCINOGENESE COLORECTALE

La première figure d'imagerie endoscopique permet d'illustrer différents stades du cancer colorectal.
La deuxième figure détaille la chronologie de la carcinogénèse colorectale en fonction de la « séquence de Volgelstein ».
D'après Takayama T. et al., 2001, Leslie A. et al., 2002 et référence internet [5].



L'instabilité des nucléotides

L'instabilité des nucléotides est un mécanisme retrouvé dans 10 à 15% des cancers colorectaux sporadiques (Leslie A. et al., 2002). Ce mécanisme est basé sur l'ADN microsatellite. Il est composé par des répétitions en tandem (dans le même sens) d'un motif court (de 1 à 4 nucléotides, le plus souvent). Ces séquences courtes répétées sont sujettes aux erreurs et doivent être réparées par le système de réparation des mésappariements (MMR). L'anomalie provient d'un blocage du système de réparation des mésappariements. Le gène de réparation qui est inhibé est le gène human MutL homolog 1 (hMLH1). Son inactivation favorise l'apparition de mutations par exemple, sur des gènes contrôlant la prolifération cellulaire. Dans 90% des cas de cancer colorectal causé par une instabilité de l'ADN microsatellite, le récepteur II du TGF-ß est mutée. La séquence de ce récepteur est similaire à celle des ADN microsatellites. L'inactivation

de TGF-ß est retrouvée dans les formes de cancer colorectal invasif et métastatique [5], (Leslie A. et al., 2002).

L'instabilité des chromosomes et des nucléotides peuvent être liés lors du développement du cancer colorectal.

1.3 Diagnostic

Le plus souvent, le diagnostic est réalisé au cours de trois situations cliniques différentes : la présence de signes cliniques évocateurs conduisant à la réalisation d'examens plus poussés (douleurs abdominales, perte pondérale, troubles du transit, méléna ou anémie ferriprive ou encore dans un contexte infectieux), au cours du dépistage systématique, ou dans le cadre de complication aigüe de type iléus ou péritonite (Chevaux B., 2014). Environ 20% des patients présentent une forme métastatique au moment du diagnostic et plus de 50% des patients développeront des métastases au cours de la progression de leur maladie (Chevaux B., 2014), (Sueda T. et al., 2016).

La connaissance des facteurs de risques du cancer colorectal que possède le patient ainsi que la réalisation de tests épigénétiques et génétiques peuvent aider au diagnostic. Les tests épigénétiques et génétiques sont obligatoires pour caractériser la maladie. D'autres tests spécifiques liés aux biomarqueurs de la tumeur sont également réalisés dans le but de sélectionner la meilleure chimiothérapie pour le patient (Aran V. et al., 2016).

1.3.1. Facteurs de risques du cancer colorectal

Il n'existe pas de caractéristiques spécifiques pour lesquelles le cancer colorectal a plus de probabilité de se développer chez une personne que chez une autre. Néanmoins, il existe des facteurs de risque pouvant favoriser la survenue d'un cancer.

Il existe deux grandes catégories de cancers colorectaux : les cancers à caractère héréditaire et les cancers sporadiques.

- les cancers à caractère héréditaires concernent 5 à 15% des patients. Deux types de maladies existent : la polypose adénomateuse familiale et le Syndrome de Lynch ou Hereditary non polyposis colonic cancer (HNPCC) [5]. Elles induisent un risque élevé de développement d'un cancer colorectal au cours de la vie des patients. La polypose adénomateuse familiale est liée à une mutation germinale du gène APC. Cette maladie se

manifeste par la présence très profuse de polypes sur l'épithélium de la muqueuse du côlon présentés en Figure n°7. Le Syndrome de Lynch est lié à des mutations germinales sur l'un des 5 gènes impliqués dans la réparation d'erreurs de réplication d'ADN (par exemple MLH1 ou MSH2).

FIGURE N°7 : EXEMPLE DE POLYPES DANS LE CADRE D'UNE POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE

Image endoscopique de côlon sur lesquelles on distingue la présence de polypes dans le cadre d'une maladie à caractère héréditaire, la polypose adénomateuse familiale.

- les cancers sporadiques concernent 85% des patients. Il n'existe pas de prédisposition pour ces cancers. Le mode de vie du patient, l'exposition à des facteurs environnementaux peuvent favoriser la survenue et l'accumulation de mutations somatiques entrainant une instabilité génomique[5] (Aran V. et al., 2016). Les facteurs de risques du cancer colorectal sont présentés en Figure n°8.

<u>Facteurs de risques liés au patient :</u>

Le premier facteur de risque de développement d'un cancer colorectal lié au patient est l'âge. Quatre-vingt-quinze pourcent (95%) des cas de cancer colorectaux apparaissent après 50 ans [4]. Le risque de développement du cancer colorectal augmente avec l'âge et il est deux fois élevé chez l'homme par rapport à la femme (Aran V. et al., 2016).

Les antécédents de pathologies digestives de type polypes ou maladie de Crohn peuvent aussi être des facteurs de risque de développement au même titre que les facteurs héréditaires. Les maladies inflammatoires de l'intestin de type rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn augmentent le risque de survenu d'un cancer colorectal de 5 à 15 fois selon l'atteinte de la maladie, sa durée d'évolution et son activité (Chevaux B., 2014).

[5] Augmentation des mutations touchant le génome et pouvant conduire à des altérations de l'ADN

Facteurs de risques liés au mode de vie :

Divers autres facteurs liés au mode de vie peuvent également augmenter les probabilités de développement d'un cancer colorectal. En effet, le cancer colorectal touche plus particulièrement les régions développées du monde. L'exposition à certains facteurs environnementaux et le mode de vie des populations occidentalisées pourraient être liés à cette prévalence et accroitre le risque de développer la maladie dans ces pays (Aran V. et al., 2016).

Le régime alimentaire des patients est aussi bien un facteur de prévention qu'un facteur de risque du cancer colorectal. Plusieurs études ont démontré que le régime alimentaire végétarien est associé avec une incidence plus faible de cancer colorectal comparé au régime alimentaire avec viande. De même en ce qui concerne la consommation en grande quantité de légumineuses ou de soja. Un apport élevé en fibres, en poisson ou encore en calcium et vitamine D peut également favoriser une diminution de l'incidence du cancer colorectal (Aran V. et al., 2016).

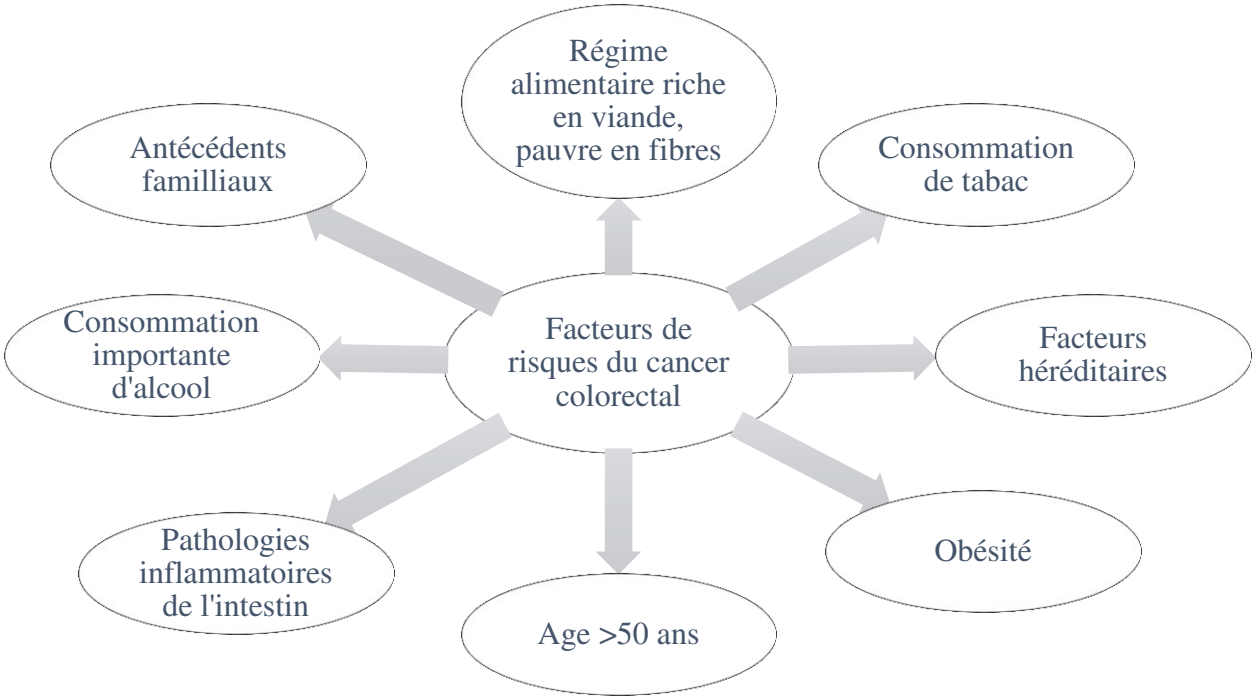
En revanche, une consommation trop importante de viande et/ou de produits gras, favorise des modifications génétiques et épigénétique au niveau du côlon et augmente l'incidence du cancer colorectal (Aran V. et al., 2016). La sédentarité est également un facteur de risque en lien avec l'obésité et une alimentation avec un apport calorique excessif qui désorganise le microbiote colique.

La consommation de tabac est également un facteur de risque pour le développement d'un cancer colorectal. Environ 20% de ces cancers sont associés au tabac. En effet, les différents carcinogènes contenus dans les cigarettes (amines aromatiques, nitrosamines…) peuvent affecter le gène suppresseur de tumeur p53 ainsi que les oncogènes KRAS et BRAF (Aran V. et al., 2016).

Une forte consommation d'alcool augmente également le risque de cancer colorectal de plus de 60% comparé à une consommation occasionnelle ou à l'absence de consommation. Le stress oxydatif créé par l'alcool pourrait être responsable des dommages fait à l'ADN mais le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé (Aran V. et al., 2016).

FIGURE N°8 : RESUME DES FACTEURS DES RISQUES DU CANCER COLORECTAL

Les facteurs de risques de développement d'un cancer colorectal sont regroupés en deux catégories : les facteurs de risques liés au patient (hérédité, âge, antécédent de pathologies digestives) et les facteurs de risques liés au mode de vie (régime alimentaire, consommation de tabac et d'alcool)
D'après Aran V. et al., 2016.



1.3.2. Dépistage

Le dépistage du cancer colorectal implique la mise en place de tests visant à étudier les polypes précancéreux avant la manifestation des premiers symptômes et avant que le cancer ne progresse. Au stade précoce, les traitements sont faciles à gérer, ils sont peu coûteux et il y a de grandes chances de succès. D'où une politique de dépistage précoce mise en place par les autorités de santé.

La mise en place progressive du dépistage du cancer colorectal en France a commencé à partir des années 2000 (Bouvier A-M. et al., 2015). Depuis le 7 novembre 2016, une nouvelle campagne d'information a été lancée par l'Inca (Institut National du cancer) à destination du grand public et des professionnels de santé pour encourager le dépistage du cancer colorectal [4].

Aux Etats-Unis et en France, les services responsables de la prévention recommandent aux Hommes et aux Femmes entre 50 et 75 ans de faire un dépistage du cancer colorectal par le Test Immunologique (test qui a remplacé l'Hemoccult (test de gaïac) en avril 2015) puis par sigmoidoscopie ou par coloscopie (Marley AR. et al., 2016), [4].

Il existe 3 niveaux de risque de cancer, les sujets à « risque moyen », les sujets à « risque élevé » et les sujets à « risque très élevé » auxquels correspondent trois stratégies de dépistage et/ou de surveillance adaptée (Bouvier A-M. et al., 2015).

En France, le test immunologique de dépistage est recommandé tous les deux ans. Il permet de détecter la présence de sang dans les selles. Les personnes concernées sont invitées par courrier à consulter leur médecin traitant pour retirer le test de dépistage [4]. Ce test est indiqué principalement pour des personnes dites à « risque moyen » âgés de 50 à 75 ans, sans antécédents familiaux et personnels de cancer colorectal ou d'adénome et ne présentant pas de symptômes évocateurs. Le prélèvement pour ce test de dépistage sera réalisé par le patient lui-même à son domicile.

Aux Etats-Unis, on pratique la sigmoidoscopie. Elle consiste en l'insertion d'un tube flexible dans le rectum et les régions basses du côlon pour s'assurer qu'il n'y pas de polypes potentiellement cancéreux. Ce test est recommandé tous les 5 ans.

Enfin, la coloscopie, technique proche de la sigmoidoscopie, en plus de vérifier les polypes permet de regarder la présence ou non de signes de carcinogenèse. Le médecin, à la différence de la technique précédente, va pouvoir explorer le côlon dans son intégralité et retirer les polypes pendant le test. Cette procédure est recommandée tous les 10 ans après 50 ans (Marley AR. et al., 2016). En France, la coloscopie sera pratiquée sur les sujets à « risque élevé » ou à « risque très élevé ». Les sujets à « risque élevé » sont des patients apparentés de premier grade avec des sujets atteints de cancer colorectal, des patients avec des antécédents familiaux d'adénome colorectal de plus de 1 cm et des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Les sujets à « risque très élevé » sont des patients avec des cas de polypose adénomateuse familiale ou de HNPCC dans leur famille. Des consultations d'oncogénétiques peuvent être proposées à ces patients (Bouvier A-M. et al., 2015).

Malgré des campagnes de prévention, le dépistage du cancer colorectal n'est pas encore généralisé et difficile à mettre en place dans les pays en voie de développement ou avec peu de ressources. Les examens de type coloscopie restent coûteux et impossibles à implémenter à large échelle dans des pays en voie de développement. Le bon compromis est le test immunologique pour un premier dépistage (Marley AR. et al., 2016).

1.4 Stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge est la guérison du patient si le diagnostic est réalisé à un stade précoce, d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient ou encore de prévenir les complications et effets indésirables graves liés aux traitements dans les stades plus tardifs [6].

Les traitements employés pour le cancer colorectal dépendent de plusieurs facteurs : la santé du patient, la taille de la tumeur et sa localisation.

Les cancers colorectaux peuvent être classés de différentes manières. D'après leur classification anatomo-pathologique, ce sont des tumeurs solides. On peut ensuite les classer cliniquement en utilisant la classification TNM du cancer colique présenté dans la Table I (« Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur primitive, ganglions régionaux, métastases ») (Chevaux B., 2014). Cette classification devra être réalisée sur l'analyse d'un minimum de 12 ganglions [6].

TABLE I : CLASSIFICATION CLINIQUE OU TNM DU CANCER COLORECTAL

Stade TNM	Classification	Evaluation clinique	Survie observée à 5 ans
Stade I	T1-T2 N0 M0	Sous-séreuse intacte sans envahissement ganglionnaire	74-78%
Stade II	IIA : T3 N0 M0	Sous-séreuse atteinte sans envahissement ganglionnaire	67%
	IIB : T4 N0 M0	Séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins sans envahissement ganglionnaire	58%
Stade III	IIIA T1-T2 N1 M0	Sous-séreuse intacte avec envahissement ganglionnaire	73%
	IIIB T3,T4 N1 M0	Sous-séreuse atteinte et/ou séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, avec envahissement ganglionnaire	46%
	IIIC T N2 M0	Envahissement ganglionnaire	28%
Stade IV	T N M1	Métastases à distance	6 %

Tableau permettant de donner la classification « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « Tumeur primitive, Ganglions régionaux, Métastases » d'un cancer colorectal en fonction des anomalies cliniques observées sur les parois du côlon. La survie observée à 5 ans en fonction du stade estimée du cancer colorectal est également précisé dans le tableau. D'après Bouvier A-M. et al., 2015.

D'autres données issues du bilan de référence (examen clinique, scanner thoraco-abdominaux pelvien, coloscopie, bilans biologiques standards avec dosage des marqueurs tumoraux) vont également être pris en compte dans la prise en charge du patient. Le phénotype des

microsatellites et du gène k-ras sont également des informations importantes. Lorsqu'il existe un défaut du système de réparation, pour les tumeurs de stade II, il n'existe pas d'indication à une chimiothérapie par 5-fluorouracile. En cas de mutation du gène k-ras, le cétuximab et le panitumumab ne seront pas utilisés dans les protocoles de chimiothérapie.

Sur la base de ces informations anatomopathologiques et cliniques, 3 grands groupes de patients sont établis : les patients présentant une maladie résécable, les patients présentant une maladie potentiellement résécable après une chimiothérapie et les patients présentant une maladie non résécable (Chevaux B., 2014).

Dans le cadre d'une maladie résecable, on prescrit le plus souvent une chimiothérapie péri-opératoire à base de FOLFOX (leucovorin/5-FU/oxaliplatine), 3 mois avant l'opération et 3 mois après (Chevaux B., 2014). La chirurgie est le traitement le plus communément pratiqué pour ces patients. Le type de chirurgie utilisé dépendra également de la localisation du cancer et de la présence ou non de métastases. La chirurgie la plus simple étant la coloscopie (si la tumeur est contenue dans un seul polype) et la plus complexe est la résection d'une partie de l'intestin pour les tumeurs affectant une large zone. Cette résection peut être totale ou partielle et elle peut également être pratiquée sur les organes adjacents (estomac, paroi abdominale) si nécessaire (Marley AR. et al., 2016). La résection chirurgicale est le meilleur moyen de traiter les patients atteints de cancer colorectal métastatique (Sueda T. et al., 2016). Moins de 10% des patients souffrant de maladie métastatique traités par chimiothérapie seule survivent à 5 ans, versus 20 à 45% pour ceux traités chirurgicalement (Chevaux B., 2014).

Lorsque la chirurgie n'est pas nécessaire ou n'est pas réalisable, d'autres techniques ou traitements peuvent être utilisés. L'ablation de la tumeur par radiofréquence (utilisation d'électrodes), la cryochirurgie, les chimiothérapies (la plus utilisée étant à base de 5-fluorouracile), la radiothérapie ou les thérapies ciblées (Marley AR. et al., 2016).

Dans le cadre d'un cancer évalué comme possiblement résécable, la chimiothérapie d'induction devra être la plus active possible. Le choix de cette chimiothérapie est controversé et dépend du phénotype des gènes k-ras ou n-ras de la tumeur primaire. Une chimiothérapie avec 2 agents (anticorps anti-EGFR) ou avec 3 agents de type FOLFOXIRI (leucovorin/5-FU/oxaliplatine/irinotécan) peut être utilisée (Chevaux B., 2014), (Weinberg BA. et al., 2016).

Dans le cadre d'un cancer évalué comme non résécable, le but de la prise en charge est l'augmentation de la survie globale et le maintien de la qualité de vie. Les chimiothérapies utilisées initialement sont individualisées en fonction du profil du patient, des caractéristiques de la tumeur et du profil de sécurité/efficacité des traitements. Les patients ayant un bon état général ont souvent en première ligne une association de deux chimiothérapies : FOLFOX (leucovorin/5-FU/oxaliplatine), XELOX (capécitabine/oxaliplatine) ou FOLFIRI (leucovorin/5-FU/irinotécan) en association avec un anticorps anti-EGFR comme le cetuximab ou panitumumab (pour les tumeurs primaires de type RAS « wild-type ») ou bevacizumab (Anticorps anti-VEGF-A) (Weinberg BA. et al. 2016), (Chevaux B., 2014). Pour les patients dont l'état général n'est pas favorable ou ceux ayant des co-morbidités, un traitement par fluoropyrimidine associé ou non au bevacizumab est généralement proposé (Chevaux B., 2014), (Weinberg BA. et al., 2016).

