

RéfleXions

en Médecine Oncologique

34

Tome 6
novembre
2009

Dossier

Psycho-oncologie : la prise en charge du patient



Coordination scientifique :
François Goldwasser

Soins de support

Quel opioïde choisir en fonction
du terrain ?
Implications pratiques
des avancées récentes concernant
la pharmacologie des opioïdes

Congrès

Regards sur l'ECCO-ESMO 2009

Savoir prescrire

Eligard® 45 mg
(acétate de leuproréline)

Innovation thérapeutique :

Afinitor® (everolimus, RAD001)

4
Crédits
FMC
par an

RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSER, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris
Hervé CURE, Reims
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Véronique GUILLOT
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 4^{ème} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

DOSSIER

PSYCHO-ONCOLOGIE : LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

- 272** Cancer et spiritualité : le regard d'une interne en oncologie — Sarah Dumont
275 Prise en charge des idéations suicidaires en cancérologie — Michel Reich
280 La prise en charge des patients étrangers — Sophie Chauffour

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES

- 284** Le point sur la réparation de l'ADN en tant que cible clinique pour le traitement des cancers. Où en est-on ?
Quelles sont les nouvelles cibles émergentes ? — Philippe Pourquier

SOINS DE SUPPORT

- 288** Quel opioïde choisir en fonction du terrain ?
Implications pratiques des avancées récentes concernant la pharmacologie des opioïdes — Sophie Laurent

SAVOIR PRESCRIRE

- 293** Savoir prescrire : Eligard® 45 mg (acétate de leuproréline) — Olivier Mir

CONGRÈS

- 297** Regards sur l'ECCO-ESMO 2009 : nouvelles données sur la trabectédine (YONDELIS®) dans les carcinomes ovariens et les sarcomes des tissus mous — Olivier Mir

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

- 301** Innovation thérapeutique : Afinitor® (everolimus, RAD001) — Olivier Mir

282, 292, 303 RENCONTRES...

279 ABONNEMENT

élément joint : N° ECCO-ESMO 2009

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

Cancer et spiritualité : le regard d'une interne en oncologie

SARAH DUMONT

Interne en Oncologie Médicale, CHU Bretonneau, Tours

résumé

Au cours de ma pratique auprès de patients atteints de cancer, je suis témoin du bouleversement d'ordre spirituel qu'engendre un tel diagnostic, synonyme de souffrance, voire de condamnation. Pourquoi cette quête de sens chez les patients ? Dans ces circonstances où tout échappe, ce questionnement répond à un besoin de maîtrise, de l'ordre du mécanisme adaptatif mais peut être, cependant, à double tranchant. Du fait de l'angoisse qu'un tel questionnement peut engendrer, il arrive qu'un sentiment de culpabilité apparaisse, comme si souffrance et faute étaient liées. Je m'interroge sur la genèse de ce sentiment de faute parfois néfaste. De ma place d'interne, je m'efforce d'être attentive à cette quête de sens, afin d'offrir un espace d'écoute, dans l'espoir d'accompagner, de la façon la plus juste possible, le patient dans les épreuves qu'il traverse.

mots-clés

Spiritualité,
Cancer,
Adaptation,
Sens,
Interne



employés. Dans un second temps, je tenterai d'identifier les fondements de ce questionnement. Enfin, je proposerai quelques pistes pour les soignants, témoins de ce cheminement spirituel.



Définition des concepts et repères théoriques

■ Spiritualité

La spiritualité est une interrogation qui occupe chacun, sur le sens de la vie, de la mort, de notre présence au monde et sur l'éventualité d'une transcendance. Selon P. Rousseau, « La spiritualité est concernée par les questions universelles du but et du sens de la vie, elle est la partie de la nature humaine qui aspire à des valeurs transcendantales [...], elle acquiert une plus grande importance subjective dès lors que l'on approche la fin de la vie »^[1]. L'annonce d'une maladie grave est symbolisée par la rupture du « déni d'immortalité »^[2]. Quant à la religion, elle « englobe un système structuré de croyances qui répond à des questions spirituelles, souvent à l'aide d'un code de comportement éthique et d'une philosophie »^[3].

Le religieux fait partie du spirituel mais la confusion entre spirituel et religieux rend parfois délicat l'abord de la spiritualité, lors des entretiens.



Rembrandt 1633 le christ dans la tempête

■ Adaptation

C. Lhote définit l'adaptation comme étant un « Ensemble de processus psychiques inconstants visant à maintenir ou à restaurer l'équilibre psychique en face de dangers internes ou externes, réels ou imaginaires et dont les manifestations – comportements, idées ou affects – peuvent être conscients ou inconscients. » ^[4].

Il s'agit d'un mécanisme cherchant à rétablir un certain équilibre psychologique dans le but d'intégrer le chaos de l'annonce et la représentation bouleversante de la maladie.

■ Questionnement sur le Sens

Le spirituel est placé sous l'angle du sens. J. Pillot décrit cette quête de sens comme une crise existentielle qu'elle qualifie de « dernier accouchement de soi-même » ^[5].



Les niveaux de questionnement

- la signification : celle de la maladie, ce qu'elle représente. « C'est toute la tristesse que j'ai accumulée l'an passé. »
- la causalité : l'élément, extérieur ou non, qui a engendré la maladie. « Qu'est-ce qui m'a rendu malade ? »
- le cheminement et l'habitation du présent, le « vivre avec ». « Comment vais-je arriver à vivre ce qu'il reste à vivre ? »



Les registres de signification

Ces différents registres peuvent se trouver intriqués et ce, aux différents niveaux de questionnement vus précédemment. Il ne s'agit pas de faire, ici, une liste exhaustive mais plutôt de proposer quelques repères.

Le registre de la raison : il s'attache le plus souvent au raisonnement médical (cause génétique, exposition à des toxiques, etc), « J'ai un cancer car j'ai fumé ». Le patient peut tout au moins, l'emprunter, voire le détourner « Mais la pollution, à Paris... » (niveau de causalité).

Le registre psychologique est bien souvent employé. « Ma leucémie représente tout le mauvais sang que je me suis fait pour mon fils » (niveau de signification).

Le registre religieux, quant à lui, est moins perceptible dans la pratique quotidienne, bien que très profondément ancré. La maladie peut être vécue comme une épreuve divine. « Dieu ne nous envoie que les épreuves que nous sommes à même de surmonter », comme une destinée « mektoub », une fatalité « c'est écrit », parfois comme une punition.

Un autre registre, plutôt protecteur, est celui de l'acceptation du non-sens. Soit le patient renonce à chercher un sens à ce qui n'en a pas, soit il accepte de ne pas avoir accès au sens, bien que celui-ci existe. « C'est comme ça », « Il faut bien ».

Tout comme ce dernier registre, la confusion peut faire office de refuge. En effet, le patient confus ou dément semble échapper à ce questionnement ; échappant ainsi à l'angoisse

qui en découle ; ce que l'on observe parfois, à travers l'expérience d'épisodes confusionnels résolutifs spontanément après apaisement d'un conflit familial.



Pourquoi cette quête de sens ?

En tout premier lieu, il semble être une grande difficulté à accepter le gouffre du non-sens. Indéniablement, la souffrance interroge, elle est figure de Mal, ce qui ne devrait pas exister et doit être combattu. Le cancer, plus qu'aucune autre maladie, est synonyme de souffrance et de mort. Le terme « tumeur », lui-même, peut difficilement être plus explicite par ses deux syllabes « tu-meurs ». De surcroît, cette quête de sens semble répondre à un besoin de maîtrise. Le patient, par le biais du sens, entrevoit des clés pour combattre ce qui échappe, parvient à juguler l'angoisse et ainsi, à réinvestir l'espoir. Pour exemple, le fait, pour un patient atteint de cancer bronchique d'entreprendre un sevrage tabagique a pour bénéfice, outre une meilleure action des cytotoxiques, d'offrir une participation active au combat contre la maladie.

Plus important encore, la recherche d'une identité narrative est au cœur de ce questionnement. « Une vie, c'est l'histoire de cette vie, en quête de narration. Se comprendre soi-même, c'est être capable de raconter sur soi-même des histoires à la fois intelligibles et acceptables, surtout acceptables. » ^[6] Le rapport à l'autre n'est possible que si l'on est capable de se raconter. Ces témoignages sont, bien souvent, recueillis par les équipes de nuit. A travers l'autre, le patient part, en quelque sorte, à la recherche de son unité.



La question de la faute

Au décours de cette quête de sens, se profile, parfois, insidieusement la notion de faute. Il s'agit d'une confusion de registre avec un glissement du psychologique vers le moral. Ne pouvant répondre à la question du Mal, le patient y répond par le thème de la faute. La faute peut être, aux yeux du patient, extérieure ; bien souvent médicale : « Les médecins ont diagnostiqué trop tard mon cancer », ou sous forme d'auto-accusation, entraînant un sentiment de culpabilité « Si je guéris, plus jamais je ne me plaindrais ». La souffrance est alors vécue comme un châtiment, et s'il y a un châtiment, c'est qu'il y a une faute. On assiste, là, à un mécanisme tout à fait contre-adaptatif. « A l'intersection entre le rapport à soi, intensifié par la culpabilité, et le rapport à autrui, altéré par le délire de persécution, se profile le visage terrifiant d'une souffrance que quelqu'un s'inflige à soi-même au niveau même de sa propre estime » ^[6]

Quelle peut bien être l'origine de cette confusion de registre ? Ce phénomène si souvent observé, interroge sur une nature anthropologique. En effet, au delà de la culture judéo-chrétienne où le Christ est martyr pour le rachat des fautes de l'humanité, on observe dans toute situation de souffrance, que ce soit lors de maladie ou de violence, et ce, quelque soit la culture, cette intrication très forte entre souffrance et faute : la victime coupable.

La piste avancée par Nietzsche est la suivante : « D'où a-t-elle tirée son pouvoir cette immémoriale idée, profondément enracinée, aujourd'hui peut-être inextirpable, d'une équivalence entre dommage et douleur ? [...] du rapport contractuel entre créancier et débiteur »^[7].

Dans les civilisations anciennes, contrairement à nos civilisations aisées, le respect des règles du commerce était primordial, sous peine de sombrer dans la barbarie. Partant du principe que tout pouvait et devait être payé, on pouvait couper une main en cas de vol, torturer en cas de créance. De plus, la cruauté semblait procurer une certaine satisfaction : jeux du cirque, exécutions publiques... La notion de faute intriquée à celle de dette, donnait donc droit à exercer sa cruauté.

Dans le domaine de la psychologie, il existe une « croyance selon laquelle des facteurs psychosociologiques peuvent influencer l'apparition et/ou l'évolution du cancer », la psychogénèse ou psycho-oncogénèse^[8]. Ces théories, encore peu robustes, ont leur place dans la réflexion mais ont pour conséquence une profonde culpabilisation des patients.

La piste neuropsychiatrique est à envisager également. En effet, n'existe-t-il pas un lien organique entre souffrance/douleur et sentiment de faute ? La théorie de l'allostase ouvre des perspectives de réflexion : « L'allostase peut se concevoir comme le processus adaptatif d'aide au maintien de l'homéostasie et d'accommodation au changement [...] tandis que la charge allostatique représenterait le « coût » infligé à l'organisme si le recours aux fonctions allostatiques est excessif »^[9].

Chacune de ces pistes apporte des éléments de réflexion qui, à elles toutes, tendent à dépeindre ce phénomène profondément complexe. Finalement, les aveux de culpabilité ne permettraient-ils pas d'ouvrir la place au pardon ?

Quelques pistes pour les soignants

En tant qu'interne, il m'est arrivé de penser, en toute sincérité, connaître un patient, comprendre son vécu, avoir échangé ; ce, tout en étant passé tout à fait à côté de son cheminement spirituel.

Dans ma pratique, je m'attache à avoir une certaine disposition intérieure, afin de recueillir cette quête de sens. Je tente de marcher, aux côtés du malade, sur le chemin du sens, sans

chercher à le précéder. Il m'arrive de proposer des pistes, mettre des mots sur ce que je perçois du patient qui peine à s'exprimer. J'adopte une position de témoin, permettant de maintenir ouvert le questionnement, à travers un espace de présence, d'attention, d'écoute. Le silence a, en grande partie, sa place.

Au cours d'entretien, je m'interroge en permanence à l'intersection de ces trois voies possibles : poser une nouvelle question, me taire ou reformuler. La reformulation me permet de donner un accusé réception de ce qui a été dit et de laisser, ainsi, le choix au patient d'aller plus loin ou d'en rester là. Je reste vigilante quant au caractère intrusif, voire violent, que peut avoir un entretien pour le patient. Par ailleurs, le terme de besoin associé aux besoins spirituels me paraît source de confusion. Il sous-tendrait un vide pouvant être comblé. Or, ce serait un tord d'accorder à la médecine, dont la place, en fin de vie, se substitue déjà beaucoup au social, un champ d'action du domaine du spirituel. C'est pourquoi, je me garde de proposer des réponses, parfois réductrices et souvent du registre de la médecine bio-technicienne, le sens n'étant ni la connaissance, ni la raison. Quant à la délicate question de la culpabilité, P. Ricoeur propose un élément de réponse éclairant : « non, vous n'êtes pas coupable ; précisément vous souffrez ; et c'est autre chose »^[6].

L'écoute n'appelle pas forcément à réponse. Il revient aux soignants que nous sommes, d'être particulièrement attentifs à cette dimension, afin de proposer au patient de faire part de son cheminement spirituel. L'essentiel est de permettre au patient de pouvoir se raconter, et d'être reconnu, avant tout, comme référent de son vécu et du sens qu'il donne à sa maladie. La place de la spiritualité dans l'adaptation au cancer consiste, à mes yeux, à « persévérer dans le désir d'être et l'effort pour exister en dépit de... »^[6] ■

Remerciements au Docteur Donatien Mallet
et au Docteur Valérie Duchêne de l'Unité de Soins Palliatifs de Luynes.

