



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2014

FACULTE DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement
Le 25 juin 2014,

sur un sujet dédié à :

L'AVASTIN, SON FONCTIONNEMENT, SA PLACE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ONCOLOGIQUE, SON APPORT DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET SON IMPORTANCE ECONOMIQUE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Maxime BRULEBOIS

né le 20 janvier 1988, à Neufchâteau (88)

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur d'hématologie à la faculté de pharmacie de Nancy

Directeur de thèse : Mr Jean Louis MERLIN, Professeur de biologie cellulaire oncologique à la faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Mr David ATTIVI, Pharmacien praticien hospitalier au CH de Neufchâteau
Mr Alexandre HARLE, Assistant hospitalo-universitaire des disciplines pharmaceutiques à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

DOYENS HONORIAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORIAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORIAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORIAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
--------------------	-------------------------	----------------------------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☐	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☐	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIQU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>
<i>PROFESSEUR ASSOCIE</i>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
<i>PROFESSEUR AGREGE</i>		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

¤ En attente de nomination

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHECAIRES



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

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR. »

Remerciements

A Madame Béatrice FAIVRE, Professeur d'hématologie à la faculté de pharmacie de Nancy,
pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A monsieur Jean Louis MERLIN, Professeur de biologie cellulaire oncolgique à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier au service de biopathologie à l'unité de biologie des tumeurs à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,

pour me faire l'honneur de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail participer à ce jury.

A monsieur David ATTIVI, Pharmacien praticien hospitalier au CH de Neufchâteau,
pour me faire l'honneur d'accepter de participer à ce jury et m'avoir initié aux protocoles de chimiothérapies lors de mon stage hospitalo-universitaire

A Monsieur Alexandre HARLE, Assistant hospitalo-unversitaire des disciplines pharmaceutiques à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,
pour me faire l'honneur d'accepter de participer à ce jury

A la Pharmacie des Sources de Vittel,
pour m'avoir fait confiance et m'avoir conseillé à mes débuts

A la Pharmacie Jeanne d'Arc de Neufchâteau,
pour m'avoir accueilli lors de mon stage de pratique professionnelle en officine

A la Pharmacie des Ducs de Bar de Bourmont
pour avoir été si conciliant lors de la rédaction de cet ouvrage et pour l'aide morale
que toute l'équipe m'a apportée

A ma Famille pour leur soutien et leur patience

A mes amis pour leur indulgence et leur compréhension

Liste des abréviations

Ang-1	Angiopoïétine 1
Ang-2	angiopoïétine 2
ANSM	Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
b-FGF	Basic Fibroblaste Growth Factor
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B codant pour la sérine-thréonine kinase B-Raf
BRAF V600E	mutation du 600 ^{ème} codon de la protéine B-raf pro-oncogène
CAF	Cancer Associated Fibroblasts
c-Kit, (SCFR) or	tyrosine-protein kinase kit or Mast/stem cell grotwh factor receptor CD117 or proto-oncogene c-kit
DAG	DiAcylGlycerol
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DII4	Notch Ligand Delta-Like 4
4E-BP1	Eukaryotic translation initiation factor 4E Binding Protein
Elf-4E	Eukaryotic translation initiation Factor 4E
EGF	Epidermal Growth Factor
EMA	European Medicines Agency
eNOS	endothelial Nitric Oxide Synthase
EGF	Epidermal Growth Factor
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA	Federal Drug Agency
FAK	Focal Adhesion Kinase
FKPB-12	FK506 Binding Protein, protéine se liant au tacrolimus
Flt-1	Fms-Like Tyrosine kinase-1, gène codant pour VEGFR-1
Flt-3	FMs-like Tyrosine kinase -3, gène codant pour CD135
GHS	Groupe Homogène de Séjour

HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HIF1	Hypoxia induced Factor
HSPG	Heparan Sulfate ProteoGlycan
HSP 27	Heat-Shock Proteins 27
HRE	Hypoxia reponse element
IGF	Insulin Growth Factor
IQGAP1	Ras GTPase Activationg-like Protein,ou p195
KDR	Kinase Domain containing Receptor, gène codant pour VEGFR-2 chez l'humain.
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MB	Membrane Basale
MEC	Matrice Extra Cellulaire
MMPs	MétalloProtéases Matricielles
mTOR	mammelian Target Of Rapamycin
mTORC1	mTOR Complex 1 association avec la protéine Raptor
mTORC2	mTOR Complex 2 association avec la protéine Rictor
NRP	NeuRoPilline
NO	Nitric Oxyd
OVCR	Occlussions de la Veine Centrale de la Rétine
P42/44 MAPK	Phospholipase 42/44 Mitogen Activated Protein Kinase =ERK(1/2)
PDGF	Platelet Derived Grwth Factor
PECAM1	Platelet-Endothelial-Cell Adhesion Molecule-1
PF4 Facteur	Plaquettaire 4
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3 Kinase
PIP2	PhosphatidylInositol-diphosphate
PIP3	Phosphatidyl inositol-triphosphate
PKA	Protéine Kinase A
PKB	ProteineKinase B = AKT
PKC	Proteine Kinase C
PHD	Prolyl-4-Hydroxylase
PLC	PhosphoLipase C

PLGF	PLacenta Growth Factor
PTEN	Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, gène suppresseur de tumeur
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, proto-oncogène ou protéine kinase induisant son expression
Raptor	Regulatory-associated protein of mTOR
RAS	RAt Sarcoma
RET induisant	Rearranged during transfection, proto-oncogène ou protéine kinase son expression
Rheb	Ras Homolog Enriched in Brain
Rictor	Rapamycin-intensiv companion of mTOR
Sck	Sch-related adaptor protein
Shb	adaptor protein Shb
SIAH E3	ubiquitin-protein ligase
S6k1	Ribosomal S6 kinase 1
Src	Proto oncogene tyrosine kinase Src
Tie-2	Tyrosine kinase with Immunoglobulin like and EGF-like domaine = TEK
TEK	Transmembrane Endothelial Kinase
TGF-β	Tranforming Growth Factor β
TNF α	Tumor Necrosis Factor
TSAd	T-cell-Specific Adaptor
TSC 1 et 2	tuberous Sclerosis Complex 1 et 2
TSP-1	ThromboSPondine-1
VE-cadherine	Vascular Endothelial Cadherine
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHLp	Von Hippel-Lindau tumor suppresor portein
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VRAP	VEGF Receptor-Associated Protein

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	18
A) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE	19
A.1 Angiogenèse et oncologie	19
A.1.1 Vasculogenèse	19
A.1.2 Angiogenèse physiologique	20
A.1.2.1 Notion de switch angiogénique	20
A.1.2.1.1 Altération de la membrane basale.....	21
A.1.2.1.2 Surproduction de l'angiopoïétine 2	21
A.1.2.1.3 Hypoxie	21
A.1.2.1.4 Réaction inflammatoire.....	22
A.1.2.2 Mécanismes de l'angiogenèse	23
A.1.2.2.1 Processus de bourgeonnement	23
A.1.2.2.2 Processus d'intussusception.....	24
A.1.2.2.3 Rôle du VEGF A	25
A.1.2.2.3.1 Notion de gradient de VEGF A	25
A.1.2.2.3.2 Hiérarchisation des cellules pointes et des cellules tige	26
A.1.3 Angiogenèse tumorale	28
A.1.3.1 induction par l'hypoxie	28
A.1.3.2 Induction par mutations génétiques	29
A.1.3.3 Rôle des fibroblastes activés	29
A.1.3.4 Impact des métalloprotéases	29
A.1.3.5 Perte du gradient de VEGF A	29
A.1.3.6 Particularité des néo-vaisseaux tumoraux	30
A.2 Rôle VEGF, récepteur VEGF-1 ou flt-1 et VEGF-2 ou KDR	31
A.2.1 Structure des VEGFs	32
A.2.2 Propriétés de ligand des VEGFs	32
A.2.3 Cascades réactionnelles et conséquences physiologiques	35
A.3 Anti-angiogéniques.....	37
A.3.1 Thérapeutiques ciblées	38
A.3.1.1 Les anticorps monoclonaux	38
A.3.1.1.1 Rappel de structure des anticorps monoclonaux	38

A.3.1.1.2 Production des anticorps monoclonaux	39
A.3.1.1.2.1 Immunisation	39
A.3.1.1.2.2 Fusion.....	39
A.3.1.1.2.3 Sélection, screening et clonage	40
A.3.1.1.3 Classification des anticorps monoclonaux	41
A.3.1.1.4 Bévacizumab (AVASTIN).....	42
A.3.1.1.5 Comparaison bérvacizumab/ cétuximab/ panitumumab	43
A.3.1.1.5.1 Cétuximab (ERBITUX)	43
A.3.1.1.5.2 Panitumumab (VECTIBIX).....	44
A.3.1.2.1 Sorafénib (NEXAVAR)	46
A.3.1.2.2 Sunitinib (SUTENT).....	46
A.3.1.2.3 Erlotinib (TARCEVA).....	47
A.3.1.2.4 Gefitinib (IRESSA)	47
A.3.1.2.4 Pazopanib (VOTRIENT).....	48
A.3.1.5 Régorafénib (STIVARGA)	48
A.3.1.3 Inhibiteurs des séries thréonines kinases mTOR (mammalian target of rapamycin) :	49
A.3.1.3.1 Temsirolimus (TORISEL)	51
A.3.1.3.2 Evérolimus (AFINITOR)	52
A.3.1.4 Protéine de fusion recombinante, VEGF trap : Aflibercept (ZALTRAP)	53
A.3.2 Autres anti-angiogéniques: par action anti-TNF α	54
A.3.2.1 Thalidomide (THALIDOMIDE)	54
A.3.2.2 Lénalidomide (REVLIMID)	55
A.3.3. Utilisation des anti-angiogéniques en ophtalmologie	58
A.3.3.1 Ranibizumab (LUCENTIS).....	58
A.3.3.2 Aflibercept (EYLEA).....	59
A.3.3.3 Pégaptanib (MUCAGEN)	59
A.3.3.4 Bévacizumab (AVASTIN).....	60
B) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS LA STRATEGIE DE SOINS	62
B.1 Indications	62
B.1.1 Colorectal métastatique.....	62
B.1.1.1 Bévacizumab associé au 5-fluoro-uracile et d'acide folinique	62
B.1.1.2 Bévacizumab associé à l'oxaliplatine et au 5-fluorouracile (protocole FOLFOX + AVASTIN).....	63
B.1.1.3 Bevacizumab associé à l'irinotécan et au 5-fluorouracile (protocole FOLFIRI +AVASTIN).....	64

B.1.1.4 Bévacizumab associé à la capécitabine et à l'oxaliplatine (protocole XELOX +AVASTIN).....	65
B.1.2 Sein métastatique	66
B.1.2.1 Bévacizumab associé au paclitaxel	66
B.1.2.2 bérvacizumab associé à la capécitabine	67
B.1.2.3 Bévacizumab seul	67
B.1.3 Cancer bronchique non à petites cellules	68
B.1.3.1 Bévacizumab associé au carboplatine et au paclitaxel	68
B.1.3.2 Bévacizumab en association à la gemcitabine et à la cisplatine.....	68
B.1.3.3 Bévacizumab associé au pemetrexed et à la cisplatine	69
B.1.3.4 Bévacizumab associé à la vinorelbine et au carboplatine	69
B.1.3.5 Bévacizumab associé à la vinorelbine et à la cisplatine	70
B.1.4 Rein avancé ou métastatique	70
B.1.5 Epithéliale de l'ovaire	71
B.2 Effets Indésirables	71
B.2.1 Effets indésirables dus à l'AVASTIN.....	71
B.2.1.1 Perforations ou fistule gastro-intestinales	72
B.2.1.2 Hémorragies	72
B.2.1.3 Troubles de la cicatrisation	72
B.2.1.4 Hypertension artérielle.....	72
B.2.1.5 Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)	73
B.2.1.6 Thromboembolies artérielles et veineuses	73
B.2.1.7 Insuffisance cardiaque congestive	74
B.2.1.8 Protéinurie	74
B.2.2 Effets indésirables dus aux protocoles de chimiothérapies.....	76
B.3 Bénéfices thérapeutiques apportés par le bérvacizumab	77
B.3.1 Cancer Colorectal métastatique (CCRm)	78
B.3.1.1 bérvacizumab associé au 5-Fluoro-uracile et à l'acide folinique	78
B.3.1.2 Bévacizumab associé au 5-Fluoro-uracile, à l'acide folinique et à l'oxaliplatine (protocole FOLFOX)	79
B.3.1.3 Bévacizumab associé au 5-fluorouracile, à l'acide folinique et à l'irinotécan (protocole FOLFIRI)	80
B.3.1.3 Bévacizumab assiocié à la capcétabine et à l'oxaliplatine (protocole XELOX)	81
B.3.2 Cancer du sein métastatique (CSm).....	82
B.3.2.1 Bévacizumab associé au paclitaxel	82
B.3.2.2 Le bérvacizumab révoqué par la FDA.....	83

B.3.3 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).....	84
B.3.3.1 Bévacizumab associé au paclitaxel et au carboplatine	84
B.3.3.2 Bévacizumab associé à la gémcitabine et à la cisplatine	85
B.3.4 Cancer rénal métastasé (CRm).....	86
B.3.5 Ovaire	87
C) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS L'ECONOMIE PHARMACEUTIQUE.....	89
C.1 En oncologie	89
C.1.1 Des thérapies ciblées onéreuses	90
C.1.2 Des chiffres à comparer à d'autres pathologies graves	95
C.2 En ophtalmologie.....	97
C.3 Les résultats pour Roche.....	99
CONCLUSION	100
BIBLIOGRAPHIE.....	102

Liste des illustrations

Figure 1. Mécanismes de la vasculogenèse (Cleaver).....	20
Figure 2. Induction de HIF par l'hypoxie. (berra).....	22
Figure 3. Régulation moléculaire du switch angiogénique. (Bikfavi).....	23
Figure 4. Angiogenèse par bourgeonnement. (Leveni).....	24
Figure 5. Angiogenèse par intussusception. (Burri)	25
Figure 6. Hiérarchisation des cell tiges et des cellules souches via la voie Notch/dll4. (Feige)	26
Figure 7. Stabilisation de l'angiogenèse physiologique. (Li).....	27
Figure 8. Induction de l'angiogenèse tumorale par hypoxie.	28
Figure 9. Perte de gradient VEGF. (Gherhardt)	30
Figure 10. VEGF Amplification de l'angiogenèse tumorale par apport de facteurs de croissance. (source : www.biooncology.com)	31
Figure 11. Structure du VEGF (Muller)	32
Figure 12. Les VEGFs et leurs VEGFRs. (Olsson)	33
Figure 13. Les co récepteurs du VEGF. (Olsson)	34
Figure 14. Induction des différent VEGFR. (Tammela)	35
Figure 15. Cascade réactionnelle induite par le VEGFR 2. (Olsson).....	36
Figure 16. Stratégie anti-angiogénique. (Corvol)	37
Figure 17. Structure d'un anticorps.....	38
Figure 18. Production d'anticorps monoclonaux via hybridomes la technique des hybridomes. (Marasco)	40
Figure 19. Classification des anticorps monoclonaux. (Scheen)	42
Figure 20. Voie de la signalisation Akt/mTOR. (adapté de ravaud).....	51
Figure 21. Stratégies d'inhibition des thérapies ciblées.	57
Figure 22. Répartition des dépenses des dix premiers médicaments anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2011. (source : INCa)	90
Figure 23. Évolution des dépenses liées aux cinq médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2008 et 2011 du secteur public. (source INCa).....	91
Figure 24. Répartition des dépenses des 10 premiers médicaments anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2011. (source INCa)	92
Figure 25. Évolution des dépenses liées aux cinq médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2011 du secteur privé. (source INCa)	92
Figure 26. Estimation comparative du coût mensuel du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab. (adapté de Zambrowsky)	94

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau comparatif du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab. (adapté de Launer- Vacher)	45
Tableau 2. Récapitulatif des molécules anti angiogéniques.....	56
Tableau 3. Protocole de chimiothérapie AVASTIN + 5-FU.....	62
Tableau 4. Protocole AVASTIN + Folfox.....	63
Tableau 5. Protocole AVASTIN + Folfiri.....	64
Tableau 6. Protocole AVASTIN + Xelox.	65
Tableau 7. Protocole AVASTIN + paclitaxel sur 14 jours.	66
Tableau 8. Protocole AVASTIN + Xeloda sur 21 jours.....	67
Tableau 9. Protocole AVASTIN + Cisplatine sur 21 jours.	68
Tableau 10. Protocole AVASTIN + vinorelbine + Carboplatine sur 21 jours.....	69
Tableau 11. Protocole AVASTIN + Vinorelbine +Cisplatine sur 21 jours.....	70
Tableau 12. Tableau récapitulatif des effets indésirables dus au bévacizumab.	75
Tableau 13. Tableau récapitulatif des effets indésirables dus aux protocoles de chimiothérapies associés à l'AVASTIN.	76
Tableau 14. Etudes AVF0780g et AVF2192g.	78
Tableau 15. Etude E3200.....	79
Tableau 16. Etude AVF2107g.	80
Tableau 17. Etude N016966.....	81
Tableau 18. Etude E2100.....	82
Tableau 19. Réévaluation des effets indésirables dus au bévacizumab via les études RIBBON 1 & 2 et AVADO dans le CSm.....	83
Tableau 20. Etude E4599.....	84
Tableau 21. Etude B017704.....	85
Tableau 22. Etude B017705.....	86
Tableau 23. Etude GOG0218.	87
Tableau 24. Répartition des coûts en fonction des différents types de traitements (source : INCa).....	89
Tableau 25. Comparaison des ALD Les plus coûteuses en valeur absolue et au prorata du nombre de patients traités. (source : CNAM)	96
Tableau 26. Médicaments les plus vendus en 2012 par Roche.....	99

INTRODUCTION

Si l'intérêt éventuel d'un traitement anti-angiogénique dans l'approche thérapeutique du cancer a été évoqué il y a déjà plus de 40 ans par Folkman (1971) [43], ce sont les découvertes récentes sur le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF pour *Vascular Endothelial Growth Factor*) qui ont permis une réelle avancée dans ce domaine par la conception de nouveaux médicaments comme le bévacizumab (AVASTIN) [42].

Afin de mieux comprendre l'apport de cette molécule en cancérologie, nous allons d'abord expliquer ce qu'est l'angiogenèse, en quoi ce phénomène est si important dans le développement du cancer, et comment le bévacizumab, ainsi que les principaux médicaments anti-angiogènes, parviennent à le combattre.

Ces mécanismes expliqués, nous exposerons ensuite comment le bévacizumab est utilisé aujourd'hui dans les différents protocoles de chimiothérapies, et ce qu'il a apporté en termes de survie pour les patients.

Les capacités anti-angiogéniques de ces nouveaux médicaments se sont aussi révélées très intéressantes en ophtalmologie bien que certains, comme l'AVASTIN, n'y étaient pas destinés pendant leur développement. Le bévacizumab est aujourd'hui utilisé en ophtalmologie en dehors de ses indications originelles et nous tâcherons d'expliquer pourquoi.

Enfin, nous nous pencherons sur l'impact économique de cette molécule récente, que ce soit en coût de remboursements engendrés pour les organismes payeurs français, ou que ce soit en profits engendrés pour son exploitant.

A) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

A.1 Angiogenèse et oncologie

Qu'est-ce que l'angiogenèse ?

L'angiogenèse est un phénomène biologique régissant la constitution de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire déjà existant.

Il convient de différencier l'angiogenèse de la vasculogenèse. Lors de la vasculogenèse, des cellules progénitrices mésenchymateuses pluripotentes (angioblastes) se différencient en cellules endothéliales puis s'assemblent en un réseau vasculaire primitif. L'angiogenèse, qui fait suite à la vasculogenèse, permet l'extension et le remodelage de ce réseau afin d'établir un système circulatoire mature et fonctionnel.

L'angiogenèse peut-être physiologique ; ce phénomène intervient principalement au cours de la cicatrisation, du cycle menstruel et de la grossesse chez l'adulte sain et lors de l'embryogenèse chez le foetus. Mais l'angiogenèse peut aussi être un phénomène pathologique ; elle est notamment impliquée en cancérologie dans la croissance tumorale, en ophtalmologie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie du diabétique [124], en rhumatologie dans la polyarthrite rhumatoïde [93] ou encore en dermatologie dans certaines formes de psoriasis [58].

A.1.1 Vasculogenèse

La vasculogenèse aboutit à la formation d'un plexus capillaire primitif. Sous l'action du VEGF (vascular endothelial growth factor), des cellules progénitrices nommées angioblastes (cellules mésenchymateuses), situées dans le stroma, exprimant des récepteurs au VEGF (VEGFR 1 ou flt-1 et VEGFR 2 ou fkl-1) donnent naissance à des cellules endothéliales via VEGFR 2 (étape de différenciation).

Sous l'action de VEGFR 1, ces cellules endothéliales vont s'assembler en capillaires immatures, formation d'un tube et de la membrane basale, secréter le PDGF B (isoform B du *Platelet Derived Growth Factor*) et ainsi recruter des cellules mésenchymateuses exprimant le PDGFR- β (un des récepteurs du PDGF B). Ces progéniteurs vont par la suite se différencier en péricytes (figure1). En secrétant l'Ang1 (angiopoïétine 1) sur Tie-2 (récepteurs à l'angiopoïétine) des cellules endothéliales, les péricytes permettent le contact entre les cellules et stabilisent la structure du capillaire nouvellement formé (étape de recrutement).

Une fois la structure stabilisée, les cellules endothéliales sécrètent le TGF- β (*Transforming Growth Factor*), dans les vaisseaux de gros diamètre, afin différencier les péricites en cellules musculaires lisses et aboutir à un plexus vasculaire primaire (étape de maturation).

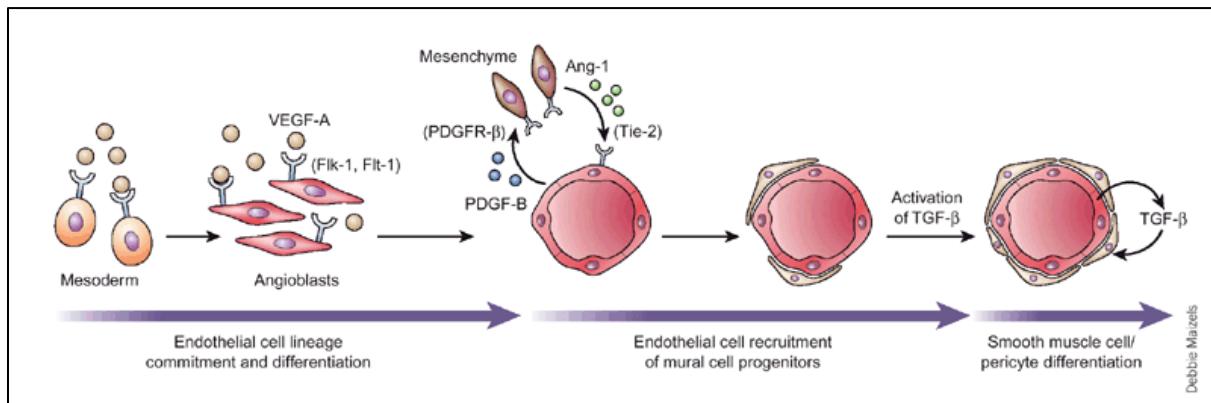


Figure 1. Mécanismes de la vasculogenèse (Cleaver).

A.1.2 Angiogenèse physiologique

L'angiogenèse a pour but de constituer de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de capillaires matures. L'angiogenèse dépend de signaux paracrinies [105], facteurs de croissance produits par des cellules avoisinantes, qui induisent la migration des cellules vasculaires et leurs assemblages en vaisseaux. L'expression de ces facteurs est régie par un contrôle moléculaire au niveau cellulaire : le switch angiogénique [112]. Ce switch angiogénique va permettre de stimuler les cellules endothéliales, elles passeront d'un état de phénotype quiescent à un état de phénotype angiogénique.

A.1.2.1 Notion de switch angiogénique

Chez l'adulte, les capillaires sont de nature quiescents. Ils sont constitués d'une assise unique et continue de cellules endothéliales sur une membrane basale. Cette structure assure la perméabilité des capillaires avec le milieu extérieur, sang et tissus environnants. Les capillaires sont recouverts de péricytes qui renforce leur stabilité par leur contraction (diminution de la perméabilité et augmentation du contact entre les cellules). Le statut de quiescence des capillaires est principalement dû à la signalisation via l'Ang-1 sur le récepteur Tie-2, au contact entre les cellules endothéliales et à l'intégrité de la membrane basale sur laquelle elles reposent.

Le switch angiogénique, c'est à dire l'activation de certaines cellules endothéliales peut intervenir par divers phénomènes physiologiques comme l'altération de la membrane basale, la surproduction d'angiopoïétine 2 (Ang-2, antagoniste de l'Ang-1 sur les récepteurs Tie-2 de la cellule endothéliale), l'hypoxie ou encore une réaction inflammatoire.

A.1.2.1.1 Altération de la membrane basale

L'altération de la membrane basale, le plus souvent par les métalloprotéases matricielles (MMPs), aboutit à une libération de facteurs pro angiogéniques qu'elle stockait comme le b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor), et à une perte de contact entre les cellules ce qui dévoile des récepteurs endothéliaux pro-angiogénique comme les VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) et les B-FGFR (*Basic Fibroblast Growth Factor Receptor*) [76].

A.1.2.1.2 Surproduction de l'angiopoïétine 2

Une surproduction de l'Ang-2 par les cellules endothéliales lésées ou par les cellules environnantes (macrophages lors de réactions inflammatoires ou hypoxiques) peut induire un phénotype angiogénique des cellules endothéliales par leurs actions antagonistes sur les récepteurs Tie-2 [35].

A.1.2.1.3 Hypoxie

L'hypoxie résulte d'une baisse de la pression partielle en oxygène dans les tissus, soit par une mauvaise vascularisation soit par une surconsommation d'oxygène. Les cellules possèdent un mécanisme de réponse à ces variations de pressions qui aboutit à la production de médiateurs pro-angiogéniques. Cette réponse est due au facteur de transcription induit par l'hypoxie (HIF, *Hypoxia Induced Factor*). C'est un facteur hétérodimérique de deux sous-unités α et β . La dégradation ou le maintien de son activité est conséquent à l'hypoxie. En présence d'oxygène, une enzyme, la prolyl 4-hydroxylase (PHD), se lie à l'oxygène et hydroxyle des résidus de proline dans la molécule HIF1 α . Une fois hydroxylé, HIF1 α s'associe avec le produit du gène von Hippel-Lindau (VHL) et est rapidement dégradé dans le protéasome. En hypoxie, l'hydroxylation de PHD est inhibée et le niveau de HIF1 α est stabilisé [12]. Il existe trois formes de PHD 1, 2 et 3 et la PHD2 est la plus active dans la régulation de HIF1 α , PHD1 et 3 étant dégradées dans des conditions

hypoxiques par les ligases siah1 et siah2 et par la protéine OS9 [9]. Lorsque HIF1 α est stabilisé, il se dimérisera avec la forme β dans le noyau de la cellule et induira la transcription des gènes HRE (*Hypoxia Response Elements*) (figure 2). Ces gènes coderont, en réponse à l'hypoxie tissulaire, différentes molécules pro-angiogéniques comme le VEGF, l'EPO (érythropoïétine) ou l'i-NOS (*nitric oxyde synthetase inducible*) [44] [84] [161].

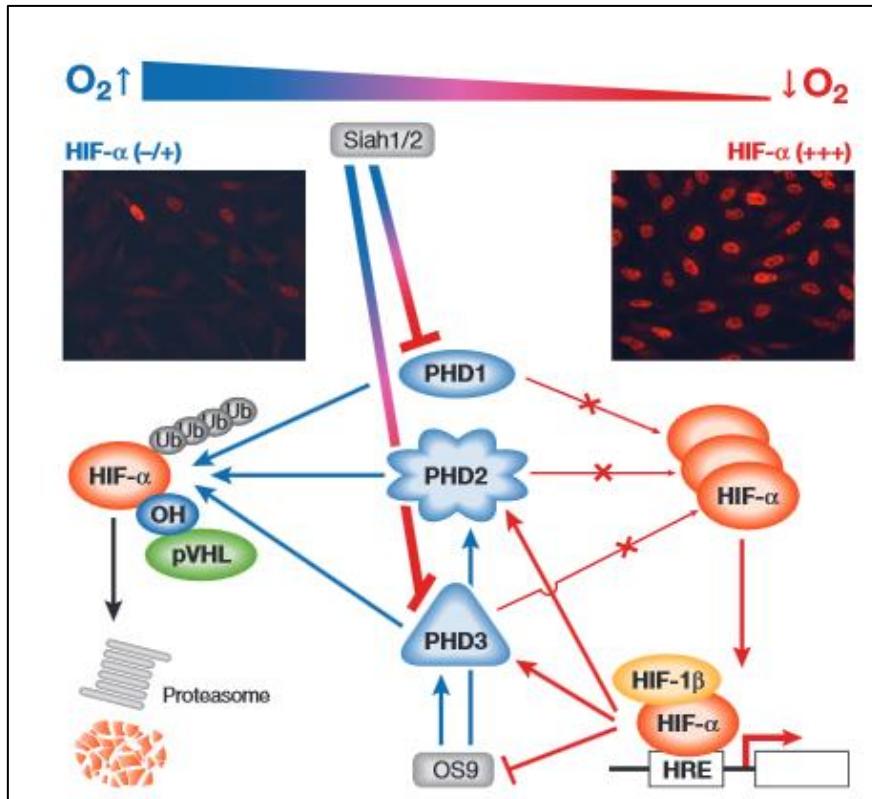


Figure 2. Induction de HIF par l'hypoxie. (berra)

A.1.2.1.4 Réaction inflammatoire

Lors de certaines pathologies inflammatoires, les leucocytes, notamment les macrophages, attirés par chimiotactisme secrètent des facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF A, le b-FGF, et l'Ang-2 qui activeront à leur tour les cellules endothéliales quiescentes [68] [14].

