

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021 - 2022

N° 25

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Hugo BONSANG

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUIN 2022

Quelle stratégie peut être mise en place par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations en s'appuyant sur une communication digitale ?

Le cas du cancer du pancréas métastatique

JURY

Présidente : Madame Véronique MAUPOIL - DAVID, Professeur d'université en pharmacologie, Doyenne de la Faculté de pharmacie Philippe MAUPAS de Tours

Membres : Monsieur Côme PASQUALIN, Maître de conférence en pharmacologie

Monsieur Paul MARINUCCI, Directeur Régional en Oncologie au sein des Laboratoires Servier

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAZE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBault	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLoteau	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAZE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Édouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Émilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 7 juin 2022

L'étudiant

M. Hugo BONSANG

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Dans cette magnifique aventure que furent mes études de pharmacie, je tiens solennellement à remercier l'ensemble des professeurs et enseignants rencontrés lors de mon cursus universitaire pour la transmission de leur savoir et de leurs connaissances.

Je souhaite remercier Madame Véronique MAUPOIL-DAVID, Professeur d'université en pharmacologie, Doyenne de la Faculté de pharmacie Philippe Maupas de Tours et Présidente du Jury de cette thèse d'exercice pour son accompagnement, son dévouement et ses conseils tout au long de mes études supérieures.

J'aimerais également remercier grandement Monsieur Côme PASQUALIN, Maître de Conférence en pharmacologie et Directeur de Thèse universitaire pour la confiance qu'il m'a accordée dans les missions qui ont été les miennes durant mon premier stage lors de ma deuxième année de pharmacie. Je lui suis également reconnaissant pour son aide précieuse dans la rédaction de cette thèse d'exercice.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur Paul MARINUCCI, Directeur de thèse industriel et Directeur Régional en oncologie au sein des Laboratoires Servier pour son aide durant la rédaction de ma thèse mais surtout pour ses conseils précieux et son accompagnement quotidien dans mon premier poste en tant que Délégué Médical Hospitalier.

Je remercie les pharmaciens titulaires d'officine et professionnels de l'industrie pour la confiance qu'ils m'ont accordée en me permettant d'effectuer ces nombreux stages au cours de mes six années d'études ponctuées de plaisirs et de découvertes.

J'ai une pensée particulière pour l'ensemble des équipes officinales et industrielles que j'ai eu la chance de côtoyer lors de mes différents stages et emplois étudiants. Je les remercie pour leur accueil et leur bienveillance ainsi que pour la gentillesse et la disponibilité sans faille à mon égard tout au long de ces riches expériences.

Il me tient à cœur de remercier mes parents et ma famille pour leur soutien sans faille et pour m'avoir inculqué les valeurs de l'apprentissage et du travail m'ayant permis d'effectuer ces longues études.

Enfin, je remercie Victoire pour son soutien précieux et sa présence au quotidien à mes côtés.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION.....	12
I. Le cancer du pancréas métastatique	14
1. L'épidémiologie du cancer du pancréas.....	14
1.1 Incidence	14
1.2 Âge médian lors du diagnostic	15
1.3 Le taux de mortalité	15
1.4 Le taux de survie du cancer du pancréas	16
1.5 L'étiologie et les facteurs de risques du cancer du pancréas.....	16
1.6 Les mutations génétiques	18
2. Le pancréas	18
2.1 L'anatomie du pancréas.....	18
2.2 Les différentes fonctions du pancréas	21
2.3 Les différents types de cancer du pancréas	22
2.4 Les signes et symptômes du cancer du pancréas	23
3. Le diagnostic	25
3.1 Examens et biopsie	25
3.2 Imagerie	26
3.3 Les classifications du cancer du pancréas	27
4. La prise en charge du cancer du pancréas avec les traitements disponibles.....	30
4.1 Thérapie néo-adjuvante.....	32
4.2 La chirurgie : le seul traitement potentiellement curatif	33
4.3 Thérapie adjuvante	34
4.4 Principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer pancréatique	35
4.5 Le cancer du pancréas métastatique	35
4.6 Synthèse des recommandations Françaises et Européennes	37
4.7 Soins de support	38
5. Les nouveaux traitements dans le cancer du pancréas métastatique	39
5.1 ONIVYDE®, une molécule innovante.....	39
5.2 L'histoire d'ONIVYDE®	41
5.3 Les résultats de l'étude NAPOLI-1.....	42
5.4 L'indication.....	46
5.5 Le niveau de SMR et d'ASMR	46
5.6 La place dans la stratégie thérapeutique	47
II. La stratégie de communication digitale en période COVID	49
1. Stratégie de communication digitale	49
1.1 La stratégie de communication s'intègre dans une stratégie marketing.....	49
1.2 La stratégie de communication.....	51
1.3 La stratégie de communication digitale.....	55

1.3.1	La stratégie multicanal	57
1.3.2	La stratégie crosscanal	57
1.3.3	La stratégie omnicanal	58
1.3.4	Les 6 canaux de communications (web, forums, newsletters, mobile, objets connectés, réseaux sociaux)	60
1.4	Outils de mesures et indicateurs de performance.....	64
1.4.1	Métriques quantitatives.....	64
1.4.2	Métriques qualitatives	64
1.4.3	Les principaux indicateurs de performance	65
1.5	Les prescripteurs face au digital.....	66
1.5.1	Outils et canaux utilisés par les oncologues.....	67
2.	Incidence du COVID sur la stratégie de communication.....	70
3.	La réponse des laboratoires pharmaceutiques face à la crise du COVID.....	72
3.1	E-mailing	73
3.2	Visite A Distance	74
3.3	Webinaire.....	76
3.4	Des événements hybride (mix présentiel et distanciel).....	77
III.	En pratique, comment la promotion médicale s'est adaptée à la mise en place d'une communication digitale pour assurer le bon usage d'un médicament innovant	79
1.	Processus réglementaire lié à la promotion d'un médicament innovant	79
1.1	Charte de la visite médicale	79
1.2	Éléments devant être présentés	80
1.3	Éléments devant être remis	81
2.	Processus réglementaire lié à la promotion d'un médicament innovant à l'aide d'une communication digitale	82
2.1	Éléments devant être présentés et remis de façon digitale	82
3.	Les prescripteurs face à l'innovation	83
3.1	Des médecins majoritairement habitués à voir arriver de nouvelles molécules	83
3.2	Des médecins sensibles aux coûts de traitements.....	84
4.	Nouvelle activité des délégués médicaux avec la flexibilité (mix distanciel / présentiel).....	85
4.1	L'activité d'un délégué médical avant la crise du COVID	85
4.2	L'activité d'un délégué médical pendant la crise du COVID.....	85
4.3	L'activité d'un délégué médical après la crise du COVID	86
	CONCLUSION	90
	ANNEXES	92
	BIBLIOGRAPHIE	108

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcinoembryonnaire

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

B2C : Business To Consumer

CA 19-9 : Antigène Carbohydrate 19-9

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

ChT : Chimiothérapie

CT : Commission de la Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPC : Développement Professionnel Continu

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EE : Échographie Endoscopique

EMA : European Medicines Agency

ESMO : European Society for Medical Oncology

FDA : Food And Drug Administration

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

KFS : Karnofsky perFormance Status

KPI : Key Performance Indicator

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LV : Leucovorine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : Performance Status

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROI : Return On Investment

RT : Radiothérapie

SG : Survie Globale

SMR : Service Médical Rendu

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SSP : Survie Sans Progression

TCM : Taux de Contrôle de la Maladie

TEBC : Taux d'Effets Bénéfiques Cliniques

TEP : Tomographie par Émission de Positrons

TET : Temps Écoulé avant l'échec du Traitement

TDM : Tomodensitométrie

TGA : Therapeutic Good Administration

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Système de classification des tumeurs en fonction de la taille de la tumeur, de l'atteinte des ganglions lymphatiques et de la présence ou non de métastases

TRO : Taux de Réponse Objective

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Versus

5-FU : 5-Fluorouracile

TABLE DES FIGURES

Figure n°1 – page 15

Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2020 d'après l'OMS

Figure n°2 – page 15

Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers dans en France en 2020 d'après l'OMS

Figure n°3 – page 16

Estimation du nombre de décès par cancers dans le monde en 2020 d'après l'OMS

Figure n°4 – page 16

Estimation du nombre de décès par cancers en France en 2020 d'après l'OMS

Figure n°5 – page 18

Localisation du pancréas dans le corps

Figure n°6 – page 19

Segmentation du pancréas

Figure n°7 – page 20

Les différents canaux associés au pancréas

Figure n°8 – page 22

Coupe anatomique du pancréas

Figure n°9 – page 32

Les stades du cancer pancréatique au moment du diagnostic

Figure n°10 – page 33

Illustrations avant et après une duodéno pancréatectomie

Figure n°11 – page 36

Options thérapeutiques recommandées dans le cancer pancréatique métastatique

Figure n°12 – page 37

Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques européennes pour les patients atteints d'un cancer du pancréas

Figure n°13 – page 37

Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques françaises pour les patients atteints d'un cancer du pancréas résécable ou localement avancé

Figure n°14 – page 38

Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques françaises pour les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique

Figure n°15 – page 40

Schéma d'une molécule d'ONIVYDE®

Figure n°16 – page 42

Frise chronologique relatant les grandes étapes de la vie du médicament ONIVYDE®

Figure n°17 – page 45

Courbes des résultats de survie globale dans l'étude NAPOLI-1

Figure n°18 – page 45

Courbes des résultats de survie sans progression dans l'étude NAPOLI-1

Figure n°19 – page 48

Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques européennes pour l'utilisation d'ONIVYDE® pour les patients atteints d'un cancer du pancréas

Figure n°20 – page 60

Les différents canaux de communication

Figure n°21 – page 67

Les habitudes de consultation des sites internet des oncologues

Figure n°22 – page 68

Les sources d'informations jugées utiles par les oncologues

Figure n°23 – page 69

L'intérêt des oncologues pour les sources d'informations

TABLE DES TABLEAUX

Tableau n°I – page 27

Avantages et inconvénients des différentes techniques d'imagerie

Tableau n°II – pages 28 et 29

Classification TNM pour les tumeurs exocrines

Tableau n°III – page 30

Classification du cancer du pancréas en fonction des stades I à IV

Tableau n°IV – page 31

Aperçu des traitements curatifs

Tableau n°V – page 31

Aperçu des traitements palliatifs

Tableau n°VI – page 35

Les principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer pancréatique

Tableau n°VII – page 41

Les avantages de l'irinotécan liposomal pégylé

Tableau n°VIII – page 59

Avantages et inconvénients des stratégies de communication digitale

INTRODUCTION

Le cancer représente le fléau du 21^{ème} siècle. Il était en 2018, la première cause de mortalité prématurée devant les maladies cardiovasculaires en France. Environ 400 000 cas de nouveaux cancers sont diagnostiqués chaque année en France et près de 4 millions de français vivent aujourd'hui avec un diagnostic du cancer. Par ailleurs, ce fléau des temps modernes constitue la deuxième cause de décès dans le monde avec près de 10 millions de morts par an.

C'est donc pour lutter contre cette terrible maladie que la recherche scientifique et l'industrie pharmaceutique se sont mises en quête de trouver un traitement miracle qui pourrait vaincre le cancer. Alors qu'il était de coutume de penser qu'un seul traitement viendrait à bout de cette maladie, aujourd'hui le paradigme a évolué. En effet, chaque patient répondant différemment aux traitements, il est nécessaire de développer des thérapies innovantes apportant une réponse pour chacun d'entre eux. Ainsi, la multiplication des innovations médicamenteuses dans le traitement des cancers représente une avancée scientifique. De plus en plus de patients bénéficient du traitement adapté à leur maladie. L'objectif de tendre vers « le bon médicament pour le bon patient » est ainsi renforcé par l'arrivée grandissante de thérapies ciblées, adaptées à chaque type de cancers.

Ainsi, le célèbre médecin et philosophe Français Axel KAHN, président de la Ligue Nationale contre le Cancer, récemment décédé d'un cancer disait que « *notre combat contre le cancer est juste, notre combat pour les personnes atteintes du cancer est éminemment juste* ».

Cependant, par les vagues successives de patients atteints du COVID-19, les hôpitaux ont dû s'adapter en priorisant les malades et en favorisant les interventions à caractère urgent. Par conséquent, de nombreuses personnes présentant des douleurs et symptômes ont vu leurs examens de contrôle repoussés ou annulés, engendrant un retard dans le diagnostic de certains cancers. C'est le cas du cancer du pancréas qui se manifeste de manière silencieuse lors des prémices de la maladie. Ainsi, les examens de tomodensitométrie permettant son diagnostic ont été repoussés, la maladie a progressé et les patients ont été diagnostiqués à un état encore plus avancé de la maladie.

Aujourd'hui, bien que ce cancer soit qualifié de rare, les données épidémiologiques montrent une incidence grandissante risquant d'en faire une cause majeure de décès dans les années à venir. De plus, les symptômes cliniques peu évocateurs, l'anatomie complexe et l'arsenal thérapeutique limité font du cancer du pancréas, une pathologie difficile à soigner. Néanmoins, de nouveaux traitements émergent tels que l'ONIVYDE® et offrent une innovation bienvenue aux professionnels de santé et aux patients.

La crise engendrée par le coronavirus a également contraint les entreprises à mettre en place le télétravail auprès de leurs équipes et donc à digitaliser leurs activités. Ainsi, même si l'ère du digital a débuté avant la pandémie à travers entre autres, internet et les réseaux sociaux, de nombreuses entreprises n'étaient pas préparées à cette transformation digitale brutale. C'est notamment le cas des laboratoires pharmaceutiques car, même s'ils utilisaient déjà les outils digitaux, ont dû s'adapter à les développer et à les utiliser plus massivement pour rester en contact avec les professionnels de santé.

La crise liée au COVID-19 n'a fait qu'accélérer ce processus de digitalisation des activités entre les entreprises et leurs clients. C'est dans cette optique que les laboratoires pharmaceutiques ont mis en place une nouvelle stratégie de communication digitale, dans le respect des réglementations en vigueur, en utilisant de nouveaux canaux de communication. Ceci, afin de garantir la fonction première d'un laboratoire pharmaceutique : mettre à disposition des professionnels de santé, des thérapies innovantes pour traiter les patients.

Ainsi, l'analyse de la stratégie de communication digitale élaborée par Les Laboratoires Servier pour la promotion du médicament ONIVYDE®, a mis en évidence l'évolution de l'activité d'un délégué médical. Alors que son activité reposait essentiellement sur des échanges en présentiel, elle nécessite aujourd'hui de faire preuve d'une grande flexibilité et s'articule autour d'une activité hybride composée à la fois par des contacts avec les médecins en face à face et à distance.

A la suite de ces observations, la question suivante peut-être posée : quelle stratégie les laboratoires pharmaceutiques peuvent adopter pour assurer la mise sur le marché et le bon usage d'un nouveau traitement innovant dans une pathologie difficilement curable, qu'est le cancer du pancréas, en s'appuyant essentiellement sur une stratégie de communication digitale ? Telle est la problématique sous-tendant le propos développé dans cette thèse.

I. Le cancer du pancréas métastatique

1. L'épidémiologie du cancer du pancréas

1.1 Incidence

Le taux d'incidence d'une maladie en épidémiologie correspond au « *nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée – population incidente – à la population dont sont issus les cas (pendant cette même période) – population cible –*. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie »(1). Il s'exprime généralement « *en nombre de personnes pour 100 000 personnes par année* »(1).

L'incidence, soit le nombre total de nouveaux cas de cancer est estimé à 382 000 en 2018 en France contre plus de 18 millions de nouveaux cas dans le monde(2). Il touche majoritairement les hommes à hauteur de 54%(2).

En 2018, 14 184 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été dénombrés en France(3). Dans le monde, le taux d'incidence du cancer du pancréas atteint 459 000 cas par an en 2018(4).

Le cancer du pancréas représente donc 3,7% des nouveaux cas de cancer en France et 2,6% des nouveaux cas de tous les cancers dans le monde.

En France, le taux d'incidence a doublé en 6 ans en passant de 6 000 nouveaux cas par an en 2006 à 12 000 en 2012(3). Il atteint désormais plus de 14 000 nouveaux cas par an.

Cette incidence semble être plus élevée en Amérique du Nord et en Europe que dans les autres régions du monde(4).

Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SFNGE), l'incidence de ce cancer ne cesse de croître, notamment chez les femmes (3,8% vs 2,7% chez les hommes). Ainsi, depuis vingt ans, cette incidence a augmenté de 248%(3). Elle devrait doubler en Europe et aux États-Unis d'ici 2030(3).

En termes de taux d'incidence, le cancer du pancréas peut être qualifié de rare, puisqu'il représente le 12^{ème} cancer dans le monde et le 8^{ème} cancer en France en 2020(4).

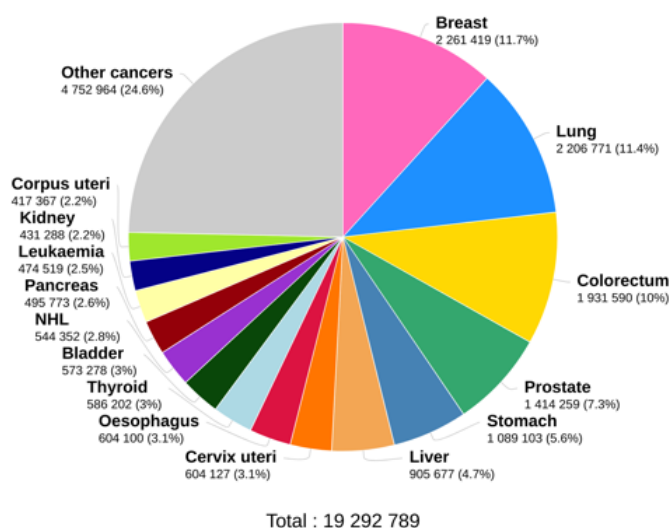


Figure n°1 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2020 d'après l'OMS(4).

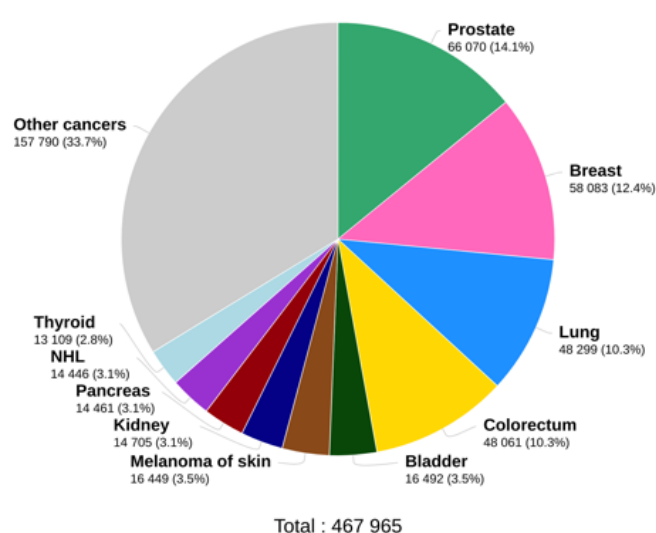


Figure n°2 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers en France en 2020 d'après l'OMS(4).

1.2 Âge médian lors du diagnostic

L'âge médian lors du diagnostic se définit comme étant « l'âge qui divise la population en deux groupes numériquement égaux. La moitié de la population est plus jeune que cet âge et l'autre moitié est plus âgée »(5).

L'âge médian au moment du diagnostic du cancer du pancréas est de 70 ans(6). Il est le plus souvent diagnostiqué chez des personnes ayant entre 65 et 74 ans(6).

Ainsi, la majorité des cancers du pancréas a été diagnostiquée chez des personnes âgées de plus de 50 ans.

A noter que l'âge médian du décès d'un cancer du pancréas métastatique est de 72 ans(6).

1.3 Le taux de mortalité

Le taux de mortalité d'une maladie est défini comme étant « le rapport du nombre de décès de l'année à la population totale moyenne de l'année »(7).

Le taux de mortalité de tous les types de cancers en France était de 157 000 en 2018 dont 57% d'hommes(2). Les différents cancers entraînaient 9,6 millions de décès dans le monde(2) à cette même date.

Le cancer du pancréas représente la 4^{ème} cause de décès par cancer, en France et la 7^{ème} cause de décès, par cancer, au niveau mondial(4) en 2020. Le taux de mortalité associé à ce cancer est donc élevé.

La SFNGE estime que le cancer du pancréas pourrait devenir en 2030, 2040 la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde et en France. Seuls, le cancer du poumon et le cancer colorectal resteraient la première et deuxième cause de mortalité par cancer(3).

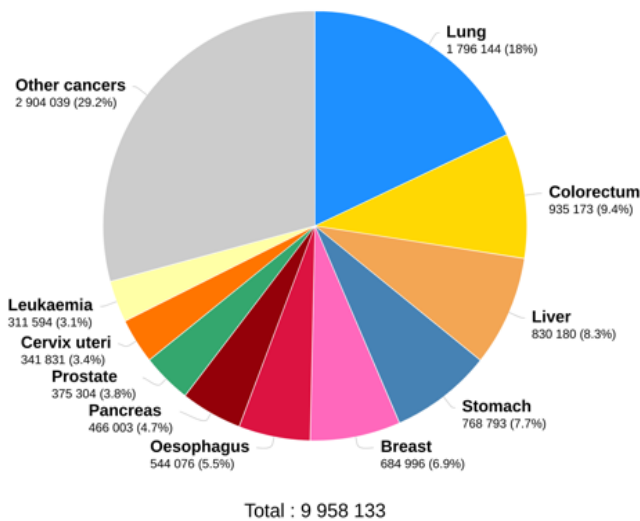


Figure n°3 : Estimation du nombre de décès par cancers dans le monde en 2020 d'après l'OMS(4).

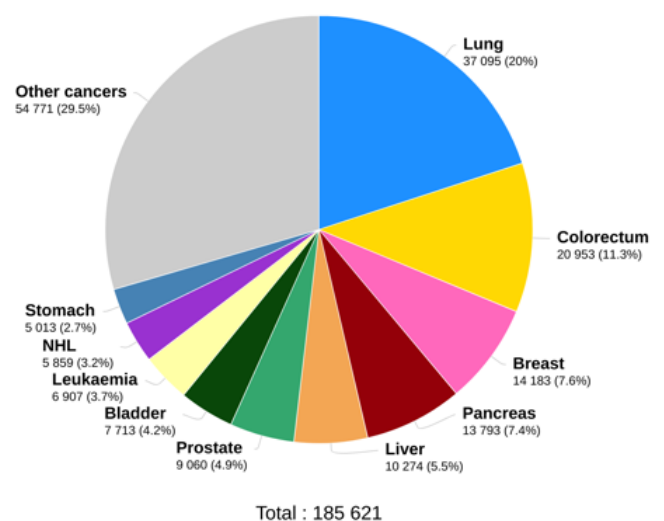


Figure n°4 : Estimation du nombre de décès par cancers en France en 2020 d'après l'OMS(4).

1.4 Le taux de survie du cancer du pancréas

Le taux de survie d'une maladie se définit comme le « *temps s'écoulant après le diagnostic d'une maladie* »(8).

Pour le cancer du pancréas, la survie globale à 5 ans, c'est-à-dire le pourcentage de personne encore en vie 5 ans après le diagnostic de la maladie est inférieur à 10%(6). En France, le nombre de personnes souffrant d'un cancer du pancréas survivant 5 ans après le diagnostic, est estimé à 5%(9).

Ce taux de survie fait du cancer du pancréas, le cancer avec la plus faible survie de tous les cancers fréquents.

Ainsi, même si la survie dans la plupart des cancers semble s'être fortement améliorée au cours des dernières années, il n'en va malheureusement pas de même pour le cancer du pancréas.

1.5 L'étiologie et les facteurs de risques du cancer du pancréas

Il semble aujourd'hui difficile, d'identifier les multiples raisons de la fréquence accrue de cancers du pancréas. Cependant, celle-ci pourrait être liée à un meilleur diagnostic de ce type de cancer grâce notamment à l'amélioration des techniques d'imagerie et à une recrudescence de la prévalence des facteurs de risques extrinsèques tels que le diabète, l'obésité, le tabagisme...

En effet, de nombreux facteurs de risque ont été identifiés, et semblent directement augmenter le risque de développer un cancer du pancréas.

Ces facteurs de risques peuvent être classés en deux catégories(10) :

- **Facteurs de risque intrinsèques** : ils font partie intégrante de l'individu et ne peuvent être modifiés (âge, sexe, origine ethnique...)
- **Facteurs de risque extrinsèques** : ils sont liés aux propres actions et à l'environnement d'un individu (pollution, alimentation, tabac...)

Concernant les facteurs de risque intrinsèques en lien avec l'apparition d'un cancer du pancréas, il est à noter que l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans et que c'est entre 65 et 74 ans que ce cancer est le plus fréquemment diagnostiqué(6).

L'étiologie du cancer du pancréas peut être de trois types(11) :

- 1) 80% des cancers du pancréas sont dus à des mutations sporadiques
- 2) Moins de 10% des cancers du pancréas sont dus à des mutations germinales héréditaires affectant notamment les gènes BRCA2, p16, et les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN qui sont associés à divers degrés de risque accru de carcinome pancréatique
- 3) 5 à 10% des cancers du pancréas sont dits « familiaux » avec au moins deux parents du premier degré atteints de cancers du pancréas

De plus, le sexe semble être un facteur de risque déterminant puisque le taux d'incidence du cancer du pancréas est plus important chez les hommes (5,5 cas pour 100 000 personnes) que chez les femmes (4 cas pour 100 000 personnes)(12).

Enfin, l'origine ethnique semble également jouer un rôle prépondérant dans l'apparition du cancer du pancréas puisque le taux d'incidence est 27% plus élevé chez les hommes afro-américains que chez les hommes caucasiens(13).

Concernant les facteurs de risque extrinsèques relatifs à l'augmentation de l'incidence du cancer de pancréas, il est estimé que le tabagisme cause environ 20 à 25% des cancers du pancréas(14).

De surcroît, l'obésité caractérisée par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m², est associée à un taux de mortalité plus élevé de 20 à 40% par cancer du pancréas(15). Par ailleurs, l'obésité est liée à un âge plus précoce d'apparition du cancer du pancréas(15). Enfin, une surcharge pondérale aurait un impact négatif sur le pronostic de la survie pour tous les stades du cancer du pancréas(15).

Le diabète est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de cancer du pancréas. Ainsi, il est associé à une augmentation du risque de développer un cancer du pancréas de 40%(16).

Enfin, il semblerait qu'une consommation excessive d'alcool n'entraîne qu'une augmentation modérée du risque de cancer du pancréas(17).

A la vue des nombreux facteurs de risques directement reliés à l'augmentation de l'incidence du cancer du pancréas, il peut être noté qu'environ deux tiers des principaux facteurs de risques associés au cancer du pancréas sont potentiellement modifiables(11).

1.6 Les mutations génétiques

Lors de la suspicion d'une découverte de cancers et notamment d'un cancer du pancréas métastatique, pour confirmer le diagnostic, une analyse de biologie moléculaire est régulièrement effectuée. Ainsi, de multiples combinaisons de mutations génétiques sont fréquemment trouvées dans le cancer du pancréas.

Ces mutations génétiques peuvent être classés comme suit(10) :

- Activation mutationnelle des oncogènes, principalement de type KRAS dans 90 à 95% des cas
- Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs tels que TP53 (70%), p16/CDKN2A (98%) et SMAD4 (55%)
- Inactivation des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome tels que Hmlh1 et MSH2, qui contrôlent la réparation des dommages de l'ADN.

2. Le pancréas

2.1 L'anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe vital pour l'organisme humain considéré comme une glande du système digestif. C'est un organe situé de façon profonde dans l'abdomen en position rétropéritonéale en avant des gros vaisseaux(18). Il est allongé de façon oblique en haut et à gauche vers le hile splénique. Sa forme arrière concave lui permet de s'enrouler sur la colonne vertébrale entre la 12^{ème} vertèbre thoracique et la 3^{ème} artère lombaire(18).

Le pancréas se situe donc dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, derrière l'estomac. Il est entouré d'autres organes tels que le foie, l'intestin grêle et la rate(19). Il est de couleur rose pâle et présente une consistance molle et un aspect granuleux. Il mesure environ 12 à 15 centimètres de long et pèse approximativement 80 grammes(20).

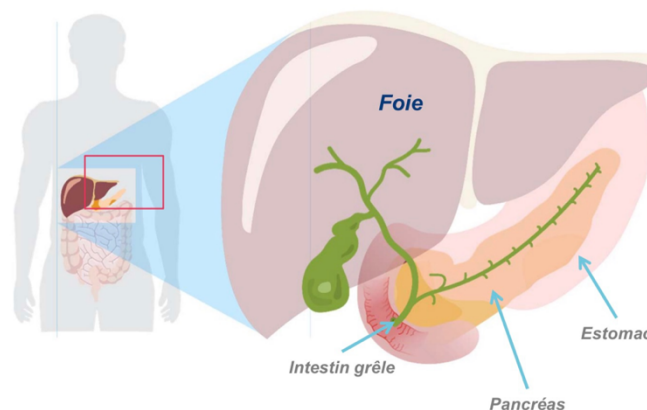


Figure n°5 : Localisation du pancréas dans le corps(19)

Le pancréas est segmenté en 4 parties, que sont(18,21) :

- La tête
- L'isthme
- Le corps
- La queue

La tête du pancréas représente la partie la plus large de cet organe(18). Elle est localisée en-dessous du foie et est bordée par le duodénum qui est la première partie de l'intestin (intestin grêle) dans laquelle débouche l'estomac(18). La tête du pancréas adhère intimement au duodénum(18). Elle est traversée du haut vers le bas par le canal cholédoque, dit voie biliaire principale, charriant la bile produite par le foie jusqu'au duodénum où elle interviendra alors dans la digestion des graisses(18).

L'isthme du pancréas constitue la partie médiane la plus étroite de cet organe. Il sépare la tête du corps du pancréas. Cet isthme est situé en avant des vaisseaux sanguins de l'intestin, que sont(18) :

- L'artère mésentérique supérieure qui charrie le sang artériel à l'intestin^{Erreur ! Signet non défini.}
- La veine mésentérique supérieure, et la veine splénique issue de la rate forment la veine porte. Celle-ci a pour rôle de ramener le sang de l'intestin et de la rate en direction du foie(18)

Le corps du pancréas constitue la partie la plus longue de cet organe. Il est disposé de façon oblique vers la gauche et le haut de l'abdomen(18). Ce corps est situé à l'avant du rein gauche et de la glande surrénale(18). Il épouse la concavité du rachis(21).

La queue du pancréas constitue la dernière partie du pancréas. Elle est directement située à proximité de la rate et donc de ses vaisseaux que sont l'artère et la veine splénique(18).

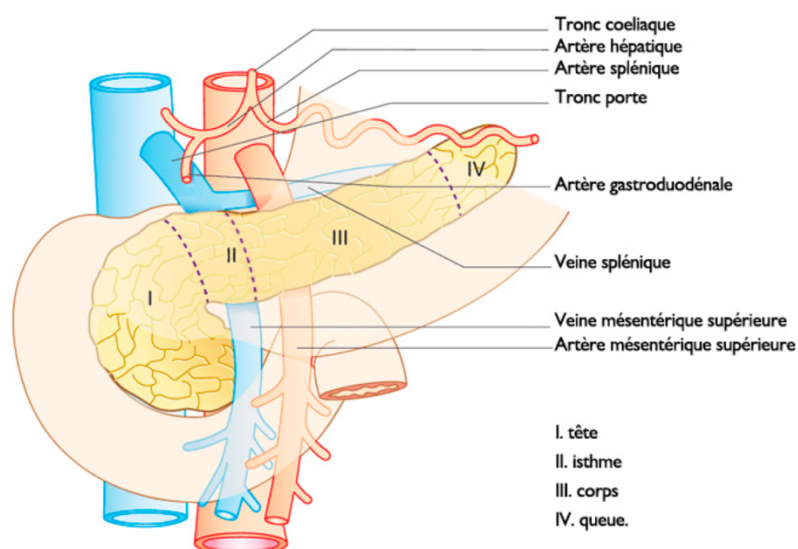


Figure n°6 : Segmentation du pancréas(18)

Le pancréas est parcouru sur toute sa longueur par le canal pancréatique principal, aussi appelé « canal de Wirsung »(18). Ce canal intervient dans la collecte des sucs digestifs préalablement fabriqués par le pancréas, puis les déverse dans le duodénum au niveau d'un orifice commun avec la terminaison de la voie biliaire, formant « l'ampoule de Vater » (18). Cette embouchure commune atteint le duodénum par un orifice appelé « papille duodénale »(18).