RÉFÉRENCES

- [1] Cité par Dégli A. Les besoins spirituels des patients en fin de vie : les identifier et y répondre ; pratiques des soignants en soins palliatifs. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Université François Rabelais, Tours. 2006, 86
- [2] Ronson A. Réponses post-traumatiques et dissociation en oncologie. Rev Francoph Psycho-Oncologie 2005 ; 1 : 53-9.
- [3] Rousseau P. La spiritualité et le patient en fin de vie « l'art de l'oncologie : quand la tumeur n'est pas le but ». Infokara 2003, 4 : 181-183
- [4] Lhote C. Les mécanismes de défenses au cours des maladies graves. Laennec juin 1999 ; 10-14
- [5] Pillot J. Aspect psychorelationnels de la fin de vie. Rev Prat 1999 ; 1057-1062
- [6] Ricoeur P. La souffrance n'est pas la douleur. Autrement 1994 ; 142 : 58-69
- [7] Nietzsche F. La généalogie de la morale. Paris : Gallimard, 1987 ; 224
- [8] Reynaert C, Libert Y, Janne P. « Psychogénèse » du cancer : entre mythes, abus et réalité. Bull Cancer 2000, Synthèses ; 87, 9 : 655-64
- [9] Ronson A. Stress et charge allostatique : perspectives en psycho-oncologie. Bull Cancer 2006 ; 93 : 289-95.

Prise en charge des idéations suicidaires en cancérologie

MICHEL REICH

Equipe de Psycho-Oncologie, Centre Oscar Lambret, Lille.

« Bien sûr, des fois, j'ai pensé mettre fin à mes jours, mais je ne savais jamais par lequel commencer »

Jacques Prévert

résumé

L'expression d'idéations suicidaires par un patient peut émailler les différentes étapes de sa maladie cancéreuse. Elles ne doivent jamais être banalisées même si le suicide en tant que tel, est plutôt rare dans le contexte de la pratique oncologique. Le clinicien peut dépister chez les patients certains éléments de vulnérabilité et de souffrance psychologique tels qu'un état dépressif pouvant conduire à un risque suicidaire. Le dépistage et la prise en compte des facteurs de risque suicidaire peuvent grandement atténuer la souffrance des patients et prévenir les passages à l'acte.

mots-clés

Suicide,
Facteurs de risque,
Dépression,
Cancer



Introduction

Si le suicide est relativement rare en oncologie bien que chiffré à 2 fois plus de risque qu'au sein de la population générale^[1,2] avec certaines spécificités de localisation tumorale (poumon, pancréas, ORL, SNC)^[1,3] et de sexe (plus les hommes que les femmes)^[3,4], l'expression d'idéations suicidaires est plus fréquente et survient souvent dans un contexte de souffrances physiques, de détresse psychologique et de maladie avancée^[5,6].

La verbalisation d'idéations suicidaires est une des multiples facettes de la crise suicidaire qui peut survenir à n'importe quelle étape de la maladie cancéreuse^[7]. Il convient de distinguer plusieurs cas de figure :

- les idéations suicidaires apparaissent fugaces sans véritable volonté de passage à l'acte,
- les idéations suicidaires sont très présentes avec volonté de passage à l'acte dans un contexte dépressif et de douleur morale intense,
- les idéations suicidaires sont exprimées de manière rationnelle en dehors d'un trouble psychiatrique souvent dans une volonté de maîtrise sur le cours inexorable de la maladie somatique,
- les idéations suicidaires sont l'expression d'une demande d'euthanasie (suicide déguisé ?), d'une demande de suicide médicalement assisté ou de désir de hâter la mort et s'inscrivent le plus souvent dans un contexte de cancer évolué en faisant appel à un tiers,
- les idéations suicidaires précèdent un passage à l'acte ou tentative de suicide pouvant aboutir à un suicide réussi.



Comment évaluer la présence d'idéations suicidaires chez un patient atteint de cancer ?

Trois situations cliniques peuvent se présenter :

- Soit le patient exprime ouvertement, spontanément et directement au soignant ses idéations suicidaires et son désir de mort : « j'ai des envies de suicide », j'ai l'intention de mettre fin à mes jours car je ne supporte plus mon état physique ». Il s'agit alors d'idéations suicidaires actives où le patient envisage les moyens pour passer à l'acte.
- Soit il va les exprimer indirectement : « je suis fatigué de tout cela » ; « j'en ai assez de cette vie là », « je souhaiterais pouvoir mourir ». Le clinicien devra alors être attentif et ne pas hésiter à explorer plus en profondeur la signification de ces propos car il peut s'agir d'idéations suicidaires passives toutes aussi préoccupantes que les précédentes.
- Soit le patient n'exprime pas clairement ses intentions suicidaires mais celles-ci sont bien ancrées en lui et le risque de passage à l'acte n'en est que plus important. Dans ce cas de figure, le clinicien devra essayer s'il a des soupçons, notamment en cas de facteurs de risque présents, de les faire émerger et faire appel ensuite à un psychiatre.

L'évaluation des idées suicidaires passe par cinq étapes :



La reconnaissance de l'existence d'idées suicidaires

- Avez-vous actuellement des idées noires ?
- Avez-vous pensé que les choses iraient mieux si vous mouriez ou si vous vous donniez la mort ?

Ces questions préliminaires doivent permettre la recherche d'un projet suicidaire. Il faut bien distinguer les idées de mort (confrontation à la possibilité de mourir du cancer sans volonté personnelle de se donner la mort) des idées de suicide (volonté personnelle de se donner la mort).



La reconnaissance de la gravité de l'intentionnalité suicidaire

- Avez-vous actuellement des idées ou des intentions suicidaires ?
- Avez-vous pensé à la manière dont vous vous y prendriez ?
- Comment envisagez-vous de parvenir à vos fins ?
- La vie présente-t-elle encore un sens pour vous ? (une réponse par la négative est fortement corrélée à un critère de dangerosité).

La mise en évidence de l'expression d'un scénario précis ou des conduites de préparation, l'expression d'un sentiment de désespoir ou d'une forte culpabilité, le suicide présenté comme seule issue rationnelle, la perte de sens donnée à la vie actuelle, la rédaction d'un testament ou d'une lettre d'adieu, la manière de réalisation de l'acte suicidaire (défenestration, poison, noyade, arme), l'achat récent d'une arme à feu, le stockage de médicaments sont autant d'éléments préoccupants qui traduisent le début d'une mise en exécution du projet suicidaire et la volonté d'y aboutir.



L'analyse des facteurs qui sous-tendent les idées de suicide

Il convient de rechercher systématiquement dans le contexte bien particulier de l'oncologie :

- une altération de l'état général sur le plan somatique,
- des symptômes physiques invalidants, peu ou non contrôlés aboutissant à un état d'épuisement physique tels que des douleurs physiques, des nausées-vomissements, une diarrhée, une dyspnée, une fatigue extrême...,
- un épuisement psychique avec un sentiment de découragement, de désespoir, d'impuissance, de forte culpabilité ou d'auto-accusation, un sentiment d'être une charge pour l'entourage,
- un sentiment de maîtrise sur la maladie, surtout lorsque celle-ci évolue ou s'aggrave avec la volonté par le patient de contrôler sa fin de vie.

La particularité des idéations suicidaires chez le patient cancéreux est leur émergence dans un contexte somatique en dehors de tout trouble psychiatrique même s'il faudra toujours éliminer un trouble de l'humeur (syndrome dépressif) sous-jacent.



L'analyse des circonstances qui ont précédé l'émergence de ces idées suicidaires

- Contexte d'annonce diagnostique : annonce de la maladie, récurrence, passage en soins palliatifs, annonce d'un pronostic péjoratif à court terme,
- épisode dépressif majeur évolutif ou tout autre pathologie psychiatrique évolutive (psychose, toxicomanie et addiction à l'alcool),
- prise de substance dépressogène : corticoïdes, interféron, antihypertenseur d'action centrale (ex : catapressan),
- autres éléments déclenchants indépendants de la maladie : deuil et perte récente, difficultés conjugales, difficultés familiales, problèmes socio-économiques...



La recherche des facteurs de risque suicidaire

En pratique clinique, il est important pour le clinicien de pouvoir identifier certains facteurs susceptibles de favoriser des conduites suicidaires.

Ceux-ci sont résumés dans le **tableau 1**

Facteurs spécifiques à l'oncologie :

- 1^{ère} année qui suit l'annonce du diagnostic
- Stade avancé de la maladie, pronostic péjoratif
- Localisations tumorales spécifiques: ORL, poumon, pancréas, système nerveux central
- Symptômes non contrôlés: douleur, fatigue et épuisement physique et/ou psychique
- Maladie invalidante avec de graves séquelles
- Dégradation physique avec perte d'autonomie
- Sentiment de dépendance vis-à-vis de l'entourage (poids du fardeau et de la charge)
- Iatrogénie : corticothérapie, interféron, effets secondaires des chimiothérapies ou de la radiothérapie
- présence d'un syndrome confusionnel sous jacent

Facteurs Biomédicaux :

- Antécédents psychiatriques personnels de tentative de suicide et familiaux de tentative de suicide ou de suicide
- Troubles de personnalité (impulsivité ++)
- Contexte génétique (antécédents familiaux de trouble affectif, de schizophrénie, d'alcoolisme, de tentative de suicide ou de suicide réussi)
- Crises biologiques : puberté, grossesse, période puerpérale, climatère
- Autre maladie somatique grave associée, chronique et/ou conduisant à une invalidité

Facteurs socio-culturels et environnementaux :

- Sexe masculin
- Age > 45 ans
- Classes sociales hautes et basses
- Isolement social : célibataires, séparés, divorcés, veufs, échec sentimental, absence d'enfant, éloignement de la famille, déracinement, migration, emprisonnement, hospitalisation
- Niveau socio-économique faible : chômage, conflit professionnel, difficultés économiques, retraite
- Manque de buts et d'une tâche dans l'existence
- Décès récent d'un proche
- Saisonnier : printemps
- Familiaux : suicide dans l'entourage familial ou professionnel

Tableau 1 : Facteurs de risque suicidaire



Quelles attitudes avoir face à l'expression d'idées suicidaires ?

Avant tout, ne jamais banaliser ou minimiser la verbalisation de ce type d'idéations. L'utilisation de l'**empathie** (« je vois bien combien il est difficile pour vous de gérer actuellement la situation ») a pour effet d'adresser au patient le message

suivant : « nous sommes attentifs à vous et votre détresse psychologique ». **La validation** (« la plupart des personnes atteintes de cancer peuvent avoir des mauvaises idées comme des idées suicidaires, en particulier si elles se sentent désespérées ») permet au patient de se sentir « normal », non différent des autres et donc compris et entendu dans sa souffrance. **L'exploration** des propos suicidaires (« avez-vous déjà pensé qu'il serait mieux de mourir, ou bien de vous tuer ? », « avez-vous déjà réfléchi au moyen de le faire ? », « est-ce que vous avez déjà élaboré un plan ? », « avez-vous déjà tenté de vous suicider ? ») montre au patient notre intérêt pour comprendre ses problèmes et les difficultés qu'il traverse actuellement et les possibilités de l'aider.



Quelle prise en charge ?

Celle-ci pourra s'effectuer selon un cadre protocolaire dont les grands principes sont résumés dans le **tableau 2**.

- Etablir une relation de confiance
- Analyser le contenu des idées suicidaires
- Rechercher des facteurs de risque
- Evaluation du degré de dangerosité et de risque de passage à l'acte
- Contrôler toute symptomatologie physique (douleur, dyspnée, nausée) et psychique (dépression)
- Hospitalisation si risque de passage à l'acte imminent ou programmé
- Prise en charge pharmacologique et/ou psychothérapeutique

Tableau 2 : Conduite à tenir face à des idéations suicidaires

> **La première étape** passe avant tout par la réalisation d'un examen somatique (à la recherche de douleurs physiques mal contrôlées) et en particulier neurologique afin d'écarter un syndrome confusionnel (toujours rechercher une désorientation temporo-spatiale et la présence d'hallucinations). Le retentissement somatique des idéations suicidaires (insomnie, douleurs physiques, anorexie et perte pondérale) sera recherché mais relativisé eu égard au contexte de la maladie tumorale avancée qui peut aussi se traduire par cette symptomatologie physique.

La présence de douleurs physiques devra systématiquement être traitée par les antalgiques appropriés avant toute instauration de psychotropes.

> **La deuxième étape** est de se poser la question de la nécessité ou pas d'une hospitalisation.

Celle-ci sera motivée par la présence de critères de dangerosité qui font craindre l'imminence d'un passage à l'acte. L'hospitalisation pouvant alors être effectuée :

- soit en hôpital général ou dans le centre hospitalier de référence (CLCC) du patient sur un mode libre (pas de placement),
- soit en hôpital psychiatrique (Centre hospitalier spécialisé) dépendant du secteur d'habitation du patient et le plus souvent sur le mode d'une HDT (« hospitalisation à la demande d'un tiers »).

Il est clair que l'altération de l'état somatique du patient ou la lourdeur des soins médicaux à lui prodiguer feront opter pour une hospitalisation en milieu non psychiatrique, à la condition qu'une équipe de psycho-oncologie ou de psychiatrie de liaison puisse prendre en charge le patient.

En cas de risque majeur et si l'état somatique du patient est compatible avec un séjour en psychiatrie, cette deuxième solution sera privilégiée.

Si le patient est déjà hospitalisé, la question pourra se poser soit de son maintien dans l'établissement (si les conditions de sécurité et de prise en charge psychologique et psychiatrique sont réunies) soit de son transfert en milieu psychiatrique (si l'état somatique est relativement stable).

> **La troisième étape** sera de contacter l'entourage familial du patient suicidaire afin d'évaluer la qualité du soutien (épuisement ou pas du fait de la maladie cancéreuse) et de pouvoir le mobiliser auprès du patient.

> **La quatrième étape** sera une prise en charge pharmacologique.

En première intention, on utilisera des anxiolytiques à visée de sédation. Les benzodiazépines sont à privilégier à bonne dose car de faibles posologies sont plutôt désinhibitrices et peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire. En cas d'atteinte hépatique, le lorazepam (TEMESTA®) (4 à 6 mg/j) ou l'oxazepam (SERESTA®) (100 mg/j) seront privilégiés car ces deux molécules ne comportent pas de métabolites actifs et ne subissent pas le phénomène de glycoconjuguaison hépatique avec le risque d'accumulation toxique.