Les thérapies standard des maladies métastatiques utilisent généralement une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (leucovorin/5-FU ou capécitabine) en association avec de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan combiné avec des anti-VEGF ou anti-EGFR en première ligne (voir Table II) (Weinberg BA. et al. 2016) (Sueda T. et al., 2016) (Van Cutsem E. et al., 2016).

TABLE II : CHOIX DES THERAPIES DE PREMIERE LIGNE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Table IIa : Pour les patients ayant un état général conservé

Catégories	**Patient en bon état général**					
But du traitement	**Réduction tumorale en vue d'une chirurgie**			**Contrôle de la maladie**		
Biomarqueurs	RAS sauvage	RAS muté	BRAF muté	RAS sauvage	RAS muté	BRAF muté
Traitement de choix	Doublet CT[a] + Ac anti-EGFR	Doublet CT[a] + Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	Doublet CT[a] + Bevacizumab ou Doublet CT[a] + Ac anti-EGFR	Doublet CT[a] + Bevacizumab	FOLFOXIRI ± Bevacizumab
Second choix	FOLFOXIRI ± Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	Doublet CT[a] + Bevacizumab	Fluoropyrimidine + Bevacizumab	-	Doublet CT[a] + Bevacizumab
Troisième choix	Doublet CT[a] + Bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	-	-	-

Table IIb : Pour les patients avec un état général défavorable

Catégories	Patient avec un état général défavorable	
	Probable	**Certain**
Biomarqueurs	Tous	Tous
Traitement de choix	Fluoropyrimidine + Bevacizumab	Soins de support[b]
Second choix	Dose réduite du Doublet CT[a] + Bevacizumab	-

CT : Chimiothérapies
Ac : Anticorps
[a] : Le doublet de chimiothérapie correspond au FOLFOX (leucovorin/5-FU/oxaliplatine), XELOX (capécitabine/oxaliplatine) ou FOLFIRI (leucovorin/5-FU/irinotécan)
[b] : Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils concernent principalement la prise en compte de la douleur, de la fatigue, les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs, respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs, les handicaps et les problèmes odontologiques.

La Table IIa présente les thérapies de premières lignes choisies en fonction des biomarqueurs présent chez le patient avec un bon état général. La Table IIb présente les thérapies de premières lignes choisies pour les patients avec un état général défavorable.
D'après Van Cutsem E. et al., 2016.

En cas d'échec de la thérapie de première ligne, les patients vont être orientés vers des traitements de deuxième ligne (Van Cutsem E. et al., 2016). La seconde ligne de traitement sera composée d'autres agents anti-angiogénique comme l'aflibatercept et le ramucirumab. Ils peuvent être employés en combinaison avec d'autres agents cytotoxiques (Weinberg BA. et al. 2016) (Voir Table III). Ces traitements sont proposés aux patients ayant un bon état général, et des fonctions hépatiques, rénales et hématopoïétiques préservées. Le choix du traitement de seconde ligne se fait également en fonction de ce qui a été administré en première ligne (Van Cutsem E. et al., 2016).

- les patients ayant reçu du 5-FU/leucovorin en échec mais qui le tolèrent seront orientés vers l'irinotécan ou l'oxiliplatine, en combinaison comme le FOLFIRI, FOLFOX ou une combinaison irinotécan/oxaliplatine (Van Cutsem E. et al., 2016).

- les patients qui ont reçu du FOLFIRI vont recevoir du FOLFOX et inversement pour ceux qui ont reçu du FOLFOX en première ligne (Van Cutsem E. et al., 2016).

- pour les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab en première ligne, il peut être intéressant de l'utiliser en deuxième ligne en association avec du FOLFOX. L'utilisation d'un traitement antiangiogénique anti-VEGF de type aflibercept peut être utilisé en association avec du FOLFIRI uniquement pour les patients ayant montré une progression sous une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en première ligne (Van Cutsem E. et al., 2016).

- pour les patients ayant reçu du bevacizumab en première ligne, il peut être poursuivi en deuxième ligne. Lorsque le patient a été traité par une association du bevacizumab avec de l'oxaliplatine en première ligne, l'association d'aflibercept ou de ramucirumab avec du FOLFIRI peut être proposé en deuxième ligne. L'utilisation d'anticorps anti-EGFR en combinaison avec du FOLFIRI ou irinotécan pour les patients RAS-sauvage peut être proposée (Van Cutsem E. et al., 2016).
- pour les patients ayant une progression rapide de leur maladie et qui ont pris le bevacizumab en première ligne, l'utilisation de l'aflibercept ou du ramucirumab en combinaison avec du FOLFIRI peut être proposée (Van Cutsem E. et al., 2016).

Certains patients ont des tumeurs réfractaires et sont donc candidats à de nouvelles thérapies qui seront dans l'idéal moins toxiques et plus efficaces. C'est ainsi qu'on peut trouver en troisième ligne de traitements des produits comme le cetuximab et le panitumumab pour les patients avec les gènes RAS et BRAF à l'état sauvage. Il existe également d'autres traitements comme le régorafénib et le trifluridine-tipiracil, recommandés pour les patients déjà traités par fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bevacizumab et anticorps anti-EGFR (Weinberg BA. et al. 2016) (Van Cutsem E. et al., 2016).

TABLE III : TRAITEMENTS RECOMMANDES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE BASE SUR LES NCCN GUIDELINES

Traitements antérieurs	Deuxième ligne	Troisième ligne ou plus
FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine	■ FOLFIRI ou irinotécan ■ FOLFIRI avec bevacizumab (préféré), ramucirumab ou ziv-aflibercept	■ Cetuximab ou panitumumab avec ou sans irinotécan[a] ■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine	■ FOLFIRI ou irinotécan avec cetuximab ou panitumumab[a]	■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
FOLFIRI	■ FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine ■ FOLFOX ou capécitabine avec bevacizumab	■ Cetuximab ou panitumumab avec ou sans irinotécan[a] ■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
FOLFIRI	■ Cetuximab ou panitumumab avec irinotécan ■ Cetuximab ou panitumumab[a]	■ FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine ■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
5-FU/leucovorin-base ou capécitabine	■ FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine ■ FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine plus bevacizumab ■ Irinotécan avec oxaliplatine ■ Irinotécan avec oxaliplatine et bevacizumab	■ Cetuximab ou panitumumab avec ou sans irinotécan[a] ■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
5-FU/leucovorin ou capécitabine	■ FOLFIRI ou irinotécan ■ FOLFIRI ou irinotécan avec bevacizumab (préféré), ramucirumab, ou ziv-aflibercept	■ FOLFOX ou capécitabine oxaliplatine ■ Cetuximab ou panitumumab avec ou sans irinotécan[a] ■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
FOLFOXIRI	■ Cetuximab ou panitumumab avec irinotécan[a] ■ Cetuximab ou panitumumab[a]	■ Régorafénib ■ Trifluridine-tipiracil
FOLFOXIRI	■ Régorafénib	■ Trifluridine-tipiracil
FOLFOXIRI	■ Trifluridine-tipiracil	■ Régorafénib

[a] Pour les patients avec le phénotype RAS sauvage; considérer un seul traitement, cetuximab ou panitumumab pour les patients ne pouvant pas tolérer la combinaison

Résumé de la prise en charge du cancer colorectal métastatique basé sur les recommandations de la « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN) de 2016. Il existe quelques différences entre la prise en charge suivant les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et les recommandations de la société américaine (NCCN). Dans l'ensemble, les premières lignes de traitements pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique sont souvent à base de fluoropyrimidines associé a du bevacizumab. En deuxième ligne, on retrouve les autres thérapies ciblées (cetuximab) et en troisième ligne, on retrouve le régorafénib et la trifluridine-tipiracil.
D'après White T. et al., 2017

Partie 2 : Les traitements : le trifluridine-tipiracil et le régorafénib

Comme défini précédemment, le trifluridine-tipiracil et le régorafénib sont des traitements porteurs d'espoir pour les patients arrivés en dernière ligne de traitement et précédemment traités par les chimiothérapies standard (à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR) ou qui ne sont pas éligibles à d'autres traitements (Sueda T. et al., 2016). En effet, en cas d'échec des premières et secondes lignes de traitement, les options thérapeutiques sont limitées et seuls deux médicaments disposent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette situation : le Lonsurf® (trifluridine-tipiracil) et le Stivarga® (régorafénib). Par rapport aux autres chimiothérapies standards, ces traitements sont administrés par voie orale, ce qui permet une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer colorectal métastatique (Jeong JH. et al., 2017). Néanmoins, le trifluridine-tipiracil et le régorafénib sont réservés aux patients ayant un état général conservé (avec un score de performance de 0 à 1). Le pronostic de ces patients est défavorable et la médiane de survie globale est de moins de 6 mois [7].

2.1 Le trifluridine-tipiracil

Le trifluridine-tipiracil est une fluoropyrimidine orale formée par la combinaison de deux principes actifs, la trifluridine d'une part et le tipiracil hydrochloride d'autre part (Zaniboni A, Bertocchi P. et al., 2016). Les fluoropyrimidines sont un groupe de molécules fréquemment utilisées comme chimiothérapie dans le traitement avancé du cancer colorectal car l'enzyme sur laquelle ils agissent, la thymidylate synthase (TS), est surexprimée dans ces cancers et est un mauvais facteur pronostique (Lenz H-J. et al., 2015). La première fluoropyrimidine, le 5-fluorouracile (5-FU), a été synthétisée en 1957 et correspond au chef de file de cette famille. De nouvelles molécules ont été développées suite au 5-FU dont la trifluridine, synthétisée en 1964 par Heidelberger (Zaniboni A, Bertocchi P et al., 2016), (Hoff PM. et al., 2001), (Heidelberger C. et al., 1964). Cependant, bien que les premières études in vitro aient montré des résultats encourageants sur les tumeurs solides, les quelques réponses obtenues lors des essais cliniques n'ont pas été maintenues, avec une rechute rapide à l'arrêt du traitement. De plus, la demi-vie chez l'homme étant trop faible à cause de la rapide dégradation du produit par la thymidine phosphorylase (<20 min), le traitement entraînant une toxicité hématopoïétique inacceptable, son développement fut interrompu (Heidelberger C. et al. 1964), (Dexter DL. et al. 1972), (Weinberg

BA. et al. 2016). La découverte du tipiracil, inhibiteur de la thymidine phosphorylase, responsable de la dégradation de la trifluridine, a permis d'augmenter la biodisponibilité et donc d'obtenir un composé avec une forte activité antitumorale pour une toxicité plus faible (Hong et al., 2006). La combinaison de ces deux principes actifs, développée par le laboratoire Taiho, associe la trifluridine et le tipiracil à un ratio molaire de 1 : 0,5 formant le trifluridine-tipiracil [8]. Ce médicament est indiqué dans le cancer colorectal métastatique après échec des autres thérapies disponibles (chimiothérapies à base de fluoropyrimidines, oxaliplatine et irinotécan et agents anti-VEGF et anti-EGFR : bevacizumab…). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue sur la base de l'étude RECOURSE, le 24 mars 2014 au Japon, le 22 septembre 2015 aux Etats-Unis et le 25 avril 2016 en Europe.

2.1.1 Mécanisme d'action

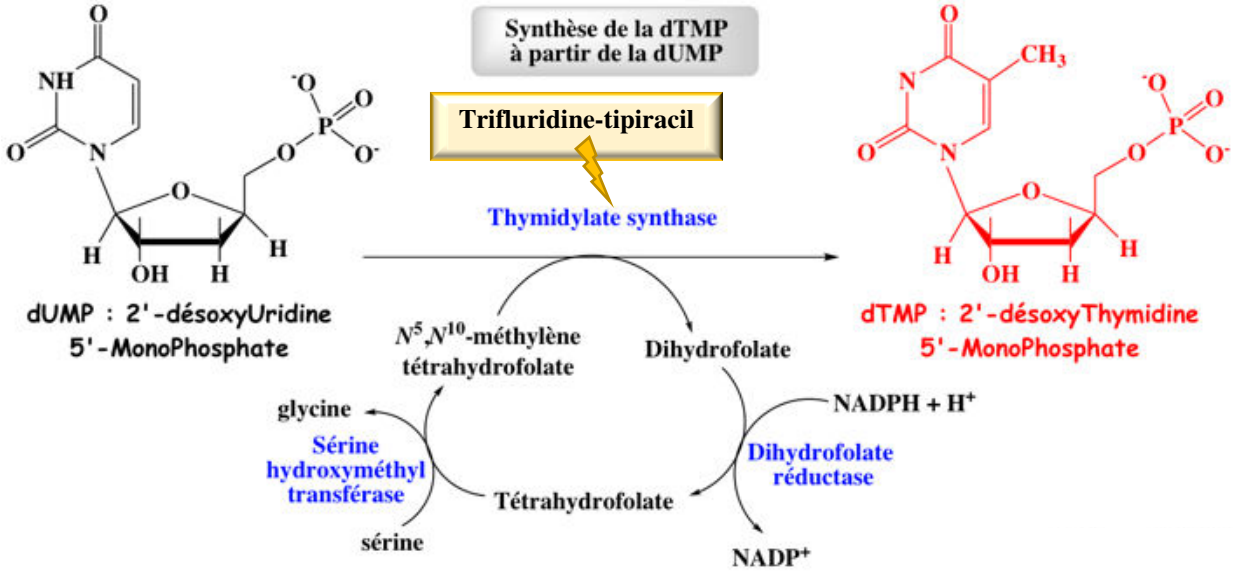
La trifluridine est un analogue nucléosidique de la thymine. Elle appartient à la famille des antimétabolites antinéoplasiques. Le tipiracil, quant à lui, est un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TP).

La trifluridine (FTD), comme le 5-FU, agit en inhibant la thymidylate synthase (TS). La thymidylate synthase permet la synthèse des bases pyrimidiques de l'ADN par la méthylation d'un dérivé de l'uracile (dUMP) en thymine (dTTP). La thymine sera ensuite incorporée dans l'ADN (voir Figure n°9) (Weinberg BA. et al., 2016).

FIGURE N°9 : ROLE DE LA THYMIDYLATE SYNTHASE DANS LA BIOSYNTHESE DES BASES PYRIMIDIQUES DE L'ADN

Le trifluridine-tipiracil interrompt la synthèse des pyrimidines. Lors d'une synthèse classique, la thymidilate synthase permet la transformation du dUMP en dTMP (thymidine) qui sera ensuite incorporée dans l'ADN. Lorsque l'on ajoute de la trifluridine, ellle inhibe l'activité de la thymidilate synthase, inhibant la synthèse de la thymidine et provoquant la transformation de dUMP en dUTP (uracile) s'incorporant dans l'ADN et provoquant la mort cellulaire.

D'après Weinberg BA. et al., 2016



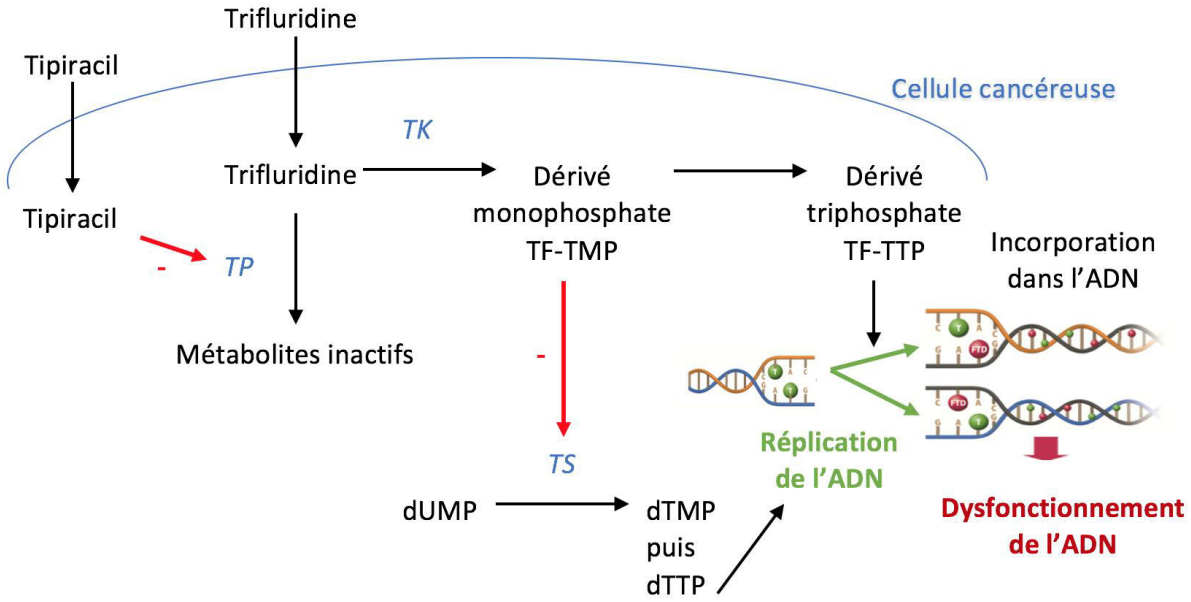
Après absorption de la trifluridine par les cellules cancéreuses, son activation se fait par phosphorylation avec une thymidine kinase (TK). La forme monophosphate (TF-TMP) inhibe de façon réversible la TS et la forme triphosphate (TF-TTP) de la trifluridine est directement incorporée dans l'ADN en tant que substrat, provoquant des cassures de l'ADN et participant ainsi à la mort cellulaire. La FTD interfère ainsi avec la prolifération cellulaire (d'où une accumulation de cellules en phase G2/M à la différence du 5-FU qui bloque les cellules en phase S) (Emura et al., 2005), (Lenz H-J. et al., 2015). A la différence de la trifluridine, le 5-FU se métabolise uniquement sous forme monophosphate ce qui explique que les principaux effets cytotoxiques du 5-FU seraient principalement médiés par l'inhibition de la thymidylate synthase (Lee J. et al., 2017).

L'inhibition de cette enzyme clé de la synthèse pyrimidique, la TS, qui fournit la seule source intracellulaire de thymidylate, entraine une diminution intracellulaire de la thymidine et une augmentation de l'uracile qui va s'incorporer dans le brin d'ADN, créant des dommages favorisant ainsi l'apoptose cellulaire (Zaniboni A, Bertocchi P. et al., 2016), (Lee J. et al., 2017).

Cependant, la trifluridine seule est très rapidement dégradée par la thymidine phosphorylase (TP) en composé inactif. C'est pourquoi elle a été associée à un inhibiteur de cette ATPase, le tipiracil (TPI), qui permet d'augmenter la biodisponibilité de la trifluridine. L'inhibition de cette enzyme permet d'augmenter la production du composé actif par la TK. La Figure n°10 présente le mécanisme d'action du trifluridine-tipiracil.