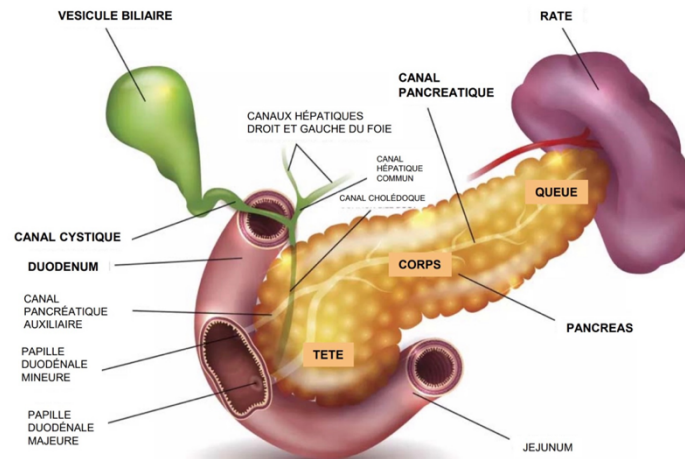


Figure n°7 : Les différents canaux associés au pancréas(22)

La vascularisation artérielle du pancréas est effectuée par trois artères : l'artère gastro-duodénale, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique(18). Cette vascularisation est habituellement distinguée en deux réseaux : la vascularisation céphalique et la vascularisation corporéocaudale(18) :

- La vascularisation céphalique est commune à la partie basse de la voie biliaire principale et au duodénum. Cette vascularisation est effectuée par les arcades pancréatico-duodénales antérieures et postérieures issues de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère gastro-duodénale(18).
- La vascularisation corporéocaudale est commune à la rate. Cette vascularisation est assurée par l'artère splénique donnant naissance aux artères pancréatiques dorsales et à la grande artère hépatique(18).

La vascularisation veineuse du pancréas, et plus particulièrement le retour veineux céphalique, sont effectués par les quatre veines pancréaticoduodénales(18) :

- La veine pancréaticoduodénale postéro-supérieure se jette directement au niveau de la veine porte(18).
- La veine pancréaticoduodénale antéro-supérieure s'abouche dans le tronc veineux gastrocolique de Henlé(18).
- Les deux veines pancréaticoduodénales inférieures finissent leur trajet dans la veine mésentérique supérieure(18).

Enfin, la veine splénique draine l'entièreté de la région corporocaudale(18).

Le pancréas est étroitement lié aux vaisseaux sanguins environnants. Ainsi, un traitement chirurgical en cas de cancer avéré du pancréas est possible, mais uniquement dans un faible nombre de cas en raison de l'implication trop importante des vaisseaux sanguins autour du pancréas(11).

Par conséquent, les résections pancréatiques chirurgicales sont soit des duodénopancréatectomies céphaliques au cours desquelles le duodénum ainsi que la tête du pancréas sont retirés, soit des résections corporéocaudales, aussi appelées pancréatectomies gauches, où le corps et la queue du pancréas sont enlevés(18).

Un drainage lymphatique important est présent tout autour du pancréas. Ainsi, au niveau de la tête et de l'isthme du pancréas, un groupe de ganglions lymphatiques pancréatico-duodénaux ventraux et dorsaux est présent. Du fait de la proximité de la rate avec le corps et la queue du pancréas, des ganglions lymphatiques pancréatico-spléniques sont aussi présents au niveau de l'extrémité gauche du pancréas(23).

L'innervation sympathique du pancréas est assurée par des nerfs splanchniques, qui sont des nerfs du système nerveux autonome innervant les viscères du pelvis et de l'abdomen. Ces nerfs servent à la transmission des influx nerveux en lien avec la douleur(18).

L'innervation parasympathique du pancréas est assurée par des fibres cholinergiques du nerf vague assurant, à l'aide de facteurs humoraux, la fonction de sécrétion exocrine du pancréas(18).

2.2 Les différentes fonctions du pancréas

Le pancréas, en tant que deuxième plus grosse glande du corps humain après le foie en termes de volume, dispose de deux fonctions principales(24) :

- **Une fonction exocrine :** « *Qualifie une glande qui sécrète ses produits à la surface de la peau (par exemple les glandes sudoripares) ou dans un organe par un canal (par exemple la vésicule biliaire qui déverse la bile dans le foie par le canal cholédoque)* »(25).
- **Une fonction endocrine :** « *Organe qui a pour fonction de sécréter des hormones qui vont être relarguées dans la circulation sanguine. À la différence des glandes exocrines, il n'existe aucun système canalaire. Le contenu hormonal est déversé dans les espaces interstitiels avant de rejoindre le système circulatoire* »(26).

La fonction exocrine du pancréas intervient lors de la digestion en produisant des sécrétions riches d'enzymes pancréatiques, directement déversées dans le duodénum^{Erreur ! Signet non défini.}. Ces sécrétions alcalines vont permettre de neutraliser l'acidité du chyme de l'estomac produit par de la nourriture partiellement digérée arrivant dans le duodénum(24).

Le pancréas exocrine est composé de tissus acineux et canaux représentant 80 à 90% de la masse pancréatique(27). Les acini sont composés de cellules acineuses permettant la sécrétion d'enzymes digestives et de cellules centroacineuses permettant la sécrétion de

fluides et d'électrolytes(27). Les canaux pancréatiques permettent le passage des enzymes vers l'intestin grêle(27).

La fonction exocrine permet donc la digestion précoce et la régulation du pH. Une défaillance de cette fonction entraîne une sécrétion insuffisante des enzymes pancréatiques pouvant conduire à une pancréatite chronique se manifestant par une digestion difficile, une malabsorption et donc, une malnutrition(24).

La fonction endocrine intervient dans l'homéostasie du glucose en synthétisant des hormones qui sont libérées dans la circulation sanguine. Concernant ces hormones, la somatostatine est une hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance. L'insuline permet de transporter le glucose dans les cellules de l'organisme diminuant ainsi la glycémie. A l'inverse, le glucagon, autre hormone sécrétée par le pancréas, permet d'élever directement la glycémie.

Le pancréas endocrine est composé d'îlots pancréatiques, appelés îlots de Langerhans, représentant 10% de la masse pancréatique et libérant des hormones sanguines(28). Ainsi, les cellules delta des îlots de Langerhans sécrètent la somatostatine, tandis que les cellules alpha permettent la sécrétion du glucagon(28). Enfin, les cellules bêta des îlots pancréatiques sécrètent l'insuline(28). La proportion de ces cellules peut varier en fonction de leur localisation sur la tête, le corps ou la queue du pancréas(24).

La fonction endocrine permet donc l'homéostasie du glucose. Une défaillance de cette fonction peut conduire à une hypoglycémie ou à une hyperglycémie qui peut être le signe d'un diabète(24).

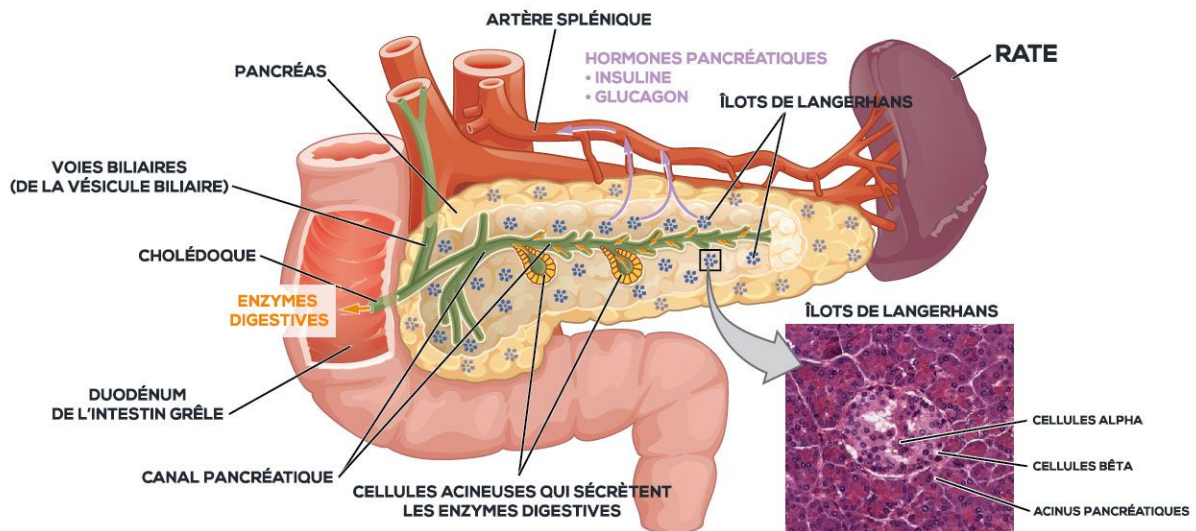


Figure n°8 : Coupe anatomique du pancréas(24).

2.3 Les différents types de cancer du pancréas

La découverte d'une masse au niveau du pancréas peut signifier soit une lésion non cancéreuse et donc bénigne, soit une lésion cancéreuse et donc maligne.

Dans le cas d'une lésion cancéreuse maligne, le type de cancers du pancréas va dépendre de la localisation de la tumeur.

Ainsi, les types de cancers du pancréas peuvent être de trois types(11) :

- **Les cancers de la tête du pancréas** : Ils sont les types de cancers du pancréas les plus fréquents. Ils sont retrouvés dans 60 à 70% des cas(10). Généralement, ces types de cancers sont identifiés par des tumeurs de petites tailles au moment du diagnostic(11).
- **Les cancers du corps et de la queue du pancréas** : Ils sont retrouvés dans 20 à 25% des cas(11). Ils sont identifiés par des tumeurs de grandes tailles au moment du diagnostic.
- **Les cancers diffus du pancréas** : Ils sont les types de cancers du pancréas les plus rares, puisqu'ils représentent 10 à 20% des cas de cancers pancréatiques(11).

La plupart des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes. En effet, la tumeur maligne la plus fréquemment retrouvée, dans 90% des cas, est développée à partir cellules issues des canaux pancréatiques(29). Ainsi donc, 90% de tous les cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux pancréatiques(30).

L'adénocarcinome pancréatique est un cancer de la partie exocrine du pancréas puisqu'il provient de la glande pancréatique responsable de la sécrétion des enzymes digestives(29). C'est le type de cancer du pancréas le plus agressif et celui présentant le moins bon pronostic(31). Il reste malheureusement le cancer des voies digestives avec le pronostic le plus défavorable, puisqu'il présente un taux de survie globale à cinq ans de 7 à 8%(29).

Il existe de nombreux autres types de cancers du pancréas, mais qui sont eux, nettement moins fréquents. Il peut ainsi s'agir de tumeurs neuroendocrines se traduisant par des carcinomes à cellules acineuses ou des tumeurs kystiques mucineuses, développées à partir des cellules endocrines sécrétant les hormones. Ces types de cancers du pancréas sont retrouvés dans 3% des cas(29).

Enfin, d'autres tumeurs encore moins fréquentes peuvent être présentes telles que les tumeurs intracanaux papillaires et mucineuses du pancréas ou les pancréatoblastome. Ces tumeurs sont présentes dans 1 à 2% des cas(29).

2.4 Les signes et symptômes du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est une maladie régulièrement qualifiée d'insidieuse, puisque « *c'est une maladie grave malgré sa bénignité apparente au début* »(32).

En effet, c'est une maladie silencieuse qui évolue à bas bruit ; le cancer du pancréas mettant plusieurs mois ou plusieurs années à se développer(3). Ainsi, le cancer du pancréas ne présente aucun signe ni symptôme distinctif au stade précoce(31). Par conséquent, des symptômes tels que des douleurs dorsales, ou à l'épaule, de la dysphagie et des signes intestinaux peuvent survenir environ six mois avant le diagnostic(31). Ce n'est que lorsque la tumeur devient trop volumineuse et qu'elle perturbe le fonctionnement du pancréas que les

symptômes apparaissent. Les symptômes apparaissent donc tardivement, parfois même, lorsque la tumeur s'est développée en dehors du pancréas(29).

Du fait de l'avancement de la maladie et de son évolution, les signes plus caractéristiques du cancer du pancréas avancé peuvent apparaître(3,29) :

- Des douleurs fortes, persistantes et ne cédant pas, au creux de l'estomac et pouvant irradier le dos. Elles sont principalement dues à l'invasion du plexus artériel coeliaque ou mésentérique supérieur.
- Des troubles digestifs tels qu'une digestion difficile, des nausées, vomissements, et une perte d'appétit. Ces troubles digestifs entraînent une perte de poids significative et de la fatigue conduisant à une altération de l'état générale.
- Un ictère ou jaunisse est observé lorsque la tumeur obstrue la voie biliaire et ne permet pas à la bile de s'écouler normalement. Cet ictère se traduit par une augmentation du taux de bilirubine dans le sang et la peau, d'où l'apparition d'une couleur jaune de la personne. C'est généralement le premier indice du cancer du pancréas.
- Des démangeaisons (prurit)
- Une apparition soudaine ou une aggravation rapide d'un diabète de type 2 peut être un signe caractéristique d'un cancer du pancréas, notamment s'il est décelé chez une personne âgée de plus de 40 ans et chez qui il n'y avait pas d'antécédent familial de diabète ou d'obésité.

Ces signes et symptômes peuvent caractériser le cancer du pancréas métastatique, mais dépendent également de la localisation de la tumeur sur l'organe touché. Ainsi, un cancer de la tête du pancréas ne présente pas les mêmes symptômes qu'un cancer du corps et de la queue du pancréas.

Les tumeurs de la tête du pancréas, sont les plus régulièrement retrouvés (60 à 70% des cas(11)) et présentent des symptômes apparaissant plus rapidement que les tumeurs du corps et de la queue du pancréas(33). Ainsi, du fait de l'obstruction du canal cholédoque et du canal pancréatique, ces tumeurs entraînent généralement un ictère et/ou une pancréatite chronique obstructive(33). De plus, suite à l'extension extra pancréatique de la tumeur dans les tissus rétropéritonéaux, une invasion de la veine porte ou des vaisseaux et des nerfs mésentériques supérieurs peut être observée(33).

Les tumeurs du corps et de la queue du pancréas, sont retrouvées dans 20 à 25% des cas(11), présentent une évolution silencieuse de la maladie associée à une manifestation et à une évolution plus lente des symptômes(33). Il n'y aura donc pas d'obstruction des canaux biliaires et hépatiques. Les manifestations physiques n'apparaîtront qu'après une forte croissance locale ou qu'après l'apparition de métastases(33). Enfin, dans les tumeurs distales, une extension extra-pancréatique entraînera l'invasion des organes limitrophes tels que la rate, l'estomac et le colon(33).

Par conséquent, l'absence de symptômes caractéristiques précoces entraîne une détection tardive du cancer du pancréas. De ce fait, dans la très grande majorité des cas, le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique est posé à un stade tels que les traitements chirurgicaux à visée curative ne sont plus possibles(3). Cela est dû à la dissémination de la tumeur dans l'organisme et donc à la présence de trop nombreuses métastases, ainsi qu'à un envahissement des gros vaisseaux sanguins à proximité par la tumeur(3).

3. Le diagnostic

3.1 Examens et biopsie

Le diagnostic du cancer du pancréas est difficile tant cette maladie peut être silencieuse à ses débuts, et peut présenter de faibles signes évocateurs de la maladie.

Cependant, lorsque le patient présente des symptômes pouvant faire penser au cancer du pancréas, tels qu'une jaunisse au niveau de la peau ou des yeux, un prurit ainsi que des douleurs irradiant le dos, le tout associé à des problèmes digestifs et une dénutrition conduisant à une perte de poids importante, il est nécessaire d'entamer une investigation à l'aide d'examens cliniques(29).

Ainsi, la première étape du diagnostic de cette maladie repose sur un examen clinique identifiant la jaunisse et une éventuelle perte de poids, suivi par une étude des antécédents médicaux du patient avec une étude des facteurs de risques en lien avec les symptômes présents(34).

Ensuite, des analyses de laboratoire seront effectuées à l'aide d'une numération formule sanguine afin de doser notamment la bilirubine pour identifier les causes de la jaunisse, et pour tester la fonction hépatique(34). Le dosage de l'amylase et de la lipase sérique permet de caractériser une pancréatite d'apparition soudaine qui est un facteur de risque majeur du cancer du pancréas(34). Enfin, cette prise de sang permettra également de détecter d'éventuels marqueurs tumoraux, qui *« sont des protéines ou des substances sécrétées par les cellules cancéreuses qui peuvent être détectées par des tests tels que des analyses de sang ou des biopsies »*(34).

Parmi ces marqueurs tumoraux, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est détecté avec un taux supérieur à la norme chez près de la moitié des personnes diagnostiquées d'un cancer du pancréas(34).

Le CA 19-9 est un autre marqueur tumoral parfois retrouvé dans les cancers du pancréas mais également dans d'autres types de cancer. Il peut cependant s'avérer utile pour le suivi de l'efficacité du traitement(34).

Même si les résultats délivrés par l'analyse sanguine sont anormaux, ils ne sont pas caractéristiques du cancer du pancréas. Il est donc nécessaire de confirmer ces résultats à l'aide d'examens par imagerie : principale méthode permettant de visualiser ou non une masse au niveau du pancréas.

Enfin, le dernier examen permettant de confirmer le diagnostic d'un cancer du pancréas est la réalisation d'une biopsie. Ce test permet d'analyser les caractéristiques moléculaires de la tumeur et ainsi déterminer à l'aide d'un examen anatomopathologique si la tumeur est bénigne ou maligne. La biopsie de la lésion pancréatique est réalisée à l'aide d'une aiguille fine dirigée à travers la peau de l'abdomen directement dans le pancréas(34). Cette biopsie s'effectue sous écho-endoscopie(29). Il existe une technique de biopsie beaucoup plus invasive, qui est la laparoscopie. Cette technique est généralement utilisée si la tumeur semble être complètement résécable. Ainsi, la tumeur est retirée au cours d'une chirurgie laparoscopique et est analysée ensuite par examen anatomopathologique. Les résultats de l'ensemble de ces examens et de la biopsie permettront de décider du traitement à donner.

3.2 Imagerie

Il existe quatre techniques d'imageries qui peuvent être utilisés lors du diagnostic du cancer du pancréas(35) :

- La tomodensitométrie (TDM)
- L'échographique endoscopique (EE)
- L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)
- La tomographie par émission de positrons (TEP)

La tomodensitométrie est l'examen par imagerie de référence du cancer du pancréas. Il est réalisé par rayons X à l'aide d'une injection d'agents de contraste permettant une meilleure visualisation de la tumeur. Cet examen se décompose en trois phases :

- Une phase pancréatique permettant la caractérisation de la tumeur primaire en déterminant sa taille et son emplacement dans le pancréas
- Une phase veineuse portale permettant la visualisation des métastases
- Une invasion vasculaire permettant la définition de la résécabilité de la tumeur

L'échographie endoscopique est un examen qui est réalisé à l'aide d'ondes sonores pour créer une image de l'intérieur du corps. Il requiert une sédation consciente du patient puisque l'échoendoscope est descendu le long de l'intestin grêle ou de l'estomac. L'EE permet la détection d'une invasion vasculaire et prédit la résécabilité de la tumeur. Il garantit aux médecins d'obtenir un bon aperçu du pancréas et peut être plus précis que la TDM pour évaluer l'étendue et la taille de la tumeur(34).

Cependant, cet examen présente la limite d'être dépendant de l'opérateur et ne permet pas une détection aisée des ganglions lymphatiques métastatiques.

L'imagerie par résonnance magnétique fait appel à un champ magnétique à l'aide d'aimants pour constituer une image des structures internes. Cette technique est peu utilisée car c'est un examen coûteux. L'IRM est effectuée en cas d'allergies aux produits de contrastes utilisés dans la TDM.

Le scanner par tomographie par émission de positrons est réalisé à l'aide d'une injection de F-18-fluorodésoxyglucose (18-FDG), qui est un analogue du glucose servant de traceur radioactif. Ainsi, avec cet examen souvent associé à la TDM, les cellules cancéreuses ayant absorbé le sucre vont apparaître à l'image à l'inverse des cellules non cancéreuses. Ces cellules cancéreuses sont qualifiées de « points chauds », permettant de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes.

Cette technique est majoritairement utilisée dans la surveillance du traitement en cas de chimiothérapie et dans la détection d'une récurrence tumorale.

<u>Technique d'imagerie</u>	<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
TDM	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation des tumeurs • Propagation du cancer • Résécabilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Injection d'agents de contrastes • Rayons X
EE	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de rayons X • Pas d'agents de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • Très dépendant de l'opérateur
IRM	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de rayons X • Pas d'agents de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes de coût et de disponibilité
TEP	<ul style="list-style-type: none"> • Examen métabolique • Détection des métastases • Surveillance du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Traceur radioactif

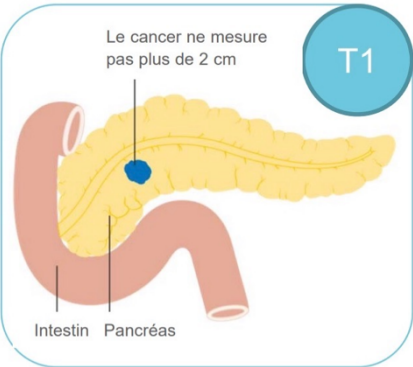
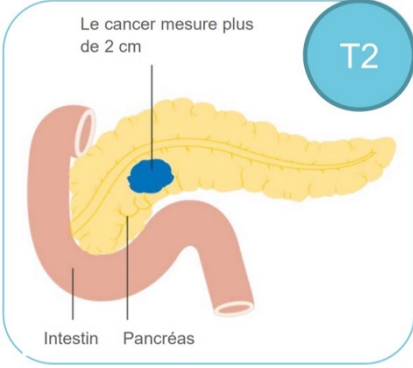
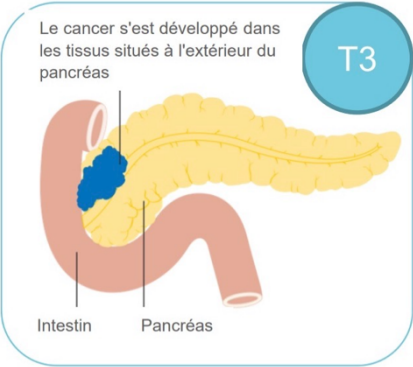
Tableau n°1 : Avantages et inconvénients des différentes techniques d'imagerie(34,35)

3.3 Les classifications du cancer du pancréas

Classification TNM pour les tumeurs exocrines :

Les professionnels de santé utilisent le système TNM pour déterminer le stade d'évolution d'une tumeur(34,36) :

- **Le T du système TNM** : Signifie tumeur et il se voit attribué un numéro de 1 à 4 en fonction de la taille de cette dernière.
- **Le N du système TNM** : Correspond aux ganglions lymphatiques et permet de savoir si oui ou non la tumeur s'est propagée au sein des ganglions lymphatiques voisins.
- **Le M du système TNM** : Signifie métastases et il se voit attribué un numéro de 0 à 1 en fonction de la présence ou non de métastases et si la tumeur s'est propagée ou non.

<u>Stade</u>	<u>Tumeur primaire (T)</u>
T0	Pas de signe de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	<p>Tumeur limitée au pancréas, dont la dimension maximale est ≤ 2 centimètres</p> 
T2	<p>Tumeur limitée au pancréas dont la dimension maximale est > 2 centimètres</p> 
T3	<p>La tumeur s'étend au-delà du pancréas mais sans atteinte de l'axe cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure</p> 

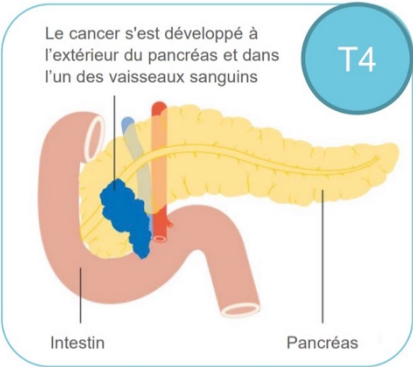
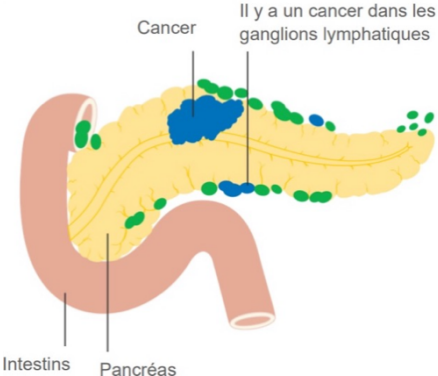
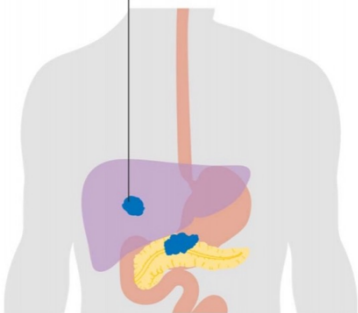
T4	<p>La tumeur atteint l'axe cœliaque ou l'artère mésentérique supérieure (tumeur primaire non résécable)</p> 
<u>Stade</u>	<u>Ganglions lymphatiques régionaux (N)</u>
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	<p>Métastase des ganglions lymphatiques régionaux</p> 
<u>Stade</u>	<u>Métastase à distance (M)</u>
M0	Pas de métastase à distance
M1	<p>Métastase à distance</p> 

Tableau n°II : Classification TNM pour les tumeurs exocrines(34,36)

Classification du cancer du pancréas : Stade I à IV(34,37,38) :

Sur le même principe que le classement TNM, les tumeurs se voient attribuer un stade compris entre I et IV indiquant l'évolution de cette dernière et notamment en qualifiant sa possible résécabilité ou non.

<u>Stade</u>	<u>Évolution de la tumeur</u>
Stade I	<ul style="list-style-type: none">• Pas d'implication des vaisseaux sanguins.• La tumeur peut être résécable ou limite résécable.
Stade II	<ul style="list-style-type: none">• Pas d'implication des vaisseaux sanguins.• La tumeur peut être résécable ou limite résécable.
Stade III	<ul style="list-style-type: none">• Implication des vaisseaux sanguins.• La tumeur peut être soit limite résécable, soit localement avancé voir non résécable.
Stade IV	<ul style="list-style-type: none">• Présence de métastases à distance, le plus souvent dans les ganglions lymphatiques, le foie, le péritoine et les poumons.

Tableau n°III : Classification du cancer du pancréas en fonction des stades I à IV(34,37,38)

4. La prise en charge du cancer du pancréas avec les traitements disponibles

La prise en charge du cancer pancréatique va varier en fonction du stade de l'avancement de la maladie. Ainsi, suite à la découverte d'un cancer du pancréas, la première chose à faire est de déterminer si la tumeur est résécable ou non, c'est-à-dire, si elle peut être retirée ou non.

Les dossiers cliniques des patients chez lesquels une tumeur du pancréas a été retrouvée sont présentés et discutés par le médecin diagnostiqueur au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)(29). Ces réunions ont pour but de déterminer le meilleur protocole thérapeutique pour les patients et regroupent plusieurs médecins pluridisciplinaires.

Par conséquent, le traitement choisi au cours de ces réunions tient compte à la fois de la cause de la maladie, de son évolution et de sa gravité. Les différentes options thérapeutiques sont donc envisagées en fonction de la gravité et du stade de la maladie.

La prise en charge du cancer du pancréas peut être brièvement résumée par l'utilisation de traitements curatifs permettant de guérir de la maladie et par des traitements palliatifs ne permettant pas la guérison mais utilisés dans l'unique but de soulager les souffrances du patient :

<u>Thérapie péri-opératoire</u>		
Association d'une thérapie néoadjuvante et adjuvante avant et après la chirurgie		
<u>Thérapie néoadjuvante</u>	<u>Chirurgie</u>	<u>Thérapie adjuvante</u>
L'objectif est de réduire la masse tumorale afin de rendre la tumeur résécable	C'est la seule option curative. L'objectif est la résection R0	Les objectifs sont de contrôler les micrométastases et allonger la survie globale

Tableau n°IV : Aperçu des traitements curatifs(10,39)

<u>Traitement palliatif</u>
Thérapies de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} lignes
Les objectifs sont de réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et allonger la survie globale

Tableau n°V : Aperçu des traitements palliatifs(10,39)

Le cancer pancréatique peut être répertorié en quatre groupes différents, établis en fonction de la résécabilité qui est un des critères principaux permettant de qualifier une tumeur pancréatique.

La résécabilité qui se définit donc comme « *quelque chose qui peut être réséqué* »(40), c'est-à-dire retiré, dépend de la localisation de la tumeur dans le pancréas et de l'envahissement artériel ou veineux. Pour déterminer si une tumeur est résécable ou non, il est donc nécessaire de vérifier si la tumeur a envahi les artères et veines voisines.

Une tumeur n'ayant pas envahi les artères et veines proches du pancréas est qualifiée de résécable. A l'inverse, une tumeur ayant envahi l'artère mésentérique supérieure ou la veine mésentérique supérieure est qualifiée de non résécable.

Face à une tumeur non résécable, il faut ensuite déterminer si cette dernière est localement avancée, c'est-à-dire si elle a envahi uniquement les artères et veines proches du pancréas ou si elle est qualifiée de métastatique car s'étant propagée à de nombreux autres organes.

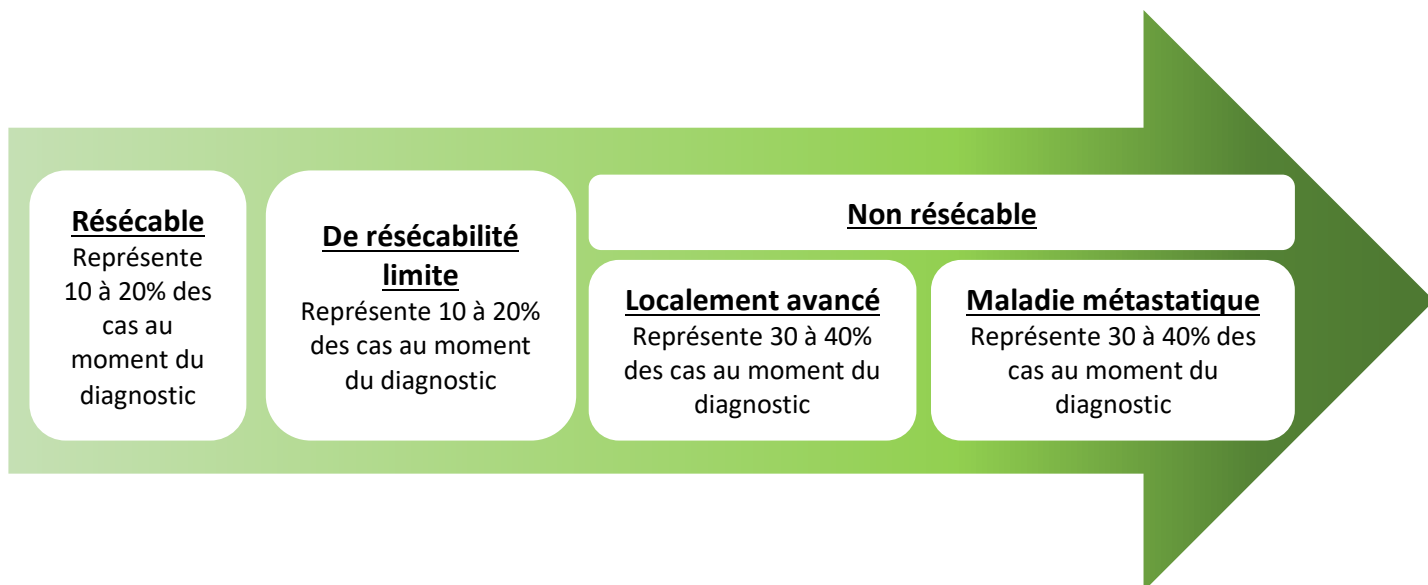


Figure n°9 : Les stades du cancer pancréatique au moment du diagnostic(41)

4.1 Thérapie néo-adjuvante

La thérapie ou chimiothérapie néo-adjuvante appelée aussi d'induction ou inductive, « s'administre avant une chirurgie ou une radiothérapie. Son objectif est de diminuer la taille de la tumeur pour la rendre opérable »(42).