Si la voie per os est impossible, un abord par voie parentérale IV sera effectué en utilisant soit le Diazepam (VALIUM®) (5 à 10 mg 2 à 3 fois par jour), le Clonazepam (RIVOTRIL®) (1 mg à 5 mg) ou le Clorazépate dipotassique (TRANXENE®) (20 à 50 mg /jour). Les posologies étant adaptées en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

En seconde intention, des neuroleptiques tels que la cyamémazine (TERCIAN®) en cp à 25 et 100 mg, en solution buvable (1gtte = 1mg), en IM (amp à 50 mg) seront prescrits : commencer par 25 mg et adapter les posologies en fonction de la tolérance et de l'efficacité ou l'halopéridol (HALDOL®) en cp à 1 et 5 mg, en solution buvable à 2mg/ml (10 gttes = 1 mg), en IM ou IV (amp de 5mg) si des idées délirantes sont associées : commencer par 5 mg et adapter là aussi les posologies en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

La prescription d'un antidépresseur ne sera jamais débutée en première intention sans avis du psychiatre et sans une anxiolyse associée en raison du risque potentiel de passage à l'acte par levée de l'inhibition induite par l'antidépresseur. Conjointement aux prescriptions pharmacologiques, l'environnement du patient sera sécurisé en milieu hospitalier en établissant des règles de sécurité stricte :

- blocage des fenêtres de la chambre
- retrait de tout objet potentiellement dangereux pour le malade : ceintures, sacs poubelles, fil du téléphone voire supprimer le téléphone, verre, ustensiles de cuisine (couteau), effets personnels de toilette (rasoir, eau de toilette ...), sans oublier de retirer tous les médicaments à la disposition du patient.

La surveillance sera effectuée régulièrement par le personnel soignant en s'assurant de la tolérance du traitement (obtention d'un état d'apaisement voire de sédation) et ultérieurement son efficacité (disparition progressive des idées suicidaires).

> **La cinquième étape** sera d'assurer la liaison avec l'équipe médicale et paramédicale (infirmières) en charge du patient et les différents intervenants surtout si le patient bénéficie d'une prise en charge pluridisciplinaire au sein des soins de support (psychologue, kinésithérapeute, diététicienne, algologue). L'émergence d'idéations suicidaires reste un moment potentiellement traumatique pour les équipes soignantes en les renvoyant à leurs propres fantasmes inconscients et mécanismes de défense (projection, identification, rationalisation ect...). Souvent impuissantes et désarmées, les équipes ont besoin d'être rassurées par le psychiatre et /ou le psychologue ; peut être aussi pour éviter que leur responsabilité ne soit engagée en cas de tentative de suicide ou de suicide avéré.

En cas de passage à l'acte dans un service d'hospitalisation, il est important d'organiser un « debriefing » avec les soignants afin de permettre la mise en mots et la ventilation des émotions suscitées par cet acte.

> **La sixième étape** sera de favoriser la continuité des soins « psychiques » du patient suicidaire une fois la crise suicidaire passée :

- soutien psychologique à distance effectuée par le psychiatre et/ou le psychologue de l'équipe de psycho-oncologie si le patient est resté hospitalisé dans le service d'oncologie
- orientation vers un Centre Médico-Psychologique ou vers l'équipe de secteur si le patient a été hospitalisé et pris en charge en psychiatrie
- consultation externe au sein de la structure oncologique programmée une fois l'hospitalisation en service spécialisé de psychiatrie terminée et impossibilité de suivi par l'équipe de secteur du fait de l'importance de la pathologie somatique



Conclusion

L'expression d'idéations suicidaires peut traduire de multiples situations cliniques d'adaptation réactionnelles ou pathologiques. Le clinicien ne devra jamais la banaliser mais au contraire l'intégrer dans une démarche sémiologique rigoureuse afin d'y apporter la réponse thérapeutique la plus adaptée.

Quelques messages pour le clinicien qui nous paraissent importants de garder à l'esprit :

- ne jamais négliger des idées suicidaires

- un geste suicidaire n'est pas nécessairement en lien avec une dépression qu'il faut cependant toujours rechercher
- l'analyse d'une conduite suicidaire comporte toujours une évaluation de l'entourage qui peut être absent, rejetant ou dépassé, ou au contraire très étayant
- tout patient qui présente des idéations suicidaires doit être évalué en premier lieu par le médecin et dans un second temps par le psychiatre
- ne pas hésiter à faire verbaliser par le patient ses idéations suicidaires ainsi que son projet suicidaire (s'il en existe un)
- évoquer la problématique du suicide avec le patient n'entraîne pas d'augmentation du risque de passage à l'acte ■

RÉFÉRENCES

1. Misono S, Weiss NS, Fann JR, et coll. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(29):4731-8.
2. Breitbart W. Suicide in cancer patient. *Oncology* 1987;1(2):49-55
3. Kendal WS. Suicide and cancer: a gender-comparative study. *Ann Oncol* 2007; 18(2):381-7.
4. Robinson D, Renshaw C, Okello C, et coll. Suicide in cancer patients in South East England from 1996 to 2005: a population-based study. *Br J Cancer* 2009; in press
5. Lin HC, Wu CH, Lee HC. Risk factors for suicide following hospital discharge among cancer patients. *Psychooncology* 2009; in press
6. Filiberti A, Ripamonti C. Suicide and suicidal thoughts in cancer patients. *Tumori* 2002; 88(3):193-9
7. Lefetz C, Reich M. La crise suicidaire en cancérologie : évaluation et prise en charge. *Bull Cancer* 2006; 93(7):709-13.

Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin

Institution

Interne/Étudiant (joindre un justificatif)

Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ 2 ans : 120 €

☐ 2 ans : 55 €

☐ 2 ans : 100 €



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Bulletin à retourner à :

JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

La prise en charge des patients étrangers

SOPHIE CHAUFFOUR

Assistante Sociale – Hôpital Cochin- Paris

résumé

Si le défaut de prise en charge financière des soins revêt un caractère secondaire face à l'annonce d'une pathologie cancéreuse, elle ne tarde pas à s'imposer comme une limitation des soins. Lorsqu'une pathologie grave est diagnostiquée, l'attention du patient se porte légitimement sur les espoirs et les attentes du traitement. L'unique urgence est la prise en charge médicale : des examens effectués rapidement, une date d'hospitalisation programmée pour enfin recevoir le traitement qui donne toutes ses chances à la guérison.

Au regard des prix de journées d'hospitalisation, qui varient de 1252 euros pour une chimiothérapie en hôpital de jour à 1113 euros en hospitalisation traditionnelle dans un service de cancérologie, les frais liés aux soins prennent rapidement une ampleur auxquels seule une minorité de patients peut faire face.

Les patients étrangers sont les personnes le plus fréquemment confrontées à cette problématique.

L'accès aux soins est l'une des missions principales de l'assistante sociale hospitalière. Elle se doit de mettre tout en œuvre pour que le patient puisse obtenir une prise en charge financière de ses soins. Suivant l'origine géographique du patient, son temps de présence sur le territoire, la régularité de son séjour ou non, une modalité de prise en charge des soins est envisageable...



Rappel sur le système de protection sociale en France

Le système de protection maladie de base est le premier niveau de prise en charge des frais de santé. Il constitue un droit pour toute personne, sous la forme d'un système d'assurances obligatoires financé par cotisations et prélèvements divers. Il s'agit d'assurer la solidarité nationale entre les bénéficiaires, quel que soit leur niveau de cotisation et sources de prélèvements (travail ou assimilé, retraites, minimas sociaux...)

Le second niveau de prise en charge, dit système de protection maladie complémentaire, a vocation de prendre en charge les frais de santé non couverts par le régime obligatoire. Il en existe deux sortes :

- Un service d'assurance complémentaire facultative payé par chaque assuré (mutuelles, organismes de prévoyance, assurances...)
- La Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMUC) pour les personnes les plus démunies et dont le financement est assuré par l'Etat.

Toute personne, française ou étrangère, résidant en France de façon ininterrompue depuis plus de trois mois a droit à une protection maladie.

Les touristes ainsi que les personnes venant en France spécifiquement pour se faire soigner sont soumis à des règles spécifiques. Ils ne peuvent pas prétendre à une prise en charge financière de leurs soins par le système de protection maladie de droit commun.

En théorie, l'obtention d'un visa est soumise à la souscription d'une assurance santé.



Pour les patients en situation irrégulière sur le territoire français

■ L'Aide Médicale Etat

(art. L 251-1 et s., L 252-1 et s., L 253-1 et s., L 254-1 et s. du Code de l'Action Sociale et des Familles)

L'Aide Médicale Etat est un régime d'exception.

Elle est destinée aux personnes en situation irrégulière sur le territoire français, y résidant depuis plus de trois mois. Cette couverture maladie offre un niveau de protection équivalent à celui d'un 100% sécurité sociale.

Dans la pratique, invoquant des délais de remboursement trop longs, nombre d'établissements de soins privés refusent d'admettre les bénéficiaires de l'Aide Médicale Etat et que certaines pharmacies sont réticentes à délivrer des médicaments aux titulaires de l'Aide Médicale Etat.

Les mineurs représentent un cas particulier. En effet, même s'il ne répond pas à la condition des 3 mois de résidence en France, un mineur, présent sur le territoire avec ses parents peut prétendre de manière immédiate à la couverture de ses soins par l'Aide Médicale Etat. Un « mineur isolé », présent sur le territoire français sans responsable légal, ouvre des droits à la Couverture Maladie Universelle de manière automatique.

■ L'Aide Médicale Etat sur décision du Ministre

(art. L 251-1 du Code de l'Action Sociale et des Familles)

Cette Aide Médicale Etat est dite « à titre humanitaire ». Sans condition de droits, son accord est entièrement soumis à la discrétion du Ministre qui permet l'octroi de l'Aide Médicale Etat à une personne présente sur le territoire français sans y résider. En pratique, elle est accordée de façon rarissime.

■ Le dispositif des soins « urgents et vitaux »

(art. L 254-1 du Code de l'Action Sociale et des Familles)

Il ne constitue pas véritablement une protection sociale mais un système de remboursement de l'hôpital public pour limiter les risques de créances irrécouvrables. Les frais sont alors pris en charge par une dotation forfaitaire versée par l'Etat à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour couvrir ces dépenses de soins.

Ce dispositif est destiné aux patients étrangers (hors touristes et CEE) qui ne répondent pas au critère de condition des 3 mois de résidence pour obtenir l'Aide Médicale Etat (ou qui sont en attente de réponse) et dont l'absence de soins urgents mettrait en jeu le pronostic vital ou pourrait conduire à une altération grave et durable de l'état de santé de la personne ou d'un l'enfant à naître.

■ Le dispositif de Permanence d'Accès aux Soins de santé (PASS)

La loi du 29 juillet 1998 contre les exclusions, impose aux hôpitaux assurant la mission de service public la mise en place d'une P.A.S.S. Ce dispositif d'accès aux soins est en faveur des personnes en situation de précarité et d'exclusion sociale. Sur le groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul, la P.A.S.S. est répartie sur l'ensemble des consultations de l'hôpital. En cas de dispense de médicaments, l'assistante sociale établit alors une carte P.A.S.S. qui permet au patient d'obtenir son traitement auprès de la pharmacie de l'hôpital. L'assistante sociale est référente au sein de son service clinique d'affectation. Tout patient présentant une absence de couverture sociale doit lui être adressé pour évaluer sa situation et, selon le contexte, l'inclure ou non dans le dispositif.

Toute inclusion est temporaire, car l'objectif est de recouvrer les droits du patient, et restrictive, car aucun frais d'hospitalisation n'est pris en charge dans la P.A.S.S.

La P.A.S.S. ne constitue donc pas une prise en charge et n'a pas vocation à se substituer aux prises en charge légales. Il reste un dispositif d'aide ponctuel.



Pour les patients en situation régulière sur le territoire français

■ La Couverture Maladie Universelle/ la Couverture Maladie Universelle Complémentaire

(CMU art. L 111, L 380-1 et s. et R 380-1 du Code de la Sécurité Sociale/CMUC art. L 861-1 et s., R 861-1 et s., D 861.1 et s. du Code de la Sécurité Sociale)

Ce dispositif est destiné aux patients en situation régulière, français, originaires de la CEE ou encore hors CEE en situation régulière, qui n'ouvrent pas de droits à une protection sociale dans leur pays et non-titulaires de la « carte européenne ». L'accès à la couverture maladie universelle est soumis à condition de ressources. Il est sensé permettre l'accès aux soins aux personnes les plus démunies résidant sur le territoire français depuis plus de trois mois. Sont exclus de ce dispositif les ressortissants de la CEE considérés comme résidents « inactifs ». Ils peuvent alors normalement prétendre à l'Aide Médicale Etat.

Sous certaines conditions, il est parfois possible de demander le rattachement d'un patient à la sécurité sociale d'un parent en France, notamment s'il est à la charge effective de l'assuré social.

Synthèse

Si un défaut de prise en charge n'entraîne pas inévitablement un défaut de soins, il n'en reste pas moins un souci financier et moral majeur pour le patient et sa famille.

Dans le cas de pathologies graves et chroniques, qui imposent des traitements anti-tumoraux sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, le coût financier peut s'avérer dispendieux. C'est donc moins l'accès aux soins qui pose problème que la continuité des soins dans le cas d'affections chroniques. Ces soins spécialisés entraînent des bilans réguliers, des hospitalisations programmées et répétées, considérées comme non urgentes, qui peuvent ne plus cadrer avec les dispositifs de prise en charge existants. Les patients financièrement démunis risquent plus que les autres l'interruption de leurs soins.

Il arrive qu'un patient soit exclu de tous ces dispositifs : parce qu'il s'agit d'une personne étrangère venue en France détentrice d'un visa, ou encore d'un patient payant les premiers soins et qui, rapidement, ne peut plus faire face aux coûts des thérapies anti-cancéreuses, etc... Il est toujours extrêmement douloureux d'expliquer et de faire admettre à une personne, qui a placé tous ses espoirs de guérison dans un traitement, que celui-ci ne peut lui être prodigué faute de prise en charge. Par ailleurs, le fait d'avoir droit à une prise en charge des soins ne donne, aux patients étrangers en situation irrégulière, accès à aucun type d'autres droits : en effet au-delà du problème de prise en charge, les problèmes d'hébergement, les difficultés d'obtention de titres de séjours... les maintiennent dans une précarité certaine. ■

RENCONTRES...