L'induction du switch angiogénique par ces phénomènes physiologiques augmente la quantité et/ou l'action d'agents pro-angiogéniques mais aussi diminue celle de molécules anti-angiogéniques (principalement la thrombospondine (TSP-1), le facteur plaquettaire 4 (PF4), l'endostatine...). Le signal des médiateurs est globalement pro-angiogénique, le switch angiogénique est induit et bascule sur « on ».

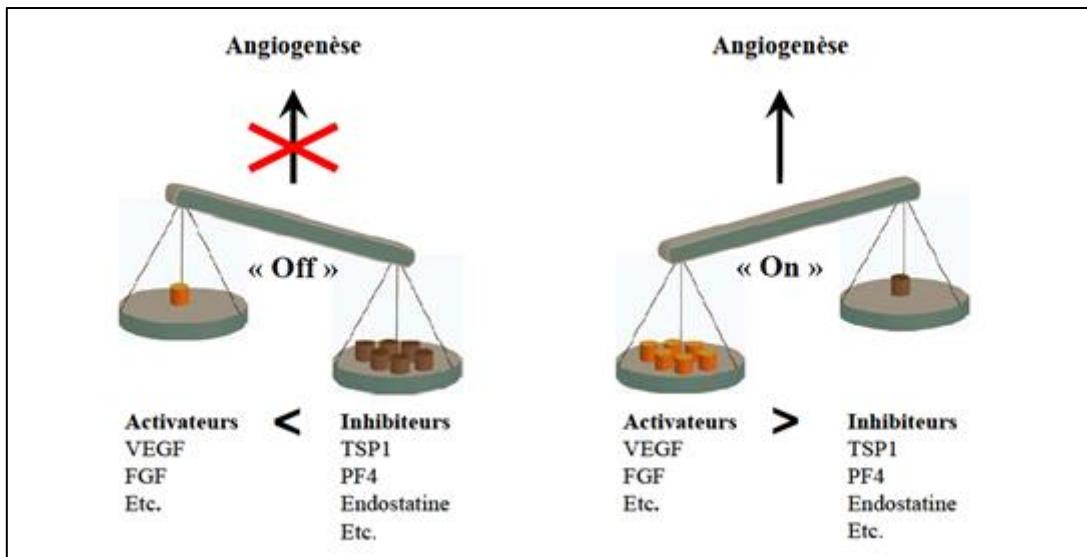


Figure 3. Régulation moléculaire du switch angiogénique. (Bikfavi)

A.1.2.2 Mécanismes de l'angiogenèse

Le switch angiogénique des cellules endothéliales correspond à la première étape de la formation d'un nouveau vaisseau. L'angiogenèse se déroule alors par deux mécanismes : le bourgeonnement (ou sprouting) et/ou l'intussusception.

A.1.2.2.1 Processus de bourgeonnement

Le processus de bourgeonnement est précédé par une étape de déstabilisation qui comprend la vasodilatation du vaisseau parental (expression de e-NOS) ce qui réduit le contact entre cellules endothéliales, la dégradation de la membrane basale par les métallo-protéases matricielles (principalement les MMP-2 et MMP-9) ainsi que par les activateurs du plasminogène. Les vaisseaux sont ensuite déstabilisés sous l'action de l'Ang-2, ligand du récepteur Tie-2 et antagoniste naturel de l'Ang-1. On remarque une migration et une prolifération de cellules endothéliales qui s'assembleront en tubules et s'allongeront par de nombreuses mitoses. Le bourgeon ainsi formé constituera le nouveau capillaire après une étape de maturation. Cette dernière étape de stabilisation, impliquant le *platelet-derived growth factor-BB* (PDGF-BB), l'Ang-1 et le TGF β , consiste au recrutement de péricytes ou de cellules musculaires lisses ainsi que la formation d'une nouvelle membrane basale. A noter que cette structure vasculaire reste dépendante de la présence des facteurs de croissance comme le VEGF ; en leur absence le néo vaisseau peut régresser.

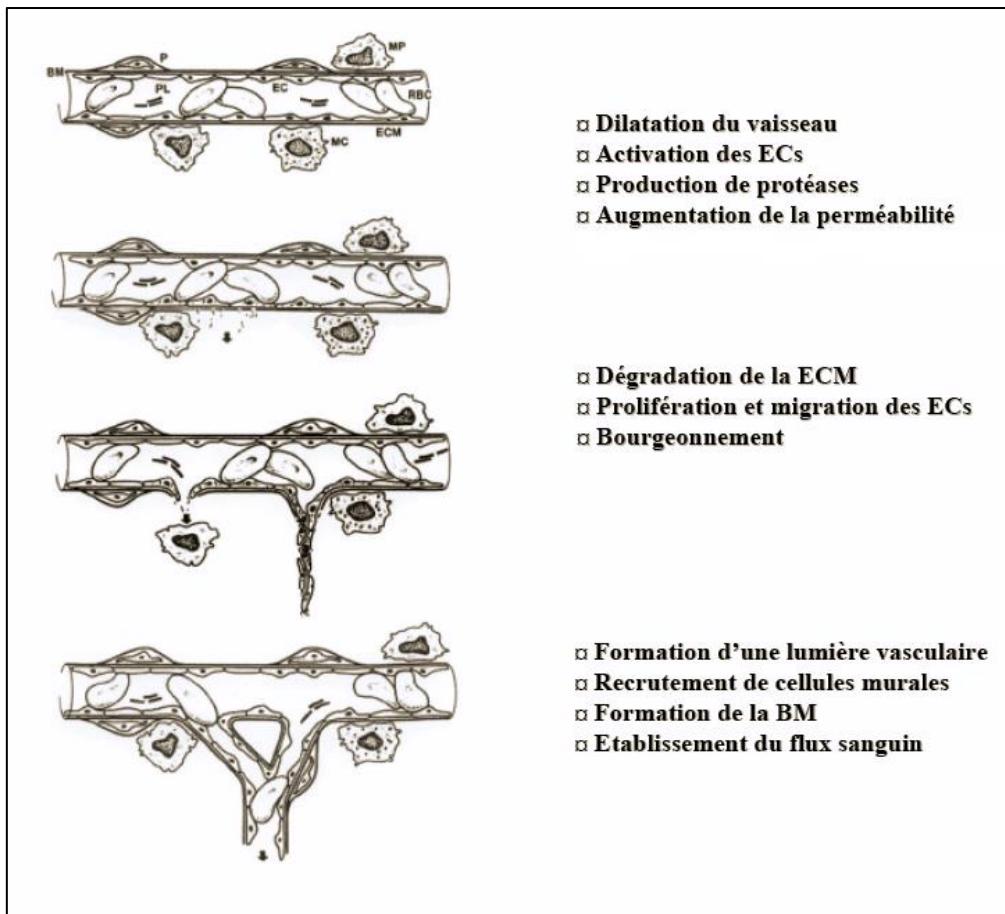


Figure 4. Angiogenèse par bourgeonnement. (Leveni)

A.1.2.2 Processus d'intussusception

Lors du processus d'intussusception, le vaisseau parental se scinde en deux vaisseaux fils par compartimentation ; c'est un réarrangement des capillaires. Ce phénomène débute par une invagination de la paroi du vaisseau dans la lumière en direction de la paroi opposée. Une fois le contact entre les deux parois effectué, la membrane basale est perforée, l'espace entre les cellules endothéliales est comblé par des péricytes et des fibroblastes qui vont synthétiser une nouvelle membrane basale [16] (figure 5).

A la différence de l'angiogenèse bourgeonnante, il n'y a pas de prolifération importante des cellules endothéliales. Bien que les mécanismes de l'intussusception soient encore mal connus, les facteurs PDGF- β , le VEGF A et Ang-1 semblent y jouer un rôle important [17].

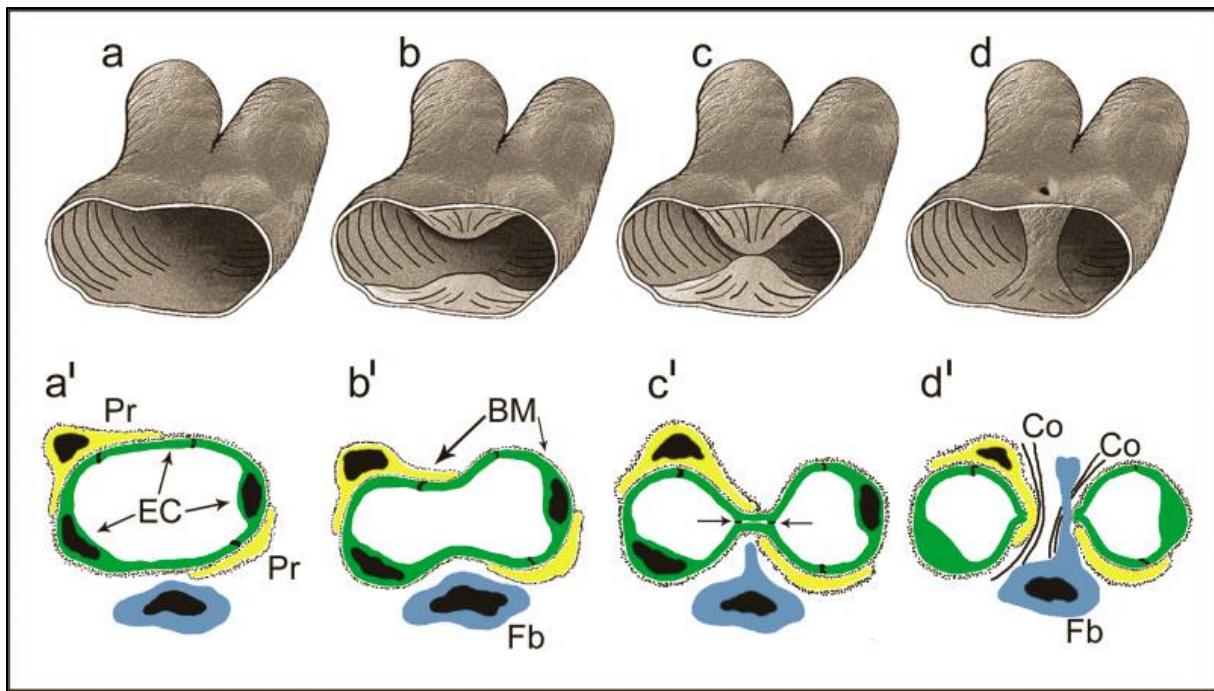


Figure 5. Angiogenèse par intussusception. (Burri)

A.1.2.2.3 Rôle du VEGF A

Une fois que les cellules endothéliales ont acquis leurs phénotypes angiogéniques (ce qui implique présence de facteurs de croissance, perte de contact entre les cellules, libération de MMPs dégradant la membrane basale, vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire) elles deviennent réceptives aux facteurs de croissance, notamment le VEGF A, qui vont maintenir cet état pro-angiogénique. Pour que la formation du nouveau vaisseau soit contrôlée, orientée et délimitée, toutes les cellules endothéliales ne deviennent pas pro-angiogéniques, certaines conservent leurs phénotypes de quiescence.

A.1.2.2.3.1 Notion de gradient de VEGF A

Parmi les cellules activées, une hiérarchie s'établit, en réponse au VEGF A, par la différenciation d'une cellule vers un phénotype dit *tip-cell* (ou cellule de pointe) et la différenciation des autres cellules activées, et adjacentes à la *tip-cell*, en un phénotype différent dit *stalk-cell* (ou cellule en tige). Cette différenciation cellulaire est permise par un gradient de concentration de VEGFA dans la matrice extracellulaire (MEC) vers la membrane basale. Ce gradient est rendu possible par la fixation du VEGF A au protéoglycanes à sulfate héparanes (HSPG) de la MEC. La concentration croissante de VEGF A donne ainsi la direction à suivre au nouveau vaisseau sanguin.

A.1.2.2.3.2 Hiérarchisation des cellules pointes et des cellules tige

Il n'existe qu'une seule tip-cell par bourgeon vasculaire, dans l'angiogenèse physiologique. Cette cellule, réorganisée par l'action du VEGF A sur les récepteurs VEGFR2 qu'elle surexprime, va émettre des filopodes migrant dans la matrice dégradée. Elle ordonne aux cellules jointives, les stalk- cell, de se diviser et de s'allonger mais sans exprimer VEGFR2. Cette hiérarchie cellulaire est contrôlée par le système Notch/dll4 (figure 6). La cellule de pointe exprime Dll4, en réponse à la stimulation du VEGF A, et se lie aux récepteurs Notch des cellules tiges réprimant ainsi l'expression de récepteurs VEGFR2 [40]. La cellule pointe s'assure ainsi que les autres cellules tiges ne réagiront pas avec le VEGF A du milieu car elles sont dépourvues de récepteurs VEGFR2. Cette signalisation permet de réguler l'angiogenèse en une seule direction [63].

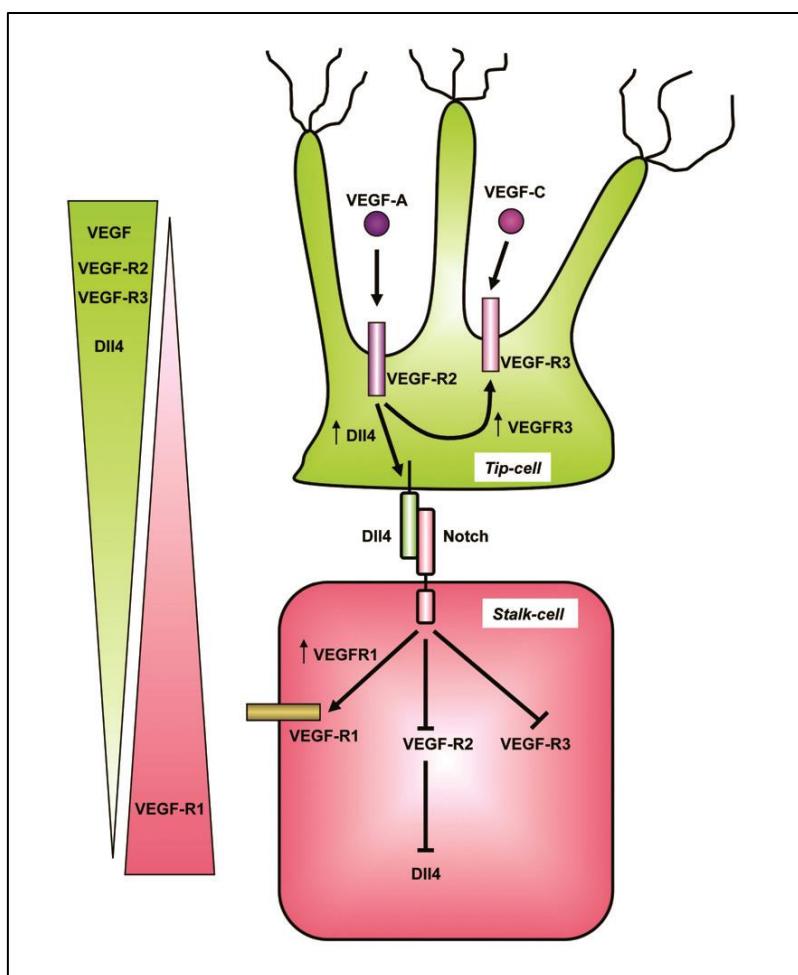


Figure 6. Hiérarchisation des cellules tiges et des cellules souches via la voie Notch/dll4. (Feige)

Les filopodes de la tip-cell en secrétant des MMPs vont constamment dégrader la MEC, libérer ainsi du VEGF A que la MEC stockait et maintenir un gradient de concentration

de VEGF A, ce qui maintiendra le phénotype de tip-cell en plus de guider sa progression [50] [51].

La tip-cell progresse dans la matrice jusqu'à jonction avec un autre bourgeon vasculaire formant une anastomose. Il s'en suit l'étape de stabilisation par recrutement des péricytes et formation de la membrane basale via l'action de PDGF-BB et de TGF β décrite ci-dessus (figure 7).

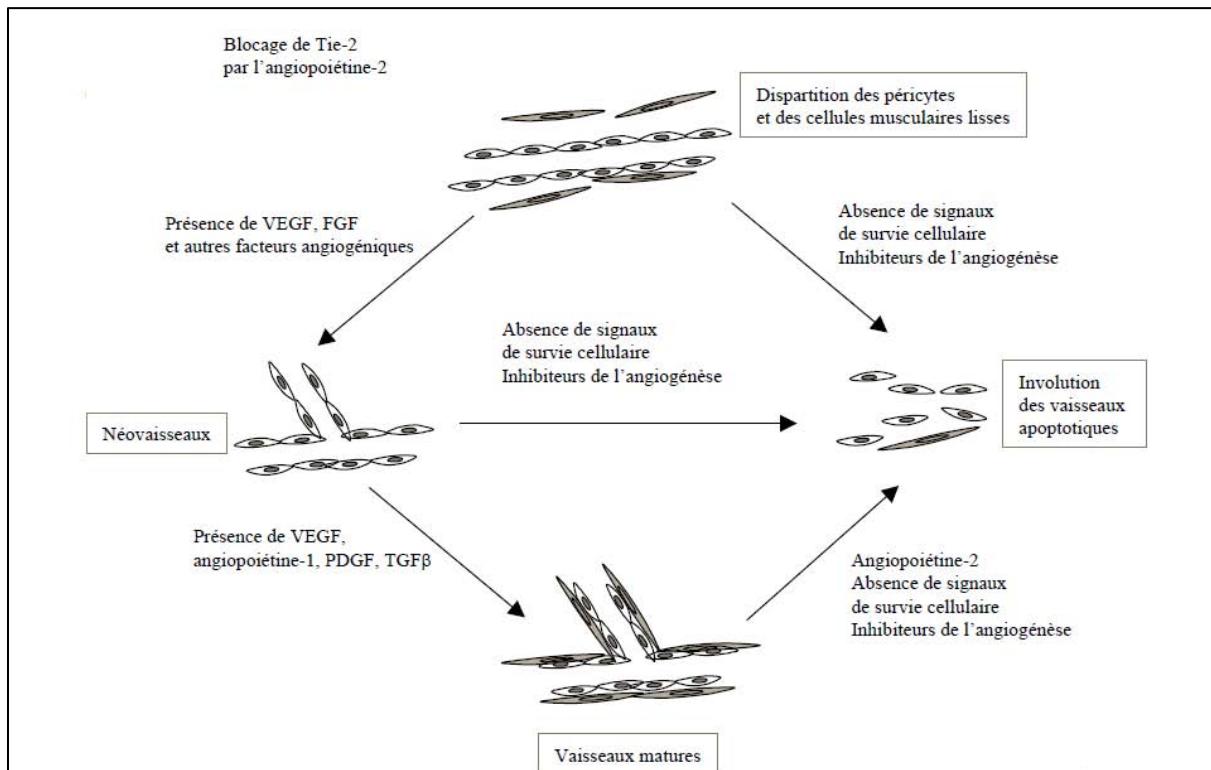


Figure 7. Stabilisation de l'angiogenèse physiologique. (Li)

A.1.3 Angiogenèse tumorale

Dans le cas de l'angiogenèse tumorale, la plupart des conditions pro-angiogéniques sont retrouvées simultanément et non régulées. Les facteurs pro-angiogéniques stimulent sans relâche l'angiogenèse tout au long de la croissance tumorale et ceci dans un contexte souvent largement inflammatoire. L'angiogenèse tumorale est alors anarchique et ne s'arrête jamais.

A.1.3.1 induction par l'hypoxie

Dans le cas de tumeurs solides, l'hypoxie est souvent le stimulus déclenchant l'angiogenèse tumorale. En se développant, une tumeur grossit par la multiplication anarchique de ces cellules. Dans un tissu tumoral avasculaire, les cellules situées au centre de la tumeur se retrouvent isolées et privées de nutriments et d'oxygène. Cette situation hypoxique conduit à une accumulation de HIF1 α dans les cellules, ce qui aboutit à une production accrue d'agents pro-angiogéniques (figure 8). La carence en nutriments, notamment en glucose dont les cellules tumorales ont davantage besoin que les cellules saines au vue de leur métabolisme aberrant, conduit également à une production de VEGFA pro-angiogénique [141].

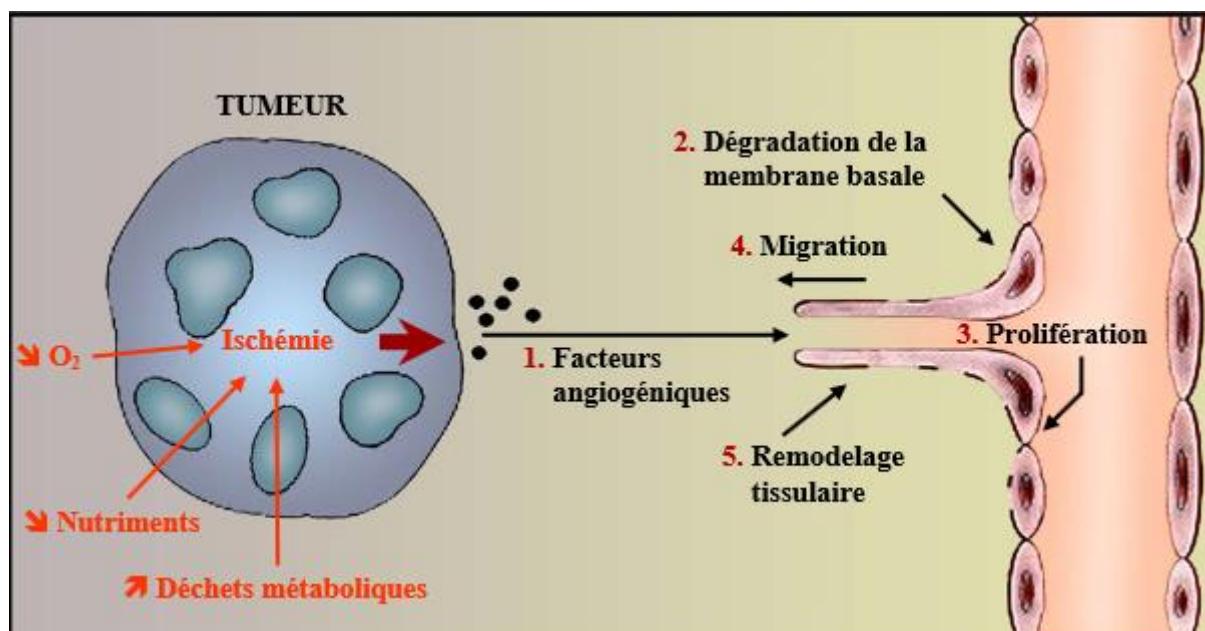


Figure 8. Induction de l'angiogenèse tumorale par hypoxie.

A.1.3.2 Induction par mutations génétiques

Des mutations peuvent aussi être responsables de l'angiogenèse tumorale. Si des gènes suppresseurs de tumeurs (P53, VHL) ou des oncogènes (Ras, HER-2) sont mutés, il y aura alors surproduction de VEGF A [121].

A.1.3.3 Rôle des fibroblastes activés

Le stroma tumoral contient également un type de cellule particulière, les fibroblastes activés ou CAF (*Cancer associated Fibroblasts*), responsable de l'angiogenèse tumorale. Leur présence et leur activité sont dues à différents facteurs de croissance secrétés par les tumeurs (TGF- β , PDGF et b-FGF) qui ont recrutés et stimulés des fibroblastes dans le stroma tumoral. Les CAFs stimulent l'angiogenèse tumorale en synthétisant le TGB- β et le VEGF ainsi que des MMPs et en conservant un milieu inflammatoire [22]. Leur activité pourrait interférer avec l'efficacité des traitements anti angiogéniques actuels et pourrait devenir des cibles thérapeutiques à part entière [28].

A.1.3.4 Impact des métalloprotéases

Les tumeurs surexpriment également des métalloprotéases, notamment les MMP 2 et 9 qui dégraderont constamment la MEC, libérant ainsi le VEGF A stocké grâce au HSPG de la MEC. Le VEGF A est massivement libéré, il ne peut plus être stocké par la MEC qui est dégradée [129]. La concentration de VEGF A est excessive et non régulée, ce qui aboutit à une perte de gradient de concentration de VEGF A.

A.1.3.5 Perte du gradient de VEGF A

Les cellules endothéliales, stimulées par le VEGF A, vont exprimer ses récepteurs à leurs surface et ainsi adopter le phénotype de cellules pointes (*tip-cell*). Cependant, dans le tissu cancéreux les cellules endothéliales sont dépourvues de récepteurs notch [51] [52]. La signalisation dll4/notch est alors interrompue et les cellules environnantes ne sont plus obligées de rentrer dans un phénotype de cellules tiges (*stalk-cell*) ; elles continuent d'exprimer des récepteurs au VEGF, le fixe, et adopte à leur tour un phénotype de cellule pointe. Ainsi, dans l'angiogenèse tumorale, le bourgeonnement via les cellules pointes est

multiple et comme l'angiogenèse ne suit pas la direction du gradient de concentration de VEGF A, sa progression est multidirectionnelle (figure 9) [63].

L'angiogenèse est alors anarchique tant dans l'organisation spatiale des nouveaux capillaires formés que dans leur structure et leur nombre.

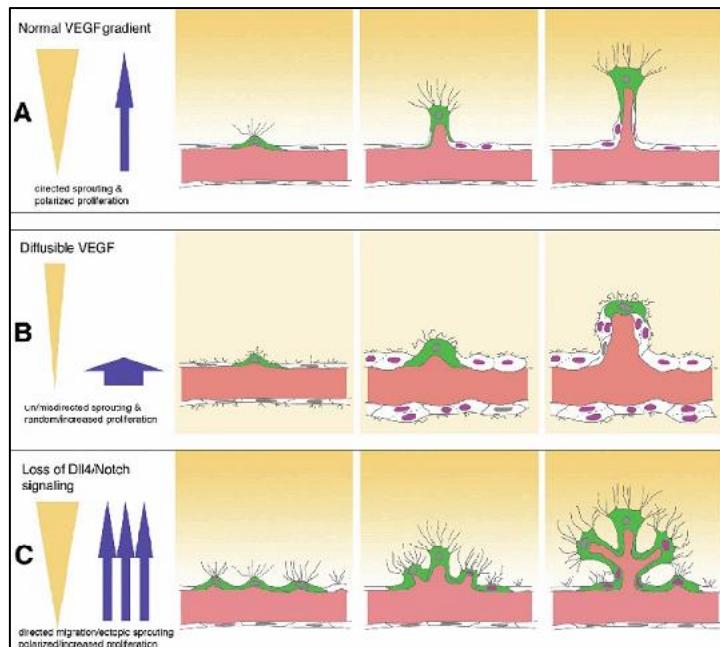


Figure 9. Perte de gradient VEGF. (Gherhardt)

A.1.3.6 Particularité des néo-vaisseaux tumoraux

De plus, contrairement à l'angiogenèse physiologique (par exemple lors de la cicatrisation), les vaisseaux tumoraux ne reconstituent pas une paroi vasculaire complète ; les péricytes ne sont pas recrutés pour recréer la membrane basale de vaisseaux sanguins stables. Ces capillaires restent hautement perméables et sont incapables de générer une structure de branchements hiérarchiques. Leur paroi reste hautement perméable et très sensible aux facteurs de croissance environnants.

Ce phénotype angiogénique dans le cas des cancers est proprement anarchique, les cellules endothéliales étant plus sensibles aux facteurs de croissance présents dans le stroma, favorisant la vascularisation de la tumeur et donc son développement. Cette dernière va, à son tour, secréter de nouvelles molécules pro-angiogéniques dans des concentrations importantes et non régulées (figure 10). Les cellules ne retrouvent jamais un phénotype de quiescence. Le switch angiogénique ne cesse d'être amplifier.

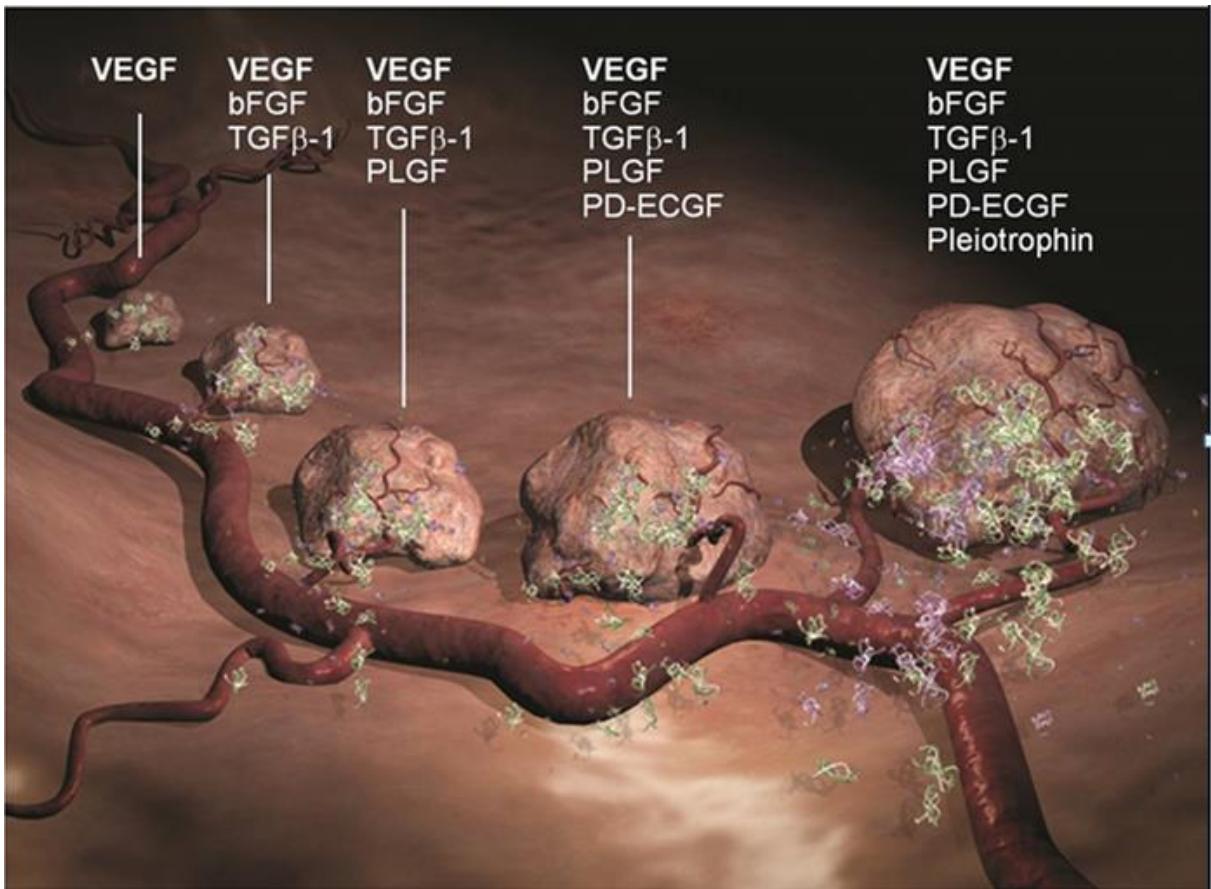


Figure 10. VEGF Amplification de l'angiogenèse tumorale par apport de facteurs de croissance. (source : www.biooncology.com)

A.2 Rôle VEGF, récepteur VEGF-1 ou flt-1 et VEGF-2 ou KDR

Nous avons expliqué les différents mécanismes intervenant lors du développement des tumeurs, principalement solides, et comment ces dernières parvenaient à pervertir les mécanismes physiologiques régulés de l'angiogenèse afin d'assurer leur survie et leur prolifération. Il apparaît également que le VEGF joue un rôle important dans ce phénomène et que son rôle initial de facteur de croissance a été amplifié et élargi au point de devenir une cible thérapeutique majeure dans la lutte contre le cancer.