La thérapie néo-adjuvante est donc utilisée dans le cas de cancer pancréatique de résécabilité limite, c'est-à-dire lorsque la tumeur est proche des veines et artères voisines mais qu'elle n'a pas encore envahi ces dernières. Il est alors nécessaire de réduire la taille de la tumeur à l'aide d'agents de chimiothérapie pour ensuite procéder au geste chirurgical de manière plus aisée.

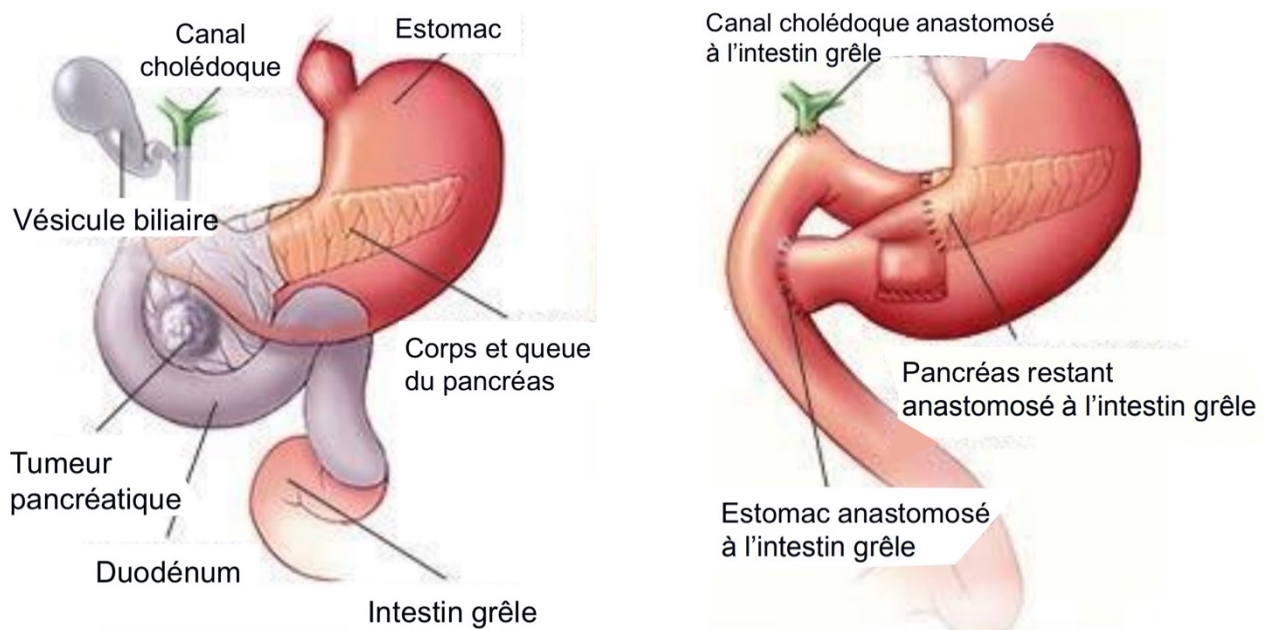
Les bénéfices de la thérapie néo-adjuvante comprennent la réduction du volume tumoral et l'amélioration de la résécabilité. De ce fait, le nombre de patients résécables avec le traitement par chimiothérapie néo-adjuvante augmente et le fait de réduire la taille de la tumeur permet d'augmenter la probabilité de résection en marges saines, c'est-à-dire de réussir à retirer tout le tissu tumoral(43).

Les résultats en termes d'efficacité sur le pronostic de la thérapie néo-adjuvante et les essais actuels tendent à montrer une amélioration des taux de résécabilité totale de la tumeur ainsi que des taux de survie prometteurs(11).

4.2 La chirurgie : le seul traitement potentiellement curatif

La résection chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif du cancer du pancréas(44). Toutefois, cette pratique n'est pas sans risque et est surtout très invasive. Ainsi, en fonction de la localisation de la tumeur pancréatique, il existe deux options chirurgicales :

- **Duodénopancréatectomie(45)** : cette technique, également appelée « Whipple », est réalisée dans le cas d'une tumeur de la tête du pancréas. Au cours de cette intervention, la tête du pancréas, le duodénum, le canal cholédoque et la vésicule biliaire seront retirés.



Avant l'intervention chirurgicale

Après l'intervention chirurgicale

Figure n°10 : Illustrations avant et après une duodénopancréatectomie(42)

- **Pancréatectomie distale(18)** : aussi appelée résection corporéocaudale ou pancréatectomie gauche est réalisée lorsque la tumeur est localisée au niveau du corps et de la queue du pancréas. Les organes retirés au cours de cette intervention, sont le corps et la queue du pancréas et parfois la rate.

Auparavant, la pancréatectomie totale, soit l'ablation totale du pancréas était recommandée. Cette technique fut pendant longtemps préconisée comme la meilleure opération pour un cancer pancréatique. Cependant, cette intervention n'a pas montré d'amélioration de la survie par rapport à une duodénopancréatectomie plus limitée, et causait une insuffisance des fonctions exocrines du pancréas en plus d'un diabète labile ou instable(46).

La résection chirurgicale est donc une technique présentant de nombreux risques et est très invasive puisqu'elle nécessite deux à trois mois de délai de rétablissement complet^{Erreur ! Signet non défini.} De plus, la survie globale suite à la chirurgie seule, est de 11 à 20,2 mois(47). Malheureusement, le risque de récurrence même après une chirurgie existe, puisque le taux de récurrence de la maladie dans les deux ans suivant la chirurgie est de 80%(48). La majorité des patients présentent donc une récurrence de la maladie même après une intervention chirurgicale. Enfin, l'échec de la résection chirurgicale peut être soit local soit distal et être associé à une très forte morbidité(49).

4.3 Thérapie adjuvante

La thérapie adjuvante « se dit d'un traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases. Un traitement adjuvant est un traitement de sécurité. Une chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie peuvent être des traitements adjuvants »(50).

Dans le cadre du cancer du pancréas, la thérapie adjuvante se traduit par l'injection d'un ou plusieurs agents de chimiothérapies en post-opératoire, c'est-à-dire à la suite d'une résection chirurgicale.

Ainsi, 78 à 96% des patients ayant subi une opération chirurgicale sont candidats à une thérapie adjuvante(41).

Le grand avantage de la thérapie adjuvante est qu'elle permet d'améliorer les faibles résultats de survie globale obtenus avec une chirurgie seule. De ce fait, la survie globale avec thérapie adjuvante est de 12,5 à 29,8 mois quand elle n'est que de 11 à 20,2 mois avec la chirurgie seule(45). La chimiothérapie adjuvante entraîne donc un bénéfice significatif en termes de survie chez les patients atteints d'un cancer pancréatique réséqué(51). A l'inverse, la radiochimiothérapie adjuvante a un effet délétère sur la survie(51).

4.4 Principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer pancréatique

Les agents de chimiothérapie ciblant le cycle cellulaire			
<u>Antimétabolites</u>	<u>Agents Alkylants</u>	<u>Inhibiteur de topoisomérase</u>	<u>Poisons du fuseau</u>
<u>Gemcitabine</u> : inhibe la synthèse de l'ADN et la division cellulaire	<u>Oxaliplatine</u> : Endommage l'ADN, empêchant ainsi la réplication cellulaire. Peut perturber n'importe quel stade du cycle cellulaire	<u>Irinotécan</u> : prodrogue, transformée en SN-38 par des carboxylestérases et qui inhibe la topoisomérase I, une enzyme impliquée dans la séparation des brins d'ADN prêts à être copiés	<u>Nab-Paclitaxel</u> : bloque la mise en place du fuseau mitotique pendant la mitose
<u>5-fluorouracile (5-FU)</u> : perturbe l'épissage de l'ARN et la synthèse des protéines	<u>Cisplatine</u>		<u>Paclitaxel</u>
<u>Capécitabine</u> : prodrogue orale transformée en 5-FU par des enzymes			<u>Docétaxel</u>
Leucovorine (Acide folinique) : majore la concentration et la cytotoxicité du 5-FU			

Tableau n°VI : Les principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer pancréatique(52,53)

4.5 Le cancer du pancréas métastatique

Le cancer pancréatique métastatique est le stade terminal du cancer du pancréas. Il se caractérise par la présence de cellules cancéreuses métastatiques dans d'autres organes que le pancréas.

Par conséquent, c'est le stade du cancer du pancréas avec le moins bon pronostic et donc avec une durée de survie très faible ; quelques mois environs. En effet, la médiane de survie chez les patients atteints d'un cancer métastatique est de 2,8 – 5,7 mois(54).

Cependant, et c'est là toute la gravité du cancer pancréatique, c'est que 50 à 60% des patients, soit plus de la moitié d'entre eux, présentent un cancer au stade métastatique au moment du diagnostic(55).

Le choix thérapeutique pour un cancer métastatique dépend de plusieurs facteurs :

- L'indice de performance du patient(11)
- L'âge du patient et ses comorbidités(56)
- Le consentement du patient à recevoir un traitement(57)
- Les traitements reçus antérieurement(57)
- Les preuves scientifiques disponibles(57)
- Les traitements ayant reçu une autorisation(56)

Il existe aujourd'hui plusieurs traitements, soutenus par des études de phase III ayant évalué leur efficacité par rapport à des traitements de références, et qui sont recommandés par les sociétés savantes Françaises et Européennes dans la prise en charge du cancer du pancréas.

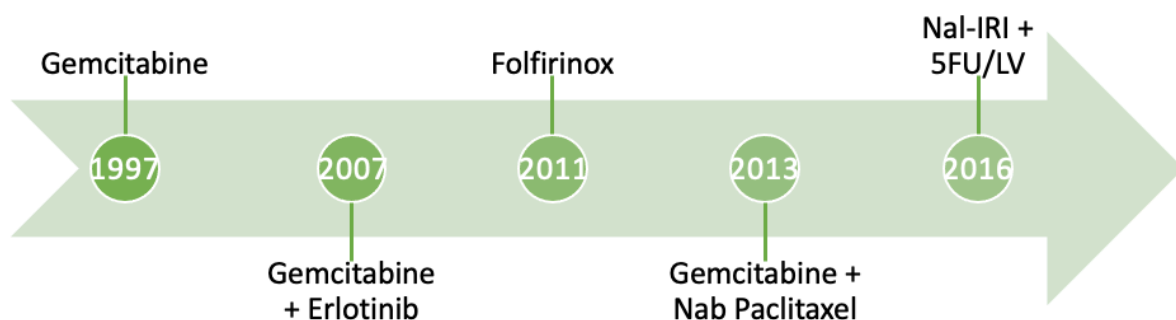


Figure n°11 : Options thérapeutiques recommandées dans le cancer pancréatique métastatique(11)

Dans le cancer du pancréas, les traitements majoritairement utilisés aujourd'hui, sont le protocole FOLFIRINOX contenant du 5-FU, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine, et la gemcitabine. Ainsi donc, la plupart des patients reçoivent, en première ou en deuxième ligne de traitement, le FOLFIRINOX ou la gemcitabine.

Cependant, dans le cadre de tumeurs métastatiques non résécables, tous les patients ne peuvent pas recevoir une deuxième ligne de traitement du fait de l'agressivité de la maladie et du pronostic trop faible dans ce genre de pathologies. Ainsi, environ 60 à 50% des patients pourront recevoir une deuxième ligne de traitement et uniquement 15 à 20% d'entre eux recevront une troisième ligne de traitement(58).

Pour bénéficier d'une seconde ligne de traitement dans le cancer du pancréas, il est nécessaire de prendre en considération certains aspects :

- Les patients doivent conserver un état général satisfaisant(59)
- Les patients peuvent bénéficier d'une seconde ligne de traitement si les traitements de première ligne ont échoué(60)
- Les patients doivent être surveillés afin de déceler une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne(11)
- Un traitement de deuxième ligne doit être envisagé en cas de progression de la maladie

4.6 Synthèse des recommandations Françaises et Européennes

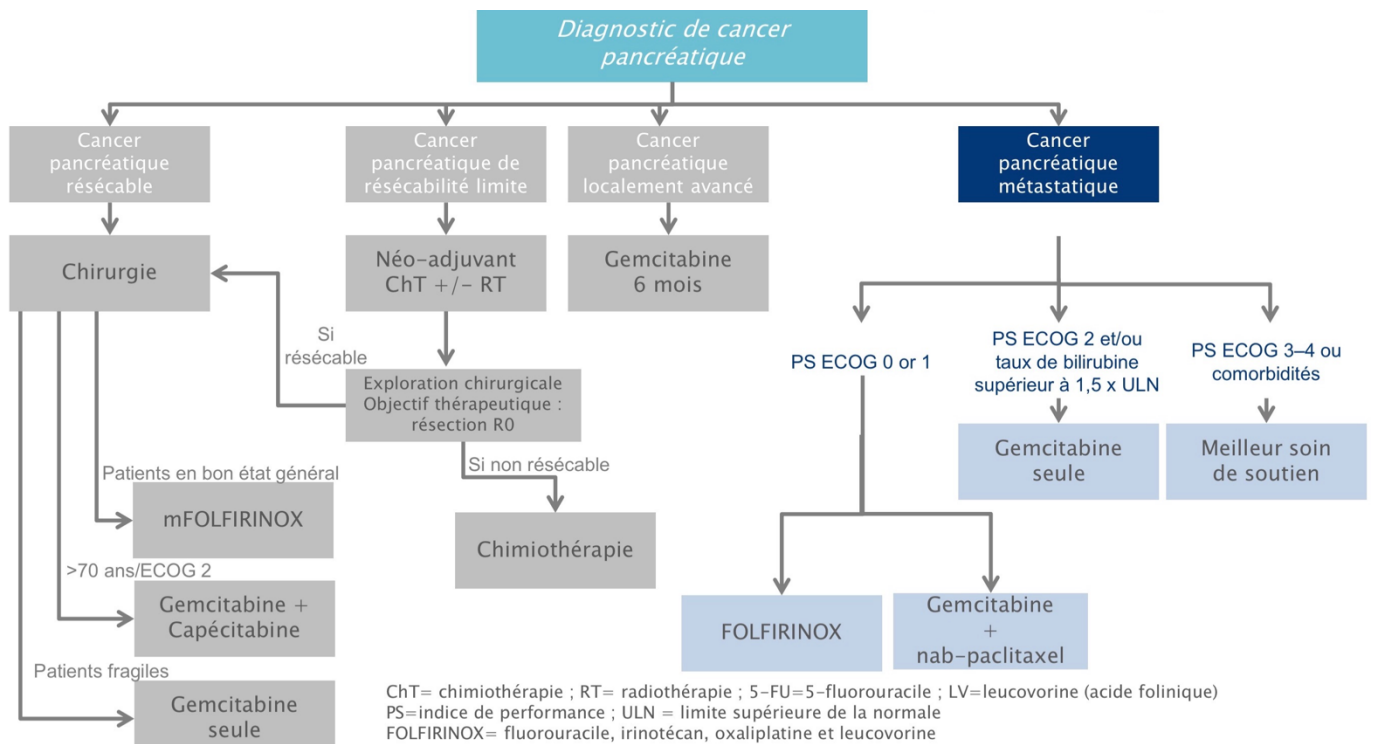


Figure n°12 : Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques européennes pour les patients atteints d'un cancer du pancréas(11)

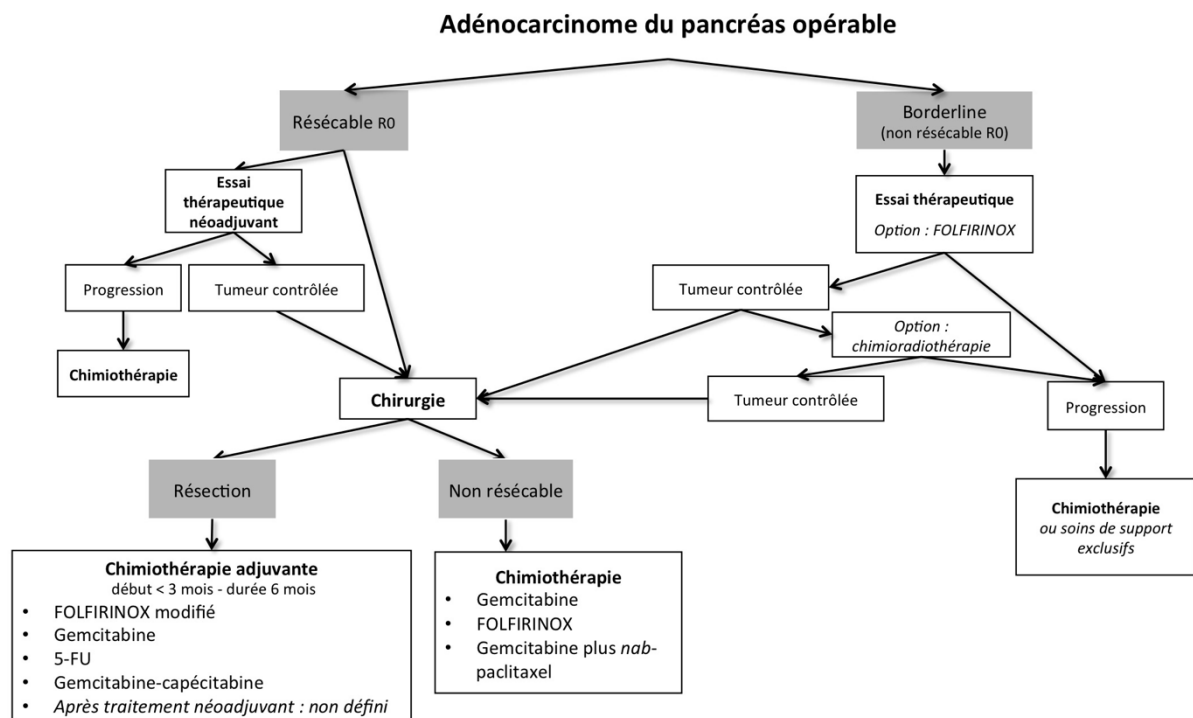


Figure n°13 : Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques françaises pour les patients atteints d'un cancer du pancréas résectable ou localement avancé(61)

Adénocarcinome du pancréas métastatique

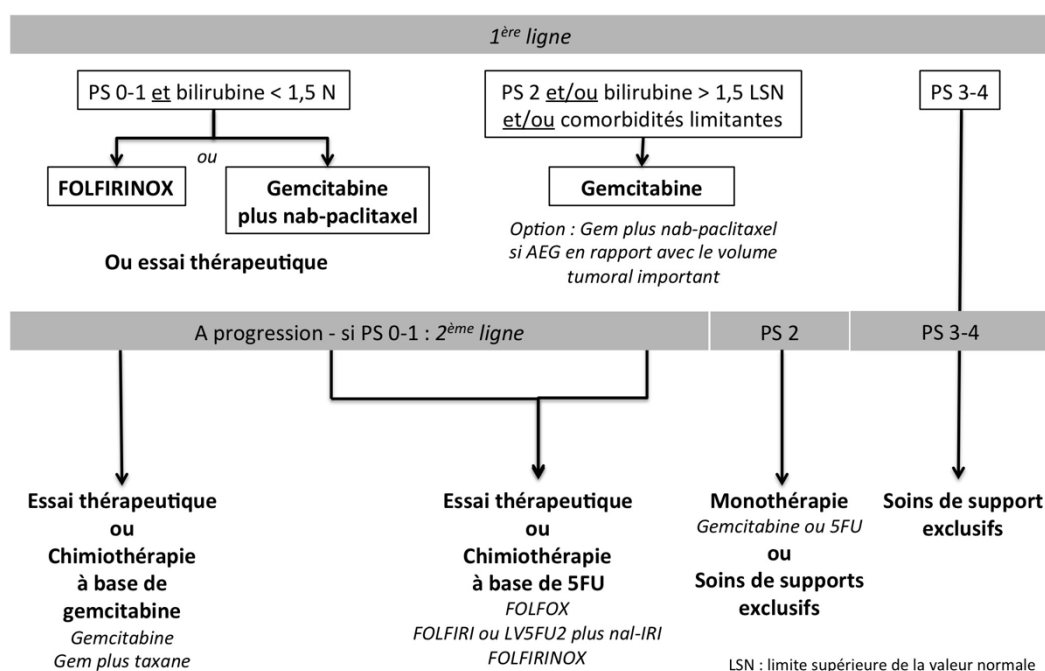


Figure n°14 : Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques françaises pour les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique(61)

A la vue des arbres décisionnels de recommandations thérapeutiques françaises et européennes, des similitudes existent dans la prise en charge du pancréas métastatique.

Ainsi, si un patient atteint d'un adénocarcinome du pancréas métastatique est en bon état général, c'est-à-dire qu'il présente un score ECOG ou PS entre 0 et 1, alors il est recommandé de traiter ce patient en première ligne avec le protocole FOLFIRINOX ou de la gemcitabine associée au nab – paclitaxel. En deuxième ligne, soit une fois que la maladie aura progressé sous la première ligne de traitement, ce profil de patient pourra recevoir une chimiothérapie à base de gemcitabine s'il a reçu du FOLFIRINOX ou une chimiothérapie à base de nal-IRI (ONIVYDE®) plus LV-5-FU s'il a reçu précédemment de la gemcitabine.

Si un patient présente un état général plus dégradé avec un score ECOG ou PS de 2, il est recommandé de le traiter en première ligne avec de la gemcitabine seule. Lors de la deuxième ligne de traitement, ce patient recevra généralement des soins de support.

Un patient présentant un très mauvais état général dès le diagnostic, avec un score ECOG ou PS de 3 ou 4, sera directement traité à l'aide des soins de support.

4.7 Soins de support

Lorsque l'ensemble de l'arsenal thérapeutique possible et des méthodes chirurgicales ont été proposé et/ou administré aux patients et que la maladie continue de progresser, alors l'équipe médicale pluridisciplinaire n'a d'autres choix que de proposer des soins de support aux patients afin que leur fin de vie soit la meilleure possible.

En effet, la prise en charge du cancer du pancréas ne se limite pas uniquement au traitement de la maladie. Lorsque celle-ci a été traitée, mais qu'elle continue de progresser, les soins de support qui sont définis comme « *l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils se font en association avec les traitements spécifiques contre le cancer* »(62) peuvent éventuellement être mis en place. « *Les soins de support proposent une approche globale de la personne et visent à assurer la meilleure qualité de vie possible pour les personnes malades, sur le plan physique, psychologique et social. Ils prennent en compte la diversité des besoins des malades ainsi que ceux de leur entourage et ce, quels que soient leurs lieux de soins. Ils font partie intégrante de la prise en charge et ne sont ni secondaires, ni optionnels* »(62).

Ces soins ayant lieu soit, durant la maladie soit, lors des suites de cette dernière ont pour principal objectif de prévenir et soulager la douleur et la souffrance, tout en assurant une qualité de vie optimale. Ils prennent également en compte les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs, respiratoires et moteurs. Enfin, ils s'attèlent parfois aux difficultés sociales et aux souffrances psychiques.

Dans le cadre du cancer du pancréas métastatique, les soins de support se traduisent par la prévention ou la prise en charge de l'obstruction biliaire à l'aide de pose de stent endoscopique ou de prothèses métalliques(63). Concernant la prise en charge de la douleur, celle-ci est traitée à l'aide d'opioïdes ou de radiothérapie(63). Enfin, la prévention d'une malnutrition régulièrement retrouvée dans les cancers digestifs tels que celui du pancréas, est traitée par une nutrition parentérale à court terme chez les patients ayant des complications gastro-intestinales aiguës(30), ou par une nutrition parentérale à long terme chez les patients ayant une entéropathie radique(63).

5. Les nouveaux traitements dans le cancer du pancréas métastatique

5.1 ONIVYDE®, une molécule innovante

ONIVYDE® dont la dénomination commune internationale (DCI) est l'irinotécan liposomal pégylé est en fait, une nouvelle encapsulation du principe actif de l'irinotécan.

L'irinotécan est « *un dérivé hémisynthétique de la camptothécine* »(64). C'est un promédicament métabolisé dans l'organisme par les carboxylestérases en SN-38, qui est le métabolite actif de l'irinotécan.

Le SN-38 est un agent antinéoplasique, puissant inhibiteur de l'ADN topoisomérase I. Les topoisomérases jouent un rôle essentiel dans la maintenance du génome. Les topoisomérases, notamment de type IB interviennent dans le relâchement du superenroulement des doubles brins d'ADN. Par conséquent, elles ont une action sur la coupure de l'ADN, puis sur la rotation contrôlée des brins d'ADN et enfin sur les nouvelles ligatures, c'est-à-dire la refermeture de la coupure des brins d'ADN(65).

L'activité cytotoxique de l'irinotécan est due à l'inhibition de l'ADN topoisomérase I par le SN-38 induisant des lésions simple-brin de l'ADN qui in fine, bloquent la fourche de réplication de l'ADN(64). Cette activité inhibitrice est fonction du temps du contact avec les cellules(66).

L'irinotécan liposomal pégylé ou nal-IRI ou ONIVYDE®, est une nouvelle technologie axée sur des protéines porteuses conçue pour protéger l'irinotécan d'un métabolisme prématuré en SN-38(67). Ainsi, cette technologie innovante d'encapsulation permet de renfermer environ 80 000 molécules d'irinotécan, protégées par une bicouche lipidique sur laquelle repose des molécules de pégylation.

Grâce à cette nouvelle technologie d'encapsulation, la circulation dans le plasma de l'irinotécan est améliorée, et sa distribution est limitée par rapport à l'irinotécan non liposomal. Ainsi donc, le liposome protège l'irinotécan de la conversion métabolique prématurée en son métabolite actif, le SN-38(67).

La technologie d'encapsulation permet de tirer profit de la vascularisation poreuse caractéristique des tumeurs solides, pour pénétrer dans le microenvironnement tumoral. Ainsi, les fuites au niveau du système vasculaire permettent aux molécules d'ONIVYDE® de pénétrer dans le microenvironnement tumoral(68,69).

Cette perméabilité accrue des vaisseaux tumoraux permet au liposome présent dans la circulation sanguine d'entrer de manière plus importante dans la matrice extracellulaire. Une fois le pancréas pénétré, ONIVYDE® est directement absorbé par les macrophages associés à la cellule tumorale. C'est alors, qu'ONIVYDE® délivre l'irinotécan au sein du microenvironnement tumoral protégé au sein des liposomes(67). La dégradation du médicament libère l'irinotécan qui est ensuite métabolisé en métabolite actif, SN-38 par les carboxylestérases présentes dans les macrophages(69). Enfin, l'accumulation du SN-38 entraîne une inhibition de la croissance tumorale(69).

L'objectif de la formulation liposomale et donc de cette technologie innovante d'encapsulation de l'irinotécan a pour but de maintenir plus longtemps l'irinotécan dans la circulation sanguine par rapport à l'irinotécan conventionnel. Cela, permet in fine, d'augmenter les quantités d'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38, présentes dans la tumeur.

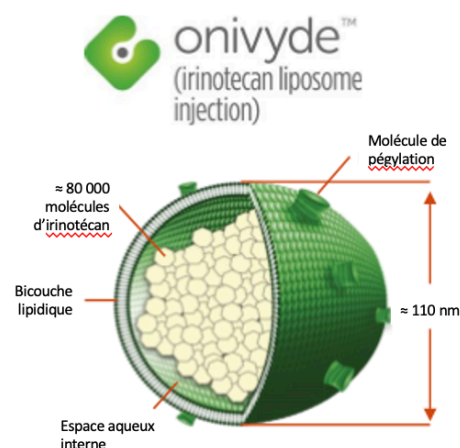


Figure n°15 : Schéma d'une molécule d'ONIVYDE®(70)

Dans les études précliniques du médicament ONIVYDE®, la croissance tumorale a été inhibée et l'exposition au SN-38 a été plus élevée avec l'irinotécan liposomal pégylé par rapport à l'irinotécan non liposomal(67,69).

De plus, un modèle pharmacocinétique prédit que le nal-IRI permet d'obtenir une exposition intra-tumorale au SN-38 similaire avec des doses plus faibles que l'irinotécan non liposomal(67,69).

<u>Avantage de l'encapsulation de l'ONIVYDE®</u>	<u>Irinotécan non liposomal</u>	<u>Irinotécan liposomal pégylé (ONIVYDE®)</u>
Exposition prolongée dans le plasma	L'irinotécan et le SN-38 plasmatiques ont été éliminés de la circulation sanguine en 8h	L'irinotécan et le SN-38 sont restés dans la circulation sanguine pendant plus de 50h
Exposition prolongée dans les tumeurs	Plus de 90% de l'irinotécan a été éliminé des tumeurs en 24h L'exposition au SN-38 dans les tumeurs est inférieure à 48h	Les taux d'irinotécan sont restés supérieurs à 10 000 nmol/L pendant 168h dans les tumeurs Exposition prolongée au SN-38 au-dessus du seuil d'activité pendant 168h au maximum
Dose nécessaire pour obtenir une exposition au SN-38 similaire dans le plasma et les tumeurs	50 mg/kg	10 mg/kg
Inhibition accrue de la croissance tumorale dans des modèles animaux	≈ 40%	≈ 110%

Tableau n°VII : Les avantages de l'irinotécan liposomal pégylé(69)

5.2 L'histoire d'ONIVYDE®

ONIVYDE®, médicament breveté au début des années 2000, par un laboratoire Taïwanais, PharmaEngine, fut ensuite cédé sous licence à un laboratoire américain, Hermes Biosciences. Cependant, ce dernier fut racheté en 2009 par un autre laboratoire américain, Merrimack. Puis, en 2011 Merrimack cède sous licence ONIVYDE® au laboratoire Baxter pour qu'il commercialise celui-ci dans le monde entier hormis les États – Unis.

En 2015, soit presque dix ans après sa genèse, ONIVYDE® obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États – Unis et à Taïwan.

Puis, mi-2016, un autre laboratoire américain, Shire LPC acquiert le produit en rachetant certaines activités du laboratoire Baxter.

En 2017, soit un an après l'obtention de son AMM européenne, les instances françaises statuent sur l'indication du médicament ONIVYDE®, dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatique.

Enfin, en 2018, Les Laboratoires Servier, acquièrent la totalité de la franchise oncologie du laboratoire Shire LPC, en vue de devenir un acteur majeur de l'oncologie et héritent donc du produit ONIVYDE® faisant aujourd'hui, partie intégrante du portefeuille des médicaments d'oncologie des Laboratoires Servier. Le médicament est officiellement lancé au début de l'année 2021, une fois l'ensemble des autorisations réglementaires obtenus.

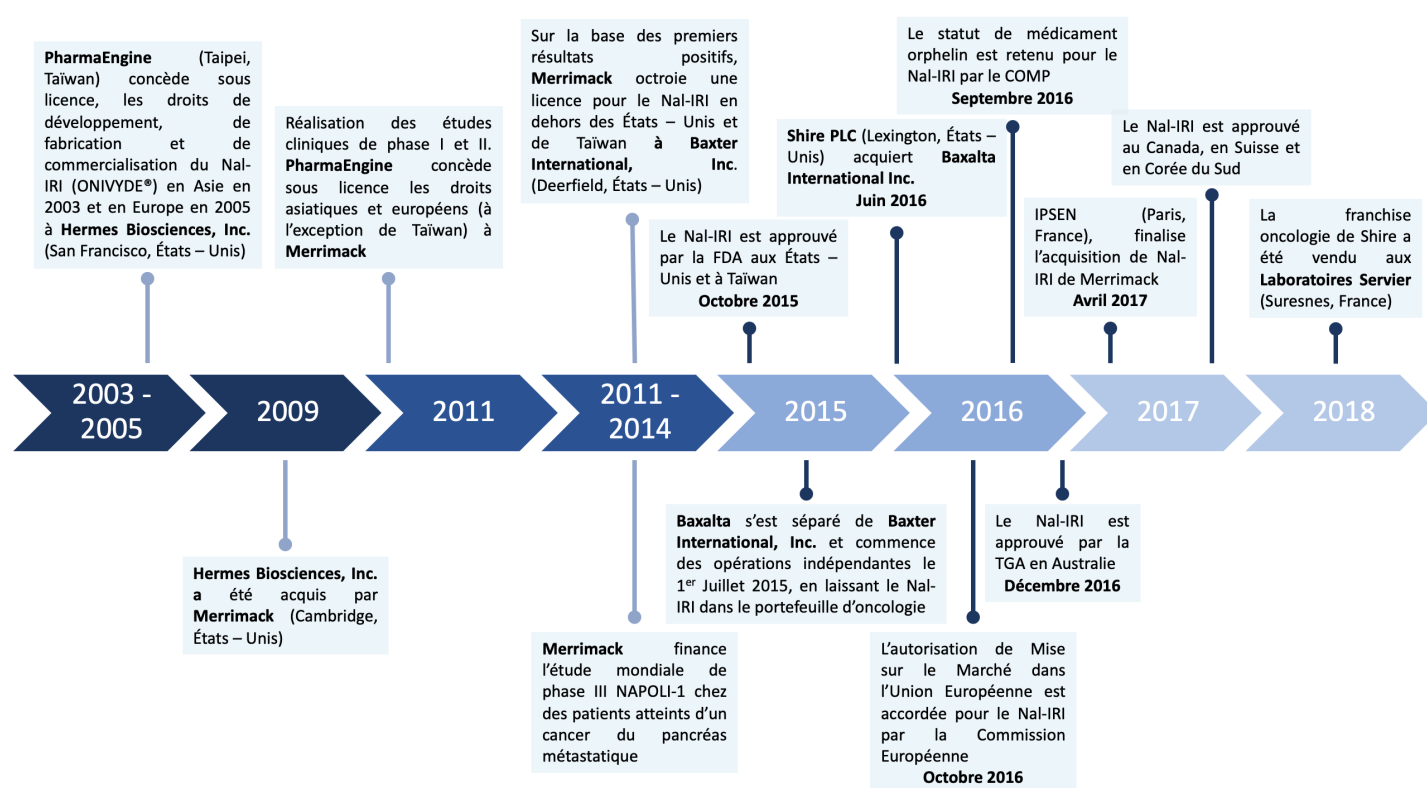


Figure n°16 : Frise chronologique relatant les grandes étapes de la vie du médicament ONIVYDE®(71)

5.3 Les résultats de l'étude NAPOLI-1

L'étude NAPOLI-1 est une étude clinique pivot de phase III financée par le laboratoire Merrimack en 2011. C'est une étude multicentrique, randomisée, en ouvert visant à évaluer l'association nal-IRI + 5-FU/LV par rapport à un groupe contrôle recevant uniquement 5-FU/LV, chez des patients présentant un adénocarcinome du canal pancréatique précédemment traités par un traitement à base de gemcitabine(72). Cette étude mondiale a été menée dans 76 centres de 14 pays.