Erbix[®] reconnu par l'ASCO comme principale avancée en 2009 dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou grâce aux données sur la survie

Cette année et pour la 2^{ème} année consécutive, l'ASCO a retenu Erbitux[®] (cetuximab) pour l'amélioration significative qu'il apporte en termes de survie chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique (SCCHN)⁽¹⁾. En effet, ces résultats n'ont jamais été observés depuis 30 ans.

L'étude pivot, EXTREME (*Erbix[®] in 1st-line Treatment of REcurrent or MEtastatic head and neck cancer*), première étude randomisée où Erbitux est étudié comme traitement isolé, a permis d'identifier un protocole de traitement capable d'augmenter la survie chez les patients en traitement de 1^{ère} ligne des cancers ORL récidivants et/ou métastatique.

En novembre 2009, les données de survie à 5 ans sur Erbitux à partir de l'étude Bonner en localement avancé ont été publiées dans la revue *Lancet Oncology*. La phase III de l'étude Bonner a permis à Erbitux[®] d'obtenir son AMM européenne dans le cancer ORL localement avancé en 2006. Cette analyse à long terme sert également de support pour l'association Erbitux[®] + radiothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé, selon les données suivantes⁽²⁾ :

- Presque la moitié des patients recevant Erbitux[®] + radiothérapie sont encore en vie après 5 ans – contrairement à 1/3 des patients traités avec radiothérapie seule (45,6 % vs. 36,4% ; p=0,018)
- Erbitux[®] associé à la radiothérapie apporte un réel bénéfice de survie (OS 49,0 vs. 29,3 mois ; HR 0,725 ; p=0,018)
- L'apparition d'importantes réactions cutanées est associée à un autre bénéfice de survie, en corrélation avec une réduction du risque de décès de 51 %.

RÉFÉRENCES :

1. Petrelli NJ, et al. *J. Clin Oncol* 2009 ; ePub ahead of print November 6, 2009.
2. Bonner J, et al. *Lancet Oncol* 2009 ; ePub ahead of print November 7, 2009.

D'après un communiqué de presse de Merck Serono



Cancérologie et coordination des soins : l'Institut National du cancer et l'ASIP Santé signent un accord de partenariat



Dans le prolongement du programme de relance du DMP et des systèmes d'information partagés de santé présenté par la Ministre de la santé en avril 2009 et dans le cadre du lancement du plan cancer 2009-2013 par le Président de la République le 2 novembre 2009, l'INCA et l'ASIP Santé ont signé le 8 décembre un accord de partenariat pour le développement du Dossier communicant en cancérologie (DCC).

Cette annonce est faite à l'occasion d'une réunion nationale des réseaux régionaux de cancérologie (RRC), qui sont les maîtres d'œuvres régionaux du projet DCC.

D'après un communiqué de presse de ASIP Santé

Le point sur la réparation de l'ADN en tant que cible clinique pour le traitement des cancers. Où en est-on ? Quelles sont les nouvelles cibles émergentes ?

PHILIPPE POURQUIER

Hôpital Cochin

Il existe cinq grands mécanismes de correction des dommages de l'ADN : la réparation par réversion directe, les systèmes de réparation par excision de base (BER), par excision de nucléotide (NER), le système de réparation des mésappariement (MMR), et les deux voies de recombinaison de l'ADN, recombinaison homologue (ou HR) et recombinaison non-homologue (ou NHEJ)⁽¹⁾.

Chacun de ces systèmes est « spécialisé » dans la prise en charge d'un ou plusieurs types de lésions, leur rôle essentiel étant de préserver l'intégrité du génome des cellules saines. La défaillance ou le dysfonctionnement de l'un de ces systèmes peut entraîner l'accumulation de mutations qui peuvent contribuer au processus de transformation tumorale, à la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses, mais également à la résistance des cellules tumorales aux dommages induits par un certain nombre d'agents anticancéreux ciblant l'ADN.

Ces systèmes représentent donc des « cibles » de choix dont l'inactivation conduirait à la mort des cellules cancéreuses ou permettrait de potentialiser l'action de certaines chimiothérapies.

Cette stratégie n'est pas nouvelle et la pertinence d'une telle approche a été démontrée à de multiples reprises dans un grand nombre d'études in vitro. Paradoxalement, son application en clinique a pris beaucoup plus de temps

que dans d'autres domaines tels que l'inhibition du cycle cellulaire (avec le développement d'inhibiteurs de kinases) ou le développement de dérivés anti-angiogéniques. Si bien qu'aujourd'hui les dérivés les plus avancés en terme d'essais cliniques ne ciblent que deux voies de réparation : la réparation par réversion directe avec les inhibiteurs de l'AGT (pour Alkyl Guanine Transférase) et la réparation par excision de bases (BER) avec les inhibiteurs de PARP-1 (pour poly(ADP)ribosyl polymérase-1).

La réparation par réversion directe repose sur la capacité des cellules à éliminer les groupements alkyls des bases endommagées, notamment le groupement méthyl en position 6 de la guanine.

L'inhibition de l'AGT, qui est responsable de l'élimination de ce groupement méthyl, permet donc de potentialiser l'action des agents alkylants utilisés en clinique en maintenant un taux élevé de lésions qui ne peuvent plus être réparées⁽¹⁾. Le premier inhibiteur testé dans ce cadre fut l'O6-benzyl guanine (O6BG) en association avec la carmustine, le BCNU ou le témozolomide.

Dans tous les cas, il a malheureusement fallu réduire la dose de l'agent alkylant (de 50 à 80%) afin d'éviter les effets de myélosuppression. De plus, aucun bénéfice thérapeutique net n'a pu être

démonstré pour ce type d'association dans le traitement des mélanomes ou des gliomes⁽²⁾. L'utilisation du lomeguatrib, un autre inhibiteur de l'AGT administré par voie orale, n'a malheureusement pas donné de meilleurs résultats avec une nouvelle fois des limitations liées à l'effet myélosuppressif de la combinaison des deux agents⁽³⁾. Ainsi, contrairement aux résultats très encourageants obtenus dans les modèles précliniques montrant que l'inhibition de l'AGT permettait de potentialiser l'action de multiples agents alkylants, les résultats des premiers essais cliniques sont décevants et nécessitent le développement d'autres inhibiteurs moins toxiques.

A l'inverse, des résultats très encourageants ont été obtenus en ce qui concerne les inhibiteurs de PARP. PARP [pour poly(ADP-ribose) polymérase] regroupe une famille d'enzymes impliquées dans la régulation d'un grand nombre de processus incluant la réparation de l'ADN, mais aussi la transcription, la progression du cycle cellulaire, la mort cellulaire, et le métabolisme de la chromatine.

Les PARP catalysent la fixation de polymères d'ADP-riboses sur les résidus d'acide glutamique d'un grand nombre de protéines cibles qui sont nucléaires pour la plupart⁽¹⁾.

Parmi les 17 membres de cette famille, seules les activités catalytiques de

PARP-1 et PARP-2 sont stimulées par la présence de dommages de l'ADN. PARP-1 intervient dans le système de réparation BER en se liant aux extrémités des cassures, notamment au niveau des sites abasiques qui proviennent de la réparation des bases endommagées par le stress oxydant ou par les agents alkylants utilisés en chimiothérapie. Il est maintenant bien démontré que l'inhibition de PARP-1, et donc du système BER, permet de potentialiser l'action antiproliférative de dérivés alkylants tels que le témozolomide, mais également celle des radiations ionisantes du cisplatine et des inhibiteurs de topoisomérases I de type camptothécine⁽⁴⁾.

Les inhibiteurs de PARP ont également montré une efficacité toute particulière dans les cellules déficientes en BRCA1 ou BRCA2 suggérant qu'il est même possible de cibler sélectivement les cellules tumorales qui ont déjà une activité BER augmentée.

A ce jour trois inhibiteurs de PARP-1 sont testés en clinique: l'ABT-888 (Abbott), l'Olaparib (AZD2281; KU-0059436 – Astra Zeneca) et le BSI-201 (Sanofi-Aventis). En ce qui concerne le dérivé ABT-888, la première étude chez l'homme (phase 0) incluant 13 patients a permis de démontrer une inhibition significative de PARP-1 au niveau tumoral.

Cette étude a également permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques nécessaires à la conduite d'une future phase I.

Les deux autres inhibiteurs sont en essais de phase II dans les cancers de l'ovaire et du sein BRCA négatifs. Les premiers résultats présentés à l'ASCO 2009 sont très encourageants. Dans le cas de l'olaparib en monothérapie, les analyses intermédiaires réalisées sur les patientes évaluables montrent un taux de rémission global entre 30 et 40%, que ce soit chez les 33 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire que chez les 24 patientes atteintes d'un cancer du sein, à la plus forte dose de l'inhibiteur testée avec une toxicité modérée dans les deux essais^(5,6).

En ce qui concerne le BSI-201, l'analyse intermédiaire de la phase II d'association avec la combinaison gemcitabine/carboplatine dans les cancers du sein triple négatifs montre un bénéfice net en terme de médiane de survie globale. Celle-ci passe de 169 jours pour les patientes traitées par gemcitabine/carboplatine seul à une valeur supérieure à 254 jours pour les patientes recevant la combinaison avec le BSI-201 qui par ailleurs n'ajoute pas de toxicité supplémentaire⁽⁷⁾.

Il est donc très clair que cette classe d'agents anticancéreux occupera très

vite une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des oncologues, qu'il soit utilisé seul ou en combinaison avec des agents induisant des dommages qui sont réparés par le BER.

Malgré cet « engouement » justifié pour les inhibiteurs de PARP, d'autres classes de molécules ont été développées pour inhiber les autres systèmes de réparation. C'est notamment le cas des inhibiteurs de DNA-PK ou d'ATM (de la famille des phosphatidyl-inositol 3 kinases ou PI3K) qui sont des protéines dont le rôle est de détecter les cassures double-brin de l'ADN afin de recruter les facteurs essentiels à leur réparation par recombinaison.

Même s'il est largement démontré que ces inhibiteurs (NU7441, AMA37, IC602-11, IC866-21 pour DNA-PK et KU5593, CP466722 pour ATM) augmentent la cytotoxicité des radiations ionisantes ou des inhibiteurs de topoisomérases I ou II dans différents modèles précliniques, il reste à évaluer leurs effets de potentialisation en clinique. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Pourquier P. La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer* 2006; hors série : 124-44
2. Quinn JA, Pluda J, Dolan ME, Delaney S, Kaplan R, Rich JN, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Colvin OM, Haglund MM, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Tourt-Uhlig S, Herndon JE 2nd, Bigner DD, Friedman HS. Phase II trial of carmustine plus O(6)-benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol*. 2002 20: 2277-83.
3. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A, Davis ID, Keefe RF, Mortimer P, Harris PA, Baka S, Seebaran A, Sabharwal A, Watson AJ, Margison GP, Middleton MR. *J Clin Oncol*. 2007 25: 2540-5.
4. PARP inhibitors for cancer therapy. Curtin NJ. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7: 1-20.
5. A. Tutt, M. Robson, J. E. Garber, S. Domchek, M. W. Audeh, J. N. Weitzel, M. Friedlander, J. Carmichael. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA501)
6. M. W. Audeh, R. T. Penson, M. Friedlander, B. Powell, K. M. Bell-McGuinn, C. Scott, J. N. Weitzel, J. Carmichael, A. Tutt. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5500)
7. J. O'Shaughnessy, C. Osborne, J. Pippen, M. Yoffe, D. Patt, G. Monaghan, C. Rocha, V. Ossovskaya, B. Sherman, C. Bradley. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 3)

Quel opioïde choisir en fonction du terrain ?

Implications pratiques des avancées récentes concernant la pharmacologie des opioïdes

SOPHIE LAURENT

Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur de l'Adulte et de l'Enfant
Institut Gustave Roussy



Introduction

Il est fréquent dans le domaine oncologique de se trouver face à des situations cliniques complexes.

Ainsi la progression de la maladie ou parfois la toxicité de certains traitements peuvent amener à des défaillances viscérales hépatique ou rénale, qui sont des freins à la prescription d'antalgiques, alors que le patient présente des douleurs sévères nécessitant la prescription d'opioïdes.

L'âge avancé, la dénutrition, la fonction pulmonaire, sont également des facteurs qui risquent de modifier l'efficacité et la tolérance des opioïdes.

On sait également, grâce aux avancées récentes sur la connaissance génétique des opioïdes et de leurs récepteurs que chaque individu réagit de manière différente à une administration d'opioïde, rendant essentiel l'adaptation et la réévaluation pour chacun des prescriptions.

mots-clés

Récepteurs opioïdes
Système opioïde endogène
Opioïdes
Pharmacocinétique des opioïdes
Pharmacodynamie des opioïdes
Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Rotation

Cependant ces choix de prescription ne sont pas toujours aisés : quelle molécule, mais également quelle voie d'administration est la plus adaptée ? Peut-on toujours soulager le patient ?

Pour mieux orienter les choix à faire dans ces conditions, nous allons revoir dans un premier temps quelques données de pharmacologie clinique des opioïdes dans le traitement de la douleur. Puis nous proposerons des orientations pratiques de choix d'opioïdes en fonction du terrain.



Pharmacologie des opioïdes

Le « profil » d'activité clinique d'un opioïde va dépendre de nombreux facteurs :

Son affinité pour les récepteurs, son lieu privilégié d'action, l'activité de ses métabolites, son caractère plus ou moins lipophile et sa capacité d'ionisation, sont entre autres des éléments qui vont avoir une grande importance en clinique.

■ Les récepteurs opioïdes endogènes

Il existe trois grands groupes de récepteurs, mu, kappa, et delta, auxquels il faut rajouter la famille des récepteurs ORL1, très proches, correspondant chacun à un gène.

Ces récepteurs appartiennent à la famille plus large des récepteurs couplés à une protéine G.

Ce sont les variations minimales des boucles exposées en extracellulaire de ces récepteurs qui vont déterminer leur affinité et contribuer à leur caractérisation en récepteur mu kappa ou delta. Il existe donc en fonction des génotypes des différences de distribution pour chaque individu entre les différentes familles de récepteurs.

Egalement la régulation de la production et de l'exposition de ces récepteurs opioïdes est variable d'un individu à l'autre, de manière génétiquement déterminée.

Enfin l'activité pharmacologique de ces récepteurs va bien sûr dépendre des agonistes présents dans la cellule, dont les opioïdes endogènes, mais également des autres récepteurs présents sur la membrane cellulaire.