Le rôle du bévacizumab est d'empêcher la liaison entre le *Vascular Epithelial Growth Factor* (VEGF) et ses récepteurs. Ce facteur joue un rôle clé non seulement dans la vasculogenèse (embryogénèse) mais aussi dans l'angiogenèse impliquée dans différentes pathologies (cancérologie, ophtalmologie) [141] comme nous l'avons décrit dans la partie précédente. Intéressons-nous plus en détail à sa nature et à son fonctionnement.

A.2.1 Structure des VEGFs

La famille des VEGF regroupe, chez l'Homme, cinq glycoprotéines homodimériques de 40 kDa environ, capable de fixer l'héparine et donc de se fixer au protéoglycane au sulfate d'héparane à la surface des cellules (syndecane) et dans la matrice extracellulaire (perlecan) (figure 11). Structuralement, ils s'apparentent à la famille des *Platelet Derived Growth Factor*, avec des ponts disulfures intra chaines et inter chaines entre huit résidus cystéines à des positions fixées quel que soit le monomère. Les VEGF sont organisés en dimères avec un site de fixation à leur récepteur à chaque pôle du dimère [108].

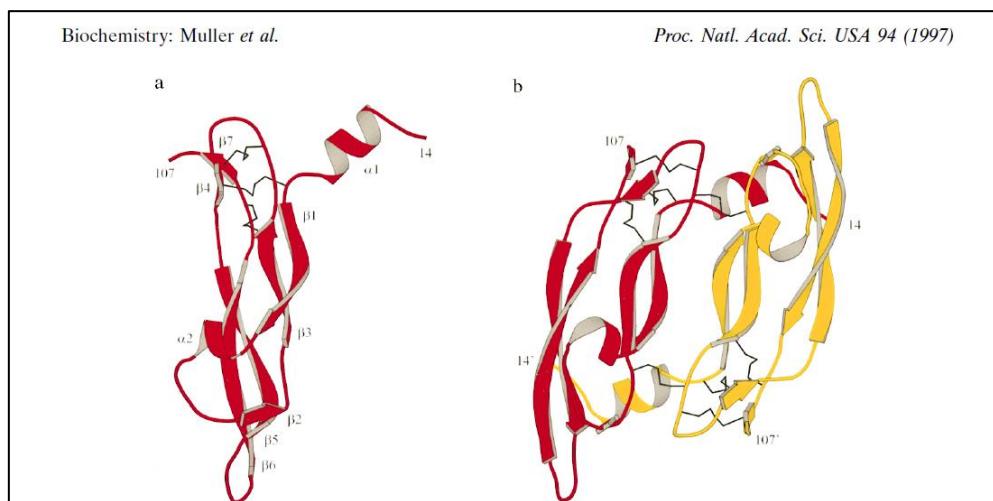


Figure 11. Structure du VEGF (Muller)

On distingue le VEGF A, B, C, D et le *PLacenta Growth Factor* (PLGF). Lors de l'angiogenèse, le VEGF A est le plus actif. Il existe sous 4 isoformes de 121, 165, 189, et 206 acides aminés. Le VEGF A¹⁶⁵ est le plus actif en termes d'activité biologique [10]. Cet isoforme est la cible prioritaire du bévacizumab.

A.2.2 Propriétés de ligand des VEGFs

Les VEGF ont la capacité de se fixer à un groupe de trois récepteurs à activité tyrosine kinase : VEGFR 1 (ou flt-1 du nom de son gène codant), VEGFR 2 (ou KDR de son gène codant) et VEGFR 3. Ces récepteurs dimériques sont composés d'un domaine extracellulaire d'environ 750 amino-acides, organisés en sept domaines immunoglobuline-like (pour le VEGFR 3 le cinquième domaine est remplacé par un pont dissulfure). Il a été démontré que le second domaine immunoglobuline-like sert de site de liaison pour le VEGF [21]. Le domaine extracellulaire est suivi par un domaine transmembranaire puis d'un

domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase et se termine par un segment C-terminal. [108] La plupart des VEGFR sont homodimériques mais des formations d'hétérodimères sont possibles [27].

Les VEGF A, B et la PLGF se lient au VEGFR 1. Les VEGF A se lient au VEGFR 2. Les VEGF C et D se lient au VEGFR 3, ainsi qu'au VEGFR 2 mais avec une affinité moindre [13] (figure12).

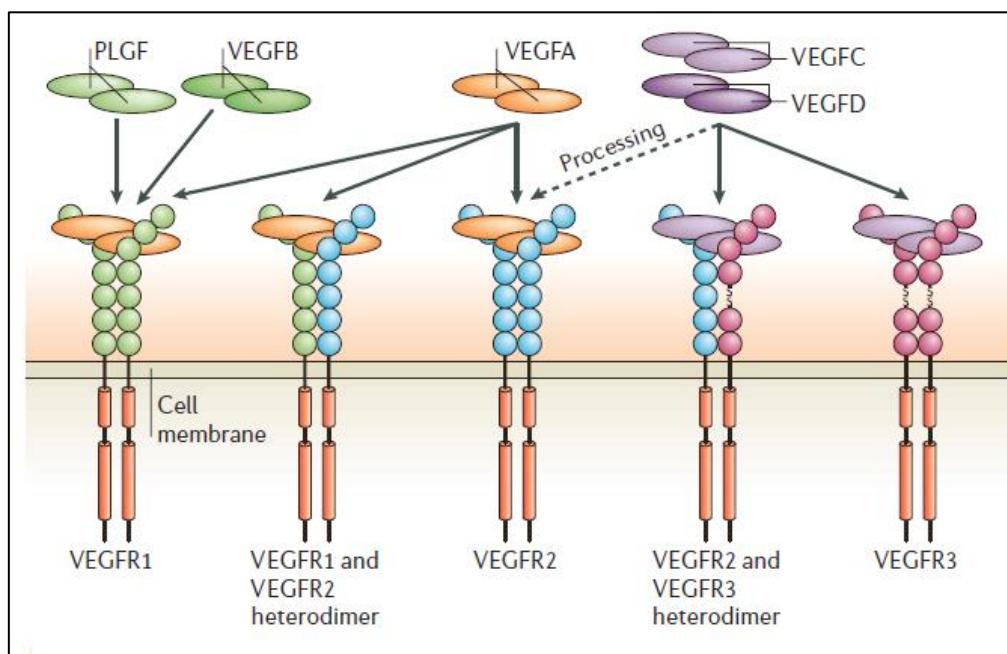


Figure 12. Les VEGFs et leurs VEGFRs. (Olsson)

La fixation VEGF/VEGFR implique une autophosphorylation des deux sites tyrosines intracellulaires ce qui induit une cascade réactionnelle de signalisation intracellulaire de différentes kinases.

La fixation VEGF/VEGFR peut être facilitée par la formation de complexes avec des molécules d'adhésion telles que la *Platelet-Endothelial-Cell Adhesion Molecule-1* (PECAM 1) et la *Vascular Endothelial Cadherin* (VE cadherin).

Cette signalisation peut être accentuée, en outre, par différents co-récepteurs comme les neuropilines-1 (NRP-1) et -2 (NRP-2) (figure13). Ces récepteurs sont aussi capables de se lier aux VEGF mais leur domaine intracellulaire trop court ne permet pas une transduction directe de signal au sein de la cellule endothéliale. Le VEGF A¹⁶⁵ peut également se fixer au niveau de la matrice extracellulaire sur les protéoglycans à héparane sulfate (HSPG), autre co-récepteur, qui le stocke.

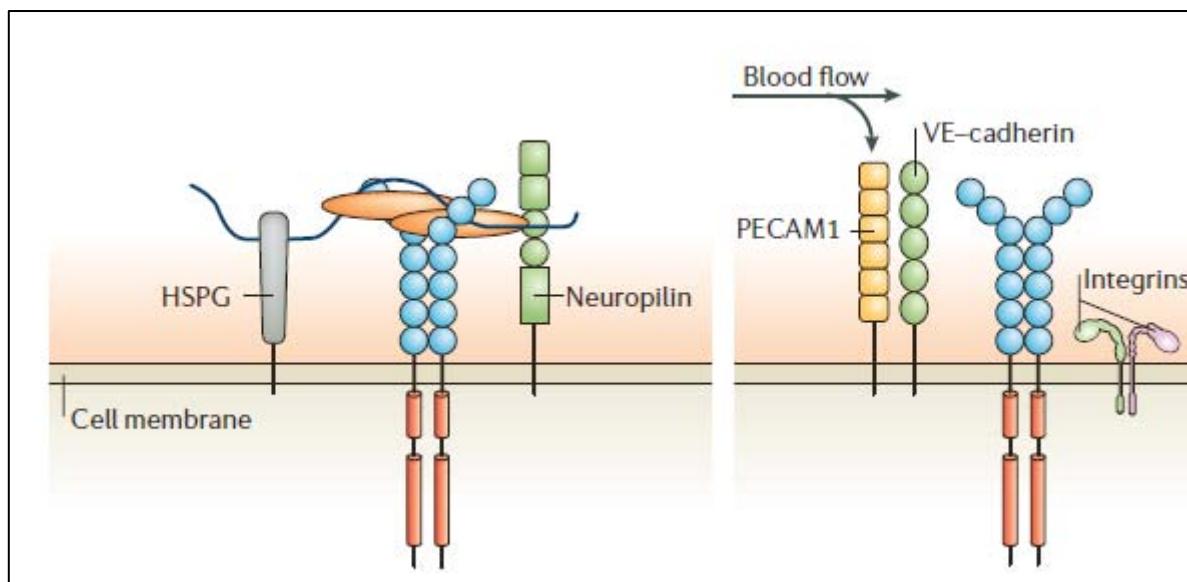


Figure 13. Les co récepteurs du VEGF. (Olsson)

Le VEGFR 1 a une forte affinité pour VEGF A¹⁶⁵ mais il n'induit que faiblement la prolifération cellulaire. Ses formes membranaires et solubles agissent essentiellement comme régulateur négatif dans l'angiogenèse embryonnaire en diminuant localement la concentration en VEGF A¹⁶⁵ disponible [150].

Le VEGFR 2 est le principal récepteur traduisant l'action mitogène, angiogène et du VEGF A¹⁶⁵ au niveau des cellules endothéliales [150]; sa signalisation induit aussi une augmentation de la perméabilité des capillaires [66]. Lorsque le co-récepteur NRP-1 forme un complexe avec le VEGFR 2, le signal induit par VEGF A¹⁶⁵ est accentué : la prolifération et la migration endothéliales sont augmentées.

Des études ont également démontré que l'activation du VEGFR 3 induit une action lymphangiogène [154] [96].

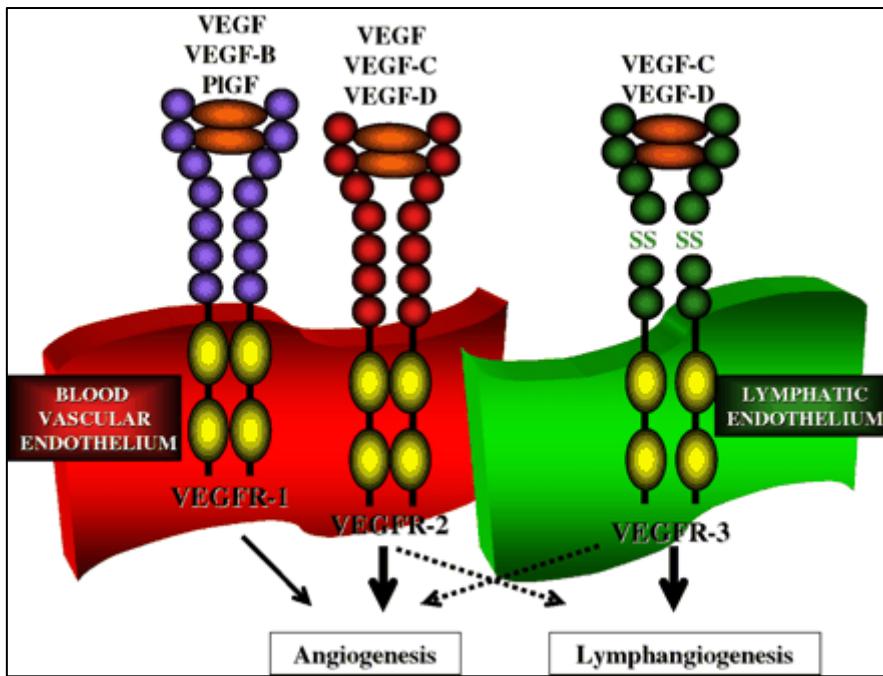


Figure 14. Induction des différents VEGFR. (Tammela)

L'activation des VEGFR suit le principe de redondance. In vivo, l'activation du VEGFR 3 par le VEGF C et D va induire la lymphangiogenèse alors que l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les facteurs C et D est due à leur fixation sur VEGFR 2 [133] [155].

Le VEGF A peut se fixer sur les VEGFR 1 et 2, et ses co-récepteurs, induisant dans les deux cas la prolifération cellulaire. Cependant, lors de l'angiogenèse, la voie de signalisation la plus importante est celle induite par la fixation du VEGF A sur le VEGFR 2 (figure 14).

A.2.3 Cascades réactionnelles et conséquences physiologiques

Lorsque VEGF-A¹⁶⁵ se lie massivement aux récepteurs VEGFR 2 de la cellule endothéliale, la phosphorylation des deux principaux sites tyrosine kinases, 1175 et 1214, intracellulaires du récepteur est induite, ce qui aboutit à une stimulation importante de la prolifération cellulaire [148]. Le site Tyr 1175 est le plus actif et stimule la prolifération endothéliale via les voies phospholipases C-γ et PKC, puis celle des c-raf-MEK-p42/44 MAPK, aussi appelé ERK(1/2) [149]. La voie de la PLC-γ active la PKC par la production de DAG et augmente la concentration de calcium intracellulaire.

La phosphorylation du site Tyr 1175 va aussi activer la protéine shb qui lui est liée [65]. Cette phosphorylation déclenchera la voie PI3K/Akt. La séro-thréonine kinase Akt/PKB est activée par la PI3K et induit la survie des cellules endothéliales [127]. Akt/PKB

régule également la production directe d'acide nitrique NO par phosphorylation de la eNOS, ce qui augmente la perméabilité des capillaires [66].

Le site tyr 1175, une fois phosphorylé, interagit aussi avec les protéines sck/shcB [159].

L'autre site Tyr 1214 moins actif stimule la migration et la morphogenèse des tubules capillaires via les voies P38/MAPK et le système FAK/Paxillin [1] qui activent respectivement le remodelage des fibres d'actine du cytosquelette via la HSP 27 [98] et l'expression des intégrines nécessaires à la migration. La migration cellulaire induite par le VEGFR 2 est accentuée par l'action de l'IQGAP1 qui inhibe l'activité GTPase intrinsèque de la Rac1 [164].

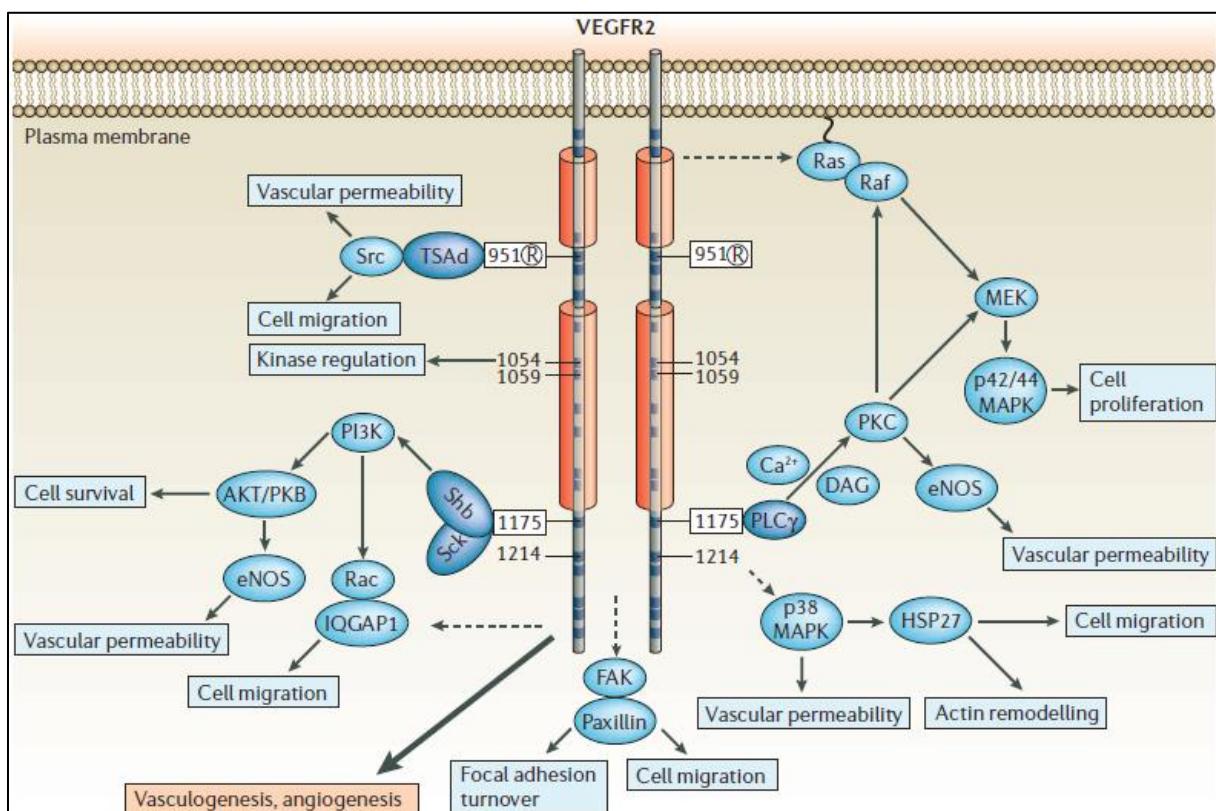


Figure 15. Cascade réactionnelle induite par le VEGFR 2. (Olsson)

Mentionnons également le site de phosphorylation tyr 951 qui est relié avec le T-cell specific adaptor TSAD, encore appelé VRAP (*VEGF receptor associated protein*). Cette cascade réactionnelle tyr951/TSAD régule la migration des cellules endothéliales. La formation d'un complexe entre TSAD et Src pourrait réguler l'activation de Src et influer sur l'augmentation de la perméabilité vasculaire [95].

Ces voies induisent la prolifération, la migration et la survie endothéliale. Elles augmentent également la perméabilité vasculaire. L'ensemble des cascades réactionnelles sont représentées ci-dessous.

A.3 Anti-angiogéniques

La théorie que la croissance tumorale et l'apparition de métastases puissent être inhibées en bloquant l'angiogenèse tumorale a été largement confirmé dans des modèles tumoraux expérimentaux. Ces résultats ont fait naître l'idée que la suppression de l'angiogenèse tumorale puisse être utilisée pour traiter le cancer humain. Les anti-angiogéniques provoqueraient la régression des vaisseaux tumoraux dont on sait qu'ils sont caractérisés par un réseau vasculaire désorganisé, instable, une perméabilité accrue, des shunts artéio-veineux. Les anti-angiogéniques feraient régresser les vaisseaux tumoraux anarchiques et peu efficaces pour favoriser sa réorganisation et permettraient ainsi une meilleure pénétration des médicaments cytotoxiques et une meilleure sensibilité à la radiothérapie (figure 16).

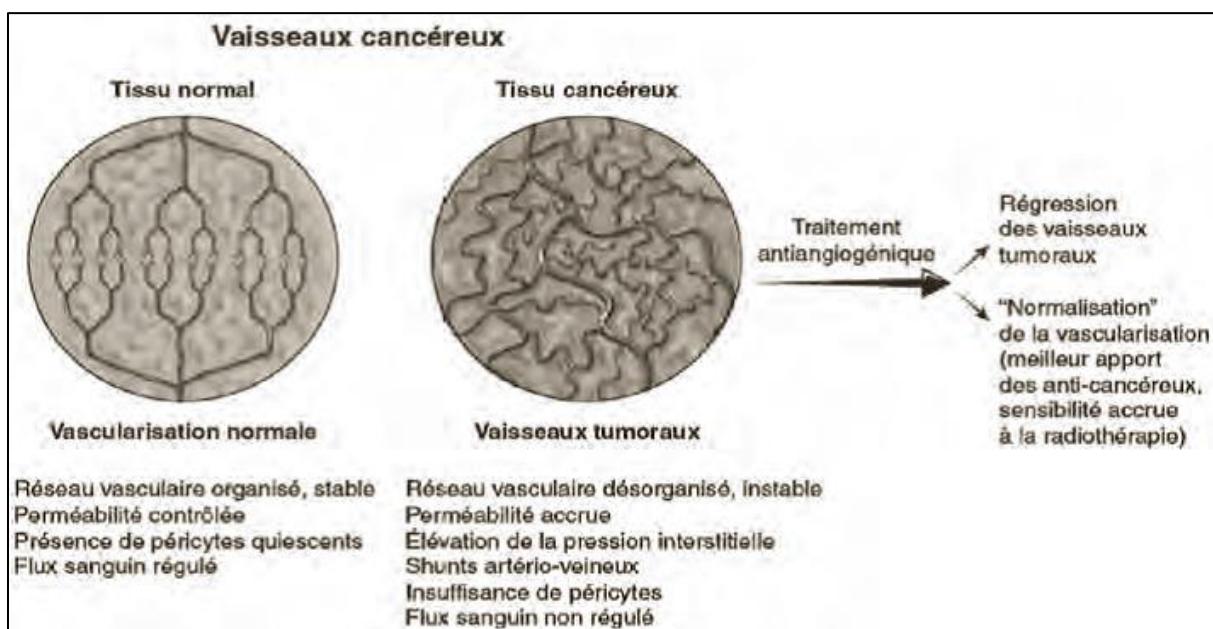


Figure 16. Stratégie anti-angiogénique. (Corvol)

Ainsi, plusieurs médicaments à visée anti angiogénique ont été développés afin de diversifier au mieux les stratégies de lutte contre le cancer. Dans ces paragraphes, nous allons revenir, de façon non exhaustive et succincte, sur les principales molécules et leur fonctionnement. Cela nous permettra de mieux visualiser la place de l'AVASTIN dans l'arsenal thérapeutique actuel.

A.3.1 Thérapeutiques ciblées

A.3.1.1 Les anticorps monoclonaux

A.3.1.1.1 Rappel de structure des anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des glycoprotéines appartenant à la superfamille des immunoglobulines composées de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (H, Heavy) et deux chaînes légères (L, Light), formant une structure en Y. Les deux chaînes H et les deux chaînes L sont respectivement identiques entre elles. L'ensemble est relié par un nombre variable de ponts disulfures assurant la flexibilité de la structure.

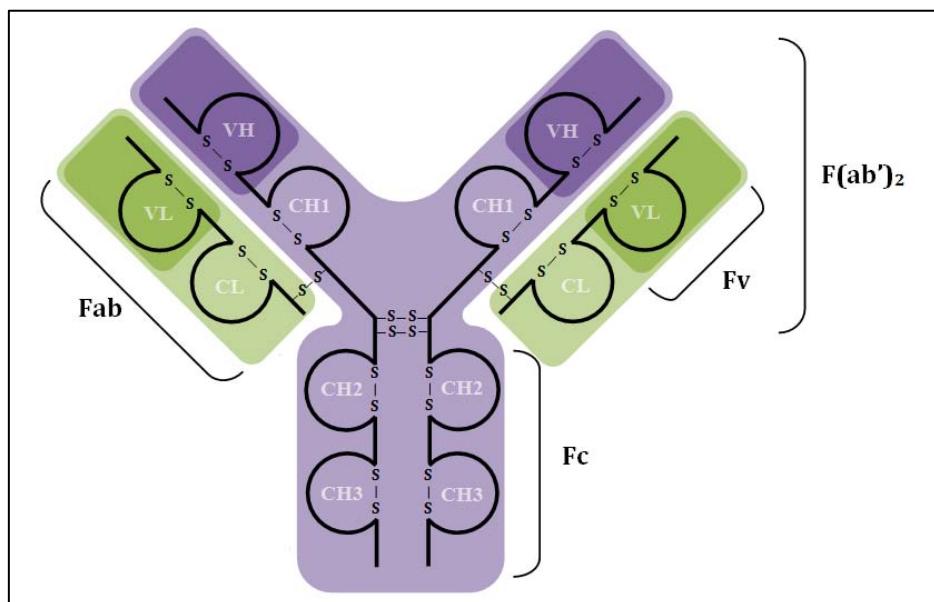


Figure 17. Structure d'un anticorps.

Chaque chaîne est constituée d'une région variable et de plusieurs régions constantes. Les chaînes légères possèdent une région variable nommée VL (pour *Variable domain from Light chain*) et une région constante nommée CL (pour *Constant from Light chain*). On retrouve similairement, dans les chaînes lourdes une région variable VH (*Variable domain from Heavy chain*) et une région constante CH (*Constant domain from Heavy chain*).

A noter que les CL sont constituées d'un seul domaine immunoglobuline, alors que les CH sont constituées de trois (pour les IgG, IgA et les IgD) voir quatre (pour les IgM et IgE) domaines immunoglobulines. La base de l'Y, constitué des CH2 et des CH3 (ou des

CH2, des CH3 et des CH4 pour les IgM et les IgE), forme la région Fc impliquée dans la fixation à des récepteurs cellulaires ou à la fixation du complément.

Les domaines VL et VH, les domaines variables, lient l'antigène. Chaque domaine variable possède trois boucles hypervariables appelées CDR (pour *Complementary Determining Regions*)

Les antigènes cibles des anticorps monoclonaux en oncologie sont soit des récepteurs portés par la cible (HER2, EGFR...), soit des messagers stimulant la prolifération de l'angiogenèse (VEGF) ce qui est le cas du bévacizumab.

A.3.1.1.2 Production des anticorps monoclonaux

La production d'anticorps monoclonaux repose sur l'obtention de cellules appelées hybridomes [92]. Les hybridomes résultent de la fusion entre des lymphocytes B, producteurs d'anticorps mais incapables de se multiplier, avec des cellules de myélome lymphoïde, inactives d'un point de vue immunitaire mais se multipliant rapidement, pour donner des cellules hybrides productrices d'anticorps et cultivables.

A.3.1.1.2.1 Immunisation

L'obtention des lymphocytes sensibilisés à un antigène spécifique est permise par la technique dite d'immunisation animale. L'animal le plus utilisé est la souris ou le rat. On parle alors d'anticorps murins.

L'immunisation de l'animal peut être *in vivo*, par injections de fortes doses d'antigène par voie intraveineuse, ou *in vitro*, par culture de cellules spléniques de rongeurs non immunisés dans un milieu de culture contenant l'antigène immunisant.

A.3.1.1.2.2 Fusion

Les lymphocytes sensibilisés sont ensuite mélangés avec les cellules de myélome préparées extemporanément. Les cellules de myélome sont des cellules cancéreuses, donc aptes à une division cellulaire rapide, et immortelles.

Cette étape de fusion peut être effectuée en utilisant le PolyEthylèneGlycol comme agent fusionnant ou par électroporation. Les hybridomes obtenus ont la propriété des

cellules cancéreuses, elles se multiplient rapidement et indéfiniment et peuvent produire des anticorps.

