

Réflexions

en Médecine Oncologique

50

Février
2012
Tome 9

Vaccination

Vaccination antigrippale
des patients sous chimiothérapie
anticancéreuse

Psycho-oncologie

Vieillesse et cancer :
dimensions psychologiques
et sociétales

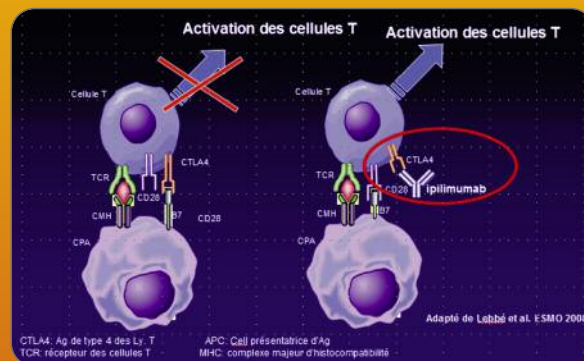
Soins de support

Nutrition thérapeutique
en oncologie :
bases de l'intervention nutritionnelle

Dossier

Savoir Prescrire des nouveaux médicaments

(1^{ère} partie)



Coordination scientifique :
François Goldwasser
et Mario Di Palma

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 DUSSET, 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 KLIJANIENKO, 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 Joseph, 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 : Rita BERRADA
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2012

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

DOSSIER

SAVOIR PRESCRIRE DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

(1^{ÈRE} PARTIE) - Sous la coordination de François Goldwasser et Mario Di Palma

et avec : Marie Chaubet, interne DES - Mario Di Palma, Institut Gustave Roussy - Villejuif

François Goldwasser, GH Cochin ; Paris Descartes - Olivier Mir, GH Cochin ; Paris Descartes

Vincent Montheil, GH Cochin ; Paris Descartes

- 3 l'erlotinib (Tarceva®)
- 5 le cetuximab (Erbix®)
- 10 le bevacizumab (Avastin®)
- 13 le sorafénib (Nexavar®)
- 18 le temsirolimus (Torisel®)
- 20 l'évérolimus (Afinitor®)
- 22 l'Ipilimumab
- 24 Abstral® (fentanyl en comprimé sublingual)
- 26 l'oxycodone (par voie orale ou injectable) Principe actif : Chlorhydrate d'Oxycodone
- 29 la méthyl-naltrexone (Relistor®) : le traitement spécifique de la constipation liée aux traitements opioïdes

VACCINATION

- 31 Vaccination antigrippale des patients sous chimiothérapie anticancéreuse ————— Pierre Loulergue

PSYCHO-ONCOLOGIE

- 33 Vieillesse et cancer : dimensions psychologiques et sociétales ————— Nathalie Lhuillier

SOINS DE SUPPORT

- 36 Nutrition thérapeutique en oncologie : bases de l'intervention nutritionnelle ————— Pascal Crenn, Jérôme Alexandre, Philippe Rougier

7,30 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, 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

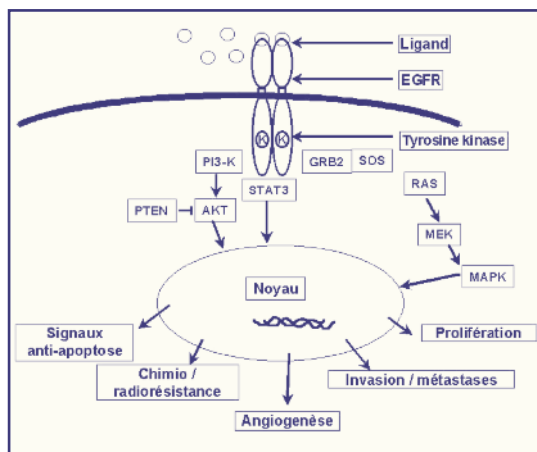
Savoir Prescrire ... l'erlotinib (Tarceva®)

Pharmacologie cellulaire et moléculaire

L'erlotinib (Tarceva®) est un inhibiteur du récepteur humain de l'Epidermal Growth Factor (HER1/EGFR) de la famille des quinazolinamines. L'EGFR est un récepteur transmembranaire présent à la surface de nombreuses cellules humaines saines, et surexprimé à la surface de nombreuses cellules tumorales (tumeurs ORL, cancers bronchiques non à petites cellules, adénocarcinomes coliques, adénocarcinomes prostatiques,...). Ce récepteur transmet à la cellule des signaux de prolifération et d'invasion, et joue par conséquent un rôle dans la croissance tumorale.

L'erlotinib est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase du domaine intra-cellulaire de l'EGFR, et possiblement d'autres récepteurs de la même famille⁽¹⁾. Plusieurs études ont suggéré qu'il s'agissait d'un inhibiteur compétitif de la fixation de l'ATP au site actif de l'EGFR, limitant ainsi la transmission de signaux de survie médiés par des cascades de phosphorylations impliquant la voie des MAP kinases et de la PI3 kinase⁽²⁾.

On notera enfin dans les adénocarcinomes bronchiques que l'absence de surexpression de l'EGFR n'est pas un facteur déterminant la réponse au traitement⁽³⁾. En revanche, plusieurs mutations du site actif de l'EGFR ont été récemment décrites et semblent prédictives d'une bonne réponse au traitement⁽⁴⁾.



Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Après administration orale, l'erlotinib présente une biodisponibilité d'environ 60%, pouvant aller atteindre 100% en cas de prise alimentaire concomitante. Le pic plasmatique est atteint 4 heures après l'administration, et l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement. L'erlotinib est très fortement lié (93%) aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1-glycoprotéine acide)⁽⁵⁾.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 36 heures, et il est métabolisé principalement par le CYP3A4. Son élimination est biliaire à plus de 85%. On n'observe pas de différences majeures dans la clairance de l'erlotinib selon l'âge, le sexe ou le poids des patients considérés.

Peu de données sont disponibles en cas d'insuffisance hépatique. Compte tenu du métabolisme quasi-exclusif hépatique de l'erlotinib, aucune modification de dose n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale.

De nombreuses interactions sont à prendre en compte du fait des propriétés pharmacologiques de l'erlotinib :

- avec les AINS et surtout les AVK, du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques : une surveillance étroite de l'INR est donc recommandée du fait d'un risque hémorragique accru ;
- avec les inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, certains antirétroviraux) qui peuvent augmenter significativement l'aire sous la courbe (AUC) de l'erlotinib ;
- avec les inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) susceptibles de diminuer l'AUC de l'erlotinib. Si l'un de ces traitements s'avère indispensable et irremplaçable, une augmentation de posologie de l'erlotinib peut se justifier.

Des doses quotidiennes de 1000 mg/jour chez des sujets sains et 1600 mg/jour chez des sujets cancéreux ont été bien tolérées, sans toutefois prouver d'efficacité supérieure à la dose de 150 mg/jour, qui reste donc la dose recommandée⁽⁶⁾.

Toxicité

Les toxicités les plus fréquemment rapportées⁽⁶⁻⁸⁾ sont :

- un rash cutané (75% des patients traités, 8% de grade 3) proche de l'éruption acnéiforme observée avec le cétuximab (anticorps monoclonal anti-EGFR). Les traitements locaux peuvent être utilisés initialement (antibiotiques et peroxyde de benzoyle), et relayés au besoin par des antibiotiques par voie générale ;
- une diarrhée (54% des patients traités, 6% de grade 3) répondant habituellement au traitement symptomatique (hydratation et lopéramide) ;
- des symptômes respiratoires à type de dyspnée (41% contre 35% dans le groupe placebo) et de toux (33% contre 29% dans le groupe placebo). Des pneumopathies interstitielles, parfois sévères, ont été décrites chez 0,8% des patients traités par erlotinib (idem dans le groupe placebo). Malgré l'absence de différences nettes avec le groupe placebo, on considère que la survenue d'une pneumopathie interstitielle ou de symptômes respiratoires invalidants doivent faire arrêter le traitement.

On note également une mucite chez 17% des patients, un prurit (13%) et une kératoconjonctivite (12%). Enfin, des symptômes aspécifiques (fatigue et anorexie) ont été rapportés dans 50% des cas.

D'un point de vue biologique, une élévation de l'activité des transaminases de grade 2 (de 2 à 5 fois la normale) a été rapportée chez 4% des patients. Aucune toxicité hématologique n'est décrite.

Indications

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activateuses de l'EGFR.
- en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées

	Tarceva®	Placebo	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95%	p
Survie globale (médiane)	6.7 mois	4.7 mois	0.73	0.61-0.86	< 0.001
Survie à 1 an	31.2%	21.5%			
Survie sans progression (médiane)	9.9 semaines	7.9 semaines	0.59	0.50-0.70	< 0.001
Taux de réponse	8.9%	0.9%			< 0.001
Durée de réponse (médiane)	34.3 semaines	15.9 semaines			

Tableau 1

ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

- dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Lors de la prescription de Tarceva®, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative.

Lors de deux essais de phase III, l'administration concomitante du Tarceva® et d'une chimiothérapie systémique (carboplatine / paclitaxel et gemcitabine / cisplatine) n'a pas montré de supériorité par rapport à la chimiothérapie seule. Il n'existe par conséquent pas d'indication retenue à ce jour en association à d'autres anti-tumoraux ^(6,9).

Cancer du pancréas :

- en association à la gemcitabine, dans le traitement du cancer du pancréas métastatique. Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.

Modalités d'administration

Le Tarceva® est administré oralement à la dose de 150 mg par jour en une prise, à distance des repas (au moins une heure avant ou deux heures après un repas).
Aucun ajustement de dose n'est requis chez les insuffisants rénaux et les sujets âgés.

Chez les sujets ayant présenté une diarrhée sévère ou une toxicité cutanée sévère, le traitement peut être interrompu, puis repris avec une réduction de dose de 50mg.

Chez les patients recevant un traitement inhibant le CYP3A4 (cf. supra), une réduction de dose de 50mg peut être justifiée en cas d'effets indésirables sévères.
A l'inverse, chez les patients traités par inducteurs du CYP3A4, on peut augmenter la posologie par paliers de 50 mg. ■

Références

1- Adis International Ltd. Erlotinib : CP 358774, NSC 718781, OSI 774, R 1415. *Drugs R D.* 2003 ; 4(4) : 243-8.

2- Davies DE, Chamberlin SG. Targeting the epidermal growth factor receptor for therapy of carcinomas. *Biochem Pharmacol* 1996 ; 51 : 1101-1110.

3- Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib

in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22(16) : 3238-47.

4- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101(36) : 13306-11.

5- Hidalgo M, Bloedow D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: maximizing the clinical potential of Erlotinib (Tarceva). *Semin Oncol* 2003 ; 30(3 Suppl 7) : 25-33.

6- Fuster LM, Sandler AB. Select Clinical Trials of Erlotinib (OSI-774) in Non-Small-Cell Lung Cancer with Emphasis on Phase III Outcomes. *Clin Lung Cancer* 2004 ; 6 Suppl 1 : S24-9.

7- Grunwald V, Hidalgo M. Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor Tarceva (OSI-774). *Adv Exp Med Biol* 2003 ; 532 : 235-46.

8- Perez-Soler R. Phase II Clinical Trial Data with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib (OSI-774) in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2004 ; 6 Suppl 1 : S20-3.

9- Herbst RS, Sandler AB. Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004 ; 6 Suppl 1 : S7-S19.

10- Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, Chick JB, Rankin E, Wolf PJ, Dunlop D, Nicolson M, Boinpally R, Wolf J, Price A. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27(8) : 1220-6.

11- Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. Drug-induced effects on erlotinib metabolism. *N Engl J Med.* 2011 ; 365(4) : 379-80.

12- Faivre L, Gomo C, Mir O, Taleb F, Schoemann-Thomas A, Ropert S, Vidal M, Dusser D, Dauphin A, Goldwasser F, Blanchet B. A simple HPLC-UV method for the simultaneous quantification of gefitinib and erlotinib in human plasma. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2011 ; 879(23) : 2345-50.

13- Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med.* 2011 ; 364(5) : 487

>>> En pratique

Pour le médecin

- L'erlotinib est un traitement bien toléré même chez des patients asthéniques, PS-2.
- Vérifier les co-médications, en particulier les anti-coagulants, les anti-épileptiques et certains anti-infectieux. L'intoxication tabagique concomitante réduit l'exposition plasmatique (10).
- La survenue d'une dyspnée, d'une toux importante doivent faire suspecter une pneumopathie interstitielle et faire interrompre le traitement au moindre doute.

L'avenir est probablement au monitoring plasmatique pour identifier en cas de progression tumorale les patients sous-exposés ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Pour le patient

- Le risque de nausées-vomissements est faible. Le médicament n'est pas alopeciant.
- Risque élevé de rash cutané, avec nécessité d'un traitement local initialement, et général si besoin.
- Pas de toxicité hématologique donc pas de surveillance biologique particulière.
- Mesures contraceptives (effet tératogène).
- L'intoxication tabagique diminue l'exposition plasmatique à l'erlotinib et donc l'efficacité des doses habituelles.

Savoir Prescrire le...cetuximab (Erbix®)

Données pharmacologiques

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 qui se fixe avec une forte affinité au récepteur de l'EGF (EGFR, surexprimé dans près de 80% des cancers colorectaux métastatiques). Cette fixation au domaine extracellulaire de l'EGFR interrompt la cascade de signalisation en aval de l'EGFR, qui transmet habituellement aux cellules tumorales des signaux de prolifération et de survie. D'autres mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'activité du cetuximab : internalisation et dégradation des récepteurs, et activation de la cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps (ADCC)^(1,2).

Les perfusions intraveineuses de cetuximab ont montré une pharmacocinétique dose-dépendante à des doses hebdomadaires comprises entre 5 et 500 mg/m² de surface corporelle.

Lorsque le cetuximab était administré à la dose initiale de 400 mg/m² de surface corporelle, le volume moyen de distribution était approxi-

mativement équivalent à l'espace vasculaire (2,9 l/m² avec un intervalle de 1,5 à 6,2 l/m²). La Cmax moyenne (±écart-type) était de 185±55 µg/ml. La clairance moyenne était de 0,022 l/h par m² de surface corporelle. Le cetuximab a une longue demi-vie d'élimination, avec des valeurs comprises entre 70 et 100 heures à la dose cible.

Les concentrations sériques du cetuximab atteignaient des niveaux stables au bout de trois semaines de traitement en monothérapie⁽³⁾. Différentes voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en peptides de petite taille ou en acides aminés.

Une analyse intégrée de toutes les études cliniques a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cetuximab ne sont pas influencées par l'ethnie ou l'âge. Ainsi, aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus reste limitée.

Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour (créatinine sérique ≤ 1,5 fois la limite supérieure de la normale, transaminases ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine ≤ 1,5 fois la limite supérieure de la normale).

La clairance du cetuximab est diminuée de 25% chez les femmes, avec toutefois une efficacité et une toxicité comparables à celles observées chez l'homme.

Enfin, on notera que le cetuximab a démontré chez des modèles murins un effet additif avec l'irinotecan, le topotecan et les anti-VEGF, et produit un effet radiosensibilisant.

Activité clinique

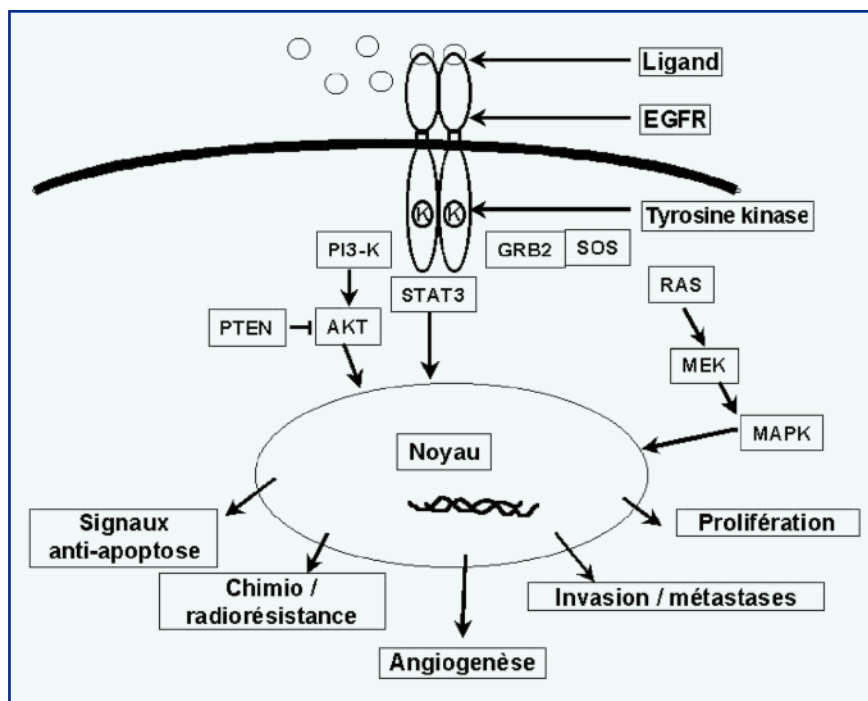
Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un **cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage** exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan ou le protocole de traitement FOLFOX4, mais l'étude randomisée en première ligne d'association FOLFOX Cetuximab versus FOLFOX était négative pour le critère de jugement principal, la survie⁽¹¹⁾.
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un **carcinome épidermoïde de la tête et du cou** :

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

Enfin, l'étude FLEX montre une activité clinique du cetuximab dans les **cancers pulmonaires non à petites cellules**⁽¹²⁾, mais il conviendra de bien cerner le profil des patients répondeurs pour le positionner par rapport aux inhibiteurs de tyrosine kinases.



	Cetuximab + irinotecan (n = 218)	Cetuximab (n = 111)	p
Taux de réponse global (%)	22,9	10,8	0,007
Taux de contrôle de la maladie : réponses et stabilisations (%)	55,5	32,4	0,0001
Médiane de survie globale (mois)	8,6	6,9	
Survie sans progression (mois)	4,1	1,5	< 0,001

Cancers colorectaux métastatiques

L'étude pivotale (étude BOND) était un essai randomisé multicentrique de phase II ⁽⁴⁾ comparant le cetuximab seul au doublet irinotecan/cetuximab chez des patients porteurs d'adénocarcinomes coliques stade IV surexprimant l'EGFR, résistants à l'irinotecan. Le cetuximab était administré sous forme d'un bolus de 400 mg/m² puis une perfusion hebdomadaire de 250 mg/m².

Les patients ayant reçu de l'oxaliplatine avant de progresser sous irinotecan présentaient les mêmes taux de réponse et de survie que le reste de la population étudiée. Le degré d'expression de l'EGFR (exprimé en %) ne corrélait pas avec la réponse. En revanche, les patients développant un rash cutané sous traitement avaient un meilleur taux de réponse que les patients ne manifestant pas de toxicité cutanée.

Carcinomes épidermoïdes ORL

Un essai de phase III ⁽⁵⁾ a été mené chez des patients présentant un carcinome épidermoïde ORL localement avancé, comparant la combinaison cetuximab/radiothérapie haute dose à la radiothérapie haute dose seule.

	Radiothérapie seule (n = 213)	Radiothérapie + cetuximab (n = 211)
Contrôle loco-régional à 1 an	61%	71%
Contrôle loco-régional à 2 ans	49%	58% (p = 0,01)
Médiane de survie globale	28 mois	54 mois
Survie à 2 ans	55%	62%
Survie à 4 ans	44%	57%

Les toxicités grade 3-4 observées dans les deux groupes étaient comparables, à l'exception notable des réactions cutanées (34% dans le groupe "radiothérapie + cetuximab" contre 18% dans le groupe "radiothérapie seule").

Toxicité

Effets indésirables graves

Des réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3-4), survenant électivement lors de la première administration, ont été rapportées chez 3% des patients (réactions fatales dans moins d'un cas sur 1000). Elles consistent en une détresse respiratoire (dyspnée, stridor, bronchospasme), volontiers associée à une hypotension et des manifestations cutanées urticariennes ^(2,6).

La survenue de telles manifestations doivent impérativement faire interrompre le traitement, et constituer une contre-indication formelle à la réintroduction ultérieure.

Une surveillance clinique étroite est donc nécessaire lors de la première administration, et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est également impérative.

Une prémédication par anti-histaminique anti-H1 est recommandée avant chaque administration.

Autres effets indésirables

Toxicité cutanée

A l'instar des inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR utilisés dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (erlotinib et gefitinib), le cetuximab est responsable d'éruption cutanées acnéiformes (folliculites aseptiques) chez plus de 80% des patients ^(7,8). La survenue de ces lésions est volontiers précoce, et serait selon certains auteurs corrélée à la réponse au traitement ⁽⁹⁾. Leur prise en charge thérapeutique doit être précoce, et fait appel à l'usage d'émollients, d'antibiotiques locaux ou généraux. L'avis d'un dermatologue peut être nécessaire. (voir Réfl. Med. Oncol. n°5). Il est dans tous les cas recommandé de maintenir une bonne hydratation cutanée, et d'éviter les expositions solaires excessives.

Parmi les autres effets cutanés rapportés, on notera une xérose parfois invalidantes (constitution de fissures), des lésions péri-unguéales ou encore une hypertrichose (des cils notamment).

Toxicité oculaire

Des conjonctivites ont été décrites chez environ 5% des patients.

Dyspnée

Une dyspnée a été rapportée chez 25% des patients atteints d'un cancer colorectal à un stade terminal, notamment chez les personnes âgées et chez les patients présentant un indice de performance réduit ou des atteintes pulmonaires pré-existantes.

Réactions d'hypersensibilité grade 1-2

Des symptômes tels que nausées, fièvre, frissons, éruptions ou dyspnée ont été décrites chez moins de 10% des patients, et peuvent nécessiter une réduction de la vitesse de perfusion.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) est un effet de classe des anticorps monoclonaux chimériques. Des titres mesurables d'HACAs ont été relevés chez 3,7% des patients étudiés, avec des taux d'incidence de 0% à 8,5%. On ne dispose pas à ce jour de données sur un éventuel effet neutralisant des HACAs sur le cetuximab. L'apparition d'HACA ne semble pas corrélée avec la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de tout autre effet indésirable du cetuximab.

Cicatrisation

Des retards de cicatrisation ont été observés lors de l'administration de bevacizumab (Acani-VEGF). Sur des modèles pré-cliniques de cicatrisation, il a été montré que les inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase de l'EGFR (gefitinib, erlotinib) peuvent retarder la cicatrisation. Aucun effet de ce type n'a été rapporté avec le cetuximab en pré-clinique ou en clinique.

Modalités d'administration et surveillance

Le bilan pré-thérapeutique doit comprendre les examens habituellement prescrits avant une chimiothérapie par irinotecan.

Erbixut[®] est administré une fois par semaine. La dose initiale est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle.

Les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune. Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de

Savoir Prescrire ... le bevacizumab (Avastin®)

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), facteur de croissance impliqué dans la perméabilité vasculaire et l'angiogenèse. Le VEGF est exprimé dans certains tissus sains (cellules musculaires lisses, rein, macrophages, lymphocytes T), mais aussi dans de nombreux tissus tumoraux (sein, œsophage, côlon, ovaire, poumon) avec une valeur pronostique péjorative⁽¹⁾.

Le bevacizumab se lie au VEGF circulant, inhibant sa fixation à des récepteurs à activité tyrosine-kinase qui transmettent des signaux de prolifération cruciaux pour les cellules tumorales⁽²⁾.

Données pharmacologiques

La clairance du bevacizumab varie selon le sexe du patient (0.262 l/jour chez les hommes contre 0.207 l/jour chez les femmes) et du volume tumoral (de 0.199 à 0.249 l/jour en cas de forte charge tumorale). **Sa demi-vie plasmatique est estimée à 20 jours** (11-50) chez les sujets possédant une fonction rénale et une fonction hépatique normales⁽³⁻⁴⁾.

Des altérations du métabolisme de certains cytotoxiques ont été décrites lors de l'administration de bevacizumab : ainsi, chez les patients co-traités par irinotecan, les concentrations de SN38 (métabolite actif de l'irinotecan) sont augmentées de près de 33%, sans que le mécanisme de cette interaction n'ait été élucidé.

Indications Cliniques

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.
- en association au paclitaxel en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique.
- en association à la capécitabine en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas approprié.

	Hurwitz et coll, NEJM 2004 Phase III	
Régime	IFL* + placebo	IFL* + bevacizumab
Effectif	411	402
Médiane de survie globale (mois)	15.6	20.3 (p < 0,001)
Médiane de survie sans progression (mois)	6.2	10.6 (p < 0,001)
Taux de réponse (%)	35	45 (p = 0,004)

Tableau 1

* IFL : Irinotecan, 5-fluorouracile (5-FU) et leucovorine

- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Avastin®, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein métastatique

Posologie:

les posologies testées et validées varient selon le type de cancer.

Cancer colorectal métastatique (CCRM)

Avastin® est administré soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Cancer du sein métastatique (CSM)

posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

	Placebo	Bevacizumab 3 mg/kg	Bevacizumab 10 mg/kg
Médiane de survie sans progression (mois)	2,5	3 (p = 0,041)	4,8 (p < 0,001)
Survie sans progression à 4 mois	20%	39%	64%
Survie sans progression à 8 mois	5%	14%	30%
Taux de réponse	0%	0%	10%

Tableau 2 : Avastin® et carcinome rénal métastatique.

Toxicités grade 3-4 (% patients)	IFL (n = 396)	IFL + bevacizumab (n = 392)
Asthénie	7	10
Douleurs abdominales	5	8
Douleurs	5	8
Thrombose veineuse profonde	5	9
Hypertension artérielle	2	12
Diarrhée	25	34
Neutropénie	14	21

Tableau 3

Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRM)

Avastin® est recommandé à la posologie de 10 mg/kg, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse.

Toxicité

Hormis les essais portant sur les cancers bronchiques non à petites cellules, les données actuellement disponibles font état d'une bonne tolérance globale de ce traitement. Les toxicités en phase III⁽⁵⁾ dans les cancers colo-rectaux sont rapportées dans le **Tableau 3**.

L'augmentation de la fréquence des neutropénies de grade 3-4 pourrait être liée à l'augmentation des concentrations sériques en SN38.

On notait également la survenue d'une **protéinurie** de grade 2 et 3 sans grade 4 chez 36% des patients traités par bevacizumab (contre 24% dans le bras placebo).

Les accidents hémorragiques les plus fréquents étaient des épistaxis durant moins de 5 minutes (35% contre 10% dans le bras placebo).

On notera que lors des essais menés dans les cancers bronchiques non à petites cellules, en association au doublet paclitaxel/carboplatine, sont survenues 6 hémorragies graves (dont 4 furent fatales) qui conduisirent à identifier la population de malades à exclure : carcinome épidermoïde, tumeur centrale, à proximité des gros vaisseaux, présentation avec hémoptysie⁽¹¹⁾.

Plusieurs cas de cicatrisation postopératoire anormale ou insuffisante ont été décrits. L'intervalle optimal entre la chirurgie et le début du traitement médical reste à définir⁽¹²⁾.

Enfin, les Laboratoires Roche (qui commercialisent le bevacizumab en Europe) ont signalé en août 2004 une incidence accrue d'accidents thrombo-emboliques artériels (AVC, infarctus du myocarde) dont certains furent fatals. Les sujets à risque étaient volontiers âgés de plus de 65 ans, et porteurs d'antécédents cardiovasculaires du même type.

En résumé

Effets secondaires les plus fréquents : asthénie, douleurs abdominales, céphalées, HTA, épistaxis, protéinurie, diarrhée.

Effets secondaires sévères (grade 3-4) les plus fréquents : asthénie, douleurs, HTA, diarrhée, neutropénie.

Effets secondaires les plus graves (rares) : perforations digestives, problèmes de

cicatrisation, hémorragies, une incidence accrue (4,5% sur 1745 patients) d'accidents thrombo-emboliques artériels (risque relatif x 2).

Moins de 3% des patients traités ont présenté des réactions d'hypersensibilité.

Indications

Le bevacizumab (Avastin®) a obtenu en janvier 2005 une AMM européenne dans le traitement en première ligne métastatique des cancers colo-rectaux, en association au 5FU ou au doublet 5FU/irinotecan. La dose recommandée dans cette indication est de **5 mg/kg tous les 15 jours**.

Le bevacizumab est développé dans les cancers rénaux métastatiques, les cancers du sein métastatiques, cancers du pancréas et du poumon non à petites cellules.

Les contre-indications formelles sont :

- Hypersensibilité au bevacizumab ;
- Grossesse ;
- Métastases cérébrales.
- Accident thrombo-embolique artériel datant de moins d'un an : infarctus du myocarde, HTA incontrôlée, angor instable, AC/FA, artériopathie des membres inférieurs stade II ou supérieur.

Modalités d'administration et surveillance

Le bévacizumab est administré uniquement dans du sérum salé isotonique (chlorure de sodium 0,9 %). La première dose est administrée en 90 minutes. En l'absence de réaction d'hypersensibilité (frissons, rash, collapsus,...), la seconde dose est administrée en 60 minutes, et les suivantes en 30 minutes.

Le bilan pré-thérapeutique se doit de comprendre :

- **Un interrogatoire** recherchant notamment des antécédents cardio-vasculaires, de récents épisodes hémorragiques, la nature des traitements associés ;
- **Bandelette urinaire et protéinurie des 24heures** en cas de positivité.

Si protéinurie 2+ à la bandelette, l'administration de bevacizumab peut être initiée mais

il convient de recueillir les urines pour mesurer la protéinurie des 24h avant la prochaine administration prévue.

Si la protéinurie des 24h < 2 g/24h, la dose suivante peut être administrée.

En revanche, en cas de protéinurie des 24h > 2 g/24h, il convient de surseoir à l'administration de bevacizumab.

En cas de syndrome néphrotique, l'arrêt définitif du bevacizumab est recommandé. Une surveillance de la protéinurie par analyse à la bandelette est recommandée avant le traitement par Avastin® et également pendant le traitement, avant chaque administration.

• **Ionogramme plasmatique et créatininémie ;**

• **Plusieurs mesures de la pression artérielle**, assorties d'un traitement médicamenteux si besoin. En cas d'hypertension artérielle, un avis doit être pris également en parallèle de la prise en charge par bevacizumab pour le suivi de l'hypertension artérielle et l'individualisation d'un traitement hypertenseur.

En cas d'HTA nécessitant un traitement médical, il est recommandé de suspendre le traitement par Avastin® jusqu'à obtention d'un contrôle tensionnel adéquat.

Avastin® doit être définitivement arrêté si l'HTA ne peut pas être contrôlée.

Au cours des essais cliniques, la conduite à tenir était la suivante :

- HTA grade 1: administration d'Avastin® autorisée,
- HTA grade 2 : interruption d'Avastin® ; mise en route d'un traitement anti-hypertenseur et une fois la TA stabilisée <150/100mmHg, l'Avastin® peut être repris.

En cours de traitement par bevacizumab, il convient de :

- Mesurer la pression artérielle avant chaque administration ;
- Eduquer le patient sur les signes fonctionnels pouvant témoigner d'une hypertension artérielle (céphalées, bourdonnements d'oreilles...) devant conduire à consulter.

Enfin, la NFS et la créatininémie sont systématiques avant chaque cycle. ■

Références

- 1- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002 Dec; 29(6 Suppl 16): 10-4.
- 2- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol* 2004 Dec 21.
- 3- Rosen LS. Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2002 Oct; 16(5): 1173-87.
- 4- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004 May; 3(5): 391-400.
- 5- Hurwitz H, Fehrenbacher T, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- 6- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
- 7- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.
- 8- Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 1: 43-9.
- 9- Ramaswamy B, Shapiro CL. Phase II trial of bevacizumab in combination with docetaxel in women with advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003 Oct; 4(4): 292-4.
- 10- Kindler HL, Ansari R, Leser E, et al. Bevacizumab (B) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Onc* 2003; 22: Abstract 1037.
- 11- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jun 1; 22(11): 2184-91.
- 12- Scappaticci F, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Analysis of wound healing and bleeding post-surgery in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004.

Références supplémentaires

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehoul J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29; 365(26): 2484-96.

Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Robert S, Coriat R, Goldwasser F. Posterior reversible

encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol.* 2011; 6(4): 253-8.

Mir O, Coriat R, Cabanes L, Robert S, Billemont B, Alexandre J, Durand JP, Treluyer JM, Knebelmann B, Goldwasser F. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. *Oncologist.* 2011; 16(9): 1325-32.

Bennouna J, Borg C, Delord JP, Hussein F, Trillet-Lenoir V, Faroux R, François E, Ychou M, Goldwasser F, Bouché O, Senellart H, Kraemer S, Douillard JY. Bevacizumab Combined With Chemotherapy in the Second-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Phase II BEVACOLOR Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2012 Mar; 11(1): 38-44.

Coriat R, Mir O, Leblanc S, Robert S, Brezault C, Chaussade S, Goldwasser F. Feasibility of anti-VEGF agent bevacizumab in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(7): 1632.

Mir O, Alexandre J, Coriat R, Robert S, Boudou-Rouquette P, Bui T, Chapron J, Durand JP, Dusser D, Goldwasser F. Safety of bevacizumab 7.5 mg/kg infusion over 10 minutes in NSCLC patients. *Invest New Drugs.* 2011 May 26.

Coriat R, Mir O, Chaussade S, Goldwasser F. Safety of 10 min infusion of bevacizumab in combination with 5FU-based chemotherapy in non-selected metastatic colorectal cancer patients. *Dig Liver Dis.* 2011; 43(3): 248-9.

Coriat R, Mir O, Leblanc S, Robert S, Brezault C, Chaussade S, Goldwasser F. Feasibility of anti-VEGF agent bevacizumab in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Nov 15.

Mir O, Coriat R, Robert S, Cabanes L, Blanchet B, Camps S, Billemont B, Knebelmann B, Goldwasser F. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs.* 2010 Sep 29.

Coriat R, Robert S, Mir O, Billemont B, Chaussade S, Massault PP, Blanchet B, Vignaux O, Goldwasser F. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs.* 2011; 29(5): 1090-3.

Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer.* 2010; 46(2): 439-48.

Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol.* 2009; 20(5): 807-15.

Cacheux W, Boissarie T, Staudacher L, Vignaux O, Dousset B, Soubrane O, Terris B, Mateus C, Chaussade S, Goldwasser F. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol.* 2008; 19(9): 1659-61.

Mir O, Mouthon L, Alexandre J, Mallion JM, Deray G, Guillemin L, Goldwasser F. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(1): 85-6.

>>> En pratique

Pour le médecin

- Nécessité d'une surveillance clinique lors des premières perfusions.
- Suivi régulier de la pression artérielle et de la protéinurie à la bandelette.
- Surveiller les co-médications, en particulier les anti-coagulants, et les anti-agrégants plaquettaires.
- Vérifier la date d'un éventuel geste chirurgical préalable au traitement par bevacizumab.

Pour le patient

- Le risque de nausées-vomissements est faible.
- Le médicament n'est pas alopéciant.
- Pas d'automédication : aspirine, ibuprofène et autres anti-inflammatoires sont prohibés durant le traitement.
 - Mesures contraceptives (possible effet tératogène).

Savoir Prescrire...le sorafénib (Nexavar®)

Le sorafénib (Nexavar®, Bayer) est indiqué dans le traitement du **carcinome hépatocellulaire** non opérable et dans le traitement du **carcinome rénal** avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

Le sorafénib existe sous forme de comprimés pelliculés à 200 mg. La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés) deux fois par jour, soit une dose totale journalière de 800 mg (4 comprimés par jour).

La tolérance et l'efficacité de Nexavar® ont été étudiées chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC) et chez des patients atteints de carcinome rénal avancé (CR).

L'étude pivotale SHARP était une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique de score Child Pugh B sont limitées et un seul patient de score Child Pugh C a participé à l'étude. L'immense majorité des patients étaient en bon état général : 92 % de PS 0-1.

Pharmacologie Moléculaire

Le sorafénib est un **inhibiteur multikinase** qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. Il inhibe l'activité de cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β). Les RAF-kinases sont des sérine/thréonine-kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs à activité tyrosine-kinase.

Pharmacologie clinique

Les connaissances de pharmacologie clinique sont essentielles à connaître car elles guident beaucoup de décisions pratiques en clinique : délai souhaitable d'interruption avant une chirurgie, risques d'interaction médicamenteuse ou de sur-exposition, etc.. La biodisponibilité relative moyenne des comprimés de Nexavar® est de 38-49 %, ce qui explique la nécessité de prendre plusieurs comprimés par jour. Il est surtout important d'avoir à l'esprit la variabilité inter-individuelle qui conduit à ce qu'une même posologie ne se traduise pas nécessairement par une même exposition. L'absence de tout signe d'impregnation et de tout signe de toxicité doit inviter le clinicien à s'interroger sur une possible sous-exposition. Le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun. Au-delà de 400 mg administrés deux fois par jour, les Cmax et AUC moyennes du sorafénib augmentent mais non proportionnellement à la dose. *In vitro*, la **liaison aux protéines plasmatiques humaines du sorafénib est de 99,5 %**. En conséquence, le patient dénutri (hypo-albuminémie) est susceptible d'être surexposé à la dose standard et il existe un risque théorique de compétition avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours, avec un rapport des concentrations moyennes maximales (pic) et minimales (résiduel) inférieur à 2. Le sorafénib est **métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison via l'UGT1A9**.

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Les formes conjuguées

du sorafénib peuvent être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase permettant la réabsorption des formes non conjuguées. Il existe donc un **cycle entéro-hépatique du sorafénib**. L'administration concomitante de néomycine a montré une interférence avec ce mécanisme, diminuant ainsi la biodisponibilité moyenne du sorafénib de 54 %. 77 % de la dose est excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine. En conséquence, c'est la biologie hépatique qui doit guider le clinicien dans la réflexion sur l'exposition probable au produit. La prudence s'impose en cas de cholestase, ainsi qu'en cas d'hépatopathie grave, tandis qu'en revanche, l'insuffisance rénale ne justifie aucune adaptation posologique.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses à évoquer de principe concernent les **modifications de la flore intestinale, les substrats du CYP 3A4, les médicaments de métabolisme hépatique et d'élimination biliaire, les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques**. De plus, le sorafénib inhibe *in vitro* la protéine de transport p-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp tels que la digoxine est donc théoriquement possible.

- L'administration concomitante de sorafénib a entraîné une augmentation de 21 % de l'AUC de la doxorubicine. Lors d'une administration simultanée avec l'irinotécan, dont le métabolite actif, le SN-38, est ensuite métabolisé par la voie de l'enzyme UGT1A1, il a été observé une augmentation de 67 à 120 % de l'AUC du SN-38 et une augmentation de 26 à 42 % de l'AUC de l'irinotécan. Le sorafénib a induit une augmentation de 36 à 80 % de l'AUC et de 16 à 32 % du Cmax du docétaxel.

- L'administration concomitante de néomycine, utilisé pour éradiquer la flore gastro-intestinale, interfère avec le cycle entérohépatique du

Paramètre d'efficacité	Nexavar (N = 299)	Placebo (N = 303)	P-value	HR (IC95 %)
Survie globale (médiane, semaines [IC à 95 %])	46,3 (40,9-57,9)	34,4 (29,4-39,4)	0,00058*	0,69 (0,55-0,87)
Temps jusqu'à progression (TTP) (médiane, semaines [IC à 95 %])**	24,0 (18,0-30,0)	12,3 (11,7-17,1)	0,000007	0,58 (0,45-0,74)

Tableau 1 : Résultats d'efficacité à partir de l'étude III SHARP dans le carcinome hépatocellulaire
IC : intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio (Nexavar versus placebo)

sorafénib conduisant à une diminution de l'exposition au sorafénib. Chez des volontaires sains traités avec la néomycine pendant 5 jours, l'exposition moyenne au sorafénib a été diminuée de 54 %. Les effets d'autres antibiotiques n'ont pas été étudiés mais dépendront probablement de leur capacité à interférer avec les micro-organismes à activité glucuronidase.

Toxicité

➤ la toxicité cutanée :

Les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions (rash) bénignes sont les effets indésirables les plus communs. Ceux-ci sont habituellement de grade 1 et 2 selon les critères communs de toxicité (CTC) et apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par Nexavar. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de Nexavar, ou, dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement. De rares cas d'intolérance se manifestent par un rash cutané diffus, possiblement associé avec une atteinte muqueuse. L'arrêt du médicament est impératif et la re-introduction en cas de présence simultanée du rash diffus intense et du syndrome mains-pieds a été dans l'expérience du C.E.R.I.A. un échec dès le premier comprimé re-introduit. Ces situations rares mais non exceptionnelles, ne doivent pas être confondues avec la toxicité cutanée habituelle du médicament qui ne nécessite pas d'adaptation posologique automatique. C'est une des principales difficultés pour la gestion de ce médicament au début que d'apprendre à distinguer ces manifestations cutanées. Le syndrome mains-pieds est fréquent. Il peut se manifester par un érythème palmaire ou plantaire, ou par des atteintes cutanées plus possiblement par hypoxie locale, et également en raison des modifications de la couche cornée induite par le médicament en réaction à une pression ou irritation locale. Le sorafénib fait partie des rares causes d'hyperkératose pileaire, phénomène bénin ne nécessitant aucune intervention et consécutif à la stimulation de la kératinisation. Enfin, l'exposition plasmatique et la durée d'exposition corréleront avec le risque de survenue d'une alopecie. L'alopecie est de survenue différée, souvent après plusieurs mois de traitement.

➤ **L'HTA** est un effet toxique de classe. Le plus souvent, l'hypertension est d'intensité légère à modérée, et répond à un traitement par des antihypertenseurs standards.

Elle est possible très précocement, mais rarement, probablement par effet direct sur l'endothélium. Elle est plus commune de façon plus retardée, possiblement consécutivement à une raréfaction capillaire avec augmentation des résistances périphériques. Ceci expliquerait l'efficacité des inhibiteurs calciques sur l'HTA tardive observée et l'effet des nitrés sur l'HTA très précoce. Il faut garder à l'esprit que les études cliniques en cancérologie étaient inadaptées pour suivre l'HTA : absence de méthode de référence de prise tensionnelle, absence de condition optimale de prise de la tension artérielle, cotation selon la classification des effets toxiques des cytotoxiques tandis que ce type de manifestation est mieux appréhendé en s'appuyant sur les échelles des sociétés d'hypertension.

➤ **la diarrhée** est un effet indésirable commun, influencé par la dose et le niveau d'exposition. Elle s'explique par le métabolisme du médicament et sera influencée par toute circonstance altérant le cycle entéro-hépatique du médicament. Son intensité est habituellement compatible avec la poursuite du traitement à dose inchangée, associé à des mesures symptomatiques. Dans les formes sévères, elle cède rapidement à l'arrêt du médicament.

➤ Anomalies biologiques :

- Des élévations de la lipasémie et de l'amylasémie ont été très fréquemment rapportées (grade 3 ou 4 CTC chez 10 % des patients). Les pancréatites cliniques sont en revanche très rares (entre 1/300 et 1/900 patients).

- Une hypophosphatémie a été très fréquemment observée chez 45 % et 35 % des patients traités par Nexavar.

- neutropénies et lymphopénies surviennent dans plus de 5 % des cas.

- élévations de TSH

➤ Accidents graves

• Ischémie cardiaque et/ou infarctus du myocarde :

Dans les études randomisées, en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du myocarde apparaissant sous traitement a été supérieure dans le groupe Nexavar (2,9 %) comparativement au groupe placebo (0,4 %). L'incidence des événements de type ischémie cardiaque/infarctus du

myocarde reliés au traitement a été de 2,7 % dans le groupe Nexavar comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo. Les patients ayant une maladie coronarienne instable ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde ont été exclus de ces études.

• Perforation gastro-intestinale :

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1 % des patients sous sorafénib. Dans certains cas, ces perforations n'étaient pas associées à des tumeurs intra-abdominales décelables.

• Pneumatose intestinale kystique aiguë

Après une période d'exposition généralement supérieure à 6 mois, les inhibiteurs de TK avec effet anti-angiogénique exposent aux complications de phénomène d'hypoxie locale intestinale. Ceci peut prendre la forme d'un syndrome abdominal aigu avec à l'imagerie une dilatation colique importante, et la présence d'air dans la paroi intestinale. Ce tableau pseudo-chirurgical doit être bien connu car l'arrêt du médicament et le traitement symptomatique suffisent et la laparotomie est inutile.

➤ Patients complexes et fragiles

Aucun ajustement posologique n'est théoriquement nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans). Toutefois, chez les octogénaires avec une masse maigre très faible, dans notre expérience, il est préférable de commencer à dose réduite et d'augmenter secondairement en raison de la réduction de la clairance hépatique avec l'âge. D'autre part, la fragilité vasculaire des patients les expose possiblement à un risque accru d'hypertension artérielle et de toxicité rénale glomérulaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, même sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse mais le médicament a priori dialysable et on conseillera de prendre le médicament après les séances. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le sorafénib étant essentiellement éliminé par voie hépatique, il est préférable de débuter à très faibles doses si son indication est maintenue dans ces circonstances. En cas de cholestase, même modérée, il est prudent d'augmenter progressivement la dose en débutant à dose réduite.

Cas particulier de la période péri-opératoire

► Complications de la cicatrisation des plaies :

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire du sorafénib est recommandée à titre préventif. La décision de reprendre le traitement par le sorafénib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies. Les patients opérés en urgence (fracture...) sont à risque hémorragique au niveau du site tumoral. Le principal risque concerne les conditions de cicatrisation post-opératoire. ■

Références

-Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P, S Ederhy, F Goldwasser, J-D Grange, L Mortier, M-E Neidhardt-Berard, C Robert, F Scotté, et J-F Seitz. Bon usage du sorafénib chez les patients pris en charge pour un carcinome hépatocellulaire ou cancer du rein. *Gastroentérol Clin Biol*. 2010.

-Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, and C Robert. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 144 (7): 886-892, 2008.

-Boudou-Rouquette P, Blanchet B, Mir O, Billemont B, Ropert S, Barete S, Coriat R, Franck N, Tod J, Goldwasser F. Proposal of a new pharmacokinetics model of sorafenib and rationale for a three-daily schedule. *J Clin Oncol*. 28 (15 Suppl): 3044, 2010.

-N Franck, S Barete, P Moguelet, B Blanchet, A Carlotti, S Ropert, M-F Avril, C Francès, B Billemont, and F Goldwasser. Spiny follicular hyperkeratosis eruption: a new cutaneous side effect of sorafenib. *J Clin Oncol*, 28(31):e640-2., 2010

-Mir O, Coriat R, Gregory T, Ropert S, Billemont B, and Goldwasser F. Avascular necrosis of the femoral head: a rare class-effect of anti-VEGF agents. *Invest New Drugs*. 2010

-Coriat R, Ropert S, Mir O, Billemont B, Chaussade S, Massault PP, Blanchet B, Vignaux O, and Goldwasser F. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs*, 2010. Blanchet B, Billemont B, Cramard J, Benichou AS, Chhun S, Harcouet L, Ropert S, Dauphin A, Goldwasser F., Tod M. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. *J Pharm Biomed Anal*. 49(4):1109-14. 2009

Blanchet B, Billemont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, Francès C, Knebelmann B, Goldwasser F. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. *Expert Opin Drug Saf*. 9(2):275-87. 2010

-Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management *Eur J Cancer*;46(2):439-48, 2010.

-Mir O, Ropert S, Alexandre J, Goldwasser F... Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. *Ann Oncol*. 2009;20(5):967-70.

-Loriot Y, Boudou-Rouquette P, Billemont B, Ropert S, and F Goldwasser... Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1975.

Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, Babinet A, Dumaine V, Anract P, Goldwasser F. Objective response to sorafenib in advanced clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*. 2012 Jan 24.

Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, Durand JP, Goldwasser F. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):280-1.

Arrondeau J, Mir O, Boudou-Rouquette P, Coriat R, Ropert S, Dumas G, Rodrigues MJ, Rousseau B, Blanchet B, Goldwasser F. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2011 Oct 29.

Hornecker M, Blanchet B, Billemont B, Sassi H, Ropert S, Taieb F, Mir O, Abbas H, Harcouet L, Coriat R, Dauphin A, Goldwasser F, Tod M. Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. *Invest New Drugs*. 2011 Oct 18.

Coriat R, Mir O, Goldwasser F, Pol S, Chaussade S. Targeting angiogenesis in chronic liver diseases with portal hypertension: anti-placenta growth factor inhibitor or multikinase inhibitor sorafenib? *Hepatology*. 2011;54(5):1890-1

Faivre L, Gomo C, Mir O, Taieb F, Schoemann-Thomas A, Ropert S, Vidal M, Dusser D, Dauphin A, Goldwasser F, Blanchet B. A simple HPLC-UV method for the simultaneous quantification of gefitinib and erlotinib in human plasma. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2011;879(23):2345-50.

Tod M, Mir O, Bancelin N, Coriat R, Thomas-Schoemann A, Taieb F, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Michels J, Abbas H, Durand JP, Dauphin A, Vidal M, Goldwasser F, Blanchet B. Functional and clinical evidence of the influence of sorafenib binding to albumin on sorafenib disposition in adult cancer patients. *Pharm Res*. 2011;28(12):3199-207.

Coriat R, Mir O, Ropert S, Clerc J, Goldwasser F. A painful cranial bulge. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1777.

Coriat R, Gouya H, Mir O, Ropert S, Vignaux O, Chaussade S, Sogni P, Pol S, Blanchet B, Legmann P, Goldwasser F. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One*. 2011;6(2):e16978.

Gomo C, Coriat R, Faivre L, Mir O, Ropert S, Billemont B, Dauphin A, Tod M, Goldwasser F, Blanchet B. Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2011;29(6):1511-4.

Coriat R, Ropert S, Mir O, Billemont B, Chaussade S, Massault PP, Blanchet B, Vignaux O, Goldwasser F. Pneumatosis intestinalis associated with treatment of cancer patients with the vascular growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Invest New Drugs*. 2011;29(5):1090-3.

>>> En pratique

Pour le médecin

- **S'appesantir dans l'interrogatoire précédant la prescription sur les co-morbidités et états cliniques susceptibles :** maladie coronarienne, AVC récent, maladies inflammatoires intestinales, plaie, ulcère de jambe,... En revanche, la maladie veineuse thromboembolique sous anticoagulants ne contre-indique pas le traitement.

- **Métabolisme hépatique enzymatique** avec possibilité théorique de nombreuses interactions médicamenteuses. Cycle entéro-hépatique. Forte liaison aux protéines plasmatiques.

- **S'interroger sur une sous-exposition** en l'absence de signe clinique d'imprégnation.

- **Nécessité d'une éducation thérapeutique** concernant la conduite à tenir en cas de toxicité cutanée, de diarrhée, d'HTA. En l'absence d'HTA sévère, l'introduction d'un anti-hypertenseur n'est pas automatique et n'est jamais urgente.

- **Coût du traitement journalier :** 139,22 euro(s), soit 4177 euros par mois.

Pour le patient

- **Les effets indésirables les plus fréquents** étaient diarrhée, rash, alopecie et syndrome main-pied. L'alopecie est tardive et plus fréquente chez les femmes âgées traitées longtemps (tumeurs de la thyroïde, tumeurs endocrines...). L'HTA n'impose pas l'arrêt du traitement, ni de traitement anti-hypertenseur systématique. Un traitement anti-hypertenseur sera proposé si elle est mal tolérée, ou permanente avec des chiffres élevés.

Dans les deux semaines : possibilité d'éruptions cutanées et d'atteinte mains-pieds justifiant des précautions, n'imposant pas l'arrêt du traitement. Diarrhée possible. En cas d'éruption cutanée sur l'ensemble du corps, recontacter rapidement pour être re-examiné.

- **La surveillance régulière de l'HTA**, dans des conditions optimales de mesure (au brassard, au repos, à domicile) est recommandée.

- **ne pas prendre de tisane pour dormir contenant du millepertuis** (inducteur du CYP 3A4, pouvant donc induire une diminution de la biodisponibilité du sorafénib).

- **ne pas boire de jus de pamplemousse.**

- **prendre le sorafénib en dehors des repas** (ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses, ce qui est difficile à définir en pratique). Un repas riche en graisses est possible à condition que les comprimés de sorafénib soient pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Savoir prescrire... le temsirolimus (Torisel®)

Le temsirolimus (Torisel®) est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères). Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), formant un complexe protéine/temsirolimus qui se lie à son tour à mTOR [1-3].

Une fois mTOR «piégée» dans ce complexe, sa fonction de phosphorylation est inhibée, limitant ainsi son action sur des facteurs de traduction protéique (situés en aval de mTOR dans la voie PI3 kinase/AKT) qui régulent la division cellulaire. L'inhibition de l'activité de mTOR se traduit par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, suite à l'interruption sélective de la traduction de protéines régulatrices du cycle cellulaire (cyclines D, c-myc et ornithine décarboxylase) [2-4].

Parallèlement, mTOR peut également réguler la traduction des facteurs inductibles par l'hypoxie HIF-1 et HIF-2 alpha qui régulent la capacité des tumeurs à s'adapter aux micro-environnements hypoxiques et à produire du VEGF [4].

Données de pharmacologie clinique

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg de temsirolimus, une décroissance poly-exponentielle des concentrations est observée dans le sang total. La distribution est la résultante de la liaison préférentielle du temsirolimus à la protéine FKBP-12 dans les cellules sanguines. Le volume de distribution à l'équilibre moyen dans le sang total est par conséquent élevé (proche de 172 litres). Le sirolimus, métabolite équivalent du temsirolimus, est le principal métabolite. Après administration IV, l'AUC du sirolimus est 2,7 fois supérieure à celle du temsirolimus, la cause principale en étant la demi-vie plus longue du sirolimus. Les demi-vies moyennes du temsirolimus et du sirolimus sont respectivement de 17,7 h et 73,3 h [1,5].

L'excrétion du temsirolimus se fait principalement dans les fèces (78 % de la dose),

l'élimination rénale de la substance active et de ses métabolites représentant moins de 5% de la dose. Ces données pharmacocinétiques sont disponibles pour des patients âgés jusqu'à 79 ans, et l'âge ne semble pas modifier significativement ces propriétés pharmacocinétiques.

Le temsirolimus et le sirolimus sont des substrats pour la Pgp (P-glycoprotéine) *in vitro*. Cependant, les effets potentiels de l'inhibition de la Pgp (par exemple par le verapamil) sur l'élimination du temsirolimus et du sirolimus *in vivo* n'ont pas été étudiés.

La principale voie métabolique fait intervenir l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Le risque d'interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 est donc important. Ainsi, les substances fortement inhibitrices de l'activité du CYP3A4 (par exemple les inhibiteurs de protéase dont le ritonavir, les antifongiques dont le kétoconazole, les macrolides, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, l'aprepitant), entraînent une augmentation des concentrations sanguines de sirolimus [1,6].

Indications, posologie et modalités d'administration

Le TORISEL® est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (AMM) [7,8]. La posologie recommandée est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine [1].

Une prémédication avec 25 à 50 mg de diphenhydramine IV (ou un antihistaminique anti-H1 comparable) doit être instaurée environ 30 minutes avant la perfusion de temsirolimus.

Le TORISEL® (solution pour perfusion) ne doit pas être ajouté directement à des solutions pour perfusion aqueuse, en raison d'un risque de précipitation de la substance active. Uniquement après mélange avec le diluant, le TORISEL® peut être administré dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour

perfusion. Il est recommandé d'utiliser une pompe à perfusion pour assurer une délivrance précise du médicament [1].

Effets indésirables

Compte-tenu de ses propriétés pharmacologiques, le temsirolimus doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique [1].

Alors que les propriétés pharmacocinétiques du temsirolimus ne semblent pas modifiées par l'âge, les résultats des essais de phase 3 suggèrent que les patients âgés seraient plus susceptibles de développer certains effets secondaires, notamment des oedèmes ou des pneumopathies interstitielles (voir ci-dessous) [1].

Les réactions les plus graves observées avec le temsirolimus sont : des réactions d'hypersensibilité, des hyperglycémies (26% des patients), infections, pneumopathies interstitielles, hyperlipidémies (27% des patients), saignements intra-cérébraux, insuffisance rénale, perforation digestive, et troubles de la cicatrisation [1,9-11].

Du fait du risque de réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques, une prémédication par antihistaminiques est impérative avant l'administration de temsirolimus.

Du fait du risque d'hyperglycémie sous temsirolimus, un traitement par insuline et/ou un agent hypoglycémiant (ou encore l'augmentation de la dose habituelle de ces médicaments) peuvent être nécessaires. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler toute sensation de soif excessive, et toute augmentation du volume ou de la fréquence des mictions. Une surveillance régulière de la glycémie capillaire et de la glycémie veineuse sont nécessaires. Par ailleurs, du fait du risque de dyslipidémie, un dosage des triglycérides et du cholestérol sériques doit être effectué avant et pendant la durée du traitement.

Par ailleurs, les effets indésirables (de tous grades) **les plus fréquemment observés** (≥ 30 %) sont : anémie, nausée, rash (rash pruritique,

maculo-papulaire, ou pustulaire), anorexie, oedème (notamment oedème, oedème facial, oedème périphérique) et asthénie [1,9-11]. Plus rarement, des cas de cataractes ont été observés chez certains patients traités par une association de temsirolimus et d'interféron- α . Des réactions à type d'oedème angioneurotique ont été observées chez certains patients traités de façon concomitante par le temsirolimus et des IEC.

Enfin, l'utilisation de vaccins vivants (par exemple : ROR, polio oral, BCG, fièvre jaune, varicelle, typhoïde TY21) doit être évitée pendant toute la durée d'un traitement par temsirolimus^[1]. ■

Références

1. Résumé des caractéristiques produit. URL : www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/H-799-Pl-fr.pdf
2. Gera JF, Mellingerhoff IK, Shi Y, Rettig MB, Tran C, Hsu JH, et al. AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclin D1 and c-myc expression. *J Biol Chem* 2004;279:2737-46.

3. Shor B, Zhang WG, Toral-Barza L, Lucas J, Abraham RT, Gibbons JJ, Yu K. A new pharmacologic action of CCI-779 involves FKBP12-independent inhibition of mTOR kinase activity and profound repression of global protein synthesis. *Cancer Res* 2008;68:2934-43.
4. Seeliger H, Guba M, Kleespies A, Jauch KW, Bruns CJ. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:611-21.
5. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Maternan E, Boni J, et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336-47.
6. Boni J, Leister C, Burns J, Cincotta M, Hug B, Moore L. Pharmacokinetic profile of temsirolimus with concomitant administration of cytochrome p450-inducing medications. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1430-9.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
8. Gore ME. Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 9:ix87-8.
9. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917-30.
10. Duran I, Siu LL, Oza AM, Chung TB, Sturgeon J, Townsley CA, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 2006;42:1875-80.
11. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387-92.

>>> En pratique

Pour le médecin

- Risque d'interaction avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4
- Nécessité d'une prémédication par anti-H1
- Surveillance du bilan lipidique et de la glycémie
- Prise en charge du rash cutané
- Pas d'utilisation péri-opératoire du fait des troubles de la cicatrisation

Pour le patient

- Le médicament ne fait pas chuter les cheveux
- Signaler une sensation de soif, une difficulté respiratoire en cours de traitement
- Surveillance accrue chez les patients diabétiques

Traiter par...évérolimus (Afinitor®)

Introduction

L'évérolimus (Afinitor®, Novartis) a obtenu l'A.M.M. pour le traitement en monothérapie du cancer du rein avancé à cellules claires après progression de la maladie sous inhibiteur de tyrosine kinase (TKI). L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR oral.

Dans l'étude de phase III, RECORD-1, d'enregistrement, l'évérolimus (anciennement rad-001) a été comparé à un placebo avec comme critère de jugement principal la survie sans progression, chez des patients atteints de cancer du rein à cellules claires, avancé, prétraité par inhibiteur de TK. La SSP médiane était de 4,9 versus 1,87 mois ($p < 0,0001$), et 36% des patients n'avaient pas progressé à 6 mois. Le bénéfice par rapport au placebo était similaire quelque soit le groupe pronostique (bon, intermédiaire ou mauvais). 74% des patients inclus avaient reçu antérieurement un seul inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur du VEGF, soit sorafénib, soit sunitinib tandis que 26% avaient reçu les deux. Sur 272 patients inclus dans le bras évérolimus, 73% des patients avaient une atteinte métastatique pulmonaire, 35% avaient des métastases hépatiques, 6% avaient des métastases cérébrales. Les 2/3 des patients avaient au moins 3 sites métastatiques. La majorité (56%) des patients avaient un pronostic (sur les facteurs MSKCC : anémie, calcémie corrigée, indice de Karnofsky) intermédiaire pour une 2^{ème} ligne de traitement, 29% étaient de bon pronostic, et 15% étaient de mauvais pronostic. Presque tous les patients avaient eu une néphrectomie antérieure. L'évérolimus est recommandé dans toutes les recommandations européennes (ESMO, EORTC, EAU) et internationales (NCCN) comme traitement de 2^{ème} ligne après TKI.

Pharmacologie moléculaire et cellulaire

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR est une sérine-thréonine kinase, située à un carrefour de la signalisation cellulaire. Son inhibition peut, selon les modèles, retentir sur la prolifération cellulaire, la glycolyse, l'angiogenèse.

Pharmacologie clinique

L'exposition au médicament (aire sous la courbe concentration-temps ; ASC) est proportionnelle à la dose entre 5 et 10 mg. La concentration maximale d'évérolimus est atteinte 1 à 2 h après la prise. L'état d'équilibre est atteint en 2 semaines. Sur de petites séries, l'ASC d'évérolimus augmente d'un facteur 2 en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). La pharmacocinétique de l'évérolimus n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ou chez le sujet âgé. Aucune différence n'a été observée entre patients asiatiques et caucasiens. La clairance est plus rapide chez les patients afro-américains. L'évérolimus a un métabolisme hépatique. C'est un substrat du CYP 3A4 et de la P-gP. Plusieurs métabolites ont été isolés, formés par hydroxylation ou glucuroconjugaison, et 100 fois moins actifs biologiquement que la molécule mère. Le produit est éliminé à 80% dans les fèces et à 5% dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures.

Principaux effets indésirables

Toxicité

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ont été :

- en rapport avec un effet immunosuppresseur : la lymphopénie, la survenue d'infections
- en rapport avec un effet métabolique : l'hyperglycémie (6,2% de grade 3), l'hypercholestérolémie (3,3% de grade 3), l'hypophosphatémie (1,8% de grade 3).
- l'anémie, l'asthénie, la survenue de stomatites. 42% des patients font une stomatite (tout grade confondu) dont 4% de grade 3.
- la survenue de pneumopathies non infectieuses (préciser % de grade 3 = 2,6%)

Les principaux motifs d'arrêt sont dyspnée ou pneumopathie, troubles gastro-intestinaux (nausées, stomatite), infections, fatigue. Des réductions de dose sont nécessaires dans moins de 7% des cas, un arrêt définitif est observé dans 7% des cas.

Il n'existe pas pour le moment de traitement préventif ou curatif spécifique de la toxicité muqueuse. Les anti-fongiques sont à réserver aux cas de surinfection fongique avérée.

La pneumopathie non infectieuse sous évérolimus peut déconcerter le prescripteur. Elle survient généralement dans les premiers mois de traitement. Elle peut associer toux, fièvre, dyspnée, épanchement pleural ou syndrome interstitiel ou alvéolo-interstitiel, asthénie. Le plus souvent, elle se limite à des modifications radiologiques chez un patient asymptomatique ou s'accompagne de symptômes mineurs (grade 1). Dans ces cas, le traitement par évérolimus peut être poursuivi à la même posologie. En cas de manifestations cliniques modérées avec limitation des activités quotidiennes en raison de la dyspnée, justifiant une action médicale (grade 2), une interruption du traitement est préconisée, éventuellement associée à une corticothérapie. Le traitement par évérolimus peut être secondairement repris à dose réduite (5 mg/jour). En cas de pneumopathie sévère, nécessitant une oxygénothérapie (grade 3), l'interruption de l'évérolimus est impérative. L'administration de corticoïdes est généralement réalisée tant que persistent les symptômes. Le traitement par évérolimus peut être repris dans un second temps, à dose réduite (5 mg/jour).

Modalités d'administration

L'évérolimus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux dérivés de la rapamycine. Il est également contre-indiqué dans des maladies rares : intolérance au galactose, déficit en lactase, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

La posologie est de 1 comprimé de 10 mg par jour. En cas de toxicité nécessitant une réduction de dose, la posologie recommandée est de 5 mg par jour. ■

Références

- Motzer R, Escudier B, Oudard S, et coll. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*; 372: 449-456, 2008.
- European Public Assessment Report (EPAR) de la procédure n° EMEA/H/C/001038 (mai 2009)
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov*; 5 (8): 671-688, 2006.

>>> En pratique

Pour le médecin

- Ne pas débiter le traitement en cas d'infection évolutive
- Il est logique de disposer avant traitement pour référence : la fonction rénale (créatininémie), la glycémie à jeun, la cholestérolémie, les triglycérides, la NFS, la fonction hépatique (bilirubine, albumine, TP). Cependant, le traitement ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale chronique.
- **En cas d'insuffisance hépatique** Child-Pugh B, la posologie est réduite à 5 mg/j.
- **Le médicament est un substrat du CYP 3A4** et inhibiteur de glycoprotéine P, ce qui permet d'identifier les interactions médicamenteuses théoriquement nombreuses possibles. Attention en particulier aux anti-rétroviraux et aux anti-épileptiques.
- Risque infectieux accru à garder à l'esprit, du fait des propriétés immunosuppressives.
- Surveiller pendant le traitement :
 - Cliniquement : stomatite
 - Biologiquement : créatinine, glycémie à jeun, cholestérolémie.
 - Radiologiquement : radiographie thoracique à la recherche d'une pneumopathie.

Pour le patient

- La posologie est de 1 comprimé de 10 mg par jour, pendant ou hors des repas, à heure fixe. Il doit être avalé dans un verre d'eau.
- Ne pas boire de jus de pamplemousse et ne pas ingérer de préparations à base de millepertuis.
- Signaler la survenue de toux ou d'essoufflement ou l'aggravation de toux existante.
- Le médicament peut diminuer la fertilité masculine et justifie une contraception du couple pour les patientes.
- En cas d'aphte ou de stomatite, éviter les bains de bouche avec des produits contenant de l'alcool ou de l'eau oxygénée.
- Ne pas faire de vaccination par vaccin vivant.

Savoir prescrire...l'Ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps anti CTLA-4, dont l'efficacité a été prouvée dans le traitement des mélanomes avancés en 2^{ème} ligne ⁽¹⁾. Il a été développé en clinique par les Laboratoires BMS, et est actuellement disponible en ATU uniquement.

Mécanisme d'action

Lors de la rencontre de la cellule présentatrice de l'antigène avec le lymphocyte T, la molécule B7 située à sa surface peut se lier au lymphocyte soit par le récepteur CD28 soit au CTLA4. Le CD28 entraînera une activation du lymphocyte tandis que le CTLA4 inhibera l'activation du lymphocyte T (*cf schéma*).

D'action immunomodulatrice, l'ipilimumab est un anticorps humanisé monoclonal anti CTLA4. En empêchant la fixation du CTLA4 sur B7, l'ipilimumab favorise l'activation du lymphocyte T et stimule la réaction immunitaire antitumorale. Ce mode d'action explique le potentiel thérapeutique mais aussi les effets secondaires de type auto-immun. ⁽²⁾

Pharmacologie

L'ipilimumab a une longue durée de vie : demi-vie : 366H ⁽³⁾ pic plasmatique 240H ⁽⁴⁾. Etant un anticorps, n'est éliminé ni au niveau hépatique, ni au niveau rénal, cependant son administration n'a pas été testé chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

Effets indésirables

Du fait de son mécanisme d'action, il présente des effets indésirables immunologiques (60% des cas dans les essais). A noter que dans de nombreux essais, ils sont corrélés à une bonne réponse au traitement ⁽²⁾. Ceux-ci pouvant être graves, il faut connaître les signes d'alerte imposant une prise en charge spécifique et un arrêt du traitement. Les toxicités les plus fréquentes sont ⁽⁵⁾:

- gastro-intestinales (diarrhée, colite, rectorragie, cas de perforation digestive)
- hépatiques (augmentation des transaminases)

- cutanées (rash, cas décrits de nécrolyse épidermique)
- neurologiques (neuropathie, cas de syndrome de Guillain Barré)
- endocriniennes (insuffisance surrénale aiguë ou chronique)

La conduite à tenir dépend de la gravité des effets secondaires comme résumé ci-dessous. Il faut bien sûr d'abord éliminer une cause autre qu'immunologique :

➤ **Effets indésirables modérés** (grade 1-2) : Traitement symptomatique, introduction d'une corticothérapie orale à 1mg/kg en cas de diarrhée ou colite persistant plus de 5-7 jours, traitement des rash par antihistaminiques et dermocorticoïdes, ajout d'une corticothérapie orale si persistance plus de 1 à 2 semaines.

Dans certains cas, on devra suspendre le traitement et ce jusqu'à résolution ou retour à une toxicité grade 1. Le traitement sera alors poursuivi selon le schéma prévu initialement sans rattraper les doses annulées. (*Tableau 1*)

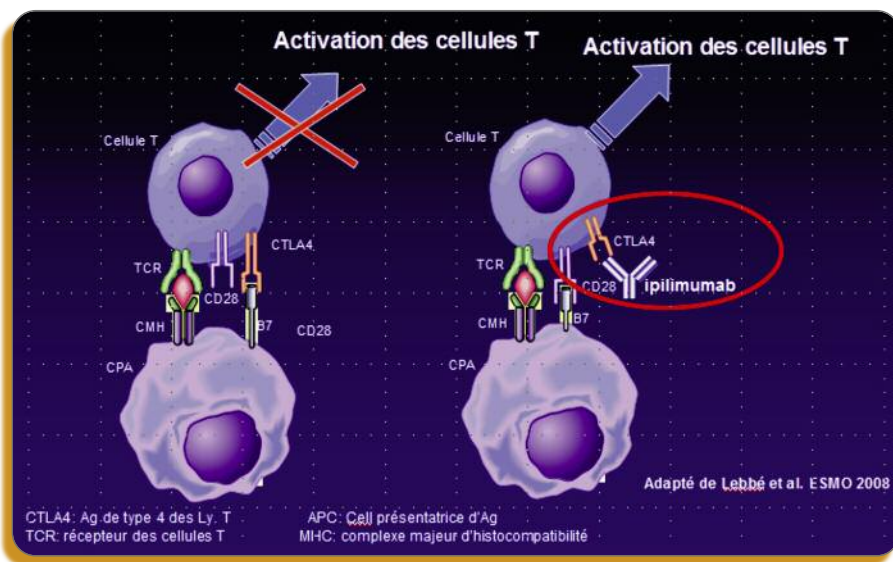
Effets indésirables modérés nécessitant de suspendre le traitement	
Gastro-intestinal	Diarrhée ou colite non contrôlées par le traitement médical (grade 1-2 persistant plus de 5 à 7 jours ou récidivant)
Hépatique	ALAT ou ASAT > 5N, bilirubine > 3N
Cutané	Rash cutané grade 3 ou prurit étendu/intense
Neurologique	Neuropathie motrice modérée inexpliquée, faiblesse musculaire ou neuropathie sensitive durant plus de 4 jours

Tableau 1

Effets indésirables sévères nécessitant un arrêt définitif du traitement	
Gastro intestinal	diarrhée ou colite grade 3-4
Hépatique	ALAT ou ASAT > 8N, bilirubine > 5N
Cutané	Rash de grade 4 (menaçant le pronostic vital y compris le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique) ou prurit de grade 3 (génant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale)
Neurologique	Neuropathie sensitive ou motrice grade 3 ou 4

Tableau 2

➤ **Effets indésirables sévères** : corticothérapie haute dose (2mg/kg), si c'est insuffisant on peut être amené à ajouter d'autres traitements immunosuppresseurs en milieu spécialisé. (*Tableau 2*)



Indication

Actuellement disponible uniquement en ATU, l'ipilimumab a montré une efficacité dans un essai de phase III ⁽¹⁾ pour des mélanomes métastatiques ou localement évolués chez les patients en progression après une thérapie antérieure.

Posologie et mode d'administration

Le protocole d'administration est celui de l'essai de phase III ⁽¹⁾ : quatre injections de 3mg/kg en 90 minutes toutes les 3 semaines puis réévaluation par imagerie en fin de traitement.

Il existe parfois des réponses retardées après progression initiale, toute progression doit donc être confirmée par une nouvelle imagerie après 4 à 6 semaines. De même, même en cas de progression clinique, le traitement ne doit pas pour autant être arrêté et l'ensemble des 4 injections doit être réalisées.

Le schéma ne prévoit que 4 injections ensuite le traitement est arrêté. Si une réponse initiale ou une stabilité de plus de 3 mois est observée, alors le traitement peut être repris lors d'une nouvelle progression.

Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication formelle hormis une hyper sensibilité à l'un des constituants.

Des précautions doivent être prises en cas de maladie auto-immune ou de pathologie nécessitant un immunosuppresseur (greffe d'organe), l'ipilimumab pouvant activer la pathologie sous-jacente. L'ipilimumab peut donc être administré si la pathologie immune est contrôlée. Le choix d'administrer l'ipilimumab doit tenir compte de la gravité de la maladie immune réactivée versus le rapport bénéfique attendu. ■

Références

1) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Jun 14.

2) Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist*. 2008;13 Suppl 4:16-25.

3) Sanderson K, Scotland R, Lee P et al. Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma.

J Clin Oncol. 2005 Feb 1;23(4):741-50.

4) Weber JS, O'Day S, Urban W et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5950-6.

5) Phan GQ, Yang JC, Sherry RM et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8372-7.

>>> En pratique

Pour le médecin

L'ipilimumab

- est un médicament actif dans le traitement des **mélanomes avancés en deuxième ligne**
- **d'action immunomodulatrice**, il a des toxicités auto-immunes pouvant être sévères, une prise en charge rapide et adaptée permet de réduire le risque de complication (environ 1% de décès toxique)
- **la surveillance doit être clinique** (cutanée, digestive, neurologique)
- **et biologique** (bilan hépatique à chaque cycle)
- **l'efficacité est parfois retardée** (possiblement après progression tumorale initiale), si la tolérance le permet poursuivre le traitement jusqu'à 4 cycles même en cas de progression clinique.

Pour le patient

Importance de l'éducation :

- signaler rapidement des diarrhées abondantes, de selles sanguinolentes ou des douleurs abdominales (risque de perforation)
- de même pour une éruption cutanée étendue ou un prurit invalidant
- prévenir le patient que l'efficacité peut être retardée

Savoir prescrire... Abstral® (fentanyl en comprimé sublingual)

Douleur et Cancer

Chaque année en France on découvre environ 320 000 nouveaux cas de cancer⁽¹⁾, soit environ 1 million de personnes concernées tous les 3 ans. Plus de la moitié des patients cancéreux souffrent régulièrement de douleurs modérées à sévères, et parmi les patients cancéreux traités par des antalgiques pour leur douleur de fond, environ les deux tiers expérimentent tout de même des **Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)** (2).

Les ADP sont fréquents chez les patients cancéreux et ils ont un impact très négatif sur leur qualité de vie. En effet, les ADP ont d'importantes répercussions sur l'humeur avec une augmentation significative de l'anxiété et de la dépression. Ils perturbent également les activités quotidiennes, le travail, le sommeil ainsi que les relations sociales des patients⁽³⁾. Les ADP entraînent également un recours plus fréquent aux hospitalisations et des coûts de traitement plus élevés⁽⁴⁾. (**Figure 1**)

Aujourd'hui, les interdoses sont généralement effectuées avec de la morphine ou de l'oxycodone à libération normale, mais l'obtention de la réponse est lente et demande, avant un début d'effet, un délai de l'ordre de 30 minutes pour une durée d'action d'environ 4 heures⁽⁷⁾.

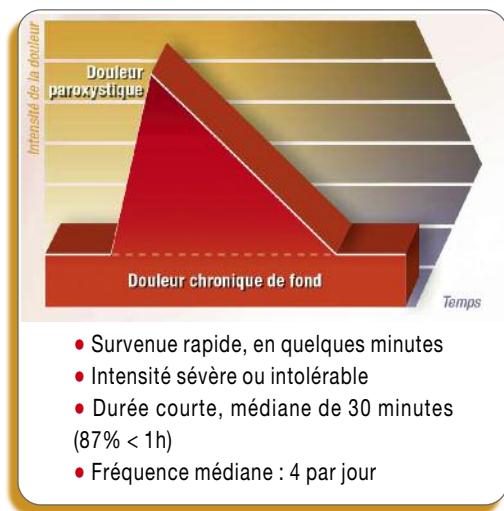


Figure 1 : Caractéristiques des ADP (5, 6)

Mécanisme d'action

Le fentanyl, principe actif d'Abstral®, est un puissant analgésique agissant sur le récepteur morphinique μ et présente un **effet analgésique rapide et une courte durée d'action**⁽⁸⁾. Le fentanyl est un opioïde synthétique connu depuis plus de 50 ans et qui a pour propriété d'être très lipophile. Cette caractéristique lui permet un passage rapide à travers les membranes des cellules et en particulier à travers la barrière hémato-encéphalique ce qui engendre un délai d'action centrale court.

Le fentanyl est métabolisé en plusieurs **métabolites pharmacologiquement inactifs**, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4.

La voie sublinguale permet d'éviter l'effet du primo passage gastro hépatique. En effet, le fentanyl passe directement par la muqueuse sublinguale (zone particulièrement fine et vascularisée de la bouche) pour rejoindre la veine jugulaire puis le cœur via la veine cave supérieure pour ensuite être distribué à l'ensemble des tissus.

Le comprimé d'Abstral®, issu d'une technologie brevetée, fond en **15 à 30 secondes sous la langue** (zone privilégiée pour la salive), ce qui a pour avantage d'offrir au patient un traitement discret et non invasif, élément important pour une bonne observance.

Effets indésirables

Les effets indésirables attendus avec Abstral® sont les effets indésirables typiques des morphiniques qui en général diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement.

Les réactions indésirables très fréquentes incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Les réactions indésirables potentielles les plus graves associées aux morphiniques sont la dépression respiratoire qui peut survenir en cas de surdosage (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), l'hypotension et l'état de choc⁽⁸⁾.

Indication

AMM : Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond⁽⁸⁾.

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo étudiant l'efficacité et la tolérance à long terme (jusqu'à 12 mois) a montré qu'Abstral® était significativement efficace **dès 10 minutes** versus placebo⁽⁹⁾ et que le soulagement de la douleur se poursuivait sur au moins 60 minutes (pas de données au-delà de 60 minutes). **Plus de 38 000 ADP** ont été évalués et il en ressort que le seul effet indésirable sérieux probablement lié au traitement a été une légère labilité émotionnelle.

Abstral®, pour quels patients ?

Patients adultes (≥ 18 ans) considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique, c'est-à-dire les patients recevant depuis une semaine au minimum, au moins⁽⁸⁾ :

- 60 mg par jour de morphine orale
- 30 mg par jour d'oxycodone
- 25 μ g par heure de fentanyl transdermique
- 8 mg par jour d'hydromorphone orale
- une dose équianalgésique d'un autre opioïde

Abstral®, pour quels ADP ?

Prévisible⁽¹⁰⁾

Volontaire : déclenché par un mouvement, comme la marche.

Involontaire : déclenché par un mouvement réflexe, comme la toux.

Procédural : associé à une intervention thérapeutique, par exemple le soin d'une plaie.

Non prévisible⁽¹⁰⁾

ADP spontané, non associé à une quelconque action identifiable.

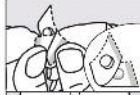
Mode d'emploi (Ouverture du blister sécurisé)



N'essayez pas de pousser les comprimés à travers l'opercule comme s'il s'agissait de comprimés habituels, vous risqueriez de l'endommager.



Séparez l'une des alvéoles de la plaquette en la pliant et en la détachant en suivant les perforations.



Décollez la feuille d'aluminium le long de la bande colorée afin d'en sortir le comprimé.



Placez le comprimé sous la langue le plus loin possible et laissez-le fondre entièrement (15-30 secondes). Attendre ensuite quelques instants avant d'avaler votre salive.

- > Si sécheresse buccale : utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise.
- > Le comprimé ne doit pas être avalé ni mâché ni sucé, l'effet du médicament pourrait être diminué.

Posologie

La dose optimale d'Abstral® doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. La dose initiale d'Abstral® utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire ⁽⁸⁾ (Figure 2). Les doses > à 800 µg par épisode n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

4 doses / 24 h

1 dose = 1 à 2 comprimés

> Si > 4 ADP / jour à Adaptation du traitement de fond.

Comment prescrire

Abstral®, en tant que stupéfiant, suit une prescription réglementée, limitée à 28 jours sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Durée de délivrance limitée à 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ».

Exemple d'ordonnance d'une initiation par Abstral®

Commencer par un comprimé d'Abstral® cent microgrammes :

- En cas d'accès douloureux, mettre sous la langue un comprimé d'Abstral® jusqu'à dissolution complète (15-30 secondes). Attendre 15 minutes.

Si le soulagement de la douleur est insuffisant, prendre un deuxième comprimé.

- Si le soulagement de la douleur est satisfaisant avec un seul comprimé, la dose efficace est déterminée : Abstral® cent microgrammes.

Si le soulagement de la douleur est satisfaisant avec deux comprimés, la dose efficace est déterminée : Abstral® deux cent microgrammes.

- > Quatre prises par jour maximum pendant cinq jours → **vingt comprimés (deux boîtes de dix comprimés)**

La dose efficace d'Abstral® doit être évaluée avec le patient au bout de quelques jours et cette dose peut être adaptée, à la hausse ou la baisse, si nécessaire. ■

Pour un complément d'information, voir la fiche du Bon Usage du Médicament concernant les accès douloureux paroxystiques du cancer, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé : <http://www.has-sante.fr>

Exemple d'initiation avec Abstral®



Commencer par 100 µg

ATTENDRE 15 MINUTES



Soulagement satisfaisant de la douleur ?

OUI

Dose efficace obtenue

NON

Prendre un 2^{ème} comprimé de 100 µg

Envisager la dose immédiatement supérieure (200 µg) pour l'ADP suivant

Figure 2 : Recherche de la dose efficace

Caractéristiques d'Abstral®

Principe actif	Citrate de fentanyl à libération immédiate
Forme pharmaceutique	Comprimé à dissolution rapide
Site d'application	Sublingual
Temps de dissolution du comprimé	15-30 secondes
Délai d'action	10 minutes versus placebo
Durée d'Action	1 à 2 heures
Elimination	Rénale ET hépatique
Métabolites	Inactifs
Dosages	100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg Code couleur sur boîte/blister et code forme des comprimés
Disponibilité	Depuis juillet 2009 à l'Hôpital ET en Ville
Excipients à effet notoire	Aucun

Références

- (1) Belot et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008;56:159-175. Epub 2008 Jun 10.
- (2) Breivik et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology* Advance Access published February 26, 2009.
- (3) Portenoy et al. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-134.
- (4) Fortner et al. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with or without history of breakthrough pain. *The Journal of Pain* 2002;3:38-44.
- (5) Portenoy et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
- (6) Gomez-Batiste et al. Breakthrough Cancer Pain: Prevalence and Characteristics in Patients in Catalonia, Spain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;24:45-52.
- (7) Bennett et al. Consensus panel Recommendations for the Assessment and Management of Breakthrough Pain-Part 2 Management. *P&T* 2005;30:354-61.
- (8) RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit - Abstral®.
- (9) Rauck et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Current Medical Research & Opinion* 2009;12:2877-85.
- (10) Guide professionnels de santé - Abstral® (outil inscrit dans le Plan de Gestion de Risque d'Abstral® validé par l'Afssaps).

Savoir prescrire... l'oxycodone (par voie orale ou injectable)

Principe actif : Chlorhydrate d'Oxycodone

La douleur d'origine cancéreuse

La douleur cancéreuse est parfois complexe à prendre en charge. Elle répond à de multiples étiologies et à différentes composantes. On parle ainsi de douleurs mixtes lorsqu'une composante nociceptive est associée à une composante neuropathique chez le même patient. Certains auteurs ont montré que 90% des patients cancéreux douloureux souffraient d'une douleur de fond de type nociceptif et mixtes (Portenoy 1999) ⁽¹⁾. En ce qui concerne les accès douloureux transitoires cette proportion est également très élevée et peut atteindre 80% des cas ^(2,3).

Depuis quelques années l'arsenal des opioïdes forts s'étoffe et la place des différentes molécules dans la stratégie thérapeutique évolue. Les différents opioïdes interagissent différemment avec les principaux récepteurs mu, kappa et delta et il est donc possible qu'en fonction du type de douleur et du contexte, un opioïde soit plus pertinent qu'un autre ⁽²⁾.

Principales caractéristiques pharmacologiques

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur synthétisé à partir de la thébaine, alcaloïde extrait du pavot.

Sa structure chimique diffère de celle de la morphine d'où des propriétés pharmacologiques spécifiques :

- L'oxycodone se lie aux récepteurs opioïdes mu, kappa et delta ⁽⁴⁾,
- Sa biodisponibilité par voie orale est importante (jusqu'à 87%) grâce à un faible effet de premier passage hépatique ⁽⁵⁾
- Son métabolisme hépatique entraîne la production de différents métabolites :
 - la noroxycodone présente une activité antalgique négligeable, n'excédant pas 1% de celle de l'oxycodone ⁽⁶⁾,
 - L'oxymorphone, métabolite actif dont les concentrations plasmatiques sont très faibles, et n'est pas considéré comme participant à l'effet antalgique ^(7,8)
- L'oxycodone et ses métabolites, sont éliminés par voie urinaire.
- La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 4,5 heures. Elle est peu modifiée

chez les sujets âgés (>65ans) ⁽⁹⁾ et en cas d'insuffisance rénale modérée.

Indication thérapeutique

En France l'oxycodone est indiquée dans le traitement des **douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. Seule l'indication dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans) est remboursée..**

Du fait de cette indication c'est un traitement qui est indiqué dès lors que l'utilisation d'un opioïde fort s'impose pour soulager la douleur. En raison de son action sur les composantes nociceptives et neuropathiques, l'oxycodone est mentionnée en première intention dans les recommandations de la HAS et de l'INCa pour le traitement des douleurs mixtes du cancer, (HAS et INCa 2008, recommandations ALD N° 30, avis de la commission de transparence OxyContin® LP 3 septembre 2008 et OxyNorm® solution injectable 29 Octobre 2008).

Si la prescription médicamenteuse est guidée par les paliers de l'OMS, des douleurs intenses peuvent justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier 3 ⁽²⁾.

L'oxycodone peut également être prescrite dans le cadre de la rotation des opioïdes en cas de résistance ou d'intolérance à un autre opioïde fort ⁽²⁾.

Différentes formes galéniques du chlorhydrate d'oxycodone

L'oxycodone est disponible sous des formes galéniques variées facilitant ainsi l'adaptation aux besoins particuliers d'un patient et permettant de conserver la même molécule si son état clinique venait à changer au cours de la maladie (voie orale devenant plus difficile par exemple). Ces différentes formes offrent un large choix aux médecins notamment lors de la phase importante de la titration.

Formes orales :

- **OxyContin® LP** : Comprimés pelliculés à libération prolongée :

6 dosages sont disponibles : 5mg/10mg/20mg/40mg/80mg et 120mg

- **OxyNorm®** : Gélules à libération immédiate :

3 dosages sont disponibles 5mg/10mg/20mg

- **OxyNormORO®** : Comprimés orodispersibles à libération immédiate :

3 dosages sont disponibles 5mg/10mg/20mg

- **OxyNorm®** : 10mg/ml, solution buvable

Formes injectables

OxyNorm® solution injectable : 4 conditionnements sont disponibles :

- 10mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 1ml d'une solution dosée à 10mg/ml
- 20mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 2ml d'une solution dosée à 10mg/ml
- 50mg de chlorhydrate d'oxycodone par ampoule : ampoule de 1ml d'une solution dosée à 50mg/ml
- 200mg de chlorhydrate d'oxycodone/ ampoule : ampoule de 20ml d'une solution dosée à 10mg/ml.

Posologie et modalités d'administration

Traitement oral avec OxyContin® LP

Oxycontin® LP est une forme à libération prolongée particulièrement adaptée à la prise en charge de la douleur de fond. Son procédé galénique permet la libération de l'oxycodone en 2 phases : une libération initiale rapide (à partir de la surface du comprimé) qui offre un début de soulagement dès la première heure après la prise, suivie d'une libération contrôlée qui assure une durée d'action sur 12 heures ⁽¹⁰⁾. La posologie quotidienne totale doit être répartie en deux prises le plus souvent équivalentes et à 12 heures d'intervalle pour davantage de flexibilité il est possible de déséquilibrer les doses entre le matin et le soir.

Chez des patients naïfs d'opioïde fort la posologie initiale d'OxyContin® LP est de 10mg deux fois par jour à 12 heures d'intervalle.

L'existence d'un dosage plus faible à 5mg permet d'initier ou d'adapter la posologie aux besoins particuliers de certains patients.

Une adaptation posologique peut être réalisée toutes les 24 heures si nécessaire. Elle se fait

par palier de 25 à 50%. Il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Dans le cadre d'une rotation entre morphine et oxycodone par voie orale, l'équivalence de doses est la suivante :

10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale.

Traitement oral avec OxyNorm® gélule et OxyNormORO®

Ces formes orales à libération immédiates sont particulièrement utiles en phase de titration ainsi que pour la prise en charge des accès douloureux transitoires grâce à des interdoses. Chaque interdose d'oxycodone à libération immédiate équivaut de 1/6 à 1/10 de la dose totale d'OxyContin® LP sur 24h. Elles peuvent être prises toutes les 4 à 6h00 en respectant 1 heure entre deux prises sans dépasser 4 prises successives en 4 heures ⁽²⁾.

Par rapport à la forme gélule l'intérêt de la forme orodispersible d'oxycodone est d'offrir la possibilité d'une prise qui peut se faire sans eau. Le comprimé fond sur la langue en quelques secondes. Son délai d'action est identique à la forme gélule.

Traitement injectable avec OxyNorm® solution injectable

Cette forme galénique permet :

- de réaliser des titrations rapides de la douleur,
- d'assurer la continuité d'un traitement par oxycodone lorsque la voie orale est devenue impossible,
- de gérer des accès douloureux,
- et de mettre en place une pompe PCA.

L'oxycodone injectable peut indifféremment être diluée dans une solution de chlorure de sodium, une solution de glucose 5% ou de l'eau pour préparations injectables. Sa stabilité physico-chimique a été testée pendant 7 jours à 25°C et 37°C.

L'injection peut se faire par voie sous-cutanée ou intra-veineuse (en bolus ou par perfusion). Une particularité de l'oxycodone injectable est son équivalence posologique entre les voies IV et SC.

L'ordre d'équivalence des doses d'oxycodone selon la voie d'administration est, à titre indicatif :

- Voie orale : 1 mg d'oxycodone
- SC : 0,5 mg d'oxycodone
- IV : 0,5 mg d'oxycodone

Posologie

Chez les patients naïfs d'opioïde fort, la dose initiale est de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour), de préférence en perfusion continue (adaptée si nécessaire).

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; la perfusion continue à la posologie habituelle sera alors associée à des bolus auto-administrables, dont la dose sera environ équivalente à une heure de perfusion, suivie d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 5 minutes minimum.

En cas de changement de voie d'administration la dose initiale est calculée à partir du ratio suivant : **2 mg d'oxycodone orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable.**

En cas de rotation entre opioïdes forts injectables, l'équivalence de doses est la suivante à titre indicatif : 1 mg d'oxycodone injectable est équivalent à 1 mg de morphine injectable. Ces ratios sont donnés à titre indicatif, la variabilité inter-patients nécessitant de titrer prudemment la douleur jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

De manière générale la posologie dépend des traitements antérieurs ou concomitants, de l'état général du patient et de l'intensité de la douleur. L'adaptation posologique pour les voies SC et IV sont les mêmes que pour la voie orale (augmentation de 25 à 50% du traitement de fond selon le contexte clinique)

Principaux effets indésirables et précautions d'emploi

Ce sont globalement les mêmes que pour tous les opioïdes forts. Il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle à la survenue de ces effets. Parmi les plus fréquents, retenons :

➤ la constipation ; effet indésirable systématique quelque soit la dose. Un traitement laxatif doit être prescrit pendant toute la durée du traitement associé à des règles hygiéno-diététiques.

➤ Nausées et vomissements (dont le traitement est symptomatique) sont fréquents en phase de titration et généralement transitoires. Leur persistance dans le temps doit faire rechercher une cause associée et/ou peut conduire à modifier le traitement antalgique.

➤ Somnolence : elle peut exister en phase de titration et disparaît en quelques jours. En cas de persistance ou de réapparition :

- Rechercher une autre cause (métabolique, organique liée à la prise concomitante d'autres médicaments).
- Diminution de la posologie si la douleur est contrôlée ou changement d'opioïdes.
- C'est un signe précoce d'une décompensation respiratoire.

➤ Confusion

Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- enfant de moins de 18 ans,
- hypersensibilité connue à l'oxycodone, ou à l'un des composants de ce médicament,
- insuffisance respiratoire décompensée,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère
- insuffisance rénale sévère
- allaitement,
- association à la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine.
- OxyNormORO : en raison de la présence d'aspartam (E951), ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie

Interactions médicamenteuses

Risque majoré de dépression respiratoire en cas d'associations avec :

- d'autres analgésiques morphiniques agonistes (buprénorphine...)
- des antitussifs morphine-like et morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine, dextrométhorphan, noscapine, pholcodine) ou
- tout médicament sédatif : barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs... ■

Références

- (1) Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain ; characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999 ; 81 (1-2) : 129-34
- (2) Krakowski I et al. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Mise à jour 2002.
- (3) Labreze L, Delorme T, Poulain P. Douleurs chroniques, accès douloureux paroxystiques (ADP) : les challenges. *Douleurs* 2009 ; 10 (4) : 185-191
- (4) Ordonez Gallego A, Gonzalez Baron M, Espinosa Arranz E. Oxycodone : a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol*. 2007 ; 9(5) : 298-307
- (5) Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1992 ; 52 (5) : 487-495.
- (6) Weinstein SH, Gaylord JC. Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. *J Pharm Sci* 1979 ; 68 (4) : 527-528.
- (7) Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ; 64 (6) : 603-611.
- (8) Lemberg KK, Heiskanen TE, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Dahl ML, Kalso EA. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia : an interaction study in chronic pain patients. *Scand J Pain* 2010 ; 1 : 24-33.
- (9) Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 59(1) 52-61.
- (10) Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 42 (6) : 747-756

>>> En pratique

Pour le médecin

- L'oxycodone comme tous les produits stupéfiants suit une prescription réglementée sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
- Prescrire des interdoses adaptées au traitement de fond (A titre indicatif du 1/6 au 1/10 de la dose d'OxyContin® LP des 24h).
- Possibilité d'associer un palier 1 (synergie)
- Penser à associer des co-médications pour gérer les effets indésirables (constipation, nausées, vomissements)
- Education thérapeutique du patient (sur les prises médicamenteuses mais aussi sur les effets indésirables possibles) et organisation des modalités de suivi ambulatoire.
- En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage. Il sera évité par une diminution progressive des doses.

Pour le patient

- Les comprimés d'OxyContin® LP doivent être avalés entiers sans être croqués, coupés ni écrasés. Il est important de respecter l'intervalle de 12h entre deux prises
- Le médicament peut être conservé à température ambiante, hors de portée des enfants
- L'oxycodone peut être prise aussi bien pendant que en dehors des repas.
- L'association alcool – oxycodone est fortement déconseillée (augmentation de l'effet sédatif des analgésiques)
- Une somnolence en début de traitement peut survenir chez les patients dont la douleur avait entraîné une dette de sommeil.

La méthyl-naltrexone (Relistor®) : le traitement spécifique de la constipation liée aux traitements opioïdes

Introduction

De nombreux progrès ont été faits ces dernières années dans le traitement des douleurs avec en particulier la mise à disposition de diverses molécules opioïdes. La rotation d'opioïdes, c'est-à-dire le passage d'une molécule à l'autre, permet souvent d'améliorer certains effets secondaires, en particulier neuropsychiques, mais la constipation reste un effet secondaire particulièrement fréquent et commun à tous les traitements opioïdes.

C'est un symptôme qui peut paraître au premier abord anodin, mais qui altère de façon significative la qualité de vie des patients au jour le jour, pouvant aboutir à un véritable syndrome occlusif lorsqu'on le néglige.

L'incidence précise de la constipation liée aux traitements opioïdes est difficile à apprécier d'une part parce que la définition de la constipation n'est pas si évidente, d'autre part parce que les patients ont éventuellement d'autres raisons d'être constipés, par le fait d'autres médicaments ou par leur maladie elle-même. Cela étant, c'est un symptôme qui, à des degrés divers, touche tous les patients traités par opioïdes⁽¹⁾.

Physiopathologie et mode d'action

Le ralentissement du transit est lié au blocage des récepteurs morphiniques μ des fibres musculaires lisses digestives, ce qui entraîne à la fois une diminution des contractions musculaires, une diminution des sécrétions digestives et une altération du réflexe exonérateur.

La méthyl-naltrexone est un dérivé méthylé de la naltrexone qui elle-même est un antagoniste compétitif des opioïdes. L'adjonction du groupe méthyle réduit le caractère lipophile de la méthyl-naltrexone et empêche quasiment complètement le passage de la barrière hémato-encéphalique, ce qui fait que la méthyl-naltrexone n'a pas d'effet central, et uniquement un effet périphérique⁽²⁾.

C'est un produit qui a été développé à la fois sous forme orale et parentérale mais c'est la forme parentérale, en administration sous-cutanée, qui est commercialisée.

La biodisponibilité de la forme sous-cutanée est très satisfaisante (plus de 80 % de la dose intraveineuse).

Le métabolisme est faible, en méthyl-6-naltrexol et sulfate de méthyl-naltrexone, ces 2 composants étant peu ou pas actifs. Quant à la déméthylation de la méthyl-naltrexone (qui pourrait ouvrir la possibilité d'un effet central de ce métabolite) elle est extrêmement faible, de l'ordre de 0.06 %. L'excrétion de la méthyl-naltrexone se fait essentiellement sous forme inchangée dans les urines et dans les selles.

La méthyl-naltrexone agit comme un inhibiteur compétitif périphérique de la morphine au niveau des récepteurs μ (son affinité pour les autres récepteurs morphiniques κ et Δ étant très faible), et permet ainsi de récupérer dans certains cas une motricité digestive^(3, 4). L'efficacité (définie comme l'obtention d'une selle dans les 4 heures après administration) est retrouvée chez environ un patient sur 2, probablement du fait du caractère souvent plurifactoriel de la constipation chez les patients souffrant d'un cancer. **A noter que cette efficacité semble se maintenir au cours du temps.**

Le développement de cette molécule s'est fait par voie sous-cutanée chez des patients en situation de soins palliatifs. Des études sont en cours chez des patients douloureux chroniques non palliatifs.

La naltrexone est formellement contre-indiquée en cas d'occlusion digestive du fait du risque de perforation.

La tolérance de la naltrexone est globalement satisfaisante. Les principaux effets secondaires sont en fait des manifestations de reprise de transit, c'est-à-dire des douleurs ou des crampes abdominales, éventuellement une diarrhée. Dans certains cas il peut exister des réactions mineures à type de rougeur ou de picotements au niveau du site d'injection.

Fonction rénale normale	Doses
Poids entre 38kg et 61kg	0,4ml / 8mg
Poids entre 62kg et 114kg	0,6ml / 12mg
Poids < 38kg ou > 114kg	0,15mg/kg
Clairance de la créatinine <30ml/min	Doses
Poids entre 62kg et 114kg	0,4ml / 8mg
Poids <62kg ou >114kg	0,075mg/kg

Tableau 1 : Adaptations posologiques

Savoir Prescrire

Relistor (Bromure de Méthyl Naltrexone)

Indication thérapeutique selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) actuelle:

« Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez des patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. »

Il faut noter que, pour l'instant, l'AMM est donc limitée aux patients en situation palliative avancée et réservée à l'adulte.

Le recours à ce médicament est justifié en cas d'échec des laxatifs habituels. Il faut rappeler que chez les patients souffrant d'une constipation liée aux opioïdes, il faut utiliser des laxatifs osmotiques et/ou des laxatifs stimulants, et éviter les laxatifs de lest, type mucilages. Ne pas oublier de vérifier l'absence de fécalome.

Il est recommandé d'associer Relistor® au traitement laxatif habituel.

Les contre-indications sont rares : occlusion mécaniques, abdomen chirurgical.

Le mécanisme d'action de Relistor® fait que ce produit n'est utile que lorsque la constipation est liée aux opioïdes. Il n'a aucun intérêt pour des constipations d'autres mécanismes.

Relistor® est un produit injectable présenté en une solution de 12 mg de bromure de méthyl naltrexone dans 0.6 ml.

La dose utilisée dépend du poids du patient et de sa fonction rénale (**Tableau 1**). Relistor® n'est pas indiqué chez le patient dialysé, ni en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Le produit doit être administré avec au minimum 48 heures d'intervalle entre 2 prises (donc un jour sur 2 au plus). Un délai plus court n'est pas recommandé, un délai plus long peut être indiqué en fonction du patient.

L'injection se fait par voie sous-cutanée faisant varier le site d'injection.

Une réévaluation régulière de l'efficacité du traitement est nécessaire.

Conclusion

Relistor® constitue un progrès certain dans la prise en charge des patients traités par opioïdes. Son utilisation nécessite d'analyser l'existence éventuelle d'autres causes de constipation. La fréquence de la constipation induite par les opioïdes et ses conséquences possibles font que ce symptôme doit faire l'objet d'une prise en charge précoce et systématique, dont Relistor® peut être un des éléments. ■

Références

- 1- SFAP Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Médecine Palliative*, 2009 8 : supp 1,
- 2- Yuan C, Wie G, Foss JF et al Effects of subcutaneous methyl-naltrexone on morphine - induced peripherally mediated side effects, a double blind randomized placebo-controlled trial *J of Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300 : 118-123
- 3- Thomas J, Karver S, Cooney G et al Methyl-naltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness *New Engl J of Med*. 2008; 358, 22 : 2332-2343
- 4- Yuan CS, Foss JF, O'Connord M et al Methyl-naltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use - A randomized controlled trial *JAMA*. 2000 .283;3 :367-372

Bulletin d'abonnement RéfleXions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- ☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé
☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

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

Date d'expiration : | | | | | Cryptogramme : | | | | |

Signature :



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.

Les 150 premiers abonnés recevront gracieusement le livre
"la relation médecin-malade en cancérologie",
 édition coordonnée
 par le Pr François Goldwasser

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

Vaccination antigrippale des patients sous chimiothérapie anticancéreuse

PIERRE LOULERGUE - CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur, Hôpital Cochin, Paris

Impact de la grippe

La grippe reste à l'origine d'une augmentation importante de morbidité et de mortalité en France, malgré la disponibilité d'un vaccin sûr et efficace et d'un niveau d'information élevé dans la population. Le nombre de cas estimé varie annuellement entre 2.5 et 4 millions, pour une mortalité estimée à 2 000 décès par an (source InVS). Le coût d'une épidémie de grippe –hors hospitalisations et perte de production – varie entre 230 et 840 millions d'euros.

Recommandations vaccinales

Les recommandations vaccinales contre la grippe concernent les patients atteints de tumeurs malignes recevant une chimiothérapie et les professionnels de santé les prenant en charge ⁽¹⁾. La vaccination est recommandée sur une base annuelle. En effet, il existe une surmortalité directe des patients immunodéprimés, liée à l'infection grippale et/ou ses complications bactériennes ; mais également une désorganisation de la prise en charge oncologique avec des retards dans les cures de chimiothérapies du fait de l'infection grippale ⁽²⁾.

Outre la chimiothérapie, les patients de cancérologie peuvent être concernés par la vaccination antigrippale à d'autres titres : âge supérieur à 65 ans, asthme, BPCO, insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, insuffisances cardiaques graves, valvulopathies graves, troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, coronaropathies, antécédents d'accident vasculaire cérébral, néphropathies chroniques graves, drépanocytoses, diabète de type 1 et de type 2, transplantation d'organes, maladies auto-immunes sous immunosuppresseurs, infection par le VIH ⁽¹⁾.

Questions posées par la vaccination antigrippale

La principale raison qui explique la mauvaise couverture vaccinale est le manque de confiance des oncologues dans l'efficacité du vaccin chez leurs patients ⁽³⁾. D'autres praticiens mettront également en avant la sécurité du vaccin, notamment s'il contient un adjuvant.

Quand on analyse la production scientifique sur ces questions, les réponses ne sont pas toujours simples. L'efficacité du vaccin concerne stricto sensu une efficacité clinique, celle qui

intéresse les médecins (« Mon patient sera-t-il réellement protégé de la grippe si je lui administre le vaccin ? »). Il n'y a malheureusement aucune étude permettant de connaître cette efficacité car elle nécessiterait un suivi clinique prolongé et une recherche systématique du virus grippal par prélèvement dès le moindre signe clinique évoquant une grippe, le tout sur un grand nombre de patients.

En revanche, il existe un seuil biologique du taux d'anticorps (mesurés par la technique d'inhibition de l'hémagglutination) au-dessus duquel les individus sont considérés comme protégés. On parle d'efficacité biologique ou plus exactement d'immunogénicité.

Concernant la sécurité du vaccin, aucune publication ne fait état d'effets indésirables graves liés au vaccin dans la population de patients de cancérologie.

Données d'immunogénicité

Les études évaluant la réponse biologique au vaccin antigrippal chez les patients atteints de tumeurs solides montrent qu'en l'absence de chimiothérapie, l'immunogénicité du vaccin est comparable à celle des individus sains. Les données des patients sous chimiothérapie sont difficiles à

interpréter car les groupes de patients vaccinés sont souvent hétérogènes, mélangeant plusieurs types de tumeur (y compris des hémopathies), plusieurs types de chimiothérapie (voire des patients non traités) ou plusieurs groupes d'âge. L'immunogénicité des vaccins varie globalement de 20 à 90% ⁽²⁾.

Nous avons réalisé une étude sur un groupe de 25 patients recevant la même chimiothérapie (docetaxel) pour un cancer du sein ou de la prostate. Après une dose de vaccin, les taux de séroconversion étaient faibles : 28% pour la souche H1N1, 8% pour la souche H3N2 et 16% pour la souche B. Il n'y a pas de problème de tolérance du vaccin ⁽⁴⁾.

Pendant la pandémie H1N1, nous avons réalisé une étude avec le vaccin adjuvanté sur 65 patients sous différentes chimiothérapies, classées selon leur périodicité (toutes les 3 semaines, 2 semaines, hebdomadaires

ou quotidiennes et thérapies ciblées). La réponse globale après une injection était de 44% de taux de séroconversion, et montait à 73% après la 2e injection. Le groupe traité par thérapies ciblées seules était le meilleur répondeur à une injection de vaccin (77.8%). Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été rapporté ⁽⁵⁾.

Ces résultats montrent que la vaccination antigrippale « classique », c'est-à-dire par le vaccin trivalent inactivé, n'est pas suffisante pour obtenir une bonne réponse chez les patients recevant une chimiothérapie, d'autant plus que celle-ci est immunosuppressive (comme les taxanes par exemple). Les thérapies ciblées semblent avoir un effet immunosuppresseur très modéré. Néanmoins, l'effet du vaccin n'est pas nulle, et il n'y a pas plus de problèmes de tolérance chez les patients de cancérologie que dans la population générale.

Il est donc nécessaire de réaliser de nouvelles études cliniques avec des stratégies visant à augmenter l'immunogénicité de ce vaccin. En attendant, c'est aux professionnels de santé prenant en charge les patients les plus fragiles de se protéger pour éviter de transmettre la grippe. ■

Conflits d'intérêts : aucun

▶▶▶▶ Ce qu'il faut retenir

- la vaccination antigrippale est recommandée de manière annuelle chez les patients sous chimiothérapie
- elle est également recommandée chez les professionnels de santé
- l'efficacité biologique du vaccin est variable selon le type de chimiothérapie, mais peut être très réduite
- la présence d'un adjuvant augmente le taux de réponse au vaccin

RÉFÉRENCES

1. Calendrier vaccinal 2011. Disponible à www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
2. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2481-2490
3. Loulergue P, Mir O, Alexandre J et al. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1658
4. Loulergue P, Alexandre J, Jurisci I et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011; 1-5
5. Rousseau B, Loulergue P, Mir O et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2011; May 16 [Epub ahead of print]

Vieillesse et cancer : dimensions psychologiques et sociétales*

NATHALIE LHUILLIER - Psychologue clinicienne, Unité d'oncologie médicale, Hôpital Cochin, Paris

Le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie mais également du nombre de sujets âgés atteints de cancer, ont amené les professionnels exerçant dans le champ de l'oncologie, de la psychologie et de la gériatrie, à réfléchir ensemble au cours du 28^{ème} Congrès de la Société Française de Psycho-Oncologie.

Comment prendre en charge le cancer du sujet vieillissant ? Existence-ils des spécificités du cancer de la personne âgée ? Quels peuvent être les enjeux psychiques et les répercussions au niveau des choix thérapeutiques ? A l'issue des réflexions menées, des recommandations de bonne pratique ont été proposées.

Le contexte : quelle politique de santé en oncogériatrie ?

Aujourd'hui, près d'un tiers des cancers survient chez des personnes de plus de 75 ans. Les prévisions évaluent ce chiffre à 50% en 2050. Fort de ce constat, différentes préoccupations émergent faisant de l'oncogériatrie un véritable enjeu en santé publique.

Le premier plan cancer (2003-2007) incitait déjà à considérer autrement la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer. La mesure 38 invitait notamment à « mieux adapter les modes de prise en charge et les traitements aux spécificités des personnes âgées. » Pour se faire, il s'agissait :

- « d'identifier au sein de l'Institut National du Cancer une mission d'oncogériatrie chargée de la promotion et de la coordination de travaux en épidémiologie, prévention, adaptation des traitements et essais cliniques sur la population âgée ».
- De définir des référentiels spécifiques aux « problèmes posés par la prise en charge des personnes âgées. »

Depuis 2006, 15 unités pilotes de coordination en oncogériatrie (UPCOG) ont ainsi été mises en place afin de développer des prises en charge adaptées aux personnes âgées, de dynamiser la recherche clinique mais aussi de permettre une meilleure coordination entre oncologues et gériatres. La phase pilote est aujourd'hui terminée, permettant ainsi la présentation de différentes propositions par le Docteur Brechot, chef de projet en oncogériatrie à l'INCA :

- Mieux adapter les traitements d'un cancer notamment avec :
 - une réunion de concertation oncogériatrique (RCOG),
 - un screening gériatrique,
 - un programme personnalisé de soins,

- une proposition de prise en charge gériatriques communiquées au médecin traitant.

- Permettre à tout patient âgé atteint de cancer de bénéficier de cette approche oncogériatrique en impliquant les Agences Régionales de Santé, les réseaux régionaux de cancérologie, les équipes mobiles de gériatrie...
- Favoriser la recherche en oncogériatrie telle que l'énonce la mesure 1 du plan cancer 2009-2013, avec des essais cliniques dédiés aux personnes âgées.
- Assurer l'information en oncogériatrie des patients, des aidants mais également du grand public.

Quelles spécificités pour les personnes âgées ayant un cancer ?

■ Réflexions à propos de la fragilité et de la dépendance

Deux termes sont au devant de la scène lorsque l'on évoque les personnes âgées : la fragilité et la dépendance. Il est nécessaire de les distinguer.

La fragilité décrit un état d'équilibre précaire avec un risque de déstabilisation. Elle se situe au carrefour de la vieillesse. Ainsi, patente ou latente, bien que parfois réversible, elle est le plus

* A propos du 28^{ème} congrès de la Société Française de Psycho-Oncologie 16-17-18 novembre 2011, Centre des Congrès Pierre Baudis, Toulouse

souvent évolutive, et renvoie à de l'instabilité. Cependant, toutes les personnes âgées ne sont pas fragiles. La personne malade âgée peut l'être par superposition de facteurs liés à l'âge, à la maladie ou encore à l'environnement. Ainsi, le diagnostic de cancer peut venir s'ajouter au vieillissement, à une ou plusieurs maladies chroniques, à une vulnérabilité sociale.

Aussi, face à cette complexité, différents paramètres d'évaluation gériatrique performants se révèlent indispensables. Aujourd'hui, aucun outil, permettant de détecter la fragilité, n'a encore été validé. Seuls quelques marqueurs spécifiques de la fragilité constituent des repères, comme la perte de poids involontaire au cours de la dernière année, la vitesse de la marche plus lente ainsi qu'une faible endurance, la faiblesse, la fatigue, des activités physiques réduites...

Dans ce contexte, est-ce la suite logique que d'évoquer la question de la dépendance ?

Lors de sa communication, le Docteur Albrand a attiré notre attention sur les personnes appelées communément « les faux beaux vieux ». En effet des personnes âgées, bien que n'étant pas dépendantes ni ne présentant des comorbidités, sont fragiles. Il ne convient donc pas d'associer systématiquement dépendance à fragilité et comorbidités. Cependant, il s'agit de rester vigilant car la dépendance constituerait, selon l'orateur, un facteur majeur de prédiction de la mortalité.

Le docteur Arnus, psychiatre, s'est attaché à décrire trois types de vieillissement :

- les sujets âgés qui restent robustes (70%) et signent un « vieillissement réussi » ;
- les sujets âgés qui restent fragiles (20%) et signent une fragilité ;
- les sujets âgés qui restent dépendants (10%) et signent un vieillissement pathologique.

Un des enjeux majeurs est donc de prévenir cette dépendance mais aussi de parvenir à développer une offre de prise en charge la mieux adaptée possible.

■ Les personnes âgées : des « morts psychiques » ?

La vieillesse est souvent associée à une dégradation aussi bien physique que psychique. Or, comme l'a bien souligné Martine Derzelle, psychologue, les personnes sont certes âgées mais elles sont loin d'être des « morts psychiques ».

Il existe souvent une choséification du vieillard, un processus de banalisation (champ qui met hors jeu la pensée et l'imaginaire) comme si on ne lui prêtait plus de vie psychique. Or, l'âge physique n'équivaut pas à l'âge psychique. L'un et l'autre sont envisagés et vécus très différemment par la personne concernée. En effet, la dégradation corporelle, la diminution des capacités, la baisse de la séduction, le manque d'attrait, ou encore la modification de l'image de soi ne sont jamais normales ni banales pour le sujet âgé.

L'enjeu est de changer le regard porté sur les personnes âgées mais aussi sur le « corps âgé », ceci afin que la personne puisse se sentir écoutée, investie pour elle-même, voire même dans certaines situations renarcissisée.

■ Annonce, information et particularités des sujets âgés

■ L'annonce de la maladie cancéreuse

Une des questions phares par rapport à la question du cancer est celle de l'annonce. Existe-t-il une spécificité de

l'annonce du cancer à un sujet âgé ? Est-elle différente d'une annonce à un sujet plus jeune ? Quelles sont les réactions psychologiques face à ce diagnostic ? Les réactions anxieuses sont-elles plus intenses ?

Chacun exerçant dans le champ de la cancérologie s'accorde pour affirmer qu'il n'existe pas de règle ni d'attitude stéréotypée pour annoncer un cancer, et ce quelque soit l'âge du patient. Ainsi, chaque moment est unique et particulier. Une information construite et adaptée en fonction des ressources du patient est indispensable.

Dans le contexte de l'oncogériatrie, il s'agit donc d'être vigilant à certaines spécificités telles que l'existence de troubles cognitifs ou de facteurs de confusion pouvant interférer avec ce qui est annoncé.

■ Particularités des cancers du sujet âgé

Le cancer chez le sujet âgé présente la spécificité d'être souvent diagnostiqué tardivement du fait de nombreuses comorbidités ou de symptômes qui peuvent être attribués au vieillissement et donc banalisés. Ce diagnostic tardif s'explique également par une insuffisance au dépistage organisé puisqu'il s'arrête à 74 ans pour les cancers du sein et du côlon.

Dans ce contexte, l'oncogériatrie a pour mission de prendre en charge de manière globale les patients atteints de cancer, en identifiant les critères de vulnérabilité et de comorbidités, afin de proposer un projet de soins le plus adapté possible.

Précisons que ces comorbidités peuvent générer des problématiques de prise en charge chez les sujets âgés et se répercuter sur les décisions thérapeutiques. Le Dr Brain, oncologue, évoque deux risques :

- le « nihilisme thérapeutique », où le sujet âgé ne va pas recevoir de traitement ;
- l'enthousiasme thérapeutique aveugle qui se traduirait par des traitements « futiles » que le sujet âgé ne serait pas à même de recevoir.

Bien évidemment, l'âge ne doit pas être le seul critère d'une décision médicale. Nous ne pouvons donc pas faire l'économie d'une interrogation permanente concernant les rapports bénéfices-risques et tolérance-toxicité.

Par ailleurs, d'autres spécificités émergent telles que la demande d'information, plus importante, ainsi que le souhait plus fréquent de participer à la décision.

Quels impacts sur les choix thérapeutiques ?

La prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer nécessite une attention particulière pour la qualité de vie car il ne s'agit pas uniquement de soigner mais de savoir quelles séquelles peuvent laisser les traitements. Faut-il en effet traiter à tout prix au détriment d'une qualité de vie qui peut être difficile à préserver chez cette population ?

Accepter ou refuser le traitement ?

Différentes raisons expliqueraient que les personnes âgées acceptent certains traitements spécifiques. Anne Solenn Le Bihan, psychologue en hématologie à l'hôpital Saint-Antoine (Paris) nous a rappelé que le désir n'a pas d'âge. Le sujet âgé peut accepter un traitement pour lui-même (par crainte du pire), pour ses proches et, dans certains cas, pour son médecin.

Il peut également le refuser. « Arrêt ne signifiant pas arrêt de soins », il s'agit alors de respecter ce choix et d'accompagner la personne âgée malade en l'aidant à continuer à exister en tant que sujet.

Qualité ou quantité de vie ?

En parallèle de la décision d'accepter ou pas un traitement se pose la question de la survie, de la quantité et qualité de vie attendue. Ainsi, la qualité de vie sera-t-elle préservée en recevant des traitements spécifiques ?

Dans ce contexte, l'équilibre entre les bénéfices et les risques est très fragile. Il est donc nécessaire de bien identifier les attentes et le projet de vie restant avant toute décision de projet thérapeutique. Les patients s'attachent notamment à la mobilité, à la capacité à effectuer des choses simples au quotidien, au maintien de certaines activités et loisirs ; des « petits » projets pouvant générer du plaisir. Aussi, dans ce contexte spécifique, le Professeur Joly, oncologue, invite à privilégier la qualité de vie plus que la quantité.

Quelle place pour les aidants ?

Cette démarche globale du sujet âgé atteint de cancer doit également prendre en considération la place des proches, des aidants.

Avec l'augmentation du nombre de personnes âgées dépendantes et du nombre de cancer au sein de cette population, les proches se voient attribués de nouvelles responsabilités : charges techniques, financières, morales...

Ils peuvent alors se trouver fragilisés face à l'évolution au long cours de la maladie. Mobilisés de manière croissante, il existe des répercussions sur leur qualité de vie, leur santé, ou

encore leur vie professionnelle non négligeables.

Soignants, notre tâche consiste à accompagner et soutenir les proches en leur accordant une place singulière et intégrée à la prise en charge. Il s'agit aussi d'être vigilant à un éventuel épuisement physique comme psychique car l'entourage est souvent peu préparé à supporter les différentes contraintes qu'imposent la maladie et les traitements.

Quelles recommandations ?

Conscient de la complexité que peut nécessiter la prise en charge d'un sujet âgé atteint de cancer, la SFPO nous incite, en clôture de ce 28^{ème} congrès, à proposer une évaluation oncogériatrique systématique dont l'objectif serait d'une part, de dépister la fragilité et d'autre part, d'anticiper d'éventuelles complications. Une évaluation psychologique doit être systématiquement proposée aux patients âgés de plus de 75 ans, nécessaire à la bonne compréhension des enjeux oncologiques, individuels et familiaux.

Constatant qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, que l'association entre différentes spécialités n'est pas encore évidente ni systématique, il semble donc indispensable de continuer à réfléchir à une meilleure prise en charge globale en oncogériatrie. Développer une réflexion inter et pluridisciplinaire permettrait de recueillir des informations éclairées mais aussi de proposer des projets personnalisés de soins pour une décision thérapeutique adaptée. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les actes du Congrès sont à paraître prochainement dans la revue Psycho-Oncologie et sur le site de la SFPO.

Nutrition thérapeutique en oncologie : bases de l'intervention nutritionnelle

PASCAL CRENN ⁽¹⁾, JÉRÔME ALEXANDRE ⁽²⁾,
PHILIPPE ROUGIER ⁽¹⁾

1 : Université Versailles Saint Quentin en Yvelines, Hépto-gastroentérologie et Oncologie Digestive,
Hôpital Ambroise Paré (APHP), Boulogne

2 : Université Paris Descartes, Oncologie médicale, Hôtel-Dieu (APHP), Paris

Résumé

Le meilleur indicateur de dénutrition en oncologie reste la perte de poids, le seuil simple de 5 kg pouvant être retenu. Divers scores de risque (NRI, MNA...) sont de plus disponibles. Il est établi qu'une assistance nutritive s'impose en cas de dénutrition sévère, pour encadrer un geste chirurgical et très probablement une radio-chimiothérapie à visée curative. Il est impératif de s'aider des compléments nutritionnels oraux (remboursés dans cette indication) si ceux-ci sont bien tolérés. La voie entérale peut être difficile à utiliser si bien que très souvent, et de manière probablement excessive, la chambre implantée sert pour une nutrition parentérale (NP) dans les formes sévères. L'efficacité de la renutrition doit être surveillée.

Mots-clés

Dénutrition,
Compléments nutritionnels oraux,
Nutrition entérale,
Nutrition parentérale

La pratique d'une intervention nutritionnelle à visée thérapeutique est encadrée d'un certain nombre de règles simples qu'il importe de connaître et d'appliquer. Du fait de la fréquence des anomalies métaboliques et nutritionnelles en cancérologie ces dernières doivent donc être connues des oncologues.

Evaluation de l'état nutritionnel

Le diagnostic de dénutrition et l'évaluation du risque qui y est associé sont un préalable à toute intervention. L'évaluation de l'état nutritionnel repose sur des critères cliniques classiques simples tel que le poids et l'indice de masse corporelle (IMC : poids en kg/taille, en m, au carré), l'élément fondamental étant la *cinétique de la perte de poids involontaire*. Des critères biologiques sont également utilisés, le plus important étant le dosage de l'albumine plasmatique. L'impact pronostic défavorable de l'hypoalbuminémie, y compris sans oedèmes, est en effet largement démontré notamment en situation périopératoire⁽¹⁾. Un dosage de préalbumine et de CRP peut y être adjoint mais ne nécessite pas en première intention d'être systématique. Il est important de se rappeler que tout syndrome inflammatoire est :

NRI ou indice de Buzby :
 $1.519 \times \text{albuminémie (g/l)} +$
 $(0.417 \times \text{poids actuel/poids habituel} \times 100)$

Dénutrition modérée quand $83.5 < \text{NRI} < 97.5$

Dénutrition sévère si $\text{NRI} < 83.5$

MNA-SF
(Mini Nutritional Assessment Short Form) :
pour le dépistage

A. Perte ou réduction d'appétit, difficultés de déglutition ou de mastication

- 0 anorexie sévère
- 1 anorexie modérée
- 2 pas d'anorexie

B. Perte récente de poids (< 3 kg)

- 0 perte > 3 kg
- 1 ne sait pas
- 2 perte entre 1 et 3 kg
- 3 pas de perte de poids

C. Motricité

- 0 du lit au fauteuil
- 1 autonome à l'intérieur
- 2 sort du domicile

D. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois

- 0 Oui
- 2 Non

E. Problèmes neuropsychologiques

- 0 démence ou dépression sévère
- 1 démence ou dépression modérée
- 2 pas de problème psychologique

F. Indice de masse corporelle (poids/taille au carré)

- 0 < 19
- 1 $19 < \text{IMC} < 21$
- 2 $21 < \text{IMC} < 23$
- 4 > 23

Un score < 11 points (sur 14) indique une possibilité de dénutrition

Tableau 1 :

Quelques indicateurs de dénutrition utilisable en oncologie

- un facteur de risque supplémentaire d'érosion de la masse musculaire et de dénutrition,

- occasionne des difficultés dans l'interprétation des paramètres protéiques du fait de leur « down-régulation ».

Ces critères peuvent remplacer ou compléter l'indice de Buzby (ou NRI, nutritional risk index, validé en oncologie et combinant perte de poids et albuminémie) ou de Detsky (PG-SGA dont les paramètres sont l'évolution du poids, les ingesta, les symptômes digestifs, le score fonctionnel et les besoins énergétiques), ainsi que, chez le sujet âgé au delà de 70 à 75 ans, le MNA (Mini Nutritional Assessment) (**Tableau 1**). **Chez ce dernier, l'évaluation nutritionnelle doit toujours faire partie de l'évaluation standardisée.** Les items du dépistage nutritionnel du MNA sont simples : présence ou non d'une anorexie, perte récente de poids, autonomie motrice, maladie aiguë des 3 derniers mois, troubles neuropsychologiques, IMC. Le PS (performance status OMS ou ECOG) et l'indice de Karnofsky peuvent également être utilisés.

Une dénutrition sévère imposant une intervention nutritionnelle avant tout traitement actif de la tumeur peut ainsi être notamment définie, chez un adulte de moins de 70 à 75 ans, par :

- une perte de poids supérieure à 20% en 6 mois,
- ou une perte de poids supérieure à 15% en 6 mois associée à une hypoalbuminémie inférieure à 35 g/l,
- ou une perte de poids supérieure à 10% en 6 mois associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l,
- ou un IMC inférieur à 16.

Des seuils propres au sujet de plus de 70 à 75 ans (applicable pour l'oncogériatrie) ⁽²⁾ ont également été déterminés, pour la dénutrition sévère, par l'HAS en 2007 :

- une perte de poids supérieure à 15% en 6 mois
- ou une perte de poids supérieure à 10% en 1 mois,

CNO classiques	Solutés normoénergétiques, hyperprotéique	Fortimel® (avec ou sans lactose) Clinutren HP®
	Solutés hyperénergétiques	Clinutren 1.5® Resource 2.0®
CNO « médicament » à indication oncologique	Immunonutrition périopératoire (indiqué en oncologie digestive)	Oral Impact®
	Solutés spécifiques pour l'oncologie	Fortimel Care® (EPA : 1.2 g par flacon de 200 ml ; hyperprotéinoénergétique) Clinutren® Protect (hyperprotéiné avec glutamine)

Tableau 2 : Exemples de quelques compléments nutritionnels oraux (CNO)
Le diététicien a notamment pour rôle d'aider le choix du patient pour l'arôme et la texture.

- ou une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L
- ou un IMC inférieur à 18.

En pratique au delà de 70 ans on pourra retenir qu'un IMC inférieur à 21 est un signe de dénutrition. Il importe de mentionner que un sujet en surcharge pondérale (IMC entre 25 et 30) voire obèse (IMC supérieur à 30) peut être authentiquement dénutri (présence d'une sarcopénie avec diminution de la masse musculaire, tout particulièrement objectivable par la fonte musculaire aux membres inférieurs).

Toute **perte de poids involontaire de 5 kg** doit déjà attirer l'attention sur la possibilité d'une altération nutritionnelle significative dans le contexte oncologique ⁽³⁾.

Malheureusement plus de la moitié des patients dénutris modérés et sévères ne reçoivent aucune assistance nutritionnelle selon une étude récente en oncologie digestive ⁽⁴⁾. Sont à notre disposition, outre l'enrichissement de l'alimentation et l'adaptation des textures et si possible des odeurs -du ressort du diététicien- 4 types d'approches :

- les compléments nutritionnels oraux classiques,
- les compléments nutritionnels à effet pharmacologique,
- la nutrition entérale

- et la nutrition parentérale.

De plus la prise en charge de la douleur et le maintien d'une certaine convivialité sont indispensables. Les traitements médicamenteux anticatabolisants, notamment anti TNF, restent du domaine de la recherche

Principes généraux du support nutritionnel

Le soin nutritionnel s'intègre dans le cadre des soins de support en cancérologie. La nutrition thérapeutique en oncologie est encadrée par des principes de base :

> tenir compte de la possibilité d'utiliser des compléments diététiques oraux ^(5,6) (**Tableau 2**) dont les indications se précisent de plus en plus en oncologie. Leur intérêt est d'apporter sous un faible volume un apport protéino-énergétique significatif. Ils sont limités par leur palatabilité qui a néanmoins fait des progrès. Certains produits sont développés spécifiquement pour la cancérologie car riches en nutriments à effet spécifique démontré ou probable.

> dans les formes plus sévères toujours préférer la voie entérale à la voie

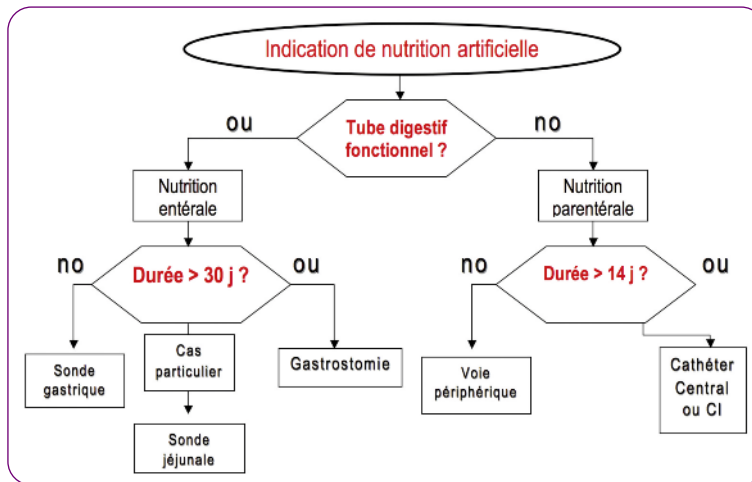


Figure 1 : Quelle voie d'assistance nutritive utiliser

D'après Crenn P et al, Doin 2005 et Guide de nutrition artificielle à domicile SFNEP, K'Noé 2006
CI : chambre implantable

parentérale, dans la mesure où le tube digestif est fonctionnel et ceci même si la solution d'utiliser la voie d'abord centrale habituellement posée -chambre implantable- paraît plus simple. Un algorithme de la voie d'assistance à utiliser selon les situations peut être proposé (Figure 1). Quand elle est possible la nutrition entérale en site duodénal semble préférable au site gastrique.

> s'assurer que la nutrition est complète (incluant l'ensemble des micronutriments) (7). Ceci est particulièrement crucial pour la nutrition parentérale : aucune des poches disponibles ne comprend de vitamines et d'oligo-éléments qu'il importe donc de prescrire en complément de la poche nutritive. > éviter l'hypernutrition i.e. des apports au delà des capacités

métaboliques du patient. Sauf cas très particulier il est inutile d'apporter plus de 35 kcal/kg/j ou 2000 kcal/j et plus de 2 g de protéines par kg et par jour. En effet le surplus est oxydé, ce qui diminue les rendements métaboliques et ne profite en aucun cas à l'organisme et n'a donc aucun rôle anabolique ou anticatabolique

> surveiller et prévenir les complications possibles de la (re)nutrition, d'autant qu'elle est invasive, sur la base de protocoles précis et écrits (exemple pour les perfusions veineuses: glycémie, fonction cardiaque...).

> vérifier l'efficacité de la nutrition.
L'amélioration des fonctions précède la reprise de poids qui n'est pas, par exemple en situation préopératoire, l'objectif à viser dans un premier

temps. A moyen terme une inefficacité de la renutrition est en faveur de la poursuite de l'évolutivité du processus néoplasique.

Les compléments nutritionnels oraux protéino-caloriques bénéficient d'un remboursement (LPPR, liste des prestations et produits remboursables) dans l'indication cancer. L'intervention d'un diététicien pour adapter texture et alimentation orale, ainsi que proposer les compléments, est de plus très utile dans le cadre d'un conseil individualisé précoce (6). Les présentations sous formes de laitages ont une acceptabilité et une prise supérieures aux autres formes (jus de fruits, soupes, biscuits...) (8). Il importe de rappeler que les compléments alimentaires n'ont, globalement, pas d'effet démontré sur la survie dans le cadre de l'oncologie, certains composés étant même postulés avoir un effet de promotion de la croissance tumorale. Dans certaines études, des aliments (ex : curcumin...) ou nutriments ont pu avoir un effet antitumoral ou anticatabolique mais ceci reste à confirmer.

La présence d'un diabète, notamment dans les adénocarcinomes pancréatiques, pose des problèmes métaboliques et nutritionnels spécifique qu'il faut habituellement régler par insulinothérapie, y compris si nécessaire au moyen de l'ajout d'insuline rapide dans les poches de nutrition parentérale (1 UI pour 10 g de glucose perfusé). ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999;134(1):36-42.
- HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_personne_agee_2007_-_argumentaire.pdf. 2007.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69(4):491-7.
- Attar A, Malka D, Lecomte T, et al. La dénutrition n'est pas diagnostiquée en oncologie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:A118.
- Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26(3):289-301.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1431-8.
- Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121(4):970-1001.
- Darmon P, Karsegard VL, Nardo P, Dupertuis YM, Pichard C. Oral nutritional supplements and taste preferences: 545 days of clinical testing in malnourished in-patients. *Clin Nutr* 2008;27(4):660-5.