Tous ces paramètres sont très variables d'un individu à l'autre, ce qui explique en clinique les différences importantes d'efficacité et de tolérance des opioïdes constatées entre patients.

La connaissance précise de ces récepteurs a permis de mieux étudier leur fonction, permettant ainsi de différencier leur activité anti nociceptive, en particulier dans des modèles de douleur aiguë, ce qui doit rendre prudent dans l'extrapolation de ces résultats en douleur cancéreuse. Ainsi :

- **Récepteurs mu :**

Responsables du contrôle de la nociception dans les **douleurs par stimulation thermique et mécanique**, Serait également impliqué dans les effets de dépendance, dépression respiratoire, et immunodépression

- **Récepteurs delta :**

Responsables du contrôle de la nociception dans les **douleurs inflammatoires et par stimulation mécanique**, il serait également impliqué dans la régulation de l'humeur, son déficit impliquant anxiété et dépression

- **Récepteurs kappa :**

Responsables du contrôle des douleurs viscérales et par stimulation nociceptive chimique.

L'activité des récepteurs dépend beaucoup également de leur localisation :

- Ce sont les récepteurs opioïdes **basés sur la corne postérieure de la moelle épinière** qui jouent un **rôle prédominant** pour moduler la douleur : en présynaptique (70% des récepteurs), ils inhibent la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique, et en postsynaptique, ils inhibent le déclenchement du potentiel d'action des neurones. Ces récepteurs sont de type mu pour 70% d'entre eux, de type delta pour 24% d'entre eux et de type kappa pour 6%. Ceci explique que les agonistes mu soient les plus puissants analgésiques.

- Les **récepteurs localisés au niveau cérébral** sont impliqués dans la régulation de l'éveil, de la respiration, et des effets pro et anti nociceptifs des morphiniques. Ils expliquent également

les effets secondaires à type de nausées et vomissements.

- Les **récepteurs opioïdes localisés en périphérie** sont régulés par l'inflammation et le système immunitaire. C'est en périphérie que sont générés les effets secondaires gastro-intestinaux ainsi que le prurit (libération d'histamine).

■ Pharmacodynamie des opioïdes : application clinique

- **Liaison des opioïdes exogènes aux récepteurs opioïdes :**

La morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, la méthadone, la pethidine, le sufentanil, l'alfentanil et le fentanyl sont des agonistes mu aux doses en général utilisées en clinique.

Mais ils n'activent pas les récepteurs mu de la même manière aux différents niveaux du système nerveux : par exemple l'oxycodone est moins agoniste des récepteurs mu au niveau spinal, ce qui explique la faible activité de ce produit par cette voie, alors qu'elle y est présente.

Le sufentanil et la morphine se fixent, mais faiblement, aux récepteurs delta. La nalbuphine, la pentazocine, la buprénorphine et dans une moindre mesure le sufentanil se fixent aux récepteurs kappa.

- **Egalement l'activité anti nociceptive de ces différents opioïdes peut être modifiée par leur fixation à d'autres récepteurs**, comme c'est le cas de la méthadone, qui agit comme antagoniste des récepteurs NMDA.

- Certains opioïdes sont **plus efficaces par leur métabolite que par la molécule elle-même** : ainsi le tramadol est peu agoniste mu si on le compare à son métabolite actif le M1 qui a une affinité 200 fois supérieure pour les récepteurs mu.

■ Aspects pharmacocinétiques des opioïdes

»»»»

Propriétés physicochimiques

Absorption des opioïdes et premier passage hépatique :

La biodisponibilité des opioïdes est variable, en particulier par voie orale : elle dépend de leur absorption au travers de la muqueuse intestinale et de l'effet de premier passage hépatique. Cet effet est particulièrement important pour l'hydromorphone : ainsi 5mg d'hydromorphone per os correspondent à 5 fois moins soit 1mg d'hydromorphone par voie intra-veineuse, alors que ce facteur n'est que de 2 à 3 pour la morphine.

A contrario une insuffisance hépatique va diminuer cet effet de premier passage hépatique en diminuant la capacité de métabolisme du foie.

Les opioïdes passeront plus ou moins facilement les membranes en fonction de leur caractère plus ou moins lipophile et de leur capacité d'ionisation.

Ainsi le fentanyl et le sufentanil sont nettement plus lipophiles que la morphine ou l'hydromorphone, qui sont plutôt hydrophiles.

Cela explique que le fentanyl puisse passer en transcutané ou en trans muqueux, et que la titration de ces deux molécules soit plus rapide en intra-veineux car ils passent rapidement la barrière hémato méningée.

Cela explique également la courte durée d'action de ces produits.

L'absorption du fentanyl en transcutané peut aussi être affectée par d'autres facteurs, qui vont modifier la vitesse de passage du fentanyl jusqu'à la micro-circulation. Ainsi la fièvre ou un sauna peuvent augmenter l'absorption du fentanyl, alors que la cachexie, l'hypo-

volémie, la vasoconstriction peuvent le diminuer.

Par contre cela explique aussi la longue durée d'action de la morphine lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale, où elle persiste plus longtemps sans être métabolisée: les drogues hydrophiles ont tendance à rester dans les espaces où on les dépose.

La morphine ou la méthadone peuvent être transportés au travers des barrières par des protéines, comme la P glycoprotéine ; ce qui limiterait leur effet antalgique. L'inhibition de ces protéines induirait donc potentiellement une augmentation de concentration d'opioïdes et de l'effet antalgique.

Ces protéines sont inhibées par des traitements antirétroviraux (inhibiteurs des protéases), l'itraconazole, le vérapamil, la cyclosporine.

Au contraire certains TNF augmenteraient la production de P-glycoprotéine ce qui entraînerait une diminution des opioïdes circulants.

L'inhibition des TNF est de ce fait une nouvelle voie de recherche en analgésie. L'oxycodone aurait un autre mode de transport actif à travers la barrière hémato méningée. Cela expliquerait pourquoi elle a une relative bonne efficacité analgésique même si elle est faiblement agoniste mu par comparaison avec la morphine. Ainsi les concentrations d'oxycodone sont supérieures dans le système nerveux central par comparaison avec le plasma, ce qui est l'inverse pour la morphine.



Métabolisme, excrétion et interactions médicamenteuses

La clairance de la plupart des opioïdes est élevée, ce qui les rend peu sensibles à des variations de la fonction hépatique, sauf pour la méthadone dont la clairance est plus faible. Donc pour ces opioïdes la fonction hépatique doit être sévèrement perturbée avant que leurs propriétés pharmacocinétiques soient modifiées.

Pour la méthadone, son métabolisme peut être accru ou inhibé par d'autres molécules qui influent sur l'activité du cytochrome CYP3A4.

La plupart des opioïdes sont métabolisés dans le foie par glycoconjugaison ou démethylation, grâce à des sous-types du cytochrome P 450, en particulier les types 2D6 et 3A4.

Ces sous-types sont exprimés de manière différente en fonction de notre génome, ce qui explique que certains patients soient insensibles à la codéine, qui n'est efficace que par son métabolite la morphine grâce à l'action de la variante 2D6 du cytochrome P450.

La demi-vie d'élimination est un paramètre important car il va indiquer quand un taux d'équilibre est obtenu pour cette drogue (après 5 demi-vies). Il faut donc 10 à 20 heures avec la morphine LI pour atteindre un taux d'équilibre, et entre 20 et 650 heures pour la méthadone : ce sont ces caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone qui rendent son utilisation en clinique difficile.

Les opioïdes sont en général transformés par le foie et leurs métabolites sont éliminés par le rein. Une altération de la fonction rénale va d'autant plus entraîner une toxicité des opioïdes que leurs métabolites sont

actifs ou toxiques, ce qui est le cas de la morphine, du tramadol, ou encore de la péthidine.

Au contraire, les opioïdes dont le métabolisme ne donne pas de produit actifs, comme la méthadone ou le fentanyl, seront préférés en cas d'insuffisance rénale.

Le **tableau 1** résume les propriétés pharmacocinétiques des principaux opioïdes.

Implication clinique

L'usage des opioïdes dans la douleur cancéreuse se base surtout sur des opioïdes de libération lente, auxquels on associe des opioïdes de courte durée d'action.

Si la voie orale n'est pas possible on utilise la voie transdermique, intraveineuse ou sous-cutanée.

Les effets secondaires les plus fréquents sont différents selon la durée d'exposition à l'opioïde :

- en cas d'utilisation en aigu : dépression respiratoire et nausée.
- en cas d'utilisation chronique : constipation, perturbation des fonctions cognitives, effets hormonaux, addiction, tolérance.

opioïde	Demi-vie d'élimination (heure)	Clairance (L/min)	Biodisponibilité Orale (%)	Principale voie Métabolique	Métabolite actif
<i>morphine</i>	2- 4	0,8 – 1,2	19 – 47	UGT1A1/2B7	M6G
<i>Méthadone</i>	4 - 130	0,1 – 0,3	60 - 90	CYP3A4/2D6/1A2	Non
<i>Fentanyl</i>	4 - 8	0,7 - 1,5	< 2/90 (TD)	CYP3A4	Non
<i>Oxycodone</i>	3,5 +/- 0,8	0,4 – 1,1	40 - 130	CYP3A4/2D6	oxymorphone
<i>Hydromorphone</i>	2 - 4	0,4	35 – 80	UGT1A1/2B7	Non
<i>Codéine</i>	3-4	0,6 – 0,9	60 – 90	CYP2D6/3A4	Morphine
<i>Tramadol</i>	5-6		75	CYP2D6/3A4	M1
<i>Buprénorphine</i>	20-25		70 (SL)	CYP3A4 et UGT1A1/2B7	

Tableau 1 : D'après ⁽⁴⁾ Kalso E, 2008

La plupart des défaillances organiques, qu'elles soient cardiaque, hépatique, ou rénale, vont influencer la distribution, clairance, et l'excrétion des opioïdes.

Donc en cas de défaillance d'un de ces organes il est de règle de titrer progressivement les opioïdes en débutant par des doses moindres que celles habituellement recommandées.

Il est essentiel de chercher en général à laisser le patient sous la dose minimale efficace.

▶▶▶▶

Insuffisance respiratoire

Les opioïdes diminuent le réflexe de toux (mécanisme central), libèrent de l'histamine (mécanisme périphérique) ce qui entraîne une bronchoconstriction, et assèchent les sécrétions. En raison de leurs effets déprimeurs respiratoires (central), il faut les utiliser avec précaution en cas de défaillance respiratoire. Cet effet dépendant essentiellement des récepteurs mu il est commun à l'ensemble des opioïdes forts utilisés en clinique.

▶▶▶▶

Insuffisance hépatique

Tous les opioïdes sont métabolisés peu ou prou par le foie. Chez les patients insuffisants hépatiques, la biodisponibilité et la demi-vie des opioïdes sont augmentées. Cela peut amener à des effets secondaires et à un effet antalgique plus important que celui initialement attendu pour la dose utilisée.

Le métabolisme de la morphine n'est pas significativement altéré en cas d'insuffisance hépatique, où elle est bien tolérée.

Le propoxyphène devrait être diminué ou évité en cas d'insuffisance hépatique.

▶▶▶▶

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale les métabolites actifs de la mépididine ou péthidine (normeperidine), du propoxyphène (norpropoxyphène), de la morphine (M6G), de l'oxycodone (oxymorphone) et du tramadol (M1) peuvent s'accumuler.

Ces produits devraient être évités en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'élimination de la morphine n'est pas en elle-même altérée avec l'insuffisance rénale mais c'est son métabolite M6G qui présente une clairance diminuée et une demi-vie d'élimination augmentée. Cela conduit à une accumulation de ce métabolite et donc produit des effets secondaires typiques des agonistes mu prolongés et augmentés.

En cas d'apparition de toxicité chez un patient sous morphine insuffisant rénal, il faut alors faire une rotation d'opioïde pour l'hydromorphone par exemple, qui ne produit pas de métabolite actif, ou le fentanyl.

▶▶▶▶

Défaillance multiple

En cas d'insuffisance rénale et hépatique, le choix peut donc porter sur l'hydromorphone, l'oxycodone et le fentanyl IV, qui paraît la drogue de choix car son efficacité antalgique s'obtient avec des taux relativement faibles de produit, et donc dont le besoin de métabolisme est d'autant réduit.

A l'extrême le rémifentanyl est indépendant de la fonction hépatique ou rénale et il ne s'accumule pas. Cependant il s'agit d'un produit utilisé uniquement en anesthésie. Ce produit a une durée d'action très courte (quelques minutes), quelle que soit la durée de la perfusion ou la dose cumulée perfusée.

Une autre possibilité d'adaptation du traitement opioïde en cas de défaillance

organique est la rotation de voie d'administration, d'autant plus que la douleur est intense, et ce en particulier pour la morphine et l'hydromorphone. Les voies épidurales et intrathécales permettent une importante épargne d'opioïdes et peuvent ainsi limiter les effets secondaires des traitements.

Pour les molécules plus lipophiles ou pour l'oxycodone l'administration intrathécale a peu d'intérêt.

Conclusion

Ces dernières années ont permis l'arrivée sur le marché de nombreux opioïdes et de nouvelles voies d'administration.

Des progrès importants ont également été faits dans la connaissance du système opioïde endogène, et en particulier des récepteurs opioïdes, permettant de mieux comprendre la variabilité interindividuelle des réponses aux opioïdes constatée en clinique.

Même si la plupart de ces opioïdes sont des agonistes mu, leur caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettent de différencier leur utilisation en clinique.

Ainsi le choix de l'opioïde doit être orienté par le type de douleur en cause même si les différences de mécanisme entre opioïdes sont mineures, et surtout par le terrain et les défaillances viscérales constatées.

La meilleure compréhension de la pharmacologie des opioïdes et du système opioïde endogène ouvre également de nombreuses voies de recherche tant dans le contrôle des effets secondaires des opioïdes que dans la mise au point de nouvelles molécules à effet anti-nociceptif. ■

►►►► Pour la pratique

Individualiser la prescription :

Lister les opioïdes déjà utilisés par le patient et ceux qu'il ne tolère pas ou qui ne sont pas efficaces : si possible respecter les préférences du patient pour améliorer sa compliance

Titre les opioïdes :

augmenter progressivement les doses pour traiter avec la dose minimale efficace, et débiter cette titration à demi-dose en cas de défaillance viscérale

En cas d'insuffisance hépatique :

diminuer les doses et surveiller les effets secondaires qui risquent d'être majorés quel que soit l'opioïde.