417 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique ayant progressé après un traitement à base de gemcitabine ont été inclus dans l'étude NAPOLI-1 entre le 11 janvier 2012 et le 11 septembre 2013. Ces patients ont été divisés en trois groupes(72) :

- 151 patients ont reçu uniquement du nal-IRI à une posologie de 120 mg/m² toutes les trois semaines
- 149 patients ont reçu uniquement du 5-Fluorouracile et de la leucovorine (acide folinique) à une posologie de 2000/200 mg/m² à raison d'une fois par semaine pendant quatre semaines sur un cycle de six semaines
- 117 patients ont reçu du nal-IRI associés au 5-FU/LV à raison de 80 mg/m² de nal-IRI +2400/400 mg/m² toutes les semaines

Le critère principal d'évaluation de l'étude NAPOLI-1 était la survie globale (SG). Ce critère se définit comme le temps écoulé entre la randomisation et un décès toutes causes confondues. Il est régulièrement rapporté comme un taux de survie, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant survécu pendant une période définie après leur diagnostic ou le début du traitement.

Les critères secondaires, plus nombreux, étaient :

- **Survie sans progression (SSP)** : Correspondant au temps écoulé entre la randomisation et une progression tumorale objective ou un décès, c'est-à-dire la période pendant laquelle le patient survit sans progression du cancer. Il est régulièrement rapporté sous la forme d'un taux de survie sans progression, correspondant au pourcentage de patients toujours en vie à un moment donné, et dont la maladie ne s'aggrave pas.
- **Temps écoulé avant l'échec du traitement (TET)** : Correspond au temps écoulé entre la randomisation et l'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause, la progression, la survenue d'une toxicité, le choix du patient ou un décès.
- **Taux de réponse objective (TRO)** : Est un pourcentage de patients dont le cancer régresse (Réponse Partielle – RP) et/ou disparaît (Réponse Complète – RC) après le traitement.
- **Taux de contrôle de la maladie (TCM) ou taux d'effets bénéfiques cliniques (TEBC)** : est le pourcentage de patients dont le cancer régresse ou reste stable pendant une période donnée.
- **Réponse face au marqueur CA 19-9**
- **Qualité de vie**
- **Innocuité**

Les caractéristiques à l'inclusion de la population en intention de traitement ont été équilibrées entre les groupes de traitement.

Concernant les résultats liés au bras de patients ayant reçu uniquement le nal-IRI en monothérapie, il est possible d'affirmer que :

- Le nal-IRI en monothérapie a montré une activité clinique dans l'étude
- La survie globale sous nal-IRI en monothérapie n'était pas statistiquement différente de celle observée sous 5-FU/LV seul
- La survie sans progression sous nal-IRI en monothérapie n'était pas significativement plus élevée que celle observée sous 5-FU/LV seul

Ainsi, il est possible de conclure que le nal-IRI en monothérapie n'était pas supérieur au 5-FU/LV seul dans l'étude NAPOLI-1.

Concernant les résultats liés au bras de patients ayant reçu le nal-IRI associé au 5-FU/LV, il est possible d'affirmer que :

- La médiane de survie globale pour les patients sous nal-IRI + 5-FU/LV est de 6,1 mois, alors qu'elle est de 4,2 mois pour les patients sous 5-FU/LV seul
- Le risque relatif (RR) non stratifié de 0,67 indique que le risque de décès a été réduit de 33% sous traitement par nal-IRI + 5-FU/LV par rapport au 5-FU/LV seul
- La médiane de survie sans progression pour les patients sous nal-IRI + 5-FU/LV est de 3,1 mois, alors qu'elle est de 1,5 mois pour les patients sous 5-FU/LV seul
- Le taux de réponse objective non confirmé est de 19% pour les patients sous nal-IRI + 5-FU/LV, alors qu'il était de 1% pour les patients sous 5-FU/LV seul
- La réponse au CA 19-9 est de 29% pour les patients sous nal-IRI + 5-FU/LV, alors qu'elle était de 9% pour les patients sous 5-FU/LV seul
- L'effet bénéfique de l'association nal-IRI + 5-FU/LV sur la survie était homogène dans la plupart des sous-groupes
- Absence de différence significative concernant la qualité de vie des patients sous nal-IRI + 5-FU/LV par rapport aux patients sous 5-FU/LV seul.

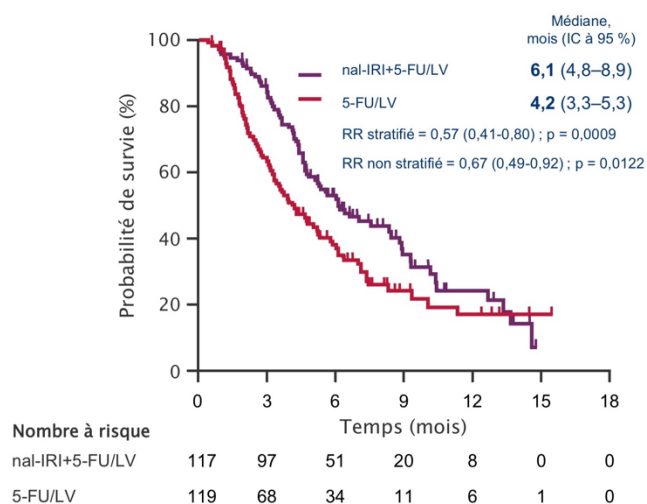


Figure n°17 : Courbes des résultats de survie globale dans l'étude NAPOLI-1(72)

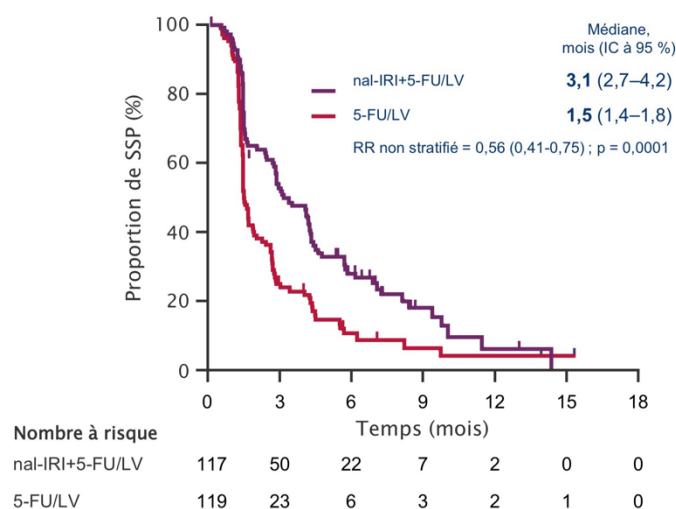


Figure n°18 : Courbes des résultats de survie sans progression dans l'étude NAPOLI-1(72)

Les événements indésirables les plus fréquents apparus sous traitement dans l'étude NAPOLI-1, quel que soit le grade rapporté chez les patients dont le traitement comprenant le nal-IRI, étaient des événements gastro-intestinaux tels que les diarrhées, nausées et vomissements.

Une incidence plus élevée des neutropénies de grade 3 et 4 a été observée dans le groupe recevant le nal-IRI en association, par rapport au groupe recevant le nal-IRI en monothérapie, malgré une dose plus faible par cycle de nal-IRI dans le premier groupe. Cela, pourrait être dû à l'ajout du 5-FU/LV.

Une incidence plus faible des diarrhées et des alopecies a été observée sous nal-IRI – 5-FU/LV par rapport au 5-FU/LV.

Les conclusions de l'étude NAPOLI-1 sont claires, chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique préalablement traité par des traitements à base de gemcitabine : l'association nal-IRI + 5-FU/LV a permis une augmentation significative 1,9 mois de la survie globale (6,1 mois VS 4,2 mois) par rapport au 5-FU/LV.

De plus, l'association nal-IRI + 5-FU/LV a permis de doubler de manière significative la survie sans progression (3,1 mois VS 1,5 mois) par rapport au 5-FU/LV. Enfin, l'association nal-IRI + 5-FU/LV a permis d'augmenter de manière significative le TRO, le TET et la réponse au CA 19-9 en comparaison au 5-FU/LV.

5.4 L'indication

Pour donner suite aux résultats positifs de l'étude NAPOLI-1 dans le cancer du pancréas, des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été demandées par les différents laboratoires pour le médicament ONIVYDE® aux instances du médicament. Ainsi, des AMM ont été octroyées donnant lieu à des indications permettant à de nombreux patients de bénéficier d'ONIVYDE® :

- **Indication de la « Food and Drug Administration (FDA) » américaine datant d'octobre 2015 :** *« ONIVYDE® est indiqué, en association avec le fluorouracile et la leucovorine, dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas après une progression de la maladie à la suite d'une thérapie à base de gemcitabine »*(73).
- **Indication de l'agence européenne du médicament (EMA) datant d'octobre 2016 :** *« Traitement de l'adénocarcinome métastatique du pancréas, en association avec du 5-fluorouracile (5-FU) et de la leucovorine (LV), chez des patients adultes ayant présenté une progression à la suite d'une thérapie à base de gemcitabine »*(74).
- **Indication de la haute autorité de santé (HAS) datant d'Avril 2017 :** *« ONIVYDE®, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine »*(75).

5.5 Le niveau de SMR et d'ASMR

Le service médical rendu (SMR) d'ONIVYDE® est jugé important par la commission de la transparence (CT) de la haute autorité de santé(75).

En revanche, le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) d'ONIVYDE® est jugé inexistant, c'est-à-dire qu'il est de niveau V soit le plus faible niveau. La commission de la transparence justifie cette évaluation en expliquant *« qu'ONIVYDE en association au 5-FU/LV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine »* (75).

Enfin, même si la commission de la transparence de la HAS a conclu son avis en recommandant un remboursement d'ONIVYDE par la sécurité sociale, *« La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) » et aux posologies de l'AMM »* (75), il est à noter qu'à ce jour ce médicament est hors liste en SUS, ce qui signifie que le coût de son utilisation par les centres hospitaliers est à leur charge.

Par conséquent, et au vu des budgets de plus en plus restreints des hôpitaux publics et privés, l'utilisation et la prise en charge de ce traitement est compromise, rendant malheureusement les options thérapeutiques pour les patients atteints d'adénocarcinome du pancréas très limitées.

5.6 La place dans la stratégie thérapeutique

Une fois l'indication obtenue pour ONIVYDE®, il est nécessaire de déterminer la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres traitements déjà utilisés dans le cancer du pancréas métastatique.

Ainsi, la commission de la transparence de la HAS place ONIVYDE® de la façon suivante dans la stratégie thérapeutique : « *ONIVYDE est un traitement de 2ème ligne et plus chez les patients en bon état général (KFS $\geq 70\%$ et bilan hépatique normal) atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique en progression après un traitement ayant comporté de la gemcitabine. Sa supériorité a été établie versus 5-FU/LV en termes de survie globale avec un gain modeste (+1,9 mois). En l'absence de donnée comparative adéquate, sa place versus les protocoles de polychimiothérapies préconisés à ce stade de la maladie (FOLFOX ou FOLFIRI notamment) ne peut être précisée. Faute de données versus le protocole FOLFIRINOX, l'utilisation de ONIVYDE en 1ère ligne métastatique chez les patients en progression après un traitement par gemcitabine en (néo)adjuvant n'est pas recommandée* » (75).

Les sociétés savantes françaises recommandent dans le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), ONIVYDE® comme un traitement de seconde ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique après gemcitabine avec un grade A, soit le plus haut niveau de preuves(61). À noter, que le protocole FOLFOX contenant du 5-FU et de la leucovorine en y associant de l'oxaliplatine est recommandé avec un grade B et que le protocole FOLFIRI, contenant de l'irinotécan conventionnel, du 5-FU et de la leucovorine est recommandé avec un grade C, soit le plus faible niveau de preuves.

Dans les recommandations européennes de « *l'European Society for Medical Oncology (ESMO)* », il est indiqué que les patients ayant un adénocarcinome pancréatique métastatique antérieurement traités par une thérapie à base de gemcitabine sont donc des candidats potentiels à l'ONIVYDE®(11).

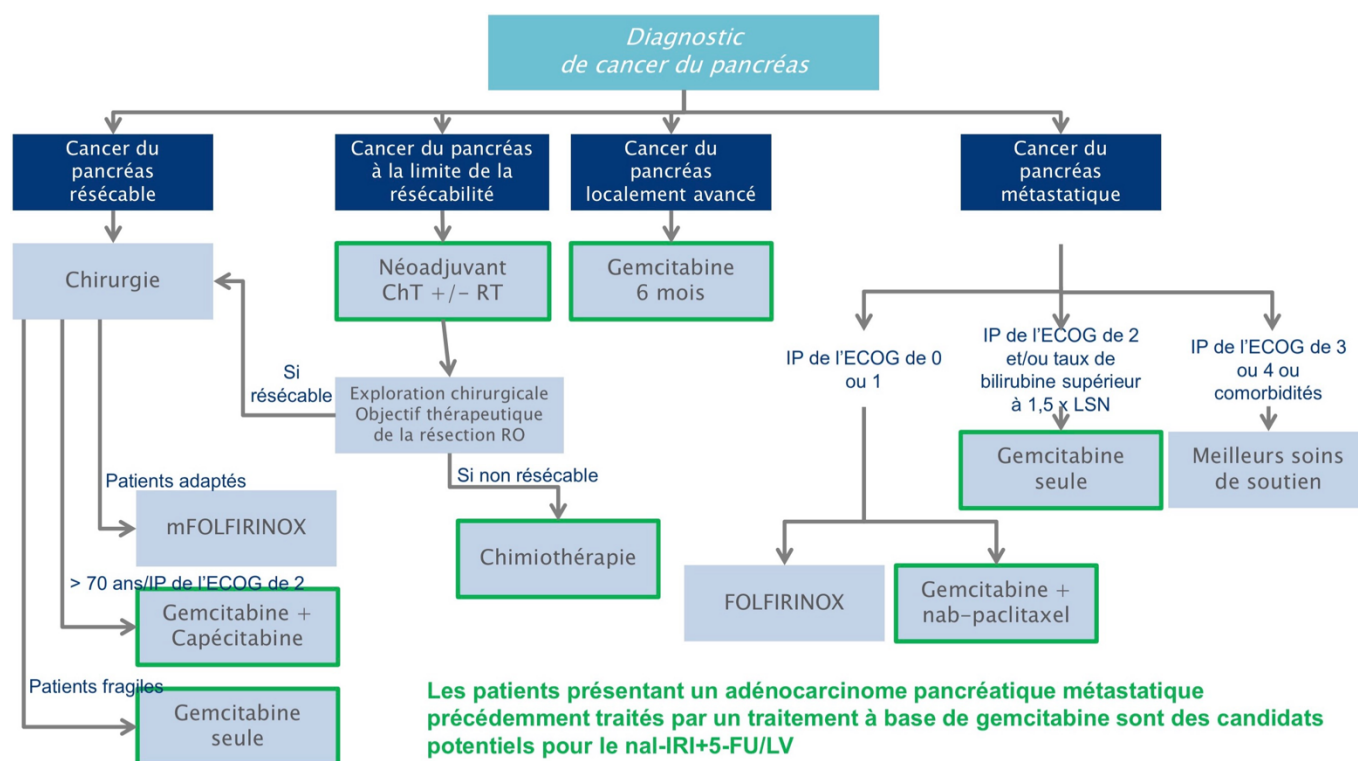


Figure n°19 : Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques européennes pour l'utilisation d'ONIVYDE® pour les patients atteints d'un cancer du pancréas(11)

ONIVYDE®, irinotécan liposomal pégylé, a donc aujourd'hui, toute sa place en seconde ligne de traitement chez des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas métastatique préalablement traités par un traitement de chimiothérapie à base de gemcitabine.

L'objectif premier d'un laboratoire pharmaceutique est de mettre à disposition des patients des thérapies innovantes permettant de soigner des maladies. Le rôle de l'industrie pharmaceutique est donc de développer et commercialiser des médicaments permettant la prise en charge et le traitement des patients. Ceci est d'autant plus vrai et nécessaire, lorsqu'il s'agit de pathologies dont l'incidence augmente considérablement et dont l'arsenal thérapeutique est limité, comme c'est le cas dans le cancer du pancréas métastatique.

C'est la raison pour laquelle, suite à l'acquisition de la branche oncologie du laboratoire Shire et donc du nal-IRI en 2018, Les Laboratoires Servier ont souhaité commercialiser en France le nal-IRI, sous le nom commercial d'ONIVYDE®. Cette mise sur le marché a eu lieu alors même que le précédent laboratoire exploitant, avait renoncé à sa commercialisation, du fait de l'indication en deuxième ligne de traitement et du non-remboursement octroyés par les autorités Françaises.

Du fait de l'incidence grandissante et de la gravité de la maladie que représente le cancer du pancréas métastatique, il semblait évident pour Les Laboratoires Servier de rendre ce médicament disponible, permettant aux patients français de bénéficier de ce traitement innovant.

De plus, ONIVYDE® est aujourd'hui le seul traitement en deuxième ligne du cancer du pancréas métastatique soutenu par une étude de phase III positive, l'étude NAPOLI-1. C'est également le seul médicament recommandé par les sociétés savantes telles que le TNCD et les experts en cancérologie digestive en grade A, en deuxième ligne après la gemcitabine.

Ainsi donc, grâce au fondement et à l'intérêt scientifique pour ce traitement et du fait du nombre non négligeable de patients pouvant bénéficier de ce médicament innovant, Les Laboratoires Servier ont souhaité lancer le médicament sur le marché français en avril 2021 et ont donc mis en place une stratégie de communication digitale pour informer les prescripteurs de la disponibilité de ce traitement.

II. La stratégie de communication digitale en période COVID

1. Stratégie de communication digitale

1.1 La stratégie de communication s'intègre dans une stratégie marketing

La stratégie marketing se définit comme « *étant un plan d'actions coordonnées mis en œuvre sur le moyen ou le long terme par une entreprise pour atteindre ses objectifs commerciaux et marketing. Cette stratégie est une des composantes de la stratégie d'entreprise. Elle peut à la fois s'appliquer au niveau global de l'entreprise ou ne s'appliquer qu'à une gamme de produits ou qu'à un seul produit* »(76,77).

La stratégie marketing est construite à travers l'analyse des forces et des faiblesses de l'entreprise et d'une étude de son environnement. Cette stratégie se décline à travers le mix marketing ou marketing opérationnel, qui est composé du produit, du prix, de la communication, et de la distribution(78).

L'élaboration d'une stratégie marketing permet de répondre aux questions suivantes : « Où voulons-nous aller ? » et « De quelle manière ? ».

L'élaboration d'une réflexion stratégique fait partie d'une des quatre étapes de la démarche marketing global, au même titre que l'analyse du contexte et de la situation, la mise en œuvre de la stratégie sur le mix et enfin la planification et le contrôle(78).

La première étape lors de l'élaboration d'une stratégie est de définir des objectifs datés et chiffrés. Ces objectifs peuvent être définis avec l'outil SMART(78). Ainsi, les objectifs se doivent d'être « *Spécifiques, Mesurables, Accessibles, Réalisables et Temporellement définis* » (78).

Ensuite, il est nécessaire de s'intéresser aux deux processus stratégiques essentiels pour établir les trois éléments constitutifs de la stratégie, à savoir : la segmentation, le ciblage qui découle de la segmentation et enfin le positionnement accompagné par les moteurs du positionnement.

La segmentation est donc le premier processus composant la stratégie marketing. Segmenter, c'est « *prendre une population d'individus et en faire des groupes hétérogènes mais homogènes en leur centre* »(78). La segmentation se fait ainsi en fonction de différents critères tels que les critères démographiques, critères socio-psychologiques...(78).

L'objectif d'une segmentation est de cibler. Ainsi, à la fin d'une segmentation, les cibles doivent être définies et vont permettre de s'adresser à un ou plusieurs segments que l'on vient de créer. Cibler revient donc à évaluer et choisir un ou plusieurs segments à qui l'on souhaite s'adresser.

A la suite du ciblage, quatre orientations stratégiques décrites sous la forme de quatre offres différentes s'offrent à l'entreprise et lui laissent le choix du type de marketing qu'elle souhaite mettre en place(78) :

- **Offre 1** : Marketing global, indifférencié ou de masse ;
- **Offre 2** : Marketing différencié ou segmenté ;
- **Offre 3** : Marketing ciblé ou concentré ;
- **Offre 4** : Marketing ciblé ou individualisé « one to one ».

Le deuxième processus composant la stratégie marketing est le positionnement(78). Le positionnement « *définit la position distinctive d'un produit par rapport à ses concurrents sur la base de critères objectifs (prix, taille, qualité) ou d'image, en relation avec son marché* » (78). Un bon positionnement requiert certaines qualités telles que la clarté, la crédibilité, la pertinence, la cohérence, la spécificité et la rentabilité(78).

Le moteur du positionnement est un vecteur garant du succès de la stratégie adoptée(78). Le positionnement va venir s'appuyer sur le moteur du positionnement. Pour que ce dernier soit pertinent, il doit être spécifique, unique, différent, reconnu et surtout perçu(78). Il peut se retrouver sous différentes formes telles qu'une innovation technique, une qualité supérieure, un prix, une publicité ou une notoriété reconnue d'une marque.

Enfin, la stratégie marketing tend vers un objectif, un but, correspondant la plupart du temps, pour une entreprise, à un objectif financier. Ainsi cette entreprise va mettre en place une réflexion stratégique lui permettant d'atteindre cet objectif. Une fois cette étape réalisée, il est nécessaire de décliner et de mettre en œuvre cette stratégie sur le mix marketing. C'est l'étape du marketing opérationnel.

Le mix marketing est composé des 4P que sont le produit, le prix, la place (la distribution) et la promotion. Dans l'industrie pharmaceutique, il est difficile d'agir sur les 4P ensemble comme cela peut être le cas dans d'autres secteurs d'activité à cause d'une réglementation plus stricte érigée par le code de la santé publique. En effet, le médicament est un produit développé pendant 10 à 15 ans et sur lequel peu de modifications sont possibles, du fait des longues études cliniques qui garantissent son efficacité. Le prix d'un médicament est fixé par le CEPS et n'est donc pas décidé arbitrairement par l'entreprise. La distribution d'un médicament, est-elle aussi, très réglementée puisqu'elle doit se faire soit à l'hôpital, soit à la pharmacie à usage intérieure de l'hôpital, soit dans une officine. Enfin, la promotion est le seul levier d'action pour les laboratoires pharmaceutiques, même si celle-ci est hautement règlementée. Il est par exemple interdit de faire de la publicité pour un médicament sur prescription à destination directe des patients.

1.2 La stratégie de communication

Aujourd'hui, le marché de la communication est en pleine révolution avec d'un côté un consommateur au comportement paradoxal, souhaitant avoir à sa disposition les dernières technologies issues de la mondialisation, tout en faisant la promotion des circuits courts et des petits commerçants, et de l'autre une révolution digitale obligeant les entreprises à s'adapter sans cesse et à utiliser de nouveaux canaux de communication pour faire preuve d'innovation. Plus que jamais, la consommation est écartelée entre des dynamiques montantes dues à des offres de plus en plus nombreuses, mais souvent contradictoires(79).

La communication peut être définie « *comme étant une action de communiquer avec quelqu'un, d'être en rapport avec autrui, (en général par le langage) ; échange verbal entre un locuteur et un interlocuteur dont il sollicite une réponse* »(80).

Une stratégie de communication est définie par le collectif We Are Com comme « *l'ensemble des décisions déterminant la communication d'une entreprise, notamment la définition des cibles à atteindre, les objectifs des différents types de communication mobilisés, les contraintes budgétaires, et de temps. La stratégie de communication s'appuie sur les principaux types de communication que sont la communication institutionnelle, financière, interne et externe, ainsi que sur la communication produit et la communication marque* »(81).

L'entreprise communique d'une part, afin de répondre aux sollicitations de ses différentes cibles et d'autre part, cela lui permet d'accroître son activité et ainsi augmenter ses parts de marchés. « *La communication d'entreprise est l'action volontariste d'émission, de transmission et de réception de messages, dans un système de signes qui s'échangent au sein de l'entreprise et entre celle-ci et son environnement* »(82).

Cette communication doit être réfléchie et définie en vue d'être intégrée dans une stratégie de communication. Il y a donc une étape de réflexion à mener lorsqu'une entreprise décide de définir sa stratégie de communication qui « *permet de déterminer les plans d'actions que l'entreprise va mettre en œuvre pour développer sa communication* »(83).

De plus, pour bénéficier d'une stratégie de communication optimisée, cette dernière doit s'inscrire dans une communication générale qui se traduit par une cohérence et une compatibilité entre l'ensemble des actions de communications. L'objectif final pour l'entreprise est de bénéficier d'un moyen lui garantissant d'affirmer son positionnement, son identité et in fine d'être reconnue par ses différentes cibles(83).

La construction d'une stratégie de communication « *consiste donc à créer un plan d'action regroupant l'ensemble des communications de l'entreprise permettant par la suite de développer les éléments constituant cette stratégie communication* »(83).

Le terme de communication a été conceptualisé et modélisé depuis de longues années par de nombreux auteurs, tels qu'Aristote en +/- 350 av JC(84), ou Dwight LASSWELL en 1948(85). Cependant, certaines similitudes apparaissent telles que la notion de messages transmis entre plusieurs interlocuteurs traduit le fait inéluctable de la présence d'un émetteur et d'un récepteur du message.

Ce message semblant donc traduire au mieux ce qu'est la communication, est-il toujours employé de la même manière ou peut-il se présenter sous différentes formes ?

Au sein de la communication, il existe différentes formes de communication. Il est possible de regrouper ces différentes formes sous le terme de mix de communication. Le mix de communication définit les modes de communication en identifiant deux parties distinctes : le média et le hors-média(79). La communication sous forme de média se situe généralement en amont de la communication hors média, se situant elle, en aval.

Ainsi, la communication média est utilisée pour « attirer le client », « *pull* » en anglais. Celle-ci se traduit par la forme de communication dite de publicité regroupant la télévision, internet, la radio, la presse, l'affichage et le cinéma(79).

Dans la communication hors média, utilisée pour « pousser le produit », « *push* » en anglais, on retrouve plusieurs formes de communication(79) :

- **La promotion des ventes** : Moyen permettant d'encourager l'achat d'un produit ou d'un service tels que les primes sur les ventes, les réductions sur les prix ou les offres spéciales ;
- **Le marketing direct** : Correspond à un message transmis directement aux clients ou aux prospects par courrier (postal ou électronique), téléphone, fax, sollicitant une réponse ou une réaction ;
- **Les relations publiques** : Correspondent aux différents programmes ayant pour but d'améliorer l'image d'une entreprise auprès de ses différents interlocuteurs. On les retrouve sous la forme de dossier de presse, communiqués, séminaires ;
- **Le mécénat ou sponsoring** : Correspond à un parrainage ou toute association avec une entité promouvant une cause, un événement, un projet sportif, culturel ou de santé ;
- **Les autres formes de communication** : Sont par exemple celles de l'événementiel, les forces de ventes, les congrès et salons.

La définition du terme de communication et les différentes formes que peuvent prendre la communication, montrent que ce sont autant de paramètres théoriques qui, conjugués ensemble, peuvent permettre à une entreprise de définir sa stratégie de communication.

Mais concrètement, comment une entreprise entreprend-t-elle la construction de sa stratégie de communication ? Se base-t-elle uniquement sur les modèles et les formes de la communication, ou d'autres paramètres rentrent-ils en compte ?

Tout d'abord, la stratégie de communication est un processus visant à mettre en œuvre les actions nécessaires pour atteindre des objectifs définis préalablement.

Ce processus complexe, repose sur « *six actions décrites ci-dessous dans un ordre chronologique* :

- 1) **1^{ère} étape** : *L'analyse du marché comprenant la stratégie de positionnement vis-à-vis de la concurrence*
- 2) **2^{ème} étape** : *La définition des objectifs en lien avec la stratégie marketing*
- 3) **3^{ème} étape** : *La segmentation de la cible permettant de choisir une cible, un public auprès duquel on souhaite communiquer*
- 4) **4^{ème} étape** : *La conception du contenu et de l'axe de communication*
- 5) **5^{ème} étape** : *L'élaboration du plan de communication définissant les actions opérationnelles réalisées*
- 6) **6^{ème} étape** : *La finalisation du budget permettant de décider des moyens alloués à chaque action de communication »(86).*

Lors de l'élaboration d'une stratégie de communication, il se doit de s'interroger sur le ou les moyens de construire une stratégie de communication efficace. Ces interrogations peuvent être regroupées sous la forme de cinq questions(86).

1) Pourquoi élaborer une stratégie de communication ?

Pour répondre à cette question, il est important de savoir quelles sont les raisons pour lesquelles l'entreprise souhaite communiquer, quels sont ses objectifs ? Ainsi, il faut définir le but de cette communication : souhaite-elle augmenter la fidélisation des clients ? Faire connaître l'entreprise, les produits ? Conquérir de nouveaux prospects ?

Ces objectifs finaux découlent des études marketing menées en amont de la stratégie marketing globale. Ces études marketing permettent à l'entreprise de mieux connaître les comportements et les besoins de ses clients face aux services ou produits proposés.

Comme évoqué précédemment, ces objectifs peuvent être définis à l'aide de l'outil SMART. Ainsi, les objectifs se doivent d'être « *Spécifiques, Mesurables, Accessibles, Réalisables et Temporellement définis* »(78).

2) À qui souhaitons-nous communiquer ?

Il est primordial, lorsqu'une stratégie de communication est élaborée, de connaître le public visé ainsi que l'audience. S'agit-il de clients, de consommateurs, ou de prescripteurs ?

De plus, le profil de cette cible doit être étudié et précisé, notamment lorsque que la communication s'adresse à des consommateurs ; il faut préciser la tranche d'âge, la catégorie socio-professionnelle, le lieu de résidence.

Ainsi, la connaissance de l'audience est fondamentale pour élaborer des actions efficaces. Avec cette stratégie de communication, il est important de savoir qui est visé et pourquoi.

3) Quoi ? Quel est l'axe de communication ?

Quels messages l'entreprise souhaite communiquer ? L'axe de communication détermine l'idée qu'elle souhaite véhiculer. Cet axe permet d'orienter la ligne éditoriale et la création de messages.

Lors d'une communication auprès de différentes cibles, il est fortement recommandé de différencier les messages et de les personnaliser en fonction de la cible à laquelle elle s'adresse.

Un message possède deux composantes, le contenu et le ton. Le contenu correspond à l'idée, le bénéfice que l'on souhaite transmettre. Alors que le ton correspond à l'atmosphère choisie en adéquation du contenu du message à faire passer et de l'audience.