FIGURE N°10 : MECANISME D'ACTION DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL

Illustration du mécanisme d'action du trifluridine-tipiracil sur l'ADN. La trifluridine dans la cellule cancéreuse, doit être activée par phosphorylation avec une thymidine kinase (TK) sous forme monophosphate (TF-TMP). La forme monophosphate inhibe de façon réversible la TS. A l'état normal, l'uracile est méthylé en thymine qui est incorporée dans l'ADN mais sous inhibition de la TS, le taux de dUMP augmente et les taux de dTMP diminuent favorisant la formation de dUTP (uracile triphosphate) qui s'incorpore dans l'ADN et provoque la mort cellulaire. La forme triphosphate (TF-TTP) de la trifluridine est directement incorporée dans l'ADN en tant que substrat et provoque des dysfonctionnements de l'ADN. Le tipiracil inhibe la dégradation de la trifluridine en métabolites inactifs en inhibant la thymidine phosphorylase (TP).
D'après Weinberg BA. et al. 2016, Zaniboni A, Bertocchi P. et al., 2016, Emura et al., 2005, Lee J. et al., 2017, Lenz H-J. et al., 2015.



Enzymes en italique : TK : thymidine kinase ; TS : thymidylate synthase ; TP : thymidine phosphorylase
TF-TMP : trifluorothymidine monophosphate ; TF-TTP : trifluorothymidine triphosphate ; dUMP : désoxyuridine monophosphate ; dTMP : désoxythymidine monophosphate ; dTTP : désoxythymidine triphosphate

Bien que la trifluridine et le 5-FU soient de la même famille, l'association trifluridine-tipiracil est active sur des cellules résistantes au 5-FU. Ceci s'explique par différentes raisons :

- le 5-FU est un analogue de l'uracile, et la trifluridine, un analogue de la thymine. Ainsi, même si ces deux molécules ont les mêmes cibles d'action (la thymidylate synthase), leurs voies d'activation sont différentes, avec des enzymes différentes mises en jeu (Lenz H-J. et al., 2015),
- le mécanisme cellulaire d'autophagie[6] protège les cellules contre la cytotoxicité du 5-FU. La trifluridine n'induit pas ce mécanisme résistance (Lenz H-J. et al., 2015),
- le tipiracil, qui permet de limiter la dégradation de la trifluridine, possède également des propriétés anti-angiogéniques indirectes via l'inhibition de la thymidine phosphorylase (Emura et al., 2005), (Lenz H-J. et al., 2015). En effet, la TP stimule la prolifération des cellules endothéliales, et induirait la sécrétion d'autres facteurs à activités angiogéniques : IL-8, bFGF, TNF-α… (Bijnsdorp IV. et al., 2010), (Matsushita S. et al., 1999)

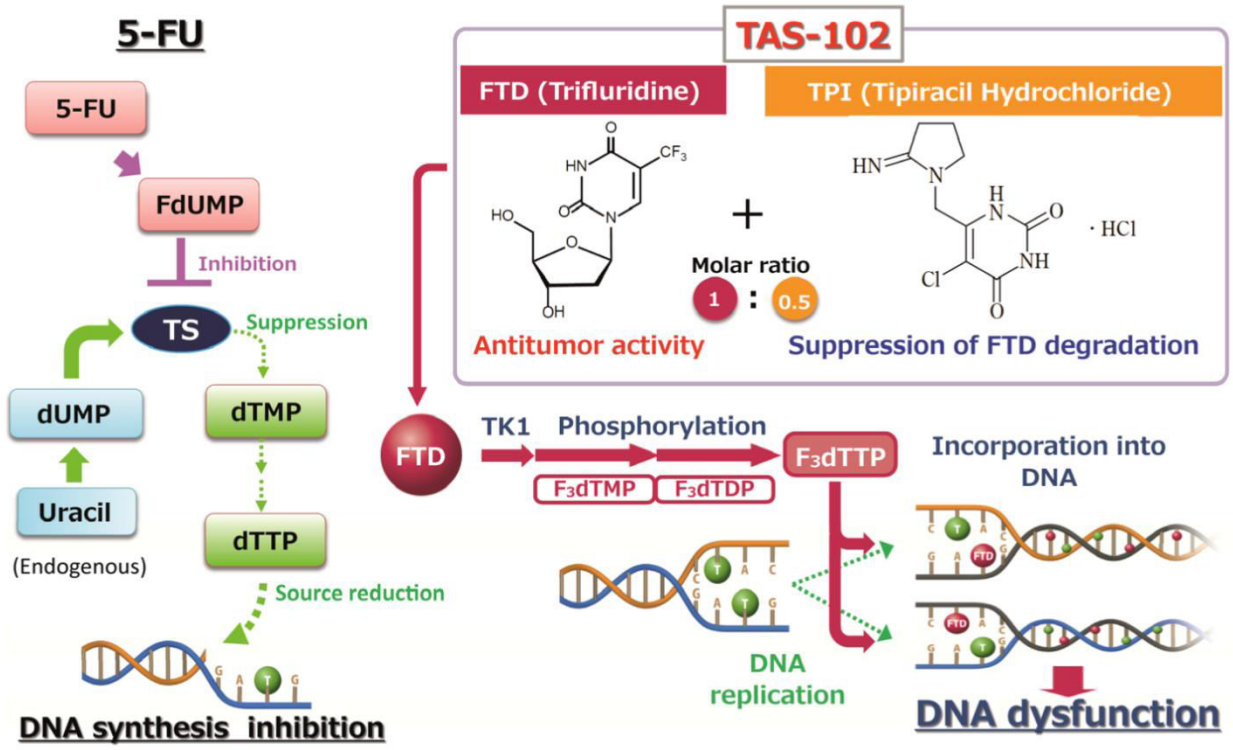
La comparaison des mécanismes d'action du 5-FU et du trifluridine-tipiracil est présentée en Figure n°11.

[6] Mécanisme cellulaire qui se produit en réponse à un stress. Ce mécanisme induit la dégradation des protéines et organites du cytoplasme par les lysosomes.

FIGURE N°11 : COMPARAISONS DES MECANISMES D'ACTION DU 5-FLUOROURACILE ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL (TAS-102)

Illustration du mécanisme d'action du 5-fluorouracile et du trifluridine-tipiracil. Le 5-fluorouracile est un analogue de l'uracile, c'est une prodrogue qui nécessite plusieurs transformations pour se transformer en composé actif, la désoxyuridine monophosphate (dUMP). Le dUMP agit en inhibant de façon irréversible la thymidylate synthase (TS). La trifluridine après être entrée dans la cellule cancéreuse subit plusieurs phosphorylations par la tyrosine kinase (TK). La forme monophosporylée inhibe la TS de façon réversible ce qui conduit à une inhibition de la synthèse d'ADN comme pour le 5-fluorouracile. La forme triphoshorylée s'incorpore directement dans l'ADN créant des dommages cellulaires responsable de la mort de la cellule. Les deux mécanismes d'action du 5-fluoruracile et du trifluridine-tipiracil diffèrent et c'est pourquoi le trifluridine-tipiracil est actif chez les patients réfractaires au 5-fluorouracile.

D'après Lee J. et al., 2017



5-FU : 5-fluorouracile ; FdUMP : fluorodésoxyuridine monphosphate ; TS : thymidylate synthase ; dUMP : désoxyuridine monophosphate ; dTMP : désoxythymidine monophosphate ; dTTP : désoxythymidine triphosphate ; FTD : trifluridine ; F3dTTP : trifluorothymidine triphosphate.

2.1.2 Posologie, modalités d'administration

Le trifluridine-tipiracil est administré par voie orale et est commercialisé sous la forme de comprimés pelliculés présents en deux dosages : 15 mg trifluridine / 6,14 mg tipiracil, comprimés de couleur blanche et 20 mg trifluridine / 8,19 mg tipiracil, comprimés de couleur rouge pâle. Il est exclusivement prescrit par des médecins oncologues expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux [8].

Le trifluridine-tipiracil est prescrit à la posologie initiale de 35 mg/m^2/dose deux fois par jour pendant les jours 1 à 5 et 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours. Ce traitement sera prescrit aussi longtemps que la chimiothérapie est bénéfique pour le patient et que la toxicité est acceptable. La posologie ne peut excéder 80 mg/m^2/dose. Le traitement doit être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin du petit-déjeuner et du dîner. En cas d'oubli, le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises.

La dose administrée est calculée en fonction de la surface corporelle lors de chaque prise à l'aide du tableau présenté en Table IV. Le résultat obtenu pour la dose doit être arrondi au palier de 5 mg supérieur le plus proche.

TABLE IV : CALCUL DE LA DOSE EN FONCTION DE LA SURFACE CORPORELLE (BSA)

Dose de trifluridine-tipiracil	BSA (m^2)	Dose en mg (2 prises / jour)	Nombre de comprimés par dose		Dose journalière totale (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m^2	< 1.07	35	1	1	70
	1.07 - 1.22	40	0	2	80
	1.23 - 1.37	45	3	0	90
	1.38 - 1.52	50	2	1	100
	1.53 - 1.68	55	1	2	110
	1.69 - 1.83	60	0	3	120
	1.84 - 1.98	65	3	1	130
	1.99 - 2.14	70	2	2	140
	2.15 - 2.29	75	1	3	150
	≥ 2.30	80	0	4	160

Calcul de la dose administrée en fonction de la surface corporelle, en mg. Sachant qu'il existe deux formes comprimé d'une dose de 15 et 20 mg, le résultat obtenu est arrondi au 5 mg supérieur le plus proche. La dose étant répartie en deux prises journalière. La surface corporelle se calcule par la formule suivante : $\sqrt{(poids \times taille \div 36000}$.
D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit du trifluridine-tipiracil [8].

Une surveillance des paramètres hématologiques est réalisée au cours du traitement. En fonction de la tolérance individuelle, la dose peut être réduite jusqu'à un minimum de 20 mg/m²/dose. Les

critères de réduction de dose ou interruption de traitement en fonction de la toxicité sont précisés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

2.1.3 Effets indésirables

Les effets indésirables du trifluridine-tipiracil sont proches de ceux retrouvés avec les autres chimiothérapies. On retrouve notamment des nausées et vomissements qui peuvent être sévères. Certains de ces effets indésirables peuvent être la conséquence directe de l'activité cytotoxique de la molécule. Effectivement, l'activité cytotoxique du trifluridine-tipiracil n'est pas seulement limitée aux cellules cancéreuses, elle affecte également les cellules se divisant rapidement comme les tissus hématopoïétiques et la muqueuse digestive.

2.1.3.1. Données du résumé caractéristique produit

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant du trifluridine-tipiracil sont les évènements hématologiques et les toxicités gastro-intestinales. Les cellules à renouvellement rapide, telles que celles du tractus gastro-intestinal ou de la moelle osseuse sont particulièrement sensibles aux propriétés antiprolifératives de ce produit.

Les événements hématologiques les plus fréquemment observés sont les anémies, les neutropénies, les leucopénies et les thrombocytopénies. Afin de prévenir au maximum ces effets indésirables, un bilan hématologique complet doit être réalisé avant l'initiation du traitement mais aussi pendant le traitement. Ces atteintes, en particulier celle des lignées blanches, entraînent une sensibilité particulière des patients aux agents pathogènes. Des cas de neutropénies fébriles ou d'infections (affectant en particulier le système respiratoire) ont été rapportés.

De par sa nature même, le cancer colorectal est responsable de troubles gastro-intestinaux. Cependant, le traitement par le trifluridine-tipiracil augmente le risque de survenue d'évènements tels que nausées, vomissements et diarrhées. Ces patients doivent être particulièrement surveillés en raison du risque de déshydratation.

D'autres types d'effets indésirables comme la survenue de fatigues/asthénies, diminution de l'appétit sont également connus sous le trifluridine-tipiracil. Ces événements sont fréquents chez les patients atteints de cancer colorectal.

Il n'y a aucune contre-indication à ce traitement hormis les cas d'hypersensibilité à l'un des constituants (substances actives ou excipients). Le trifluridine-tipiracil peut entrer en compétition

avec d'autres substrats de la thymidine kinase (ce qui est le cas de certains antiviraux comme la zidovudine par exemple). Il est donc conseillé d'opter pour une autre thérapie antivirale en raison du risque d'un manque d'efficacité.

L'utilisation de ce traitement n'est pas recommandée chez certaines catégories de patients. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il a été montré lors des études cliniques que des patients avec une insuffisance rénale modérée sont plus sensibles à la toxicité du trifluridine-tipiracil (augmentation des effets indésirables graves, report de cycle de traitement, réduction de dose administrée…). Le trifluridine-tipiracil n'est donc pas recommandé chez des patients insuffisants rénaux sévères (patients ayant une clairance de la créatinine [CLcr]<30 ml/min) du fait que trifluridine-tipiracil n'ait pas fait l'objet d'études chez ces patients. Il peut néanmoins être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (30<[CLcr]<59 ml/min) avec la mise en place d'une surveillance plus fréquente sur le plan hématologique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'utilisation du trifluridine-tipiracil n'est pas recommandé en raison de l'absence de données pour cette population.

Concernant les personnes âgées, les données des essais cliniques sont limitées pour les patients de plus 75 ans. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, si l'efficacité est similaire, il n'en est pas de même pour la sécurité : l'incidence et la sévérité (grade ≥ 3) des effets indésirables (neutropénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie) sont accrues.

La survenue d'un cancer colorectal chez les enfants et adolescents est exceptionnelle, c'est pourquoi il n'y a pas eu d'études spécifiques menées sur la population pédiatrique.

De par son mécanisme d'action et d'après les données précliniques, le trifluridine-tipiracil est suspecté de causer des malformations congénitales. Il est par conséquent recommandé d'éviter de prescrire ce produit chez une femme enceinte ou allaitant et d'utiliser des contraceptifs pendant le traitement.

2.1.3.2 Données du plan de gestion des risques

Pour les produits mis sur le marché comme le trifluridine-tipiracil, au niveau européen, un plan de gestion de risques est mis en place. Il a pour objectif de caractériser le profil de sécurité du

produit (description et quantification des risques connus, identification des informations manquantes), de décrire le système de gestion des risques (mesures de prévention et de minimisation des risques, évaluation de leur efficacité) et de fournir des renseignements sur les obligations post-AMM (par exemple, études d'efficacité, études de sécurité). Concernant le trifluridine-tipiracil, les risques mentionnés dans le plan de gestion des risques sont les suivants :

- les risques importants identifiés peuvent entrainer une modification de la balance bénéfice-risque du produit. Une relation de causalité entre le produit et l'événement est connue. Les risques importants identifiés pour le trifluridine-tipiracil sont les effets indésirables hématologiques, les symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements), les infections et l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale,
- les risques important potentiels peuvent entrainer une modification de la balance bénéfice-risque du produit mais il n'existe pas de relation de causalité établie entre l'événement et le produit. Les risques importants potentiels pour le trifluridine-tipiracil sont les toxicités du développement et l'utilisation chez la femme enceinte et allaitante [9].

2.1 Le régorafénib

Le régorafénib est une molécule issue des thérapies ciblées, de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase qui bloque l'activité de plusieurs protéines kinases. Il existe deux grandes familles d'inhibiteurs de tyrosine kinase, les anticorps monoclonaux comme par exemple le bevacizumab, et les petites molécules inhibant l'activité catalytique de la kinase comme le régorafénib. Ces inhibiteurs inhibent l'activité de récepteurs ou de protéines impliquées dans la croissance cellulaire, dans l'angiogénèse ou encore dans l'apoptose. Elles sont souvent utilisées pour lutter contre la prolifération des cellules tumorales. En effet, celles-ci sur-expriment des récepteurs à activités tyrosines, en faisant des cibles potentielles pour les traitements anti-tumoraux. Les premières recherches sur les inhibiteurs de tyrosine kinases datent des années 80 et la première molécule qui a été mise sur le marché est l'imatinib. De nombreuses molécules ont ensuite été développées dont le sorafénib, utilisé dans le traitement des cancers hépatiques et rénaux. Le régorafénib a été découvert par la suite, par dérivation du sorafénib (Hwang S. et al., 2013). Le régorafénib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux

traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, au traitement par anti-VEGF et au traitement par anti-EGFR [7], [10]. L'AMM a été obtenue sur la base de l'étude CORRECT aux Etats-Unis en septembre 2012, au Japon en mars 2013 (Sueda T. et al., 2016). Enfin l'AMM a été obtenue en Europe le 26 août 2013 (Yoshino T. et al. 2015)

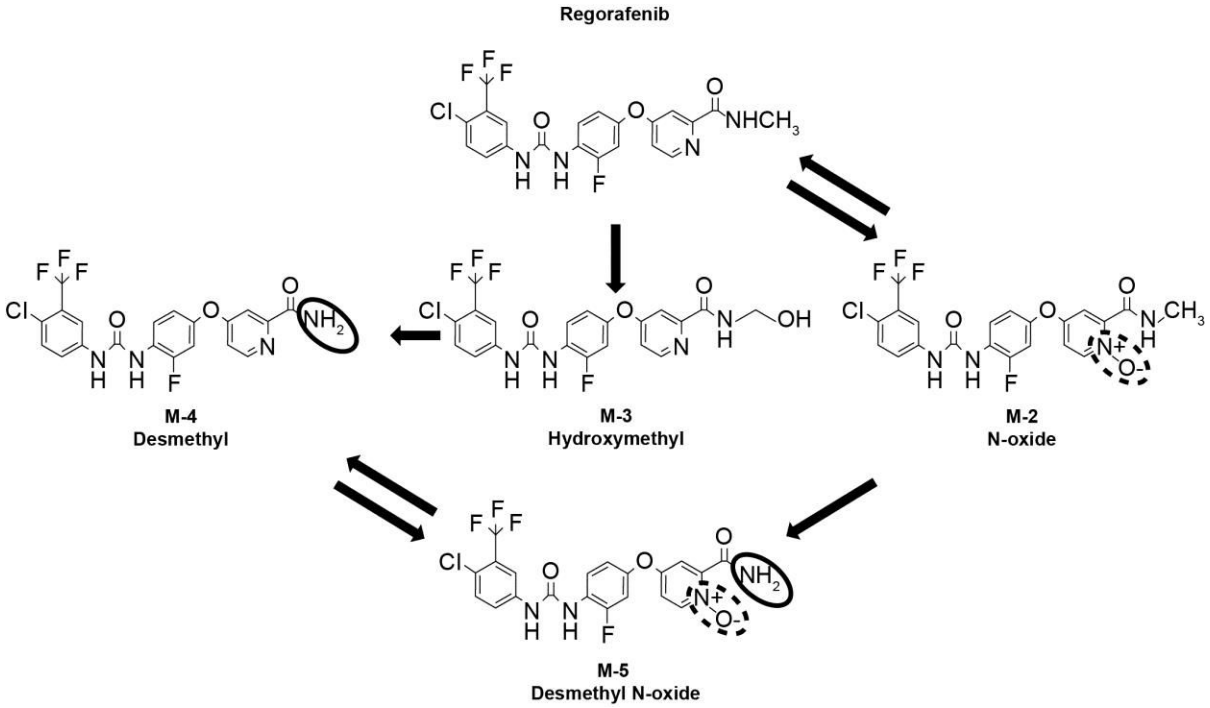
2.1.1 Mécanisme d'action

Le régorafénib inhibe les récepteurs à activité tyrosine kinases impliqués dans la régulation de l'angiogénèse tumorale (VEGFR 1-3, tyrosine kinase immunoglobuline like, TIE2 (epidermal growth factor-like homology domain 2)). Il inhibe également des oncogènes de type KIT, RET, RAF1, BRAF et BRAFV600E ainsi que des facteurs appartenant au microenvironnement tumoral tel que PDGFR et FGFR (Sueda T. et al., 2016) (Weinberg BA. et al. 2016). La protéine KIT mutée est un facteur oncogène régulièrement retrouvé dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Son inhibition bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales [10].