En cas d'insuffisance rénale :

préférer les opioïdes qui n'ont pas de métabolite actif comme le fentanyl ou l'hydromorphone.

En cas de défaillance multi viscérale :

Préférer dans la mesure du possible les opioïdes les plus puissants (fentanyl ou sufentanil, voir rémifentanyl) car la dose nécessaire d'antalgique est plus faible, et la demi-vie plus courte

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Recommendations de l'EAPC. *British journal of cancer*. 2001 84(5) 587-593
2. Kieffer BL, Dickenson AH, opiates: basic mechanisms, in: Mc Mahon SB, Koltzenburg M, (eds) *Wall and Melzack's textbook of pain*, Elsevier 2006, p 427-442
3. Pasero C, Portenoy RK, Mc Cuffery M, opioid analgesics, in: Mc Caffery M, Pasero C, *Pain clinical manual*, Mosby ed 1999 p 161-299
4. Kalso E, *clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain*. In: Castro-Lopes JM, Raja S, Schmelz M (eds), *Pain 2008 – an updated review: refresher course syllabus*, IASP Press, Seattle 2008, p 197-203

RENCONTRES...



Sandoz lance Zarzio®

Les laboratoires Sandoz, groupe Novartis lancent une nouvelle spécialité **Zarzio®**, facteur de croissance leucocytaire G-CSF recombinant, biosimilaire de Neupogen® (filgrastim).

Zarzio® a bénéficié d'un développement clinique exigeant, suivant la voie d'enregistrement spécifique des biosimilaires des G-CSF

Zarzio® a démontré lors de son développement, une qualité, une efficacité et un profil de tolérance clinique équivalents au comparateur.

Zarzio® est indiqué dans les neutropénies chez des patients traités par une chimiothérapie, dans la mobilisation des

cellules souches progénitrices, dans les neutropénies sévères congénitales, cycliques et idiopathiques, ainsi que dans les neutropénies chez des patients VIH à un stade avancé.

Zarzio® est disponible aux dosages de 30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,5 ml en boîte de 1 seringue pré-remplie prête à l'emploi. **Zarzio®** est le seul G-CSF muni d'un dispositif d'injection sécurisé pour protéger le personnel soignant et le patient des risques de piqûre accidentelle et des accidents d'exposition au sang.

Résumé des caractéristiques du produit Zarzio®

Zarzio® European Public Assessment Report – Scientific Discussion EMEA 2008



Erbix® augmente significativement l'espoir de guérison chez les patients avec un cancer colorectal métastatique (étude CELIM)

Les résultats de l'étude CELIM (*CEtuximab in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal Liver Metastases*), publiée aujourd'hui dans le *Lancet Oncology*, ont démontré que l'ajout d'Erbix® (cetuximab) à une chimiothérapie pré-opératoire (néoadjuvant), chez des patients avec un cancer colorectal avancé KRAS sauvage et des métastases hépatiques opérables, conduisait à un taux de réponse objective de 70%⁽¹⁾. A la fin de l'étude, 34% des patients initialement non opérables ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète du tissu tumoral, une issue très favorable en comparaison des données historiques dans cette indication^(2,3).

CELIM est une étude ouverte et multicentrique, de phase II randomisée, conduite dans 17 centres en Allemagne et en Autriche auprès de 109 patients, qui présentent des métastases hépatiques isolées non opérables et ont été randomisés pour recevoir Erbix® associé au FOLFOX6 ou au FOLFIRI. Ils ont alors été évalués pour l'accessibilité à la chirurgie de leurs métastases hépatiques toutes les 8 semaines.

RÉFÉRENCES :

1. Folprecht G, et al. *Lancet Oncol* 2009 ; Nov 25 ; DOI : 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
2. Bismuth H, et al. *Ann Surg* 1996 ; 224 : 509-20.
3. Adam R, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1829-35.

D'après un communiqué de presse de Merck Serono

Savoir prescrire : Eligard® 45 mg (acétate de leuproréline)

OLIVIER MIR

Unité de Cancérologie médicale, Groupe Hospitalier Cochin, AP-HP,
Université Paris Descartes.

Indication

Eligard®, acétate de leuproréline, est un analogue de la LH-RH indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. La forme semestrielle d'Eligard a obtenu son AMM le 31 octobre 2007^[1].

Eligard® 45 mg s'administre donc sous forme d'une injection sous-cutanée unique tous les 6 mois..

Données pharmacologiques

L'acétate de leuproréline est un nonapeptide de synthèse, analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) qui, en administration continue, inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et supprime la stéroïdogénèse testiculaire. Cet analogue est 80 fois plus actif que l'hormone naturelle^[2]. Contrairement aux stéroïdes, l'acétate de leuproréline a une action spécifique sur les gonadotrophines hypophysaires et sur l'appareil génital humain.

D'un point de vue pharmacocinétique, la liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques humaines est comprise entre 43 % et 49 %. Après administration sous-cutanée, la concentration sérique moyenne de leuproréline atteint un

maximum le premier jour, pour retomber rapidement à un niveau stable compris entre 0,2 et 2,0 ng/mL (phase de plateau) jusqu'à la fin de chaque intervalle posologique. Aucun signe d'accumulation n'est observé après des doses successives, et les profils pharmacocinétiques restent similaires après l'injection de chacune des doses.

D'un point de vue pharmacodynamique, ELIGARD® 45 mg provoque, comme tout analogue de la LH-RH, une augmentation transitoire de la testostéronémie durant la première semaine de traitement.

Du fait de ce profil pharmacodynamique des analogues de la LH-RH, une attention particulière doit être portée aux exacerbations potentielles des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement (notamment chez des patients présentant des métastases vertébrales, une obstruction des voies urinaires, ou encore une hématurie).

Un blocage androgénique complet est donc recommandé pour limiter cet effet « flare-up » durant le premier mois. *On notera cependant que ce risque est théorique, aucune aggravation de ce type n'ayant été notée lors des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par ELIGARD®*^[3,4].

Données d'efficacité

L'efficacité d'Eligard® 45 mg a été évaluée dans l'étude pivotale de phase III, non comparative, ouverte, qui a été réalisée chez 111 patients âgés de 50 à 86 ans atteints d'adénocarcinome prostatique.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients pour lesquels la testostéronémie était inférieure ou égale au seuil de castration à la 4^{ème} semaine (pour deux évaluations consécutives à une semaine d'intervalle).

Les critères secondaires évaluaient les testostéronémies moyennes, le pourcentage cumulé de patients ayant maintenu une testostéronémie inférieure au seuil de castration à 12 mois, le taux de PSA, les symptômes de progression de la maladie et le score de performance de l'OMS.

Le seuil de castration était classiquement défini par une testostéronémie ≤ 50 ng/dL mais le nombre de patients atteignant une testostéronémie ≤ 20 ng/dL a également été évalué.

En effet, la valeur de ce seuil de 50ng/dl est actuellement remise en question, devant les progrès des techniques de détection de la testostéronémie. Certains auteurs suggèrent donc de le remplacer par le seuil de 20ng/dl⁽⁷⁾ et

les dernières recommandations de l'European Association of Urology (EAU) sur le cancer de prostate précisent que la testostéronémie attendue se situe dans un intervalle allant de < 20 ng/dL à 50 ng/dL [1,5].

L'analyse des résultats a été menée en intention de traiter (ITT).

Concernant le critère de jugement principal, 108/111 (97%) patients avaient atteint le seuil de castration (testostéronémie ≤ 50 ng/dL) à 1 mois. Au total 92/111 patients (83%) avaient une testostéronémie ≤ 20 ng/dL à 1 mois.

A la fin de l'étude (12 mois), la testostéronémie moyenne était de 12,3 ng/dL. 96% des patients (107/111) avaient une testostéronémie ≤ 50 ng/dL et 86% des patients (95/111) conservaient une testostéronémie < 20 ng/dL.

Egalement à la fin de l'étude, le PSA était revenu à des valeurs < 4 ng/ml chez 96 % des patients dont le taux était élevé initialement.

A noter : un taux de remontée transitoire de la testostérone < 1% au cours de cette étude.

● ● ● ● ● Profil de tolérance⁽³⁾

Les effets indésirables observés avec Eligard® sont principalement ceux dus à l'action pharmacologique spécifique de la leuproréline, à savoir liés aux

modifications du taux de certaines hormones circulantes.

L'administration prolongée de leuproréline produit une suppression des gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormones sexuelles, accompagnée de symptômes cliniques d'hypogonadisme.

Les principaux effets généraux observés sont les suivants : bouffées de chaleur, fatigue, nausées.

Les réactions locales concernent une irritation transitoire au point d'injection.

Enfin, une perte osseuse peut survenir suite à l'utilisation prolongée de l'acétate de leuproréline, du fait de l'état d'hypoandrogénie induite par le traitement. Les patients traités par analogues de la LH-RH présentant des facteurs de risque additionnels de réduction du contenu minéral osseux ou de la masse osseuse (antécédents familiaux d'ostéoporose, utilisation chronique de corticostéroïdes ou d'anti-convulsivants, abus chronique d'alcool ou de tabac) sont donc à surveiller de façon plus rapprochée.

● ● ● ● ● Modalités d'administration

Comme pour tout médicament administré par injection sous-cutanée, il convient de changer périodiquement de site d'injection. Choisir un endroit

contenant suffisamment de tissu sous-cutané mou ou lâche (par exemple dans le haut ou le milieu de la région abdominale, en évitant les zones de frottement).

Le volume total d'une dose est d'environ 0,375 ml.

■ Pour le médecin

- Aucune description d'éventuelles interactions médicamenteuses à ce jour (aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse),
- Surveiller une potentielle aggravation des symptômes liés à la tumeur dans les premières semaines de traitement (augmentation transitoire de la testostéronémie),
- Risque d'ostéoporose au long cours (du fait de l'hypoandrogénie),
- Avertir le patient des effets secondaires liés à l'hypoandrogénie : gynécomastie, troubles de la libido, dysfonction érectile, bouffées de chaleur, asthénie, nausées.

■ Pour le patient

- Le traitement provoque des bouffées de chaleur, des troubles de la libido et de l'érection, une fatigue, des nausées.
- Une augmentation du volume de seins (gynécomastie) est possible.
- Varier les sites d'injection, pas en zones de frottement (ceinture). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Information communiquée en collaboration avec Astellas Pharma

RÉFÉRENCES

1. Eligard® 45 mg. Avis de la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé du 5 décembre 2007. URL : www.has-sante.fr/portail/jcms/c_619566/ct-5253 consulté le 02/10/2009.
2. Crisp P, Sorkin EM. Leuporelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs Aging*. 1991;1:487-509.
3. Résumé des caractéristiques produit : ELIGARD® 45 mg. <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=ELIGARD>>
4. Crawford ED, Sartor O, Chu F, Perez R, Karlin G, Garrett JS. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533-6.
5. Heidenreich et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2007.
6. Sethi R, Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuporelin acetate in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging* 2009;4:259-67.
7. Peyromaure M, Rebillard X, Ruffion A, Salomon L, Villers A, Soulie M; membres du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU). Time-course of plasma testosterone in patients with prostate cancer treated by endocrine therapy. *Prog Urol*. 2008;18:2-8.

Regards sur l'ECCO-ESMO 2009 : nouvelles données sur la trabectédine (YONDELIS®) dans les carcinomes ovariens et les sarcomes des tissus mous

OLIVIER MIR

Unité de Cancérologie médicale, Groupe Hospitalier Cochin, AP-HP,
Université Paris Descartes, Paris, France.

Un symposium satellite s'est tenu lors du dernier meeting conjoint de l'ESMO et de l'ECCO à Berlin ; il nous a permis de prendre connaissance d'une mise au point sur la trabectédine (Yondelis®) dans les sarcomes des tissus mous et les carcinomes ovariens, dans le contexte d'une actualité brûlante pour cette deuxième indication.

La trabectédine (ET743, Yondelis®) est un alcaloïde initialement isolé à partir d'un invertébré marin de la famille des tuniciers, *Ecteinascidia turbinata*, qui se caractérise par un mécanisme d'action unique. La trabectédine se lie en effet au sillon mineur de la double hélice d'ADN, affectant plusieurs facteurs transcriptionnels, des protéines liées à l'ADN et des voies de réparation, perturbant ainsi le cycle cellulaire. Ce mécanisme d'action original différencie la trabectédine des agents alkylants, auxquelles et explique son spectre d'activité clinique particulier^[1].

Les études pré-cliniques menées sur des lignées de sarcomes ont montré une synergie entre la trabectédine et la doxorubicine et le paclitaxel. Ce phénomène pourrait être expliqué par une répression de l'expression du gène MDR-1, suggérant un intérêt à associer la trabectédine avec des cytotoxiques substrats de la Pgp^[1].

Yondelis® est actuellement indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments (AMM européenne de septembre 2007). Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcomes et de

léiomyosarcomes^[2]. Une demande d'enregistrement dans les carcinomes ovariens, en association à la doxorubicine liposomale pegylée (DLP) avait été déposée en 2008. Un avis favorable a été émis par l'EMA (agence européenne du médicament) en septembre 2009 pour l'utilisation de ce doublet dans le traitement des carcinomes ovariens sensibles au platine, en rechute. En effet, un essai de phase III présenté en 2008 à l'ESMO a montré la supériorité de Yondelis® associé à la DLP par rapport à la DLP seule, en termes de survie sans progression (*Figure 1*), et notamment chez les patientes présentant un « intervalle sans platines » de plus de 6 mois (*Figure 2*).