4) Comment et quand ?

Après avoir déterminé précisément le message que l'entreprise souhaite transmettre et la cible à laquelle ce message va être destiné et surtout les objectifs de cette communication, il est nécessaire de convenir du type de communication et des outils techniques de communication.

Autrement dit, il faut déterminer les différents médias ou canaux que la société envisage d'utiliser pour diffuser le message auprès de la cible choisie.

Lors de cette étape, il importe de lister les moyens mobilisés pour conduire les campagnes de communication. Pour ce faire, un plan de communication est nécessaire. Ce plan permet d'organiser les actions à mener. Il aide à la mise en œuvre et à la coordination des différentes actions.

Enfin, lors de la création d'une stratégie de communication, il est nécessaire de prévoir les indicateurs clés de performance « *KPI = Key Performance Indicator* » pour mesurer cette performance. L'objectif étant d'évaluer la rentabilité et l'atteinte des objectifs des actions de communication menées. In fine, cela permet également de tirer des enseignements et conclusions permettant d'adapter et de modifier les stratégies de communication à venir.

5) Combien ?

La dernière question à se poser au cours de l'élaboration d'une stratégie de communication, est le budget alloué à cette stratégie. Une enveloppe budgétaire, déterminée en amont, sert de cadre pour financer les actions. Ce budget doit prendre en compte l'ensemble des coûts qu'ils soient humains ou matériels.

Ces questions sont donc primordiales lors de l'élaboration d'une stratégie de communication. Elles permettent à la fois la définition de la stratégie de communication mais également les étapes de sa mise en œuvre.

L'industrie pharmaceutique étant hautement plus réglementée que les autres secteurs d'activité, l'élaboration d'une stratégie de communication pour un laboratoire pharmaceutique souhaitant communiquer de manière promotionnelle sur son médicament va s'apparenter aux formes de communication retrouvée dans la communication hors-média telles que :

- **La promotion des ventes** : Avec l'aide des délégués médicaux ;
- **Le marketing direct** : Réalisé lors de la publication de données scientifiques dans la presse ou les revues scientifiques à destination des professionnels de santé ;
- **Les relations publiques** : Se traduisant par des communications institutionnelles du laboratoire à destination du grand public ;
- **Le mécénat ou sponsoring** : Est dû au soutien du laboratoire envers une association ou envers une entité promouvant une cause de santé publique en lien avec le domaine d'activité du laboratoire ;
- **Les autres formes de communication** : La participation aux congrès scientifiques soutenus par les équipes médicales du laboratoire.

Cependant, lorsqu'une entreprise souhaite communiquer de façon digitale, doit-elle suivre le même cheminement et s'interroger de la même façon que lorsqu'elle souhaite mettre en place une stratégie de communication physique ou existe-t-il des différences notables ?

1.3 La stratégie de communication digitale

La communication digitale est en 2020 une des formes de communication inévitable pour la quasi-totalité des secteurs d'activité(87). Cette tendance à la digitalisation des communications est amplifiée par l'épidémie liée au coronavirus qui contraint les personnes à respecter une distanciation sociale lors de leurs échanges et donc d'user de nouvelles formes de communication.

Cette forme de communication est semblable aux communications déjà existantes dans le sens où elle permet de créer et d'entretenir des liens avec des personnes. Nous la retrouvons parfois sous le nom de communication numérique(88).

Très simplement, la communication digitale peut être définie comme la numérisation des supports d'informations, ne se résumant donc pas uniquement à la dématérialisation des supports. Même si ce concept est plus complexe et peut s'étendre à envisager la communication notamment en entreprise comme un écosystème entier englobant et agissant dans toutes les dimensions du digital(88).

Ainsi, Philippe GERARD, Manager chez Cegos établit que *« la communication digitale définit dans un écosystème numérique, la stratégie et les actions de communication à mener sur le web, les médias sociaux, les terminaux mobiles et les objets connectés »*(88).

L'agence de communication Anthedesign, propose une autre définition de la communication digitale. C'est, pour elle, *« une nouvelle discipline de communication qui désigne l'ensemble des échanges et des informations transmises via tous les supports que proposent l'écosystème numérique »*(89).

Dans le domaine professionnel, la communication digitale *« définit alors les stratégies et actions de communication qui sont menées sur le web dans le but de transmettre des messages, des valeurs ou encore des résultats qui vont attirer l'attention des internautes ciblés et améliorer la visibilité d'une entreprise »*(89).

Cependant, il ne faut pas confondre la communication digitale avec le terme de marketing digital. Ce dernier s'intéresse à l'offre et à l'expérience de l'utilisateur sur les différents supports digitaux alors que la communication digitale se concentre sur l'interaction entre les internautes et les entreprises(89).

Laurent FLORES, Maître de conférences en Marketing à l'Université Paris 2 Panthéon-Assas donne une définition précise et détaillée du marketing digital : *« Le terme de marketing digital est apparu récemment dans le monde des professionnels du marketing et de la communication. Il fait référence à la promotion de marques et produits auprès de consommateurs, grâce à l'utilisation de l'ensemble des médias et points de contacts digitaux. Même si le marketing digital a de nombreuses similitudes avec le marketing internet, il va plus loin puisqu'il s'affranchit du seul point de contact internet pour l'ensemble des médias dits digitaux, en incluant par exemple le mobile ou la télévision interactive, comme canal de communication. L'expression marketing digital tente donc de regrouper l'ensemble des outils interactifs digitaux au service du marketeur pour promouvoir des produits et services, tout en cherchant à développer des relations plus directes et personnalisées avec les consommateurs »*(90).

Le marché du digital permet aux marques de mettre en œuvre l'ensemble de leur stratégie marketing : du développement de la notoriété et de l'image, à l'essai et la fidélisation. Il se compose de technologies digitales engendrant une multitude de possibilités pour les entreprises en proposant soit de l'information, soit de la vente de produits ou services.

Ces technologies invitent donc à repenser en profondeur l'organisation marketing des entreprises et leurs relations avec les consommateurs(91).

Il existe trois principales stratégies de communications digitales en fonction des canaux qui peuvent être mises en place : la stratégie multicanal, la stratégie crosscanal, la stratégie omnicanal.

1.3.1 La stratégie multicanal

Le multicanal désigne « *le phénomène d'utilisation simultanée ou alternée des différents canaux de contact pour la commercialisation des produits et/ou la relation client* » (92).

Cette stratégie consiste à additionner les différents canaux de communication sans réellement créer de liens entre eux. Chaque canal sera utilisé pour gérer une partie de l'activité de l'entreprise. Ainsi, chaque canal dispose de ses propres objectifs et moyens.

L'objectif d'utiliser une telle stratégie est qu'elle aide l'entreprise à savoir sur quels marchés cette dernière se doit d'être présente. Ces marchés sont considérés comme indépendants entre eux(91). Cette stratégie permet également de protéger et de compléter les activités de l'entreprise puisque les canaux ne sont pas concurrents entre eux. Ils peuvent parfaitement accomplir des fonctions que les canaux classiques ne peuvent réaliser(91).

1.3.2 La stratégie crosscanal

Le crosscanal est « *caractéristique d'une stratégie de distribution mettant à profit plusieurs canaux. C'est l'évolution de la stratégie multicanal puisqu'elle prend en considération le fait que le client utilise éventuellement de multiple canaux différents pour faire ses achats. Le crosscanal aborde l'ensemble des canaux de distribution et d'information de manière simultanée afin de tirer profit des interactions et des synergies qui peuvent exister entre eux* »(93).

Cette stratégie vise à coordonner les différents canaux de communication permettant à l'entreprise de ne viser qu'un seul type de client défini et ainsi lui proposer de profiter au mieux des complémentarités entre les canaux. Ceci a pour objectif d'améliorer la satisfaction globale des consommateurs(91).

Une différence avec la stratégie multicanal, est qu'ici, l'entreprise ne s'est pas organisée en segmentant son organisation et ses équipes mais au contraire en s'organisant de façon à ce que les activités échangent de manière transversale entre elles(91).

Les objectifs d'utiliser une telle stratégie sont multiples : améliorer la cohérence entre les messages véhiculés, proposer un service optimisé permettant ainsi d'améliorer la performance globale(91).

1.3.3 La stratégie omnicanal

L'omnicanal désigne « *le fait que tous les canaux de contact et de vente possibles entre l'entreprise et ses clients sont utilisés et mobilisés. Ainsi, l'omnicanalité est souvent vue comme une évolution du multicanal où l'utilisation simultanée des canaux disponibles est mieux optimisée* »(94).

Cette stratégie consiste à faire le lien et à assurer une bonne coordination entre les canaux de communication physique et digitaux, à la fois pour le consommateur mais également pour l'organisation de l'entreprise(91).

Ainsi, ce modèle se développe autant du côté de l'entreprise, grâce à la centralisation de l'ensemble des activités liées aux nombreux canaux, que du côté des consommateurs, du fait des synergies existantes entre les outils traditionnels et digitaux(91).

La complexité pour une entreprise souhaitant mettre en place une stratégie omnicanal réside dans le fait qu'elle doit être capable de mettre à disposition des consommateurs l'ensemble des ressources qu'ils attendent, quel que soit le support, le lieu ou le moment(91).

L'objectif pour une entreprise disposant de points de ventes physiques et digitaux est d'arriver à associer les deux.

Ainsi, par exemple, un constructeur automobile met aujourd'hui à disposition de ses clients, un configurateur de véhicules, sur leur site internet permettant aux clients de choisir les différentes options qu'ils souhaitent. Une fois leurs sélections effectuées, les clients se rendent en concession pour finaliser leur achat.

Ainsi donc, les points de vente physiques peuvent associer des éléments à la fois physiques et digitaux dans le seul but d'améliorer l'expérience d'achat et de consommation des clients. Les consommateurs sélectionnent dans les différentes ressources proposées par l'entreprise celles leur correspondant le mieux et les assemblent par la suite en fonction de leurs envies et besoins à un instant donné.

Cette stratégie représente pour l'entreprise l'intégration la plus complète de l'ensemble des activités proposées aux clients.

Enfin, ces trois stratégies présentent chacune leurs avantages et leurs inconvénients(91,92,93,94) :

	<u>Les avantages</u>	<u>Les inconvénients</u>
Stratégie multicanal	<ul style="list-style-type: none"> • Conserver une structure organisationnelle simple et économique car nécessite peu de coûts de coordination et de contrôle • S'adapter aux désirs et comportements des clients • Développer le chiffre d'affaire par client 	<ul style="list-style-type: none"> • Une multiplication des équipes réalisant des tâches identiques sur chaque canal • Incohérence des messages et de la politique commerciale d'un canal à l'autre • Être contraint de choisir les canaux en fonction des préférences consommateurs
Stratégie crosscanal	<ul style="list-style-type: none"> • S'adapter fortement aux attentes des consommateurs • Faciliter les interactions et les transitions entre les canaux • Améliorer la performance des autres canaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter significativement les besoins en coordination et en contrôle de l'organisation
Stratégie omnicanal	<ul style="list-style-type: none"> • Une expérience client améliorée • Une simplification de la recherche d'informations 	<ul style="list-style-type: none"> • Un processus d'intégration des canaux qui prend du temps • Les informations, fonctions et caractéristiques propres à chaque canal sont parfois difficilement reproductibles sur d'autres canaux • Un coût pour l'entreprise supérieur aux deux autres stratégies

Tableau n°VIII : Avantages et inconvénients des stratégies de communication digitale(91,92,93,94)

En conclusion, il est courant de voir une entreprise commencer par développer de nouveaux canaux tout en gardant une organisation simple. Cette première phase, correspond à la stratégie multicanal.

Puis, avec l'évolution des attentes de ses clients, l'entreprise développe plus d'interactions entre les différents canaux. Ceci correspond à la stratégie crosscanal.

Enfin, du fait de la multiplication des canaux parfois difficile à gérer, l'entreprise souhaite simplifier son organisation en centralisant certaines de ses composantes et fait appel à une stratégie omnicanal.

1.3.4 Les 6 canaux de communications (web, forums, newsletters, mobile, objets connectés, réseaux sociaux)

Une stratégie de communication digitale, pour qu'elle soit relayée auprès des personnes et qu'elle permette d'atteindre les objectifs souhaités, doit être diffusée via des canaux de communication. Un message doit donc être transmis par un canal de diffusion. Mais alors quels sont les canaux de communications digitales qui existent ?

Le Mercator définit le canal de communication ou média comme un « *ensemble de supports qui communiquent de la même façon. On distingue ainsi les médias presse, télévision, affichage, radio...Internet est une plateforme de médias* »(93).

Un canal de communication désigne « *une voie par laquelle transitent les messages à faire passer. On distingue généralement deux grands types de canaux (médias et hors média), eux-mêmes subdivisés en deux sous catégories (traditionnels et web)* »(95).

Il existe 6 canaux de communication que sont, le web ou site internet, les blogs ou forums, les newsletters, les applications mobiles, les objets connectés et les réseaux sociaux(88).



Figure n°20 : Les différents canaux de communication^{Erreur ! Signet non défini.}

1) Le web et les sites internet

Un site internet est un outil majeur pour une entreprise. En effet, lorsqu'un internaute souhaite obtenir des informations sur une entreprise, il n'est pas rare de taper le nom de l'entreprise sur un moteur de recherches et de consulter le site internet de l'entreprise. Pour ce faire, le site web d'une entreprise doit être visible et bien référencé s'il veut générer du trafic.

Ensuite, un site internet doit être simple d'utilisation et bénéficier d'une bonne ergonomie. Cela permet à l'utilisateur d'effectuer simplement ses recherches.

2) Le blog et les forums

Un blog est « *un type de site internet permettant à une personne d'exprimer son avis, ses impressions* »(96).

Les blogs et forums sont souvent à la base d'une communauté. Ils regroupent des internautes intéressés par un sujet commun souhaitant interagir les uns avec les autres. Ainsi, les utilisateurs peuvent à la fois poser des questions et recevoir des réponses, des autres utilisateurs mais également de la part d'experts de l'entreprise(97).

Il est à noter que ces forums ne sont pas toujours adaptés à l'ensemble des industries ou secteurs d'activités. Ils sont pertinents lorsque les échanges ou questions sont publiques et ne nécessitent pas de confidentialité. En revanche ils ne sont pas appropriés pour les entreprises requérant de la confidentialité telles que les assurances ou les banques(97).

3) Les newsletters

Le terme de newsletter désigne généralement « *un e-mail à vocation commerciale ou éditoriale, envoyé périodiquement à des prospects ou clients abonnés. Le contenu de la newsletter peut être simplement constituée d'une sélection de produits ou avoir un contenu éditorial* »(98).

Les newsletters, et e-mailing ont été l'un des premiers canaux digitaux permettant aux entreprises de communiquer directement avec leurs cibles. Même si leur utilisation est aujourd'hui en baisse notamment depuis l'apparition des réseaux sociaux, il est toujours intéressant de les intégrer à une stratégie de communication digitale. De plus, grâce à un e-mail, l'entreprise a la possibilité de s'exprimer de manière plus détaillée qu'avec les autres canaux. Enfin, il confère un caractère plus officiel et plus sérieux qu'une communication sur d'autres canaux(97).

4) L'application mobile

Le mobile devient le support privilégié pour naviguer sur internet(99). L'internaute est devenu un « *mobinaute* »(99). C'est-à-dire qu'il ne navigue plus sur internet à partir d'un ordinateur mais bien à l'aide de son téléphone mobile. De ce fait, la plupart des utilisateurs utilise majoritairement le smartphone pour consulter les différentes plateformes disponibles(99).

Les applications mobiles permettent aux entreprises de communiquer de façon plus efficace avec leurs clients. Elles peuvent traiter les demandes de leurs clients de façon privée.

5) Les objets connectés

Les objets connectés sont définis comme étant des « *objets qui captent, stockent, traitent et transmettent des données, qui peuvent recevoir et donner des instructions et qui ont pour cela la capacité de se connecter à un réseau d'information. On peut distinguer les objets mettables « wearable », mobiles, domestiques ou de loisir, d'infrastructure ou de productivité* »(99).

Les « *wearables* » disponibles sur le marché se composent notamment des montres connectées, des écouteurs sans fils, des balances connectées. Mais, les enceintes connectées, nouvelle catégorie d'objets arrivée récemment, sont considérées comme très intéressantes pour les sites de e-commerce. En effet, avec la Homepod d'Apple, la Google Home de Google ou l'Amazon Echo et leurs assistants vocaux personnalisés tels que Siri pour Apple et Alexa pour Amazon, il est dorénavant possible de diffuser des campagnes de communication via ces objets(99). Ces enceintes ont créé un nouveau canal de communication permettant même de réaliser ses propres achats à l'aide de l'assistant vocal.

6) Les réseaux sociaux

Les « *réseaux sociaux en ligne désignent les sites internet et applications mobiles qui permettent aux utilisateurs de se constituer un réseau d'amis ou de relations, et qui favorisent les interactions sociales entre individus, groupes d'individus ou organisations* »(100). Ils sont un canal privilégié pour développer une communauté et entretenir une relation avec les utilisateurs représentant parfois des clients ou potentiels clients. Il en existe de très nombreux tels que Facebook, Instagram, Twitter, LinkedIn ou encore Snapchat.

En effet, il est possible de publier à la fois des messages textes, des photos, des vidéos, des stories (qui sont des photos ou vidéos éphémères de 24 heure maximum) et même d'interagir directement avec sa cible via la messagerie instantanée, Messenger(99) de Facebook. C'est donc un réseau social très populaire dans le secteur des interactions entre l'entreprise et le client, dit B2C « *B2C = Business to Consumer* »(99).

Ces réseaux sociaux peuvent être de très bons canaux concernant la relation client. Ainsi, sur Twitter, le nombre de tweets destinés au service client a augmenté de 250% ces deux dernières années(99). Cependant, cela implique une très forte réactivité de la part de l'entreprise puisque 78% des clients se plaignant auprès d'une entreprise via Twitter, attendent une réponse dans l'heure(99). De même, 77% des utilisateurs de Twitter ont tendance à avoir une attitude plus positive envers une entreprise lorsqu'ils reçoivent une réponse à leur tweet(99).

Grâce aux réseaux sociaux les entreprises peuvent désormais diffuser non seulement du contenu sur leur propre page ou compte mais elles peuvent également diffuser leur communication en effectuant de la « *e-publicité* ». Cette méthode peut se traduire par des sponsorisations de publications ou par des publicités s'affichant entre les publications ou lors de visionnages de vidéo.

Enfin, cette forme de communication, dite de communication digitale en premier lieu apparue sur des supports connus de tous, comme les e-mails puis sur les smartphones, internet ou encore sur les réseaux sociaux, s'ouvre aujourd'hui à de nouveaux canaux et technologies comme les chatbots permettant de répondre aux questions des clients 24h/24 et 7 jours sur 7(99) ou encore à la réalité virtuelle.

« Un chatbot est un robot logiciel capable de dialoguer avec un individu ou consommateur par le biais d'un service de conversations automatisées pouvant être effectuées par le biais d'arborescences de choix ou par une capacité à traiter le langage naturel »(101).

Il est donc intéressant pour une entreprise d'utiliser ces différents canaux de communication dans une stratégie de communication crosscanal ou omnicanal. Mais, plusieurs facteurs sont à prendre en compte lors de l'élaboration de cette stratégie et du choix des canaux de communication. Il faut en effet réfléchir en fonction du secteur d'activités dans laquelle l'entreprise évolue mais également réfléchir à la cible à laquelle on s'adresse afin de déterminer si cette cible est réceptive et utilisatrice de tel ou tel canal de communication.

C'est la raison pour laquelle, l'industrie pharmaceutique exerçant dans le domaine de la santé, domaine régi par le code de la santé publique, s'adresse aux médecins prescripteurs de ses traitements mais également aux patients atteints de la maladie traitée par ses médicaments en utilisant ces différents canaux de communications.

En effet, le laboratoire pharmaceutique va diffuser des newsletters d'informations scientifiques pour communiquer auprès des médecins. De plus, il va mettre en place un site internet institutionnel sur lequel les médecins et les patients trouveront les renseignements sur la maladie et sur les traitements commercialisés par le laboratoire. De même, il n'est pas rare que le laboratoire mette en place un forum sécurisé sur lequel les patients peuvent poser des questions. Une application mobile peut également être mise à la disposition des patients pour les aider dans la prise et l'observance de leur traitement. Enfin, les réseaux sociaux sont essentiellement utilisés à des fins de communication institutionnelle.

Mais, pour qu'une stratégie de communication digitale soit pertinente, pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant notamment, en pleine période COVID, il est nécessaire pour l'entreprise d'avoir recours à une stratégie de communication digitale multicanale.

Cette stratégie mise en place par le laboratoire pharmaceutique découle de la segmentation et du ciblage réalisés précédemment. En effet, il est nécessaire de diversifier les canaux d'interactions digitales. La multiplication de ces canaux et une analyse fine de la cible permettent de choisir le bon contenu et le bon canal de communication en fonction de la cible à laquelle on souhaite s'adresser.

Ainsi, le laboratoire doit faire preuve de réactivité et doit adapter sa communication en fonction de chaque cible.

Enfin, une synergie entre les différents canaux utilisés est requise pour conserver une cohérence et une pertinence dans le message délivré.

Après avoir élaboré une stratégie de communication digitale et choisi les canaux de communication souhaités pour diffuser cette communication, il est nécessaire de s'intéresser aux différents outils de mesures et indicateurs de performance permettant d'évaluer et de mesurer si la stratégie choisie et mise en place, permet in fine d'atteindre les objectifs définis en amont de cette stratégie.

1.4 Outils de mesures et indicateurs de performance

Selon l'auteur Laurent FLORES, Maître de conférences en Marketing à l'Université Paris 2 Panthéon-Assas, il faut faire la distinction entre deux types de métriques. En effet, il distingue les métriques quantitatives et les métriques qualitatives(90).

1.4.1 Métriques quantitatives

Les métriques quantitatives renvoient à la quantité et donc à la capacité de mesurer ou plutôt de prendre en compte des effets de masse. Ces métriques sont plus orientées vers le comptage.

Ainsi, ces métriques ont un objectif de comptabilisation des moyens mis en œuvre par une action digitale, et un objectif de mesure directe des effets d'une action digitale.

1.4.2 Métriques qualitatives

Les métriques qualitatives sont destinées à mesurer de façon plus qualitative, les effets directs et indirects d'une exposition à un message. Elles cherchent à mieux cerner le récepteur du message, sa compréhension et ses effets. Ces métriques sont plus orientées vers le diagnostic.

Ces métriques ont ainsi un objectif de diagnostic, mais aussi de valorisation des moyens mis en œuvre par une action digitale, et parallèlement un objectif de mesure indirect des effets d'une exposition digitale.

Pour mesurer l'atteinte des objectifs décidés lors de la stratégie de communication digitale, il faut choisir les bons indicateurs de performances clés ou les bons indicateurs de mesures appelés KPI « *KPI = Key Performance Indicator* ». Ce sont donc les objectifs marketing qui dictent la mise à jour de ces indicateurs(90).

1.4.3 Les principaux indicateurs de performance

Les KPI sont des indicateurs de mesure de la qualité de la performance d'une entreprise. Ce sont des outils essentiels d'aide à la prise de décision. Leur utilisation permet de mesurer, valoriser, suivre et optimiser le retour sur investissement (ROI) des activités décidées et mises en place à la suite de la stratégie de communication digitale(90).

Wayne ECKERSON, consultant américain spécialisé en intelligence économique décrit les dix caractéristiques nécessaires à une mesure pour en faire un bon indicateur de performance(102) :

- 1) **Une mesure alignée sur l'objectif du plan digital** : lui-même en phase avec la stratégie de l'entreprise ou de marque : ce sont les objectifs qui renseignent sur le type et la nature des mesures utilisées. Ces mesures doivent être fiables et valides, c'est-à-dire être capables de mesurer de façon constante les variations attribuables au marketing digital et être en accord avec la stratégie de l'entreprise ;
- 2) **Un individu ou une équipe est responsable de la mesure** : il est préférable d'internaliser cette activité pour qu'elle soit propre à l'entreprise ;
- 3) **Permettre l'action** : c'est-à-dire être capable de suivre la progression des opérations mises en œuvre, de faire des corrections et ajustements si cela est nécessaire et donc in fine de permettre à l'entreprise d'être plus efficace ;
- 4) **Permettre la prédiction** : Les mesures utilisées doivent être en capacité de prendre en compte les progrès, mais aussi les difficultés rencontrées par le plan de marketing digital, pour pouvoir anticiper et apporter les actions correctives nécessaires ;
- 5) **En nombre limité** : il est important de limiter le nombre de KPI sinon le surplus d'informations masquera les informations clés et importantes ;
- 6) **Facile à comprendre et à communiquer** : l'ensemble des intervenants travaillant sur ces KPI doit comprendre et s'approprier les mesures afin d'être capable de les partager clairement, à la fois en interne, mais également en externe ;
- 7) **Des mesures standardisées** : une fois ces mesures définies et validées, elles sont au centre des discussions et échanges entre plusieurs acteurs. Ainsi, toutes les parties prenantes doivent « parler le même langage » ;
- 8) **Des mesures contextualisées** : ces mesures doivent toujours être remises dans leur contexte et ne doivent pas être analysées comme des données brutes. Il faut essayer de comprendre ce qui peut faire varier ou modifier ces mesures ;

9) **Des mesures déclencheurs de changement** : mesurer permet de comprendre ce qu'il s'est passé et ce qu'il se passe actuellement. Mais cela permet également de se projeter dans l'avenir pour progresser ;

10) **Demeurer simples, sans être simplistes** : ces mesures doivent être faciles à comprendre et à communiquer mais ne doivent pas pour autant être simplistes.

Lors de la mise en place d'une communication digitale en appui du lancement du produit ONIVYDE®, les indicateurs de performance mis en place et suivis par le laboratoire, sont :

- **Le nombre d'interactions à distance** avec les médecins effectuées par les délégués médicaux et au cours desquelles le produit ONIVYDE® a été mentionné.
- **Le taux de clics** des médecins exposés aux e-mailing et newsletter en lien avec le lancement du produit. Cet indicateur informe sur le nombre de visiteurs qui, exposés à un contenu, ont cliqué sur le *stimulus*. Cette mesure est donc utile pour évaluer la capacité d'une campagne, à susciter de l'action.
- **Le temps passé sur chaque diapositive** présentée par les délégués médicaux aux médecins lors des interactions à distance.

1.5 Les prescripteurs face au digital

Avec la crise du coronavirus sévissant actuellement en France, et les périodes de confinement se succédant, l'accès aux prescripteurs devient de plus en plus difficile. Cet accès est encore plus restreint lorsque l'on essaie de rendre visite à la cible principale d'ONIVYDE®, que sont les oncologues et les gastro-entérologues, exerçant à l'hôpital. En effet, de par leur spécialité, ces prescripteurs reçoivent régulièrement des patients présentant des pathologies chroniques et semblent parfois peu enclins à recevoir des visiteurs médicaux.

Aussi, la seule et unique façon de communiquer et d'interagir directement avec ces prescripteurs pourrait être de les interpeller via des canaux de communication digitaux.

Mais, pour ce faire, il serait intéressant de savoir si les prescripteurs principaux, c'est-à-dire les oncologues, sont intéressés et utilisent ce type de canaux au quotidien. Pour tenter de répondre à ces interrogations, l'étude réalisée par IPSOS en 2018 sur les pratiques numériques de 147 oncologues pourrait apporter quelques éléments de réponse(103).

1.5.1 Outils et canaux utilisés par les oncologues

Les équipements utilisés par les oncologues dans le cadre professionnel, sont l'ordinateur, utilisé dans 100% des cas, suivi du smartphone, utilisé dans 77% des cas et enfin, la tablette, utilisée dans 19% des situations pour un usage professionnel(103).

Il s'avère que les oncologues passent en moyenne 117,4 minutes par jour sur internet dans un cadre professionnel, soit presque 2h(103). 75% d'entre eux, trouvent d'ailleurs internet très utile pour accéder à des informations scientifiques portant sur la recherche clinique, les pathologies ou les médicaments(103).

Principalement sur le smartphone et la tablette, il est intéressant de noter que 70% des oncologues ont utilisé au moins une application au cours des 30 derniers jours(103). Ceci, signifie qu'ils sont de plus en plus nombreux à télécharger et à utiliser des applications sur leur smartphone. Et parmi ces applications, la plus utilisée est une application de calcul médical. Lorsqu'ils utilisent une application, les oncologues recherchent majoritairement des informations sur les produits, notamment sur leur dosage et leurs effets secondaires(103).

43% des oncologues ont pour habitude de consulter des sites internet de sociétés savantes et 42%, des sites donnant accès à des bases de données bibliographiques. En revanche, ils sont 35% à ne jamais consulter de sites de web TV.

Ensemble des Oncologues (147 int.)

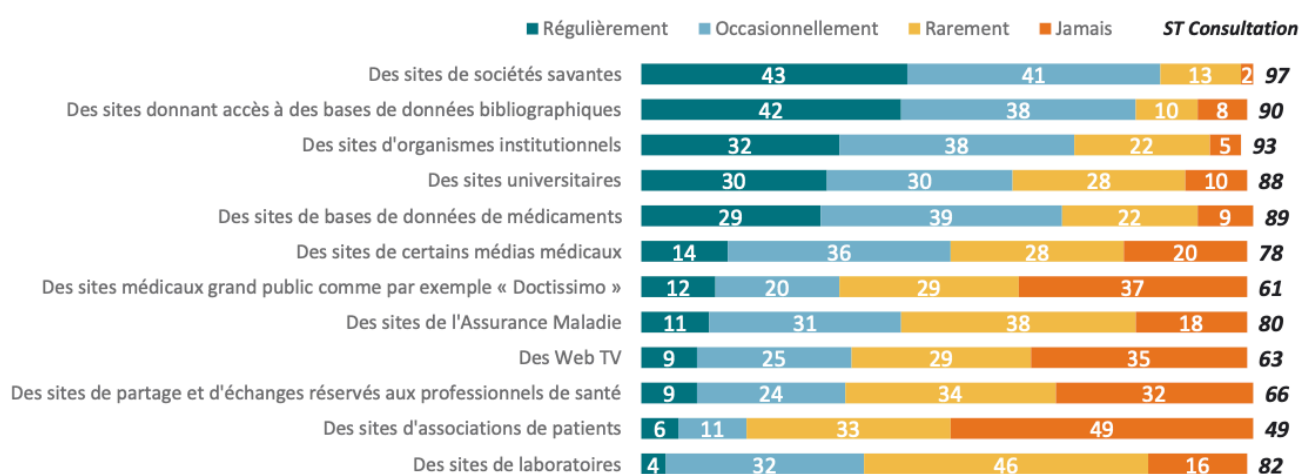


Figure n°21 : Les habitudes de consultation des sites internet des oncologues(103)

Concernant la connexion aux réseaux sociaux dans le cadre professionnel, presque la moitié des oncologues jugent important l'e-réputation, et 32% d'entre eux sont connectés à des réseaux sociaux dans le cadre professionnel. Les réseaux sociaux les plus consultés et utilisés, sont en premier LinkedIn, suivi de Facebook et WhatsApp.

La recherche d'informations est la principale motivation des oncologues à utiliser les réseaux sociaux. Ils estiment que les sociétés savantes et les associations ou fédérations de professionnels de santé seraient les plus légitimes pour créer un réseau social uniquement dédié aux professionnels de santé.

Les oncologues vont donc en effet, chercher de l'information scientifique ou médicale pour se tenir informés des dernières actualités dans leur domaine. Mais, quelles sont les sources d'informations jugées utiles par les prescripteurs ?

Il est possible de noter, qu'à 98%, les congrès, réunions et colloques sont jugés utiles par les prescripteurs. Les échanges avec les confrères sont jugés utiles à hauteur de 94%. Enfin, les newsletters paraissent utiles pour 75% des oncologues.

Ensemble des Oncologues (147 int.)