Le régorafénib agit sur ces différents récepteurs par l'intermédiaire de métabolites actifs. Chez l'homme, les métabolites se forment au niveau du foie par une biotransformation oxydative et conjuguée. Cette biotransformation conduit à la formation d'un métabolite M-2 (N-oxyde métabolite) qui rentre ensuite dans la circulation systémique. Une autre biotransformation forme le métabolite M-5 (N-oxyde déméthylé). Les biotransformations oxydatives du régorafénib sont présentées en Figure n°12. Lors des études cliniques, la présence de ces deux métabolites dans le plasma des patients a été retrouvée. L'action du régorafénib est probablement due à la présence de ces deux composés (Zopf D. et al., 2016).

FIGURE N°12 : BIOTRANSFORMATION OXYDATIVE DU REGORAFENIB

Illustration de la biotransformation oxydative et conjuguée du régorafénib qui a lieu au niveau du foie chez l'homme. Cette biotransformation conduit à la formation de deux métabolites actifs principaux, le métabolite M-2 (N-oxyde métabolite) et le métabolite M-5 (N-oxyde déméthylé).
D'après Zopf D. et al., 2016



Ces métabolites se fixent ensuite au niveau des récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFR 1-3, tyrosine kinase immunoglobuline like, TIE2, KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR et FGFR) empêchant l'activation des différentes cascades de signalisation responsables par exemple de la croissance cellulaire.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction du signal. Ils assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP (adénosine triphosphate) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les voies de signalisation empruntées dépendent du récepteur à activité tyrosine kinase activé. Par exemple, pour le récepteur FGFR, une fois que le ligand est fixé, il y a une dimérisation du récepteur. Puis, autophosphorylation des domaines tyrosine kinase ce qui conduit à leur activation. Ces domaines recrutent des protéines cellulaires responsables de l'activation de voies de signalisation. Quatre voies peuvent être activées par ce récepteur :

- la voie MAPK qui conduit à une translocation des facteurs de transcription dans le noyau (c-myc) et qui influence le cycle cellulaire.

- La voie PI3K/AKT qui va initier un signal anti-apoptotique favorisant la croissance et la prolifération des cellules.

- La voie dépendante de la PLC gamma qui améliore la voie MAPK. Et enfin, STAT, qui se dimérise et est transloqué dans le noyau. Il active ou réprime la transcription des gènes. L'inhibition de ces cascades empêche ainsi le développement tumoral.

2.1.2 Posologie, modalités d'administration

Le régorafénib est administré par voie orale et commercialisé sous la forme d'un comprimé de couleur rose clair de 40 mg de substance. Comme le trifluridine-tipiracil, le régorafénib doit être exclusivement prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux [10].

La dose recommandée de régorafénib est de 160 mg (soit 4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines suivie d'une semaine sans prise. La durée d'un cycle est de 4 semaines (28 jours). Le traitement doit être poursuivi s'il apporte un bénéfice au patient et qu'il n'existe pas de toxicité inacceptable. Le régorafénib doit être pris chaque jour à heure fixe. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau après un repas léger contenant peu de lipides (<30%). En cas d'oubli, le traitement doit être pris le jour même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli mais attention, il ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose qui aurait été oubliée [10].

En fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle, des interruptions de traitement ou des modifications de la posologie peuvent être effectuées par palier de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. Les critères de réduction de dose ou d'interruption de traitement en fonction des toxicités (hépatiques, syndrome main-pied) sont précisés dans le RCP.

2.1.3 Effets indésirables

De par l'action du régorafénib sur des récepteurs à activité tyrosine kinase, des effets indésirables peuvent être attendus. Les effets indésirables les plus connus des thérapies ciblant l'angiogénèse (VEGF) sont l'hypertension, les rashs cutanés, les diarrhées, l'hypothyroïdie, les protéinuries, les

dépigmentations et les toxicités hépatiques (Liu S. et al., 2014). Parmi ces effets, certains sont plus fréquents que d'autres en fonction des récepteurs visés par l'inhibiteur de tyrosine kinase. Ces événements sont présentés dans la Table V.

TABLE V : EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS EN FONCTION DU TYPE DE RECEPTEURS TYROSINE KINASE INHIBES

Réactions indésirables	**Récepteurs inhibés**						**ITK en général**
	MEK	Pi3K/ AKT/ mTOR	EGFR	VEGFR	PDGFR	FGFR	
Rash cutané	x	x	x				
Diarrhée							x
Hypertension				x			
Hypothyroïdie				x			
Protéinurie				x			
Dépigmentation					x (c-Met, c-kit)		
Hémorragie				x			Saignement
Thrombose Ischémie cardiaque							x
Perforation Gastro-intestinale				x			
Prolongation du QT		x					x
Hépatotoxicité							x
Toxicité oculaire			x				
Problème de cicatrisation						x	
Hyperbilirubinémie						x	
Hypercholestérolémie						x	
Modification de l'homéostatie (Glucose, Calcium, Phosphate)						x	

Table regroupant les toxicités les plus fréquentes en fonction du/des catégorie(s) de récepteur(s) de tyrosine kinase visé(s) par un inhibiteur de tyrosine kinase. En gris clair, les événements les plus fréquemment rapportés sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase.
D'après Lui.S et al., 2014.

L'activité pharmacologique du régorafenib peut être responsable de toxicités cutanées de type rash ou plus fréquemment le syndrome main-pied. Ces toxicités particulières sont retrouvées avec

d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase administrés par voie orale comme par exemple le sorafénib. Ces événements nécessitent une prise en charge particulière pour améliorer le confort des patients et pour maintenir une bonne observance au traitement (Giampieri R. et al. 2017).

2.1.3.1 Données du résumé caractéristique produit

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients sous le traitement régorafénib sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies et les perforations gastro-intestinales.

D'autres événements sont fréquemment observés chez plus de 30% des patients traités comme par exemple les asthénies ou fatigue, le syndrome main-pied, les diarrhées, les diminutions d'appétit, les hypertensions, les dysphonies et les infections.

Les interactions avec les inhibiteurs de tyrosine kinase sont fréquentes. Le régorafénib est métabolisé par le CYP3A4 et UGT1A9, par conséquent il interagit avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de l'UGT1A9 ainsi qu'avec les inducteurs du CYP3A4. Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de l'activité du CYP3A4 comme par exemple la clarithromycine, le jus de pamplemousse, l'itraconazole, car ces derniers pourraient modifier l'exposition au produit. De même pour les inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la rifampicine ou la carbamazépine pour lesquels le choix d'un autre médicament concomitant alternatif doit être utilisé.

L'utilisation du régorafénib doit être faite de manière prudente chez certaines catégories de patients. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, le régorafénib étant principalement éliminé par voie hépatique, l'administration chez ces patients doit être contrôlée. L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée en raison du manque d'information dans cette population.

De même que pour l'insuffisance hépatique sévère, aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Chez les patients âgés, aucune différence d'exposition au régorafénib n'a été observée dans les études cliniques.

En ce qui concerne la population pédiatrique, il n'y a pas d'utilisation du régorafénib justifiée pour l'indication dans le cancer colorectal métastatique.

Au vu des études précliniques, le régorafénib est susceptible de provoquer des effets délétères sur le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse. Chez le rat, des métabolites du régorafénib ont été retrouvés excrétés dans le lait, par précaution, le régorafénib ne doit donc pas être utilisé en cas d'allaitement et pendant la grossesse, sauf nécessité absolue et dans ce cas, après évaluation attentive des bénéfices pour la mère et du risque pour le fœtus.

2.1.3.2 Données du plan de gestion des risques

Comme pour le trifluridine-tipiracil, un plan de gestion des risques a été également mis en place pour le régorafénib. Les risques mentionnés dans le plan de gestion des risques sont les suivants :

- les risques importants identifiés regroupent les lésions hépatiques sévères induites par un traitement médicamenteux, les événements cardiaques ischémiques, les hypertensions et crises hypertensives, les hémorragies, les syndromes main-pied, les leucoencéphalopathies postérieures réversibles, les perforations gastro-intestinales et la formation de fistules et les syndromes de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell,
- les risques importants potentiels regroupent les complications liées à la cicatrisation, les pneumopathies interstitielles, les fibrillations auriculaires, les toxicités liées au développement et à la reproduction, les insuffisances rénales et la phototoxicité [11].

Partie 3 : Evaluation du profil sécurité/efficacité

Comme mentionné auparavant, les autorisations de mise sur le marché de ces deux produits ont été obtenues sur la base d'études cliniques de phase III :

- l'étude RECOURSE, une étude internationale, randomisée, en double aveugle versus placebo, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique réfractaire aux thérapies anti-tumorales classiques ou qui ont eu des événements indésirables significatifs excluant ces thérapies (Raedler LA. et al., 2016). Elle a été réalisée sur 800 patients avec une randomisation 2:1 contenant du trifluridine-tipiracil à la dose de 35mg/m^2/dose du jour 1 à jour 5 et du jour 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours ou un placebo, en combinaison avec les meilleurs soins de support. L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité et la tolérance du trifluridine-tipiracil à l'aide de l'amélioration de la survie globale et de la progression de la survie par rapport au placebo.
- l'étude CORRECT, une étude internationale, randomisée en double aveugle, avec du régorafénib en monothérapie versus placebo, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant eu une progression de la maladie après toutes les lignes de traitements standards recommandées. Cette étude a intégré 760 patients avec une randomisation 2:1 contenant soit régorafénib à la dose de 160 mg du jour 1 au jour 21 de chaque cycle de 28 jours, soit un placebo en combinaison avec les meilleurs soins de support. (Weinberg BA. et al., 2016), (Yoshino T et al., 2015). L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité du régorafénib via l'amélioration de la survie globale. Les critères secondaires sont également des critères d'efficacité incluant la survie sans progression, le pourcentage de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie (Yoshino T et al., 2015). Les données de sécurité, de qualité de vie et de pharmacocinétique du produit ont aussi été évaluées.

Avant de comparer les profils de sécurité et d'efficacité, il est nécessaire de vérifier que les populations étudiées sont comparables. Les critères d'inclusions pour ces deux études sont similaires, les patients doivent être âgés de 18 ans au minimum et être atteints d'un cancer colorectal métastatique pour lequel ils ont déjà reçus des chimiothérapies standards. Les patients inclus ont été traités par ces chimiothérapies standards et la tumeur a récidivé ou progressé dans les 3 mois à 6 mois après la dernière administration, ou le patient a eu des effets indésirables

contre-indiquant la ré-administration du traitement. Le score de performance, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) des patients éligibles dans ces études doit être de 0 ou 1. Le score ECOG se défini sur une échelle de 0 à 5, 0 signifiant l'absence de symptômes, 1 les symptômes légers, ainsi, plus le nombre augmente, plus l'incapacité est importante. Un score de 5 correspond au décès du patient. Les patients ne doivent également pas présenter d'altérations fonctionnelles de la moelle épinière, du foie et des reins pour pouvoir être inclus. (Weinberg BA. et al., 2016) (Mayer RJ. et al., 2015) (Grothey A. et al., 2013). Il existe néanmoins quelques critères spécifiques à chaque étude mais ce ne sont pas des critères principaux (pour l'étude RECOURSE, le statut KRAS du patient doit également être connu pour qu'il puisse être inclus dans l'étude et pour l'étude CORRECT, la survie estimée du patient doit être d'au moins 3 mois).

Dans l'étude CORRECT, sur les 760 patients randomisés, 505 ont reçu le régorafénib et 255 le placebo (les données de ces patients seront utilisées pour les analyses d'efficacité). Parmi ces 760 patients, 500 patients ont reçu au moins une dose de régorafénib et 253 patients ont reçu au moins une dose de placebo (les données de ces patients seront utilisées pour les analyses de sécurité). Les caractéristiques de départ des patients sont similaires entre le groupe placebo et le groupe régorafénib. On observe un peu moins de patients mutés KRAS dans le groupe régorafénib (54% contre 62% dans le groupe placebo) (Grothey A. et al., 2013).

Dans l'étude RECOURSE, sur les 800 patients randomisés, 534 ont reçu le traitement trifluridine-tipiracil et 266 le placebo (de même que pour le régorafénib, les données de ces patients seront utilisées pour les analyses d'efficacité). Parmi ces 800 patients, 533 ont reçu au moins une dose de trifluridine-tipiracil et 265 ont reçu au moins une dose de placebo (de même que pour le régorafénib, les données de ces patients seront utilisées pour les analyses de sécurité) (Mayer RJ. et al., 2015).

TABLE VI : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES INITIALES DES PATIENTS INCLUS DANS LES ETUDES CORRECT (REGORAFENIB) ET RECOURSE (TRIFLURIDINE-TIPIRACIL)

	Etude CORRECT		**Etude RECOURSE**	
Groupe **Caractéristiques**	**Régorafénib (n=505)**	**Placebo (n=255)**	**Trifluridine-tipiracil (n=534)**	**Placebo (n=266)**
Age median (écart), en années	61 (54.0-67.0)	61 (54.0-68.0)	63 (27-82)	63 (27-82)
Sexe, n (%)				
Masculin	311 (62)	153 (60)	326 (61)	165 (62)
Féminin	194 (38)	102 (40)	208 (39)	101 (38)

	Etude CORRECT		Etude RECOURSE	
Groupe **Caractéristiques**	**Régorafénib (n=505)**	**Placebo (n=255)**	**Trifluridine-tipiracil (n=534)**	**Placebo (n=266)**
Race, n (%)				
Blanc	392 (78)	201 (79)	306 (57)	155 (58)
Noir	6 (1)	8 (3)	4 (<1)	5 (2)
Asiatique	76 (15)	35 (14)	184 (34)	94 (35)
Autres ou non spécifié	31 (6)	11 (4)	-	-
Région, n (%)				
Amérique du Nord, Europe, Australie	436 (86)	220 (86)	356 (67)	178 (67)
Asie	69 (14)	35 (14)	178 (33) (Japon)	88 (3) (Japon)
ECOG, n (%)				
0	265 (52)	146 (57)	301 (56)	147 (55)
1	240 (48)	109 (43)	233 (44)	119 (45)
Site primaire de la maladie, n (%) *				
Côlon	323 (64)	172 (68)	338 (63)	161 (61)
Rectum	151 (30)	69 (27)	196 (37)	105 (39)
Côlon and rectum	30 (6)	14 (5)	-	-
Nombre de thérapies anticancéreuses systémique ayant été reçu pour la maladie métastatique, n (%)				
1–2	135 (27)	63 (25)	95 (18)	45 (17)
3	125 (25)	72 (28)	119 (22)	54 (20)
≥4	245 (49)	120 (47)	320 (60)	167 (63)
Antécédent de traitement par un anti-VEGF, n (%)				
Bevacizumab	505 (100)	255 (100)	534 (100)	265 (>99)
Temps entre le diagnostic de maladie métastatique et la randomisation, n (%)				
<18 mois	91 (18)	49 (19)	11 (21)	55 (21)
≥18 mois	414 (82)	206 (81)	423 (79)	211 (79)
Mutation du gène KRAS, n (%)				
Non	205 (41)	94 (37)	262 (49)	131 (49)
Oui	273 (54)	157 (62)	272 (51)	135 (51)
Inconnu	27 (5)	4 (2)	-	-

Données en nombre de patients et % sauf si mentionné.
† Race reportée par le patient lui-même
* Information manquante pour un patient dans le groupe régorafénib
† La mutation KRAS est basée sur les enregistrements effectués antérieurement par le patient.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Le score ECOG se défini sur une échelle de 0 à 5, avec 0 signifiant l'absence de symptômes, 1 indiquant des symptômes légers, ainsi, plus le nombre augmente, plus l'incapacité est importante ; VEGF : vascular endothelial growth factor, facteur de croissance vasculaire endothélial

Le tableau ci-dessus regroupe les caractéristiques initiales communes des patients randomisés dans l'étude CORRECT pour les patients traités par régorafénib et dans l'étude RECOURSE pour les patients traités par trifluridine-tipiracil. Dans l'ensemble, les populations pour les deux études cliniques ont les mêmes caractéristiques initiales. Les deux études sont donc comparables entre elles.
D'après Grothey A. et al., 2013 pour les données issues de l'étude CORRECT et d'après Mayer RJ. et al., 2015 pour les données issues de l'étude RECOURSE.

Dans l'ensemble, la population de l'étude RECOURSE est comparable à celle de l'étude CORRECT (données présentées dans la Table VI) [7]. Par conséquent, nous pouvons utiliser ces études pour comparer les profils de sécurité et d'efficacité du trifluridine-tipiracil et du régorafénib.

D'autres études ont été réalisées depuis dans le but d'établir des comparaisons entre les deux produits. Masuishi et al ont comparé l'efficacité et la sécurité des deux produits. Cette étude a été réalisée sur 200 patients sur 2 sites différents entre mai 2013 et mai 2015. Dans le détail, 146 patients ont reçu le régorafénib et 54 patients ont reçu du trifluridine-tipiracil pour la première fois (Masuishi T. et al., 2016). Sueda et al ont également réalisé une étude entre mars 2013 et juillet 2015 sur 37 patients dans le même but (Sueda T. et al., 2016). Une dernière étude du nom de REGOTAS a également été réalisée sur 550 patients entre juin 2014 et septembre 2015 (Moriwaki T. et al., 2017), (Fukuoka S. et al., 2017).

3.1 Effets indésirables, comparaison des profils de sécurité

Dès qu'un produit est administré chez l'homme, un système de pharmacovigilance se met en place dans le but de surveiller la sécurité du produit et de garantir un rapport bénéfice-risque favorable pour le patient. Le report des événements indésirables survenant au cours des études cliniques est réalisé par les médecins investigateurs (suivant le protocole de l'étude et les modalités de reports des événements indésirables auprès du sponsor). Une fois le médicament sur le marché, le report des événements indésirables peut provenir des différents professionnels de santé comme du patient lui-même.

D'une manière générale, un événement indésirable peut être attendu ou inattendu pour un produit en fonction de la présence ou non de l'événement dans la section « événements indésirables » du résumé caractéristique produit. Un événement est considéré comme relié au produit si le rapporteur l'a estimé. Enfin, un événement peut être sérieux, s'il possède au moins un des six critères de gravité. Les événements sérieux sont des événements conduisant à un décès du patient, à une hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, à une incapacité, à une mise en jeu du

pronostic vital, à des anomalies congénitales ou à des malformations et toute autres situations médicalement importantes.