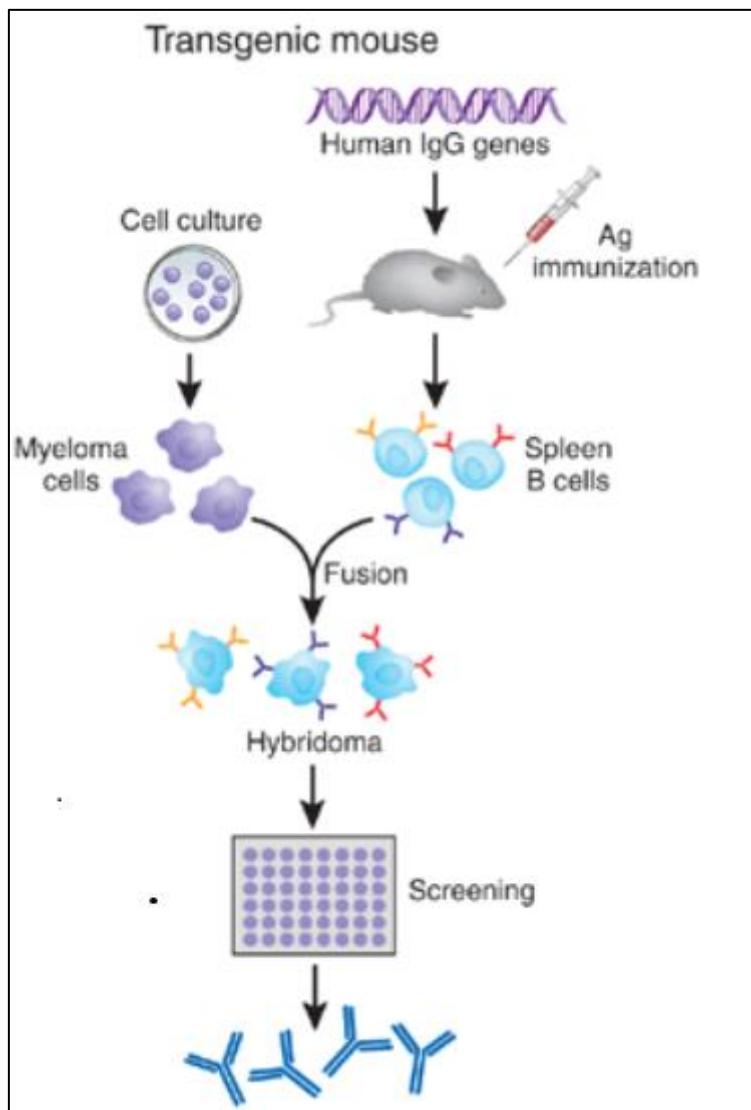


Figure 18. Production d'anticorps monoclonaux via hybridomes la technique des hybridomes. (Marasco)

A.3.1.1.2.3 Sélection, screening et clonage

L'étape de fusion n'ayant un rendement que de 50% dans le meilleur des cas, il est nécessaire de sélectionner les cellules hybrides. Cette sélection des cellules fusionnées se fait avec via le milieu HAT (hypoxanthine, aminoptérine et thymidine). Seuls les hybridomes peuvent survivre dans ce milieu : les lymphocytes B ne pouvant pas se multiplier en culture et les myélomes étant dépourvus, par sélection génétique, en HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) enzyme permettant de métaboliser l'aminoptérine.

Ces lignées d'hybridomes秘rètent des anticorps tous différents. La sélection des hybridomes producteurs d'anticorps monoclonaux spécifiques se fait par des tests d'activité anticorps la plupart du temps par Western Blot, par ELISA ou par RIA (radioimmunologie).

Une fois identifiés et sélectionnés les hybridomes sont clonés par méthode dite de dilution limite ou par cytométrie de flux.

A.3.1.1.3 Classification des anticorps monoclonaux

La découverte de la technique des hybridomes, développée par Kohler et Milstein en 1975, a permis, quelques années plus tard, l'avènement des premiers anticorps thérapeutiques monoclonaux d'origine murine.

Cependant ces Anticorps murins, s'ils constituaient une avancée remarquable techniquement, se sont révélés inadéquats dans une utilisation thérapeutique chez l'homme. En effet, outre une affinité imparfaite pour les antigènes humains (faible fixation de ces Anticorps sur les récepteurs Fc humains), les Anticorps murins induisent l'apparition d'Anticorps appelés HAMA (*Human Anti Mouse Antibodies*) [31].

Afin de réduire les réactions immunogènes dues aux structures murines, des anticorps chimériques ont été développés. Leur production consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une immunoglobuline humaine. Ainsi l'affinité de l'anticorps chimérique pour son antigène est égale à celle d'un anticorps murin mais la région Fc de l'anticorps chimérique provoque moins de réactions HAMA [136].

L' « humanisation » des anticorps monoclonaux en vue de leur utilisation *in vivo* chez l'homme est devenue le principal axe de leur développement. Une amélioration supplémentaire a été obtenue en substituant les CDRs (région hypervariable de l'anticorps) d'une IgG humaine par ceux de l'Anticorps monoclonal de souris. On parle alors d'anticorps humanisés. Ils induisent beaucoup moins de réactions immunogènes HAMA que les anticorps chimériques dont ils sont dérivés. On peut les reconnaître par la syllabe « zu » (pour humanisé) précédant le suffixe « mab » (pour anticorps). Ce qui est le cas, en l'occurrence, du bevacizumab, anticorps monoclonal recombinant humanisé dont la seule partie murin lie les isoformes du VEGF A humains [109].

Toujours dans un but de non réponse immunogène, des Anticorps totalement humains ont été développés suite à la familiarisation de l'utilisation de la technique de l'ADN recombinant et de souris transgéniques. Il est vraisemblable que les Anticorps monoclonaux, qui arriveront jusqu'à l'étape finale de la commercialisation et de l'utilisation en thérapeutique

dans les prochaines années, appartiendront de plus en plus à cette catégorie d'Anticorps humains.

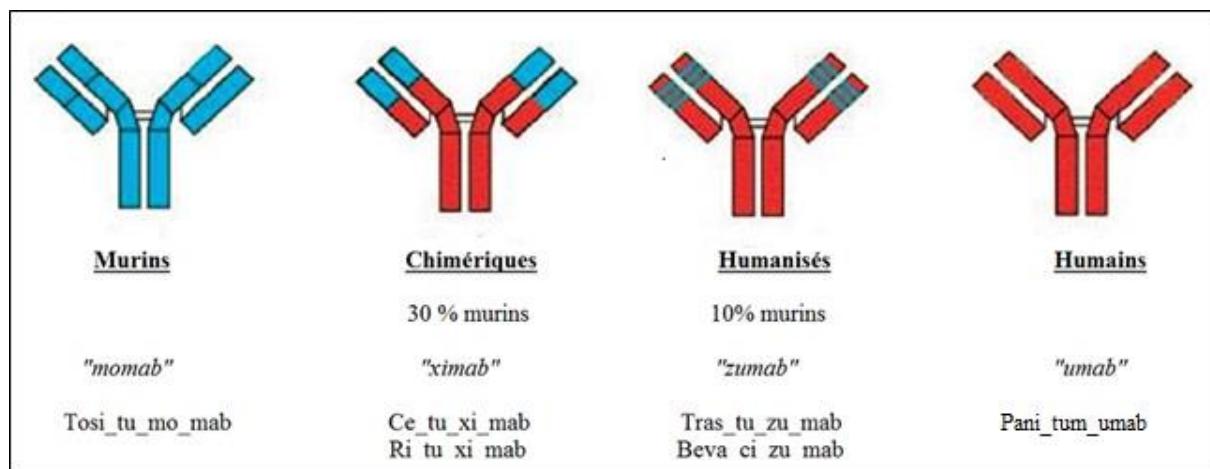


Figure 19. Classification des anticorps monoclonaux. (Scheen)

A.3.1.1.4 Bévacizumab (AVASTIN)

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal développé par Genentech en 1997 de type IgG qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine [41]. Il est commercialisé sous le nom AVASTIN par les laboratoires Roche depuis 2004. Son développement a valu à Napoleone Ferrara, le Prix Albert-Lasker pour la recherche médicale clinique 2010.

En février 2004, la FDA (Food and Drug Administration) autorise son utilisation dans le traitement du cancer colorectal métastatique en 1^{ère} intention aux USA. En France, l'HAS élargit progressivement ses indications au traitement du cancer du sein métastatique (mars 2007), du cancer bronchique non à petites cellules (août 2007), du cancer du rein avancé ou métastatique (décembre 2007) et du cancer épithelial de l'ovaire (décembre 2012). A noter que la FDA a retiré l'indication du béravacizumab dans le traitement du cancer du sein métastasé en novembre 2011, jugeant que le rapport coût/efficacité était défavorable [104]. Le béravacizumab est également utilisé dans le traitement des glioblastomes, en 2^{ème} ligne de traitement, aux Etats-Unis depuis 2005 et au Japon depuis 2013.

Les protocoles de chimiothérapie utilisés, bénéfices apportés et les effets indésirables observés seront abordés plus en détails dans la deuxième partie de cet ouvrage.

Le bévacizumab est également utilisé en ophtalmologie hors des autorisations de mise sur le marché dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les raisons de cet usage sera développé dans le troisième chapitre de ce travail.

A.3.1.1.5 Comparaison bévacizumab/ cétuximab/ panitumumab

Le bévacizumab, le cétuximab et le panitumumab sont les anticorps monoclonaux les plus utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm). Ici, nous allons comparer, après avoir décrit les caractéristiques du cétuximab et du panitumumab, ces trois anticorps dans leur principale indication, celle du CCRm.

A.3.1.1.5.1 Cétuximab (ERBITUX)

Le cétuximab (ERBITUX) est un anticorps monoclonal chimérique homme souris qui se lie spécifiquement au domaine extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR). Il est composé de la région variable Fv d'un anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines. Il est produit par culture cellulaire d'un myélome murin.

Le Cétuximab se lie spécifiquement avec le récepteur de l'EGFR (HER1 ou c-ErbB-1) qui est présent à la fois sur les cellules normales et tumorales et inhibe la liaison du facteur de croissance EGF. Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées au récepteur (voie des RAS/RAF kinases), une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extracellulaire et une diminution de la vascularisation. Ce n'est pas un agent anti angiogénique à proprement parlé même si son action permet une entrave à la vascularisation des cellules tumorales.

La réponse au cétuximab varie selon deux paramètres mesurables. L'anticorps est actif sur les cellules exprimant ou sur-exprimant le récepteur EGFR à leur surface. A contrario, on a montré, cliniquement, que les tumeurs coliques présentant la mutation K-Ras (environ 30% à 60%) ne répondaient pas au cétuximab. Cette mutation, due au cancer, active en permanence la protéine Ras, intermédiaire majeur de la cascade réactionnelle des kinases associées aux EGFR (la fixation EGF/EGFR ou cétuximab/EGFR en amont n'est plus impactante) [87]. L'étude de la mutation K-Ras a maintenant été introduite dans l'Autorisation de Mise sur le Marché du cétuximab : seuls les malades porteurs d'une tumeur n'ayant pas de mutation de K-Ras pourront bénéficier du cétuximab.

Le cétuximab est utilisé dans les cancers du côlon métastatique, avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique, en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou au protocole FOLFOX [160], en seconde ligne de traitement. Le cétuximab est aussi indiqué dans le traitement de cancer épidermoïde de la tête et du cou, en association à la radiothérapie dans le cas de cancer localement avancé [86], ou en association à la chimiothérapie dans le cas de cancer métastasé.

Les effets indésirables rencontrés sont principalement cutanés : rash acnéiformes dans 80% des cas (sévères dans 15%), périonyxis, xérose, alopecie. Des toxicités respiratoires (dyspnées) ont également été rencontrées.

A.3.1.1.5.2 Panitumumab (VECTIBIX)

Le Panitumumab (VECTIBIX) est un anticorps monoclonal anti-EGFR. C'est un anticorps 100% humain de type IgG2. Il est produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère par la technique de l'ADN recombinant.

Son mécanisme d'action est similaire à celui du cétuximab, il se fixe à l'EGFR empêchant ainsi la fixation de L'EGF et inhibe l'association des kinases associées au récepteur. Son activité est elle aussi limitée par la présence de la mutation KRAS.

Le panitumumab est indiqué dans les cancers du côlon métastatiques exprimant l'EGFR et présentant le gène KRASS non muté (sauvage) en monothérapie ou en association à la chimiothérapie (FOLFOX en 1^{ère} ligne et FOLFIRI en 2^{ème} ligne).

Les effets indésirables observés sont similaires à ceux du cétuximab : toxicités cutanées très fréquentes pouvant s'avérer sévères dans 10% des cas.

A.3.1.1.5.3 Tableau comparatif

En première ligne métastatique, les trois anticorps augmentent significativement la survie sans progression (SSP), mais seuls le bévacizumab et le cétuximab pour les patients KRAS sauvage, augmentent significativement la survie globale (SG). En deuxième ligne, les trois anticorps démontrent un bénéfice sur la SSP, mais seul le bévacizumab augmente significativement la SG. En troisième ligne, seuls le cétuximab et le panitumumab ont démontré un bénéfice significatif à la fois sur la SSP et la SG.

Ces trois thérapeutiques ciblées présentent des spécificités en termes de chimiothérapie associée. Seules les plus efficaces ont été retenues par les AMM de ces médicaments.

		cétuximab	bévacizumab	panitumumab
type d'Ac		chimérique	humanisé	humain
cible thérapeutique		EGFR	VEGFA	EGFR
pouvoir angiogène		non	oui	non
prérequis		EGFR+/Kras -	-	EGFR+/Kras-
1ere ligne chimiothérapie associée	SG	oui	oui	non
	SSP	oui	oui	oui
	5-FU	non	oui	non
	xeliri	non	oui	non
	xelox	non	oui	non
	folfiri	oui+	oui+	non
	folfox	oui+	oui+	oui+
2eme ligne chimiothérapie associée	SG	non	oui	non
	SSP	oui	oui	oui
	5-FU	non	oui	non
	xeliri	non	oui	non
	xelox	non	oui+	non
	folfiri	oui+	oui+	oui+
	folfox	non	oui+	non
3eme ligne chimiothérapie associée	SG	oui	non	oui
	SSP	oui	non	oui
	xeliri	non	-	non
	folfiri	non	-	non
	irinotécan	oui	-	non
	xelox	non	-	non
	folfox	non	-	non
monothérapie		oui	non	oui

Tableau 1. Tableau comparatif du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab. (adapté de Launer-Vacher)

SG : survie globale. SSP : survie sans progression

5-FU : 5-fluoro-uracile. Xeleri : Xeloda + Irinotécan. Xelox : Xeloda + oxaliplatine.

Folfox : 5-FU + acide folinique + oxaliplatine. Folfiri : 5-FU + acide folinique + Irinotécan

Oui+ : association bénéficiant d'une AMM.

A.3.1.2 Les inhibiteurs des tyrosines kinases cellulaires

A.3.1.2.1 Sorafénib (NEXAVAR)

Le sorafenib (NEXAVAR) est un inhibiteur multikinase aux propriétés anti prolifératives et anti angiogéniques.

Il bloque la cascade intracellulaire des séries/thréonines kinases des récepteurs B- et C-RAF ainsi que les récepteurs extracellulaires des tyrosines kinases des récepteurs VEGF-R2 et VEGF-R3, du récepteur du facteur plaquettaire PDGF β , ainsi que celles des récepteurs Flt3 et du récepteur du facteur de cellule souche c-Kit [59].

Le sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire [78] et du cancer du rein métastasé [59].

La posologie recommandée est de 800 mg/jour, soit 2 comprimés matin et soir.

Parmi les effets indésirables du traitement on peut observer : diarrhées, nausées, alopecies, syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire et éruptions sous forme de rash survenant en début de traitement nécessitant rarement son arrêt) [36], hypertension artérielle, hémorragies, ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde.

A.3.1.2.2 Sunitinib (SUTENT)

Le sunitinib inhibe les tyrosines kinases de récepteurs variés : VEGF-R 1 et 2 impliqués dans l'angiogenèse, récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF-R β), les récepteurs pour c-KIT, FLT3 et RET. L'inhibition de ces kinases entraîne un blocage de la transduction, et de nombreux processus intracellulaires comme la croissance cellulaire, la progression tumorale, le développement des métastases et l'angiogenèse. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique [110], des tumeurs stromales gastro-intestinale (malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance [110] et des tumeurs neuroendocrines du pancréas.

La dose de sunitinib recommandée est de 50 mg, par voie orale, en continu à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Pour l'indication tumeurs neuroendocrines du pancréas, la dose de sunitinib recommandée est de 37.5mg, par voie orale, en une prise par jour en continu [110].

On retrouve parmi les effets indésirables observés : diarrhées, nausées, manifestations cutanées [36] dont syndrome main-pied [110], hypertension artérielle, neutropénie, thrombopénie, mucites.

A.3.1.2.3 Erlotinib (TARCEVA)

L'erlotinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). En se liant spécifiquement au site à activité ATPasique des tyrosines kinases intracellulaires des EGFR, il bloque la transduction du signal et la multiplication cellulaire, et l'apparition de phénotype métastatique. L'erlotinib est indiqué en France dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes métastatique ou localement avancée après échec d'une ligne de chimiothérapie [140] et dans le traitement du cancer du pancréas en association à la gemcitabine [117].

La posologie de l'erlotinib est de 150mg dans le traitement du CBNPC et de 100 mg dans le traitement du cancer du pancréas, une fois par jour, en dehors des repas.

Les effets indésirables rapportés sont des manifestations cutanées (rash diffus de durée, d'intensité et de formes variables) [36], des diarrhées, de l'asthénie, la diminution de l'appétit et des complications pulmonaires rares mais graves (pneumopathie interstitielle).

Il est à noter que l'activité de l'erlotinib est maximale chez les patients dont le cancer est porteur d'une mutation activatrice du gène EGFR [62]. Ces mutations sont présentes chez les patients qui répondent au traitement. Elles ont une influence sur la survie sans récidive et la survie globale des malades.

A l'inverse, on a observé une perte de l'activité de l'erlotinib lors d'une mutation toujours au niveau du chromosome 7, porteur du gène EGFR. Il s'agit d'une mutation nouvelle, acquise au cours du traitement, car on ne l'observe que rarement chez les sujets non traités [48].

A.3.1.2.4 Gefitinib (IRESSA)

Le gefitinib, comme l'erlotinib, est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il a reçu l'AMM en France dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en 2009, dans les formes métastatiques ou localement avancées [91] [103].

La posologie recommandée de gefitinib est de 250 mg une fois par jour.

Les effets indésirables connus sont similaires à ceux de l'erlotinib à savoir des manifestations cutanées [36], des diarrhées, de l'asthénie, la diminution de l'appétit et des complications pulmonaires (pneumopathie interstitielle).

Son activité est, elle aussi, sujette, à des variations en fonction de la présence de mutations activatrices du gène EGFR ou de mutation de résistance [139].

A.3.1.2.4 Pazopanib (VOTRIENT)

Le pazopanib est un puissant agent anti-angiogène inhibiteur de la tyrosine-kinase des récepteurs du facteur de croissance endothérial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), du récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT) [146]. L'activité primordiale du pazopanib consiste à inhiber la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF A. Il est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie [79] [70] et dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcomes des tissus mous (STM) avancés, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjvant [122].

La posologie de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC ou du STS est de 800mg par jour, à raison de 4 comprimés de 200mg, à administrer de préférence en dehors des repas.

Les effets indésirables rapportés sont des toxicités dermatologiques (rash, syndrome mains-pieds, retards de cicatrisation et aussi modification de la couleur des cheveux) [36], de l'hypertension artérielle, des hémorragies, des diarrhées, de la toxicité cardiaque (allongement de l'espace QT), toxicité hépatique [138] [77], troubles endocriniens et des troubles hématologiques.

A.3.1.5 Régorafénib (STIVARGA)

Le régorafénib est un inhibiteur de multiples protéines kinases notamment celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF- 1, BRAF, BRAF^{V600E}) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR) [6]. Le régorafénib est indiqué, en Europe, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de

fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR (si expression du gène Krass non muté type sauvage) [5] [55]. Aux USA, la FDA a élargi ses indications en février 2013 au traitement des tumeurs gastro intestinales avancées non opérables et non répondant aux traitements de 1^{ere} ligne.

La dose recommandée de régoryafénib est de 160 mg, soit 4 comprimés de 40 mg, une fois par jour pendant 3 semaines, suivis d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients traités par régoryafénib sont les atteintes hépatiques sévères [138], les hémorragies, les perforations gastro-intestinales, une myélosuppression entraînant des infections, les troubles électrolytiques, et l'hypertension [158]. Les effets indésirables observés le plus fréquemment chez les patients traités par régoryafénib sont l'asthénie, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, les affections cutanées (dont syndrome main-pied, rash), la diarrhée, la perte de poids, la dysphonie.

A.3.1.3 Inhibiteurs des sérines thréonines kinases mTOR (mammalian target of rapamycin) :

La rapamycine, ou sirolimus, est un antibiotique initialement étudié pour ses propriétés antifongiques, puis immunsuppressives (RAPAMUNE est utilisé dans le traitement antirejet de greffe). Ses propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques sur les cellules tumorales ont été mises en évidence et sont à l'origine du développement des rapalogues (analogues de la rapamycine), la rapamycine elle-même n'ayant pas été développée dans le domaine de l'oncologie. Ces rapalogues sont le temsirolimus (TORISEL) et l'évérolimus (AFINITOR). Un autre analogue est actuellement en cours de développement : le déforolimus [33].

Ces activités anti-angiogéniques et anti prolifératives ont été expliquées par l'étude de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR. Par ailleurs, la protéine mTOR jouerait un rôle important dans l'hypertrophie des muscles cardiaques et squelettiques induite par une action inflammatoire [144] [46].

La voie PI3K/Akt/mTOR est activée par la phosphorylation de la PI3K (Phosphatidyl inositol 3 kinase) soit par la fixation d'un ligand (facteurs de croissance type IGF, PDGF, EGF ou interleukines) sur un récepteur à tyrosine kinase soit par l'intermédiaire de la protéine RAS, elle-même activée par mutation ou par un de ces récepteurs. La PI3K participe au recrutement de la sérine/thréonine kinase AKT, à proximité de la membrane plasmique, où elle est phosphorylée et activée. Le gène AKT est un proto-oncogène, qui a

de nombreuses cibles d'aval dont la protéine mTOR. mTOR est elle-même régulée par la sérine thréonine kinase AKT par au moins 2 mécanismes différents : majoritairement par phosphorylation directe ou de manière indirecte par phosphorylation et inactivation de TSC2 (Tuberous sclerosis complex-2) [34]. La protéine mTOR, pour être active, forme des complexes multi protéiques en s'associant avec la protéine RAPTOR (regulatory-associated protein of mTOR) pour former le complexe mTORC1, ou avec la protéine RICTOR (rapamycin-insensitive companion of mTOR) pour former le complexe mTORC2. Le complexe mTORC1, contrairement au complexe mTORC2, est inhibé par la rapamycine [122].

Le complexe mTORC1, par la phosphorylation de 4E-BP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein), favorise la translation de l'ARNm d'HIF (hypoxia inducible factor), facteur jouant un rôle important dans la promotion de l'angiogenèse [73]. mTORC1, par phosphorylation de la kinase S6K1 (ribosomal S6 kinase 1 ou p70sk60), régule également la synthèse protéique ribosomale et induit la traduction de la cycline D1 qui permet la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S [49] [163]. Cette activité est contrôlée par le complexe de gènes suppresseurs TSC1 et TSC2 qui inhibe les mécanismes d'activation de mTORC1 par la voie Akt. Le complexe mTORC2 intervient essentiellement dans la régulation d'Akt/PKB, et donc de la voie de signalisation d'Akt, ce qui l'impliquerait dans la survie et la prolifération cellulaire [135]. mTORC2 va également activer des protéines contrôlant la formation des filaments d'actine du cytosquelette [134].

A noter que PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome Ten), gène suppresseur de tumeur, dont la mutation ou la délétion est souvent associée à un comportement tumoral plus agressif, contrôle négativement l'activité d'Akt.

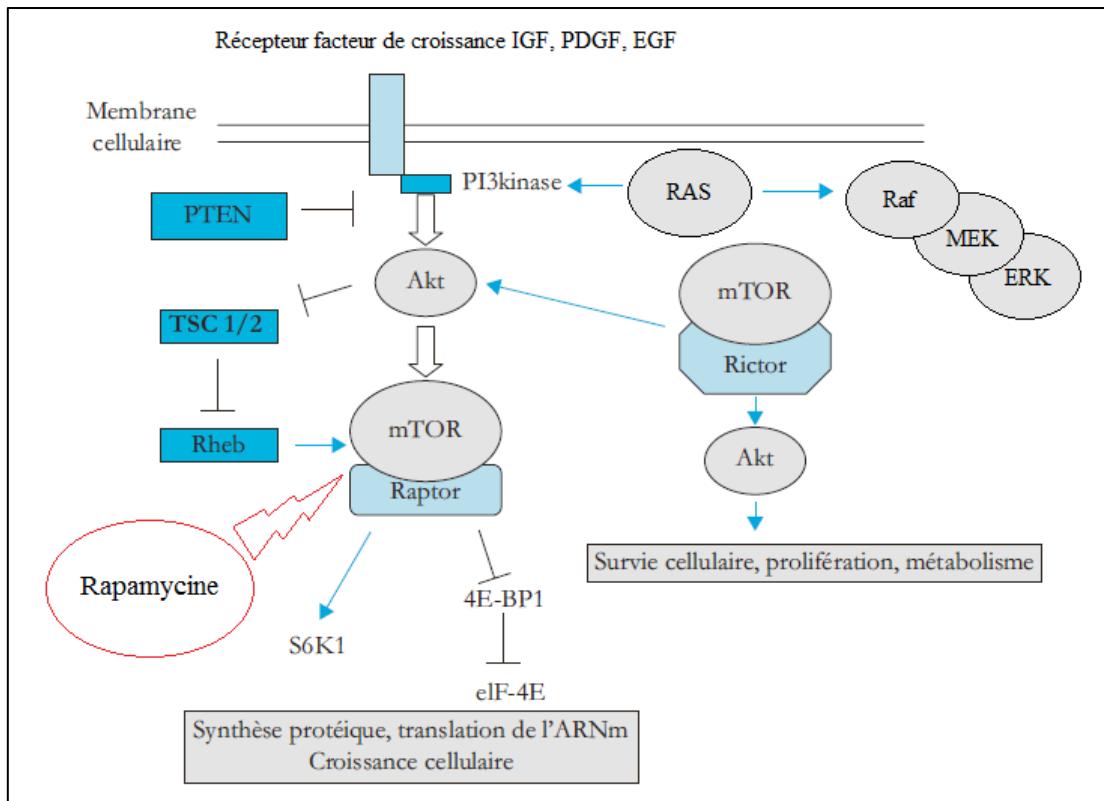


Figure 20. Voie de la signalisation Akt/mTOR. (adapté de ravaud)

La voie de signalisation de PI3K/Akt/mTOR est ainsi apparue comme essentielle dans la compréhension du développement de la pathologie cancéreuse agissant sur la survie cellulaire, la croissance cellulaire, la synthèse protéique, le métabolisme cellulaire et l'angiogenèse. La protéine mTOR est une cible thérapeutique particulièrement intéressante, aucune mutation de cette protéine n'étant connue à l'heure actuelle.

A.3.1.3.1 Temsirolimus (TORISEL)

Le temsirolimus est un inhibiteur de la protéine mTOR responsable de l'induction de la transcription de nombreux ARNm impliqués dans la carcinogenèse.

Le temsirolimus est indiqué dans le traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (moins d'un an entre le diagnostic initial du CR et la randomisation, indice de Karnofsky égal à 60 ou 70, hémoglobinémie en dessous de la limite inférieure de la normale, calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl, lactate déshydrogénase > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, plus d'un site métastatique) [69] [83] et dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire [64].

La posologie recommandée du Temsirolimus est de 25 mg, administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine dans le traitement du carcinome rénal avancé. Dans le traitement du lymphome des cellules du manteau, la posologie recommandée est de 175 mg, administré en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg, administrées en perfusion d'une durée de 30 à 60 minutes. Une dose de 175 mg étant fréquemment accompagnée d'effets indésirables, la posologie pourra être adaptée/réduite allant jusqu'à l'interruption momentanée du traitement au besoin [67].

Parmi les effets indésirables observés on citera des rashes cutanés, des mucites, des troubles respiratoires (dyspnée, toux, pneumopathie interstitielle), des troubles hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie parfois fébrile, immunosuppression permettant des infections opportunistes), des troubles du métabolisme (hyperlipidémie, hyperglycémie, intolérance au lactose), des œdèmes périphériques notamment en cas d'association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des troubles de la cicatrisation, des cas de cataractes (pour une dose de 175mg) et des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion [143] [53].

A.3.1.3.2 Evérolimus (AFINITOR)

L'évérolimus est un agent anti cancéreux oral qui bloque la mTOR en formant un complexe avec la protéine FKBP-12, présente à l'intérieur des cellules [8] [73]. Ce blocage de signal va permettre de diminuer la division des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale.

L'évérolimus est initialement indiqué dans le traitement du carcinome rénal à un stade avancé ou métastatique après l'échec à une thérapie ciblée de type anti-VEGF [107]. Ses indications se sont par la suite élargies au traitement de deuxième ligne du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux HER2 positifs chez les femmes ménopausées en association avec l'exémestane (AROMASINE) après l'échec d'autres traitements inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens [8] [57], et au traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables ou métastatiques avec progression lorsque les cellules cancéreuses sont bien ou moyennement différencierées [165]. Plus récemment, outre-atlantique, la FDA et la Health Canada ont autorisé l'utilisation de l'évérolimus pour le traitement de l'astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (ASCG), une tumeur du cerveau associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB ou TSC pour *Tuberous sclerosis complex*) chez les patients de 3 ans et plus qui ont affiché une croissance tumorale

lors d'épreuves en série, qui ne sont pas admissibles à une résection de la tumeur et chez qui une intervention chirurgicale immédiate n'est pas requise [45].

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour.

Les effets indésirables rencontrés sont surtout respiratoires (dyspnées, toux, syndrome interstitiel avec fibrose, infection pulmonaire) [142], cutanées (rashes, prurit, acné), hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie) et digestifs (nausées, diarrhées, stomatites fréquentes [56] [116].