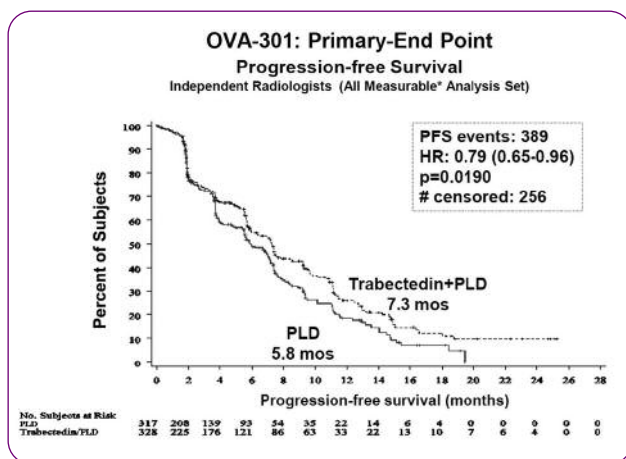


Figure 1 : Résultats (survie sans progression) de l'essai OVA-301

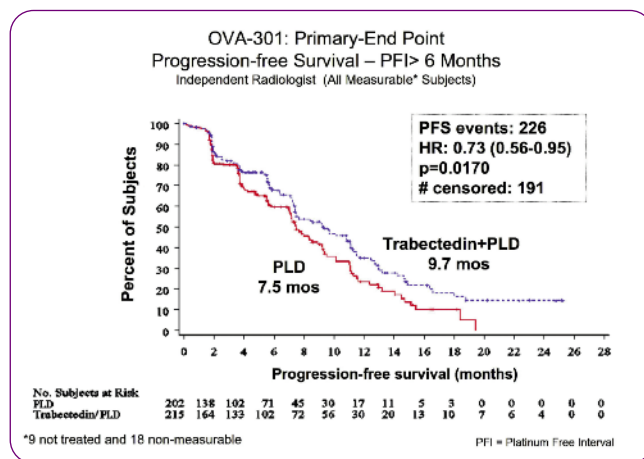


Figure 2 :
Survie sans progression dans les carcinomes ovariens sensibles aux platines

Effet indésirable	Age < 65 ans			Age ≥ 65 ans		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
DLP (n=330)	(n = 227)			(n = 103)		
Neutrophiles	74%	16%	9%	73%	28%	11%
Neutropénie fébrile	2%	2%	0	3%	2%	1%
Plaquettes	25%	3%	2%	34%	2%	2%
ALAT	43%	3%	0	21%	1%	0
Vomissements	29%	5%	0	31%	3%	0
Fatigue	34%	5%	0	42%	6%	1%
Mucite	18%	5%	0	23%	7%	0
Stomatite	34%	5%	<1%	30%	5%	0
Syndrome main-pied	52%	15%	1%	58%	25%	1%
Trabectédine-DLP (n=333)	(n=254)			(n=79)		
Neutrophiles	92%	29%	42%	91%	32%	43%
Neutropénie fébrile	9%	6%	3%	5%	4%	1%
Plaquettes	63%	13%	10%	65%	11%	13%
ALAT	97%	48%	4%	94%	37%	5%
Vomissements	56%	13%	0	53%	8%	1%
Fatigue	43%	6%	<1%	56%	14%	0
Mucite	11%	2%	0	15%	4%	0
Stomatite	20%	1%	0	20%	0	0
Syndrome main-pied	24%	3%	0	25%	6%	0

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans l'essai OVA-301



Trabectédine et carcinomes ovariens

Deux études marquantes présentées au meeting conjoint ESMO-ECCO apportent de nouvelles données sur l'utilisation de la trabectédine dans cette situation clinique :

Une étude pharmacogénomique^[3] a examiné par RT-PCR quantitative les biomarqueurs qui prédiraient la sensibilité à la trabectédine chez 139 patientes dans l'essai de phase III randomisé OVA-301 (présenté à l'ESMO en 2008). Cette étude a été menée sur la base de l'observation d'une sensibilité accrue à la trabectédine dans les cellules déficientes pour les systèmes de réparation faisant intervenir la recombinaison homologue (HRR), mais présentant un système NER (Nucleotide

Excision Repair) actif. En effet, dans une série rétrospective de sarcomes des tissus mous rapportée en 2007 (11, 12), l'expression de haut niveau de 2 marqueurs du système NER (ERCC1 et XPG) et de faibles niveaux de BRCA1 (HRR) était liée à une sensibilité particulière à la trabectédine, mais aussi à une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale. L'étude prospective présentée cette année, conclut à un pronostic probablement meilleur pour les patientes présentant un faible niveau d'expression de BRCA1, tant en terme de survie sans progression ($p=0,0427$) qu'en terme de survie globale ($p = 0,0297$), que pour celles dont le niveau d'expression de BRCA1 était élevé. Dans la population examinée, l'expression d'ERCC1 et de XPD, marqueurs associés au système NER, n'a pas présenté d'influence significative. Le rôle des chimiothérapies

requies en 1e ligne (taxanes et sels de platine) n'était cependant pas examiné.

Une seconde étude^[4], rétrospective, a analysé la toxicité de l'association trabectédine-DLP chez 663 patientes de l'essai OVA-301 en fonction de l'âge (< 65 ans contre ≥ 65 ans). Le profil de toxicité du doublet était similaire dans les deux groupes (Tableau 1).



Trabectédine et sarcomes des tissus mous

Par ailleurs, six abstracts dédiés à l'utilisation de la trabectédine dans les sarcomes des tissus mous (STM) ont été présentés :

■ Situation néoadjuvante dans les liposarcomes myxoïdes

Un essai de phase II^[5] a évalué l'intérêt de la trabectédine (1,5 mg/m² toutes les 3 semaines) en situation néoadjuvante chez 29 patients atteints de liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes localement avancés ou en récurrence locale. Vingt-trois patients étaient évaluable (âge médian : 47, extrêmes : 23-75). Selon les critères RECIST, on observait 5 réponses partielles (26%) et 14 stabilisations. Les données d'histologie disponibles chez 16 patients montraient 2 réponses pathologiques complètes, une très bonne réponse pathologique et 7 réponses modérées. De façon remarquable, les 2 patients en réponse histologique complète étaient considérés comme étant en réponse partielle selon les critères RECIST. Ces données suggèrent le rôle important de la trabectédine en situation néoadjuvante dans les liposarcomes myxoïdes/à cellules rondes.

■ Sarcomes à génétique simple

Une analyse rétrospective^[6] a porté sur 81 patients atteints de STM à génétique simple (dont 45 synoviosarcomes et 27 liposarcomes myxoïdes) traités par trabectédine en 2^e ligne. L'âge médian était de 43 ans (extrêmes : 17-76). Les patients avaient un PS de 0 ou 1, et avaient reçu une médiane de 2 lignes de chimiothérapie préalables. La trabectédine était administrée selon différents schémas (perfusion sur 24h toutes les 3 semaines, perfusion sur 3h toutes les 3 semaines, ou schéma hebdomadaire) avec une dose-intensité médiane de 0,40 mg/m²/semaine. Une réponse partielle était observée dans 8 cas (10%) : 3 synoviosarcomes, 4 liposarcomes myxoïdes et 1 sarcome endométrioïde. Une maladie stable était observée dans 40 autres cas (49%), pour un taux de contrôle de la maladie (réponses + stabilisations) de 59%. La médiane de survie sans progression était de 4.1 mois (IC95% : 2.8-6.1) et la

médiane de survie globale était de 17.4 mois (IC95% : 11.1-23.2). Le profil de toxicité était globalement favorable quel que soit le schéma d'administration. Un essai de phase III est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de la trabectédine en association à un régime à base de doxorubicine dans les sarcomes à génétique simple (environ 25% des STM).

■ Données d'efficacité chez les sujets de 60 ans et plus

Une analyse poolée^[7] de 5 essais de phase II a évalué l'influence de l'âge sur l'efficacité de la trabectédine (1,5 mg/m² sur 24h toutes les 3 semaines) chez 350 patients atteints de STM. On peut rappeler ici que presque 50% des patients atteints de STM ont 65 ans ou plus au diagnostic. Les principaux résultats de l'analyse sont présentés dans le **Tableau 2**.

De façon notable, le taux de neutropénie fébrile était faible dans les deux groupes d'âge, avec un taux d'utilisation du G-CSF comparable (12,7% et 13,3%). Au total, la trabectédine semble générer un surcroît de toxicité hématologique (hors neutropénie fébrile) dans un groupe sélectionné (PS 0-1) de patients de 60 ans et plus. La trabectédine n'est à l'origine d'aucune cardiotoxicité, ni toxicité rénale quel que soit l'âge des patients. L'efficacité dans les léiomyosarcomes et liposarcomes se confirme, avec des données de survie comparables à celles décrites dans des populations plus jeunes.

■ Administration ambulatoire : perfusion continue

Une étude^[8] a évalué la faisabilité de l'administration ambulatoire de Yondelis® chez des patients atteints de STM pré-traités (nombre médian de

Caractéristique	Age < 60 ans	Age ≥ 60 ans
n	267	83
Age : médiane (extrêmes)	48 (19-59)	65 (60-81)
Sexe : % femmes	61%	54%
Histologie : léiomyosarcomes et liposarcomes	72%	75%
PS 0 ou 1	99,6%	98,8%
Nombre médian de cycles reçus (extrêmes)	3 (1-48)	3 (1-59)
Taux de réponse	10%	10%
Stabilisations de la maladie	40%	47%
Survie sans progression à 6 mois	30% (IC95% : 24-35)	36% (IC95% : 26-47)
Survie médiane, mois	13.0 (IC95% : 11.3-14.9)	14.0 (IC95% : 9.5-23.9)
Survie à 1 an	55%	56%
Survie à 2 ans	29%	38%
Toxicités grade 3-4 :		
Fatigue	6,3	14,4
Neutropénie	43,6	60,2
Thrombopénie	11,3	20,5
Anémie	10,1	19,2
Neutropénie fébrile	0,4	1,2

Tableau 2 : Efficacité et tolérance de la trabectédine selon l'âge

Critère	STM (n = 75)	Sarcomes osseux (n = 25)
Réponses partielles, n	7	3
Stabilités, n	24	14
Taux de réponse (IC95%)	10% (4-18)	12% (2-31)
Survie sans progression, mois (IC95%)	1,6 (1,4-2,8)	2,1 (1,1-3,2)
Survie globale, mois (IC95%)	10,5 (6,6-14,3)	7,1 (3,6-10,5)
Durée médiane de réponse, mois (IC95%)	4,6 (2,1-7,1)	2,9 (2,1-3,6)

Tableau 3 : Efficacité de la trabectédine administrée sur 3 heures tous les 21 jours.

lignes antérieures : 2, extrêmes 0-5). L'administration avait été proposée à 28 patients, dont 21 (9 femmes, 12 hommes) ont opté pour ce traitement. Le traitement était administré par perfusion continue sur chambre implantable, à la dose de 1,5 mg/m² sur 24 heures, à l'aide d'un dispositif Baxter LV10 (la drogue étant dissoute dans 267 ml de NaCl 0,9%). La prémédication comportait l'administration de 4 mg de dexaméthasone deux fois par jour à J-1 et de J1 à J3. L'âge médian était de 49 ans (extrêmes : 19-68), et les types histologiques fréquents comprenaient : 5 léiomyosarcomes, 4 liposarcomes, 2 synoviosarcomes et myxofibrosarcomes. Un total de 130 cycles ont été administrés en ambulatoire. Des réductions de doses ont été nécessaires dans 60 cycles, principalement du fait d'anomalies biologiques. Quatre réponses partielles et 6 stabilisations étaient observées. Une infection sur chambre implantable, une thrombose sur cathéter et une extravasation (désadaptation d'aiguille) ont été observées. Si l'administration

ambulatoire de la trabectédine semble donc faisable, il est nécessaire de rappeler les mesures de précaution liées au caractère nécrosant de la drogue.

■ Administration ambulatoire : perfusion sur 3 heures

Une alternative à la perfusion continue sur 24 heures est l'administration de la trabectédine en perfusion de 3 heures en hôpital de jour, toutes les 3 semaines. Cette approche a été évaluée^[9] chez 104 patients (78% de STM et 26% de sarcomes osseux, âge médian 40 ans, 83% avec un PS 0 ou 1) prétraités par doxorubicine (99%) et/ou ifosfamide (89%). La dose initiale médiane était de 1,3 mg/m² (extrêmes : 0,9-1,7), le nombre médian de cycles administrés était de 2 par patient (extrêmes : 1-22). Un délai entre 2 cycles a été nécessaire chez 54% des patients, et 32% ont nécessité une réduction de dose (principalement pour des toxicités non-hématologiques : asthénie et nausées/vomissements).

Les principales toxicités de grade 3-4 étaient : neutropénie (42%), neutropénie fébrile (7%), thrombopénie (27%), anémie (17%), élévation des transaminases (69% et 55% pour ALAT et ASAT, respectivement). Quatre décès liés au traitement ont été observés, chez des patients ayant des contre-indications à la trabectédine ou recevant une dose excessive par rapport à la dose prévue. L'efficacité observée (critères OMS) est rapportée dans le **Tableau 3**.

Si des incertitudes demeurent sur la tolérance de ce schéma d'administration, on notera la confirmation d'un bénéfice sur des patients lourdement pré-traités, en soulignant une activité clinique intéressante dans les sarcomes osseux.