En oncologie, un dernier critère peut également être considéré : la sévérité. La sévérité des événements indésirables est déterminée par un guide, Comon Terminlogy Criteria for Adverse Event (CTCAE) (version 4.0). Ce guide permet de grader les événements de 1 à 5. Le grade 5 correspondant à la mort du patient (une définition des grades est présentée en Table VII). Ce guide est utilisé par les médecins investigateurs des études cliniques mais aussi par les industriels responsables de la mise sur le marché du produit.

TABLE VII : DEFINITIONS DES GRADES UTILISES DANS LE GUIDE CTCAE VERSION 4.0

Grade	Description clinique
Grade 1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'événement indésirable

Les grades sont définis ci-dessus de manière générale. Les événements sont ensuite gradés spécifiquement par rapport à leurs symptômes. Par exemple, pour un événement anémie, le grade 1 correspond à un taux d'hémoglobine <10 g/dL, le grade 2 correspond à une hémoglobine (Hb) < 10 - 8,0 g/dL, le grade 3 correspond à une Hb < 8,0 – 6,5 g/dL et le grade 4 et 5 sont identiques à ceux mentionnés ci-dessus.
D'après référence internet [13] (guide CTCAE)

3.1.1 Données issues des études cliniques

Concernant le trifluridine-tipiracil, l'étude RECOURSE a révélé des effets indésirables hématologiques (anémies, neutropénies, thrombopénies…) et des infections reliées au produit. Ces événements sont des risques importants identifiés pour le trifluridine-tipiracil (section 2.1.3) (Yoshino T. et al., 2016). En effet, parmi les 533 patients traités dans cette étude, 38% ont développé une neutropénie de grade supérieur ou égal à 3, 4% ont développé une neutropénie fébrile. La présence de neutropénie peut augmenter le risque de survenu d'infection mais est également un facteur de bon pronostic de réponse au trifluridine-tipiracil (Kimura M. et al., 2017). Dans l'étude RECOURSE, une infection (choc septique) considérée comme reliée au trifluridine-tipiracil, a conduit au décès d'un patient. Les anémies de grade 3 ou plus ont été observées pour 18% des patients et 5% des patients ont présenté des thrombocytopénies de grade

supérieur ou égal à 3. D'autres événements de types gastro-intestinaux ont également été rapportés (nausées, vomissements et diarrhées) (Mayer RJ. et al., 2015). Les infirmières des services d'oncologie et les oncologues sont familiarisés avec ces événements et ils connaissent particulièrement bien les stratégies à adopter pour gérer ce type d'événements indésirables (White T. et al 2017). Par exemple, en cas de forte neutropénie, des facteurs de croissance de la lignée blanche (G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor) peuvent être administrés (Mayer RJ. et al., 2015). Dans les études cliniques les plus récentes sur le trifluridine-tipiracil, aucune nouvelle information concernant la sécurité du produit n'a été reportée (Mayer RJ. et al., 2017). D'après les données issues de l'étude RECOURSE, le profil de sécurité du trifluridine-tipiracil est différent des autres fluoropyrimidines. Les événement de types stomatite, syndrome main-pied ou spasmes coronaires sont inférieurs à 1% sous trifluridine-tipiracil (Mayer RJ. et al., 2015). De plus, il représente un traitement de choix pour les patients souffrant de pathologies cardiaques ou pour ceux ayant eu des complications cardiaques sous 5-FU ou capécitabine (Winder T., 2017). Ceci est principalement dû aux différences de mécanismes d'action de la trifluridine-tipiracil par rapport aux autres fluoropyrimidines.

Concernant le régorafénib, les événements de grade 3 et 4 reliés ont été observés chez 270 patients. Ces événements de grade supérieur ou égal à 3 sont majoritairement des syndromes main-pied (risque identifié section 2.1.3), des fatigues, des diarrhées, des hypertensions et des rashs cutanés ou desquamations. Dans l'étude CORRECT, 8 décès ont été rapportés comme reliés au régorafénib (2 pneumonies, 2 saignement gastro-intestinaux, 1 obstruction intestinale, 1 hémorragie pulmonaire, 1 convulsion et un décès soudain) (Grothey A. et al., 2013). Les effets indésirables rapportés dans les études RECOURSE et CORRECT sont présentés en Table VIII.

TABLE VIII : EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS L'ETUDE RECOURSE ET DANS L'ETUDE CORRECT

Effets indésirables [a]	**Régorafénib (N=500)**		**Trifluridine-tipiracil (N=533)**	
	Tous grades, %	**Grade 3-4, %**	**Tous grades, %**	**Grade 3-4, %**
Tous les événements	100	78	98	69
Evénements sérieux	44		30	
Syndrome main-pied	47	17	2	0
Rash	29	6	Non reporté	Non reporté
Fatigue	63	15	35	4
Hypertension	30	8	Non reporté	Non reporté
Diarrhée	43	8	32	3

Effets indésirables [a]	Régorafénib (N=500)		Trifluridine-tipiracil (N=533)	
	Tous grades, %	Grade 3-4, %	Tous grades, %	Grade 3-4, %
Nausée	22	<1	48	2
Vomissement	8	1	28	2
Anorexie	47	5	Non reporté	Non reporté
Douleurs abdominales	24	5	21	2
Stomatite	29	3	8	<1
Changement voix	32	0	Non reporté	Non reporté
Fièvre	28	2	19	1
Neutropénie fébrile	Non reporté	Non reporté	4	4
Neutropénie	Non reporté	Non reporté	67	38
Leucopénie	Non reporté	Non reporté	77	21
Anémie	14	6	77	18
Thrombocytopénie	16	4	42	5
Augmentation des ALAT	45	5	24	2
Augmentation des ASAT	65	6	30	4
Augmentation de la bilirubine totale	45	12	36	9
Augmentation des phosphatases alcalines	Non reporté	Non reporté	39	8

[a] Effets indésirables survenus chez au moins 5% des patients traités pour l'étude CORRECT et au moins chez 10% des patients traités dans l'étude RECOURSE.
ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase.

Lors des études RECOURSE et CORRECT, pour lesquels les patients présentent les mêmes caractéristiques lors de la randomisation, on peut observer que les deux produits induisent des effets indésirables dans la même proportion (98% versus 100% pour le trifluridine-tipiracil et le régorafénib respectivement). Le profil d'événements indésirables observés semble différent entre le trifluridine-tipiracil et le régorafénib. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous trifluridine-tipiracil sont principalement des effets hématologiques de type neutropénies, leucopénies et anémies alors que sous régorafénib, on observe d'avantages d'augmentation des enzymes hépatiques, de modifications générales (fatigue, diarrhée, anorexie) et de syndrômes main-pied.
D'après Weinberg BA. et al., 2016.

Dans les autres études comparant l'efficacité et la sécurité des deux produits, il n'y a pas de nouveaux événements par rapport à CORRECT et RECOURSE. Sur les 200 patients éligibles de l'étude de Masuishi et al, les évènements de grades 3 et 4 de syndrome main-pied, l'augmentation des aspartates aminotransférase (ASAT) et alanines aminotransférase (ALAT) et des augmentations de la bilirubine sont tous survenus dans le groupe régorafénib. Dans le groupe trifluridine-tipiracil, des leucopénies de grade 3 ou 4, des neutropénies, des anémies, des nausées et des neutropénies fébriles ont été observées (Masuishi T. et al., 2016). Les mêmes événements indésirables sont remontés dans l'étude REGOTAS et dans l'étude réalisée par Sueda et al.

Ces différentes études confirment que les évènements les plus fréquemment rapportés sous trifluridine-tipiracil sont principalement des effets hématologiques de type neutropénies,

leucopénies et anémies alors que sous régorafénib, on observe d'avantages de d'augmentation des enzymes hépatiques, de modification générales (fatigue, diarrhée, anorexie) et de syndrôme main-pied. Par conséquent, les profils d'événements sont donc bien différents entre le trifluridine-tipiracil et le régorafénib.

Le profil de sécurité d'un produit se définit également par les interruptions de traitement, la durée totale de traitement et par l'arrêt du traitement dû à un effet indésirable.

Soixante-treize (73) patients (14%) traités par trifluridine-tipiracil ont dû diminuer le dosage dans l'étude RECOURSE. Les événements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 19 patients (4%) recevant le trifluridine-tipiracil (Mayer RJ. et al., 2015).

Sur les 333 patients inclus dans le groupe régorafénib qui ont eu un événement indésirable, une modification de la dose de traitement a été nécessaire pour 67% des patients dont 38% avec une réduction de dose et 61% avec interruption définitive du traitement. Les événements indésirables ayant conduit à des modifications de dose les plus fréquemment observés sont des effets indésirables dermatologiques, gastro-intestinaux, ou les paramètres biologiques (Grothey A et al, 2013).

Dans l'étude de Masuishi et al, de Sueda et al et de Moriwaki et al, les réductions de doses sont similaires à l'étude RECOURSE et à l'étude CORRECT (supérieur à 50% sous régorafénib et environ égal à 15% sous trifluridine-tipiracil). La cause principale des interruptions de traitement est la progression de la maladie (Masuishi T. et al., 2016), (Sueda T. et al., 2016), (Moriwaki T. et al., 2017). La Table IX présente les modifications de doses rapportées sous régorafénib et sous trifluridine-tipiracil dans les études comparatives.

TABLE IX : MODIFICATION DES DOSES DE REGORAFENIB ET TRIFLURIDINE-TIPIRACIL AU COURS DES ETUDES COMPARATIVES.

	Masuishi et al		**Sueda et al**		**Moriwaki et al**	
	Régorafénib n=146 (%)	Trifluridine-tipiracil n=54 (%)	Régorafénib n=23 (%)	Trifluridine-tipiracil n=14 (%)	Régorafénib n=223 (%)	Trifluridine-tipiracil n=327 (%)
Réduction de dose	79 (54) [1]	11 (20) [1]	15 (65)	2 (14)	-	-
Interruption de dose	146 (100)	50 (93)	-	-	223 (100)	321 (98)
Raison de l'interruption de dose :						
Progression	126 (86)	51 (94)	14 (61)	12 (86)	168 (75)	296 (92)

	Masuishi et al		Sueda et al		Moriwaki et al	
	Régorafénib n=146 (%)	Trifluridine-tipiracil n=54 (%)	Régorafénib n=23 (%)	Trifluridine-tipiracil n=14 (%)	Régorafénib n=223 (%)	Trifluridine-tipiracil n=327 (%)
de la maladie						
Evénements indésirables	18 (12)	3 (6)	6 (26)	2 (14)	54 (24)	21 (7)
Autres	-	-	3 (13)	0 (0)	1 (0)	4 (1)

[1]Réduction de la dose 56 jours après l'initiation du traitement.

Sur les deux études pour lesquelles il existe des données, les réductions de doses s'observent dans des proportions similaires (supérieur à 50% sous régorafénib et environ égal à 15% pour le trifluridine-tipiracil). Concernant les interruptions de traitement, dans l'étude de Moriwaki et al, et de Masuishi et al, 100% d'interruption de dose sont survenue dans le bras régorafénib et environ 95% sous le bras trifluridine-tipiracil. La cause principale de ces interruptions de traitement est la progression de la maladie, quel que soit l'étude et le produit.
D'après Masuishi T. et al., 2016, Sueda T. et al., 2016, et Moriwaki T. et al., 2017.

3.1.2 Données issues du post-marketing

Suivant la mise sur le marché des deux spécialités, différentes études de phase IV (post-marketing) ont été mises en place.

Concernant le trifluridine-tipiracil, les données provenant de la première étude post-marketing réalisée au Japon, les données issues du programme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sont cohérentes avec celles issues des études cliniques en terme d'événements indésirables ou d'interruption de traitement (Yoshino T. et al., 2016), (Garcia-Alfonso P. et al., 2017), (Kasper S. et al., 2017), (Salvatore L. et al., 2016).

L'étude réalisée en 2014 suivant les six premiers mois de commercialisation du Lonsurf® a révélé d'autres événements non-hématologiques : les pneumopathies interstitielles. Cet événement a été rapporté chez 7 patients sur les 219 avec des événements indésirables. Trois (3) patients sur 7 ont des antécédents de pneumopathie interstitielles sous traitement dont 1 sous régorafénib (Yoshino T. et al., 2016). Dans la population étudiée, il n'y avait que des patients japonais connus pour leurs susceptibilités à ces événements (Hasegawa Y. et al., 2016), (Kamei H. et al., 2016). Les événements nausées et vomissements, arrivent dans les 6 jours suivant la première prise de traitement et se résolvent en 6 à 8 jours. Des diminutions d'appétit ainsi que des malaise/fatigue ont également été observés (Yoshino T. et al., 2016).

Le programme d'ATU a été mis en place pour les patients sans autre alternative thérapeutique. Ce programme permet au sponsor de récupérer des données supplémentaires en vie réelle. Les

patients inscrits dans ce programme reçoivent deux cycles de traitement, cette demande est renouvelable par le médecin si nécessaire. Au 15 septembre 2016, 2 093 patients ont été traités par trifluridine-tipiracil via ce programme dans 20 pays (Europe, Australie, Argentine…). Les patients inclus semblent posséder les mêmes caractéristiques que les patients inclus dans l'étude clinique RECOURSE. Seul le score de performance est plus élevé dans le programme d'ATU parce que les patients ont reçu d'avantages de lignes de traitements par rapport aux patients inclus dans l'étude (Salvatore L. et al., 2016). En Espagne et en Allemagne, on retrouve toujours les mêmes événements indésirables que dans les études (neutropénies, anémies, leucopénies, nausées et diarrhées) (Garcia-Alfonso P. et al., 2017), (Kasper S. et al., 2017). Sur 2093 patients inclus, la principale raison d'arrêt du traitement chez 476 patients est la progression de la maladie (similaire à l'étude RECOURSE). Au cours des cycles 1 et 2, le traitement a été interrompu pour seulement 277 patients sur les 2 093 (Salvatore L. et al., 2016). Le détail des arrêts de traitement par trifluridine-tipiracil dans le programme d'ATU par rapport à l'étude RECOURSE sont présentés en Table X.

TABLE X : ARRET DU TRAITEMENT PAR TRIFLURIDINE-TIPIRACIL DANS LE PROGRAMME D'AUTORISATION TEMPORAIRE DE MISE SUR LE MARCHE (COMPASSIONATE USE) PAR RAPPORT A L'ETUDE RECOURSE

	Compassionate Use	**Etude RECOURSE**
Total des arrêts de traitement	**476 (100%)**	**496 (100%)**
Progression de la maladie	393 (82,6%)	449 (90%)
Evénements indésirables	25 (5,2%)	19 (4%)
Autres	58 (12,2%)	28 (6%)

Ce tableau permet de montrer quelles sont les causes principales d'arrêt de traitement sous trifluridine-tipiracil dans le programme d'autorisation temporaire de mise sur le marché par rapport à l'étude RECOURSE. Dans les deux cas, la majorité des patients arrête le trifluridine-tipiracil à cause de la progression de leur maladie loin devant les arrêts de traitement dû à la survenue d'événements indésirables.
D'après Salvatore L. et al., 2016

Concernant le régorafénib, les études CONSIGN, REBECCA ainsi qu'un programme de surveillance japonais ont été mis en place suite au lancement du régorafénib. Dans les trois études, entre 80% et 91% des patients ont eu des événements indésirables reliés aux régorafénib (versus 97% dans l'étude CORRECT) [14], (Adenis A. et al., 2016), (Komatsu Y. et al., 2017).

L'étude CONSIGN a révélée, en plus des événements indésirables connus sous régorafénib, des hypophosphatémies parmi les événements de grade supérieur à 3 émergents sous traitement retrouvés chez plus de 5% des patients [14].

L'étude REBECCA montre que le temps médian jusqu'à la première modification de dose est de 0,7 mois. Les proportions de modification de dose dans cette étude sont similaires à l'étude CORRECT (Adenis A. et al., 2016).

Le programme de surveillance a permis de montrer que la majorité de ces événements apparaissent dans les 2 mois suivant la première administration de régorafénib et sont généralement stables ensuite (Komatsu Y. et al., 2017).

Les données post-marketing confirment le profil de sécurité retrouvé dans l'étude CORRECT. Des études post-marketing sont actuellement encore en cours au Japon et en Corée [12].

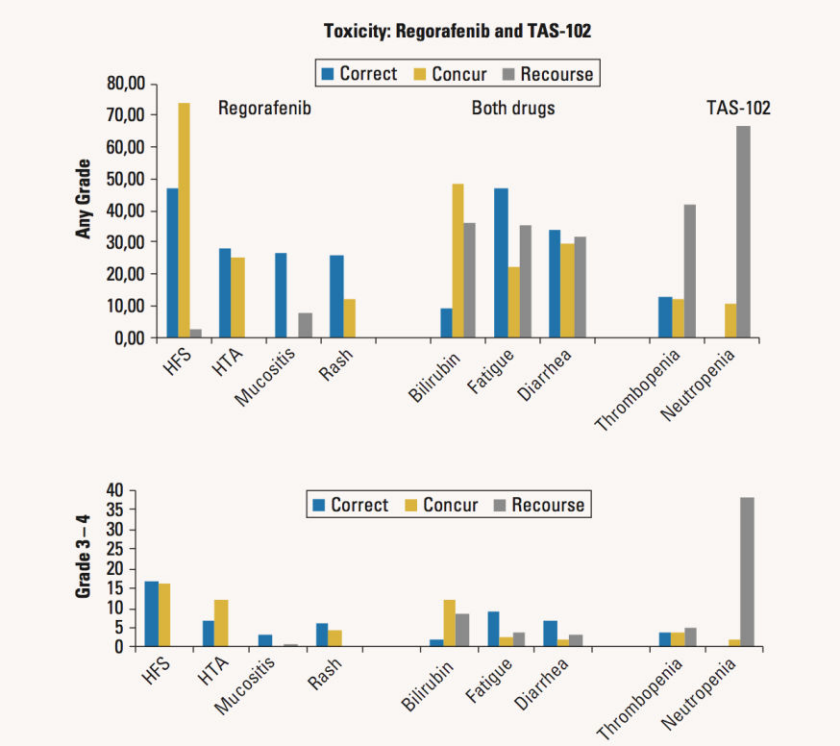
3.1.3 Prise en charge des événements indésirables

Certains événements sont communs aux deux traitements comme les diarrhées, les fatigues et augmentations des enzymes hépatiques. Les événements indésirables associés au trifluridine-tipiracil et au régorafenib sont présentés en Figure n°13.

FIGURE N°13 : EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES AU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL ET AU REGORAFENIB AU COURS DES ETUDES CLINIQUES

Graphique représentant le nombre d'événements indésirables les plus fréquents dans les études CORRECT et CONCUR pour le régorafénib et l'étude RECOURSE pour le trifluridine-tipiracil ou TAS-102. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous régorafénib sont différents de ceux rapportés sous trifluridine-tipiracil mais certains événements indésirables sont communs aux deux traitements : augmentation de la bilirubine, fatigue et diarrhées.

D'après Zaniboni A, Meriggi F., 2016 pour les études CORRECT et CONCUR extrait des publications suivantes : Grothey A. et al., 2013 pour l'étude CORRECT, Li J. et al., 2015 pour l'étude CONCUR, et Mayer RJ. et al., 2015 pour l'étude RECOURSE



HFS : Syndrome main-pied ; HTA : Hypertension artérielle ; TAS-102 : trifluridine-tipiracil

Les diarrhées sont des événements indésirables fréquemment retrouvés avec différentes chimiothérapies comme le 5-FU, la capécitabine, l'irinotécan ou l'oxaliplatine. Il est important de bien suivre ces événements car ils peuvent affecter l'état général du patient mais également influer sur la bonne utilisation de la chimiothérapie. Les diarrhées de grade 1-2 sont généralement résolues après modification du régime alimentaire et parfois ajout d'un traitement par lopéramide. Lorsque les diarrhées persistent ou qu'elles sont de grade 3 ou 4, des traitements tels que l'octréotide en injection sous cutanée peuvent être utilisés afin de contrôler la diarrhée et prévenir une déshydratation aigüe. En cas de diarrhée de grade supérieur ou égal à 3, les patients sont souvent hospitalisés et des fluides de réhydratation sont administrés par voie intraveineuse (White T. et al., 2017) (Lee J. et al., 2017)

Les fatigues sont également très fréquentes chez les patients cancéreux, c'est un symptôme généralement mal diagnostiqué et par conséquent moins pris en charge. Il est important d'évaluer les causes possibles des fatigues comme la douleur, les comorbidités, une anémie, des problèmes de sommeil ou encore des problèmes d'alimentation et de les traiter de manière appropriée. En général, les patients sous chimiothérapie vont recevoir des traitements non pharmacologiques de type distraction, de l'exercice ou activité physique et intervention psychosociale. Des traitements psychostimulants comme par exemple le méthylphénidate peuvent être appropriés dans certains cas (White T. et al., 2017) (Lee J. et al., 2017).

Les événements hématologiques représentent les toxicités principalement induites par le trifluridine-tipiracil. Des mesures de précautions ont été mise en place par le laboratoire en fonction du type de toxicité présenté. En cas de neutropénie de grade 4 par exemple (nombre de neutrophiles inférieur à 500/mm^3), le traitement par trifluridine-tipiracil doit être interrompu jusqu'à ce que le taux de neutrophile soit supérieur ou égal à 1500/mm^3. En fonction du temps pour revenir à la normale, le traitement sera diminué de 5mg/m^2/dose dans le cycle suivant ou poursuivit à la même dose. (Lee J. et al., 2017). Les neutropénies peuvent conduire à des infections, leur prévention contribue donc à la réduction des morbidités et de la mortalité (White T. et al., 2017). Concernant les anémies, plusieurs étiologies sont possibles chez un patient atteint de cancer colorectal métastatique comme par exemple les hémorragies ou les déficits nutritionnels. D'une manière générale, la transfusion est le traitement recommandé lorsque l'anémie est due à la chimiothérapie. Concernant les thrombocytopénies, en cas de numération plaquettaire inférieure à 50 000 plaquettes/mm^3 le traitement par trifluridine-tipiracil doit être interrompu jusqu'à ce que le taux de plaquettes devienne supérieur ou égal à 75 000/mm^3. En fonction du temps que mettent les plaquettes pour revenir à la normale, le traitement sera diminué de 5mg/m^2/dose dans le cycle suivant ou poursuivi à la même dose.

En cas de survenue d'un événement non-hématologiques (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie…) avec une sévérité supérieure ou égale au grade 3, le trifluridine-tipiracil doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement (grade 1). Les nausées et les vomissements peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patients et sur la compliance au traitement. Des traitements antiémétiques peuvent être proposés dans le but de prévenir le début de nausées et vomissements. Ces traitements doivent être poursuivis 2 à 3 jours après la dernière dose de chimiothérapie afin de couvrir la totalité de la période à risque. En fonction du potentiel émétique

de la chimiothérapie, on choisira le traitement antiémétique le plus approprié. Le trifluridine-tipiracil à un risque émétique modéré à élevé, dans ce cas, des antagonistes du 5-HT3 (famille des sétrons) peuvent être administrés en prophylaxie. Des benzodiazépines ou des inhibiteurs de la pompe à protons peuvent également être prescrit en complément comme par exemple en cas de dyspepsie. En cas de vomissements trop importants, d'autres traitements peuvent être donnés, accompagnés de mesures diététiques (d'avantage de petits repas, diminuer l'apport en liquide ou encore éviter de manger trop chaud ou trop froid) (White T. et al., 2017) (Lee J. et al., 2017). Les anorexies sont également fréquentes sous trifluridine-tipiracil. L'anorexie se définit par une perte d'appétit involontaire résultant d'une diminution de la prise alimentaire conduisant à une malnutrition ou encore à des faiblesses musculaires et difficultés à tolérer un traitement (White T. et al., 2017). Pour ces patients, des stimulants de l'appétit peuvent être administrés comme des corticostéroïdes (dexaméthasone) ou progestatifs (mégestrol). Il est important de traiter les causes sous-jacentes de perte d'appétit comme par exemple une dépression, une candidose… Une consultation avec un nutritionniste peut être proposée avec une supplémentation orale ou parentérale si nécessaire (Lee J. et al., 2017).

En ce qui concerne le régorafénib, les événements les plus fréquents sont non-hématologiques.

Le syndrome main-pied est un trouble de la peau qui se manifeste par des rougeurs, gonflement, sécheresse ou cloques au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds [15]. Ce syndrome est caractéristique de l'activité pharmacologique du régorafénib. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase provoquent également des réactions dermatologiques comme par exemple le sorafénib. Le syndrome main-pied doit être surveillé sous régorafénib, il peut modifier les habitudes de vie du patient pouvant ainsi conduire à une diminution de l'adhérence au traitement (Giampieri R. et al., 2017), (Mitchell J. et al., 2013). Des mesures de prise en charge clinique ont été mises en place par le laboratoire afin que le patient puisse bénéficier le plus longtemps possible du traitement. En fonction de la gravité du syndrome main-pied, différentes mesures sont à suivre. En cas d'un syndrome de grade 1 (modification minime de la peau ou dermatite sans douleur), il est conseillé de maintenir la posologie et de mettre en place un traitement symptomatique adapté à base de crème (crème sans urée pour adoucir la peau, crème kératolytiques à appliquer sur les lésions, crème à base d'acide alpha hydroxylé, crème analgésique à base de lidocaïne ou encore des corticostéroides topiques peuvent être prescrits) (Mitchell J. et al., 2013), [13]. Bien évidemment, il est recommandé de protéger les zones

sensibles (utilisation de chaussettes et gants, éviter les points de pression avec par exemple l'utilisation de chaussures rembourrées). Si un événement de grade 2 survient (modification cutanée avec saignement, œdème avec douleur), lors de la première survenue, la dose de régorafénib doit être réduite en fonction de l'amélioration. Le traitement pourra être interrompu jusqu'à résorption de la toxicité. Si l'événement survient plus de 3 fois, le traitement devra être interrompu définitivement. En cas d'événement de grade 3 (modification cutanée sévère avec douleur), on interrompt le traitement immédiatement avant de réduire la dose après résolution de l'événement. Si l'événement de grade 3 se présente plus de 2 fois, le régorafénib devra être arrêté [10].

Les hypertensions artérielles sont également fréquentes sous régorafénib et se produisent souvent pendant le premier cycle. La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement et en cas d'augmentation sous traitement, des antihypertenseurs oraux peuvent être utilisées. Des modifications de la dose de régorafénib sont possibles dans certains cas.

Les anomalies hépatiques comme des augmentations des ALAT, ASAT et de la bilirubine totale ont également été observées. Les fonctions hépatiques sont évaluées en amont et pendant la prise du traitement. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, les médicaments à base de paracétamol seront supprimés et la dose de régorafénib peut être modifiée.

Les mucites ont des signes et symptômes regroupant les douleurs, les érythèmes, les ulcérations buccales et peuvent conduire à des infections, des malnutritions, des déshydratations. L'éducation thérapeutique des patients joue un rôle important, elle permet de sensibiliser les patients à l'hydratation de leur muqueuse buccale. En cas de difficultés d'alimentation, la mise en place d'une nutrition par voie entérale est possible en cas de risque de malnutrition et de perte de poids. En cas de douleur, des analgésiques peuvent être prescrits et si la mucite est sévère ou récurrente des modifications de dose de régorafénib sont possibles (Mitchell J. et al. 2014).

3.1.4 Conclusion sur les profils de sécurité

D'après les données d'études cliniques et les données récoltées après la mise sur le marché, les profils de sécurité du trifluridine-tipiracil et du régorafénib sont différents. Le trifluridine-tipiracil provoque principalement des effets indésirables hématologiques alors que le régorafénib est associé à des événements dermatologiques et hépatiques (Zaniboni A, Meriggi F., 2016).

De par les connaissances des équipes soignantes et les mesures de prises en charge des événements indésirables proposées par les laboratoires, les deux produits sont généralement bien tolérés.

Le régorafénib a une toxicité statistiquement plus élevée sur le nombre de grade 3 à 5 par rapport au trifluridine-tipiracil d'après une méthode de comparaison indirecte réalisée sur les études CORRECT, CONCUR et RECOURSE (voir Table XI) [16]. D'après les données issues des études comparatives, les événements indésirables rapportés dans les groupes traités par trifluridine-tipiracil sont inférieurs à ceux rapportés dans les groupes traités par régorafénib (Sunakawa Y. et al., 2017).

TABLE XI : COMPARAISON DIRECTE ET INDIRECTE DES DONNEES DE TOXICITE

	Régorafénib versus placebo (comparaison directe)		**Trifluridine-tipiracil versus placebo (comparaison directe)**		**Régorafénib versus trifluridine-tipiracil (comparaison indirecte)**	
Variables	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%
Toxicité (all grades)	10.43	6.70-15.53	4.24	1.88-9.57	2.46	0.99-6.08
Toxicité (grades≥3)	7.22	5.08-10.26	2.12	1.57-2.87	3.40	2.14-5.42

Réalisation d'une méthode de comparaison indirecte entre le profil de toxicité du régorafénib et du trifluridine-tipiracil au cours des études CORRECT, CONCUR et RECOURSE. La toxicité en termes de sévérité (grade supérieur ou égal à 3) du régorafénib apparaît plus élevée que celle du trifluridine-tipiracil.
D'après référence internet [16].

Certains événements indésirables peuvent aussi être des marqueurs d'efficacité. Une analyse supplémentaire faite sur l'étude RECOURSE a démontré une potentielle corrélation entre la survenue d'une neutropénie de grade supérieure ou égal à 3 et la présence de bénéfices cliniques. Le début d'une neutropénie de grade 3 durant tous les cycles est associée à une augmentation de la survie globale et à une augmentation de la survie sans progression (Lee J. et al., 2017), (Ohtsu A. et al., 2016). Une autre étude réalisée en 2016 sur 41 patients japonais montre également que la présence d'une neutropénie de grade supérieur ou égal à 3 est un facteur de bon pronostic pour les patients (Kimura M. et al., 2017). Le régorafénib et les syndromes main-pied pendant le premier mois de traitement sont également associés à une amélioration significative de la survie globale (Adenis A. et al., 2016).

3.2 Efficacité du trifluridine-tipiracil par rapport au régorafénib

Les données d'efficacité d'un produit sont obtenues au cours des études cliniques. L'efficacité d'un traitement se mesure à l'aide de différents paramètres : la survie globale (OS : Overall survival), la survie sans progression (PFS : Progression free-survival), la réponse objective et le contrôle de la maladie.

Pour les deux études de phase III concernant le trifluridine-tipiracil et le régorafénib, les mêmes définitions s'appliquent :

- la survie globale est définie par la durée entre la date de randomisation dans l'étude et la date de décès, quelle qu'en soit la cause [3] [7].
- la survie sans progression est définie par l'intervalle de temps entre la date de randomisation dans l'étude et la date de la première observation d'une progression de la maladie selon les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (RECIST) (voir annexes) ou la date de décès quelle qu'en soit la cause en fonction de l'événement survenant en premier [3] [7].
- le pourcentage de réponse objective correspond au pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse globale : une réponse complète ou une réponse partielle (selon les critères RECIST). Les patients sans réponse complète ou partielle ainsi que ceux qui n'ont pas eu d'évaluation sont considérés comme non répondeurs [3].
- le pourcentage de contrôle de la maladie est défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète, partielle ou une maladie stable [3].

Lors des études RECOURSE et CORRECT, le critère principal de jugement de l'efficacité correspond à la survie globale. Pour l'étude RECOURSE, les critères de jugement secondaire sont la survie sans progression, le taux de réponse objective, la durée de la réponse, le temps de survenue de l'échec au traitement et le taux de contrôle de la maladie [7]. Lors de l'étude CORRECT, les critères de jugement secondaire correspondent à la survie sans progression, au pourcentage de réponse objective et au pourcentage de contrôle de la maladie [3].

Les analyses d'efficacité réalisées pour les deux études RECOURSE et CORRECT utilisent la méthode de Kaplan-Meier (Yoshino T. et al., 2015) (Mayer RJ. et al., 2015). Des analyses des sous-groupes ont été réalisées afin de déterminer le profil d'efficacité.

Ces analyses ont démontré une augmentation de la survie globale des patients atteints de cancer colorectal métastatique pour les deux traitements (Sueda T. et al., 2016). Sur la base de ces résultats, le régorafénib et le trifluridine-tipiracil ont été reconnus comme traitements standards des patients atteints de formes métastatiques de cancer colorectal réfractaires aux thérapies standards.

3.2.1 Critère de jugement principal : la survie globale

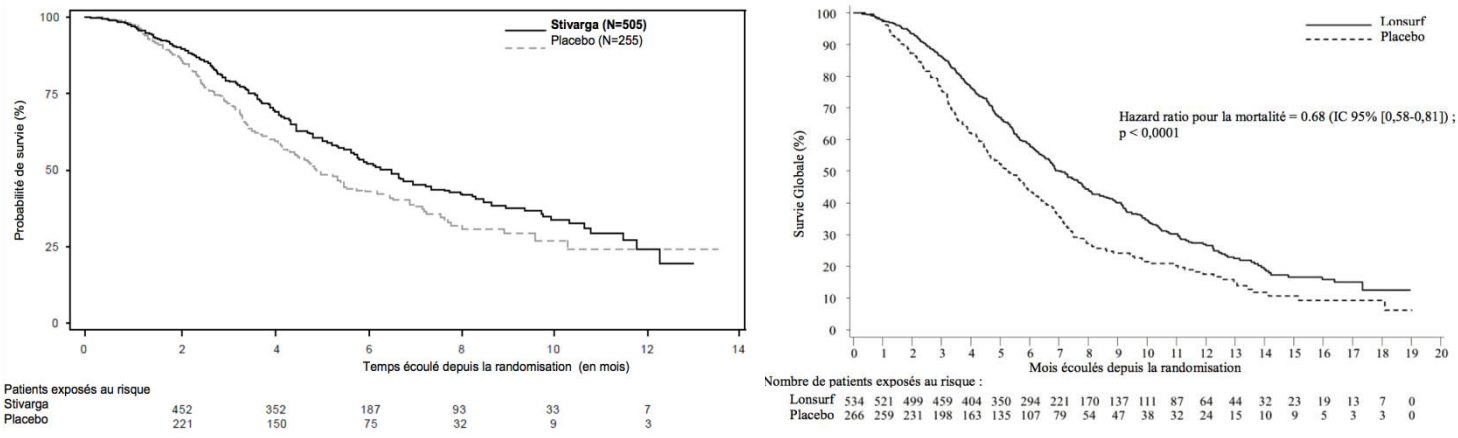
Les résultats de l'étude RECOURSE, montrent une médiane de survie globale à 7,1 mois (avec un intervalle de confiance à 95% entre 6,5 et 7,8 mois) dans le groupe traité par trifluridine-tipiracil. Sous placebo, la médiane de survie globale diminue à 5,3 mois (avec un intervalle de confiance à 95% entre 4,6 et 6,0 mois). La survie globale à 1 an est de 27% dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 18 % dans le groupe placebo. L'augmentation de la survie globale s'observe dans tous les sous-groupes définis selon 3 facteurs de stratification (Statut k-ras, temps entre le diagnostic des métastases et la randomisation dans l'étude et la région géographique). D'après une analyse multivariée, aucun de ces facteurs ne semble être prédictif de meilleure réponse au traitement. Par contre, 3 facteurs ont été identifiés comme pronostic d'une meilleure efficacité : le temps depuis le diagnostic de la première métastase, le statut ECOG et le nombre de sites métastatiques (Mayer RJ. et al., 2015) (Masuishi T. et al., 2016).

Les résultats de l'étude CORRECT pour le régorafénib montrent une médiane de survie globale de 6,4 mois (avec un intervalle de confiance à 95% entre 5,9 et 7,3 mois) dans le groupe régorafénib et de 5 mois (avec un intervalle de confiance à 95% entre 4,4 et 5,8 mois) dans le groupe placebo. Le pourcentage de survie globale est de 80,3% dans le groupe traité par régorafénib à 3 mois (versus 72,7% sous placebo). Ce pourcentage diminue à 52,5% à 6 mois (43,5% sous placebo) et à 38,2% à 9 mois (30,8% sous placebo). Après 12 mois, il est de 24,3% contre 24,0% sous placebo (Grothey A. et al., 2013) (Masuishi T. et al., 2016) [10].

Les courbes de survie globale du régorafénib et du trifluridine-tipiracil sont présentées en Figure n°14. Une synthèse des données est présentée en Table XII.

FIGURE N°14 : COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE GLOBALE DU REGORAFENIB ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL UTILISANT LA METHODE DE KAPLAN MEIER

Le graphique de gauche correspond à la courbe de survie globale pour le régorafénib au cours de l'étude CORRECT. La médiane de survie globale est de 6,4 mois dans le groupe régorafénib versus 5 mois dans le groupe placebo. Le graphique de droite correspond à la courbe de survie globale du trifluridine-tipiracil au cours de l'étude RECOURSE. La médiane de survie globale est de 7,1 mois dans le groupe traité par trifluridine-tipiracil versus 5,3 mois sous placebo. Pour les deux traitements, le groupe placebo possède sensiblement la même survie globale. Le trifluridine-tipiracil à une médiane de survie sensiblement supérieure au régorafénib.
D'après Grothey A. et al., 2013 pour le régorafénib et Mayer RJ. et al., 2015 pour le trifluridine-tipiracil



Sur le critère de jugement principal, la survie globale, par une comparaison indirecte réalisée avec la méthode de Bucher, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant la survie globale (Hazard Ratio (HR) = 0,88 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,68-1,14) [7]. Il n'y a donc pas de conclusion possible concernant l'équivalence des deux traitements. Mais par rapport au placebo, les deux traitements ont une survie globale supérieure avec un gain absolu pour le trifluridine-tipiracil et pour le régorafénib de 1,8 et de 1,4 mois respectivement. L'addition des meilleurs soins de support dans les deux groupes ont permis de réduire l'évolution du score de performance (ECOG) pour le trifluridine-tipiracil et ont permis d'augmenter la survie globale en association avec le régorafénib par rapport aux soins de support seuls.

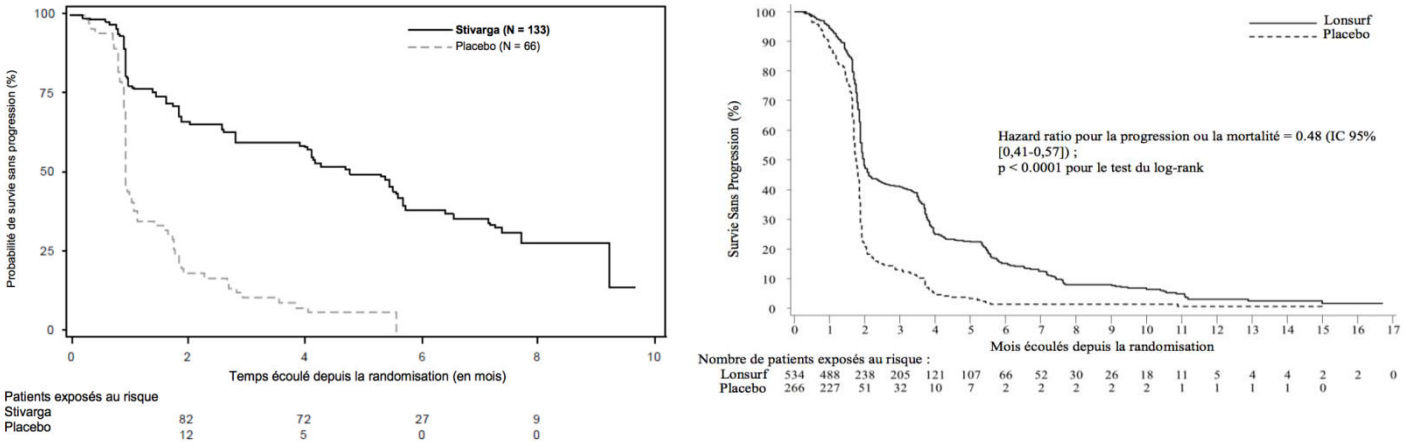
3.2.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire ont également été analysés au cours de ces deux études cliniques. La survie sans progression médiane dans l'étude RECOURSE est de 2 mois avec un intervalle de confiance à 95% de 1,9 à 2,1 mois dans le groupe trifluridine-tipiracil. Dans le groupe placebo, elle est de 1,7 mois avec un intervalle de confiance de 1,7 à 1,8 mois. L'effet du trifluridine-tipiracil a été observé dans les différents sous-groupes constitués (Mayer RJ. et al.,

2015) (Masuishi T. et al., 2016). La survie sans progression médiane dans l'étude CORRECT est de 1,9 mois dans le groupe régorafénib et 1,7 mois dans le groupe placebo (Grothey A. et al., 2013) (Masuishi T. et al., 2016). Les courbes de survie sans progression du régorafenib et du trifluridine-tipiracil sont présentées en Figure n°15.

FIGURE N°15 : COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE SANS PROGRESSION DU REGORAFENIB ET DU TRIFLURIDINE-TIPIRACIL UTILISANT LA METHODE DE KAPLA MEIER

Le graphique de gauche correspond à la courbe de survie sans progression pour le régorafénib au cours de l'étude CORRECT. La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le groupe régorafénib versus 1,7 mois dans le groupe placebo.
Le graphique de droite correspond à la courbe de survie sans progression du trifluridine-tipiracil au cours de l'étude RECOURSE. La médiane de survie sans progression est de 2 mois dans le groupe traité par trifluridine-tipiracil versus 1,7 mois sous placebo. Pour les deux traitements, le groupe placebo possède le même délai de survie sans progression. Le trifluridine-tipiracil à une médiane de survie sans progression sensiblement supérieure au régorafénib.
D'après Grothey A. et al., 2013 pour le régorafénib et Mayer RJ. et al., 2015 pour le trifluridine-tipiracil



Sur le critère de jugement secondaire, la survie sans progression, par une comparaison indirecte réalisée avec la méthode de Bucher montre qu'aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée concernant la survie sans progression (HR = 0,98 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,77-1,25) [7]. Il n'est donc pas possible d'établir de conclusion concernant l'équivalence des deux traitements.

Le deuxième critère de jugement secondaire correspond à la réponse objective. Parmi les 502 patients inclus dans le groupe trifluridine-tipiracil, 8 patients ont développés une réponse partielle. Le pourcentage de réponse objective est donc de 1,6% dans le groupe trifluridine-tipiracil et de 0,4% dans le groupe placebo (une seule réponse complète a été observée) (Mayer RJ. et al., 2015). Dans le groupe régorafénib de l'étude CORRECT, 5 patients traités par

régorafénib ont développé une réponse partielle. Le pourcentage de réponse objective est donc de 1,0% pour le groupe régorafénib et de 0,4% dans le groupe placebo (1 réponse partielle a été observée).

Le troisième critère de jugement secondaire correspond au pourcentage de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou stabilisation de la maladie évaluée à 6 mois après la randomisation dans l'étude). Le pourcentage est de 44% dans le groupe traité par trifluridine-tipiracil (16% dans le groupe traité par placebo). Le contrôle de la maladie a été observé pour 221 patients traités par trifluridine-tipiracil (Mayer RJ. et al., 2015). Le pourcentage de contrôle de la maladie est de 41% dans le groupe traité par régorafénib (15% dans le groupe placebo). Le contrôle de la maladie a été observé pour 207 patients traités par régorafénib (Grothey A. et al., 2013).

Par rapport aux deux derniers critères de jugement secondaire, la réponse objective et le pourcentage de contrôle de la maladie, aucune comparaison indirecte n'a été effectuée actuellement dans la littérature.

Dans les études comparatives réalisées par Masuihi et al, Sueda et al et Moriwaki et al, les données d'efficacité sont similaires aux études RECOURSE et CORRECT.

En termes de survie globale, dans les études comparatives, la survie globale varie de 5,8 à 7,9 mois pour le régorafénib et de 6,3 à 7,4 mois pour le trifluridine-tipiracil. Ces résultats étant cohérents avec les données retrouvées dans les études précédentes.

Concernant la survie sans progression, elle est équivalente dans les études comparatives pour le régorafénib et le trifluridine-tipiracil. La survie sans progression médiane est de 2,1 mois dans l'étude de Masuishi et al et de Moriwaki et al. Ces résultats correspondent également aux données des études RECOURSE ET CORRECT.

En termes de réponse, une réponse partielle a été observée dans l'étude de Masuishi et al sous régorafénib et trois réponses partielles ont été observées dans l'étude de Moriwaki et al. sous trifluridine-tipiracil. Pour les deux produits dans les 3 études, le pourcentage de réponse au traitement est inférieur ou égal à 1%. Ces résultats sont légèrement inférieurs aux données de RECOURSE et CORRECT.

Concernant le pourcentage de contrôle de la maladie, sous régorafénib il varie de 30% à 33% et sous trifluridine-tipiracil, il varie de 29% à 38% selon les études. Ces résultats sont inférieurs à ceux retrouvés dans les études RECOURSE et CORRECT (44% et 41% respectivement). Cette différence peut s'expliquer par le nombre moins important de patient inclus dans les différents bras des études comparatives par rapport aux deux études de phase III.

Les résultats d'efficacité au cours des différentes études comparatives sont présentés dans la Table XII.

TABLE XII : RESULTATS D'EFFICACITE AU COURS DES DIFFERENTES ETUDES COMPARATIVES PAR RAPPORT AUX ETUDES RECOURSE ET CORRECT

	Masuishi et al		**Sueda et al**		**Moriwaki T. et al**		**Mayer et al**	**Grothey et al**
Critères d'efficacité	Régorafénib n=146	Trifluridine-tipiracil n=54	Régorafénib n=23	Trifluridine-tipiracil n=14	Régorafénib n=223	Trifluridine-tipiracil n=327	Trifluridine-tipiracil n= 534	Régorafénib n= 505
Médiane survie globale (Intervalle de confiance 95% (IC 95%))	6,7 mois (5,8-7,6)	6,5 mois (5,3-8,3)	5,8 mois (3,7-11,7)	6,3 mois (3,2-9,9)	7,9 mois (6,8-9,2)	7,4 mois (6,6-8,3)	7,1 mois (6,5-7,8)	6,4 mois (5,9-7,3)
Médiane survie sans progression (IC 95%)	2,1 mois (1,8-2,5)	2,1 mois (1,8-3,1)	3 mois (1,6-4,5)	2,1 mois (0,9-6,4)	2,1 mois (2,0-2,4)	2,1 mois (2,0-2,3)	2 mois (1,9-2,1)	1,9 mois (1,9-2,1)
Taux de réponse	0,8%	0%	0%	0%	0%	1%	1,6%	1%
Complète	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*	*0*
Partielle	*1*	*0*	*0*	*0*	*0*	*3*	*8*	*5*
Stabilisation de la maladie	*43*	*18*	*7*	*4*	-	-	*213*	*202*
Taux de contrôle de la maladie	33%	38%	30,4%	28,6%	32,1%	29,6%	44%	41%

Ce tableau montre les résultats d'efficacité obtenus au cours des études comparatives par rapport aux études RECOURSE et CORRECT. Les critères d'efficacités mesurés dans les groupes régorafénib et trifluridine-tipiracil sont la survie globale, la survie sans progression, la réponse au traitement ainsi que le taux de contrôle de la maladie. Les résultats obtenus lors des études comparant les deux produits sont similaires aux études de phase III. Il n'est pas possible de conclure sur une probable égalité des deux traitements dans les deux groupes sans la réalisation de test statistique.
D'après Masuishi T. et al., 2016, Sueda T. et al., 2016, et Moriwaki T. et al., 2017, Grothey A. et al., 2013 pour les données issues de l'étude CORRECT et d'après Mayer RJ. et al., 2015 pour les données issues de l'étude RECOURSE.

Différentes analyses de l'efficacité sous régorafénib ont été effectuées. Dans l'analyse TRIBUTE, sur les 144 patients analysés, 9 ont eu une réponse partielle, 37 ont montré une stabilisation de leur maladie et 86 patients ont progressé sous traitement. Concernant la survie globale, les résultats montrent une survie de 6 mois et concernant la survie sans progression médiane, elle est de 2,8 mois (Giampieri R. et al., 2017). Dans cette analyse, certains effets indésirables ont été corrélés avec une bonne efficacité du produit comme par exemple le rash cutané. En effet, les rashs sont significativement corrélés à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression. Ce n'est pas le cas pour les syndromes main-pied qui sont pourtant plus fréquents. L'occurrence des diarrhées et de l'hypertension est également reliée à une augmentation de la survie sans progression. L'hypothyroïdie est quant à elle corrélée avec une augmentation de la survie globale (lié aussi à l'effet inhibiteur sur RET et KIT, qui sont des proto-oncogènes très connus dans les cancers de la thyroïde) (Giampieri R. et al., 2017).

3.2.3 Conclusion sur l'efficacité

Dans la littérature, on constate que des études ont été mises en place dans le but d'établir des comparaisons d'efficacité entre le régorafénib et le trifluridine-tipiracil. D'après une comparaison indirecte réalisée sur les études CORRECT, CONCUR et RECOURSE, il n'y a pas de différence statistique observée en termes de survie globale, de survie sans progression, de taux de réponse positive et de taux de contrôle de la maladie pour le régorafénib et le trifluridine-tipiracil (voir Table XIII). Ce qui signifie que les deux traitements ont une efficacité similaire.

TABLE XIII: COMPARAISON DES DONNEES D'EFFICACITE ENTRE LE REGORAFENIB ET LE TRIFLURIDINE-TIPIRACIL

	Régorafénib versus placebo (comparaison directe)		**Trifluridine-tipiracil versus placebo (comparaison directe)**		**Régorafénib versus trifluridine-tipiracil (comparaison indirecte)**	
Variables	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%	Hazard ratio / Odd ratio	Intervalle de confiance à 95%
Survie globale	0.71	0.60-0.83	0.69	0.57-0.83	1.02	0.80-1.32
Survie sans progression	0.45	0.39-0.52	0.47	0.39-0.56	0.96	0.76-1.21

Résultats des comparaisons d'efficacité des deux traitements régorafénib et trifluridine-tipiracil. D'après la comparaison indirecte réalisée ci-dessus en utilisant les résultats obtenus sur les études CORRECT, CONCUR et RECOURSE, il n'y a pas de différence statistique observée en termes de survie globale et de survie sans progression D'après référence internet [16].

3.3 Recommandations

Comme on a pu le voir dans les sections précédentes, le trifluridine-tipiracil et le régorafénib ont des profils de sécurité différents et une efficacité similaire. Pourtant, il n'existe pas de recommandations concernant la séquence optimale d'utilisation du trifluridine-tipiracil et du régorafénib (Jeong JH. et al., 2017), (Masuishi T. et al., 2016). C'est aux oncologistes de décider qu'elle spécialité pharmaceutique ils veulent utiliser en premier. Ces deux traitements sont tous les deux utilisés par voie orale dans le cancer colorectal réfractaire et ont tous les deux démontré leur efficacité face à un traitement placebo (Benjamin A. et al. 2016). En pratique on retrouve souvent les lignes précédentes de chimiothérapies réutilisées en association avec d'autres thérapies dans les lignes de traitement suivantes. Une bonne sélection des patients est vitale afin qu'ils puissent bénéficier de la meilleure efficacité du traitement (Benjamin A. et al., 2016). Il est important d'établir rapidement une séquence d'administration du trifluridine-tipiracil et du régorafénib en considérant les profils de toxicité basés sur les caractéristiques des patients comme le statut de performance, l'âge, les co-morbidités, la tolérance aux traitements antérieurs et les préférences du patient.

Les profils individuels de sécurité font que les deux produits ne peuvent probablement pas être utilisés chez les mêmes patients. Cependant, d'après les données contenues dans le RCP pour les deux traitements, les patients doivent avoir de bon statut de performance générale, avec une charge tumorale faible et une progression de la maladie plutôt lente. A l'inverse, des patients avec un mauvais statut de performance ou une progression rapide de la maladie auront moins de bénéfice aux deux traitements régorafénib et trifluridine-tipiracil (Benjamin A. et al., 2016).

Des analyses réalisées en vie réelle sur des patients traités par régorafénib et par trifluridine-tipiracil, montrent que les patients sous trifluridine-tipiracil ont une meilleure adhérence au traitement (Patel AK. et al., 2017). Le régorafénib contribue à une survie plus longue par rapport au trifluridine-tipiracil chez les patients âgés de moins de 65 ans alors qu'il devient défavorable pour les patients âgés de plus de 65 ans (Fukuoka S. et al., 2017). Ceci confirme l'importance d'identification des variables cliniques et biologiques des patients pour obtenir le meilleur bénéfice du traitement.

Si on regarde les différences, concernant les interactions, le trifluridine-tipiracil interagit très peu avec d'autres traitements car il n'est pas métabolisé par les enzymes P450 au niveau hépatique (Lee J. et al, 2017). De par la métabolisation au niveau hépatique du régorafénib, il est nécessaire de connaître les antécédents des patients et les traitements qu'ils utilisent conjointement avec le régorafénib. Au vu du nombre d'interactions possibles, le trifluridine-tipiracil pourrait être choisi comme alternative par les oncologistes.

Les caractéristiques de la tumeur pourraient également orienter les oncologistes vers le choix d'un produit plutôt que l'autre. Des études supplémentaires des biomarqueurs sont en cours afin de déterminer pour quels patients le régorafénib ou le trifluridine-tipiracil seraient les plus adaptés. Malheureusement, les biomarqueurs prédictifs d'efficacité ou de résistance aux deux traitements ne sont pas encore établis. Certains chercheurs ont suggéré des biomarqueurs potentiels pour le régorafénib et le trifluridine-tipiracil (Jeong JH. et al., 2017). L'exemple du gène HER 2 muté mis en évidence dans une publication pourrait possiblement être responsable d'une résistance au régorafénib (Martinelli E. et al., 2017). L'expression de la thymidine kinase 1 pourrait être un marqueur prédictif de l'efficacité du trifluridine-tipiracil (Yoshino T. et al., 2017). Cependant, les données ont besoin d'être confirmées.

Lors de la réalisation de l'étude RECOURSE, le régorafénib était déjà présent sur le marché. Chez les patients traités par les deux spécialités, il a été montré que le trifluridine-tipiracil est actif. Dix-huit pourcents (18%) des patients ont été traités par régorafénib puis par trifluridine-tipiracil. Le bénéfice clinique associé au trifluridine-tipiracil s'est révélé être maintenu chez ces patients précédemment traités par le régorafénib. (Mayer RJ. et al., 2015). L'utilisation du trifluridine-tipiracil après un traitement par régorafénib ne modifie pas les paramètres d'efficacité.

Les études comparatives ont montré que les événements indésirables, les modifications de dose et les interruptions de dose, sont davantage rapportés dans les groupes traités par régorafénib que dans les groupes traités par trifluridine-tipiracil. Le profil de toxicité du trifluridine-tipiracil ne change pas si le régorafénib est administré avant ou après le trifluridine-tipiracil. Les patients ayant reçu du régorafénib après le trifluridine-tipiracil ont tendance à développer plus d'anémies de grade supérieur ou égal à 3 que les patients ayant reçu le régorafénib avant le trifluridine-

tipiracil (Sunakawa Y. et al., 2017). Ceci pourrait être un paramètre de tolérance à prendre en compte lors de l'établissement du schéma d'administration.

Le trifluridine-tipiracil semble représenter le traitement de choix en cas de progression rapide de la maladie alors que le régorafénib apparaît comme le traitement de choix en cas de biologie moins agressive. Par exemple, avec un niveau de LDH augmenté faiblement, le traitement sous régorafénib sera plus efficace que si le niveau de LDH était fortement augmenté. Des études complémentaires ainsi que l'expérience clinique permettront de confirmer ces hypothèses. (Zaniboni A, Meriggi F., 2016).

Dans l'avenir il serait intéressant de vérifier par des études cliniques si une combinaison des deux produits est possible. Le profil de toxicité favorable du trifluridine-tipiracil en fait un élément idéal pour le combiner avec d'autres agents cytotoxiques comme l'oxaliplatine ou des thérapies ciblées comme le bevacizumab. Actuellement, des études sont en cours pour tester les associations et l'utilisation en première ou seconde ligne de traitement (Benjamin A. et al. 2016).

En conclusion, il n'existe pas de recommandations dans la littérature et il est difficile d'en proposer à cause de l'absence de confirmation des données présentées. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'améliorer notre connaissance des deux produits et pour pouvoir proposer un schéma de traitement fiable aux médecins oncologistes.

Conclusion

L'objectif principal de ce travail était de rassembler les données pertinentes présentes dans la littérature sur les profils de sécurité et d'efficacité du trifluridine-tipiracil et du régorafénib afin de les comparer pour ensuite proposer des (critères de) recommandations selon le profil du patient. Bien évidemment, la revue effectuée n'est pas exhaustive, il existe de très nombreux articles au sujet de ces deux produits et du cancer colorectal métastatique en général. Les recherches dans ce domaine étant encore nombreuses, de nouvelles publications sur d'autres études comparatives, avec de nouveaux traitements pourront être présentées dans les prochains mois ou les prochaines années.

Ce travail a démontré que le trifluridine-tipiracil et le régorafénib ont des profils de sécurité différents. Les divers événements indésirables mis en évidence dans les études cliniques (RECOURSE et CORRECT), dans les études comparant les deux produits (étude de Masuishi et al, de Sueda et al et de Moriwaki et al) et les données reçues après la mise sur le marché (programme d'autorisation temporaire de mise sur le marché, étude de phase IV) montrent que le trifluridine-tipiracil est responsable d'événements hématologiques alors que le régorafénib est responsable principalement d'événements dermatologiques et hépatiques. Ceci peut s'expliquer par les différences de mécanisme d'action de ces deux produits. Le triflurine-tipiracil agit sur la thymidilate synthase et la thymidine phosphorylase, modifiant la synthèse des bases pyrimidiques alors que le régorafénib agit via l'inhibition de récepteur/molécule à activité tyrosine kinase retrouvés dans l'angiogenèse ou encore dans le microenvironnement tumoral. Les mécanismes d'action expliquent certains événements indésirables comme les neutropénies avec le trifluridine-tipiracil et les syndromes main-pied avec le régorafénib. Néanmoins, ils ont également des événements indésirables communs partagés avec la majorité des autres chimiothérapies ou thérapies ciblées comme les fatigues, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées). Au vu des mesures de prises en charge cliniques des événements indésirables proposés par les laboratoires ces deux traitements sont généralement bien tolérés par les patients.

En considérant l'ensemble des données d'efficacité présentées dans cette thèse, il apparaît que le trifluridine-tipiracil et le régorafénib ont une efficacité similaire sur les paramètres de survie globale et de survie sans progression. Par rapport au placebo, dans les études RECOURSE et CORRECT, les deux produits ont montré la même efficacité face au placebo avec une

augmentation de la survie globale de 7,1 mois pour le trifluridine-tipiracil et de 6,4 mois pour le régorafénib avec une survie sans progression médiane de 2 mois et de 1,9 mois respectivement. Les données d'efficacité rapportées dans les études comparant les deux traitements, sont similaires à celles rapportées dans les études cliniques de phase III. Concernant les paramètres secondaires de taux réponse au traitement et de taux de contrôle de la maladie, il n'existe pas de comparaison indirecte réalisée dans la littérature mais selon les données présentes dans les études de Masuishi et al, de Sueda et al et de Moriwaki et al, les taux de réponse au traitement sont inférieurs ou égaux à 1%, et le taux de contrôle de la maladie varie de 30% à 33% sous régorafénib et de 29% à 38% sous trifluridine-tipiracil, selon les études. Par rapport aux données retrouvées dans les deux études ayant permis la mise sur le marché, ces taux sont moins élevés. Ces différences pourraient probablement s'expliquer par un nombre moins important de patients inclus dans les études comparatives par rapport aux deux études de phase III.

Il est important d'établir des recommandations en fonction des caractéristiques du patient (statut de performance, l'âge, les co-morbidités, la tolérance aux traitements antérieurs et les préférences du patient) concernant l'ordre d'utilisation de ces deux traitements. Le trifluridine-tipiracil semble avoir une meilleure efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport au régorafénib. Le régorafénib est impliqué dans beaucoup d'interactions médicamenteuses, c'est pourquoi le trifluridine-tipiracil pourra être préféré chez les patients déjà lourdements médiqués. Les caractéristiques de la tumeur pourraient également orienter leur choix mais des études supplémentaires des biomarqueurs sont en cours afin de déterminer dans quels cas le régorafénib ou le trifluridine-tipiracil seraient plus adaptés. En termes de tolérance, les modifications de dose, les interruptions de dose et les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, sont davantage rapportés dans les groupes traités par régorafénib que dans les groupes traités par trifluridine-tipiracil. Le profil de toxicité favorable du trifluridine-tipiracil en fait un élément idéal pour le combiner avec d'autres agents cytotoxiques comme l'oxaliplatine ou des thérapies ciblées comme le bevacizumab. En fonction des données retrouvées dans la littérature, il est difficile de proposer de nouvelles recommandations aujourd'hui aux oncologistes. Des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'améliorer les connaissances sur les produits en particulier sur les biomarqueurs tumoraux afin de pouvoir apporter le bénéfice le plus important au patient. Les résultats des études en cours permettront d'établir des nouvelles stratégies dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Bibliographie

Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016 Juillet 7;16:412.

Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. Clin Colorectal Cancer. 2016 Septembre;15(3):195–203.

Bijnsdorp IV, Peters GJ, Temmink OH, Fukushima M, Kruyt FA. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells. Int J Cancer. 2010 Mai 15;126(10):2457–68.

Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 6 p.

Blinder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.

Bouvier A-M, Launoy G. Epidemiology of colorectal cancer. Rev Prat. 2015 Juin;65(6):767–73.

Chevaux B. Cancer colique: mise au point. Forum Med Suisse. 2014;14(14):289–94.

Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. Cancer. 1992 Septembre 15;70(6 Suppl):1727–31.

Coleman OI, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. Biores Open Access. 2016 Octobre 1;5(1):279–88.

Dexter DL, Wolberg WH, Ansfield FJ, Helson L, Heidelberger C. The Clinical Pharmacology of 5-Trifluoromethyl-2′-deoxyuridine. Cancer Res. 1972 Février 1;32(2):247–53.

Emura T, Suzuki N, Fujioka A, Ohshimo H, Fukushima M. Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo. Int J Oncol. 2005 Août;27(2):449–55.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mars 1;136(5):E359-386.

Fukuoka S, Moriwaki T, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, et al. Regorafenib (REG) versus trifluridine/tipiracil (TAS-102) as salvage-line in patients with

metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies (REGOTAS): A propensity score analysis from a JSCCR multicenter observational study. JCO. 2017 Mai 20;35(15_suppl):3540–3540.

Garcia-Alfonso P, Ruiz A, Carrato A, Vieitez JM, Gravalos C, Pericay C, et al. Compassionate use program with FDT-TPI (trifluridine-tipiracil) in pre-treated metastatic colorectal cancer patients: Spanish real world data. JCO. 2017 Mai 20;35(15_suppl):e15019–e15019.

Giampieri R, Prete MD, Prochilo T, Puzzoni M, Pusceddu V, Pani F, et al. Off-target effects and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving regorafenib: The TRIBUTE analysis. Sci Rep. 2017 Avril 5;7:45703.

Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013 Janvier 26;381(9863):303–12.

Hasegawa Y, Ota T, Tsukuda H, Suzumura T, Fukuoka M. Drug-induced Pneumonitis Following the Administration of TAS-102. Intern Med. 2016 Octobre 1;55(19):2855–9.

Heidelberger C, Parsons DG, Remy DC. SYNTHESES OF 5-TRIFLUOROMETHYLURACIL AND 5-TRIFLUOROMETHYL-2'-DEOXYURIDINE. J Med Chem. 1964 Janvier;7:1–5.

Hoff PM, Cassidy J, Schmoll HJ. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. Oncologist. 2001;6 Suppl 4:3–11.

Hong, David S., et al., et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. Cancer. Septembre 2006.

Hwang SH, Wecksler AT, Zhang G, Morisseau C, Nguyen LV, Fu SH, et al. Synthesis and biological evaluation of sorafenib- and regorafenib-like sEH inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2013 Juillet 1;23(13):3732–7.

Jeong JH, Hong YS, Kim TW. Treatment of Refractory Colorectal Cancer: Regorafenib vs. TAS-102. Curr Colorectal Cancer Rep. 2017 Juin 14;1–9.

Kamei H, Ishibashi N, Tanigawa M, Yamaguchi K, Uchida M, Akagi Y. Interstitial pneumonia in a patient treated with TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a case report. J Med Case Rep. 2016 Novembre 3;10.

Kamina P. Anatomie clinique. 4th ed. Vol. 3. Maloine; 2014. 342 p.

Kasper S, Kisro J, Fuchs M, Muller C, Schulz-Abelius A, Rafiyan R, et al. First real world oncology experiences with trifluridine/tipiracil (Lonsurf) in Germany: results from the Compassionate-Use Program (CUP) for patients (pts) with metastatic Colorectal Cancer (mCRC). Oncol Res Treat. 2017;40(suppl 3):1–168.

Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire. 1st ed. de boeck; 2006. 619 p.

Kimura M, Usami E, Iwai M, Teramachi H, Yoshimura T. Severe neutropenia: a prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017 Janvier 10;72(1):49–52.

Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). JCO. 2017 Février 1;35(4_suppl):721–721.

Lee JJ, Chu E. Adherence, Dosing, and Managing Toxicities With Trifluridine/Tipiracil (TAS-102). Clinical Colorectal Cancer. 2017 Juin 1;16(2):85–92.

Lenz H-J, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. Cancer Treat Rev. 2015 Novembre;41(9):777–83.

Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Br J Surg. 2002 Juillet;89(7):845–60.

Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Juin;16(6):619–29.

Liu S, Kurzrock R. Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. Cancer Treatment Reviews. 2014 Août 1;40(7):883–91.

Lyseng-Williamson KA, Burness CB, Duggan ST. Trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: a guide to its use. Drugs Ther Perspect. 2017 Mars 1;33(3):110–8.

Maraninchi D, Cerf N, Bousquet P. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. COLLECTION Rapports & Synthèses - Institut National du Cancer; 2010.

Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. Int J Mol Epidemiol Genet. 2016 Septembre 30;7(3):105–14.

Martinelli E, Sforza V, Cardone C, Capasso A, Nappi A, Martini G, et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. ESMO Open. 2017 Juillet 1;2(3):e000177

Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, Komori A, Kito Y, Narita Y, et al. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. Clin Colorectal Cancer. 2016 Août 31;

Matsushita S, Nitanda T, Furukawa T, Sumizawa T, Tani A, Nishimoto K, et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. Cancer Res. 1999 Avril 15;59(8):1911–6.

Mayer RJ, Grothey A, Hochster HS, Cohen SJ, Vukovic VM, Makris L. An open-label expanded-access study of trifluridine/tipiracil for metastatic colorectal cancer. JCO. 2017 Mai 20;35(15_suppl):3559–3559.

Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2015 Mai 14;372(20):1909–19.

Mitchell J, Khoukaz T, McNeal D, Brent L. Adverse Event Management Strategies. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2014 Mars 27;18(2):E19–25.

Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. The Oncologist. 2017 Septembre 11;theoncologist.2017-0275.

Ohtsu A, Yoshino T, Falcone A, Garcia-Carbonero R, Argiles G, Sobrero AF, et al. Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase III RECOURSE trial of TAS-102 vs placebo in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2016;34(suppl; abstr 3556).

Patel AK, Duh MS, Barghout VE, Yenikomshian MA, Xiao Y, Wynant W, et al. Real-world adherence and treatment discontinuation with trifluridine/tipiracil (FTD-TPI) compared with regorafenib (REG) for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). JCO. 2017 Mai 20;35(15_suppl):e15000–e15000.

Raedler LA. Trifluridine-tipiracil (Trifluridine plus Tipiracil): A New Oral Treatment Approved for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Am Health Drug Benefits. 2016 Mars;9(Spec Feature):97–100.

Raskov H, Burcharth J, Pommergaard H-C. Linking Gut Microbiota to Colorectal Cancer. Journal of Cancer. 2017;8(17):3378–95.

Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” Lancet. 2005 Janvier 1;365(9453):82–93.

Salvatore L, Niger M, Bellu L, Tamurini E, Garcia Alfonso P, Amellal N, Delmas AS, Prager G. Compassionate Use Program for Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-Life Overview. Annals of Oncology (2016) 27 (6):149-206.

Sueda T, Sakai D, Kudo T, Sugiura T, Takahashi H, Haraguchi N, et al. Efficacy and Safety of Régorafénib or TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. Anticancer Res. 2016 Août;36(8):4299–306.

Sunakawa Y, Izawa N, Mizukami T, Horie Y, Hirakawa M, Arai H, et al. Profile of trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, safety, and place in therapy. Onco Targets Ther. 2017;10:4599–605.

Takayama T, Ohi M, Hayashi T, Miyanishi K, Nobuoka A, Nakajima T, et al. Analysis of k-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2001 Septembre;121(3):599–611.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Août;27(8):1386–422.

Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. Trifluridine/tipiracil and régorafénib: new weapons in the war against metastatic colorectal cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Août;14(8):630–8.

White T, Larson H, Minnella A, Hochster HS. Metastatic Colorectal Cancer: Management With Trifluridine/Tipiracil. Clin J Oncol Nurs. 2017 Avril 1;21(2):E30–7.

Winder T. Chemotherapies and future directions in metastatic colorectal cancer. Magazine of European Medical Oncology. 2017 Septembre 1;10(3):141–5.

Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, Yamazaki K, Tsuji A, Ura T, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. Invest New Drugs. 2015 Juin;33(3):740–50.

Yoshino T, Uetake H, Fujita N, Furuta T, Katori J, Hara N, et al. TAS-102 Safety in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the First Postmarketing Surveillance Study. Clin Colorectal Cancer. 2016 Décembre;15(4):e205–11.

Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K, Komatsu Y, Nishina T, Baba H, et al. Effect of thymidine kinase 1 expression on prognosis and treatment outcomes in refractory metastatic colorectal cancer: Results from two randomized studies of TAS-102 versus a placebo. JCO. 2017 Février 1;35(4_suppl):529–529.

Zaniboni A, Bertocchi P, Barni S, Petrelli F, TAS-102 (Trifluridine-tipiracil) for the treatment of metastatic colorectal cancer. A Concise review, Clinical Colorectal Cancer (2016), doi: 10.1016/j.clcc.2016.06.003

Zaniboni A, Meriggi F. The Novel Multikinase Inhibitor Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer. The Journal of Oncopathology. 2016 Avril 8;0(0):1–7.

Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, Steinke W, Thierauch K-H, Diefenbach K, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of régorafénib in preclinical models. Cancer Med. 2016 Novembre;5(11):3176–85.

Index des sites internet

[1] Ministère des Affaires sociales et de la Santé.
Plan Cancer 2014 -2019
14 Décembre 2015 [consulté le 13/02/2017].
Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf

[2] Société canadienne du cancer
Qu'est-ce que le cancer colorectal ?
2017 [consulté le 31/10/2017].
Disponible sur http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/?region=on

[3] Haute Autorité de Santé.
Commission de transparence Avis Régorafénib.
14 mai 2014 [consulté le 24/05/2017].
Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13240_STIVARGA_PIC_INS_Avis%203_CT13240.pdf

[4] APM International
L'Inca rappelle l'importance du dépistage du cancer colorectal, cancer si meurtrier.
7 Novembre 2016 [consulté le 08/11/2016].
Disponible sur http://www.apmnews.com/print_story.php?numero=276054

[5] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
Elesevier Masson. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE.
21 octobre 2014 [consulté le 20/11/2016].
Disponible sur http://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive

[6] E-vidal
Cancer colorectal
19 Septembre 2017 [consulté le 30/10/2017].
Disponible sur https://www.vidal.fr/recommandations/3506/cancer_colorectal/la_maladie/

[7] Haute Autorité de Santé.
Commission de transparence Avis Trifluridine/Tipiracil.
9 novembre 2016 [consulté le 24/05/2017].
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15304_LONSURF_PIC_INS_Avis3_CT15304.pdf

[8] European Medicines Agency
Résumé des Caractéristiques du Produit du trifluridine-tipiracil
12/05/2016 [consulté le 24/05/2017].

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf

[9] European Medicines Agency
Assement report Lonsurf
25/02/2016 [consulté le 27/05/2017].
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf

[10] European Medicines Agency
Résumé des Caractéristiques du Produit du régorafénib
01/09/2017 [consulté le 24/09/2017].
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

[11] European Medicines Agency
Assement report Stivarga
04/07/2017 [consulté le 24/09/2017].
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002573/WC500234119.pdf

[12] Base de données des études cliniques
[consulté le 24/09/2017].
Disponible sur https://clinicaltrials.gov

[13] Guide CTCAE version 4.03
14/06/2010 [consulté le 24/05/2017].
Disponible sur https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

[14] Congrès ESMO Asia 2015
Van Cutsem E. 140O - Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC))
20 Décembre 2015 [consulté le 30/10/2017].
Disponible sur http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-Asia-2015-Congress/Results-from-the-large-open-label-phase-3b-CONSIGN-study-of-regorafenib-in-patients-with-previously-treated-metastatic-colorectal-cancer-mCRC

[15] Institut National du Cancer
Effets secondaires
2017 [consulté le 31/10/2017].

Disponible sur http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Chimiotherapie/Effets-secondaires

[16] Meeting library ASCO
Kinupe Abrahao AB, Ko Y-J, Chan KK, Berry SR. Efficacy and safety of regorafenib compared to TAS-102 for metastatic colorectal cancer: A systematic review and network meta-analysis. 21/01/2017 [consulté le 15/10/2017].
Disponible sur http://meetinglibrary.asco.org/record/139024/abstract

Annexes

- **Critères RECIST 1.1**

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être inférieur à 10 mm.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5 mm^2 en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.

SOD, sommes des diamètres
D'après avis commission transparence du LONSURF référence internet [7]

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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, 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~~

Résumé:

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde. Plus de 20% des patients nouvellement diagnostiqués sont atteints d'une forme métastatique. Le pronostic de ces formes étant généralement défavorable, il est important d'avoir de nouvelles thérapies pouvant améliorer la survie des patients.

Dans ce contexte, deux nouveaux médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en troisième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique pour les patients en échec ou ayant eu des événements indésirables leur contre-indiquant les chimiothérapies standards. Ces deux nouvelles spécialités pharmaceutiques sont le Lonsurf® (trifluridine-tipiracil) et le Stivarga® (régorafénib).

L'objectif principal de ce travail est de rassembler les données pertinentes présentes dans la littérature sur les profils d'efficacité et de sécurité du trifluridine-tipiracil et du régorafénib afin de les comparer pour ensuite proposer des (critères de) recommandations selon le profil du patient.

Les articles de la littérature révèlent que les deux produits ont des profils de sécurité différents. Le Lonsurf® provoque principalement des événements indésirables hématologiques (neutropénies, anémies…) alors que le Stivarga® est associé à des événements dermatologiques (syndrome main-pied) et hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques). Néanmoins, ils ont également des événements indésirables communs qu'ils partagent avec la majorité des autres chimiothérapies ou thérapies ciblées (fatigue, diarrhées…). Au vu des mesures de prise en charge clinique des événements indésirables mises en place par les laboratoires, ces deux traitements restent généralement bien tolérés par les patients.

Concernant l'efficacité, l'analyse des différents articles montre qu'elle est similaire pour les deux produits dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Les études réalisées en double aveugle versus placebo ainsi que des études comparant les deux traitements ont montré une augmentation de la survie globale de 7,1 mois pour le Lonsurf® et de 6,4 mois pour le Stivarga® (versus 5,3 et 5 mois dans les groupes placebo respectivement).

Les différences au niveau des profils de sécurité font que ces deux traitements ne ciblent pas les mêmes patients. Il n'existe pourtant pas de consensus ni de recommandations permettant aux oncologistes de choisir de prescrire le régorafénib ou la trifluridine-tipiracil. Des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'améliorer les connaissances sur ces produits et en particulier sur les biomarqueurs tumoraux afin de pouvoir apporter le bénéfice le plus important au patient.

Mots clés : oncologie, trifluridine-tipiracil, régorafénib, cancer colorectal, cancer colorectal métastatique, effets indésirables, sécurité, toxicité, efficacité, survie, fluoropyrimidines, inhibiteurs tyrosine kinase.