A.3.1.4 Protéine de fusion recombinante, VEGF trap : Aflibercept (ZALTRAP)

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante ayant la propriété de se lier et de fixer le VEGF A, le VEGF B, le PIGF 1 et le PIGF2 et ainsi d'empêcher la cascade réactionnelle due à la fixation de ces ligands sur leurs récepteurs. De par sa nature et ses mécanismes d'actions, cette molécule constitue une nouvelle classe médicamenteuse. Le VEGF-trap est une protéine soluble qui se comporte comme un récepteur du VEGF. Il est constitué de la fusion du domaine de liaison extracellulaire au VEGF-A du VEGFR1 etR2 et de la fraction Fc d'une immunoglobuline G1 (IgG1). Elle a la propriété de capturer, de piéger les médiateurs de l'angiogenèse comme le VEGF A, c'est un VEGF trap [23]. Cette nouvelle stratégie ciblant le VEGF A permettrait de contourner les résistances apparues envers les traitements actuels comme le bévacizumab, l'affinité de l'aflibercept pour le VEGF A est supérieure à celle du bévacizumab, ou les inhibiteurs de kinases multiples. De plus, les propriétés anti PIGF 1 et 2 de l'aflibercept se révéleraient utiles car, lors de l'exposition aux agents anti VEGF comme le bévacizumab, on a constaté une augmentation des taux élevés de PIGFs [24]. Cette nouvelle approche pourrait permettre de mieux contrôler la progression des tumeurs et de l'angiogenèse dans le traitement de cancers en phase avancé.

L'aflibercept est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique sous le nom commercial ZALTRAP en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (protocole FOLFIRI) ayant résisté ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine [5] [147]. L'aflibercept est également utilisé en ophtalmologie sous le nom commercial EYLEA dans le traitement de l'occlusion de la veine centrale de la rétine, OCVR, et dans le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA (cf partie A.3.3).

La posologie recommandée de l'aflibercept pour le traitement du cancer colorectal est de 4 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse d'une heure, suivie du schéma posologique de FOLFIRI. Ceci constitue un cycle de traitement qui sera répété toutes les deux semaines.

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de l'administration de l'aflibercept sont des perforations gastro-intestinales, la formation de fistules, des risques hémorragiques accrus, de l'hypertension pouvant exacerber une maladie cardio-vasculaire sous-jacente, des événements thromboemboliques artério-veineux, des cas de neutropénies, de protéinuries, des diarrhées pouvant entraîner une déshydratation [23] [24].

A.3.2 Autres anti-angiogéniques: par action anti-TNF α

A.3.2.1 Thalidomide (THALIDOMIDE)

La thalidomide est un médicament utilisé dans les années 1950 pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives et anti nauséeuses, notamment chez les femmes enceintes. On lui découvrit de lourds effets tératogènes que l'on explique aujourd'hui par sa capacité à inhiber l'angiogenèse de manière indirecte par une diminution de la production du TNF- α [3]. Le TNF- α stimule les cellules productrices d'agents pro-angiogéniques comme les cellules endothéliales (VEGFs et VEGFRs, IL-8, FGF, PDGF-BB, MMPs) ou les cellules de l'inflammation, essentiellement les macrophages. La thalidomide est utilisée actuellement pour ses propriétés immunomodulatoires, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et anti-tumorales. Elle doit être prescrite et délivrée conformément au programme de prévention de la grossesse.

Aujourd'hui la thalidomide est indiquée, en association au melphalan (ALKERAN) et à la prednisone (CORTANCYL), pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple [90] [106] non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

La dose de thalidomide recommandée est de 200 mg par jour, par voie orale. Un nombre maximum de 12 cycles de 6 semaines doit être pratiqué.

Les principaux effets indésirables ayant été rapportés sont des neuropathies périphériques (paresthésies et dysesthésies douloureuses de survenue quasi constante après 1 an de traitement, parfois irréversibles, et pouvant nécessiter la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement) [54], des complications thrombo emboliques veineuses et artérielles, de la constipation et de la somnolence.

A.3.2.2 Lénalidomide (REVLIMID)

La lénalidomide est un dérivé de la thalidomide, très proche chimiquement, ayant des propriétés similaires à savoir immuno modulatrice, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et anti tumorales. A l'instar de la thalidomide, la lénalidomide possède également des effets tératogènes ; elle devra être prescrite et délivrée selon le plan de prévention grossesse.

La lénalidomide est indiquée, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention et plus [32]. Aux Etats- Unis la lénalidomide est aussi indiquée dans le traitement du syndrome myélo dysphasique.

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 de cycles récurrents de 28 jours. Cependant, il convient d'ajuster la dose à la toxicité hématologique observée.

En effet, l'association de lénalidomide et de déexaméthasone entraîne des neutropénies de grade 4 pouvant entraîner un risque infection et des thrombopénies de grade 3/4. Les autres effets indésirables rencontrés sont des risques thromboemboliques veineux, des crampes, de l'asthénie, des troubles dermatologiques (rashes et prurits). On notera également la survenue de neuropathies périphériques moindres qu'avec la thalidomide et de gravités inférieures.

En 2012, la commission de transparence de la HAS s'est vue devoir réévaluer le SMR et l'ASMR du REVOLIMID suite à la survenue de seconds cancers primitifs sous lénalidomide depuis sa commercialisation et établie dans trois études testant la lénalidomide dans le traitement d'entretien du myélome multiple [115]. La commission a conservé le statut du REVOLIMID comme traitement de 2^{ème} intention.

Les molécules anti angiogéniques abordées dans les paragraphes ci-dessus sont rassemblées dans le tableau 2.

Classes thérapeutiques	Molécules	Mécanisme d'action	Action anti angiogénique	Nom commercial	Voie d'administration
Anticorps	bévacizumab	anti VEGF	oui	AVASTIN	IV
ITK	sunitinib	anti VEGF	oui	SUTENT	VO
	sorafenib	anti VEGF	oui	NEXAVAR	VO
	gefitinib	anti EGF	secondaire	IRESSA	VO
	erlotinib	anti EGF	secondaire	TARCEVA	VO
	pazopanib	anti VEGF	oui	VOTRIENT	VO
	regorafenib	multi kinase	oui	STIVARGA	VO
ImTOR	temsirolimus	anti mtor	oui	TORISEL	VO
	everolimus	anti mtor	oui	AFINITOR	VO
VEGF trap	aflibercept	vegf	oui	ZALTRAP	IV
Anti TNFα	lenalidomide	anti tnf α	secondaire	REVLIMID	VO
	thalidomide	anti tnf α	secondaire	THALIDOMIDE	VO

Tableau 2. Récapitulatif des molécules anti angiogéniques.

Les médicaments cités ci-dessus sont tous des thérapies ciblées. Ils agissent spécifiquement sur une cible thérapeutique responsable de l'angiogenèse tumorale. Ils vont cibler soit un facteur de croissance, soit son récepteur, soit la protéine kinase intracellulaire responsable de la transduction du signal. Leurs mécanismes d'action sont représentés dans la figure 20.

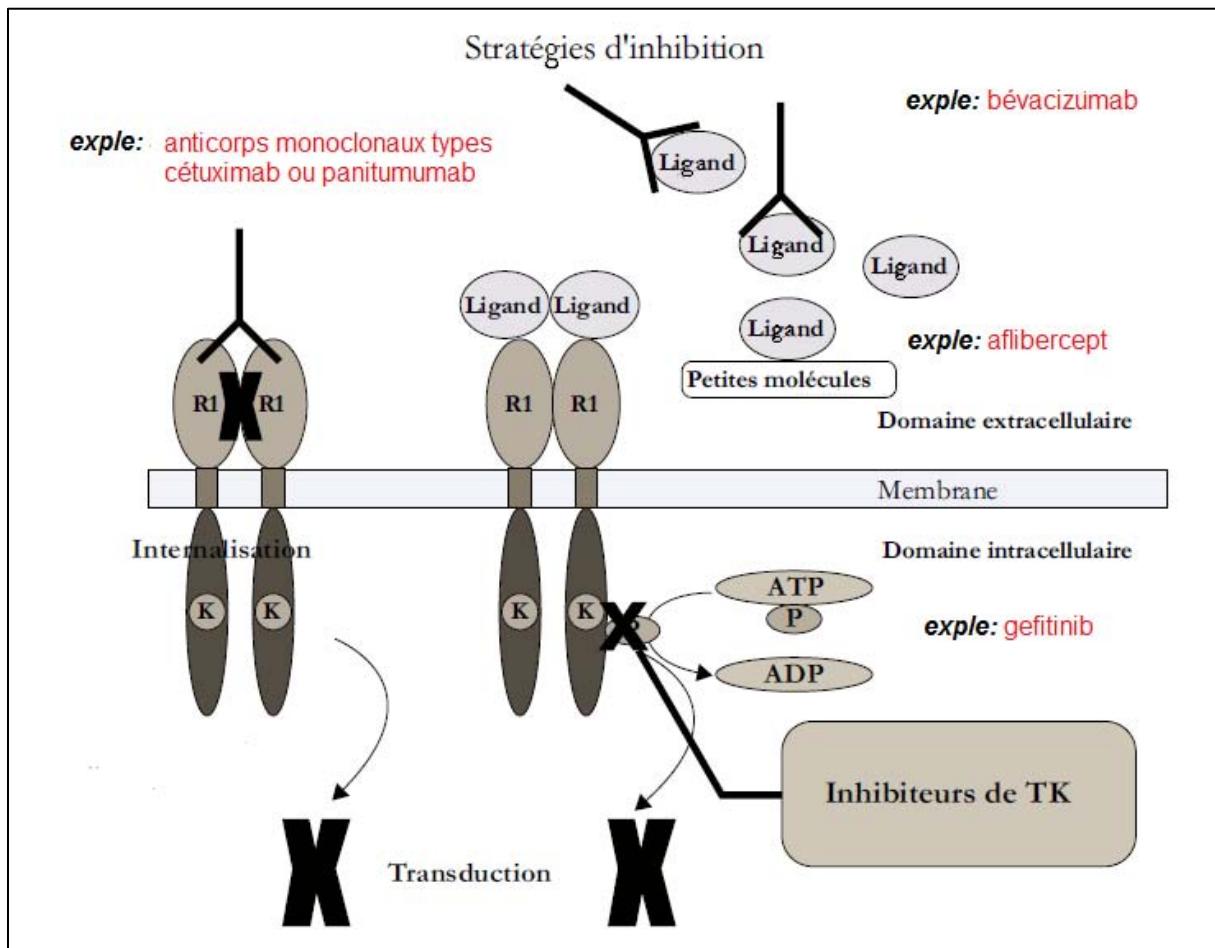


Figure 21. Stratégies d'inhibition des thérapies ciblées.

A.3.3. Utilisation des anti-angiogéniques en ophtalmologie

Les propriétés anti angiogéniques de certaines molécules sont également utilisées en ophtalmologie, comme nous l'avons mentionné avec l'usage de l'aflibercept. En effet, La possibilité d'enrayer la mise en place de nouveaux capillaires par l'usage d'anti-angiogènes s'est également révélée très intéressante dans le traitement de la forme humide, ou exsudative, de la DMLA [130].

La DMLA est une maladie dégénérative de la rétine d'évolution chronique qui débute après l'âge de 50 ans. Elle touche sélectivement la macula provoquant une baisse d'acuité visuelle centrale alors que la vision périphérique/latérale est habituellement préservée. On distingue deux formes évolutives de DMLA :

- la forme atrophique ou sèche qui évolue lentement, mais inéluctablement. C'est la forme la plus répandue, elle représente 80% des cas de DMLA. Elle se caractérise par des plages d'atrophies de l'épithélium pigmentaire et de la membrane chorio-capillaire, plus ou moins associées à des drusen (taches blanches observées dans la région péri maculaire).

- la forme exsudative ou humide, évoluant plus rapidement que dans les formes sèches, est caractérisée par la prolifération de néo-vaisseaux choroïdiens sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. Ces nouveaux vaisseaux anormaux sont fragiles et laissent diffuser du sérum, entraînant un décollement séreux, ou du sang, entraînant une hémorragie.

Plusieurs molécules anti angiogéniques sont actuellement utilisées dans le traitement de la forme humide de la DMLA ainsi que quelques autres indications ophtalmiques comme l'œdème maculaire ou l'occlusion de veineuse de la rétine.

A.3.3.1 Ranibizumab (LUCENTIS)

Le ranibizumab est fragment d'un anticorps monoclonal anti VEGF, initialement développé par Genentech 2006 et commercialisé par Novartis sauf aux Etats-Unis où Genentech a préservé ses droits commerciaux dans ce pays.

Il est indiqué dans le traitement de la DMLA exsudative [97], dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) [137] consécutive à un œdème maculaire diabétique et dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) [60].

La posologie du LUCENTIS dans le traitement de la DMLA néovasculaire ou de l'OBVR est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intra vitréenne unique. Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte (on entend par-là que l'acuité visuelle du patient doit être stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le LUCENTIS).

Les effets indésirables rencontrés sont dus principalement à l'injection intra-vitréenne qui peut provoquer des endophtalmies post-opératoires, des hémorragies rétiennes ou vitréennes. Une augmentation de la pression oculaire, l'apparition de corps flottants ou l'opacification du corps vitré sont également des troubles fréquemment rencontrés. L'utilisation du ranibizumab peut engendrer un sur risque vasculaire, pendant la première année de traitement uniquement. Des cas de céphalées ont aussi été répertoriés.

A.3.3.2 Aflibercept (EYLEA)

L'aflibercept, protéine de fusion recombinante VEGF-Trap, est indiqué dans le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, DMLA, sous le nom commercial EYLEA [23]. L'European Medicines Agency, EMA, suite aux récentes études COPERNICUS et GALILEO, a également recommandé l'usage de l'aflibercept dans le traitement de l'occlusion de la veine centrale de la rétine, OVCR [38].

La posologie de l'aflibercept dans le traitement de la forme humide de la DMLA est d'une injection intra-vitréenne de 2mg une fois par mois pendant trois mois consécutifs, suivie d'une injection tous les deux mois pendant un an [61]. Dans le traitement de l'OVCR, une injection de 2 mg est administrée au niveau de l'œil affecté une fois par mois tant que le sujet répond favorablement au traitement.

Lors d'un usage ophtalmique on a notamment retrouvé des effets indésirables dus à l'injection intra vitréenne comme des hémorragies conjonctivales, des douleurs oculaires, des cas de cataractes et une élévation de la pression intraoculaire.

A.3.3.3 Pégaptanib (MUCAGEN)

Le pégaptanib est un aptamère, un oligonucléotide synthétique qui est capable de fixer un ligand spécifique. Le ligand spécifique du pégaptanib est l'isoforme 165 du VEGF. C'est donc une molécule aux capacités anti angiogéniques, spécifiquement dirigée contre le VEGF [157].

Le pégaptanib (MACUGEN) est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA chez l'adulte depuis 2006 en Europe. Il est à noté qu'en décembre

2013, le SMR du MACUGEN a été évalué comme insuffisant par la commission de transparence de l'HAS, comparé aux résultats obtenus avec d'autres anti VEGF plus récents (ranibizumab et afibbercept).

Le MACUGEN doit être administré à une posologie de 0,3mg toutes les 6 semaines (9 injections par an) par injection intra vitréenne dans l'œil atteint.

Parmi les effets indésirables on retrouve des cas de céphalées et les contraintes dues à l'injection intra-vitréenne (douleurs oculaires, augmentation de la pression intra oculaire, corps flottants et opacité du corps vitré, hémorragies).

A.3.3.4 Bévacizumab (AVASTIN)

Le bévacizumab a lui aussi été utilisé en ophtalmologie dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA. Il s'agit d'un usage hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Cela signifie que ni l'indication thérapeutique (DMLA), ni le mode d'administration (injection intra-vitréenne) n'ont été validés par des études contrôlées randomisées puis approuvées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) ou par l'EMA.

La première utilisation du bévacizumab par voie intraveineuse dans le traitement des néovaisseaux de la DMLA est rapportée par Michels et al. en 2005 [99]. La survenue potentielle d'effets secondaires généraux liés à l'utilisation du bévacizumab a ensuite conduit à privilégier la voie intravitréenne. Dans les mois qui ont suivi ces premières publications, le bévacizumab a largement été utilisé en raison de sa disponibilité (le ranibizumab étant l'unique molécule indiquée dans le traitement de la forme humide de la DMLA à cette date et n'étant pas accessible), de son faible coût, de son efficacité, de sa plus longue demi-vie que le ranibizumab (pouvant diminuer la fréquence des traitements) et de l'absence apparente d'effets secondaires liés à son utilisation.

Le bévacizumab est utilisé à la concentration de 25 mg/ml. La dose la plus communément administrée est de 1,25 mg de bévacizumab, ce qui correspond approximativement, sur le plan de l'équivalence molaire, à des doses de ranibizumab comprises entre 0,3 mg et 0,5 mg. D'autres doses ont parfois été utilisées, comprises entre 1 et 2,5 mg selon les protocoles utilisés.

Le fait de devoir préparer des seringues de bévacizumab à partir d'un flacon destiné initialement au traitement de cancers, à susciter beaucoup d'interrogations sur les possibles

risques d'endophtalmies ou de réactions inflammatoires intraoculaires. Fung et al. a rappelé la nécessité de préparer le bérvacizumab à destinée intra-vitréenne selon une procédure garantissant une asepsie maximale (hotte à flux laminaire). Le taux d'endophtalmie après injection intra-vitréenne de bérvacizumab a été évalué à 0,01 % [47]. Sur le plan de la stabilité, le bérvacizumab semble être stable et resté actif au sein de son conditionnement en seringue, à condition qu'il soit conservé au froid à 4°C à l'abri de la lumière [7].

La possibilité que l'administration intra-vitréenne de bérvacizumab puisse augmenter le risque d'hypertension artérielle et d'accidents tromboemboliques a d'emblée été prise en considération. En effet, l'utilisation de bérvacizumab par voie générale dans le traitement des CCRm augmente le risque d'accidents thromboemboliques et de survenue d'une hypertension artérielle (cf B.2.1). De plus, la demi-vie du ranibizumab étant inférieure à celle du bérvacizumab, il a été suggéré que les effets systémiques du bérvacizumab pourraient être supérieurs à ceux du ranibizumab. À ce jour, aucune étude n'a évalué sur une large cohorte le taux d'effets secondaire systémiques associé à l'administration intra-vitréenne du bérvacizumab.

Selon plusieurs études récentes, la dose de bérvacizumab appropriée dans le traitement de la DMLA est de 1.25mg (à 2.5mg pour certains protocoles) par injection mensuelle. Parmi ces études, plusieurs affirment une bonne tolérance et une bonne efficacité au bout d'un an de traitement (étude PACORES) [162] voir même une efficacité similaire au ranibizumab à cette posologie (étude CATT [94], IVAN [20] et GEFAL [82]).

Par cette utilisation détournée du bérvacizumab, on retrouve les effets indésirables dus à l'injection intra-vitréenne ainsi que des réactions allergiques cutanées et une augmentation de la pression artérielle [39].

B) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS LA STRATEGIE DE SOINS

Après avoir décrit les mécanismes de l'angiogenèse et expliqué comment le fonctionnement du bévacizumab permet de la bloquer tout en le comparant aux autres agents anti-angiogènes, nous pouvons désormais détailler les modalités d'action du bévacizumab dans les protocoles de chimiothérapies actuels et ce que ce médicament a pu apporter aux patients.

B.1 Indications

B.1.1 Colorectal métastatique

Le cancer colorectal métastatique a été la première et est toujours la principale indication de l'utilisation du bévacizumab.

B.1.1.1 Bévacizumab associé au 5-fluoro-uracile et d'acide folinique

Le bévacizumab est couramment utilisé avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, ici le 5-fluorouracile (5-FU) et d'acide folinique.

Dans ce protocole, le bévacizumab est administré en perfusion i.v. de 30 à 90 minutes à une posologie de 5 mg/kg. L'acide folinique est ensuite perfusé à une posologie de 400 mg/m² pendant 2 heures. Pour terminer, Le 5-FU est administré, une première fraction 400 mg/m² en bolus i.v. puis par injection lente à 2400 mg/m² pendant 48 heures. Ce protocole peut être administré toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

Association bévacizumab + 5-FU		Calendrier
jour 1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 30 à 90 minutes suivi par acide folinique ac fol : perfusion i.v. pendant 2 heures suivi par 5-FU : bolus i.v. suivi par 5-FU: perfusion i.v. pendant 22 heures	une fois toutes les 2 semaines
jour 2	5-FU: perfusion i.v. lente pendant 22 heures	

Tableau 3. Protocole de chimiothérapie AVASTIN + 5-FU.

B.1.1.2 Bévacizumab associé à l'oxaliplatine et au 5-fluorouracile (protocole FOLFOX + AVASTIN)

Le protocole FOLFOX + AVASTIN associe le bévacizumab avec une chimiothérapie de 2 médicaments anticancéreux (le 5-fluoro-uracile (5-FU) et l'oxaliplatine commercialisé sous le nom ELOXATINE) et d'une vitamine, l'acide folinique.

Le protocole débute par l'injection de bévacizumab par voie intra veineuse (i.v.) à une posologie de 5 mg/kg pendant 90 minutes. L'oxaliplatine est ensuite administrée (85 mg/m² par i.v. pendant 2 heures) avec l'acide folinique (400 mg/m² en i.v. en 2 heures. Le 5-FU est ensuite injecté, une première fraction 400 mg/m² en bolus i.v. puis par injection lente à 2400 mg/m² pendant 48 heures. Le protocole FOLFOX AVASTIN peut être administré toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

Les perfusions de bévacizumab qui suivront pourront être écourtées jusqu'à 30 minutes selon la tolérance du patient.

Association FOLFOX (tous) + bévacizumab		Calendrier de traitement
Jour 1	<p>Bévacizumab BEV: perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 30 à 90 minutes ↓ suivie par</p> <p>FOLFOX Oxaliplatine: perfusion i.v. pendant 2 heures LV: perfusion i.v. pendant 2 heures ↓ suivie par 5-FU: bolus i.v. ↓ suivi par 5-FU: perfusion i.v. continue pendant 22 heures</p>	Une fois toutes les 2 semaines
Jour 2*	5-FU : perfusion i.v. continue pendant 22 heures	

* Le traitement du Jour 2 varie suivant l'association FOLFOX.

Tableau 4. Protocole AVASTIN + Folfox.

Il est à noter qu'il existe plusieurs variantes de protocoles FOLFOX (on peut citer par exemple le FOLFOX-4, le FOLFOX-6, le FOLFOX-6 modifié), chacun pouvant être associé ou non au bévacizumab. Ces variantes impactent surtout le second jour de traitement. Le protocole le plus utilisé en association avec le bévacizumab est le FOLFOX 4.

B.1.1.3 Bevacizumab associé à l'irinotécan et au 5-fluorouracile (protocole FOLFORI +AVASTIN)

Le protocole FOLFORI + AVASTIN associe le bévacizumab avec une chimiothérapie de 2 médicaments anticancéreux (le 5-FU et l'irinotécan commercialisé sous le nom CAMPTO) et de l'acide folinique.

Le bévacizumab est d'abord injecté i.v. à une posologie de 5 mg/kg pendant 90 minutes suivi de l'injection i.v. de l'irinotécan (180 mg/m² pendant 90 minutes) associé à l'acide folinique (400 mg/m² pendant 90 minutes). S'en suit une injection en bolus i.v. de 400 mg/m² de 5-FU puis une injection i.v. continue de 5-FU à 2400 mg/m² pendant 48 heures. Ce protocole peut être répété toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

Les prochaines perfusions de bévacizumab pourront être plus rapides selon la tolérance du patient (60 minutes ou 30 minutes).

Association FOLFIRI + bévacizumab		Calendrier de traitement
Jour 1	<p>Bévacizumab BEV: perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 90 minutes ↓ suivie par FOLFIRI</p> <p>FOLFIRI Irinotécan: perfusion i.v. pendant 90 minutes LV: perfusion i.v. pendant 90 minutes ↓ suivie par 5-FU: bolus i.v. ↓ suivie par 5-FU: perfusion i.v. continue pendant 22 heures</p>	Une fois toutes les 2 semaines
Jour 2	5-FU : perfusion i.v. continue pendant 24 heures	

Tableau 5. Protocole AVASTIN + Folfiri.

B.1.1.4 Bévacizumab associé à la capécitabine et à l'oxaliplatine (protocole XELOX +AVASTIN)

Le protocole XELOX + AVASTIN associe le bévacizumab avec l'oxaliplatine et la (capécitabine commercialisée sous le nom XELODA).

Le protocole débute par l'injection i.v. bévacizumab à une posologie de 7.5mg/kg pendant 30 à 90 min, puis par l'oxaliplatine (130 mg/m² en i.v. pendant 2 heures). Les comprimés de capécitabine sont administrés deux fois par jour, matin et soir à 12 heures d'intervalles, à une posologie de 1000 mg/m² pendant 2 semaines. Le protocole XELOX + AVASTIN est administré toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

Association CAPOX/XELOX + bévacizumab		Calendrier de traitement
Jour 1	<p>Oxaliplatin : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 2 heures</p> <p>BEV : perfusion i.v. pendant 90 minutes la première fois et 30 ou 60 minutes après la seconde ou la troisième fois</p>	<p>Une fois toutes les 3 semaines</p> <p>La capécitabine est administrée en cycles de 21 jours – on en prend pendant 14 jours, on arrête pendant 7 jours</p>
Jours 1-14	Capécitabine : Comprimés avalés deux fois par jour (dose du matin et dose du soir) pendant 14 jours dans les 30 minutes qui suivent la fin du repas (déjeuner et souper)	

Tableau 6. Protocole AVASTIN + Xelox.

B.1.2 Sein métastatique

Plusieurs protocoles utilisent le bévacizumab dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique.

B.1.2.1 Bévacizumab associé au paclitaxel

Le bévacizumab peut être associé au paclitaxel (commercialisé sous le nom TAXOL) soit par cycle de 14 jours, soit par cycle de 21 jours.

Lors du protocole AVASTIN 14 jours + paclitaxel hebdo, le bévacizumab est administré à 10 mg/kg pendant 1 heure, puis le paclitaxel à une dose 90 mg/m² en i.v. pendant 30 à 90 minutes. 7 jours après, une seconde dose de paclitaxel est administrée à la même posologie.

Association bévacizumab 14 jours + paclitaxel hebdomadaire		Calendrier
jour1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes suivie par paclitaxel pacli : perfusion i.v, pendant 60 minutes	une fois toutes les 2 semaines
jour8	paclitaxel pacli : perfusion i.v, pendant 60 minutes	

Tableau 7. Protocole AVASTIN + paclitaxel sur 14 jours.

Dans le cadre du protocole AVASTIN + paclitaxel 21 jours, le bévacizumab est d'abord injecté en i.v. à une dose de 15 mg/kg pendant 30 à 90 minutes, puis le paclitaxel en i.v. à une dose 175 mg/kg pendant 3 heures et ce, toutes les 3 semaines.

B.1.2.2 bévacizumab associé à la capécitabine

Le bévacizumab peut être associé à la capécitabine dans le traitement de 1ère ligne du cancer du sein métastatique chez des patients pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié.

Dans ce protocole, le bévacizumab est administré en i.v. d'une heure à une dose de 15 mg/kg. Les comprimés de capécitabine sont administrés matin et soir, à 12 heures d'intervalles, à une posologie de 1250 mg/m² pendant 2 semaines.

Association bévacizumab + capécitabine		Calendrier
jour1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes	une fois toutes les 3 semaines
jour 1 à 14	capécitabine : comprimés à avaler deux fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours dans les 30 minutes qui suivent la fin du repas	la capécitabine est administrée en cycle de 21 jours - on en prend pendant 14 jours, on arrête pendant 7 jours

Tableau 8. Protocole AVASTIN + Xeloda sur 21 jours.

B.1.2.3 Bévacizumab seul

Le bévacizumab peut être utilisé en traitement d'entretien du cancer du sein métastatique après un traitement associant le bévacizumab au paclitaxel ou à la capécitabine.

L'entretien par le bévacizumab seul peut s'administrer par une injection à 10mg/kg toutes les 2 semaines (protocole AVASTIN 14 jours) ou par une injection de 15mg/kg toutes les 3 semaines (protocole AVASTIN 21 jours).

B.1.3 Cancer bronchique non à petites cellules,

Le bévacizumab est utilisé, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Les deux sels de platine auxquels le bévacizumab est associé est soit la carboplatine (PARAPLATINE) soit la cisplatine (CISPLATYL).

B.1.3.1 Bévacizumab associé au carboplatine et au paclitaxel

Ce protocole utilise le paclitaxel à une posologie 175 mg/m² en i.v. pendant 3 heures, le carboplatine (AUC 4 à 6 en i.v. pendant 30 min) et le bévacizumab (7.5 mg/kg en i.v. de 30 à 90 minutes). La AUC, aire sous la courbe définit la dose de carboplatine à administrer en prenant la filtration glomérulaire du patient. Ce protocole est administré toutes les trois semaines jusqu'au nombre de cycles voulus (4 à 6 le plus souvent).

B.1.3.2 Bévacizumab en association à la gemcitabine et à la cisplatine

Cet autre protocole associe la gemcitabine (commercialisé sous le nom GEMZAR) à une posologie de 1250 mg/m² en i.v. de 1 heure, la cisplatine (80 mg/m² en i.v. de 30 à 90 minutes) et le bévacizumab (7.5 mg/kg en i.v. de 1 heure). Au bout de 7 jours, une seconde perfusion de gemcitabine sera administrée. Ce protocole est répété toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus (4 à 6 le plus souvent).

Association bévacizumab + cisplatine + gemcitabine		Calendrier
jour1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes suivi par gemcitabine gemci : perfusion i.v. pendant 30 minutes suivi par cisplatine cisplat : perfusion i.v. pendant 60 minutes	une fois toutes les 3 semaines
jour 8	gemcitabine gemci : perfusion i.v. pendant 30 minutes	

Tableau 9. Protocole AVASTIN + Cisplatine sur 21 jours.

B.1.3.3 Bévacizumab associé au pemetrexed et à la cisplatine

Ici, ce protocole associe le bévacizumab à une posologie de 7.5 mg/kg en i.v. de 30 à 90 minutes avec le pemetrexed (ALIMTA) (500mg/m² en i.v. de 10min) et la cisplatine (75 mg/m² en i.v. de 1 heure). Ces perfusions constituent un cycle de traitement administrable toutes les 3 semaines.

B.1.3.4 Bévacizumab associé à la vinorelbine et au carboplatine

Ce protocole associe le bévacizumab à une posologie 7.5 mg/kg en i.v. de 30 à 90 minutes avec la vinorelbine (25 à 30 mg/m² en i.v. de 10 min) avec le carboplatine (AUC 5 en i.v. de 30 min). Le 8^{ème} jour de cycle une seconde perfusion de vinorelbine est administrée. Ce protocole a une périodicité de 21 jours.