■ Analyse post-hoc de l'efficacité en 2e ligne

Un essai de l'EORTC avait comparé l'efficacité de la trabectédine en perfusion sur 24h tous les 21 jours (schéma AMM) à un régime hebdomadaire chez 270 patients. Une analyse post-hoc^[10] des données concernant les patients traités en 2^{ème} ligne après une combinaison doxorubicine-ifosfamide (n = 93) a montré un bénéfice plus important que chez des patients plus lourdement pré-traités. La supériorité du schéma d'administration sur 24h toutes les trois semaines est également confirmée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Aune GJ, Furuta T, Pommier Y. Ecteinascidin 743 : a novel anticancer drug with a unique mechanism of action. *Anticancer Drugs* 2002;13:545-55.
2. Le Cesne A, Domont J, Cioffi A, et al. Mapping the literature: role of trabectedin as a new chemotherapy option in advanced pretreated soft tissue sarcoma. *Drugs Today* 2009;45:403-21.
3. Poveda A, raye S, Herzog T, et al. Correlation of RNA expression of DNA repair genes with clinical outcomes of advanced ovarian cancer (OC) pts treated with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs Trabectedin (T) + PLD in the ET743-OVA-301 clinical trial. *ESMO 2009 meeting, abstract 8005*.
4. Vergote I, Vermorken Jb, Pujade-Lauraine E, et al. Safety analysis of trabectedin in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs PLD alone in ovarian cancer patients 65 years of age and older. *ESMO 2009 meeting, abstract 8028*.
5. Gronchi A, Palmerini E, demetri G, et al. A phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with non metastatic advanced myxoid /round cell liposarcoma (MRCL). *ESMO 2009 meeting, abstract 9400*.
6. Le Cesne A, Cresta S, Maki R, et al. Translocation-related sarcomas (TRS): a retrospective analysis of activity with trabectedin. *ESMO 2009 meeting, abstract 9401*.
7. Demetri G, Blay JY, Yovine A, et al. Efficacy and safety of trabectedin in soft tissue sarcoma (STS) are independent of patient age. *ESMO 2009 meeting, abstract 9402*.
8. Schoffski P, Cerbone L, Stabs M, et al. Administration of 24-hour intravenous infusions of trabectedin (Yondelis®) every 3 weeks in ambulatory patients with mesenchymal tumours via the disposable elastomeric pump Baxter LV10: a feasible, convenient, effective and patient-friendly palliative treatment option. *ESMO 2009 meeting, abstract 8425*.
9. Yovine A, Casali P, Grosso F, et al. Trabectedin 3-hour infusion every 3 weeks in pre-treated advanced sarcoma patients: a compassionate-use administration experience. *ESMO 2009 meeting, abstract 8426*.
10. Chawla S, Blay JY, Schuerze S, et al. Efficacy of second-line trabectedin in patients with advanced liposarcomas and leiomyosarcomas progressing despite prior conventional chemotherapy. *ESMO 2009 meeting, abstract 8427*.
11. Jimeno J, Schoffski P, Casali P, et al. Personalized therapy with trabectedin (Yondelis) in advanced pretreated sarcomas. *Eur J Cancer* 2007; 5 (4): ECCO 14. The European cancer Conference (Barcelona, 23-27 sept), Abstr 7505
12. Rosell R, Martinez N, Rodriguez S et al. Expression of XPGmRNA and protein as potential biomarker of response to trabectedin in sarcoma patients. *AACR Meeting Abstracts, Oct2007: 297 (Abstract C127)*

Innovation thérapeutique : Afinitor® (everolimus, RAD001)

L'everolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin*, cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est dérégulée dans de nombreux cancers humains. L'everolimus, qui réduit les taux du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), est un inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires^[1].



Données pharmacologiques

Chez les patients ayant des tumeurs solides avancées, la concentration maximale (C_{max}) est atteinte à une durée médiane d'une heure après l'administration quotidienne d'une dose orale de 5 à 10 mg à jeûn ou avec un repas léger (sans matières grasses). La C_{max} est proportionnelle à la dose entre 5 mg et 10 mg. L'AUC (aire sous la courbe concentration-temps) de l'everolimus (10 mg) est diminuée de 22 % et la C_{max} est diminuée de 54 % lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses. Les aliments n'ont toutefois pas d'effet significatif sur l'AUC au cours de la phase post-absorption^[1,2].

La clairance orale (CL/F) médiane de l'everolimus (10 mg) est proche de 24,5 l/h, avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 30 heures.

OLIVIER MIR

Unité de Cancérologie médicale, Groupe Hospitalier Cochin, AP-HP,
Université Paris Descartes.

L'élimination est principalement biliaire (80%)^[1,2].

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale^[1]. En revanche, la posologie doit être réduite à 5 mg par jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B. L'everolimus n'a pas été évalué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)^[1].

L'everolimus est un substrat de l'isoforme 3A4 du cytochrome p450 (CYP3A4), et de la P-glycoprotéine (PgP), pompe à efflux de nombreux médicaments. L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs forts du CYP3A4 (rifampicine, millepertuis, jus de pamplemousse, certains anti-rétroviraux dont le ritonavir, certains antifongiques dont le kétoconazole, érythromycine) ou de la PgP (verapamil, Cremophor EL) doit donc être évitée^[1].



Indication (AMM européenne) et spectre d'activité

Afinitor® est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous

ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. Le 5 juin 2007, Afinitor® a été désigné par l'EMA (agence européenne du médicament) comme étant un « médicament orphelin ». Enfin, la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Afinitor® à Novartis, le 3 août 2009^[1]. La dose recommandée est de 10 mg en une prise orale quotidienne, poursuivie tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

La survenue d'effets indésirables graves et/ou mal tolérées peut justifier une modification de dose : réduction et/ou une interruption temporaire suivie d'une reprise du traitement à dose réduite (ex. 5 mg).

L'everolimus a montré une activité clinique dans les cancers du rein métastatique dans un essai de phase III randomisé^[3] au cours duquel les patients pré-traités par anti-VEGF ont reçu de l'everolimus (n = 272) ou un placebo (n = 138).

270 patients ont été exposés à l'everolimus 10 mg/jour avec une durée médiane de traitement de 141 jours (intervalle 19-451). L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle 27-85 ans). La survie sans progression était significativement supérieure dans le

bras traité par everolimus : 4,90 mois vs 1,87 mois [HR : 0,33 IC95% : 0,25, 0,43, $p < 0,0001$].

Everolimus réduit le risque de progression de la maladie de 67% versus placebo. Cette amélioration est retrouvée dans tous les sous-groupes pronostiques du MSKCC.

36% des patients n'avaient pas progressé à 6 mois dans le bras everolimus versus 9% dans le bras placebo^[10].

Par ailleurs everolimus a démontré une efficacité clinique dans les tumeurs neuroendocrines^[11] les cancers du sein métastatiques^[12], les cancers gastriques et les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques^[4]. Il existe également un rationnel pour la poursuite de son développement dans certaines hémopathies malignes^[5], mais aussi dans d'autres tumeurs solides dont les carcinomes ovariens^[13] et les carcinomes hépato-cellulaires^[6].

● ● ● ● ● Profil de tolérance

Les données de toxicité présentées ci-dessous sont celles de l'étude de phase III randomisée sus-mentionnée^[1, 3]. La durée médiane du traitement a été de 141 jours (intervalle 19-451) chez les patients ayant reçu Afinitor®. Dans la majorité des cas, la sévérité des effets indésirables a été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 2\%$) ont été : une lymphopénie, une hyperglycémie, une anémie, une hypophosphorémie, une hypercholestérolémie, des infections, une stomatite, une fatigue, et des pneumopathies interstitielles.

La pneumopathie interstitielle non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, dont l'ever-

olimus^[7]. Ces pneumopathies non infectieuses ont été décrites chez 10-30% des patients traités par everolimus^[1, 4, 7-9]. Dans l'étude RECORD 1, l'incidence tous grades confondus est 9,9% et de 2,6% de grade 3. Il convient de recommander aux patients de signaler rapidement tout symptôme respiratoire nouveau ou qui s'aggrave. Chez les patients qui développent des modifications radiologiques asymptomatiques ou pauci-symptomatiques évoquant une pneumopathie non infectieuse, le traitement par Afinitor® peut cependant être poursuivi sans modification de la posologie. A l'inverse, en présence d'une symptomatologie modérée, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à l'amélioration des symptômes, et peut s'accompagner d'une corticothérapie (en prenant en compte le risque infectieux associé). Après amendement des symptômes, le traitement par Afinitor® peut être réintroduit en diminuant la posologie à 5 mg/jour.

Par ailleurs, l'everolimus possède des propriétés immunosuppressives et il peut prédisposer les patients aux infections, notamment par des agents pathogènes opportunistes. Du fait de l'immunodépression, l'utilisation de vaccins vivants (fièvre jaune, BCG) doit être évitée. Par ailleurs, l'efficacité des vaccins inactivés (notamment antigrippal) peut être diminuée^[1].

Des aphtes, une stomatite et une mucite buccale ont été observés chez des patients traités par everolimus, pouvant constituer un obstacle à la poursuite du traitement^[1]. Des traitements topiques sont recommandés, mais les bains de bouche à base d'alcool ou d'eau oxygénée doivent être évités car ils peuvent exacerber la mucite. Les agents antifongiques ne doivent pas être utilisés systématiquement en cas de mucite sous everolimus.

Une altération de la cicatrisation des plaies cutanées ou muqueuses est un effet de la classe des inhibiteurs de mTOR. La prudence est donc requise avec l'utilisation d'Afinitor dans la phase péri-opératoire^[1].

Enfin, d'un point de vue biologique, des cas d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie et d'hypertriglycéridémie ont été rapportés dans les études cliniques^[1-4, 7-9]. La majorité des cas d'hyperglycémie sont survenus chez des patients qui avaient une glycémie à jeun anormale avant le début du traitement. Des augmentations de la créatininémie, généralement modérées et transitoires, ont également été décrites, de même que des cytopénies.

Le délai jusqu'à détérioration de l'état général selon l'indice de Karnofsky a été prolongé chez les patients traités par everolimus versus placebo (5,78 mois versus 3,84 mois, HR : 0,66 (IC 95% : 0,49 – 0,90) $p = 0,04$). Everolimus réduit le risque de détérioration de l'état général de 34% versus placebo.

● ● ● ● ● Modalités de surveillance

Outre la surveillance clinique, il est recommandé de surveiller la NFS, la glycémie veineuse à jeun, le bilan hépatique et la fonction rénale, avant le début du traitement par Afinitor® et régulièrement ensuite. Enfin, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par everolimus. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. EMEA. Résumé des caractéristiques produit: Afinitor (everolimus). 2009.
2. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, 3rd, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, Lane HA, Hazell K, Zoellner U, Kovarik JM, Brock C, Jones S, Raymond E, Judson I. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1588-95.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebowitz D, Ravaud A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
4. Soria JC, Shepherd FA, Douillard JY, Wolf J, Giaccone G, Crino L, Cappuzzo F, Sharma S, Gross SH, Dimitrijevic S, Di Scala L, Gardner H, Nogova L, Papadimitrakopoulou V. Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors. *Ann Oncol* 2009; 20: 1674-81.
5. Teachey DT, Grupp SA, Brown VI. Mammalian target of rapamycin inhibitors and their potential role in therapy in leukaemia and other haematological malignancies. *Br J Haematol* 2009; 145: 569-80.
6. Levy A, Sauvin LA, Massard C, Soria JC. [Everolimus (RAD001) and solid tumours: a 2008 summary]. *Bull Cancer* 2008; 95: 1205-11.
7. White DA, Schwartz LH, Dimitrijevic S, Scala LD, Hayes W, Gross SH. Characterization of pneumonitis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with everolimus (RAD001). *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1357-63.
8. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115: 2438-46.
9. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, Pritchard K, Eisen A, Vandenberg T, Taylor M, Sauerbrei E, Mishaeli M, Huntsman D, Walsh W, Olivo M, McIntosh L, Seymour L. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4536-41.
- 10 - référence RCP et dossier d'EPAR publié sur le site de l'EMA
- 11 - Yao et al *JCO* 2008 ; 2009
- 12 - Balsega et al. 27:2630-2637. *JCO* 2009 ; Elard et al. *J.Clin Oncol* 2009 sep 20 ; 27(27) : 4536-41
- 13 - Mabuchi S, Kawase C, Altomare DA, Morishige K, Sawada K, Hayashi M, Tsujimoto M, Yamoto M, Klein-Szanto AJ, Schilder RJ, Ohmichi M, Testa JR, Kimura T. mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1;15(17):5404-13.

RENCONTRES...

AMM européenne pour Afinitor®



Une AMM européenne vient d'être accordée pour Afinitor® (everolimus en comprimés), dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

Afinitor® a plus que doublé la survie sans progression tumorale (4,9 contre 1,9 mois), ce qui réduit de 67 % le risque relatif de progression de la maladie ou de décès comparativement au placebo (odds ratio = 0,33 pour un intervalle de confiance à 95 % de 0,25 à 0,43 ; p<0.0001).

Les patients atteints d'un cancer du rein avancé disposent de peu d'options en cas de progression de leur tumeur après une thérapie ciblée anti-VEGF.

Plusieurs recommandations de sociétés savantes européennes viennent d'être mises à jour et recommandent Afinitor® en deuxième ligne dans le cancer du rein avancé, notamment celles de la Société Européenne d'Urologie (EAU), du Groupe Espagnol d'Oncologie Uro-génitale (SOGUG), de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) et de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), ainsi que les recommandations et consensus du Royaume Uni^(1,2,3,4,5).

Des études de Phase III destinées à explorer l'efficacité du médicament dans de nombreux autres cancers sont en cours.

L'AMM d'Afinitor® s'appuie sur les résultats de l'étude RECORD-1 (« *RE*nal *Cell* cancer treatment with *Oral* *RAD001* given *Daily* », traitement du cancer du rein avancé par le RAD001 oral une fois par jour), le plus important essai clinique de phase III étudiant les effets d'un inhibiteur oral du mTOR dans le cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF⁽⁶⁾ (étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur 416 patients).

Les effets indésirables potentiellement graves associés à Afinitor® comprennent la pneumopathie non infectieuse et des infections, pour lesquelles les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et bénéficier d'un traitement approprié.

Les effets indésirables les plus fréquents du médicament comprennent notamment la stomatite, les éruptions cutanées, la fatigue, l'asthénie, la diarrhée, l'anorexie, les nausées, l'inflammation des muqueuses, les vomissements, la toux, diverses infections, l'œdème périphérique, la pneumopathie non infectieuse, l'épistaxis, la sécheresse de la peau, le prurit, la dyspnée et l'altération du goût, ainsi que la diminution de l'hémoglobine, des lymphocytes, des phosphates, des plaquettes, des neutrophiles et l'augmentation du cholestérol, des triglycérides, du glucose, de la créatinine, de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT).

RÉFÉRENCES :

1. Ljungberg, B. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. March 2009. Available at http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eaguidelines/2009/Full/RCC.pdf. Accessed June 2009.
2. Bellmunt J. et al Recommendations from the Spanish Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. March 2009 ; 63 Suppl 1 : S1-13.
3. Reijke, T. et al. EORTC-GU expert opinion on metastatic renal cell cancer. *European Journal of Cancer*. March 2009 ; 45(5) : 765-73.
4. Escudier, B. et al. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 : Suppl 4 : iv81-ivb2, 2009.
5. Nathan, P. et al. UK guidelines for the systemic treatment of renal cell carcinoma. *British Journal of Hospital Medicine*. Vol. 70, Iss. 5, May 13, 2009.
6. Escudier, B. et al. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs. placebo in metastatic renal cell carcinoma. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 33rd Congress on September 16, 2008.

D'après un communiqué de presse de Novartis