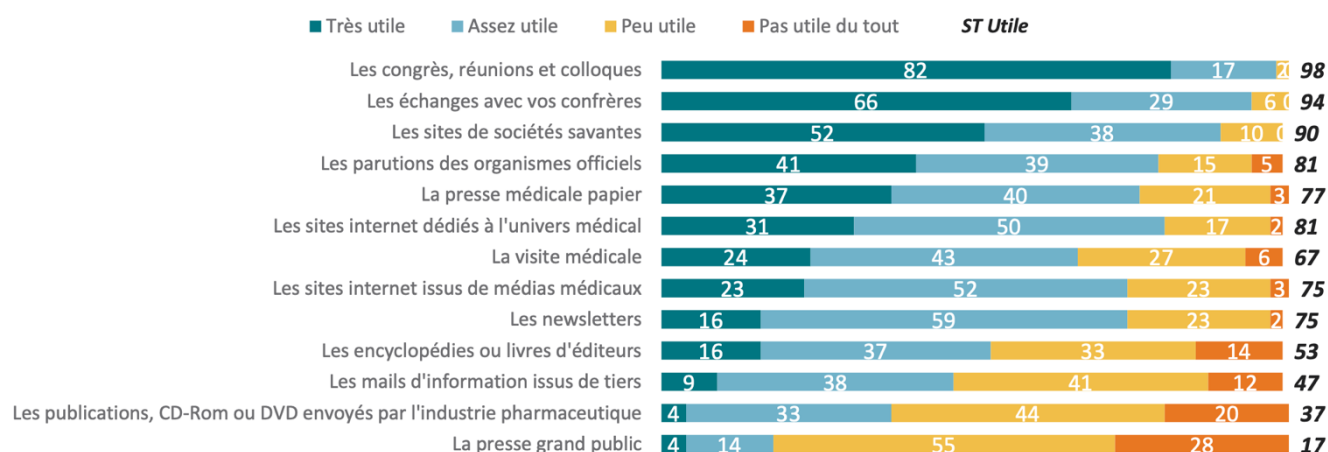


Figure n°22 : Les sources d'informations jugées utiles par les oncologues(103)

Ces résultats sont confortés par le nombre annuel de participation aux congrès. En moyenne, les oncologues participent au moins, à trois congrès par an.

Grâce à cette étude, il est possible de noter que les discussions ou échanges avec les confrères et la littérature médicale ou scientifique ainsi que les sites des sociétés savantes, sont les moyens privilégiés, par les oncologues interrogés, pour se procurer des informations portant sur des conseils à l'intention des patients, les actualités médicales ou scientifiques et des informations pour décider d'une prise en charge thérapeutique.

Cependant, pour rechercher des informations sur des médicaments ou des traitements existants ou futurs, les prescripteurs utilisent bien évidemment la littérature médicale ou scientifique, mais également, les ressources fournies par les laboratoires.

Concernant les formations suivies hors formation médicale continue (FMC) et hors développement professionnel continu (DPC), un peu plus de la moitié des oncologues déclarent se former sur internet, c'est-à-dire en « e-learning ». De ce fait, 27% des médecins spécialisés en Oncologie utilisent régulièrement internet comme outil de formation médicale et 28% l'utilisent occasionnellement. Par ailleurs, 70% des oncologues jugent les sociétés savantes comme très légitimes pour proposer des formations en ligne.

65% des oncologues considèrent les présentations en direct ou en différé sur des thèmes médicaux (symposium, congrès/sessions), comme étant les formats à privilégier pour ces formations, suivies à 55% des cas cliniques pratiques en vidéo puis viennent ensuite les modules de formation avec quizz d'évaluation à 44%. A noter, que ces formations se font généralement le soir et le week-end.

Dans cette période où l'accès aux médecins est particulièrement compliqué, la plupart des laboratoires mettent en place ce que pourrait s'apparenter à de la visite médicale à distance. Mais qu'en pensaient les oncologues en 2018 ?

En 2018, ils étaient 12% à être assez, voire beaucoup, intéressés par de la visite médicale à distance, alors qu'ils l'étaient à 51% pour de la visite médicale en face à face avec support digital. Les visites médicales traditionnelles restent donc bien ancrées dans les habitudes des oncologues. Il est intéressant de noter que 54% des médecins spécialisés en Oncologie sont intéressés par les congrès et conférences à distance.

Ensemble des Oncologues (147 int.)

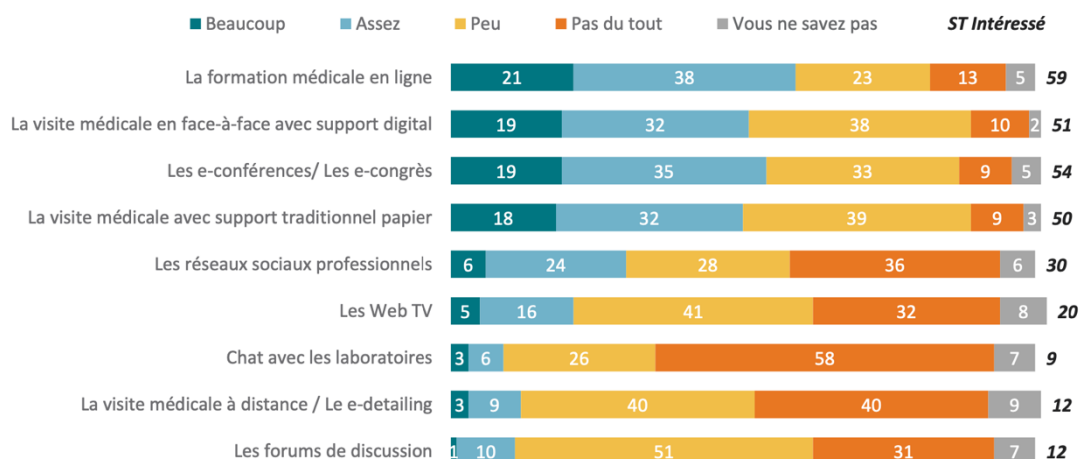


Figure n°23 : L'intérêt des oncologues pour les sources d'informations(103)

Selon leurs dires, les oncologues reçoivent beaucoup de newsletters et de mails d'information chaque semaine. Ces e-mails sont majoritairement envoyés par les laboratoires pharmaceutiques et par des éditeurs professionnels de presse ou de web. Il semblerait que les professionnels de santé, préfèrent lire ces newsletters le soir, en semaine après 20h.

Enfin, un peu plus de la moitié des oncologues, soit 53%, considèrent les laboratoires comme un acteur à part entière.

Grâce à l'ensemble des résultats issus de cette enquête, certaines conclusions pourraient en être déduites, permettant d'effectuer d'éventuelles recommandations aux services marketing des laboratoires pharmaceutiques.

Tout d'abord, il apparaît que les oncologues sont de plus en plus attirés par les actions et interactions digitales. Ceci est un bon point et est assurément renforcé pendant la période de pandémie actuelle où la majorité des actions et interactions habituellement réalisées en présentiel, se font de manière digitale.

Une des conclusions de cette étude est que l'intérêt des visites médicales à distance est encore assez modeste mais il y a un intérêt plus marqué pour la formation médicale en ligne.

De ce fait, à la vue de ces résultats datant de 2018, deux recommandations peuvent être émises :

- 1) **Support mobile** : Créer un partenariat avec l'application de calcul médical permettant au laboratoire d'apparaître sur l'application et pouvoir présenter un contenu en lien avec le dosage et les effets indésirables du médicament pour lequel le laboratoire souhaite assurer la promotion ;
- 2) **Support ordinateur** : Créer un partenariat avec les sites internet de sociétés savantes et/ou des sites donnant accès à des bases de données bibliographiques afin d'y développer des formations en ligne proposant le soir et le week-end, des cas cliniques pratiques en vidéo et un quizz permettant d'évaluer les connaissances acquises.

Même si ces résultats datent de 2018, ils démontrent que les oncologues présentent une certaine appétence au digital, à certains outils et moyens de communication. Il serait intéressant de comparer ces résultats avec ceux d'une étude similaire plus récente. Cette dernière pourrait potentiellement souligner l'impact du COVID sur les pratiques et habitudes digitales des oncologues.

Enfin, avec l'explosion des chiffres de la téléconsultation durant le premier confinement du mois de mars 2020, où ces derniers ont été multipliés par 100 pour atteindre 5,5 millions de téléconsultations entre mars et avril 2020(104), il y a fort à parier que les habitudes des oncologues, ont elles aussi évolué et il se pourrait qu'aujourd'hui, le digital prenne une place encore plus prépondérante qu'en 2018.

2. Incidence du COVID sur la stratégie de communication

Dans certains cas, conserver une stratégie de communication classique faite de contacts et de relations physiques avec les potentiels clients ou prospects est une approche permettant de renforcer une collaboration efficace et pourrait avoir des effets bénéfiques sur les ventes d'un produit à long terme.

Or, les entreprises sont aujourd'hui dans une période de pandémie où le virus Sars-CoV-2 se transmet d'autant plus que les relations physiques entre les êtres humains sont rapprochées et fréquentes. Il n'est donc plus possible pour les entreprises de rester uniquement sur une stratégie marketing et de communication identique à celles qu'ils choisissaient de mettre en place avant janvier 2020 et avant l'arrivée du coronavirus.

En effet, l'incidence de cette pandémie sur la stratégie de communication impacte les relations avec les prospects. De ce fait, l'ensemble des salons professionnels, ont été annulés ou remplacés tant bien que mal par des salons virtuels au cours desquels, le digital a pris le pas sur les relations humaines.

Quelles actions l'entreprise peut entreprendre pour donner suite à cette épidémie et conserver une stratégie de communication lui permettant d'entretenir un contact privilégié avec ses prospects ?

Tout d'abord, même s'il est difficile d'entretenir des relations en présentiels avec ses interlocuteurs habituels, il est primordial de prendre de leurs nouvelles. Surtout au lendemain d'une crise sans précédent. Le premier conseil pour l'entreprise et donc pour un laboratoire pharmaceutique serait de faire preuve de compassion et de bienveillance en demandant aux médecins comment les accompagner et les aider à traverser cette crise(105).

Comme cette crise semble être une situation potentiellement durable dans le temps, il faut investir cette période délicate en réfléchissant à développer et à mener des actions sur le long terme. Il ne faut donc pas avoir une vision « court termiste » de la situation mais prendre le temps d'analyser et d'identifier, quels sont les points faibles et les points forts de la stratégie de communication actuelle afin d'en construire une nouvelle plus performante et permettant une reprise bénéfique des relations avec les potentiels clients.

Pour transformer sa stratégie de communication, une adaptation est possible et elle peut se faire à plusieurs niveaux(105) :

- **Les cibles** : Faut-il prendre contact en priorité avec certaines cibles ? Faut-il interagir avec de nouvelles cibles ?
- **Les canaux de communication** : Les canaux utilisés pour contacter les potentiels clients sont-ils toujours les bons ? Sont-ils aussi performants qu'avant la crise ?
- **Le contenu** : La période actuelle appelle à beaucoup plus de retenues dans la manière d'aborder les prospects. Ainsi, il faut proposer un contenu adapté en accord avec les attentes actuelles des clients. Il faut répondre le plus possible à leurs besoins et leur apporter un réel service.

De surcroît, la situation évoluant très rapidement aussi bien positivement que négativement, l'entreprise se doit d'être réactive et doit savoir adapter son discours au fur et à mesure de l'évolution de la situation, de l'état d'esprit et de la situation des médecins.

Du fait de la baisse d'activité de certains prospects, ces derniers, ont parfois choisi de mettre ce temps à profit pour se documenter(105). Il est donc intéressant de leur apporter du contenu nouveau sur ce qu'ils recherchent. Cela va permettre par la suite d'engager une discussion autour de ce contenu pédagogique.

Une fois de plus, les projets sur le long terme sont à privilégier pour les entreprises(105).

En conclusion, l'entreprise se doit, dans un contexte aussi incertain et sensible que celui que l'environnement entrepreneurial traverse, de se diriger vers une stratégie de communication qualitative en apportant une réelle plus-value aux potentiels clients(105). Elle ne peut plus simplement miser sur une communication quantitative consistant uniquement à leur faire acheter le produit, et donc augmenter les ventes et son chiffre d'affaires. Pour ce faire, une relation personnalisée et privilégiée est une excellente source de réflexion pour une stratégie de communication innovante.

Enfin, cela nécessite pour l'entreprise de faire preuve d'une grande réactivité et demande une adaptabilité quasi quotidienne du personnel et des processus en fonction des évolutions liées à l'épidémie et aux annonces gouvernementales.

3. La réponse des laboratoires pharmaceutiques face à la crise du COVID

À la suite de la crise liée au coronavirus, les laboratoires pharmaceutiques ont décidé de mettre en place des solutions qui se sont traduites à la fois par le renforcement de l'utilisation de certains canaux de communication déjà existant, mais également par la création et l'utilisation de nouveaux canaux de communication.

Dans le cadre du lancement du médicament ONIVYDE® par les Laboratoires Servier en début d'année 2021, soit entre le deuxième et le troisième confinement décidés par le gouvernement Français, une nouvelle stratégie de communication a été établie.

Cette nouvelle stratégie de communication s'est donc fortement appuyée sur des outils de communication digitaux puisque ce lancement a coïncidé avec l'épidémie de coronavirus, rendant l'accès des délégués médicaux aux prescripteurs hospitaliers particulièrement difficile.

La volonté première était d'informer le plus rapidement possible de la disponibilité du médicament, les spécialistes pouvant initier la prescription d'ONIVYDE®, à savoir les oncologues, les gastro-entérologues prenant en charge des patients atteints de cancer du pancréas métastatique, mais également les pharmaciens hospitaliers afin de discuter avec ces derniers du protocole de préparation et d'administration de cette chimiothérapie injectable. Enfin, les pharmaciens hospitaliers, responsables des chimiothérapies injectables ont représenté une cible clé puisqu'ils sont responsables de l'achat des médicaments non-inscrits sur la liste en sus, c'est-à-dire, des médicaments dont le coût n'est pas pris en charge par la sécurité sociale et donc ne sera pas remboursé aux centres hospitaliers administrant ce médicament aux patients.

Pour ce faire, il a fallu utiliser des moyens de communication digitaux puisque la très grande majorité des centres hospitaliers en janvier 2021 étaient fermés à la suite du deuxième confinement de la fin de l'année 2020. Ainsi, de nombreux établissements hospitaliers ont parfois activé le « plan blanc » ne permettant pas aux délégués médicaux d'assurer la promotion d'ONIVYDE® en présentiel, lors de visites en face à face, comme ils le font habituellement.

Les Laboratoires Servier, ont donc réalisé et envoyé des e-mails à destination de leurs cibles de médecins spécialisés en oncologie digestive et de pharmaciens hospitaliers. Ils ont par ailleurs, décidé d'offrir la possibilité à leurs délégués médicaux de réaliser des visites à distance à l'aide de plateformes de communication collaborative que sont « Teams » et « Veeva engage » soutenus par des documents promotionnels digitaux. Enfin, le lancement de ce produit innovant, ONIVYDE®, a été maintenu par la réalisation de webinaire en lien avec la prise en charge des patients atteints de cancers du pancréas métastatique.

3.1 E-mailing

Le terme d'e-mailing ou de « *newsletter* » désigne généralement « *un e-mail à vocation commerciale ou éditoriale, envoyé périodiquement à des prospects ou clients abonnés. Le contenu de la newsletter peut être simplement constitué d'une sélection de produits ou avoir un contenu éditorial* »(98).

Cette « *newsletter* » s'apparente à un e-mail à vocation commerciale et est adressée en une seule fois par le service marketing des Laboratoires Servier à l'ensemble des prescripteurs ayant donné leur accord pour recevoir des e-mails promotionnels. Ces adresses e-mails de prescripteurs ont été récupérées au préalable par les délégués médicaux lors de leurs précédentes interactions. Les médecins ont ainsi donné leur adresse e-mail et leur consentement, ce que l'on qualifie « *d'opt-in* » permettant ainsi de conserver leurs adresses mails dans la base de données du laboratoire.

Pour ce faire, des e-mails promotionnels ont été développés, abordant le produit ONIVYDE® et permettant de transmettre l'ensemble des éléments réglementaires en lien avec ce médicament (avis de la commission de la transparence de la HAS, mentions légales), mais aussi pour que les délégués médicaux puissent organiser des visites à distance auprès des professionnels de santé, et des e-mails non promotionnels, ne mentionnant pas le produit mais l'environnement du cancer du pancréas,

En effet, avant la crise liée au COVID, les délégués des Laboratoires Servier n'avaient pas la possibilité de réaliser des visites à distances. Les outils n'étaient pas développés et les délégués médicaux n'étaient pas formés à l'utilisation de ces outils. Il a donc fallu créer de toute pièce et mettre en place une nouvelle stratégie de communication digitale.

Avec le premier confinement, les applications de communication collaborative se sont multipliées et popularisées. Nous pouvons citer l'application « Teams » de Microsoft, ou bien « Webex » ou « Zoom ». Toutes ces applications ont démultiplié les canaux et outils de communication afin d'échanger à distance par de simples appels ou d'effectuer des visioconférences.

Dans un premier temps, pour permettre aux délégués médicaux d'effectuer des visites à distances promotionnelles, dans le but de pouvoir présenter et promouvoir ONIVYDE® à l'aide d'une application de communication collaborative aux oncologues, gastro-entérologues, et pharmaciens hospitaliers, il a fallu développer un e-mail et un support de visite. Ces outils sont obligatoires dans le cadre de la charte de la visite médicale.

Les Laboratoires Servier ont alors créé et développé une « *newsletter* » promotionnelle envoyée à l'ensemble de la cible d'oncologues et de gastro-entérologues afin de les informer du lancement et de la disponibilité de produit ONIVYDE® pour les patients atteints de cancer du pancréas métastatique. De plus, le service marketing a développé un e-mail promotionnel qui peut être envoyé par les délégués médicaux pour convenir avec les médecins d'un rendez-vous à distance et ainsi permettre d'effectuer la présentation d'ONIVYDE®. Enfin, en soutien de ce dernier e-mail et pour accompagner la visite à distance, a été conçu et mis à disposition des délégués médicaux, un support de visite digitale pouvant être présenté lors de la visite à distance.

En conclusion, même si la création d'une « *newsletter* », n'est pas en soi, quelque chose d'innovant, puisque ce moyen de communication existait déjà avant la crise du coronavirus, utiliser ce moyen de communication digitale, en complément des actions restreintes dues à la crise du coronavirus réalisées par les délégués médicaux, pour informer du lancement du produit ONIVYDE®, est tout à fait inédit.

3.2 Visite A Distance

La visite à distance fut une réelle révolution dans le monde de l'industrie pharmaceutique et pour les délégués médicaux.

En effet, ces derniers (majoritairement des personnes avec de l'expérience et donc une moyenne d'âge élevée), sont habitués et aguerris à effectuer des visites en présentiel, c'est-à-dire en face à face. Par conséquent, lors des différents confinements successifs et l'impossibilité pour eux de se rendre dans les centres hospitaliers et d'entretenir leurs relations privilégiées avec les oncologues et gastro-entérologue, a été assez difficile à accepter. Mais il a fallu trouver pour eux, un nouveau moyen d'interagir avec leurs médecins.

De ce fait, cette nouvelle stratégie de communication s'est orientée autour d'un axe prioritaire : le digital. De par la crise du coronavirus et de ses conséquences pour l'industrie pharmaceutique en termes d'accès aux professionnels de santé et d'un lancement de produit innovant, il a fallu pour l'entreprise Servier France et plus particulièrement pour la « *Business Unit* » Oncologie, faire preuve d'une réactivité et d'une capacité d'adaptation hors du commun.

Cette stratégie a été pensée pour accompagner au maximum le délégué médical dans son travail quotidien et lui permettre, quelles que soient les contraintes extérieures, de pouvoir interagir et entretenir des relations avec ses prescripteurs. Pour ce faire, il a été nécessaire de mettre à disposition du visiteur médical, des outils lui permettant d'effectuer des visites à distance et non plus uniquement des visites en face-à-face.

L'ensemble des outils développés offre la possibilité aujourd'hui aux forces de vente d'effectuer des visites promotionnelles à distance via des applications de visioconférences, tels que « Teams » ou « Veeva engage ». Enfin, depuis peu les délégués ont la possibilité de transformer leurs réunions professionnelles, préalablement programmées, en réunions professionnelles à distance.

La mise en place de ces nouveaux outils ne s'est pas faite sans difficulté. Il a été nécessaire d'accompagner au maximum les forces de vente, à l'aide de formations.

Celles-ci ont débuté lors de séminaires d'un nouveau genre, qualifiés de séminaires hybrides. Ces événements fortement attendus à la fois par les équipes siège et terrain, ont nécessité de repenser et de réorganiser l'ensemble des plénières et ateliers, à la fois pour les personnes présentes de manière physique sur le lieu du séminaire, mais également pour les personnes restées à leur domicile.

Au cours de ce séminaire de lancement, les nouveaux outils ont été réellement présentés et un changement de mentalité s'est opéré auprès de l'ensemble des équipes conviées à cet événement.

Les délégués ont alors pu s'approprier les outils de communication à distance et les e-mails à envoyer avant et après la visite à distance afin de faire parvenir aux médecins les éléments présentés lors de la visite et les éléments réglementaires obligatoires tels que les mentions légales du produit et l'avis de la commission de la transparence de la HAS. Enfin, les visiteurs médicaux ont pu prendre connaissance de l'aide de visite digitale leur permettant de présenter de manière complète ONIVYDE®, aussi bien au niveau de la galénique du médicament, que les résultats de l'étude de phase III, NAPOLI-1, en passant par les potentiels effets indésirables et le protocole d'administration.

Le déploiement de ces nouveaux outils offre aujourd'hui aux délégués médicaux plusieurs canaux de communication leur permettant de sélectionner le bon canal en fonction de la bonne cible. Ces outils viennent en soutien des autres canaux de communication utilisés par la « *Business Unit* » Oncologie pour communiquer et informer les prescripteurs de la disponibilité récente d'ONIVYDE® dans son indication du cancer du pancréas métastatique.

En conclusion, avec l'épidémie de coronavirus et l'expérience des nombreux confinements, un nouveau visage de la visite médicale s'est dessiné.

Ainsi, il apparaît que la visite médicale sera moins fréquente qu'auparavant, et qu'elle sera plus souvent sur rendez-vous(106). La visite à distance y tiendra une part désormais significative du fait des retours d'expériences positifs à la fois des médecins et des délégués médicaux(106).

Cependant, il semblerait que de nombreux médecins au profil plus âgés restent attachés à l'interactivité et à la convivialité de la visite en face à face. Par conséquent, le futur de la visite médicale s'oriente vers l'utilisation du multicanal(106) et donc des formats hybrides mêlant à la fois les échanges en présentiel et à distance.

3.3 Webinaire

Les webinaires ou « *webinar* » en anglais sont un autre canal de communication qui s'est fortement développé avec la crise du coronavirus. En effet, ce canal de communication existait avant la crise liée au COVID, mais a été popularisé et démocratisé durant cette période.

Les webinaires sont des « *séminaires marketing diffusés sur internet et pour lesquels la diffusion se fait généralement en vidéo avec une interface partagée entre l'animateur, son support de présentation et un éventuel espace d'interaction avec les participants. Ils peuvent être diffusés en direct et / ou en différé* »(107).

Ce canal de communication a permis aux laboratoires pharmaceutiques de continuer d'organiser des réunions sur un sujet précis regroupant plusieurs médecins, tout en restant à distance, évitant les contacts entre les professionnels de santé et les déplacements parfois longs.

Ce canal a notamment été utilisé par Les Laboratoires Servier pour soutenir le lancement du produit ONIVYDE®. En effet, le service marketing du laboratoire a organisé sur plusieurs dates dans l'année, des webinaires ayant pour thème la prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas métastatique. Cela a permis au laboratoire de faire intervenir un médecin expert dans ce domaine thérapeutique afin qu'il présente les recommandations françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et également les recommandations européennes de l'ESMO à ses confrères, connectés à distance à cet événement.

Le rôle des délégués médicaux au cours de ces réunions a surtout été un travail en amont. Leur objectif était d'assurer un suivi de la mise en place de cette réunion avec les médecins de leurs régions, généralement ceux ayant une expertise dans la prise en charge du cancer du pancréas, afin qu'ils suivent la présentation élaborée par un expert national et puissent interagir et rebondir en direct avec les autres médecins connectés lors de cette réunion à distance.

L'avantage de ce type d'événement, est qu'il permet de rassembler des médecins de la France entière qui ne se seraient pas forcément déplacés pour assister à une réunion sur un seul sujet précis. Cela permet également de réduire le format et la durée de la réunion permettant par la même occasion de la répéter ou alors de l'enregistrer et de la diffuser ultérieurement. Malheureusement, ce moyen de communication présente l'inconvénient d'être moins interactif qu'une réunion en présentielle et d'être dépendant du bon fonctionnement de la technologie mise en place.

3.4 Des événements hybride (mix présentiel et distanciel)

Avec les déconfinements successifs et la réouverture des centres hospitaliers, les activités promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques ont bien évidemment reprises sous un format physique lorsque les conditions sanitaires et gouvernementales le permettaient. Cela a permis à chacun des acteurs, industriels et professionnels de santé, de se retrouver et de renouer des contacts privilégiés.

Cependant, lorsque les conditions sanitaires, gouvernementales n'autorisent pas ou qu'un des acteurs qu'il soit industriel ou professionnel de santé ne souhaite pas reprendre une activité en présentiel, il est possible grâce à l'utilisation des nouveaux canaux de communications de maintenir une activité promotionnelle sous un format à distance.

C'est donc aujourd'hui tout l'enjeu que doit relever un acteur de la promotion médicale lorsqu'il souhaite organiser un événement promotionnel. Soit l'événement est organisé en présentiel comme c'était le cas avant la crise du COVID, soit il est organisé à distance à l'aide des plateformes collaboratives comme c'était le cas durant les confinements. Cependant, il existe encore une autre possibilité. En effet, grâce aux progrès technologiques réalisés avec les nouveaux outils digitaux, il est maintenant possible d'organiser des événements hybrides à savoir, mixant à la fois du présentiel et du distanciel.

Les événements hybrides présentent l'avantage de pouvoir réunir la majorité des acteurs. Ainsi, les professionnels de santé souhaitant retrouver la convivialité et l'interactivité précédemment connues avant la crise du coronavirus peuvent se rendre en présentiel aux événements et ceux préférant rester à distance chez eux peuvent également suivre ces événements.

Il est donc nécessaire pour les laboratoires pharmaceutiques de connaître parfaitement la cible à laquelle ils s'adressent pour proposer un format d'événement qui lui convienne le mieux.

La mise et en place et l'utilisation des webinaires illustrent ces nouveaux événements hybrides. En effet, ces réunions marketing à distance ont été initiées durant les confinements et ont tout d'abord été réalisées à distance. Depuis l'amélioration des conditions sanitaires, ces événements se font maintenant sous un format hybride. Ainsi, les délégués médicaux peuvent organiser une réunion hospitalière dans un centre hospitalier avec plusieurs médecins du service. Ces médecins seront alors en présentiel et suivront de manière digitale et donc à distance le propos de l'expert sur un sujet précis. Cela permet aux professionnels de santé présents, d'échanger entre eux sans avoir à se déplacer tout en suivant une présentation de l'expert à distance. De plus, grâce à l'interactivité croissante des plateformes de communication collaborative, ces médecins peuvent aussi échanger et rebondir sur les informations présentées par l'expert à l'aide d'une messagerie instantanée visible par l'ensemble des médecins connectés. Enfin, ces webinaires hybrides présentent l'avantage de faire bénéficier de ces réunions à un nombre plus important de médecins, car si un délégué organise cet événement dans un centre hospitalier, il peut tout de même convier d'autres médecins de sa région à suivre la réunion à distance.

Ces événements hybrides présentent donc beaucoup d'avantages. Ils permettent de convier à ces réunions, à la fois les acteurs souhaitant participer de manière physique et ceux préférant rester à distance. Il y a donc un intérêt grandissant pour ces événements, même si leur mise en place requiert une organisation logistique et technique plus complexe.

Le mix entre le présentiel et le distanciel va dans le sens de la digitalisation des moyens de communication. Alors qu'au début de la mise en place de ces événements, les laboratoires pharmaceutiques ont été retissant, ils voient aujourd'hui l'ensemble des perspectives qu'offrent ces réunions hybrides. En effet, les médecins déclarent consacrer entre 3,5 et 4,6 heures par jour aux outils digitaux(106). Ceci, représente un potentiel d'accès 30 fois supérieur aux 40 minutes par semaine consacrées par les professionnels de santé aux rendez-vous avec les délégués médicaux en face à face avant l'épidémie de COVID(106). Il est donc primordial pour les laboratoires pharmaceutiques de profiter de ces nouveaux moyens de communication.

La stratégie de communication digitale est donc un processus qui s'intègre pleinement dans la stratégie marketing d'une entreprise. Cette stratégie se traduit par différentes formes de communication et utilise de nombreux canaux digitaux de communication choisis par l'entreprise souhaitant communiquer à sa cible. Le processus de réflexion puis de mise en place de cette stratégie peut être commun à l'ensemble des secteurs d'activité et des types d'industrie.

Cependant, dans le secteur de la santé, les laboratoires pharmaceutiques ne vont pas avoir autant de possibilités de communication que les entreprises d'autres secteurs d'activités puisque la communication et plus particulièrement la promotion des médicaments est très réglementée et encadrée en France. En effet, cette dernière est régie par le code de la santé publique qui interdit notamment aux laboratoires de faire de la publicité à destination du grand public, donc des patients, pour leurs médicaments sur prescription. Les laboratoires pharmaceutiques ont toutefois le droit de faire la promotion de leurs médicaments sur prescription mais uniquement à destination de leurs clients, que sont les professionnels de santé et plus particulièrement les médecins prescripteurs. Mais, l'ensemble de cette promotion et donc, de cette communication, qu'elle soit digitale ou non doit être validée et autorisée en amont par les instances françaises.

L'industrie pharmaceutique dispose ainsi d'un périmètre d'actions concernant sa stratégie marketing de communication digitale bien plus restreinte que les industries exerçant dans d'autres domaines d'activités. C'est la raison pour laquelle les laboratoires pharmaceutiques sont rarement les entreprises les plus innovantes en termes de stratégie de communication digitale. Même si les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas les entreprises citées en exemple lorsqu'il est fait référence aux campagnes de communication digitale impactante et marquante, il a bien fallu que ces entreprises du médicament fassent tout de même preuve d'innovation pour continuer de promouvoir leur traitement pendant la crise de la COVID. Ainsi, elles ont continué d'utiliser leurs canaux de communication habituels tout en y apportant de l'innovation. Et elles se sont notamment appuyées sur leur réseau de force de vente, à savoir les délégués médicaux, en digitalisant leurs actions. Les délégués médicaux ont donc eux aussi dû s'adapter en digitalisant leur activité pour assurer le bon usage des médicaments promus.

III. En pratique, comment la promotion médicale s'est adaptée à la mise en place d'une communication digitale pour assurer le bon usage d'un médicament innovant

1. Processus réglementaire lié à la promotion d'un médicament innovant

La promotion d'un médicament est mise en place et réalisée par le service marketing du laboratoire pharmaceutique exploitant la spécialité médicale, en l'occurrence, un médicament innovant.

Cette promotion est assurée auprès des professionnels de santé, prescripteurs du médicament innovant, par les délégués médicaux.

L'ensemble de cette promotion est encadré et réglementé. Il est possible de retrouver ces réglementations dans un texte nommé « Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments » plus communément appelé « Charte de la visite médicale ».

1.1 Charte de la visite médicale

La charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments est rédigée et signée par deux instances, que sont : le LEEM, organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France et le CEPS, comité économique des produits de santé.

Ainsi, le LEEM, représentant les entreprises du secteur pharmaceutique exerçant une activité de recherche et développement, de fabrication, d'exploitation, de distribution, d'information et de prospection ou d'importation de spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain a signé en 2014 la nouvelle charte de l'information promotionnelle avec le CEPS. Cette nouvelle charte, remplace la charte de la visite médicale datant de 2014 et réforme « *le cadre d'exercice de l'information promotionnelle, en garantissant la qualité de l'information délivrée aux médecins et en renforçant le bon usage des médicaments* »(108).

L'objectif de cette charte est de réglementer « *les conditions de l'information sur les spécialités pharmaceutiques par démarchage ou la prospection visant à la promotion* »(109).

Le contenu de cette charte inclus « *toutes formes d'information, quel qu'en soit le support, par démarchage, prospection ou incitation qui visent à promouvoir la prescription, la délivrance ou l'utilisation de spécialités pharmaceutiques par tout professionnel habilité à prescrire, dispenser et utiliser ces médicaments* »(109).

Selon ce document, l'information délivrée au cours d'une activité de démarchage ou de prospection, est « *fondée sur une information scientifique encadrée et validée* »(109) et a pour objet « *d'assurer la promotion des médicaments auprès des professionnels de santé* » (109).