La vinorelbine est un poison du fuseau. Commercialisé sous le nom NAVELBINE, ce vinca-alcaloïde peut être utilisé avec les sels de platine seuls. Il est également disponible sous forme de comprimés.

Association bévacizumab + vinorelbine + carboplatine		Calendrier
jour1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes suivi par vinorelbine vino : perfusion i.v. pendant 10 minutes suivi par carboplatine carbo : perfusion i.v. pendant 60 minutes	une fois toutes les 3 semaines
jour 8	vinorelbine vino: perfusion i.v. pendant 10 minutes	

Tableau 10. Protocole AVASTIN + vinorelbine + Carboplatine sur 21 jours.

B.1.3.5 Bévacizumab associé à la vinorelbine et à la cisplatine

Ce protocole est quasiment identique à celui décrit dans le paragraphe précédent ; seul le sel de platine utilisé est différent : ici la cisplatine remplace le carboplatine. A J1, le bévacizumab est administré (7.5 mg/kg en i.v. de 30 à 90 minutes) avec la vinorelbine (25 à 30 mg/m² en i.v. de 10 min) et la cisplatine (80 mg/m² en i.v. de 1 heure). Le 8^{ème} jour du cycle une seconde est perfusion de vinorelbine administrée. Ce cycle peut être répété toutes les 3 semaines.

A noter que la néphrotoxicité de la cisplatine (supérieure à celle du carboplatine), impose une créance à la créatinine supérieure à 60 mL/min, une hydratation et une diurèse forcée.

Association bévacizumab + vinorelbine + cisplatine		Calendrier
jour1	bévacizumab BEV : perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes suivi par vinorelbine vino : perfusion i.v. pendant 10 minutes suivi par cisplatine cisplat : perfusion i.v. pendant 60 minutes	une fois toutes les 3 semaines
jour 8	vinorelbine vino : perfusion i.v. pendant 10 minutes	

Tableau 11. Protocole AVASTIN + Vinorelbine +Cisplatine sur 21 jours.

B.1.4 Rein avancé ou métastatique

Le bévacizumab est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique, en association à l'interféron alfa-2a.

Le protocole consiste à l'administration de bévacizumab à une posologie de 10 mg/kg en perfusion i.v. de 30 à 90 minutes toutes les 2 semaines. Cette chimiothérapie sera associée à de l'interféron alfa-2a (ROFERON-A) à une posologie de 9 MUI, 3 fois par semaine.

B.1.5 Epithéiale de l'ovaire

Le bévacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithelial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Ce protocole débute par la perfusion du bévacizumab à une posologie de 15 mg/kg en i.v de 1 heure, suivie par celle du paclitaxel (175 mg/m², en i.v. de 3 heures) puis de l'administration du carboplatine (6 AUC en i.v. de 1 heure). La périodicité du protocole est de 2 semaines. 6 cycles sont le plus souvent utilisés avant une consolidation par bévacizumab en monothérapie à une posologie identique (15 mg/kg en perfusion i.v. de 1 heure).

B.2 Effets Indésirables

Après avoir détaillé les protocoles de chimiothérapies dans lesquels le bévacizumab est indiqué, nous allons maintenant énumérer les effets indésirables rencontrés, qu'ils proviennent de l'utilisation de l'anticorps en lui-même ou des autres médicaments qui lui sont associés.

B.2.1 Effets indésirables dus à l'AVASTIN

Le mécanisme d'action du bévacizumab explique certaines des complications observées notamment les perforations gastro-intestinales et les troubles de la cicatrisation, et les risques hémorragiques.

Cependant, il est à noter que le contexte physiopathologique des patients traités a une incidence sur le risque de survenue de certains de ces événements indésirables. Ainsi, les perforations gastro-intestinales seront plus fréquentes chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique. On rencontrera davantage d'hémorragies pulmonaires chez les patients soignés pour un cancer bronchique non à petites cellules. De la même manière, les patients atteints d'un cancer auront un risque accru de développer un accident thromboembolique.

B.2.1.1 Perforations ou fistule gastro-intestinales

Les patients traités par bévacizumab peuvent être exposés à un risque accru de perforation ou de fistule gastro-intestinale. Ce risque est davantage accru (supérieur à 2%) chez les patients atteint d'un cancer colorectal métastatique. La survenue de ces troubles impose l'arrêt définitif du traitement.

B.2.1.2 Hémorragies

Les patients traités par bévacizumab ont un risque hémorragique majoré. La survenue d'une hémorragie de Grade 3 ou 4 au cours du traitement impose l'arrêt définitif du traitement.

Ce risque est davantage accru (supérieur à 2%) pour les patients ayant développé un cancer bronchique non à petites cellules. Ces patients seront exposés à un risque accru d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysies graves. Les patients ayant récemment présenté ces troubles ne doivent pas être traités par bévacizumab.

B.2.1.3 Troubles de la cicatrisation

Le bévacizumab serait susceptible d'altérer le processus de cicatrisation des plaies. En effet, le mécanisme d'action du bévacizumab provoquerait une mauvaise circulation qui engendrerait la déhiscence des cicatrices. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu lorsqu'une intervention chirurgicale est planifiée.

B.2.1.4 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (parfois sévère) est assez fréquente (jusqu'à 40% des malades) et doit souvent être traitée. Il s'agit de l'effet secondaire le plus fréquemment observé. Il apparaît le plus souvent quelques semaines après le début du traitement et s'aggrave avec le nombre de cycles. Il convient d'éviter des crises hypertensives en raison du risque d'hémorragie cérébrale ; les hémorragies étant déjà majorées par l'utilisation du bévacizumab.

L'hypertension artérielle est généralement bien contrôlée avec des antihypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement.

Cette augmentation de la pression artérielle pourrait s'expliquer par le blocage de l'E-NOS, enzyme sollicitée dans le bourgeonnement de l'angiogenèse et vasodilatatrice (cf A.1.2.2.1). Une étude a montré que l'augmentation de la tension artérielle serait corrélée à l'efficacité du bévacizumab. L'apparition de l'hypertension traduirait une bonne inhibition de la voie VEGF [29].

B.2.1.5 Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Le leucoencéphalopathie postérieure réversible est généralement une complication rare d'une élévation brutale de la pression artérielle survenant chez un patient chroniquement hypertendu. Le SLPR est un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Il a été rarement rapporté que des patients traités par bévacizumab développent des symptômes compatibles avec ce syndrome.

Cette atteinte est réversible avec l'arrêt du bévacizumab.

B.2.1.6 Thromboembolies artérielles et veineuses

L'incidence des événements thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des accidents ischémiques transitoires (AIT), des infarctus du myocarde (IM) ou de présenter des événements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire a été plus élevée chez les patients recevant du bévacizumab en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule.

La survenue de ces accidents peut forcer l'arrêt définitif du traitement.

B.2.1.7 Insuffisance cardiaque congestive

Dans les études cliniques, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour. Le risque de survenue s'accroît cependant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Des antécédents de traitement par anthracycline (comme la doxorubicine à toxicité cardiaque dose-dépendante et cumulative) ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC.

Une amélioration des symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié a été constatée pour la plupart des patients.

B.2.1.8 Protéinurie

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez des patients traités par Bévacizumab. La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique (grade 4).

Chez les patients traités pour un cancer du rein avancé et/ou métastatique le risque de contracter une protéinurie de grade 3 s'accroît jusqu'à 7% (3% de risque seulement pour les autres indications).

Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par bévacizumab. L'arrêt du traitement du à une protéinurie ne s'est avéré qu'exceptionnellement.

L'ensemble des effets indésirables du bévacizumab sont récapitulés ci-dessus dans le tableau 12.

	effets de grade 3-5	effets de tous grades
	<i>très fréquent (écart de survenue de plus de 10% constaté)</i>	<i>fréquent (écart de survenue de plus de 2% constaté)</i>
infections et infestations		sepsis, abcès, infection
affections hématologiques et du système lymohatique	neutropénie fébrile, leucopénie, thrombopénie, neutropénie	anémie
troubles du métabolismes et de la nutrition		déshydratation
affections du système nerveux	neuropathie sensoreille périphérique	avc, syncope, somnolence, céphalées
affections oculaires		
affections cardiaques		insuffisance cardiaque, tachycardie supraventriculaire
affections vasculaires	hypertension	thromboembolie artérielle et veineuse profonde, hémorragie
affections respiratoires		embolie pulmonaire, dyspnée, hypoxie
affections gastrointestinales	diarrhée, nausées, vomissements	perforation et occlusion intestinale, iléus, douleur abdominale, stomatite
affections de la peau et du tissu sous-cutané		syndrome pieds- mains
affections musculo-squelettiques et systémiques		myalgie
affections du rein et des voies urinaires		protéinurie, infection urinaire
troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, fatigue	douleur, inflammation
		asthénie, fièvre, inflammation muqueuse

Tableau 12. Tableau récapitulatif des effets indésirables dus au bévacizumab.

B.2.2 Effets indésirables dus aux protocoles de chimiothérapies

D'autres effets indésirables peuvent apparaître lors de traitement par bévacizumab mais sont dus aux médicaments anti-cancéreux contenus dans les protocoles de chimiothérapies.

	protocoles associés	effets indésirables rencontrés	traitements associés
CCRm	5-FU/AF	diarrhées, neutropénies, aphtes, ulcérasions de la bouche, alopecies, nausées, vomissements, risque de photosensibilisation	anti-émétiques
	folfox		anti-émétiques
	xelox		anti-émétiques
	folfiri	diarrhées tardives parfois sévères, neutropénies, anémies, ulcérasions de la bouche, alopecies, nausées, vomissements, risque de photosensibilisation, syndrome cholinergique (diarrhées, crampes abdominales, myosis, larmoiement, hypersalivation, hypersudation)	anti cholinergiques, anti émétiques, anti diarrhéiques,
CSm	paclitaxel	toxicité hématologiques (neutropénie), myalgie, arthralgie, neuropathies périphériques, alopecie (grade3), nausées, diarrhées, stomatites	Anti-émétiques, anti histaminiques, anti-ulcéreux, corticoïdes
	capécitabine	syndrome main-pied, sécheresse cutanée, diarrhées, nausées, stomatite, asthénie, alopecie (grade2)	
CBNPC	sels de platine	nausées et vomissements parfois sévères, thrombopénies et leucopénies, néphrototoxicité (surtout avec la cisplatine imposant hydratation), ototoxicité, alopecies	anti-émétiques, corticoïdes, hydratation et diurèse (cisplatine)
	pemetrexed	nausées, vomissements, diarrhées, toxicité hématologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie), asrhénie, stomatites, dysgueusie	anti-émétiques, anti h1, corticoïdes, vitamine b12
	vinorelbine	granulopénies dose-dépendante (nadir possible), alopecie (grade2-3), nausées, vomissements, diarrhées, nécrose locale si extravastion	anti-émétiques, corticoïdes
	gemcitabine	anémies et neutropénies, nausées, vomissments, mucites, dyspnées, alopecies	anti-émétiques, corticoïdes
ovaire	carboplatine	naussées et vomissements parfois sévères, thrombopénies et leucopénies, néphrototoxicité et ototoxicité, alopecies	Anti-émétiques, anti h1, anti ulcéreux, corticoïdes
	paclitaxel	toxicité hématologiques (neutropénie), myalgie, arthralgie, neuropathies périphériques, alopecie (grade3), nausées, diarrhées, stomatites	

Tableau 13. Tableau récapitulatif des effets indésirables dus aux protocoles de chimiothérapies associés à l'AVASTIN.

B.3 Bénéfices thérapeutiques apportés par le bévacizumab

Lors de son développement, plusieurs études ont démontrés les bénéfices thérapeutiques apportés par l'intégration du bévacizumab dans les protocoles de chimiothérapies. Les premières études ont démontrées l'efficacité du bévacizumab dans son indication originelle, le traitement du CCRm. Chaque extension d'indication (cancer du sein métastatique, CBNPC, rein, ovaire) a ensuite été évaluée par leurs lots d'études cliniques propres.

Avant de rentrer plus en détails dans ces études cliniques, il convient de définir quelques termes d'oncologie et principaux critères d'efficacité de ces études.

Survie globale : C'est l'intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de décès.

Survie sans progression (ou PFS pour Progression Free Survival) : C'est l'intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause.

Taux de réponse globale : C'est la somme des réponses complètes et des réponses partielles dénombrées lors d'une étude, divisée par le nombre de patients évaluables.

Durée de réponse : C'est l'intervalle entre la date à laquelle les critères de mesure définissant une réponse partielle ou complète sont rapportés et la date de la documentation objective de la première récidive ou progression.

B.3.1 Cancer Colorectal métastatique (CCRm)

B.3.1.1 bévacizumab associé au 5-Fluoro-uracile et à l'acide folinique

Cette association de médicaments a été évaluée par deux études cliniques de phases II, contrôlées : l'étude AVF0780g (ouverte) et l'étude AVF2192g (en double aveugle).

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF Avastin ^a	5-FU/AF Avastin ^b	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin
Nombre de patients	36	35	33	105	104
Survie globale					
Temps médian (mois)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC 95 %				10,35 - 16,95	13,63 – 19,32
Risque relatif ^c	-	0,52	1,01		0,79
p		0,073	0,978		0,16
Survie sans progression					
Temps médian (mois)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Risque relatif		0,44	0,69		0,5
p	-	0,0049	0,217		0,0002
Réponse globale					
Taux (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC 95 %	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p		0,029	0,43		0,055
Durée de réponse					
Temps médian (mois)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
25 ^e -75 ^e percentile (mois)	5,5 - NA	6,1 - NA	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines

^b 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^c Par rapport au groupe témoin

NA = non atteint

Tableau 14. Etudes AVF0780g et AVF2192g.

L'association du bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) à la chimiothérapie 5-FU/acide folinique a conduit à des taux de réponse objective plus élevés de 10 %, à une prolongation significative de la survie sans progression (4,8 mois pour AVF0780g et 4,7 mois pour AVF2192g) et à une tendance à une survie plus longue (4,1 pour AVF0780g et 3,7 mois pour AVF2192g) comparé à la chimiothérapie 5-FU/acide folinique seule.

B.3.1.2 Bévacizumab associé au 5-Fluoro-uracile, à l'acide folinique et à l'oxaliplatine (protocole FOLFOX)

L'étude de phase III E3200, randomisée, contrôlée en ouvert a évaluée l'association de l'association du bévacizumab (10 mg/kg) avec le protocole FOLFOX-4, administrés selon un schéma bimensuel (14 jours) chez les patients ayant déjà été traités précédemment (traitement de seconde ligne) pour un cancer colorectal avancé.

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Nombre de patients	292	293
Survie globale		
Temps médian (mois)	10,8	13,0
IC 95 %	10,12 - 11,86	12,09 – 14,03
Risque relatif ^b	0,751 (p = 0,0012)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	4,5	7,5
Risque relatif	0,518 (p <0,0001)	
Taux de réponse objective		
Taux	8,6 %	22,2 %
	(p < 0,0001)	

^a 10 mg/kg toutes les 2 semaines

^b relatif au groupe contrôle

Tableau 15. Etude E3200.

Un troisième groupe de 244 patients a reçu le bévacizumab en monothérapie.

L'ajout du bévacizumab au protocole FOLFOX-4 a prolongé la survie de manière significative (2,2 mois). Une augmentation significative de la survie sans progression de 3 mois a été observée. Le taux de réponse objective a plus que doublé passant de 8,6 à 22,2%.

Aucune différence significative n'a été observée en termes de durée de survie globale entre les patients qui ont reçu le bévacizumab en monothérapie comparés à ceux qui ont été traités avec le protocole FOLFOX-4. La survie sans progression et le taux de réponse objective ont été inférieurs dans le groupe avec bévacizumab en monothérapie comparé à celui avec FOLFOX-4.

B.3.1.3 Bévacizumab associé au 5-fluorouracile, à l'acide foliniq et à l'irinotécan (protocole FOLFIRI)

L'étude de phase III AV2107g, randomisée, en double aveugle, contrôlée, a évaluée l'association du bévacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) avec une chimiothérapie FOLFIRI (ou IFL pour Irinotécan, 5-Fluorouracile, leucovorin = acide folinique).

	AVF2107g	
	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + Avastin ^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risque relatif ^b	0,660 (p = 0,00004)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif	0,54 (p < 0,0001)	
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
	p = 0,0036	

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b Par rapport au groupe témoin.

Tableau 16. Etude AVF2107g.

Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU en bolus/AF + bévacizumab.

L'association bévacizumab FOLFOX (ou IFL) a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale de 4,7 mois, de la survie sans progression de 4,4 mois et du taux de réponse globale de 34,8 à 44,8%. Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients prédéfinies de l'étude.

B.3.1.3 Bévacizumab associé à la capcétabine et à l'oxaliplatine (protocole XELOX)

L'étude de phase III N016966, randomisée, en double aveugle, évaluant le bévacizumab à la dose de 7,5 mg/kg en association à la capécitabine orale et à l'oxaliplatine I.V. (protocole XELOX), administré sur un schéma toutes les trois semaines ou le bévacizumab à la dose de 5 mg/kg en association à l'acide folinique et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine I.V. (protocole FOLFOX-4), administré sur un schéma bimensuel (14 jours).

Critères (mois)	FOLFOX-4 ou XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bévacizumab (n=699)	p
Critère principal			
Survie sans progression médiane**	8,0	9,4	0,0023
Risque relatif (IC 97,5 %) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Critères secondaires			
Survie sans progression médiane (sous traitement) **	7,9	10,4	<0,0001
Risque relatif (IC 97,5 %)	0,63 (0,52-0,75)		
Taux de réponse globale (revue des investigateurs) **	49,2 %	46,5 %	
Survie globale médiane*	19,9	21,2	0,0769
Risque relatif (IC 97,5 %)	0,89 (0,76-1,03)		

* Analyse de la survie globale avec un cut-off au 31 janvier 2007

** Analyse primaire avec un cut-off au 31 janvier 2006

^a relatif au bras contrôle

Tableau 17. Etude N016966.

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la survie sans progression. Cette étude a permis de démontrer en termes de survie sans progression et de survie globale la supériorité des bras contenant le bévacizumab versus les bras traités par chimiothérapie seule et la non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4.

B.3.2 Cancer du sein métastatique (CSm)

B.3.2.1 Bévacizumab associé au paclitaxel

L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant le bévacizumab en association au paclitaxel en première ligne de traitement des patients atteints de CSm ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m² en perfusion I.V. d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association au bévacizumab (10 mg/kg en perfusion I.V. toutes les 2 semaines). L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression.

Survie Sans Progression				
	Evaluation des investigateurs*		Evaluation de la revue indépendante	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Survie sans progression médiane (mois)	5,8	11,4	5,8	11,3
Risque relatif (Hazard ratio) (IC 95 %)		0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)
Valeur du p		<0,0001		<0,0001
Taux de réponse (chez les patients ayant une maladie mesurable)				
	Evaluation des investigateurs		Evaluation de la revue indépendante	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/Avastin (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)
% de patients avec une réponse objective	23,4	48,0	22,2	49,8
Valeur du p		<0,0001		<0,0001

* Analyse primaire

Survie globale		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Survie globale médiane (mois)	24,8	26,5
Risque relatif (Hazard ratio) (IC 95 %)		0,869 (0,722 ; 1,046)
Valeur du p		0,1374

Tableau 18. Etude E2100.

L'étude E2100 a démontré que l'association du bévacizumab avec le paclitaxel comparé au paclitaxel seul a permis d'augmenter la survie sans progression de 5,5 mois et de doubler le taux de réponse (passant de 23 à 48%).

B.3.2.2 Le bévacizumab révoqué par la FDA

En novembre 2011, La FDA a retiré au bevacizumab son autorisation de mise sur le marché dans le cancer du sein avancé en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable [104]. L'obtention de son AMM en 2007, dans le traitement du CSm avait été accélérée afin d'éviter toute perte de chance aux femmes souffrant de cette maladie. Depuis la FDA a demandé à vérifier les bénéfices potentiels et la sécurité du produit dans les conditions normales d'utilisation.

Se basant sur plusieurs études, dont certaines initiées par Genentech (études AVADO [101], RIBBON 1 [126] et 2 [15]), la FDA a décidé que les risques présentés par le bévacizumab étaient trop importants au vu de ses bénéfices (amélioration de la survie sans progression et de la survie globale).

Selected Adverse Reactions	Pooled Chemotherapy (n=982)	Pooled Avastin + Chemotherapy (n=1679)
Any adverse event	23%	37%
Neutropenia	7.1%	10%
Sensory neuropathy	8.5%	9.5%
Hypertension	1.2%	9%
Febrile neutropenia	3.5%	6.5%
Venous thromboembolic event	3.8%	2.8%
Proteinuria	0	2.3%
Arterial thromboembolic event	0.3%	1.6%
Left ventricular systolic dysfunction	1.2%	1.5%
Hemorrhage	0.4%	1.5%
Abnormal Tissue Repair	0.8%	1.7%
Wound dehiscence	0.3%	0.8%
Fistula	0.3%	0.5%
GI perforation	0.3%	0.5%
RPLS	0	<0.1%

Tableau 19. Réévaluation des effets indésirables dus au bévacizumab via les études RIBBON 1 & 2 et AVADO dans le CSm.

Parmi les risques évoqués figurent les principaux effets secondaires connus par l'utilisation du bévacizumab : des saignements et des hémorragies, des atteintes cardiaques,

une hypertension artérielle sévère, ainsi que des risques de perforations de l'estomac et de l'intestin.

Le bévacizumab reste autorisé dans d'autres indications aux USA et pour le traitemeney du Csm dans 80 autres pays.

B.3.3 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

La tolérance et l'efficacité du bévacizumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, ont été étudiées dans les études E4599 et BO17704.

B.3.3.1 Bévacizumab associé au paclitaxel et au carboplatine

L'étude E4599, étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, a évalué le bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) en association à des perfusions hebdomadaires de paclitaxel (200 mg/m²) et de carboplatine (AUC = 6,0) en traitement de première ligne du CBNPC.

	Groupe 1 Carboplatine / Paclitaxel	Groupe 2 Carboplatine / Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg toutes les 3 semaines
Nombre de patients	444	434
Survie globale		
Temps median (mois)	10,3	12,3
Risque relatif (Hazard ratio)	0,80 (p=0,003) 95 % IC (0,69 – 0,93)	
Survie sans progression (PFS)		
Temps median (mois)	4,8	6,4
Risque relatif (Hazard ratio)	0,65 (p<0,0001) 95 % IC (0,56 – 0,76)	
Taux de réponse globale		
Taux (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Tableau 20. Etude E4599.

L'étude E4599 a évalué que l'association du bévacizumab avec une chimiothérapie à base de paclitaxel et de carboplatine comparé à la chimiothérapie simple augmentait la survie globale de 2 mois, la survie sans progression de 1,6 mois et permettait de doubler le taux de réponse global (augmentation de 12,9 à 29 %).

B.3.3.2 Bévacizumab associé à la gemcitabine et à la cisplatine

L'étude de phase III B017704, randomisée, en double aveugle, évaluait le bévacizumab (à la dose de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg en perfusion i.v. à J1 de chaque cycle de 3 semaines) en association au cisplatine (à la dose de 80 mg/m² de cisplatine en perfusion i.v. à J1) et à la gemcitabine (à la posologie de 1250 mg/m² par perfusion IV à J1 et J8 de chaque cycle de 3 semaines) et ce pendant 6cycles de traitement.

	Cisplatine / Gemcitabine/ placebo	Cisplatine / Gemcitabine/ Avastin 7,5 mg/kg Toutes les 3 semaines	Cisplatine / Gemcitabine/ Avastin 15 mg/kg Toutes les 3 semaines
Nombre de patients	347	345	351
Survie sans progression (PFS)			
Temps médian (mois)	6,1	6,7 (p= 0,0026)	6,5 (p= 0,0301)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,75 [0,62 – 0,91]	0,82 [0,68 – 0,98]
Meilleur taux de réponse globale ^a	20,1 %	34,1 % (p< 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)

^a patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude.

Survie globale			
Temps médian (mois)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Risque relatif (Hazard ratio)		0,93 [0,78 - 1,11]	1,03 [0,86 - 1,23]

Tableau 21. Etude B017704.

Durant cette étude, l'association du bévacizumab avec une chimiothérapie à base de cisplatine et de gemcitabine comparée à la chimiothérapie simple a augmenté la survie globale des patients de 0,5 mois, la survie sans progression de 0,6 mois. Le taux de réponse global des patients a aussi augmenté passant de 20 à 34%.

B.3.4 Cancer rénal métastasé (CRm)

L'étude B017705 de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance du bévacizumab en association à l'interféron (IFN) alfa-2a comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du CRm. Le bévacizumab, à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, était administré jusqu'à progression de la maladie. L'IFN alfa-2a était administré pendant 52 semaines ou jusqu'à progression de la maladie, à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, avec une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine autorisée en deux paliers.

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Nombre de patients	322	327
Survie sans progression		
Médiane (mois)	5,4	10,2
Risque relatif (Hazard ratio)		0,63
Intervalle de confiance 95 %		0,52;0,75 (p < 0,0001)
Taux de réponse objective (%) chez les patients ayant une lésion mesurable		
n	289	306
Taux de réponse	12,8 %	31,4 %
	(valeur du p < 0,0001)	

^a Interféron alfa-2a 9 MUI 3x/semaine

^b Bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines

<u>Survie globale</u>		
Médiane (mois)	21,3	23,3
Risque relatif (Hazard ratio)		0,91
Intervalle de confiance 95 %		0,76 ; 1,10 (valeur du p = 0,3360)

Tableau 22. Etude B017705.

L'association du bévacizumab avec l'interféron a apporté une amélioration de la survie globale de 2 mois, de la survie sans progression de 4,8 mois et a permis de faire progresser le taux de réponse de 12,8 à 31,4%.

B.3.5 Ovaire

L'étude GOG0218, de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo, à trois bras, a permis d'évaluer l'effet de l'ajout du bérvacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel versus cette même chimiothérapie seule, chez des patientes atteintes d'un cancer épithéial de l'ovaire des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés.

L'étude se divise en 3 bras de patientes. La population du groupe 1 recevra cinq cycles de placebo (à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivi du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Les patientes du groupe 2 se verront administrer cinq cycles de bérvacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. Enfin, la population du groupe 3 seront traitées par cinq cycles de bérvacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m²) pendant 6 cycles, suivis du bérvacizumab en monothérapie (15 mg/kg toutes les 3 semaines) pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

	groupe 1 : carbo/pacli +placebo	groupe 2 : carbo/pacli + bérvacizumab 6 semaines puis placebo pendant 15 mois	groupe 3 : carbo/pacli + bérvacizumab 6 semaines puis bérvacizumab pendant 15 mois
nombre de patients	625	435	377
survie globale			
temps médian (mois)	40,6	38,8	43,8
risque relatif		1,07	0,88
survie sans progression (PFS)			
temps médian (mois)	10,6	11,6	14,7
risque relatif		0,890	0,702
taux de réponse			
taux (%)	63,40%	66,20%	66,00%
patientes présentant un événement			
progression maladie	425 (96,6%)	416 (95,6%)	353 (93,6%)
décès	15 (3,4%)	19 (4,4%)	24 (6,4%)

Tableau 23. Etude GOG0218.

La survie sans progression a été de 14,7 mois dans le groupe 3, bévacizumab concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie, (schéma posologique retenu par l'AMM) versus 10,6 mois dans le groupe 1, chimiothérapie seule, soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe 3. Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans progression entre les patientes ayant reçu le bévacizumab uniquement concomitant à la chimiothérapie (groupe 2) et ceux ayant la chimiothérapie seule (groupe1). Aucune différence significative n'a été observée, ni sur la survie globale, ni sur le pourcentage de réponse, entre chacun des groupes comparés.

C) LA PLACE DE L'AVASTIN DANS L'ECONOMIE PHARMACEUTIQUE

Après avoir détaillé les mécanismes d'actions et les bénéfices apportés par le bévacizumab, nous allons, dans cette dernière partie, décrire l'impact économique de ce médicament, d'abord dans son cadre d'utilisation officiel, l'oncologie, et ensuite dans son utilisation hors AMM, l'ophtalmologie. Nous pourrons alors examiner les résultats économiques obtenus par le laboratoire Roche en commercialisant le bévacizumab.

C.1 En oncologie

La lutte contre le cancer a progressé, ces dernières années, grâce à l'adjonction à la chimiothérapie, des thérapies ciblées dirigées contre les facteurs de l'angiogenèse ou les récepteurs de facteurs de croissance. Si les thérapies ciblées ont fait la preuve de leur efficacité sur la survie globale et la survie sans progression dans plusieurs études cliniques, elles restent néanmoins des molécules onéreuses. Les coûts engendrés par ces thérapies nouvelles par rapport à leur efficacité sont souvent questionnés.

L'Institut national du cancer (INCa) a publié plusieurs rapports qui permettent d'illustrer le coût de ces dépenses.

« La situation du cancer en France » publié par l'INCa en 2011 rappelle que cette année on été recensé 365 000 nouveaux cas de cancers dans notre pays, tandis que la maladie a été responsable de plus de 147 000 décès. Cette publication établit les dépenses liées à la prise en charge du cancer dans les établissements de santé français s'élèvent à près de 4,3 milliards d'euros.

	2009	2010	var (%)	Répartition 2010
Chimiothérapie	1 034 946 627 €	1 055 961 200 €	2,0	24,8%
Radiothérapie (hors cabinets libéraux)	397 060 298 €	427 447 781 €	7,7	10,0%
Chirurgie carcinologique	1 555 130 067 €	1 629 784 369 €	4,8	38,2%
Autres prises en charge médicales	1 094 964 935 €	1 152 398 802 €	5,2	27,0%
Total des dépenses	4 082 101 928 €	4 265 592 152 €	4,5	100,0%

Tableau 24. Répartition des coûts en fonction des différents types de traitements (source : INCa)

La chirurgie carcinologique représente plus d'un tiers des dépenses (38,2 %). Les prises en charge de chimiothérapie et de radiothérapie représentent respectivement 24,8% et 10% des dépenses.

C.1.1 Des thérapies ciblées onéreuses

Selon le rapport « la situation de la chimiothérapie » publié en 2013 par l'INCa, la place des molécules classiques, dites cytotoxiques, en volume de dépenses a diminué ces dernières années au profit des thérapies ciblées. Ces évolutions proviennent soit d'effet prix soit d'un effet volume soit d'une combinaison de ces deux effets.

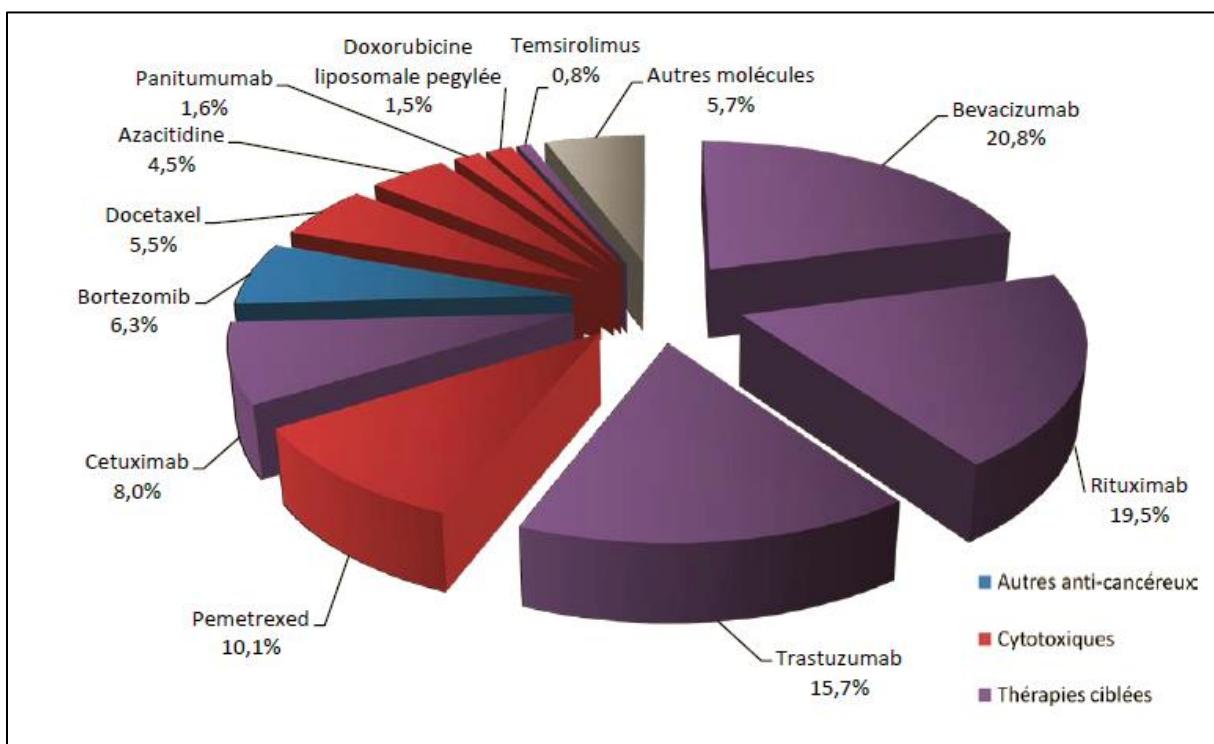


Figure 22. Répartition des dépenses des dix premiers médicaments anticancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2011. (source : INCa)

Dans le secteur public, cinq molécules représentent 74 % des dépenses de la liste en sus des prestations d'hospitalisation (molécules onéreuses) en 2011 :

- Bévacizumab (AVASTIN) représente 20,8 % soit 214 036 528 euros des dépenses, indiqué dans plusieurs types de cancers.

- Rituximab (MABTHERA) : 19,5 % soit 200 033 958 euros, indiqué notamment dans le traitement de cancers hématologiques, mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes non tumorales.

- Trastuzumab (HERCEPTIN : 15,7 % soit 161 941 312 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du sein et de l'estomac.

- Pémétrexed (ALIMTA): 10,1 % soit 103 766 430 euros, indiqué dans le cadre du traitement des cancers du poumon.

- Cétuximab (ERBITUX) : 8 % soit 82 440 576 euros, indiqué notamment dans le cadre du traitement des cancers colorectaux.

Quatre de ces cinq médicaments sont des thérapies ciblées, seul le pémétrexed (ALIMTA) est un cytotoxique. Quatre de ces cinq molécules sont dites « traçantes de pratique », car leurs utilisations et leurs indications thérapeutiques se font majoritairement dans un type de cancer, seul le bérvacizumab, la molécule la plus onéreuse, est couramment prescrite dans plusieurs types de cancer (CCRm, CSm, CBNPC, CRm, cancer de l'ovaire).

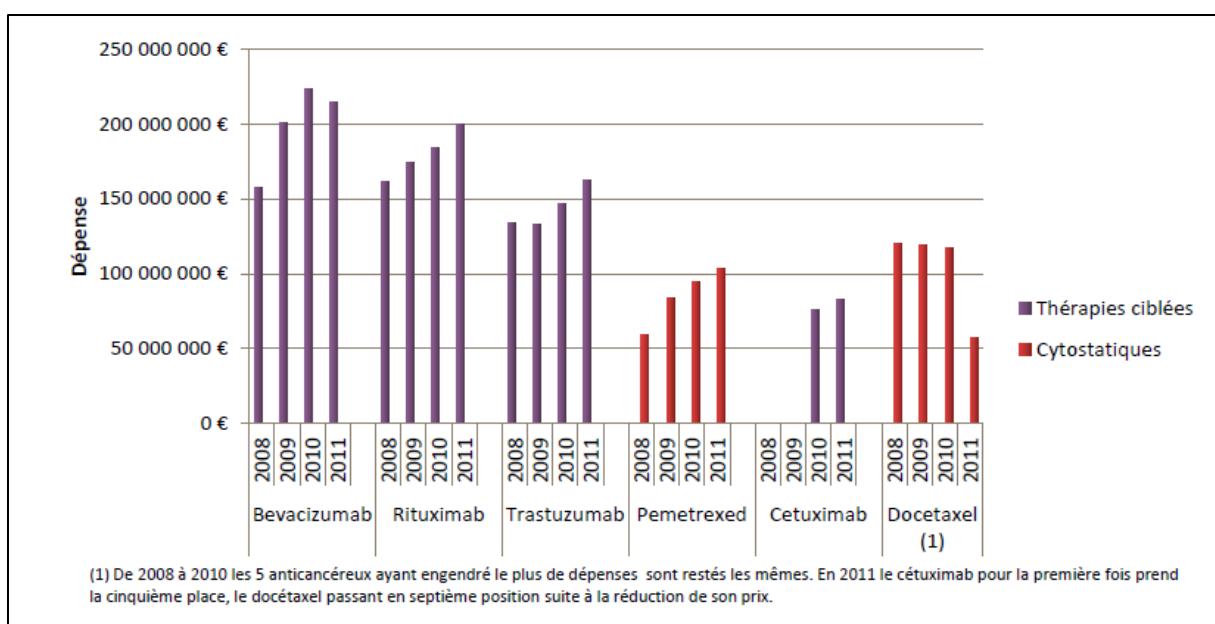


Figure 23. Évolution des dépenses liées aux cinq médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS, plus le docetaxel, entre 2008 et 2011 du secteur public. (source INCa)

Entre 2010 et 2011, quatre anticancéreux ont connu une croissance de leur coût global comprise entre 8 et 11 %, en valeur absolue sur l'année (rituximab +8,8 %, trastuzumab +10,8 %, pémétrexed +9,3 % et cétximab +8,2 %). Le bérvacizumab a connu un léger repli -4,2 %.

Dans le secteur privé, quatre molécules représentent plus de 75 % des dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus. Les dépenses sont donc concentrées sur moins de molécules que pour le public. Le bérvacizumab est également la molécule la plus coûteuse. Le rituximab est classé septième (deuxième pour le public). Les dépenses

consacrées au cétximab occupent une part plus importante dans le secteur privé que dans le secteur public.

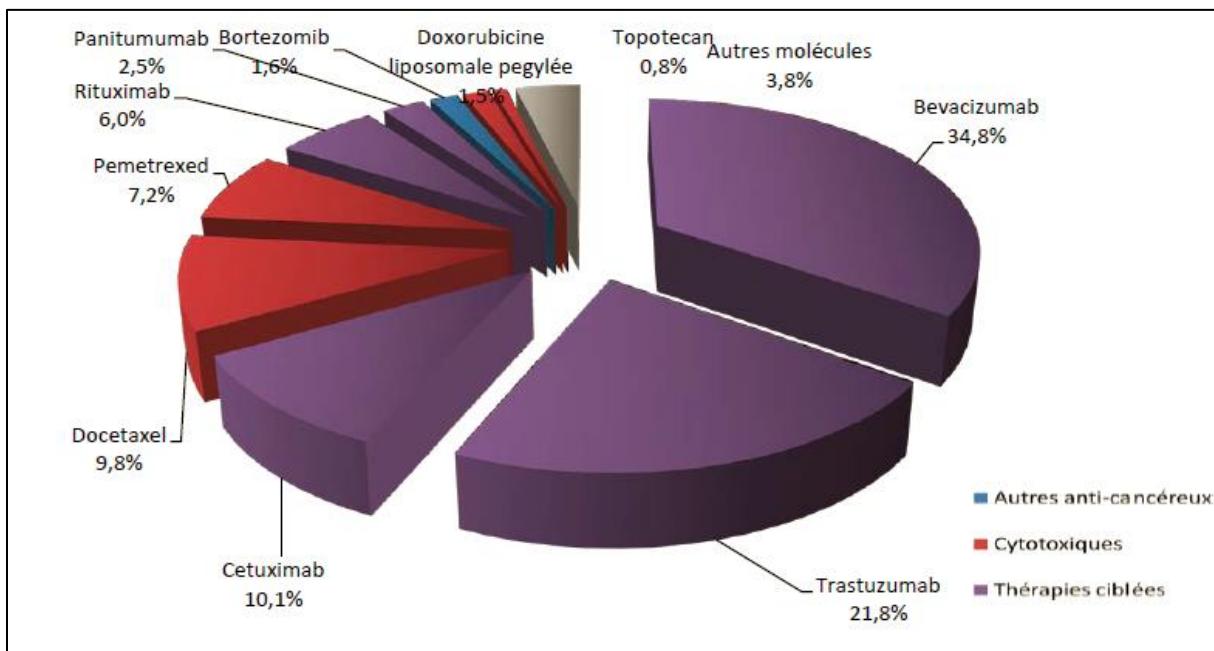


Figure 24. Répartition des dépenses des 10 premiers médicaments anticancéreux de la liste en sus des GHS du secteur privé en 2011. (source INCa)

Quatre des cinq spécialités anticancéreuses de la liste en sus ayant engendré le plus de dépenses pour le secteur privé sont les mêmes que pour le secteur public. La seule différence provient du docétaxel qui est la 5e spécialité (7e dans le public) et qui remplace le cétximab.

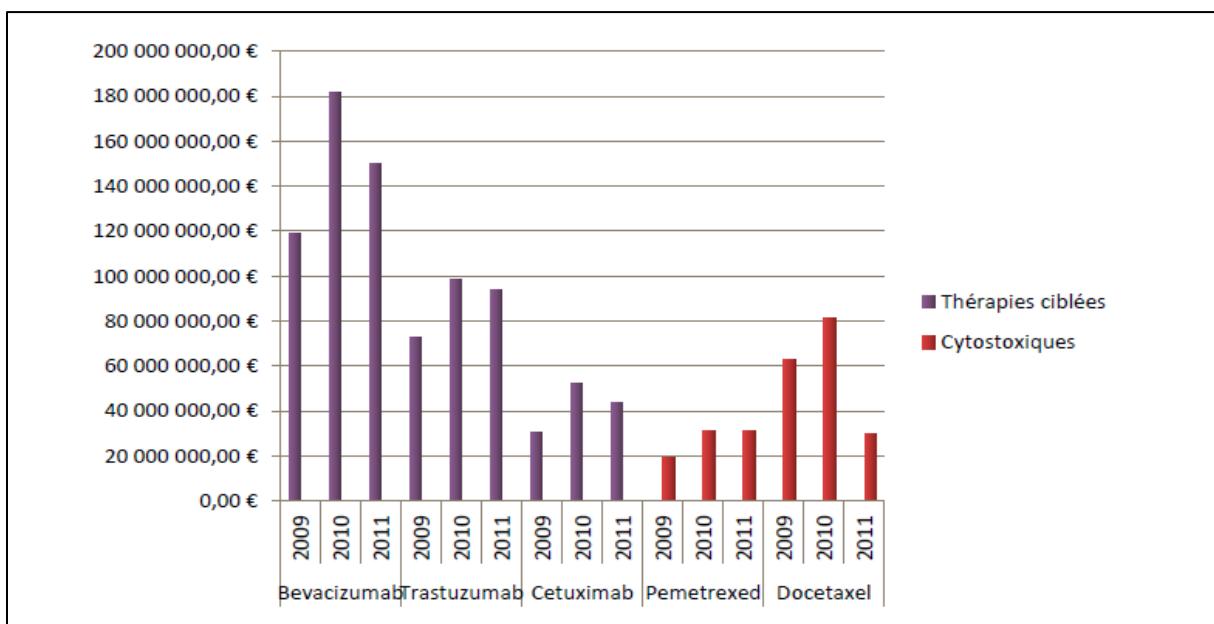


Figure 25. Évolution des dépenses liées aux cinq médicaments anticancéreux les plus coûteux de la liste en sus des GHS entre 2009 et 2011 du secteur privé. (source INCa)

En ville, les thérapies ciblées représentent 50,0% de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie pour la classe pharmacologique de la chimiothérapie per os dispensée à l'officine en 2011. Les hormonothérapies représentent 39,9% de ce montant.

Dans le cadre du traitement du CCRm, on retrouve trois thérapies ciblées principales : le bévacizumab, le cétximab et le panitumumab. Nous avions déjà comparé les différents protocoles de chimiothérapies auxquels ils pouvaient être associés dans cette indication (cf A.3.1.1.5.3). Leur différence de coût lors d'un traitement mensuel a été évaluée par Zambrowsky de la manière suivante :

« En considérant un traitement de quatre semaines pour un patient de 70 kg et de 1,7m² de surface corporelle, et des posologies respectives de 6 mg/kg toutes les 2 semaines pour le panitumumab, 250 mg/m² chaque semaine pour le cétximab, et 5 mg/kg toutes les deux semaines pour le bévacizumab, le coût mensuel s'établit respectivement pour ces trois anticorps monoclonaux à 3 612 euros, 3 213 euros et 1 905 euros (sur la base des tarifs disponibles dans le dictionnaire Vidal 2011 : bévacizumab (AVASTIN) 400mg : 1088,792 euros au 01/01/12 ; cétximab (ERBITUX) 100mg : 189 euros et 500mg : 945 euros ; panitumumab (VECTIBIX) 100mg : 430 euros, 200mg : 860 euros et 400mg : 1 720 euros). Concrètement, l'écart de 68 % entre le coût du traitement en 1re ligne des CCRm entre cetuximab et bevacizumab revient à pouvoir, à budget égal, traiter 17 patients avec bevacizumab contre seulement 10 avec cétximab. » [166].

Cette estimation est actuellement obsolète, les tarifs de responsabilité des spécialités ERBITUX et VECTIBIX ayant baissé depuis (ERBITUX 100mg : 177,187 euros et 500mg : 885,937 euros et VECTIBIX 100mg : 387,000 euros, 200 mg 774 euros et 400mg : 1548 euros). Ainsi selon cette méthode d'évaluation, le coût mensuel du cétximab est de 3009 euros et celui du panitumumab est de 3250 euros.

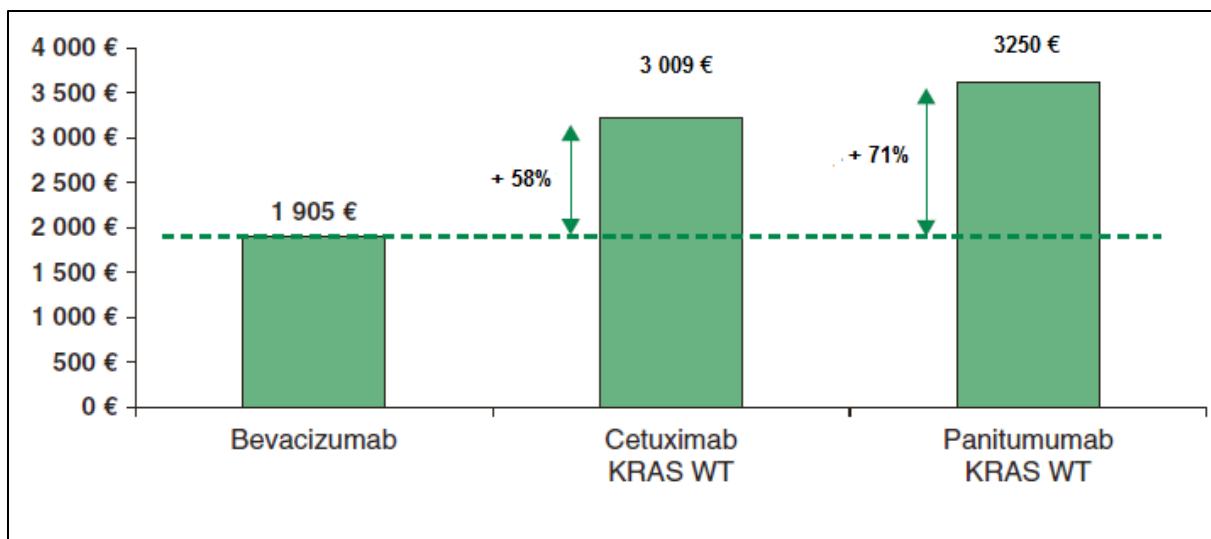


Figure 26. Estimation comparative du coût mensuel du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab.
(adapté de Zambrowsky)

Cette estimation basée sur les bases tarifaires françaises, affirme que le bévacizumab offrirait un rapport coût-efficacité avantageux par rapport aux autres médicaments de sa catégorie de par son prix réduit. Cependant «contrairement aux études cliniques, qui peuvent être transfrontalières, les études pharmaco économiques n'ont en effet de validité que dans le cadre tarifaire et économique d'un système ou d'un pays donné» [166]. Ainsi cette évaluation économique n'est pas d'une vérité absolue et peut varier d'un pays à l'autre.

C.1.2 Des chiffres à comparer à d'autres pathologies graves

Bien que les sommes évoquées soient importantes en valeur absolue, il convient de les analyser en valeur relative.

Si l'on compare les montants remboursés pour les personnes en affection de longue durée (ALD) par l'assurance maladie, on constate que les dépenses dues aux patients atteints de tumeur maligne sont les plus onéreuses (11 621 M d'euros en 2007) devant les diabètes de type 1 et 2 (7 459 M d'euros), les affections psychiatriques de longue durée (4 593 M d'euros), l'hypertension artérielle (4 385 M d'euros) et les maladies coronariennes (4 046 M d'euros). (cf tableau 26 ci-dessous).

Cependant, si l'on rapporte les montants remboursés au prorata du nombre de patients soignés, le coût moyen annuel par patient porteur d'une tumeur maligne s'élève à 8 729 euros. Ce coût moyen par patient est très inférieur à celui d'un patient atteint d'une néphropathie chronique grave ou d'un syndrome néphrotique (22 519 euros), d'une mucoviscidose (22 454 euros), traité pour hémophilie et troubles de l'hémostase (19 591 euros). En fait, le coût annuel moyen d'un patient traité pour cancer est voisin de celui d'un patient victime d'un accident vasculaire cérébral invalidant, soit 8 925 euros, ou d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (8 140 euros) [167].

Ces données permettent de relativiser les dépenses, certes coûteuses, mais toutefois non disproportionnées du cancer.

Code	Libellé de l'ALD 30	Fréquence proratisée*	Montant total remboursé (en €)**	Coût moyen
1	Accident vasculaire cérébral invalidant	175 134	1 463 963 820	8 359
2	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques	8 051	131 343 384	16 314
3	Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques	274 557	2 140 797 433	7 797
4	Bilharziose compliquée	123	574 362	4 682
5	Insuf. cardiaque, tr. du rythme, cardiopathies valvulaires, congénitales graves	413 363	3 017 462 301	7 300
6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	124 260	918 882 733	7 395
7	Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH	79 865	985 962 934	12 345
8	Diabète de type 1 et diabète de type 2	1 226 598	7 459 606 148	6 082
9	Forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave	156 385	1 385 403 504	8 859
10	Hémoglobinopathies, hémolyse, chron. constitutionnelles et acquises sévères	10 241	78 092 364	7 626
11	Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves	17 289	305 191 860	17 653
12	Hypertension artérielle sévère	706 432	4 355 395 851	6 165
13	Maladie coronaire	634 384	4 046 742 990	6 379
14	Insuffisance respiratoire chronique grave	220 439	1 731 349 798	7 854
15	Maladie d'Alzheimer et autres démences	168 136	1 326 251 665	7 888
16	Maladie de Parkinson	60 915	528 709 324	8 680
17	Maladies métaboliques héréditaires	31 518	199 748 254	6 338
18	Mucoviscidose	4 761	111 191 317	23 356
19	Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique	62 013	1 559 852 336	25 154
20	Paraplégie	27 672	423 003 018	15 286
21	PAN, LEAD, sclérodermie généralisée	39 611	242 939 765	6 133
22	Polyarthrite rhumatoïde	126 617	775 580 244	6 125
23	Affections psychiatriques de longue durée	813 582	4 593 955 316	5 647
24	Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives	90 411	335 699 084	3 713
25	Sclérose en plaques	54 094	550 503 341	10 177
26	Scoliose structurale évolutive	16 140	48 428 294	3 000
27	Spondylarthrite ankylosante grave	50 854	217 812 728	4 283
28	Suites de transplantation d'organe	4 010	78 467 521	19 566
29	Tuberculose active, lèpre	7 966	55 232 618	6 934
30	Tumeur maligne	1 374 251	11 621 299 300	8 456

Tableau 25. Comparaison des ALD Les plus coûteuses en valeur absolue et au prorata du nombre de patients traités. (source : CNAM)

C.2 En ophtalmologie

Le bévacizumab a reçu l'agrément de la FDA en février 2004 pour le traitement des CCRm et en 2007 en France. Par la suite, il a été utilisé hors AMM dans le traitement des formes exsudatives de DMLA et des œdèmes maculaires dus à un diabète ou à une occlusion veineuse rétinienne (cf A.3.3.4) alors que la seule molécule indiquée à cette époque, le ranibizumab, était indisponible. Depuis, plusieurs études ont affirmé que le bévacizumab offrait une efficacité similaire au ranibizumab (étude CATT [94], IVAN [20] et GEFAL [82]).

La Direction Générale de la Santé a clarifié la situation dans la circulaire du 11 juillet 2012 en interdisant l'utilisation d'AVASTIN dans les indications pour lesquelles LUCENTIS a une AMM :

« [...] la préparation de seringues par répartition aseptique d'une solution de bévacizumab (Avastin), pour injection intra-vitréenne, est interdite, compte tenu de l'existence d'une spécialité adaptée (Lucentis, ranibizumab) possédant une AMM [...] et spécifiquement formulée et présentée pour les injections intravitréennes ».

L'utilisation hors AMM du bévacizumab a aussi été encouragée par son prix réduit, qui serait 20 fois moins couteux que le ranibizumab selon la lettre ouverte du syndicat de la médecine générale adressé au ministre de la santé le 25 juin 2013.

L'injection mensuelle de LUCENTIS coûte 895,57 euros. Au vue du nombre de patients soignés, les dépenses engendrées par la prise en charge du LUCENTIS par la CNAM s'élevait à 331,6 millions d'euros en 2011 et à 389 millions d'euros en 2012, soit une progression de 17%, ce qui fait la spécialité de médecine de ville la plus couteuse [52].

A titre de comparaison, le coût d'une injection mensuelle de bévacizumab dans le traitement de la DMLA a été évalué à 50 euros. Il est à noter que l'absence de traçabilité des prescriptions d'AVASTIN dans les bases de données de l'Assurance maladie rend impossible l'appréciation de son niveau d'utilisation par les services d'ophtalmologie ainsi que l'estimation des coûts engendrés par ces prescriptions. On estime que l'utilisation du bévacizumab dans le traitement de la DMLA par rapport au ranibizumab serait de 1 pour 22 [52].

Si la volonté des autorités françaises de ne pas utiliser le bévacizumab dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA (et de ne permettre son utilisation en ophtalmologie que lorsque qu'il n'y avait pas de spécialité indiquée) a été clairement établie, il en est tout autre des instances européennes.

En effet la cour de justice européenne, dans un arrêt daté du 11 avril 2012 autorise l'utilisation d'AVASTIN dans l'indication de la DMLA. Ainsi la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne utilisent le bérvacizumab pour soigner la DMLA. Cet arrêt fait suite à la plainte déposée par les laboratoires Novartis contre Apozyt qui reconditionne, en Allemagne, des flacons de LUCENTIS et d'AVASTIN en seringues destinées à soigner la DMLA.

La relation concurrentielle entre l'AVASTIN et le LUCENTIS est d'autant plus compliquée que ces deux médicaments ont été développés à l'origine par la même société de biotechnologie : Genentech (acronyme de *Genetic engineering technology*). Cette société est à l'origine de nombreux anticorps monoclonaux comme le bérvacizumab et le ranibizumab, qui ont été d'ailleurs développés à partir du même anticorps (le ranibizumab a été développé à partir d'un fragment du bérvacizumab). En 2009, Genentech a été racheté en totalité par le laboratoire Roche, qui détenaient déjà des parts de marché dans cette société, et qui a donc poursuivi la commercialisation de l'AVASTIN. Cependant, la commercialisation du LUCENTIS a été cédée au laboratoire Novartis, sauf aux USA où Genentech a préservé ses droits commerciaux. Roche touche ainsi des royalties sur la vente de LUCENTIS qui a été développé par l'une des sa filiale Genentech. Roche n'a de ce fait aucun intérêt à ce que le bérvacizumab soit prescrit à la place du ranibizumab dans le traitement de la DLMA.

A ce sujet, une plainte a été déposée en février 2013 par la société d'ophtalmologie italienne. Selon les résultats de cette enquête menée par les autorités italiennes, il apparaîtrait que Roche et Novartis, depuis 2011, se seraient mis d'accord pour présenter l'utilisation de l'AVASTIN dans l'indication DMLA, comme beaucoup plus nocive que LUCENTIS afin d'influer sur les prescriptions médicales. Cette collusion illicite a valu aux laboratoires Roche et Novartis des amendes de respectivement 90,5 et 92 millions d'euros en mars 2014. Novartis et Roche ont fermement rejeté les accusations du régulateur et ont annoncé leur intention de faire appel.

En France, Le ministère de la Santé a promis de transmettre au Conseil d'État un décret qui permettrait, à terme, aux ophtalmologues d'utiliser l'AVASTIN dans le traitement de la DMLA. Il s'agirait d'un décret d'application de la loi de financement de la sécurité sociale de 2013 qui précise « les conditions dans lesquelles l'ANSM et l HAS pourront autoriser l'utilisation de certains médicaments dans le cadre de RTU (recommandations temporaires d'utilisation) pour motif économique ».

C.3 Les résultats pour Roche

Lors de son communiqué de presse du 30 janvier 2013, Roche a rendu public ses résultats obtenus lors de l'année 2012.

On y apprend que le chiffre d'affaires du laboratoire de la division pharma, c'est-à dire les recettes reposant sur la commercialisation des médicaments, a augmenté de 5% en 2012 et s'élève à 35 232 millions de francs suisse (CHF) en 2012. Les ventes d'anticancéreux ont progressé de 9%. Leurs 3 spécialités les plus importantes en termes de chiffre d'affaire sont 3 thérapies ciblées utilisés en oncologie : le MATHERA ou RITUXAN (rituximab), l'HERCEPTIN (trastuzumab) et l'AVASTIN (bérvacizumab).

Médicaments les plus vendus en 2012	Total		Etats-Unis		Europe de l'Ouest		Japon		Secteur International*	
	Mio de CHF	%*	Mio de CHF	%*	Mio de CHF	%*	Mio de CHF	%*	Mio de CHF	%*
MabThera/Rituxan	6707	9%	3112	8%	1643	6%	291	8%	1661	13%
Herceptin	5889	11%	1663	11%	1970	3%	337	11%	1919	20%
Avastin	5764	6%	2475	0%	1510	6%	769	16%	1010	16%
Pegasys	1649	12%	541	49%	301	3%	81	-17%	726	2%
Xeloda	1523	9%	627	15%	253	-3%	128	8%	515	9%
Lucentis	1481	-8%	1481	-8%	-	-	-	-	-	-
Tarceva	1314	2%	571	12%	317	-13%	112	15%	314	0%
CellCept	909	-11%	171	-20%	230	-18%	77	14%	431	-5%
Actemra/ RoActemra	842	33%	241	62%	265	36%	201	-2%	135	59%
Xolair	705	11%	705	11%	-	-	-	-	-	-

Tableau 26. Médicaments les plus vendus en 2012 par Roche.

Les ventes d'AVASTIN, homologué dans le traitement de divers cancers, ont progressé de 6% en 2012 totalisant 5 764 millions de CHF, soit 16,3% du chiffre d'affaires total de la division pharma de Roche.

Cette progression peut notamment s'expliquer par l'extension des indications dont a bénéficié l'AVASTIN en 2012. En effet, en octobre 2012, le bérvacizumab a reçu l'approbation, en Europe, pour le traitement du cancer de l'ovaire récurrent sensible au platine, en association à une chimiothérapie standard. En décembre 2012, le bérvacizumab a reçu l'approbation pour la poursuite du traitement par bérvacizumab au-delà de la progression d'un cancer colorectal après administration en première ligne, en association à une chimiothérapie de deuxième ligne. Le bérvacizumab a également été homologué dans cette indication aux Etats-Unis en janvier 2013.