L'information présentée doit favoriser et garantir « *la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter le mésusage du médicament, de ne pas occasionner de dépenses inutiles et de participer à l'information des professionnels de santé* »(109).

De ce fait, tout laboratoire pharmaceutique adhérent au LEEM, et de manière plus large, tout laboratoire pharmaceutique exerçant une activité de promotion d'un médicament doit signer, respecter et donc se conformer à la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments en vigueur.

1.2 Éléments devant être présentés

Lorsqu'un délégué médical exerce une activité d'information médicale par démarchage ou prospection, il est dans l'obligation de présenter les éléments en lien avec la spécialité pharmaceutique présentée en vue de communiquer une information complète et exhaustive aux professionnels de santé rencontrés.

Selon la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments en vigueur, « *la personne exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection présente les spécialités pharmaceutiques auprès des professionnels de santé dans le respect des dispositions légales, de la présente charte et des orientations de l'entreprise qu'elle représente. Cette activité de promotion consiste à délivrer une information médicale de qualité sur le médicament présentée dans le strict respect de l'AMM et à en assurer le bon usage auprès des professionnels de santé* »(109).

Cette information médicale précise la place du médicament dans la stratégie thérapeutique validée et recommandée par les instances telles que la HAS et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), pour le traitement dans la pathologie indiquée. L'information médicale délivrée comprend tous les éléments relatifs au bon usage, à la sécurité et à la surveillance du médicament. Le délégué médical responsable de cette activité d'information médicale est tenu d'informer les professionnels de santé sur l'ensemble des aspects réglementaires, pharmaco-thérapeutiques et médico-économiques relatifs à la spécialité présentée.

Pour ce faire, il présente aux professionnels de santé, les éléments suivants :

- Indication(s) thérapeutique(s) issue(s) de l'AMM
- Posologie(s)
- Durée(s) de traitement
- Effet(s) indésirable(s)
- Contre-indication(s)
- Interaction(s) médicamenteuse(s)
- Condition(s) de prescription
- Prix et modalités de prise en charge

L'ensemble de ces informations relatives au médicament ONIVYDE® sont présentées et décrites dans une aide de visite se présentant sous la forme d'un diaporama interactif disponible sur la tablette numérique du délégué médical.

Pour faciliter la compréhension et la mémorisation de ces informations par les professionnels de santé, tous ces éléments sont décrits et expliqués au sein des documents promotionnels devant être remis aux professionnels rencontrés.

1.3 Éléments devant être remis

L'ensemble des éléments devant être présentés par la personne responsable de l'activité d'information médicale est renseigné dans au sein de documents promotionnels tels que la fiche posologique du médicament regroupant les informations exhaustives sur la spécialité pharmaceutique et certains documents réglementaires non promotionnels comme les mentions légales du produit, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et l'avis de la commission de la HAS.

Ces documents promotionnels mis à la disposition des personnes exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont élaborés par le service marketing du laboratoire conformément aux dispositions du code de la santé publique et aux recommandations de l'ANSM. Ces documents sont pensés et créés par le chef de produit responsable du médicament, puis sont revus et corrigés par la personne en charge des affaires réglementaires qui s'assurent du contenu et de la forme du document et garantit la véracité et l'objectivité des informations écrites.

Ensuite, ces documents sont déposés à l'ANSM pour validation lors des périodes de dépôts d'éléments promotionnels qui ont lieu quatre fois par an. Si l'ANSM n'effectue par de retour et ne demande pas de modifications, alors un VISA promotionnel est accordé aux documents selon un accord tacite et pour une durée donnée.

« Les informations concernant l'usage du médicament et notamment les effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications sont mentionnées clairement de sorte que soit mise en évidence leur relation avec l'indication et le bénéfice avancé »(109).

Une fois le visa ANSM obtenu, et la signature du Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique délivrée, et l'inscription sur la liste positive des documents pouvant être utilisés par les délégués médicaux, les éléments promotionnels sont adressés aux délégués médicaux et peuvent être remis aux professionnels de santé.

« La personne exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection assure ses missions par le moyen exclusif de documents datés mis à sa disposition par l'entreprise, validé par le pharmacien responsable (nom et signature) et pour lequel un visa de publicité a été accordé par l'ANSM »(109).

Par conséquent, conformément à l'article R.5122-11 du CSP, les documents suivants doivent obligatoirement être remis aux professionnels de santé lors d'une activité d'information médicale(109) :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'AMM
- Le prix limite de vente au public
- La situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ou de l'agrément pour les collectivités
- L'avis de la commission de la transparence de la HAS

Pour le médicament ONIVYDE®, les éléments à remettre obligatoirement sont donc, l'avis de la commission de la transparence de la HAS en date de 2017, le livret des mentions légales en date d'août 2020, et la fiche posologique d'ONIVYDE®.

Enfin, « *est, en outre, obligatoirement remis au professionnel de santé tout document jugé nécessaire par la Haute autorité de santé, l'ANSM, l'Institut national du cancer, ou le CEPS* »(109).

2. Processus réglementaire lié à la promotion d'un médicament innovant à l'aide d'une communication digitale

2.1 Éléments devant être présentés et remis de façon digitale

Du fait de la crise liée à la pandémie de COVID-19, et la fermeture des centres hospitaliers à la visite médicale, les laboratoires pharmaceutiques se sont adaptés pour conserver leur activité d'information médicale et promotionnelle en mettant en place la visite à distance. Par conséquent, la visite médicale a été quelque peu modifiée, mais la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments n'a elle, pas été modifiée.

Il existait déjà, avant la crise du coronavirus, dans la charte de l'information par démarchage, une mention stipulant que « *l'utilisation des supports audio, vidéo ou interactifs ne dispensent pas de la remise des documents listés ci-dessous* »(109). Cette mention, indique précisément, que peu importe sous quel format la visite médicale est réalisée ; dès lors qu'une interaction entre un professionnel de santé et un délégué médical dans le cadre d'une activité promotionnelle a lieu, le représentant du laboratoire pharmaceutique est tenu de respecter la charte en vigueur. Il est par conséquent tenu, de délivrer les mêmes informations et de remettre les mêmes documents lorsqu'il effectue une visite en présentiel ou une visite à distance.

Mais alors, comment remettre les documents aux professionnels de santé lorsque l'accès dans les centres hospitaliers est interdit. Une nouvelle fois, les laboratoires pharmaceutiques ont dû s'adapter et faire preuve d'une grande réactivité pour que leur activité promotionnelle soit maintenue et surtout, qu'elle respecte toujours la charte en vigueur.

Il a donc été décidé ; dès lors qu'une visite médicale promotionnelle à distance été réalisée, de faire parvenir aux professionnels de santé rencontrés à distance, les documents réglementaires et promotionnelles qui doivent être remis mais cette fois-ci, de façon digitale et non plus physique. Pour ce faire, un courriel remerciant le professionnel de santé d'avoir accepté le rendez-vous en visioconférence est accompagné de liens vers les documents au format PDF. Celui-ci a été mis à disposition des délégués médicaux, et doit obligatoirement être adressé à la suite de l'entretien réalisé avec le professionnel de santé.

En conclusion, il est possible d'affirmer que la réglementation régissant le cadre de la visite médicale est identique, que cette dernière est lieu en présentiel ou en distanciel. C'est uniquement le format et la façon de présenter et de remettre les documents promotionnels et réglementaires qui diffèrent.

3. Les prescripteurs face à l'innovation

3.1 Des médecins majoritairement habitués à voir arriver de nouvelles molécules

Les médecins spécialisés dans la prise en charge de maladies liées aux cancers, sont plus sujets et plus exposés à l'innovation d'un point de vue global que leurs collègues prenant en charge d'autres types de maladies.

En effet, les nouvelles molécules arrivant sur le marché français et obtenant leur AMM aujourd'hui, sont majoritairement des médicaments anticancéreux. Ceci, peut facilement s'expliquer par les investissements massifs réalisés par la recherche publique et privée dans la lutte contre les maladies liées aux cancers.

Les investissements dans la recherche pour de nouvelles thérapies contre les cancers sont en partis liés au fait que le secteur de l'oncologie est vaste puisqu'il représentait un chiffre d'affaires de 139,4 milliards d'euros en 2020(110). Ce chiffre, est deux fois plus élevé qu'il y a cinq ans. De ce fait, le domaine de l'oncologie est aujourd'hui le premier marché mondial de l'industrie pharmaceutique^{Erreur ! Signet non défini.}. De plus, les ventes de médicaments anticancéreux pourraient atteindre près de 250 milliards d'euros en 2025(110).

Alors que les années 2000, ont été sources d'innovations dans les maladies cardiovasculaires, puis les années 2010 dans le VIH et l'hépatite C, l'innovation des années 2020 est fortement liée aux cancers.

De ce fait, les médecins oncologues ou les médecins spécialisés tels que les gastro-entérologues prenant en charge notamment les cancers digestifs, sont habitués à l'apparition de nouvelles molécules innovantes dans leur pratique quotidienne. A l'inverse, par exemple, des cardiologues, pour qui l'arrivée des anticorps monoclonaux dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie a représenté un réel bouleversement.

Les oncologues et gastro-entérologues n'ont donc pas été surpris de l'arrivée d'ONIVYDE®, médicament innovant étant donné sa formulation, dans la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas métastatique. Du fait même, de la faiblesse de l'arsenal thérapeutique à leur disposition et de l'espérance de vie réduite des malades atteints de cancers du pancréas, les médecins ont manifesté un grand intérêt à l'annonce de la commercialisation et de la disponibilité de cette nouvelle chimiothérapie injectable.

Les médecins spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de cancers, sont donc favorables et habitués à l'innovation, et surtout, sont demandeurs de nouvelles thérapies innovantes leur permettant de mieux prendre en charge les pathologies lourdes de leurs patients.

3.2 Des médecins sensibles aux coûts de traitements

Même si les médecins prenant en charge les pathologies liées aux cancers sont sensibles à l'innovation, ils ne le sont pas moins quant aux coûts de cette innovation.

En effet, depuis les restrictions budgétaires demandées et imposées aux professionnels de santé et aux établissements de santé lors des différentes lois de financement de la sécurité sociale, les médecins s'intéressent de plus en plus au prix des nouveaux médicaments. Cet intérêt vis-à-vis du coût des nouvelles thérapies pourrait également être expliqué par le fait que de plus en plus de traitements réussissent à obtenir une AMM en France, mais les laboratoires pharmaceutiques n'arrivent pas à conclure un accord avec le CEPS sur le prix de ces nouveaux traitements. Par conséquent, de nombreuses molécules innovantes sont utilisables par les praticiens, mais ne sont pas remboursées aux centres hospitaliers. Ces médicaments ne sont donc pas inscrits sur la « liste en sus » et sont donc pris en charge par les budgets respectifs des centres hospitaliers.

C'est exactement ce qui se passe avec ONIVYDE®, qui est aujourd'hui hors liste en sus. Aussi, certains médecins connaissant les finances de leur centre hospitalier, savent à l'avance s'ils pourront ou non bénéficier de ce nouveau traitement dans le cancer du pancréas métastatique.

En fonction du prix du traitement et des potentielles économies réalisées dans leurs services en utilisant de plus en plus de génériques ou de biosimilaires, les médecins pourraient parfois bénéficier de ce type de thérapie et donc d'ONIVYDE®.

Le risque qui se présente alors face à cette difficulté d'accès aux marchés pour ces thérapies, et que certains patients pourraient bénéficier de ces nouveaux traitements et d'autres non.

Par conséquent, il y aurait une disparité dans la prise en charge des patients et un accès inégalitaire aux thérapies innovantes en fonction des centres hospitaliers dans lesquels les patients se font soigner.

4. Nouvelle activité des délégués médicaux avec la flexibilité (mix distanciel / présentiel)

4.1 L'activité d'un délégué médical avant la crise du COVID

L'activité d'un délégué médical avant la crise liée à la pandémie de COVID-19, c'est-à-dire avant mars 2020, était la même depuis de nombreuses années.

Les activités du délégué, que sont les rendez-vous avec les professionnels de santé, les réunions hospitalières le midi ou le soir, les réunions professionnelles le soir ou les congrès le week-end avaient lieu en présentiel sur un site précis, tel qu'un restaurant, un hôtel ou un centre des congrès.

Le rôle principal du délégué médical était de se rendre dans les centres hospitaliers pour rencontrer les professionnels de santé et diffuser auprès d'eux, de l'information médicale sur les médicaments déjà commercialisés en présentant de nouvelles études scientifiques publiées récemment ou en informant de la commercialisation d'une nouvelle thérapie.

Cependant, une des difficultés apparente pour ces personnes exerçant une activité d'information médicale par démarchage était l'accès aux professionnels de santé qui devenait de plus en plus difficile. En effet, du fait de la réduction sans cesse des effectifs de professionnels de santé, ces derniers disposaient de moins en moins de temps pour recevoir la visite médicale. Par conséquent, les contacts se faisaient moins récurrents et surtout moins longtemps. Les échanges avaient souvent lieu au détour d'un couloir de l'hôpital et n'étaient pas propices à une discussion approfondie.

Ainsi, le contact physique et le relationnel étaient deux notions centrales de ce métier qui permettait à un laboratoire pharmaceutique d'apporter de l'information médicale sur leur traitement aux professionnels de santé ciblés.

4.2 L'activité d'un délégué médical pendant la crise du COVID

Dès le début de l'année 2020, et l'apparition des premiers cas de personnes contaminés par le coronavirus en Chine notamment, et suite au confinement généralisé de la population décrétée par le Président de la République, Monsieur Emmanuel MACRON, le 16 mars 2020 ; le métier de délégué médical et plus particulièrement du marketing pharmaceutique a profondément été impacté et a invraisemblablement évolué.

En effet, les personnes assurant une activité d'information médicale par démarchage ne faisaient pas partis des personnes autorisées à circuler librement et à exercer leur métier. De plus, les centres hospitaliers étaient totalement fermés à la visite médicale puisque leur accès était interdit aux personnes extérieures à l'exception des malades et du personnel soignant.

Après avoir observé, contraint et forcé, une période qui pourrait être qualifiée de chômage technique, il a bien fallu que les laboratoires pharmaceutiques s'organisent pour permettre une reprise de leurs activités de marketing promotionnel et donc une reprise de l'activité des délégués médicaux.

Pour cela, la mise en place de la visite à distance a été une réelle opportunité. Cette technologie a permis autant que faire ce peu de renouer le contact avec certains professionnels de santé.

Cependant, au cours de cette première vague de malades infectés par le COVID-19, certains services et médecins ont été réquisitionnés. L'activité à l'hôpital est donc devenue très dense et l'activité d'information médicale ne représentait bien évidemment pas une priorité.

Même si la visite médicale à distance a permis une légère reprise d'activité, elle n'a pas permis d'échanger avec l'ensemble des professionnels de santé. Cette activité était aussi dépendante d'un accord de rendez-vous entre le médecin et le délégué médical qui ne pouvait se faire qu'au travers d'échanges de courriels. Or, certains professionnels de santé ne traitent pas leurs courriels, ou n'ont pas d'adresse électronique. Il était donc parfois impossible de prendre contact avec certains praticiens.

Enfin, l'ensemble des activités autres que la visite médicale à proprement parlé, tels que les réunions hospitalières, les congrès ou événements régionaux ont été purement et simplement annulés.

4.3 L'activité d'un délégué médical après la crise du COVID

Les laboratoires pharmaceutiques et les délégués médicaux ont donc dû faire preuve d'une grande réactivité et d'une adaptabilité prononcée pour passer d'une activité d'information médicale en présentiel à 100% à une activité réduite à néant puis à une légère reprise avec la mise en place de la visite à distance. Il ne faut pas non plus omettre, que la majorité des délégués médicaux aujourd'hui en poste, sont des personnes ayant plus de 45 ans en moyenne, non familiarisées avec les outils électroniques. Une longue période de formation aux nouveaux outils et aux nouvelles plateformes de visioconférences a été nécessaire pour une appropriation réussie de ces nouveaux outils et donc une meilleure utilisation de ces derniers par les délégués médicaux.

Dès les mesures et restrictions de déplacements liées aux confinements successifs levées, et surtout dès lors que les centres hospitaliers le permettaient, les délégués médicaux ont repris leur activité d'information médicale par démarchage de façon physique, et se sont rendus au contact des professionnels de santé.

Cependant, aujourd'hui et alors que la crise du COVID n'est pas réellement terminée, l'activité du délégué médical a profondément évolué.

En effet, certains professionnels de santé peu désireux auparavant de recevoir la visite médicale, utilisent le motif d'incertitude liée à une éventuelle remontée du nombre de cas de malade atteints par la COVID-19 pour ne pas recevoir la visite médicale.

Il est également à noter que de plus en plus de médecins reçoivent maintenant la visite médicale uniquement sur rendez-vous. Même si cela permet de dialoguer de manière plus aisée et plus longuement avec le professionnel de santé, il apparaît tout de même que cela complique l'activité du délégué médical. En effet, les médecins proposant qu'un à deux rendez-vous par semaine, du fait du nombre important de laboratoires pharmaceutiques et donc de délégués médicaux il devient de plus en plus difficile de s'entretenir régulièrement avec ce type de praticiens. Alors qu'auparavant il était potentiellement possible de voir ce médecin une fois par mois dans le couloir, il est maintenant uniquement possible de le voir que quatre ou cinq fois par an. Cela réduit donc considérablement le nombre de contact entre un délégué médical et sa cible.

La mise en place des interactions à distance à l'aide des plateformes de visioconférences représente aujourd'hui une réelle opportunité pour les laboratoires pharmaceutiques et pour les délégués médicaux, qui disposent d'une nouvelle opportunité pour accéder aux professionnels de santé et établir un contact.

Ainsi, que ce soit pour le compte de la visite médicale à proprement parlé, pour l'organisation d'un congrès, la réalisation d'un webinaire ou encore d'une réunion avec plusieurs médecins travaillant dans différents centres hospitaliers dans la France, la visite médicale à distance apparaît comme un moyen supplémentaire de contact en présentiel pour échanger avec ces praticiens.

De plus, aujourd'hui il existe de plus en plus d'événement hybrides alliant à la fois présentiel et distanciel. Le délégué médical exerçant une activité de promotion médicale par démarchage dispose donc aujourd'hui de plus de moyens de communication et de contacts avec les professionnels de santé qu'ils n'en disposaient avant la crise liée au COVID-19.

Pour convenir d'un rendez-vous avec un praticien et diffuser de l'information médicale sur la commercialisation d'une nouvelle thérapie innovante dans une maladie pour laquelle l'arsenal thérapeutique est limité, comme cela est le cas pour ONIVYDE®, le délégué médical peut soit convenir d'un rendez-vous en présentiel avec le médecin, soit convenir d'un rendez-vous à distance. Grâce à l'adaptation remarquable du service marketing du laboratoire pharmaceutique, le délégué médical peut exercer son activité dans le respect de la charte régissant son exercice puisqu'il peut à la fois présenter et remettre des documents d'informations médicales promotionnelles ou non de manière physique ou digitale.

Si le délégué médical souhaite organiser une réunion hospitalière pour présenter un nouveau médicament tel qu'ONIVYDE® à l'ensemble des médecins du service, il peut organiser cette réunion dans le service hospitalier sous un format physique tout en invitant les professionnels de santé non présents ce jour-là, à l'hôpital, pour suivre la réunion en distanciel.

Enfin, lorsqu'un délégué souhaite convier un professionnel de santé à un congrès au cours duquel seront présentées les dernières nouveautés scientifiques concernant une nouvelle thérapie innovante comme cela a pu être le cas pour ONIVYDE®, il peut soit proposer une invitation en présentiel au praticien, soit lui proposer une invitation à suivre l'événement à distance depuis chez lui.

Les perspectives et possibilités pour augmenter le nombre de contact entre une personne travaillant pour un laboratoire pharmaceutique et exerçant une activité d'information médicale par prospection ou démarchage et un professionnel de santé sont donc aujourd'hui multiples et existent sous différentes formes, à savoir en présentiel, en distanciel ou sous format hybride.

Étant donné son incidence croissante, son taux de mortalité élevé et le faible nombre de traitements disponibles, le cancer du pancréas est un cancer agressif pour lequel il est nécessaire que les institutions publiques et les laboratoires privés investissent massivement afin de faire avancer la recherche et le développement de molécules permettant d'augmenter la survie des malades atteints de ce cancer.

Toutefois, face à ce type de cancer, certains laboratoires disposent d'innovations pour aider les patients. C'est notamment le cas des Laboratoires Servier avec leur médicament ONIVYDE®. En effet, grâce aux résultats positifs issus de l'étude de phase III, NAPOLI-1, des recommandations des sociétés savantes et de l'obtention de l'AMM, il apparaissait évident aux Laboratoires Servier de commercialiser ce traitement en France même si leur prédécesseur en avait décidé autrement du fait du non-remboursement du médicament. Le besoin en santé publique pour le cancer du pancréas est tel que cette décision apparaît comme éthique, logique et responsable.

Cependant, une fois les autorisations des instances françaises obtenues et la décision prise de lancer le médicament sur le marché français en pleine période COVID, il fut indispensable pour le laboratoire de définir une stratégie marketing et une stratégie de communication pour informer de la disponibilité de ce traitement, mais aussi pour garantir son bon usage auprès des professionnels de santé.

C'est alors qu'une stratégie de communication digitale a dû être mise en place. Cette dernière s'est majoritairement appuyée sur les délégués médicaux pour effectuer une présentation à distance du médicament auprès des pharmaciens exerçant à l'hôpital et des médecins spécialisés en oncologie et en gastro-entérologie.

Cette stratégie de communication digitale validée par les agences de tutelles françaises s'est attelée à présenter le médicament de manière objective en mentionnant l'indication obtenue, la place dans la stratégie thérapeutique et en s'appuyant sur les recommandations des sociétés savantes européennes et nationales. Ainsi, du fait de l'indication donnée par les instances françaises et des recommandations d'experts, Les Laboratoires Servier ont décidé de communiquer sur les preuves scientifiques du positionnement de l'ONIVYDE® en deuxième ligne de traitement après la gemcitabine pour des patients en bon état général atteints d'un adénocarcinome du pancréas.

La crise liée au coronavirus n'a donc pas facilité la communication de l'information médicale aux professionnels de santé, mais le laboratoire a su faire preuve de réactivité en s'adaptant pour mettre malgré tout à disposition ce traitement et surtout pour finalement répondre à son but premier : traiter les patients atteints de cancer du pancréas.

L'intérêt du patient étant au cœur des préoccupations des laboratoires pharmaceutiques, le choix de recruter et de former des pharmaciens pour exercer le métier de délégué médical apparaît de plus en plus comme une évidence. En effet, le pharmacien grâce à sa formation scientifique et médicale connaît la pathologie et est le plus à même de comprendre les études cliniques en lien avec le médicament.

De plus, il est aisé pour un pharmacien disposant d'une double compétence en marketing de mettre en application la stratégie marketing et la stratégie de communication digitale décidées et mises en place par le laboratoire pharmaceutique.

Le pharmacien étant le garant du bon usage du médicament du point de vue de la santé publique, et disposant de compétences en marketing et communication, il présente donc une valeur ajoutée indéniable pour les entreprises du médicament et apparaît désormais comme la personne la mieux placée pour présenter et recommander le traitement aux médecins prescripteurs.

CONCLUSION

Mettre en place une stratégie pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations n'est pas chose aisée. Et mettre en place une stratégie pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations, durant une période marquée par la pandémie de COVID-19, et obligeant le laboratoire pharmaceutique à s'appuyer sur une communication digitale l'est encore moins. Mais, mettre en place une stratégie de communication digitale pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant non pris en charge par l'assurance maladie peut sembler être un défi hautement difficile à relever.

Mais, le cancer du pancréas étant aujourd'hui la 4^{ème} cause de décès par cancer en France et probablement la 2^{ème} cause d'ici 2040, il était primordial de réussir ce défi pour traiter les patients atteints de ce cancer.

Ce défi, passe par la mise en place d'une stratégie marketing dont l'une de ses composantes est la stratégie de communication et plus particulièrement la stratégie de communication digitale. Celle-ci, s'appuie sur l'utilisation de nombreux supports digitaux et canaux de communication présents aujourd'hui et mis à la disposition des laboratoires pharmaceutiques. Leur utilisation permet notamment en pleine période COVID d'être décuplée et leurs fonctions sont élargies pour devenir un véritable pilier des échanges avec les professionnels de santé.

Cette stratégie de communication digitale offre aux laboratoires pharmaceutiques la possibilité de promouvoir le bon usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations auprès de sa cible, les médecins prescripteurs. Cette coopération avec les prescripteurs peut être améliorée grâce à cette stratégie de communication digitale, offrant des perspectives intéressantes en termes de réactivité et de capacité d'adaptation pour les entreprises.

Avant la pandémie, l'industrie pharmaceutique axait essentiellement sa stratégie de communication sur des contacts en présentiel avec des échanges en face à face entre les délégués médicaux et les professionnels de santé. Aujourd'hui, cette stratégie s'est nettement digitalisée, donnant un rôle hybride aux délégués médicaux.

La crise liée au coronavirus aura eu au moins le bénéfice d'enrichir les stratégies marketing et de communication puisque la digitalisation mise en place, notamment à travers les congrès virtuels, les webinaires et les visites à distance, sont autant d'actions nouvelles dont disposent les laboratoires pharmaceutiques pour créer une campagne marketing. Ces entreprises ont dorénavant le choix entre développer et mettre en place une stratégie portée par le présentiel, ou le distanciel, ou les deux à la fois grâce au format hybride.

Cependant, cette stratégie étant innovante, les industriels du médicament ne disposent pas encore du recul nécessaire pour mesurer son efficacité. Même s'il est évident que celle-ci a permis dans un premier temps de garder le contact avec les professionnels de santé, il est parfois difficile de mesurer la qualité de ces échanges. Ainsi, l'impact de cette nouvelle stratégie de communication sur le long terme reste à analyser afin de déterminer s'il est préférable pour les laboratoires pharmaceutiques d'axer leurs campagnes marketing sur des interactions en présentiels, en distanciels ou sous format hybride. Il y a toutefois fort à parier que les industriels du médicament continueront d'utiliser ces outils de communication digitaux une fois la crise du COVID terminée. Leur enjeu sera d'utiliser ceux qui ont fonctionné durant la pandémie en les intégrant au mieux dans leur stratégie marketing globale afin de l'enrichir avec pertinence.

C'est donc en misant sur une toute nouvelle communication digitale décuplée en pleine période COVID que Les laboratoires Servier ont voulu faire de cette stratégie, un pilier de la promotion d'ONIVYDE® dans le respect des recommandations et des réglementations mises en place par les autorités françaises compétentes.

Il apparaîtrait donc qu'une stratégie marketing murement réfléchie, orientée vers une stratégie de communication digitale multicanal et s'appuyant sur de nouveaux outils digitaux, permettrait aux industriels du médicament de promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations auprès des professionnels de santé.

Cette stratégie pourrait vraisemblablement s'appliquer à d'autres thérapies. Toutefois, la digitalisation d'une stratégie marketing étant un processus innovant, il paraît pertinent de la réserver aux médicaments novateurs apportant un réel bénéfice aux patients souffrant de maladies dont l'arsenal thérapeutique est limité. Il semble difficile d'imaginer un laboratoire miser sur ce type de stratégie pour promouvoir l'usage de médicaments non innovants, éprouvés et connus de tous, qui plus est lorsque ceux-ci sont soumis à une très forte concurrence avec de nombreux autres traitements.

Enfin, même s'il n'est pas aisé de réussir à mettre en place une stratégie de communication digitale pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant, il ne faut pas négliger que « *ce qui a déjà été inventé appartient au passé, seules les innovations sont dignes d'intérêt* », Ettore BUGATTI.

ANNEXES

Quelle stratégie peut être mise en place par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations en s'appuyant sur une communication digitale ?

Le cas du cancer du pancréas métastatique

Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie soutenue publiquement par Hugo BONSANG le 7 juin 2022



SOMMAIRE

01

LA PROBLÉMATIQUE

02

LE CANCER DU PANCRÉAS
METASTATIQUE

03

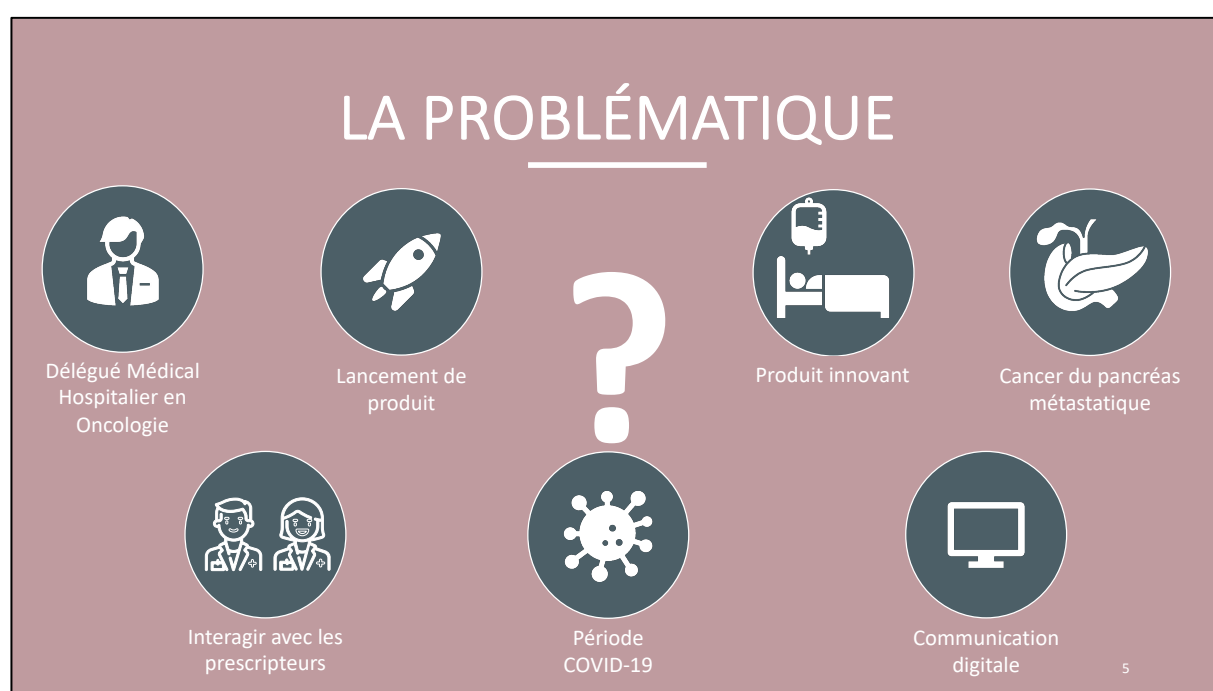
LA PRISE EN CHARGE DU
CANCER DU PANCRÉAS
METASTATIQUE

04

LA STRATÉGIE DE
COMMUNICATION DIGITALE

05

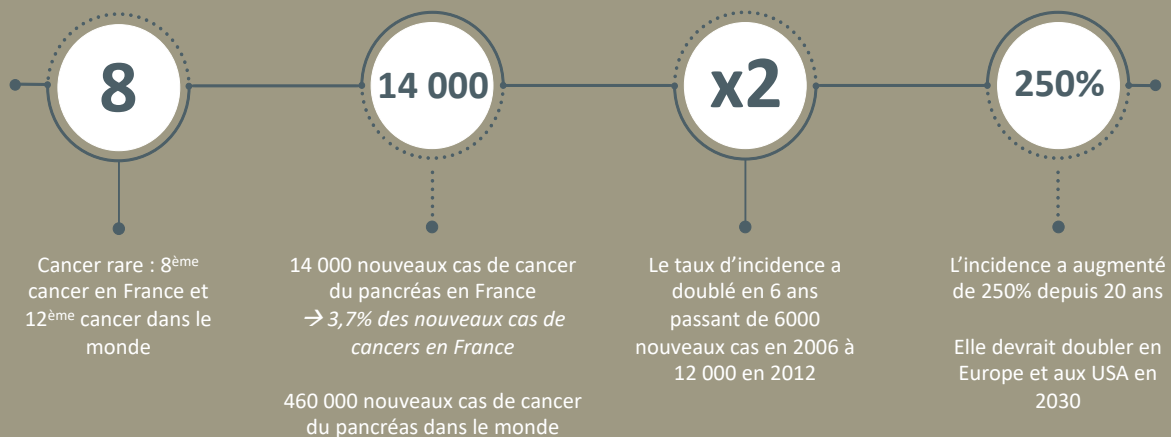
UNE PROMOTION MEDICALE
HYBRIDE



LE CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE

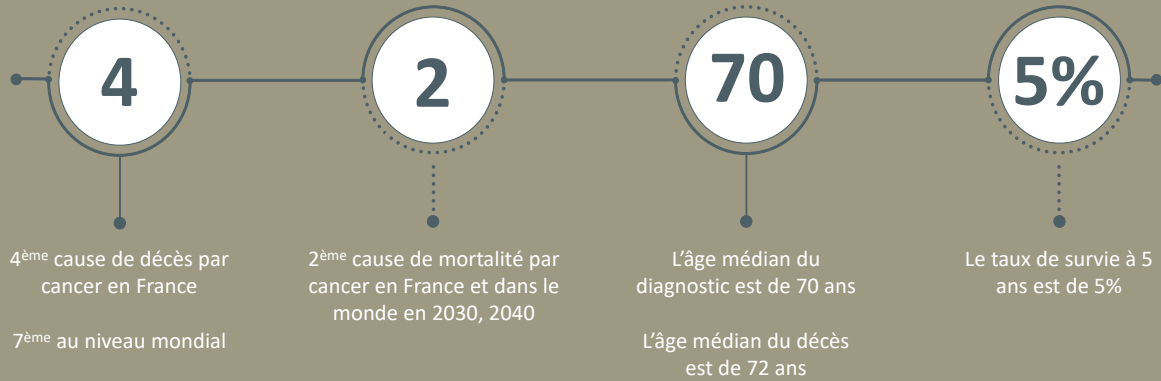


ÉPIDÉMIOLOGIE



7

ÉPIDÉMIOLOGIE



8

FACTEURS DE RISQUES

FACTEURS DE RISQUES INTRINSÈQUES



Âge : La majorité des cancers du pancréas a été diagnostiquée chez des personnes âgées de plus de 50 ans



Sexe : Incidence plus importante chez les hommes que chez les femmes



Origine ethnique : Incidence 27% plus élevée chez les hommes afro-américains que chez les hommes caucasiens

9

FACTEURS DE RISQUES

FACTEURS DE RISQUES EXTRINSÈQUES



Tabagisme : responsable de 20 à 25% des cancers du pancréas



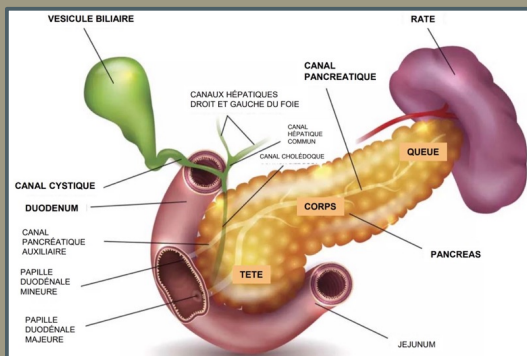
Obésité : associée à un taux de mortalité de 20 à 40% par cancer du pancréas



Diabète : associé à une augmentation du risque de développer un cancer du pancréas de 40%

10

LES DIFFÉRENTS TYPES DE CANCER DU PANCRÉAS



CANCERS DE LA TÊTE

Les plus fréquents (60 à 70% des cas)
Identifiés par des tumeurs de petite taille

CANCERS DU CORPS ET DE LA QUEUE

Retrouvés dans 20 à 25% des cas
Identifiés par des tumeurs de grande taille

CANCERS DIFFUS

Les plus rares (10 à 20% des cas)

→ La plupart des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes, tumeurs malignes (retrouvées dans plus de 90% des cas) développées à partir des canaux pancréatiques intervenant dans la fonction exocrine

12

LES SIGNES ET SYMPTÔMES DU CANCER DU PANCRÉAS



MALADIE SILENCIEUSE

Aucun symptôme distinctif au stade précoce, développement sur plusieurs mois ou plusieurs années



DIAGNOSTIC TARDIF

Au stade métastatique, lorsque les traitements chirurgicaux à visée curative ne sont plus possibles

01

DOULEURS FORTES
persistantes et ne
cédant pas, au creux
de l'estomac, pouvant
irradier le dos

02

DÉMANGEAISONS (prurit)

03

TROUBLES DIGESTIFS
nausées, vomissements,
perte d'appétit

04

ICTÈRE OU JAUNISSE
premier indice du cancer du
pancréas

⇒ Tumeur de la tête :
ictère

⇒ Tumeur du corps et
de la queue :
évolution silencieuse

Ces signes et symptômes peuvent
caractériser le cancer du pancréas
métastatique, mais dépendent également
de la localisation de la tumeur sur l'organe
touché

13

LE DIAGNOSTIC DU CANCER DU PANCRÉAS

NFS

Recherche des marqueurs
tumoraux : ACE, CA 19-9

02

03

IMAGERIE

La tomodensitométrie (examen de
référence), l'échographie endoscopique,
l'IRM et le TEP Scan

EXAMEN CLINIQUE

Identification des signes
et étude des antécédents
médicaux, facteurs de
risques

01



04

BIOPSIE

Confirmation du diagnostic
par examen
anatomopathologique

14



LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS		
EST-CE UN CANCER RÉSÉCABLE ?		
RÉSÉCABLE Représente 10 à 20% des cas au moment du diagnostic	RÉSÉCABILITÉ LIMITE Représente 10 à 20% des cas au moment du diagnostic	NON RÉSÉCABLE LOCALEMENT AVANCÉ Représente 30 à 40% des cas au moment du diagnostic MALADIE MÉTASTATIQUE Représente 30 à 40% des cas au moment du diagnostic

16

LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS

TRAITEMENTS CURATIFS

THÉRAPIE NÉOADJUVANTE

Réduire la masse tumorale afin de rendre la tumeur résécable

CHIRURGIE

Seule option curative

THÉRAPIE ADJUVANTE

Contrôler les micrométastases et allonger la survie globale

TRAITEMENTS PALLIATIFS

THÉRAPIES PALLIATIVES

Soulager les souffrances du patient

17

LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS

NAB-PACLITAXEL
Bloque la mise en place du fuseau mitotique pendant la mitose

PACLITAXEL

DOCETAXEL

IRINOTÉCAN
Prodrogue transformée en SN-38 par des carboxylestérases inhibant la topoisomérase I, une enzyme impliquée dans la séparation des brins d'ADN prêts à être copiés

POISONS DU FUSEAU

INHIBITEURS DE TOPOISOMÉRASES

ANTIMÉTABOLITES

GEMCITABINE
Inhibe la synthèse de l'ADN et la division cellulaire

5-FLUOROURACILE (5-FU)
Perturbe l'épissage de l'ARN et la synthèse des protéines

CAPECITABINE
Prodrogue orale transformée en 5-FU par des enzymes

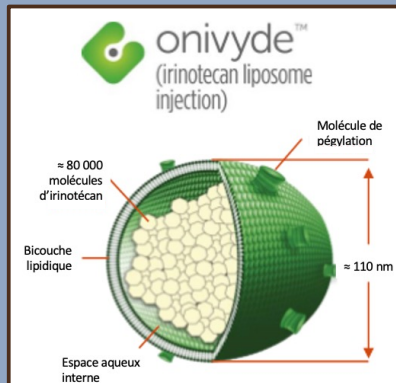
OXALIPLATINE
Endommage l'ADN empêchant ainsi la réplication cellulaire

CISPLATINE

AGENTS ALKYLANTS

18

LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS



Molécule développée et brevetée en 2003 par un laboratoire Taiwanais

AMM Européenne

Acquisition par Les Laboratoires SERVIER

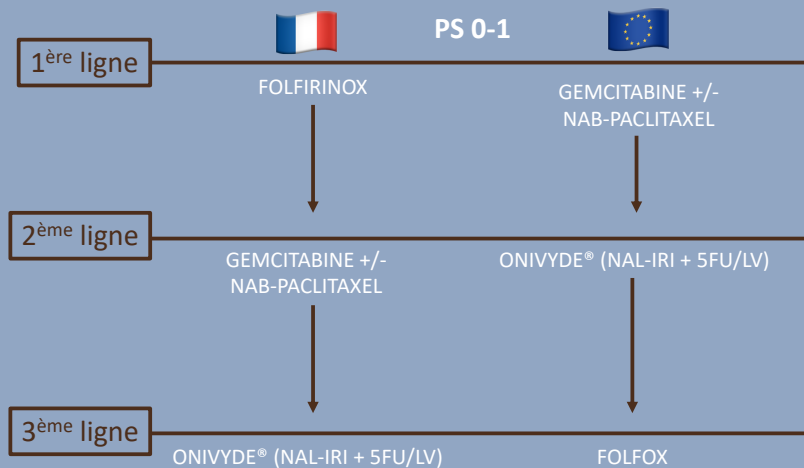


INDICATION DE LA HAS (AVRIL 2017)

« ONIVYDE®, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine »

19

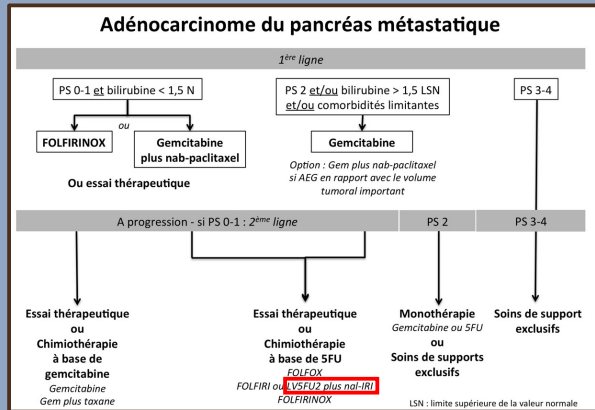
LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS



20

LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS

Arbre décisionnel des recommandations thérapeutiques françaises pour les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique



9.5.4.2. Deuxième ligne

REFERENCES

Chimiothérapie si PS 0-1 (*niveau de recommandation : grade A*).

- Chimiothérapie par 5-FU plus nal-IRI (*niveau de recommandation : grade A*) après 1^{ère} ligne par gemcitabine (non remboursé)
- Chimiothérapie par 5-FU plus oxaliplatine (*niveau de recommandation : grade B*) après 1^{ère} ligne par gemcitabine

OPTIONS

- Chimiothérapie par FOLFIRI après 1^{ère} ligne par gemcitabine (*niveau de recommandation : grade C*)
- Chimiothérapie par gemcitabine après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX (*accord d'experts*)
- Chimiothérapie par gemcitabine plus nab-paclitaxel après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX si PS 0-1 (*avis d'experts*)
- Monothérapie par gemcitabine ou 5-FU si PS2 (*avis d'experts*)

21

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE



22

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE

« la communication digitale définit dans un écosystème numérique, la stratégie et les actions de communication à mener sur le web, les médias sociaux, les terminaux mobiles et les objets connectés »

STRATÉGIE MULTICANAL

Additionner les différents canaux de communication sans créer de liens entre eux

STRATÉGIE CROSSCANAL

Coordonner les différents canaux de communication afin d'ajouter de l'interaction et de la synergie entre chaque canal

STRATÉGIE OMNISCANAL

Faire le lien et assurer une bonne coordination entre les canaux de communication physiques et digitaux

23

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE



CONNAISSANCE DES PDS

Réaliser un ciblage précis en analysant leur comportement pour connaître leurs préférences en termes d'outils de communication



STRATÉGIE MULTICANAL

Multiplier les canaux de communication permettant de choisir le bon contenu diffusé sur le bon canal et à la bonne cible



RENFORCER LE LIEN AVEC LES PDS

Renforcer le lien avec les prescripteurs en faisant preuve d'inventivité et d'originalité



ACCOMPAGNEMENT DES ÉQUIPES

Réussir à convaincre les équipes de transformer leurs habitudes de travail en les accompagnant et en les formant à l'utilisation des outils digitaux

24

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE



EQUIPEMENTS

Utilisation de l'ordinateur pour un usage professionnel dans 100% des cas, smartphone 77% et tablette 19%



TEMPS PASSÉ

117,4 minutes passées sur internet dans un cadre professionnel pour accéder à des infos scientifiques sur la recherche clinique, les pathologies ou les médicaments



APPLICATIONS

70% des oncologues utilisent une application de calcul médical, dosage ou EI



FORMATIONS

65% considèrent les symposiums, webinars comme format à privilégier



SOURCES D'INFORMATIONS

75% des oncologues jugent les newsletters utiles
94% échanges avec les confrères
98% les congrès

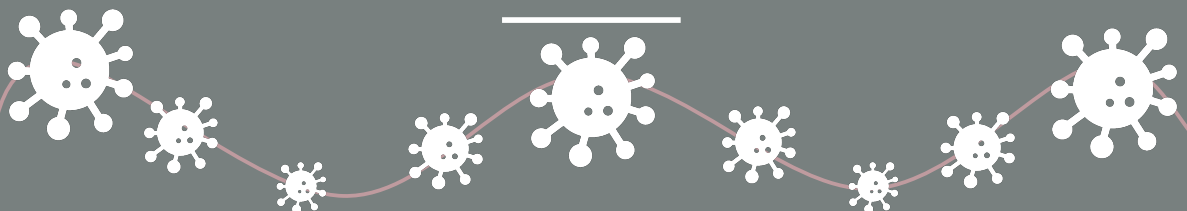


ÉCHANGES AVEC LES DÉLÉGUÉS

12% intéressés par la VAD
51% pour le face à face
54% intéressés par les congrès et conférences à distance

25

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE



CIBLE

Faire preuve de compassion, de bienveillance
Prendre contact avec certains PDS en priorité



CANAUX DE COMMUNICATION

Les canaux pour interagir avec les PDS sont-ils toujours les bons ?
Sont-ils aussi performants qu'avant la crise ?



CONTENU

Contenu adapté et en accord avec les attentes des PDS, leur apporter un réel service qualitatif

26

LA STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE

E-MAILING

Newsletter promotionnelle envoyée par le laboratoire exploitant à l'ensemble des PDS pour les informer d'une actualité sur un médicament

VISITE À DISTANCE

Visite promotionnelle effectuée par les Délégués Médicaux aux PDS à l'aide d'applications de visioconférences et d'une aide de visite digitale

WEBINAIRE

Organisation d'une réunion sur un sujet précis regroupant plusieurs PDS à distance

HYBRIDE

Mélange d'événements en présentiel et d'événements à distance

27



UNE PROMOTION
MÉDICALE HYBRIDE

28

UNE PROMOTION MÉDICALE HYBRIDE

L'ACTIVITÉ D'UN DÉLÉGUÉ MÉDICAL AVANT LA CRISE COVID



Activité inchangée depuis de nombreuses années



Échanges et rendez-vous avec les PDS exclusivement en face à face



Se rendre dans les centres hospitaliers pour rencontrer les PDS et diffuser de l'information médicale



Difficulté d'accès aux PDS qui accordent de moins en moins de temps à la visite médicale. Contacts moins récurrents et plus courts

29

UNE PROMOTION MÉDICALE HYBRIDE

L'ACTIVITÉ D'UN DÉLÉGUÉ MÉDICAL PENDANT LA CRISE COVID



Centres hospitaliers fermés à la visite médicale



Annulation des rendez-vous, réunions hospitalières, congrès médicaux



Mise en place de la VAD (Visite À Distance) permettant une légère reprise de l'activité



VAD dépendante d'un accord avec le PDS et d'une connexion internet efficace

30

UNE PROMOTION MÉDICALE HYBRIDE

L'ACTIVITÉ D'UN DÉLÉGUÉ MÉDICAL APRÈS LA CRISE COVID



Reprise de l'activité d'information médicale par démarchage de façon physique



La VAD reste aujourd'hui une opportunité supplémentaire de contact avec les PDS



Évolution de la visite médicale qui se fait de plus en plus sur rendez-vous



Événements hybrides :
- Visites présentiel ou VAD
- Webinaires présentiel ou à distance
- Congrès présentiel ou à distance

31

CONCLUSION



Incidence croissante, taux de mortalité élevé et faible nombre de traitements disponibles
→ Cancer du pancréas est un cancer agressif



Réussir à informer les PDS de la mise à disposition d'une nouvelle thérapie innovante dans le cancer du pancréas



Quelle stratégie adopter quand ce traitement est non pris en charge par l'assurance maladie et commercialisé pendant la pandémie de COVID-19 ?

01

STRATÉGIE DE COMMUNICATION DIGITALE

02

PASSAGE D'UNE PROMOTION MÉDICALE EN PRÉSENTIEL À UNE PROMOTION MÉDICALE HYBRIDE

03

L'IMPACT DE CETTE NOUVELLE STRATÉGIE DE COMMUNICATION SUR LE LONG TERME RESTE À ANALYSER

Une stratégie de communication digitale multicanal s'appuyant sur de nouveaux outils digitaux, permettrait aux industriels du médicament de promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations auprès des professionnels de santé

32



BIBLIOGRAPHIE

1. Insee. Définition - Taux d'incidence [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>
2. Santé Publique France. Cancers [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
3. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Cancer du pancréas [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas-1>
4. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer today [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Institut National du Cancer. Définition âge médian [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/age-median>
6. National Cancer Institute. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
7. Insee. Définition - Taux de mortalité [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1695>
8. Institut National du Cancer. Définition survie [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/survie>
9. VIDAL. Les symptômes et l'évolution du cancer du pancréas [Internet]. VIDAL. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-pancreas/symptomes-evolution.html>
10. Extrinsic And Intrinsic Risk Factors - Lessons [Internet]. BlendSpace. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: https://www.blendspace.com/lessons/qTh4cgiiQYX7_Q/extrinsic-and-intrinsic-risk-factors
11. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. sept 2015;26:v56-68.
12. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. févr 2019;10(1):10-27.
13. Shavers VL, Harlan LC, Jackson M, Robinson J. Racial/Ethnic Patterns of Care for Pancreatic Cancer. *J Palliat Med*. juill 2009;12(7):623-30.
14. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology*. 1 juill 2012;23(7):1880-8.

15. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA. 24 juin 2009;301(24):2553-62.
16. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Causes Control. 1 janv 2013;24(1):13-25.
17. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiébaud ACM, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al. Alcohol Use and Risk of Pancreatic Cancer: The NIH-AARP Diet and Health Study. American Journal of Epidemiology. 1 mai 2009;169(9):1043-51.
18. Parent N. Anatomie et Radioanatomie du Pancréas [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2012_Medecine_ParentNicolas/web/html/index2f8d.html?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=8
19. Hoffman M, MD. The Pancreas (Human Anatomy) [Internet]. WebMD. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/digestive-disorders/picture-of-the-pancreas>
20. Pancreas Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy. 11 juin 2021 [cité 28 juill 2021]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1948885-overview>
21. Anatomie du pancréas [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/>
22. B. A. B, A. S. N. How Does Your Spleen Work? [Internet]. ThoughtCo. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.thoughtco.com/spleen-anatomy-373248>
23. Anatomy of The Pancreas. Prof. Oluwadiya KS - PDF Free Download [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.net/62422231-Anatomy-of-the-pancreas-prof-oluwadiya-ks.html>
24. Unité hépatobiliaire et pancréatique de Strasbourg. Pancréas [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://foie-pancreas-strasbourg.eu/pathologies/pancreas/>
25. Futura. Définition - Exocrine [Internet]. Futura. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-exocrine-2687/>
26. Futura. Définition - Endocrine [Internet]. Futura. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-glande-endocrine-11282/>
27. Logsdon CD, Ji B. The role of protein synthesis and digestive enzymes in acinar cell injury. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. juin 2013;10(6):362-70.

28. Pancreas, Insulin, and Diabetes - Endocrine Glands and Their Hormones [Internet]. BrainKart. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: http://www.brainkart.com/article/Pancreas,-Insulin,-and-Diabetes---Endocrine-Glands-and-Their-Hormones_21860/
29. Unité hépatobiliaire et pancréatique de Strasbourg. Tumeurs pancréatiques [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://foie-pancreas-strasbourg.eu/pathologies/pancreas/tumeurs-pancreatiques/>
30. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. mai 2010;21:v55-8.
31. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent Progress in Pancreatic Cancer. *CA Cancer J Clin*. sept 2013;63(5):318-48.
32. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : insidieux [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/insidieux/43333>
33. Pratap Tiwari. Pancreatic cancer [Internet]. 12:33:48 UTC [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/pratapsagar/pancreatic-cancer-96057744>
34. Hamblin T. How Is Pancreatic Cancer Diagnosed and Staged? [Internet]. Verywell Health. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/pancreatic-cancer-diagnosis-and-staging-4120198>
35. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 21 mai 2018;24(19):2047-60.
36. TNM staging and grades | Pancreatic cancer | Cancer Research UK [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/stages-types-grades/tnm-staging>
37. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v20/i31/10740.htm>
38. Stages of pancreatic cancer - Canadian Cancer Society [Internet]. www.cancer.ca. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/cancer-type/pancreatic/staging/?region=on>
39. Roth MT, Cardin DB, Berlin JD. Recent advances in the treatment of pancreatic cancer. *F1000Res*. 21 févr 2020;9:131.
40. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : Résécable [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/r%C3%A9s%C3%A9cable/68586>
41. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and

- Meta-analysis of Response and Resection Percentages. PLoS Med. 20 avr 2010;7(4):e1000267.
42. La chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rape>
 43. Silvestris N, Longo V, Cellini F, Reni M, Bittoni A, Cataldo I, et al. Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology. févr 2016;98:309-24.
 44. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg. mai 2004;91(5):586-94.
 45. Living With Cancer : Whipple procedure for pancreatic cancer [Internet]. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/>. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/living-with-cancer-whipple-procedure-for-pancreatic-cancer/>
 46. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas : 50 years of surgery. Cancer. 1987;60(9):2284-303.
 47. D'Angelo FA, Antolino L, La Rocca M, Petrucciani N, Magistri P, Aurello P, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in resectable pancreatic cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Med Oncol. mars 2016;33(3):28.
 48. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, et al. Surgery for Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. avr 2007;245(4):566-72.
 49. Sen N, Falk S, Abrams RA. Role of Chemoradiotherapy in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings for Resectable Pancreatic Cancer. Clinical Oncology. sept 2014;26(9):551-9.
 50. Institut National du Cancer. Définition adjuvant [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/adjuvant>
 51. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. New England Journal of Medicine. 18 mars 2004;350(12):1200-10.
 52. Chemotherapy for Pancreatic Cancer [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/treating/chemotherapy.html>
 53. Chemotherapeutic agents – Knowledge for medical students and physicians.pdf.
 54. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. J Gastrointest Cancer. sept 2015;46(3):201-11.

55. Van Laethem J-L, Verslype C, Iovanna JL, Michl P, Conroy T, Louvet C, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol*. mars 2012;23(3):570-6.
56. Sclafani F, Iyer R, Cunningham D, Starling N. Management of metastatic pancreatic cancer: Current treatment options and potential new therapeutic targets. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 sept 2015;95(3):318-36.
57. Walker EJ, Ko AH. Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: An expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol*. 7 mars 2014;20(9):2224-36.
58. Onclive_Third-Line Therapy for Pancreatic Cancer.png.
59. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 12 juill 2016;115(2):188-94.
60. Pancreatic Cancer - Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net. 2012 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/types-treatment>
61. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Digestive and Liver Disease*. déc 2018;50(12):1257-71.
62. Institut National du Cancer. Que sont les soins de support ? [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>
63. Seufferlein T, Bachet JB, Cutsem EV, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 oct 2012;23:vii33-40.
64. VIDAL. Irinotécan : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/irinotecan-12311.html>
65. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol*. 28 mai 2010;17(5):421-33.
66. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular Roles of SN-38, a Metabolite of the Camptothecin Derivative CPT-11, in the Antitumor Effect of CPT-11. *Cancer Res*. 15 août 1991;51(16):4187-91.
67. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a Highly Active Nanoliposomal Irinotecan Using a Novel Intraliposomal Stabilization Strategy. *Cancer Res*. 15 mars 2006;66(6):3271-7.

68. Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, McLean JW, Thurston G, Roberge S, et al. Openings between Defective Endothelial Cells Explain Tumor Vessel Leakiness. *Am J Pathol.* avr 2000;156(4):1363-80.
69. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, Paz N, Cain J, Drummond DC, et al. Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed by Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion. *Cancer Res.* 1 déc 2014;74(23):7003-13.
70. Merrimack Pharmaceuticals Should Drive Higher In 2016 On Onivyde And Pipeline (NASDAQ:MACK) | Seeking Alpha [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://seekingalpha.com/article/3816696-merrimack-pharmaceuticals-should-drive-higher-in-2016-on-onivyde-and-pipeline>
71. ONIVYDE® - PharmaEngine [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://www.pharmaengine.com/en/rdView_7
72. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* févr 2016;387(10018):545-57.
73. ONIVYDE (irinotecan liposome injection). :18.
74. Onivyde SmPC Nov 2019.pdf.
75. CT-15794_ONIVYDE_PIC_INS_Avis3_CT15794.pdf [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15794_ONIVYDE_PIC_INS_Avis3_CT15794.pdf
76. BATHELOT B. Stratégie marketing - Définitions Marketing [Internet]. 2019 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/strategie-marketing/>
77. KOTLER P, KELLER K, MANCEAU D, DUBOIS B. *Marketing Management* 13e édition. 2010.
78. DAILLY V. *Cours de Chef de Produit*. 2020.
79. MORGAN I. *Cours de Communication Opérationnelle*. 2020.
80. Larousse É. Définitions : communication - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/communication/17561>
81. Stratégie de communication [Internet]. We Are COM, le club et le média de la Communication en entreprise. 2015 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.wearecom.fr/dictionnaire/strategie-de-communication/>

82. Fédération Nationale Entreprise et Performance. Définition communication d'entreprise [Internet]. 1989 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://creg.ac-versailles.fr/les-strategies-de-communication-d-entreprise#nb2>
83. Centre de Ressources en Économie-Gestion. Les stratégies de communication d'entreprise [Internet]. 2010 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://creg.ac-versailles.fr/les-strategies-de-communication-d-entreprise#nb2>
84. MOCH O. Les Modèles de Communication [Internet]. 2011 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/10532093-Les-modeles-de-communication-communication-olivier-moch-avril-2011.html>
85. DWIGHT LASSWELL H. Structures et fonctions de la communication dans la société. 1948.
86. Définir une stratégie de communication et la mettre en place [Internet]. 2020 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/marketing/strategie-de-communication.htm>
87. Communication Digitale : Définition et Tendances pour 2020 [Internet]. Sortlist Blog. 2020 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sortlist.fr/blog/communication-digitale/>
88. GERARD P. Qu'est-ce que la communication digitale ? [Internet]. Le blog de la Communication digitale. 2014 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.communication-web.net/2014/02/03/quest-ce-que-la-communication-digitale/>
89. Agence AntheDesign. Qu'est-ce que la communication digitale ? [Internet]. Agence web oise, création et refonte de site internet, référencement. 2018 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anthedesign.fr/communication-2/communication-digitale/>
90. FLORES L. Mesurer l'efficacité du Marketing digital [Internet]. Dunod; 2016 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/mesurer-l-efficacite-du-marketing-digital--9782100747283.htm>
91. BELVAUX B, NOTEBAERT J-F. Crosscanal et Omnicanal. Dunod. Dunod; 2018. (Management sup; vol. 2e éd.).
92. BATHELOT B. Multicanal - Définitions Marketing [Internet]. 2019 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/multicanal/>
93. LENDREVIE J, LEVY J. Mercator 11e édition, Définition du média ou canal de communication. 2014.
94. BATHELOT B. Omnicanal - Définitions Marketing [Internet]. 2020 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/search/>

95. Qu'est-ce qu'un canal de communication ? - Les supports de communication [Internet]. MEDIAPOST. 2020 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.mediapost.fr/ressources/questions-reponses/quest-ce-quun-canal-de-communication.html>
96. Blog : Définition [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/blog/>
97. LEMAIRE A. Quels canaux de relation client digitale devrais-je adopter? [Internet]. 2018 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ringcentral.fr/blog/quels-canaux-de-relation-client-digitale-devrais-je-adopter/>
98. BATHELOT B. Newsletter - Définitions Marketing [Internet]. 2020 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/newsletter/>
99. LEIMBERT P. Communication digitale : quels canaux privilégier en 2018 ? [Internet]. TourMaG.com, 1er journal des professionnels du tourisme francophone. 2018 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://www.tourmag.com/Communication-digitale-quels-canaux-privilegier-en-2018_a91079.html
100. DE BAYNAST A, LENDREVIE J, LEVY J. Mercator 12e édition, Tout le Marketing à l'ère digitale. 2017.
101. BATHELOT B. Chatbot - Définitions Marketing [Internet]. 2020 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/chatbot/>
102. ECKERSON W. Performance Dashboards : Measuring, Monitoring, and Managing Your Busines. 2005.
103. Sante Connect 2018 - Pratiques Numériques - Oncologues.pdf.
104. Ameli. Téléconsultation et Covid-19 : croissance spectaculaire et évolution des usages [Internet]. 2020 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/teleconsultation-et-covid-19-croissance-spectaculaire-et-evolution-des-usages>
105. Bien malin qui sait comment prospecter en BtoB avec la crise du covid-19 [Internet]. ReCom. 2020 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://re-com.fr/bien-malin-qui-sait-comment-prospecter-en-btob-avec-la-crise-du-covid-19/>
106. etude_impact_covid_sur_la_promotion.pdf.
107. BATHELOT B. Webinar - Définitions Marketing [Internet]. 2020 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/webinar/>
108. Charte de l'information promotionnelle [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/charte-de-linformation-promotionnelle>
109. CEPS_Anne.T, CEPS_Anne.T. Charte de l'information promotionnelle [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 sept 2021]. Disponible sur:

<https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/charte-de-l-information-promotionnelle>

110. CHAFFIN Z. Pourquoi les laboratoires investissent de plus en plus le marché du cancer. Le Monde.fr [Internet]. 17 sept 2021 [cité 27 sept 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/09/17/les-laboratoires-investissent-de-plus-en-plus-le-marche-du-cancer_6094962_3234.html

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Monsieur Hugo BONSANG

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN



Faculté de pharmacie
Philippe-Maupas

N° Étudiant : 21301714

N° Thèse : 25

Nom et Prénom : Hugo BONSANG

Sujet : Quelle stratégie peut être mise en place par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations en s'appuyant sur une communication digitale ?
Le cas du cancer du pancréas métastatique.

Tours, le : 7 juin 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : Hugo BONSANG

N° 25

TITRE DE LA THÈSE

Quelle stratégie peut être mise en place par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir l'usage d'un traitement innovant dans le respect des recommandations en s'appuyant sur une communication digitale ?
Le cas du cancer du pancréas métastatique.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer du pancréas est un cancer rare mais son incidence grandissante et son mauvais pronostic en font aujourd'hui et dans les années à venir une cause majeure de santé publique. Il est donc nécessaire et primordial de développer de nouveaux traitements innovants afin de mieux prendre en charge les patients souffrant de cette maladie.

C'est l'objectif du médicament ONIVYDE®, seule thérapie validée en deuxième ligne du cancer du pancréas métastatique par une étude internationale positive de phase III. C'est également le seul traitement recommandé par les sociétés savantes européennes et françaises en deuxième ligne après la gemcitabine, dans la prise en charge de ce cancer.

Les Laboratoires Servier, récents acquéreurs de cette molécule, ont donc souhaité commercialiser le médicament en France afin d'en faire bénéficier les patients. Cependant, cette mise sur le marché s'est déroulée pendant la crise liée au coronavirus et durant les confinements successifs. Il était donc difficile pour le laboratoire de communiquer auprès des professionnels de santé sur la mise à disposition récente de ce médicament, du fait d'un accès physique restreint aux établissements de santé. Une stratégie marketing de communication digitale a donc été développée et mise en place pour pallier aux contraintes d'accès et d'information médicale à destination des médecins prescripteurs.

Cette thèse a voulu démontrer, à travers la compréhension de la difficulté de cette pathologie que représente le cancer du pancréas métastatique et de sa prise en charge, comment un laboratoire pharmaceutique peut assurer la promotion et la mise à disposition d'un traitement innovant dans le respect des recommandations en vigueur en communiquant de façon digitale.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cancer - Pancréas - Communication - Digital - Traitement - Innovant

JURY

PRÉSIDENTE : Madame Véronique MAUPOIL - DAVID, Professeur d'université en pharmacologie, Doyenne de la Faculté de pharmacie Philippe MAUPAS de Tours

MEMBRES : Monsieur Côme PASQUALIN, Maître de conférence en pharmacologie
Monsieur Paul MARINUCCI, Directeur Régional en Oncologie au sein des Laboratoires Servier

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 7 juin 2022 à la Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas de Tours