CONCLUSION

Ces trois dernières décennies, de nombreuses recherches ont permis une meilleure compréhension des mécanismes du développement du cancer. De ces connaissances, ont émergé des cibles thérapeutiques nouvelles, véritables moteurs de la progression tumorale. Des médicaments innovants, les thérapies ciblées, anticorps monoclonaux ou inhibiteurs des kinases intracellulaires pour la plupart, ont alors été élaborés spécifiquement pour atteindre ces cibles thérapeutiques.

Ainsi l'étude de l'angiogenèse tumorale a notamment permis d'identifier le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire responsable de la création de nouveaux vaisseaux autour des tumeurs cancéreuses et permettant ainsi leur développement. Plusieurs thérapies ciblées ont été conçues pour entraver les effets physiopathologiques de ce facteur soit en le ciblant directement soit en ciblant ces récepteurs cellulaires.

Le bévacizumab a été le premier anticorps dirigé contre le VEGF. Il a été originellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique. L'efficacité clinique et les apports thérapeutiques qu'il a conférés aux malades ont logiquement amené le bévacizumab à être recommandé dans d'autres pathologies. Au fil des ans, ses indications sont devenues de plus en plus nombreuses. En effet, le bévacizumab est une des rares thérapies ciblées à être indiqué dans le traitement de plusieurs types de cancers (colorectal, sein, poumon, rein, ovaire) voir même à être utilisé en ophtalmologie pour certaines maladies où le VEGF est responsable d'excroissances vasculaires (DMLA, œdème maculaire du diabétique).

Dans les années futures, il serait vraisemblable que l'ensemble de ses indications s'élargisse en oncologie, et peut-être en ophtalmologie en France. En effet ; de très nombreux essais sont actuellement en cours dans le monde entier (300 essais dans la liste tenue à jour par le National Cancer Institute). Ils concernent de nombreuses localisations dont les plus prometteuses semblent être ORL et neurologiques (en particulier les tumeurs malignes primitives du cerveau chez l'adulte ; l'AVASTIN étant déjà utilisé dans le traitement des glioblastomes aux Etats Unis et au Japon).

Ces thérapies ciblées ont nécessité des années de recherches, des moyens de productions utilisant des technologies nouvelles et de ce fait sont très onéreuses.

L'AVASTIN est actuellement le médicament le plus coûteux en milieu hospitalier en France. La spécialité la plus coûteuse en officine est le LUCENTIS, un autre anticorps dirigé contre le VEGF.

Depuis 2010, une polémique d'ordre économique, politique et clinique relie ces deux spécialités autour de leur indication dans le traitement de la DMLA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abedi H & Zachary I, *Vascular endothelial growth factor stimulates tyrosine phosphorylation and recruitment to new focal adhesions of focal adhesion kinase and paxillin in endothelial cells.* J. Biol. Chem. 272, 15442–15451 (1997).
2. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, *Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jul;245(7):941-8.
3. Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis,* Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1994;91:4082.
4. André T, Chibaudel B. Aflibercept (Zaltrap®) approved in Metastatic Colorectal Cancer. Bull Cancer. 2013 Oct 1;100(10):1023-1025.
5. André T, Dumont SN. *Regorafenib approved in Metastatic Colorectal cancer.* Bull Cancer. 2013 Oct 1;100(10):1027-1029.
6. Aprile G, Macerelli M, Giuliani F. *Regorafenib for gastrointestinal malignancies : from preclinical data to clinical results of a novel multi-target inhibitor.* BioDrugs. 2013 Jun;27(3):213-24.
7. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, *Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing.* Retina, 2006; 26:519-22
8. Beaver JA, Park BH. *The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer.* Future Oncol. 2012 Jun;8(6):651-7.
9. Berra E, Ginouves A, Pouyssegur J. *The hypoxia-inducible-factor hydroxylases bring fresh air into hypoxia signalling.* EMBO Rep 2006 ; 7 : 41-5.
10. Bikfalvi A, Javerzat S, Perollet C, Savona C. *Angiogenèse et cancer.* Bull Cancer. 1997. Sept ; 84(9) : 885-890.

11. Bikfalvi, A. Tumor angiogenesis. Bull Cancer. 2003. 90(5): 449-458.
12. Bikfalvi A. *Angiogenèse tumorale*. Bull Cancer 2007. Volume 94, 193-8, Suppl. FMC numéro 7.
13. Brenchley P, Ralph S, Summers A, *polymorphisme du VEGF et rôle en pathologie rénale*, flammariion médecine-science, actualités néphrologiques 2002.
14. Brogi E, Wu TG, Namiki A et al. *Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only*. Circulation, 1994, 90, 649-652
15. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, *RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer*. J Clin Oncol. 2011 Nov 10;29(32):4286-93.
16. Burri PH, Hlushchuk R. *Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance*. Dev Dyn. 231 (3): 474–88 V (2004).
17. Burri PH and V Djonov, *Intussusceptive angiogenesis - the alternative to capillary sprouting*. Mol Aspects Med, 2002, 23(6S): S1-27.
18. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, *Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele*, Nature 380, 435 - 439 (04 April 1996)
19. Chang AA, Li H, Broadhead GK, *Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. Ophthalmology. 2013 Oct 18. pii: S0161-6420(13)00795-1.
20. Chakravarthy U1, Harding SP, Rogers CA, *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial*. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1258-67.

21. Christinger HW, Fuh G, de Vos AM & Wiesmann C, *The crystal structure of placental growth factor in complex with domain 2 of vascular endothelial growth factor receptor-1*. J. Biol. Chem. 279, 10382–10388 (2004).
22. Cirri P, Chiarugi P, *Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin*, Am J Cancer Res 2011;1(4):482-497.
23. Chung C, Pherwani N. *Ziv-aflibercept: a novel angiogenesis inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer*. Am J Health Syst Pharm. 2013 Nov 1;70(21):1887-96.
24. Ciombor KK, Berlin J, Chan E, *Aflibercept*, Clin Cancer Res. 2013 Apr 15;19(8):1920-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2911.
25. Cleaver O, Melton DA. *Endothelial signaling during development*. Nat Med. 2003 Jun;9(6):661-8.
26. Corvol P, Postel-Vinay N. Vue générale sur l'angiogenèse : l'arbre vasculaire. Paris : Odile Jacob, 2008.
27. Cudmore MJ, Hewett PW, Ahmad S, *The role of heterodimerization between VEGFR-1 and VEGFR-2 in the regulation of endothelial cell homeostasis*. Nat Commun. 2012 Jul 24;3:972.
28. Crawford Y, Kasman I, Yu L and Ferrara N. *PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment*. Cancer Cell 2009; 15(1): 21-34.
29. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, *Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599*. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):949-54.
30. Davis PJ, Davis FB, Lin HY. *Roles and controls of mTOR in the heart. Focus on "mTOR attenuates the inflammatory response in cardiomyocytes and prevents cardiac dysfunction in pathological hypertrophy*. Am J Physiol Cell Physiol. 2010 Dec;299(6):C1250-2.

31. Dillman RO, Beauregard JC, Halpern SE, *Toxicities and side effects associated with intravenous infusions of murine monoclonal antibodies*. J Biol Response Mod. 1986 Feb;5(1):73-84.
32. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*, N Engl J Med, 2007;357:2123-2132.
33. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, *Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy*. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):2485-92.
34. Dreyer C, Raymond E, Faivre S, *La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR*, cancerodig, Vol. 1 N°3 2009 187-189.
35. Eklund L, Olsen BR. *Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling*. Exp Cell Res. 2006 Mar 10;312(5):630-41
36. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. *Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: Systematic review and meta-analysis*. J Am Acad Dermatol. 2013 Nov;69(5):708-20.
37. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S,. *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival*. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2144-50
38. Evoy KE, Abel SR. *Aflibercept: newly approved for the treatment of macular edema following central retinal vein occlusion*. Ann Pharmacother. 2013 Jun;47(6):819-27.
39. Fasih U, Shaikh N, Rahman A, Sultan S, Fehmi MS, Shaikh A. *A one-year follow-up study of ocular and systemic complications of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)*. J Pak Med Assoc. 2013 Jun;63(6):707-10.
40. Feige JJ, *Les voies de signalisation cellulaire des facteurs angiogènes*, VEGF actu n°21 dec 2010, 7-10

41. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W, Bevacizumab (Avastin), *a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy*. Biochemical and Biophysical Research Communications 333 (2005) 328–335.
42. Ferrara N, *VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors*, Nat. Rev. Cancer 2 (2002) 795–803
43. Folkman J, *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*, N. Engl. J. Med. 285 (1971) 1182–1186.
44. Fong GH. *Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia*. Angiogenesis. 2008;11(2):121-40.
45. Franz DN. *Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex*. Biologics. 2013;7:211-221.
46. Frost RA, Lang CH. *mTor signaling in skeletal muscle during sepsis and inflammation: where does it all go wrong?* Physiology (Bethesda). 2011 Apr;26(2):83-96.
47. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E, *The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide*. Br J Ophthalmol, 2006;90:1344-9.
48. Furugaki K, Iwai T, Moriya Y, Harada N, Fujimoto-Ouchi K. *Loss of an EGFR-amplified chromosome 7 as a novel mechanism of acquired resistance to EGFR-TKIs in EGFR-mutated NSCLC cells*. Lung Cancer. 2013 Oct 16.
49. Gera J, Mellinghoff I, Yijiang S, *Mechanisms of Signal Transduction: AKT Activity Determines Sensitivity to Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors by Regulating Cyclin D1 and c-myc expression*, J. Biol. Chem. 2004 279 :2737-2746.
50. Gerhardt H, *VEGF and Endothelial Guidance in Angiogenic Sprouting*, Madame Curie Bioscience Database.

51. Gerhardt H, Golding M, Fruttigern, *VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia*, J Cell Biol. 2003 June 23; 161(6): 1163–1177.
52. Gicquel MC, Tanguy M, Apicella C, *Indications et traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en pratique*. Sante Publique. 2013 May-Jun;25(3):315-24.
53. Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, *The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus : a systematic review of the literature and meta-analysis*. Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):340-6.
54. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. *Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention*. Neuro Oncol. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv45-54.
55. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
56. Grünwald V, Weikert S, Pavel, *Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors*. ME Onkologie. 2013;36(5):295-302.
57. Harbeck N. *American Society of Clinical Oncology highlights 2013: breast cancer and gynecological malignancies*. Future Oncol. 2013 Oct;9(10):1433-6
58. (angiogenèse psoriasis)Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. *Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis*. Int J Exp Pathol. 2009 Jun;90(3):232-48.
59. Hagiwara M, Hackshaw MD, Oster G. *Economic Burden of Selected Adverse Events in Patients Aged ≥65 Years with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. J Med Econ. 2013 Sep 4.
60. Heier J, Brown D, Chong V, *Intravitreal afibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*, Ophthalmology, vol. 119, no. 12, pp. 2537–2548, 2012.

61. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, *Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial*. Ophthalmology. 2012 Apr;119(4):802-9.
62. HEALTH QUALITY ONTARIO, *Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis*, Ont Health Technol Assess Ser. 2010;10(24):1-48.
63. Hellström M, Phng LK, Hofmann JJ, *Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis*. Nature. 2007 Feb 15;445(7129):776-80.
64. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, *Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
65. Holmqvist K, Cross MJ, Rolny C, Hägerkvist R, Rahimi N, Matsumoto T, Claesson-Welsh L, Welsh M.J *The adaptor protein shb binds to tyrosine 1175 in vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 and regulates VEGF-dependent cellular migration*. Biol Chem. 2004 May 21;279(21):22267-75.
66. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. *VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells*. Am J Physiol 1998;274:H1054– 8.
67. Hoy SM, McKeage K. *Tensirolimus: In relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma*. Drugs. 2010 Oct 1;70(14):1819-29.
68. Hubbard N, Lim D, Mukutmoni M, Cai A, Erickson KL. *Expression and regulation of murine macrophage angiopoietin-2*. Cell Immunol. 2005 Apr;234(2):102-9.
69. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *Tensirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.
70. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, *Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):475-80.

71. INCa, *La situation du cancer en France en 2011*, INCa, octobre 2011.
72. INCa, *Situation de la chimiothérapie des cancers - Rapport 2012. Collection États des lieux et des connaissances*, ouvrage collectif édité par l'INCa, juin 2013
73. Janus A, Robak T, Smolewski P, *The mammalian target of the rapamycin (mTOR) kinase pathway: its role in tumourigenesis and targeted antitumour therapy*. Cell Mol Biol Lett. 2005;10(3):479-98.
74. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. *Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3706-12.
75. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. *Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3706-12.
76. Kalluri R. *Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis*. Nat Rev Cancer. 2003 Jun;3(6):422-33
77. Kapadia S, Hapani S, Choueiri TK, Wu S, *Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients*. Acta Oncol. 2013 Aug;52(6):1202-12.
78. Keating GM, Santoro A. *Sorafenib : a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma*. Drugs. 2009;69(2):223-40.
79. Keisner SV, Shah SR. *Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma*. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):443-54.
80. Launay-Vacher V, Bouché O, Rioufol C, *Blocage continu de l'angiogenèse dans le cancer colorectal métastatique : bénéfices et nouvelles stratégies thérapeutiques*. J Pharm Clin 2012 ; 31 (4) : 213-23

81. Kim J, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips H Ferrara N, *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo*, Nature 362, 841 - 844 (29 April 1993)
82. Kodjikian L¹, Souied EH, Mimoun G, *Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEHAL Noninferiority Randomized Trial*, Ophthalmology. 2013 Nov;120(11):2300-9. j.ophtha.2013.06.020.
83. Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, *FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma*. Oncologist. 2010;15(4):428-35. theoncologist.2009-0178.
84. Lauzier MC, *Activation de HIF1 dans le cancer : implications et conséquences*. Bull Cancer, volume 93, numéro 4, avril 2006.
85. Levine HA, Sleeman BD, Nilsen-Hamilton M, *A mathematical model for the roles of pericytes and macrophages in the initiation of angiogenesis. I. The role of protease inhibitors in preventing angiogenesis*. Math Biosci. 2000 Nov;168(1):77-115.
86. Levy A, Blanchard P, Bellefqih S, *Concurrent use of cisplatin or cetuximab with definitive radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas*. Strahlenther Onkol. 2014 Mar 18.
87. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, *KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer*, Cancer Res April 15, 2006 66; 3992.
88. Li J, Perrella M, Tsai JC, *Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by interleukin-1 beta in rat aortic smooth muscle cells*. J Biol Chem. 1995 Jan 6;270(1):308-12.
89. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. *Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix*. Microsc Res Tech. 2003 Jan 1;60(1):107-14
90. Lund J, Uttervall K, Liwing J, *Addition of thalidomide to melphalan and prednisone treatment prolongs survival in multiple myeloma - a retrospective population based study of 1162 patients*. Eur J Haematol. 2014 Jan;92(1):19-25.

91. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
92. Marasco WA, Sui J, *The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics*. Nat Biotechnol. 2007 Dec;25(12):1421-34
93. Maruotti N, Annese T, Cantatore FP, Ribatti D. *Macrophages and angiogenesis in rheumatic diseases*. Vasc Cell. 2013 Jun 1;5(1):11.
94. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, CATT Research Group, *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*, N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908.
95. Matsumoto T et al. VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSAd in tumor angiogenesis. EMBO J. 24, 2342–2353 (2005).
96. Makinen T, Veikkola T, Mustjoki S et al. (2001) *Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3*. EMBO J. 20, 4762–4773
97. Matuskova V, Kolaf P, Vyslouzilova D, *Ranibizumab in the ARMD wet form of age-related macular degeneration treatment - two years results obtained from the AMADEuS Registry*. Cesk Slov Oftalmol. 2012 Nov;68(5):171-7.
98. McMullen ME, Bryant PW, Glembotski CC, Vincent PA & Pumiglia KM, *Activation of p38 has opposing effects on the proliferation and migration of endothelial cells*. J. Biol. Chem. 280, 20995–21003 (2005).
99. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study*. Ophthalmology, 2005;112:1035-47.
100. Miller K, Wang M, Gralow J, *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. N Engl J Med. 2007 Dec 27.

101. Miles DW, de Haas SL, Dirix LY, *Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer*. Br J Cancer. 2013 Mar 19;108(5):1052-60.
102. Mita M, Sankhala K, Abdel-Karim I, *Deforolimus (AP23573) a novel mTOR inhibitor in clinical development*. Expert Opin Investig Drugs. 2008 Dec;17(12):1947-54.
103. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*, N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
104. Montero AJ, Avancha K, Glück S, Lopes G. *A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2012 Apr;132(2):747-51.
105. Montesano R, Pepper M and Orci L. *Paracrine induction of angiogenesis in vitro by Swiss 3T3 fibroblasts*. Journal of Cell Science 105, 1013-1024 (1992)
106. Morgan GJ, Davies FE. *Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma*. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Oct;88 Suppl 1:S14-22.
107. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors*. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
108. Muller YA, Li B, Hans W. *Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 94, 7192–7197 (1997).
109. Muller YA, Chen Y, Christinger HW, *VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface*. Structure. 1998 Sep 15;6(9):1153-67.
110. Mutlu H, Büyükcelik A, Akça Z, Kaya N. *unitinib-induced reversible purpuric rash in a patient with gastrointestinal stromal tumor*. J Oncol Pharm Pract. 2013 Aug 8.

111. Nagy JA, Vasile E, Feng D et al. (2002) *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis*. J. Exp. Med. 196, 1497–1506
112. North S, Moenner M, Bikfalvi A. *Recent developments in the regulation of the angiogenic switch by cellular stress factors in tumors*. Cancer Lett 2005 ; 218 : 1-14
113. Olsson Anna-Karin, Dimberg Anna, Kreuger Johan and Claesson-Welsh Lena. *VEGF receptor signalling in control of vascular function*. Nature review, volume 7 may 2006, 359.
114. Otani A, Takagi H, Oh H et al. *Angiotensin II-stimulated vascular endothelial growth factor expression in bovine retinal pericytes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41, 1192-1199.
115. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, *Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma*. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1759-69.
116. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. *Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2013 Aug;140(3):453-62.
117. Park S, Chung MJ, Park JY. *Phase II Trial of Erlotinib Plus Gemcitabine Chemotherapy in Korean Patients with Advanced pancreatic Cancer and Prognostic Factors for Chemotherapeutic Response*. Gut Liver. 2013 Sep;7(5):611-5.
118. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA et al; ICON7 Investigators. *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
119. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E, *Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases*. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology [1995, 72(6):638-645]

120. Pertovaara L, Kaipainen A, MustonenT et al. *Vascular Endothelial Growth Factor Is Induced in Response to Transforming Growth Factor-beta in Fibroblastic and Epithelial Cells*. J Biol Chem, 1994, 269, 6271-6274.
121. Rak J, Yu JL, Klement G, Kerbel RS. *Oncogenes and angiogenesis: signaling three-dimensional tumor growth*. J Investig Dermatol Symp Proc. 2000 Dec;5(1):24-33.
122. Ranieri G, Mammì M, Donato Di Paola E, *Pazopanib a tyrosine kinase inhibitor with strong anti-angiogenic activity: A new treatment for metastatic soft tissue sarcoma*. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Sep 4. pii: S1040-8428(13)00189-3.
123. Ravaud A, Bernhard J-C, Gross-Goupi M, *Inhibiteurs de mTOR : temsirolimus et évérolimus dans le traitement du cancer du rein*, Bulletin du Cancer. Volume 97, 45-51, Cancers du rein, Synthèse.
124. Rezzola S, Belleri M, Gariano G. *In vitro and ex vivo retina angiogenesis assays*. Angiogenesis. 2013 Oct 13.
125. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE. *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206*. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43.
126. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, *RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer*. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1252-60.
127. Roskoski R Jr, *Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression*, Critical Reviews in Oncology/Hematology 62 (2007) 179–213.
128. Rüegg C. *Une nouvelle cible pour la thérapeutique anticancéreuse: la vascularisation tumorale. Nouveaux paradigmes et questions non résolues*. CURRICULUM Forum Med Suisse N 14. 3 avril 2002. p317-323.
129. Rundhaug JE. *Matrix metalloproteinases and angiogenesis*. J Cell Mol Med. 2005 Apr-Jun;9(2):267-85.

130. Saeed MU, Gkaragkani E, Ali K. *Emerging roles for antiangiogenesis factors in management of ocular disease*. Clin Ophthalmol. 2013;6:533-43.
131. Salani D, Di Castro V, Nicotra MR et al. *Role of endothelin-1 in neovascularization of ovarian carcinoma*. Am J Pathol, 2000, 157, 1537-1547.
132. Sandler AB, Schiller JH, Gray R. *Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab*. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27(9):1405-12.
133. Saaristo A, Veikkola T, Enholm B, Hytonen M, Arola J, PajusolaK, et al, *Adenoviral VEGF-C overexpression induces blood vessel enlargement, tortuosity, and leakiness but no sprouting angiogenesis in the skin or mucous membranes*. FASEB J 2002;16: 1041– 9.
134. Sarbassov D, Ali S, Kim D, Guertin D "Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton". Current Biology, Volume 14, Issue 14, 1296-1302, 27 July 2004.
135. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM. *Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex*. Science 2005 ; 307 : 1098-101.
136. Scheen AJ, *nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux*, Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 244-247
137. Schmidt-Erfurth , Lang G, Holz FG, *Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema: The RESTORE Extension Study*. Ophthalmology. 2014 Feb 1.
138. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. *Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives*. Drug Saf. 2013 Jul;36(7):491-503.
139. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. *Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3):169-81.

140. Shepherd FA et al, *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*, N Engl J Med 2005;353:123-32.
141. Shweiki D, Neeman M, Itin A and Keshet E, *Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(3): 768-72.
142. Sibertin-Blanc C, Norguet E, Duluc M, *Severe hypersensitivity pneumonitis associated with everolimus therapy for neuroendocrine tumour: a case report*. BMC Res Notes. 2013 Nov 18;6(1):471.
143. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. *Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors*. Target Oncol. 2011 Jun;6(2):125-9.
144. Song X, Kusakari Y, Xiao CY, *mTOR attenuates the inflammatory response in cardiomyocytes and prevents cardiac dysfunction in pathological hypertrophy*. Am J Physiol Cell Physiol. 2010 Dec;299(6):C1256-66.
145. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA et al. *Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells : Synergistic interaction, with hypoxia*. Circulation, 1995, 92, 11-14.
146. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. Epub 2010 Jan 25.
147. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, *Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial*. Eur J Cancer. 2013 Oct 16. pii: S0959-8049(13)00853-8.
148. Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, Shibuya M. *A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF A dependent activation of PLC and DNA synthesis in vascular endothelial cells*. EMBO J 2001;20:2768–78.

149. Takahashi T, Ueno H, Shibuya M. *VEGF activates protein kinase C-dependent, but Ras-independent Raf-MEK-MAP kinase pathway for DNA synthesis in primary endothelial cells*. Oncogene. 1999 Apr 1;18(13):2221-30.
150. Takahashi H, Shibuya M. *The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions*. Clin Sci (Lond). 2005 Sep;109(3):227-41.
151. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. *Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer*. School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, UK.
152. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K, *The biology of vascular endothelial growth factors*, oxford journals, cardiovascular research. 2004;65(3):550-563.
153. Van der Veldt AA, de Boer MP, Boven E, Eringa EC, van den Eertwegh AJ, van Hinsbergh VW, Smulders YM, Serné EH. *Reduction in skin microvascular density and changes in vessel morphology in patients treated with sunitinib*. Anticancer Drugs. 2010 Apr;21(4):439-46.
154. Veikkola T., Jussila, L., Makinen, T. et al. *Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice*. EMBO J. (2001) 20, 1223–1231
155. Veikkola T, Jussila L, Makinen T, Karpanen T, Jeltsch M, Petrova TV, et al. *Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice*. EMBO J 2001;20:1223– 31.
156. Vinik AI, Raymond E. *Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib*. Therap Adv Gastroenterol. 2013 Sep;6(5):396-411.
157. Vinores SA. *Pegaptanib in the treatment of wet, age-related macular degeneration*. Int J Nanomedicine. 2006;1(3):263-8.

158. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. *Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Oct 23.
159. Warner, A. J., Lopez-Dee, J., Knight, E. L., Feramisco, J. R. & Prigent, S. A. *The Shc-related adaptor protein, Sck, forms a complex with the vascular-endothelial growth-factor receptor KDR in transfected cells*. Biochem. J. 347, 501–509 (2000).
160. Wasan H, Meade AM, Adams, *Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2014 Apr 2. pii: S1470-2045(14)70106-8.
161. Wenger R, *Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression*. The FASEB Journal, Vol. 16 August 2002. 1151-1162.
162. Wu L, Martínez-Castellanos MA. *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Jan;246(1):81-7.
163. Xi Bao Yu, Fen Zi, Mian Yi, Xue Za Zhi. *mTOR/p70s6k signaling pathway is involved in megakaryocyte polyplloidization*. 2012 Jan;28(1):21-4.
164. Yamaoka-Tojo, M. et al. *IQGAP1, a novel vascular endothelial growth factor receptor binding protein, is involved in reactive oxygen species-dependent endothelial migration and proliferation*. Circ. Res. 95, 276–283 (2004).
165. Yao JC, Shah MH, Ito T, *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumor*. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23.
166. Zambrowski JJ, *Coût des thérapies ciblées dans le cancer colorectal métastatique*, J Pharm Clin 2012 ; 31 (1) : 5-9.
167. Zambrowski JJ, *Le coût du cancer en France : place des dépenses pharmaceutiques dans la prise en charge des malades en oncologie*, Bull Cancer 2008 ; 95 (5) : 535-41.

168. Zhang CJ, Zhao PJ, Li XS. *Evaluation of efficacy and safety of sunitinib regimen in 22 patients with metastatic renal cell carcinoma: at least 12-month follow-up*. Chin Med J (Engl). 2013 Aug;126(15):2826-9.

Sites internet consultés

http://www.fda.gov/default.htm
http://www.biooncology.com/
http://www.biochemweb.org
http://www.cours-pharmacie.com/
http://www.cancer.gov/
http://www.dmlainfo.fr/
http://www.ema.europa.eu/ema/
http://www.jle.com/fr/index.phtml
http://www.gene.com/
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012
http://www.medscape.fr/
http://www.omedit-centre.fr/
http://www.oncoprof.net/index.php
http://www.pathologyoutlines.com/
http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search

Ouvrages universitaires consultés

Ischémie et angiogenèse tumorale : effets de carence en glucose et en acides aminés sur l'expression du VEGF-A par les cellules tumorales et implication de la réponse UFR (Unfolded Protein Response), DROGAT Benjamin, thèse de docteur en biologie cellulaire et moléculaire, 2005.

L'angiogenèse tumorale, thérapie anti-angiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité, FAIVRE Béatrice, thèse d'exercice du diplôme d'état de docteur en pharmacie, 2008.

Les anticorps monoclonaux, de la production à l'utilisation en oncologie, SCHINDELE Aline, thèse d'exercice du diplôme d'état de docteur en pharmacie, 2009.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : mercredi 25 juin 2014

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : BRULEBOIS Maxime

Sujet : L'Avastin, son fonctionnement, sa place dans l'arsenal thérapeutique oncologique, son apport dans la prise en charge des patients et son importance économique

Jury :

Président : Mme Béatrice FAIVRE Professeur des Universités, hématologie-biologie cellulaire.

Directeur : Mr Jean Louis MERLIN, Professeur des Universités biologie-cellulaire oncologique

Juges : Mr David ATTIVI, Pharmacien hospitalier au CH de Neufchâteau

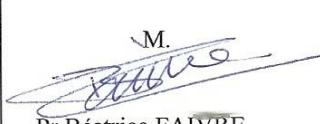
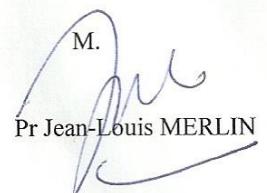
Mr Alexandre HARLE, Assistant hospitalo-universitaire des disciplines pharmaceutiques à l'ICL

Vu,

Nancy, le 05 juin 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse


M.
Pr Béatrice FAIVRE
M.
Pr Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 5.06.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 4.07.2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président


Martial DELIGNON
Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6560

N° d'identification :

TITRE :

L'AVASTIN, SON FONCTIONNEMENT, SA PLACE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ONCOLOGIQUE, SON APPORT DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET SON IMPORTANCE ECONOMIQUE

Thèse soutenue le 25 juin 2014

Par Maxime BRULEBOIS

RESUME :

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal développé par Genentech en 1997. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murin. C'est la première molécule de biotechnologie dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, spécifiquement conçu pour bloquer le développement de l'angiogenèse nécessaire à la progression des tumeurs solides. Son développement a valu à Napoleone Ferrara, le Prix Albert-Lasker pour la recherche médicale clinique 2010.

Il est commercialisé par les laboratoires Roche depuis 2004, sous le nom AVASTIN, initialement dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Les indications du bévacizumab seront par la suite élargies au cancer métastatique du sein, du cancer bronchique non à petites cellules, du cancer du rein métastatique et du cancer épithelial de l'ovaire. C'est une des rares thérapies ciblées à être utilisé dans plusieurs types de cancers. C'est également le médicament de la liste en sus des GHS occasionnant le plus de dépenses dans les milieux hospitaliers, public ou privé.

Ce médicament est aussi utilisé pour traiter la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge bien qu'il ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Il a été utilisé pour remplacer le ranibizumab lorsque ce dernier était indisponible. Une polémique éthique et économique avait alors sévi en raison du prix réduit du bévacizumab et de son efficacité à priori similaire. A l'heure actuelle, le bévacizumab n'est toujours pas recommandé en France dans le traitement de la DMLA en raison du manque d'études sur son efficacité et son innocuité.

MOTS CLES : BEVACIZUMAB, ANGIOGENESE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE AMELIORATION QUALITE DE VIE DES PATIENTS

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Jean Louis MERLIN, Professeur des Universités biologie cellulaire oncologique	service de biopathologie, unité de biologie des tumeurs à l'Institut de Cancérologie de Lorraine	Bibliographique

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle