

RéfleXions

en Médecine Oncologique

47

juillet
2011
Tome 8

Infectiologie

Rôle et valeur pronostique de l'infection à Papillomavirus oncogène (HPV) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx

Soins de support

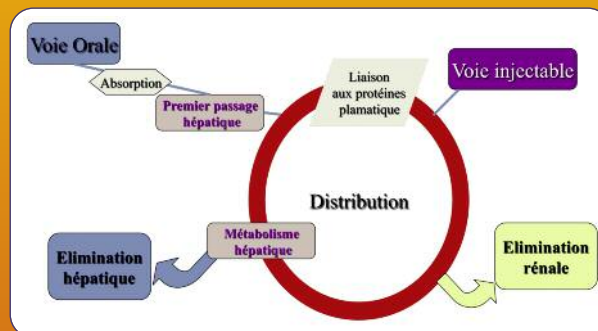
Les blocs neurolytiques en douleurs cancéreuses

Cas clinique

Association d'une aspergillose cérébrale et d'un gliome infiltrant : A propos d'un cas

Dossier

Chimiothérapies cytotoxiques



Coordination scientifique :
François Lemare



Réflexions

**Votre revue de FMC en oncologie
vous propose pour l'année 2011-2012**

AGENDA

+ les numéros spéciaux

- **Innovations thérapeutiques** (5 fois par an)
- **Savoir prescrire** (8 fois par an)
- **Psycho-oncologie** (5 fois par an)
- **L'article du mois** (6 fois par an)
- **Conduites à tenir** (6 fois par an)
- **Soins du support** (8 fois par an)
- **Soins infirmiers** (5 fois par an)

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

Les cancérologues disposent actuellement d'un arsenal thérapeutique considérable de médicaments et qui s'élargit rapidement. Cet arsenal comprend des médicaments qui illustrent des périodes différentes de la pensée médicale et de la recherche en cancérologie : les cytotoxiques, les thérapies ciblées, les médicaments anti-angiogéniques marquent des temps différents et se conjuguent aujourd'hui.

Evolution des concepts en cancérologie médicale de 1951 à 2011

■ Les cytotoxiques

Le cancer a d'abord été représenté comme une **prolifération cellulaire incontrôlée**. Ceci explique le choix du modèle de la leucémie L1210 et les constatations de Skipper. La réponse thérapeutique logique a été le développement de médica-

ments ayant une propriété anti-mitotiques. D'abord mis en évidence dans les leucémies aiguës dès les années 40⁽¹⁾, le bénéfice a été également observé rapidement dans certaines tumeurs solides. L'arrivée du méthotrexate en monothérapie a ainsi changé l'histoire naturelle des tumeurs placentaires, qui pouvaient tuer des jeunes femmes d'insuffisance respiratoire liée à un lâcher de ballons pulmonaire métastatique. Le méthotrexate en monothérapie peut guérir certaines tumeurs placentaires et demeure le traitement de première intention des formes de bon pronostic. Son effet s'explique par le blocage de la prolifération cellulaire, elle-même associée à une augmentation de l'activité de c-myc dans ces tumeurs^(2,3). Le modèle de Goldie et Coldman, lui-même dérivé des constatations de Luria et Delbruck sur les bactéries⁽⁴⁾, en découle et ouvre la voie des polychimiothérapies. Le développement du BEP dans le cancer du testicule illustre ce succès : un nombre critique de cytotoxiques est apparu nécessaire pour guérir cette maladie qui demeurerait mortelle au stade métastatique en utilisant des médicaments efficaces en mono- ou bithérapie. Ce modèle a également été prolongé par le modèle de Simon et Norton⁽⁵⁾ et a justifié de développer des intensifications thérapeutiques⁽⁶⁾.

■ Les thérapies ciblées

Le terme de « ciblé » est souvent utilisé par excès et devrait être réservé aux médicaments pour lesquels un test prédictif permet d'identifier une population cible, sensible au médicament : récepteur à l'œstradiol et sensibilité aux anti-œstrogènes, amplification du gène HER-2 et sensibilité au trastuzumab, etc...

Le cancer a été assimilé à un processus déterminé par l'**accumulation de mutations somatiques**. C'est au cours des années 90 que l'on a pris conscience que la résistance pléiotropique aux cytotoxiques pouvait survenir en dépit de leur effet pharmacodynamique et qu'elle était même « consubstantielle » du processus d'oncogenèse : c'est précisément parce que les cellules sont malignes qu'elles résistent ! Les mécanismes en cause, en aval du « stress » thérapeutique (radiothérapie ou chimiothérapie) sont liés aux **perturbations des régulations de l'apoptose, de la réparation de l'ADN, des déficiences des points de contrôle du cycle cellulaire**. Ceci fut facile à démontrer pour les cytotoxiques pour lesquels on pouvait vérifier et quantifier l'effet pharmacodynamique intra-cellulaire, comme c'est le cas pour les poisons de topoisomérases⁽⁷⁻⁹⁾. Il devient alors logique de développer non plus des agents thérapeutiques « stresseurs » mais des molécules ciblées visant un point précis, critique dans la survie cellulaire : l'objectif n'est plus d'induire un maximum de lésions cellulaires mais d'interagir avec un point critique. L'imatinib est apparu comme une formidable démonstration qu'il vaut mieux « toucher juste que frapper fort »^(10,11). Néanmoins, peu de tumeurs malignes solides paraissent à ce point dépendantes d'une anomalie unique, telle qu'un seul médicament pourrait les vaincre. Parmi les tumeurs solides, les sarcomes paraissent les plus proches du modèle « imatinib-LMC » et on peut espérer prochainement des médicaments aussi spectaculaires contre les sarcomes lorsqu'une translocation cruciale a été mise en évidence. Dans les autres tumeurs solides, malheureusement, l'existence d'une mutation ou d'une déficience fonctionnelle, ne prédit pas grand chose : tant que l'on ne peut pas la ré-intégrer dans l'ensemble du réseau de signalisation de la cellule, l'effet d'une altération donnée est...imprévisible. Ainsi, les mutations de p53 peuvent-elles corrélérer avec la réponse thérapeutique ou la résistance, selon le modèle. S'inscrivent dans ce paradigme le développement des anti-rec EGF dans les adénocarcinomes pulmonaires avec mutation activatrice du rec EGF, des anti B-Raf dans les mélanomes avec mutation V600E, etc..

■ les thérapies anti-stroma

Mouvement de balancier de l'histoire, c'est désormais en cessant de cibler et même en se désintéressant du phénotype tumoral, que l'on a vu apparaître pour la première fois un même agent thérapeutique, le bévacicumab, augmenter la survie de cancers métastatiques aussi différents que le cancer du sein, le cancer pulmonaire non à petites cellules, et le cancer colo-rectal, lors du congrès de l'ASCO de 2005. La maîtrise du fonctionnement d'une cellule tumorale est complexe, l'interaction avec son environnement paraît plus simple à appréhender et à altérer : l'interaction avec les vaisseaux sanguins a été la première illustration⁽¹²⁾ mais toute interaction avec le stroma est susceptible de modifier la survie cellulaire, indépendamment du phénotype tumoral⁽¹³⁾. Cette approche thérapeutique, qui repositionne la cellule tumorale dans l'environnement nécessaire à sa survie paraît être extraordinairement fructueuse, et ceci, quelque soit le type de cancer considéré, d'où une formidable accélération d'essais de phase III positifs, dans des pathologies variées : cette stratégie devrait permettre peut-être d'avoir un traitement à proposer à tout cancer, mais pas nécessairement de le guérir.

On peut donc faire l'hypothèse raisonnable que :

- de plus en plus de cancers vont être prouvés sensibles en clinique aux médicaments anti-angiogenèse ou « anti-dialogue avec l'environnement »
- et que la durée du traitement nécessaire sera celle d'un traitement de consolidation : au très long cours, peut-être à vie.

En résumé, la boîte à outils du cancérologue comporte aujourd'hui des médicaments nés de périodes de la connaissance médicale différentes. Les congrès de l'AACR et de l'ASCO montrent bien que désormais peu de cytotoxiques originaux sont en développement tandis que beaucoup de thérapies ciblées et de thérapies anti-stroma sont en développement.

	1951-1981	1991	2001	2011
Le cancer est une...	prolifération cellulaire incontrôlée	accumulation de mutations génétiques somatiques	altération de la signalisation cellulaire	altération du dialogue avec l'environnement cellulaire
Le traitement repose sur	Un anti-mitotique	Une poly-chimiothérapie	Des thérapeutiques ciblées	des thérapeutiques visant le stroma, l'environnement
illustration	Méthotrexate et tumeurs placentaires	BEP et tumeurs germinales	Imatinib et leucémies myéloïdes chroniques	Bisphosphonates et métastases osseuses de toute origine Bévacicumab et cancers... variés

RÉFÉRENCES

- 1-Farber S, Diamond L, Mercer RD et coll. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*. 1948; 238: 787-793.
- 2-Speeg KV Jr, Azizkhan JC, Stromberg K. The stimulation by methotrexate of human chorionic gonadotropin and placental alkaline phosphatase in cultured chorioncarcinoma cells. *Cancer Res*. 1976;36(12):4570-6.
- 3-Nachtigal MW, Bock ME, Kowaluk BA, Cattini PA. Chorionic gonadotrophin and c-myc expression in growing and growth-inhibited (intermediate) trophoblasts. *Placenta*. 1992;13(4):371-83.
- 4-Luria SE, Delbruck M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics*. 1943; 28: 491.
- 5-Norton L, Simon R. Tumour size, sensitivity to therapy and the design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1307-1317.
- 6-Days RS. Treatment sequencing, asymmetry, and uncertainty: protocol strategies for combination chemotherapy. *Cancer Res* 1986; 46: 3876-3885.
- 7-Goldwasser F., Bae I., Valenti M., et coll. Topoisomerase I-related parameters and camptothecin activity in the colon carcinoma cell lines from the NCI anticancer screen. *Cancer Res* 1995; 55: 2116-2121.
- 8-Goldwasser F, Shimizu T, Jackman J, et coll. Correlations between S- and G2-phase arrest and the cytotoxicity of camptothecin in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1996;56:4430-4437.
- 9-Pommier Y, Goldwasser F. Topoisomerase II inhibitors: the epipodophyllotoxins, acridines, and ellipticines. dans: *Cancer chemotherapy and Biotherapy. Principles and Practice*. 4e édition. Chabner B et Longo DL, 2006; 19: 451-476.
- 10-Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996;2(5):561-6.
- 11-le Coutre P, Mologni L, Cleris L, Marchesi E, Buchdunger E, Giardini R, Formelli F, Gambacorti-Passerini C. In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(2):163-8.
- 12-Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
- 13-Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-7.

RÉDACTEURS EN CHEF

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSER, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy 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 : Arnaud LACROIX
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2011

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

- 3 Evolution des concepts en cancérologie médicale de 1951 à 2011 ————— François Goldwasser

DOSSIER

CHIMIOTHÉRAPIES CYTOTOXIQUES

- 6 La pharmacogénétique nouvel outil d'optimisation des traitements ? Applications en cancérologie de la recherche à la routine ————— D. Breilh
- 9 Conséquences de l'altération de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique des médicaments en général — C. Saint-Pierre, F. Lemare
- 13 Modalités de dilution et de stabilité des médicaments anti-tumoraux ————— S. Camps, F. Lemare
- 15 Prescrire un médicament anti-tumoral - les conditions de la sécurité : plus qu'une question de posologie ————— F. Goldwasser, P. Boudou-Rouquette

L'ARTICLE COMMENTÉ DU MOIS

- 18 Impact de l'évaluation de l'ADL et de la dénutrition pour étudier la faisabilité des traitements du cancer chez la personne âgée ————— François Goldwasser

SYMPOSIUM

- 19 Nouvelle forme de fentanyl : quels retours en Europe ? ————— Mario Di Palma

SOINS DE SUPPORT

- 22 Les blocs neurolytiques en douleurs cancéreuses ————— Pascal Fangio

INFECTIOLOGIE

- 25 Rôle et valeur pronostique de l'infection à Papillomavirus oncogène (HPV) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx ————— A. Melkane et al.

CAS CLINIQUE

- 27 Association d'une aspergillose cérébrale et d'un gliome infiltrant: A propos d'un cas ————— S. Hélage et al.

2,21 ABONNEMENT

8 LU POUR VOUS

12,24,30,31 RENCONTRES...

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

La pharmacogénétique nouvel outil d'optimisation des traitements ?

Applications en cancérologie de la recherche à la routine

résumé

La pharmacogénétique représente l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux. En effet, en présence d'une dose standard de médicament, certains individus vont s'éloigner de la réponse thérapeutique attendue, en présentant soit une diminution ou une absence d'efficacité soit des effets indésirables voire une toxicité. De nombreux polymorphismes génétiques ont été décrits, ils affectent les gènes des protéines transporteurs des médicaments telle que la P-glycoprotéine (ABCB1), des enzymes responsables du métabolisme des médicaments telles que les isoformes du cytochrome P450, glucuronyltransférases (UGTs), des enzymes ou récepteurs cibles. La fréquence de ces différents phénotypes est variable en fonction de l'origine ethnique ou géographique. Les répercussions cliniques de ces variations liées au génome sont particulièrement importantes lorsque la marge thérapeutique du médicament est faible ou lorsque le médicament pour être efficace doit être activé par un métabolisme spécifique. L'objectif essentiel de l'étude de la pharmacogénétique est de déterminer les profils génétiques des individus pour dépister ceux qui présentent un risque particulier d'inefficacité ou de toxicité vis-à-vis de certains médicaments. Ainsi, la pharmacogénétique permettra dans un futur proche une prescription individualisée dans la pratique médicale courante afin d'optimiser les traitements médicamenteux, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. La fréquence de prescription des cytotoxiques et cytostatiques, l'utilisation de doses de plus en plus élevées dans les protocoles d'intensification, l'extension des indications et la sévérité des toxicités aiguës dues à des déficits enzymatiques, font de leur dépistage une priorité médicale et de santé publique.

DOMINIQUE BREILH

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique INSERM U1034

Université Bordeaux Segalen

Pharmacie Groupe Hospitalier Sud Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux

Application 1 : 5-Fluorouracile (5-FU) et dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Le 5-FU possède une marge thérapeutique étroite. De nombreuses toxicités, parfois sévères sont rapportées chez les patients traités en situation, adjuvante ou métastatique. Ces effets toxiques sont dus à une surexposition au médicament, liée à une importante variabilité interindividuelle au niveau de son métabolisme. Celui-ci dépend principalement de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Ainsi, les patients présentant un déficit de l'activité de cette enzyme ont un risque accru de toxicité aiguë, précoce et grave avec ce médicament, mais aussi avec les fluoropyrimidines orales, l'UFT et la capécitabine⁽¹⁾. Ces toxicités se manifestent principalement au niveau du tractus digestif et de la moelle osseuse, voire du système nerveux central, pouvant aboutir à une toxicité multi viscérale grave, potentiellement mortelle. Elles ont pu être rapportées à des déficits en DPD, partiels ou complets, dont les fréquences dans la population sont estimées à 3-5 et 0,2 % respectivement. En fait, l'activité de la DPD dans la population générale est soumise à un polymorphisme d'origine génétique⁽²⁾.

Plus d'une trentaine de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) ont été rapportés au niveau du gène de la DPD, certains sont silencieux, d'autres situés dans des régions du gène codant pour le mécanisme d'action de l'enzyme retentissant sur son activité selon que le patient est homo ou hétérozygote pour le SNP en question. La détection d'un déficit en DPD ne contre-indique pas le traitement par 5-FU, il s'agit fréquemment d'un déficit partiel, d'intensité variable. L'adaptation individuelle des doses est réalisée et nécessaire afin de déterminer la dose efficace la mieux tolérée.

mots-clés

Pharmacogénétique - Cancérologie - Toxicités - Variabilité - Optimisation thérapeutique

Application 2 : Irinotécan (CPT11) et UDP-glucuronyltransférase (UGT1A1)

L'irinotécan (CPT11) est devenu un médicament majeur dans le traitement des tumeurs digestives notamment colorectales. Il possède deux toxicités doses dépendantes : toxicité hématologique (neutropénies souvent fébriles) et digestive (diarrhées). Les diarrhées sont potentiellement graves, habituellement retardées, parfois accompagnées de fièvre.

La toxicité hématologique est sévère, pouvant entraîner une aplasie, parfois compliquée d'infections systémiques. Le CPT11 suit deux voies métaboliques, l'une catabolique via le CYP3A4, l'autre anabolique impliquant des carboxylestérases au niveau hépatique et tumoral, donnant naissance au SN-38. Le SN-38 est métabolisé en SN-38G par une UDP-glucuronyltransférase (UGT1A1) mais également par d'autres enzymes de conjugaison telles que l'UGT1A9 et 1A7.

Les trois grandes voies, activation, catabolisme du CPT11 et métabolisation du SN38 sont soumises à une variabilité, génétique ou environnementale, qui peut interférer avec l'activité et la toxicité du CPT11⁽³⁾. La plus significative est très certainement celle concernant l'activité de UGT1A1. Des patients peuvent être porteurs de déficit partiel (maladie de Gilbert) dont la prévalence est comprise entre 10 % et 20% dans la population caucasienne. L'activité de l'UGT1A1 est réduite à 30 % entraînant une augmentation de la bilirubine, notamment libre mais également substrat de l'UGT1A1.

Les patients porteurs de la maladie de Gilbert présentent une diminution de la glucuronidation du SN-38 entraînant un risque potentiel de toxicité. Dans la population caucasienne, la maladie de Gilbert est due à un polymorphisme situé au niveau du gène promoteur de l'UGT1A1 dans la région appelée TATA box.

C'est l'insertion d'un couple de bases TA (génotype sauvage (TA) 6 TAA/(TA) 6 TAA ou 6/6) dans la TATA box du gène de l'UGT 1A1 qui est à l'origine de cette maladie (génotype muté (TA) 7 TAA/(TA) 7 TAA ou 7/7). Dans les populations asiatiques, la maladie de Gilbert est due à des SNPs localisés sur des parties codantes du gène : G71R et Y486D⁽⁴⁾. Les patients atteints de la maladie de Gilbert, présentent des événements toxiques graves de grade III-IV, imposant la réductions des doses de CPT11 et l'optimisation de ces mêmes doses car le bénéfice de l'augmentation des doses, sur la réponse thérapeutique, a été démontré dans des essais cliniques d'intensification pour les tumeurs colorectales métastatiques.

Application 3 : Trastuzumab et HER2

La famille des récepteurs HER sont des protéines kinases transmembranaires, qui jouent un rôle déterminant dans les fonctions cellulaires essentielles qui contrôlent la survie et la prolifération.

Il existe un polymorphisme du gène HER-2 concernant le codon 655 (GTC/valine en ATC/isoleucine) qui intéresse le domaine transmembranaire de ce récepteur définissant un lien entre ce polymorphisme et la fonctionnalité de la protéine.

Une étude prospective a été réalisée sur des patientes atteintes de cancer du sein métastatique sur exprimant le récepteur HER2 (3+) et recevant un traitement par trastuzumab.

La majorité des patientes étaient homozygotes Ile/Ile (56 %), les hétérozygotes représentaient 37 % et les homozygotes Val/Val constituaient 7 % du groupe étudié. Les événements de toxicité cardiaque sous trastuzumab ont été rencontrés chez les patientes portant l'allèle Val définissant ainsi un sous-groupe de patientes à risque élevé de toxicité^(6, 7).

Application 4 : Bévacicumab, sorafénib et VEGFR2

Le bévacizumab et le sorafénib possèdent des effets indésirables communs tels que l'hypertension artérielle, la diarrhée et plus rarement des perforations gastro-intestinales.

Le sorafénib est également responsable de nombreux effets indésirables cutanés incluant le syndrome mains pieds.

Si l'hypertension artérielle résulte directement du mécanisme d'activité pharmacologique de ces deux inhibiteurs du VEGF, il a été récemment démontrée que le développement de syndrome mains pieds est lié à la dose cumulée en sorafénib et que le risque de développer de tels effets indésirables est corrélée à l'utilisation en association de ces deux médicaments l'un ciblant le récepteur au VEGF (VEGFR) pour le bévacizumab et l'autre ciblant le VEGF pour le sorafénib. Il existe deux polymorphismes (SNPs) du gène VEGFR2 localisés sur les exons 7 et 11 (Val297Ile) et (His472Gln) en liant avec la fixation du ligand naturel VEGF via le domaine 3 immunoglobulin like (Ig-like) du récepteur VEGFR2. Les résultats montrent que l'hypertension artérielle de grade > 2 est un facteur de risque associé au risque de développer un syndrome mains pieds et que les patients porteurs de l'allèle variant H472G définissent un sous-groupe de patients à risque élevé de développer une toxicité cardiaque ($P=0.0154$) et cutanée ($P=0.0136$)^(6, 7).

Conclusion

L'étude de la pharmacogénétique est possible grâce à l'évolution des connaissances dans le domaine de la pharmacologie et de la pharmacocinétique des cytotoxiques ainsi que des thérapies ciblées mais également grâce aux développements de techniques de séquençage du génome humain. Ces variations de séquence d'ADN étant essentiellement limitées à des polymorphismes de nucléotide unique. La corrélation étudiée est celle représentée par les conséquences de l'étude de ces SNPs sur le profil de toxicité des médicaments utilisés dans les différentes stratégies thérapeutiques car la toxicité est le plus souvent limitante, rendant impossible les protocoles d'intensifications nécessaires à l'obtention d'une efficacité maximale.

En termes de bon usage dans le domaine de la cancérologie, si les conséquences des SNPs situés sur les gènes codants pour les enzymes de métabolisation et pour les protéines de transport sont bien connues, l'avenir réside dans la définition et validation de nouveaux marqueurs tels que les récepteurs (famille HER, c-kit, BCR-abl...), les protéines impliquées dans les différentes voies de signalisation (K-Ras, B-Raf, PTEN...) et les conséquences des SNPs de leurs gènes sur les profils de toxicité mais également et surtout sur l'efficacité attendue dans les populations à risque. ■

Conflits d'intérêts :

Consultante pour les laboratoires MSD, JANSSEN, ROCHE, BAYER, EISAI.

Oratrice régulière pour les laboratoires NOVARTIS, PFIZER, MSD, JANSSEN, ROCHE, EISAI.

RÉFÉRENCES

- 1- van Kuilenburg A.B.P, Haasjes J, Richel D.J. et coll Clinical implications of dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) deficiency in patients with sévère 5-fluorouracil-associated toxicity : identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 :4705-4712.
- 2- Guselle M, Frigo A.C., Bolzonella C. et coll Predictors of survival and toxicity in patients on adjuvant therapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009 ;100 :1549-1557
- 3- Yalcin S. The increasing rôle of pharmacogenetic in the treatment of gastrointestinal cancers. *Gastrointestinal Cancer Res* 2009 ;3 :197-203
- 4- Schulz C., Heinemann V., Schalhorn A. et coll UGT1A1 gene polymorphism : impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009 ;15 :5058-5066
- 5- Beauclair S., Formento P, Fischel J.L. et coll Role of the HER2 (Ile655Val) genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2007 ;18 :1335-1341
- 6- Jain L., Sissung T.M., Danesi R. et coll Hypertension and hand-foot skin réactions related to VEGFR2 genotype and improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib *J Exp Clin Cancer Res* 2010 ;29 :1-8
- 7- Van L. et Becman R.A. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in oncology therapeutic antibody development *Pharmacogenomics* 2005 ;39 :565-568

LU POUR VOUS...

Chirurgie oncologique et digestive 2011

Coordonné par François Lacaine, avec François Mariette, Stéphane Benoist, Philippe de Mestier du Bourg, Bertrand Suc

Cet ouvrage est une **sélection d'articles commentés** orientée vers l'oncologie digestive. Les spécialistes impliqués aux côtés des chirurgiens (oncologues, gastroentérologues, radiologues et anatomopathologistes) sont à la recherche d'informations sur les contraintes qui entourent l'acte chirurgical.

Ces informations peuvent être **diagnostiques**, notamment de stadification préopératoire de la maladie, pour orienter vers le **traitement** le plus adéquat. Elles peuvent concerner la technique chirurgicale ou les risques d'une intervention dans ses suites, et les retards que des complications postopératoires peuvent entraîner sur l'institution d'un traitement adjuvant.

Un **best of des meilleurs articles des précédentes éditions**, qui doivent demeurer en mémoire, est situé en fin de l'ouvrage.

Les **mots-clés** associés à chaque publication commentée permettent de trouver plus facilement les articles.

216 pages – 35 € – Elsevier Masson

Conséquences de l'altération de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique des médicaments en général

CAROLINE SAINT-PIERRE ET FRANÇOIS LEMARE

Département de Pharmacie Clinique, Institut Gustave Roussy, Villejuif cedex

Après le diagnostic histologique de la tumeur, il est important de prendre en compte l'état des fonctions organiques des patients afin de déterminer le traitement le plus approprié en termes d'efficacité et de sécurité. L'état de la fonction hépatique chez des patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses relève d'une certaine importance, car nombre de traitements anti-tumoraux subissent un métabolisme hépatique. L'insuffisance hépatique peut affecter la pharmacocinétique des médicaments à différents niveaux et de façon plus ou moins prédictible. L'insuffisance hépatique, c'est-à-dire une altération de fonction du foie, peut être provoquée par les différents symptômes : cholestase, stéatose, cytolysse ou inflammation hépatique. L'insuffisance hépatique affecte essentiellement deux paramètres : le flux sanguin hépatique et l'activité enzymatique des hépatocytes et peut avoir des conséquences au niveau de la résorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments.

Toutefois, l'insuffisance hépatique ne se limite pas aux seules perturbations des fonctions hépatocytaires, mais peuvent relever de situations plus complexes telles que la constitution d'une ascite consécutive à l'hypertension portale ou à une carcinose péritonéale, dans ces deux situations l'épanchement liquidien aura des conséquences sur la protidémie et sur le volume de distribution des médicaments. (Figure 1)

Conséquences sur l'absorption des xénobiotiques

Une substance captée par le foie peut être soit excrétée inchangée dans la bile, soit être soumise au métabolisme. Ainsi, la clairance hépatique résulte de deux clairances particulières, la clairance hépatique métabolique ou clairance intrinsèque, qui est le reflet de l'activité enzymatique du tissu hépatique et la clairance de sécrétion biliaire⁽¹⁾.

Soit : $Cl_H = Q_H \cdot E_H$

Avec Cl_H : Clairance hépatique ; Q_H : Débit sanguin hépatique et E_H : coefficient d'extraction hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique, les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique présentent une biodisponibilité accrue, conséquence de la diminution de l'effet de premier passage hépatique, due à la baisse du flux sanguin hépatique. Par exemple, la biodisponibilité du propranolol (Avlocardyl®) chez l'insuffisant hépatique est majorée de 42%. Pour les traitements liposolubles administrés par voie orale, l'absorption intestinale est médiée par les sels biliaires selon trois mécanismes : diminution de la résistance de la barrière gastro-intestinale, modification du péristaltisme intestinal, solubilisation des substances par formation de micelles. Dans les situations de cholestase, un défaut de synthèse des sels biliaires peut donc être à l'origine d'une diminution de la résorption des médicaments liposolubles.

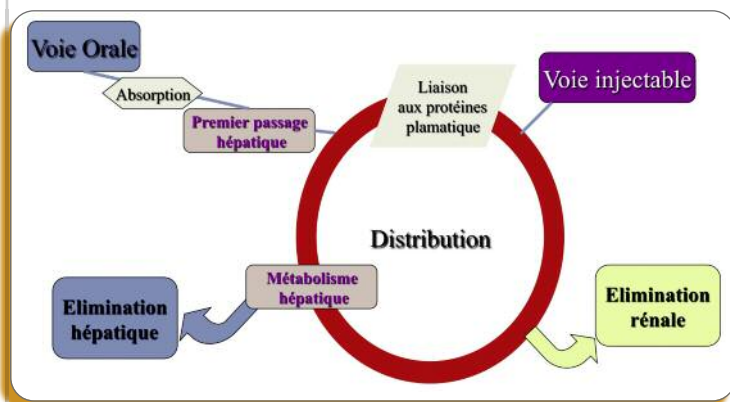


Figure 1 : Relations entre les différents paramètres pharmacocinétiques (Administration Distribution Métabolisme Élimination)

Conséquences sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme

Au cours de la phase de distribution, les xénobiotiques sont présents dans le compartiment vasculaire et principalement représentés sous deux formes, l'une correspondant à la molécule libre, l'autre au xénobiotique lié aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre. Le pourcentage de cette liaison aux protéines plasmatiques est variable selon les molécules, en cancérologie, l'etoposide est l'un des exemples de molécules fortement liées avec un taux de liaison de 92%. En cas d'insuffisance hépatique, la fonction de synthèse protéique étant altérée, la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments est diminuée par manque de sites de liaison. Il en résulte une augmentation de la fraction libre. Ainsi, la fraction libre de la morphine augmente de 15% en cas d'atteinte hépatique et celle du diazépam augmente de 210% en cas de cirrhose⁽²⁾.

Ces variations de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques sont dues : à l'hypoalbuminémie consécutive à la diminution de la fonction de synthèse du foie; à la formation d'albumine présentant des anomalies structurales (changement conformationnel, réduction du nombre de sites de fixation et de leur affinité) et à la compétition, sur les sites de fixation, entre substances endogènes (bilirubine) et substances médicamenteuses (propranolol, phénylbutazone, phénytoïne...). Une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques des substances à clairance hépatique élevée n'entraîne pas de modification de ce paramètre mais est, par contre, à l'origine d'une augmentation de la distribution extravasculaire du xénobiotique qui dans le cas des traitements anti-cancéreux peut être source d'iatrogénie.

Conséquences sur le métabolisme des xénobiotiques

Le débit sanguin hépatique, la masse hépatocellulaire, la fonction hépatocytaire et les capacités métaboliques du foie sont perturbées en cas d'insuffisance hépatique (**Tableau 1**).

La réduction de l'activité enzymatique se traduit essentiellement au niveau des réactions de phase I, les réactions de phase II étant, dans l'ensemble, peu touchées. Les fonctions

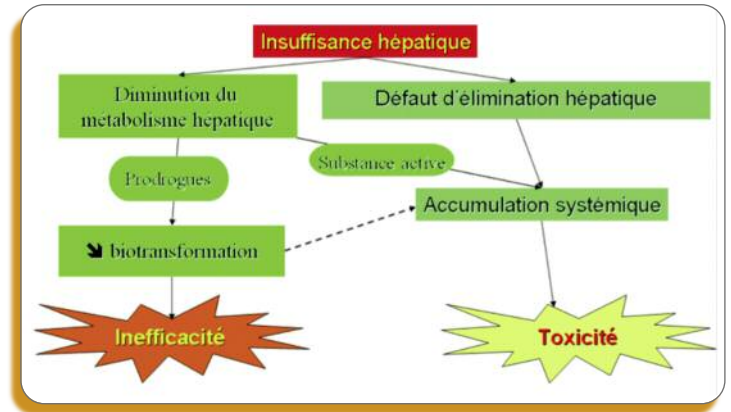


Figure 2 : Conséquences de l'insuffisance hépatique sur le métabolisme des médicaments.

Atteinte	Débit sanguin hépatique	Masse hépatocellulaire	Fonction hépatocytaire
Cirrhose :			
1. Modérée	↓	↔ ou ↑	↔
2. Sévère	↓↓	↓	↓
Hépatite aiguë :			
1. Virale	↔ ou ↑	↔	↓
2. Alcoolique	↔ ou ↓	↑ ↔ ou ↓	↓
	↓ diminué	↔ stable	↑ augmenté

Tableau 1 : Modification du débit sanguin, de la masse hépatocellulaire et de la fonction hépatocytaire en cas d'atteinte hépatique

de détoxification du foie sont donc diminuées. Les conséquences de ce type d'atteintes seront variables selon que le xénobiotique soit directement pharmacologiquement actif ou présenté sous forme de prodrogue (**Figure 2**).

De plus, l'insuffisance de la sécrétion biliaire dans le tube digestif entraîne une rétention intra-hépatique de la bile dont certains composants passent alors dans le sang, produisant un ictère.

Le métabolisme des médicaments est diminué en cas d'insuffisance hépatocellulaire, à cause :

- de la réduction de l'activité enzymatique dépendante du cytochrome P450, par un mécanisme d'auto-inactivation, d'une part ;
- et de l'augmentation de la synthèse du collagène d'autre part, participant à la fibrose hépatique.

Conséquences sur l'élimination des xénobiotiques

L'excrétion rénale des médicaments est quantitativement peu modifiée chez les insuffisants hépatiques, mais l'excrétion biliaire subit d'importantes variations. La diminution de l'excrétion biliaire provient essentiellement de la réduction de la capture des molécules par les hépatocytes, de la réduction du transfert des médicaments et de leurs métabolites dans la bile, et secondairement, d'une altération du métabolisme par les hépatocytes. La cholestase est, d'autre part, à l'origine d'une baisse de l'excrétion biliaire de certains médicaments (comme l'ampicilline, la rifampicine, la spironolactone et certaines céphalosporines et pénicillines).

La clairance hépatique est dépendante de trois facteurs principaux : le débit sanguin hépatique, la fraction libre et la clairance intrinsèque. Or, ces facteurs sont perturbés, parfois de manière contradictoire. Les répercussions du débit sanguin sur la clairance hépatique et le coefficient d'extraction sont mentionnées dans le tableau II. Les médicaments peuvent être classés en 2 groupes :

> **Pour les médicaments à clairance intrinsèque élevée** (coefficient d'extraction hépatique supérieur à 0.7), comme par exemple la morphine, la clairance hépatique est peu sensible aux variations de clairance intrinsèque, mais reste dépendante du débit sanguin hépatique qui constitue le facteur limitant ;

> **Pour les médicaments à clairance intrinsèque faible** (coefficient d'extraction hépatique inférieur à 0.3), comme par exemple de diazépam ou la warfarine, la clairance hépatique est limitée par la valeur de la clairance intrinsèque, mais n'est pas influencée par le débit. Ces substances à « clairance intrinsèque dépendante » sont réparties en deux sous-groupes :

- La clairance hépatique des substances à pourcentage de liaison protéique faible (inférieur à 30%) est peu sensible aux variations du taux de fixation.
- La clairance hépatique des substances à pourcentage de liaison protéique élevé (supérieur à 70%) est très sensible aux variations du taux de fixation. (**Tableau 2**)

La diminution de la clairance hépatique, souvent observée, ne signe pas obligatoirement une diminution de la clairance totale du médicament et une augmentation de la demi-vie. En effet, certains médicaments présentent une clairance totale normale chez l'insuffisant hépatique, par suite d'une « apparente compensation » de l'élimination hépatique par l'élimination rénale. Cette augmentation de la clairance rénale est souvent due à l'augmentation de la fraction libre et non à une réelle compensation des voies d'élimination. Par exemple, chez l'insuffisant hépatique, la clairance et la demi-vie plasmatique de l'étoposide sont inchangées par rapport à la population de référence ⁽³⁾

Débit sanguin	Coefficient d'extraction	Clairance hépatique
↑ ↓	Elevé ↔	↑ ↓
↑ ↓	Faible ↑ ↓	↔ ↔
↓ diminué ↔ stable ↑ augmenté		

Tableau 2 : Modifications de la clairance hépatique et du coefficient d'extraction en fonction du débit sanguin

Médicaments	Pathologies hépatiques	Clairance	Volume de distribution	Demi-vie
Chloramphénicol	Cirrhose	↔ ou ↑	↑	↑
Lidocaïne	Cirrhose Hépatite virale aiguë	↓ ↓	↑ ↑	↑ ↑
Propranolol	Cirrhose	↓	↑	↑
Diazépam	Hépatite virale aiguë	↓		↑
Paracétamol	Atteinte hépatique chronique			↑
Héparine	Cirrhose	↓	↑	↑
Warfarine	Hépatite virale aiguë	↔	↔	↔
Prednisone	Cirrhose	↔		↔
↓ diminué ↔ stable ↑ augmenté				

Tableau 3 : Variations des paramètres pharmacocinétiques (Volume de distribution, Clairance, demi-vie) dans les atteintes hépatiques pour divers médicaments

D'après le **tableau 3**, la clairance totale des médicaments est souvent diminuée et leur demi-vie est souvent augmentée en cas de pathologie hépatique. Ainsi, le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est allongé et les concentrations à l'équilibre sont souvent augmentées. Par exemple, la clairance de l'irinotécan est diminuée d'environ 40 % chez les patients ayant une bilirubinémie totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez ces patients, la posologie de 200 mg/m² d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique comparable à celle observée chez les patients ayant des paramètres hépatiques normaux et recevant la posologie de 350 mg/m² ⁽⁴⁾ (**Tableau 3**)

En conclusion, les modifications de la pharmacocinétique dans les pathologies hépatiques dépendent d'une part de l'atteinte hépatique (type et degré de gravité) et d'autre part du médicament. Les travaux de pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique devraient donc dans l'idéal, préciser la pathologie hépatique et être réalisés pour chaque médicament. L'adaptation de la posologie des médicaments à marge théra-

peutique étroite dans l'insuffisance hépatique est souvent justifiée, mais les modalités de cette adaptation posologique sont encore assez mal définies et les doses administrées chez l'insuffisant hépatique répondent encore souvent à des règles empiriques. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1 Trouvin J.H., Les clairances dans Saux M.C., Houin G., Pharmacocinétique Ellipses, 1990 : 39-55
- 2 Bechtel P. Métabolisme dans Saux M.C., Houin G., Pharmacocinétique Ellipses, 1990 : 31-38.
- 3 : Résumé des caractéristiques du Produit Étoposide Teva® (révision 29/01/2007)
- 4 : Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, Jacques C, Gatineau M, Ducreux M, Armand JP. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4303-12.

RENCONTRES...



L'étude Flash-KRAS : la 1^{ère} étude qui évalue l'accès aux tests moléculaires chez des patients débutant un traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique

Merck Serono S.A.S., filiale française de la division pharmaceutique Merck Serono, une division du groupe allemand Merck KGaA, investi depuis plusieurs années dans la recherche de biomarqueurs et le traitement personnalisé du cancer, a décidé de **conduire une étude observationnelle dénommée « Flash-KRAS »** visant à explorer, au quotidien, les conditions de recours au biomarqueur KRAS, dans les centres de prise en charge des patients en cancérologie, après le diagnostic de cancer colorectal métastatique.

Pourquoi cette étude ? Il est indispensable de réaliser le test pour déterminer le statut mutationnel du gène KRAS dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal métastatique. En effet, ce statut mutationnel est un facteur prédictif de l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-EGFR, thérapies ciblées dont l'efficacité est reconnue dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Ainsi, les patients présentant une tumeur KRAS sauvage représentent la population la plus susceptible de répondre à un traitement incluant des anti-EGFR.

Les résultats de cette étude, première étude transversale de courte durée menée en France, devraient être publiés d'ici la fin de cette année. Elle permettra de connaître le taux de recours au test KRAS chez des patients ayant commencé un traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique et de disposer de données nationales sur :

- les pratiques des centres de prise en charge des patients atteints de cancer colorectal,
- les obstacles éventuels à la prescription d'un test KRAS (différences territoriales, délais de l'analyse),
- l'impact des nouvelles thérapies ciblées et de la médecine personnalisée sur la prise en charge du cancer colorectal métastatique.

Pilotée par un comité scientifique d'experts reconnus, l'étude Flash-KRAS est une **étude pharmaco-épidémiologique nationale, rétrospective, non interventionnelle, multicentrique, transversale et de courte durée**. Elle porte sur une population de patients chez qui un traitement de première ligne pour un cancer colorectal métastatique a été initié au premier trimestre 2011 (du 1^{er} janvier au 28 mars 2011) et qui sont venus pour une consultation entre le 28 mars et le 8 avril 2011 dans les centres ayant participé à l'étude.

L'ensemble de ces données alimentera la réflexion de Merck Serono sur les actions à mener pour favoriser, aux côtés de l'Institut National du Cancer et de la FFCD, l'accès de tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique au test moléculaire KRAS, tel que recommandé par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

Merck Serono inscrit ainsi pleinement sa démarche dans **la Mesure 21, action 21.1 du Plan Cancer**.

D'après un communiqué de presse de Merck Serono

Modalités de dilution et de stabilité des médicaments anti-tumoraux

SANDRA CAMPS ⁽¹⁾, FRANÇOIS LEMARE ⁽²⁾

1 : Service de Pharmacie, Institut Mutualiste Montsouris - Paris

2 : Département de pharmacie clinique Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les médicaments anti-tumoraux administrés par voie injectable nécessitent le plus souvent une préparation préalable à l'administration. L'objectif de cette étape est de transformer la spécialité pharmaceutique en une « préparation » prête à être administrée. Dans une grande partie des cas, cette opération se fait selon les termes précisés dans le résumé des caractéristiques du produit qui précisent à la fois la nature du soluté de dilution, la gamme de concentration et la durée pour lesquelles la stabilité a été étudiée. Il semble important de rappeler que les critères qui permettent de définir la stabilité correspondent aux exigences décrites à la pharmacopée, c'est-à-dire qu'à tout moment au cours de la période de stabilité, la concentration en principe actif mesurée doit être comprise dans une fourchette de plus ou moins 5% de la concentration théorique attendue (calculée par la division de la quantité de principe mis en œuvre par le volume de dilution) (Tableau 1).

En pratique courante, ces conditions de préparations permettent de définir les conditions de préparation des médicaments. Cependant, en pratique quotidienne, les oncologues et pharmaciens sont fréquemment amenés à envisager des solutions alternatives pour répondre aux besoins spécifiques de prise en charge de certains patients. L'une des situations les plus fréquentes correspond au souhait de limiter les apports en glucose chez un patient diabétique qui devrait recevoir un médicament dont les modalités de préparations prévoient une dilution dans du glucose à 5%. Dans cette situation particulière, la première question est savoir s'il existe des données de stabilité en dilution dans le chlorure de sodium à 0,9% ou dans un autre soluté de dilution. Dans le cas contraire, il conviendra d'utiliser le volume de dilution le plus faible possible en prenant en compte le fait qu'une poche de 250 mL de glucose à 5% représente un apport de 12,5 g de glucose et que le traitement antidiabétique devra être adapté en prenant cet apport en compte.

Dans d'autres situations, c'est la volonté de réduire les apports liquidiens chez un patient fragile ou pédiatrique qui constitue la base de la réflexion. Enfin, les situations les plus fréquentes relèvent de besoins organisationnels, tels que la recherche

de stabilité autorisant une préparation anticipée qui facilitera la prise en charge du patient en hospitalisation de jour.

Dans ces situations particulières, les paramètres qui vont guider le choix s'appuient sur deux critères principaux qui sont la stabilité chimique et ou biologique du principe actif et le maintien de la stérilité de la préparation sur la période envisagée.

En pratique, dans la mesure où les préparations sont réalisées selon les exigences des bonnes pratiques de préparation, la question de la stabilité microbiologique est en partie résolue par les moyens de protection mis en œuvre. En revanche, la stabilité chimique ou biologique du principe actif est très variable et impose la réalisation d'études de stabilité.

Pour les principes actifs chimiques, ces études sont réalisées dans la très grande majorité des cas par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Les études de stabilité des biothérapies sont plus complexes car la présence de l'entité chimique n'est pas suffisante pour pouvoir garantir l'activité biologique. Dans ce domaine, les études de stabilité sont donc beaucoup moins fréquentes et reposent sur des évaluations fonctionnelles telles que des dosages ELISA pour les anticorps monoclonaux.

La société française de pharmacie oncologique et l'European Society of Oncology Pharmacy ont définies conjointement les critères de qualité d'une étude de stabilité ⁽¹⁾. Ces critères sont les suivants : la technique analytique doit être qualifiée par des tests de répétabilité et reproductibilité, les méthodes utilisées doivent correspondre à des techniques analytiques de référence (HPLC, Chromatographie en phase gazeuse ou électrophorèse capillaire) et les conditions d'essais (température de conservation, exposition à la lumière) clairement définies. Un dernier point est primordial, il s'agit de la composition des dispositifs médicaux (poches, dispositifs de perfusion...) en contact avec la préparation.

En pratique, l'association Infostab diffuse sur le site internet Stabilis (<http://www.stabilis.org/>) les données de stabilité validées selon les critères de l'ESOP et de la SFPO. ■

Conflits d'intérêts : aucun

DCI	Solvant de dilution	Remarques
ALEMTUZUMAB	IV: NaCl / G5 SC: aucun	
AMSACRINE	G5	
ARSENIC trioxyde	NaCl / G5	
BENDAMUSTINE	NaCl	
BEVACIZUMAB	NaCl	Pas de G5 (dégradation concentration-dépendante)
BLEOMYCINE	NaCl	Pas de G5 (instabilité: la bléomycine perd 14% de son activité biologique en 1h et 25% en 2h)
BORTEZOMIB	Pas de dilution	
BUSULFAN	NaCl	G5 possible ms études de stab avec NaCl
CARBOPLATINE	G5	
CARMUSTINE	G5	
CETUXIMAB	NaCl	
CIDOFOVIR	NaCl	
CISPLATINE	NaCl	Pas de G5 (décomposition, risque de précipitation et perte d'activité du cisplatine)
CLADRIBINE (Leustatine)	NaCl	
CLADRIBINE (Litak)	Pas de dilution	
CLOFARABINE	NaCl	
CYCLOPHOSPHAMIDE	NaCl / G5	
CYTARABINE	NaCl / G5	
CYTARABINE LP	Pas de dilution	
DACARBAZINE	NaCl / G5	
DACTINOMYCINE	NaCl / G5	
DAUNORUBICINE	NaCl / G5	
DAUNORUBICINE LIPOSOMALE	G5	
DECITABINE	NaCl / G5	
DOCETAXEL	NaCl / G5	
DOXORUBICINE	NaCl / G5	
DOXORUBICINE LIP- PEG	G5	
EPIRUBICINE	NaCl / G5	
ETOPOSIDE	NaCl / G5	
ETOPOSIDE PHOSPHATE	NaCl / G5	
FLUDARABINE	NaCl / G5	
FLUORO-URACILE	NaCl / G5	
FOTEMUSTINE	G5	Pas de NaCl (instabilité)
GEMCITABINE	NaCl	
GEMTUZUMAB OZOGAMYCINE	NaCl	
IDARUBICINE	NaCl / G5	
IFOSFAMIDE	NaCl/G5	
IRINOTECAN	NaCl/G5	
L-ASPARAGINASE	NaCl / G5	
ERWINIA L-ASPARAGINASE	Pas de dilution (risque de formation d'un précipité)	
MELPHALAN	NaCl	
METHOTREXATE Bellon	NaCl / G5	
METHOTREXATE Teva	NaCl / G5	
MITOGUAZONE	G5 (NaCl)	
MITOMYCINE C	NaCl / G5	
MITOXANTRONE	NaCl / G5	
NELARABINE	Pas de dilution, utiliser une poche vide de 500 à 1000 ml	
OXALIPLATINE	G5	Pas de NaCl (risque d'inactivation)
PACLITAXEL	NaCl / G5	
PANITUMUMAB	NaCl	
PEMETREXED	NaCl	
PENTOSTATINE	NaCl / G5	
RALTITREXED	NaCl/G5	
RITUXIMAB	NaCl/G5	
STREPTOZOCINE	G5 (NaCl)	
TEMOZOLOMIDE	Pas de dilution, utiliser une poche vide en PVC de 250 ml	
TEMSIROLIMUS	NaCl	
THIOTEPA	Peut être injecté sans dilution (sinon NaCl / G5)	
TOPOTECAN	NaCl/G5	
TRABECTEDINE	NaCl/G5	
TRASTUZUMAB	NaCl	Pas de G5 (risque d'agrégation de la protéine)
VINBLASTINE	NaCl/G5	
VINCISTINE	NaCl/G5	
VINDESINE	NaCl/G5	
VINFLUNINE	NaCl/G5	
VINORELBINE	NaCl/G5	
5 AZACITIDINE	Pas de dilution	

Tableau 1 : Tableau des dilutions des différents anti-cancéreux

RÉFÉRENCES

1. Astier A, Pinguet F. and Vigneron J. The practical stability of anticancer drugs : SFPO and ESOP recommendations. Eur. J. Oncol. Pharm. 2010; 4:4-9

Prescrire un médicament anti-tumoral les conditions de la sécurité : plus qu'une question de posologie

FRANÇOIS GOLDWASSER ET PASCALINE BOUDOU-ROUQUETTE

Cancérologie. Groupe Hospitalier Cochin-Broca-Hotel Dieu,
et faculté de médecine Paris Descartes, Paris.

résumé

La prescription d'un médicament anti-tumoral s'inscrit dans un processus de soins qui comprend des points de contrôle (« checkpoints ») permettant de contrôler la qualité et améliorer la sécurité. Un point de contrôle essentiel précède la prescription et évalue les facteurs qui éloignent le patient de la cohorte des patients d'essais cliniques : facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique du médicament, facteurs pouvant accroître la toxicité sur un organe donné, facteurs suggérant une moindre capacité d'adaptation au stress médicamenteux. Ce temps devient de plus en plus complexe avec l'arrivée de médicaments à toxicité principalement vasculaire, et avec l'émergence d'une population plus âgée, fréquemment porteuse de plusieurs pathologies chroniques concomitantes. Ceci justifie « d'introduire de la lenteur » dans le processus, en prévoyant, comme pour la réflexion thérapeutique vis-à-vis de la maladie tumorale, un temps de pluridisciplinarité regroupant des expertises utiles à l'évaluation des besoins et des risques.

mots-clés

Chimiothérapie,
Evaluation,
Pharmacologie,
Toxicité

summary

The prescription of an antitumoral agent is part of global process which requires several checkpoints to improve the quality and security of care. One critical checkpoint is the pretherapeutic evaluation of the feasibility of the treatment and the overall risk assessment, as most of the patients are more fragile and vulnerable than patients included in clinical trials: Parameters susceptible to modify the pharmacokinetic profile of the drugs, factors associated with increased risk of toxicity on a given organ or system, or at risk of reduced patient adaptability to the chemotherapeutic stress. This checkpoint is becoming increasingly complex as many new anticancer have vascular toxicity, and since the population is frequently an elderly population with other chronic illnesses. This situation invites to slow down the prescription process and to account for a specific pluridisciplinary approach dedicated to the evaluation of needs and risks of the patient.

key words

*Chemotherapy,
Evaluation,
Pharmacology,
Toxicity*

La cancérologie est avec l'anesthésie la spécialité qui impose le plus de mesures de gestion des risques. Tout cytotoxique est un poison cellulaire d'index thérapeutique étroit⁽¹⁻³⁾. Une erreur de prescription, même minime, peut être léthale.

Pour réduire les risques, il convient d'envisager systématiquement les facteurs qui vont faciliter la survenue d'un événement toxique aigu grave, puis de les abolir, ou les contourner, ou en amortir la portée, ou modifier la prescription. On peut distinguer dans l'évaluation :

Les facteurs de surexposition au médicament (effet pharmacocinétique) : fonction rénale, tests hépatiques, albuminémie, et co-médications

Le prescripteur est souvent vigilant vis-à-vis de la fonction rénale et des tests hépatiques mais l'albuminémie est souvent omise du bilan pré-thérapeutique et l'analyse des interactions médicamenteuses absente ou limitée. Le dosage de l'albuminémie est essentiel étant donné l'importance de la fixation protéique de nombreux cytotoxiques, tel que l'étoposide, les platines, etc..⁽²⁻³⁾. L'existence de maladies chroniques associées, en particulier chez le sujet âgé, rend essentiel un temps d'analyse des interactions médicamenteuses. Ce temps est au mieux réalisé par un pharmacien qui pourra interroger des bases de données. Les interactions médicamenteuses qui ont des conséquences directes cliniques sont nombreuses et concernent principalement l'interaction avec le métabolisme hépatique ou la fixation protéique plasmatique^(2,4,5).

Les facteurs d'hypersensibilité au médicament à un niveau d'exposition donné (effet pharmacodynamique)

Ces paramètres sont cliniques et biologiques. L'expérience clinique joue un rôle car ils n'ont pas tous été étudiés pour chaque médicament. Sont retrouvés quasi-systématiquement :

- **Le performance status (PS)** évalue, semi-quantitativement, de manière grossière, l'état d'activité du patient⁽⁶⁾. Un PS-2 est associé avec une augmentation nette du risque d'évènement toxique grave⁽⁶⁾. Il corrèle à l'état nutritionnel, plus facile à évaluer objectivement et qui peut être très altéré malgré un PS conservé⁽⁷⁾. **La dénutrition** est identifiée à partir du pourcentage de perte de poids par unité de temps, de l'index de masse corporelle et du dosage de l'albuminémie. Les patients de PS>2 et les patients dénutris ont un risque accru de neutropénie fébrile, de choc septique, de mort toxique. La sarcopénie, mesurable objectivement par la mesure tomodensitométrique du corps du psoas en L2⁽⁸⁾, corrèle encore mieux avec le risque toxique et peut être sévère chez un patient dont l'obésité morbide dissimule la dénutrition avec un IMC conservé⁽⁸⁻¹⁰⁾. L'existence d'une **lymphopénie**, surtout si elle est profonde, est associée à un risque de neutropénie fébrile accru^(11,12).

- L'existence d'un **état inflammatoire** accroît également la toxicité hématologique et le risque septique⁽¹²⁻¹⁴⁾. De plus, elle réduit l'activité métabolique hépatique et peut donc faciliter une surexposition aux cytotoxiques substrats de cytochromes 3A4 (ex : taxanes, irinotécan, etc.). Les caractéristiques de métabolisme du patient influencent également la toxicité : le **polymorphisme génétique** pour certaines enzymes (GST, CYP, UGT...) rend compte d'une part importante des variations inter-individuelles⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Ainsi, la maladie de Gilbert augmente-t-elle considérablement le risque toxique aigu de l'irinotécan du fait de la compétition entre le médicament et la bilirubine pour la glucuroconjugaison par l'UGT 1A1⁽¹⁸⁾.

- Les **co-morbidités** peuvent rendre un organe ou un appareil plus vulnérable au stress envisagé, ou se décompenser par la procédure de soin. L'analyse de l'arbre vasculaire devient essentielle pour les patients âgés lorsque se discute un traitement anti-angiogénique. Le diabète, une BPCO, une obésité, sont des facteurs de risque majeurs d'excès de toxicité en cas de chimiothérapie cytotoxique. Ces co-morbidités conduisent à développer des protocoles adaptés aux populations fragiles^(19,20). Certains co-morbidités peuvent être décompensées par les anti-angiogéniques, comme par exemple la rectocolite ulcéro-hémorragique⁽²¹⁾.

- Les antécédents thérapeutiques sont à étudier pour évaluer les **réserves médullaires**. Elles diminuent sous l'effet du nombre de ligne de chimiothérapie, en particulier si les périodes sans traitement sont courtes, et sous l'effet de la radiothérapie. Certains cytotoxiques induisent des toxicités cumulatives hématologiques plaquettaires, souvent irréversibles, en particulier les nitrosourées, et les platines.

- **Le vieillissement physiologique** occasionne une sensibilité de divers organes, en particulier l'audition, le système nerveux périphérique. Ceci conduit à privilégier des alternatives au cisplatine et aux taxanes lorsque cela est possible.

Les facteurs qui vont influencer les conséquences d'un évènement toxique donné

Le vieillissement physiologique doit surtout être évalué sous l'angle des capacités d'adaptation à un stress thérapeutique. Il se manifeste avant tout par une réduction de l'adaptation en cas de stress qui écarte de l'état d'équilibre (diarrhée, anémie...). **L'évaluation psychologique et sociale** est également déterminante ici : la détection d'une dépression, l'isolement social, sont des éléments qui vont influencer les conditions de sécurité du traitement. Certaines co-morbidités vont être décompensées spécifiquement par un anti-tumoral donné. La maladie athéromateuse doit être étudiée avant prescription d'un anti-angiogénique pour évaluer le risque de décollement de plaque d'athérome par exemple^(22,23).

Le prescripteur va pouvoir prendre différentes décisions :

- **ajuster la posologie** : réduction de la dose initiale, souvent conseillée en oncogériatrie pour la première administration, adaptation à la fonction rénale, à une hypoalbuminémie ;

- **changer de procédure ou de médicament** pour réduire un risque de neutropénie profonde chez un patient à risque infectieux élevé par exemple, ou remplacer un médicament néphrotoxique par un analogue non néphrotoxique ;

- **renforcer les conditions de surveillance** de l'intercure. Lorsque le bénéfice le justifie, après discussion avec le patient, il peut être justifié d'être audacieux et de prendre le risque de la survenue de la toxicité sévère. Le prescripteur doit alors envisager les conséquences et sécuriser le parcours de soin, en le médicalisant de manière adéquate : structure d'aval ou passages répétés au domicile, etc.;

• **associer des mesures préventives** d'un risque jugé élevé. C'est typiquement le champ d'intérêt des GCSF, qui ont une place importante en oncogériatrie en raison d'une plus grande lenteur de remontée des leucocytes après chimiothérapies

mieux par un temps d'évaluation clinique pluridisciplinaire, suivi d'un temps de synthèse partagé, regroupant pharmacien, cancérologue, les professionnels paramédicaux impliqués dans l'évaluation et la réponse aux besoins (diététicienne, psychologue, assistante sociale), et les cliniciens impliqués dans les co-morbidités (cardiologue, diabétologue...). Le gériatre a une place croissante dans ce temps d'analyse pluridisciplinaire. ■

Conclusion

L'évaluation des risques associés avec la prescription d'un médicament anti-tumoral est un temps qui nécessite une attention croissante en raison de la complexité croissante des effets indésirables et du terrain morbide. Elle se réalise au

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1-Goldwasser F. *Clinical approach in soft tissue tumors*. In: *Soft tissue tumors: a multidisciplinary diagnostic approach*, Ed J Klijanienko and R Lagace. Wiley-Blackwell. 2010.
- 2-Pommier Y and Goldwasser F. *Topoisomerase II inhibitors: the epipodophyllotoxins*. In: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th edition Ed Bruce A. Chabner and Dan L. Longo. Chap 19. pp392-410, 2010.
- 3-Mir O, Dahut W, Goldwasser F, and C Herry. *Top II inhibitors. Current use and prospects*. In: *DNA topoisomerases and Cancer, Cancer drug discovery and development*. Ed Y Pommier. Springer 2011.
- 4-Gomo C, R. Coriat, L. Faivre, O. Mir, S. Ropert, B. Billemon, A. Dauphin, M Tod, F. Goldwasser, B. Blanchet. *Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma*. *Invest New Drugs*.; Aug 2010.
- 5-Mir O, Blanchet B, and F Goldwasser. *Apparent erlotinib resistance from drug-induced metabolism*. *N Engl J Med*. In press. 2011
- 6-Goldwasser F, Gross-Goupil M., Tigaud J.-M., Di Palma M., Marceau-Suissa J., Yovine A., Misset J.-L., and Cvitkovic E. *Dose escalation of CPT-11 in combination with oxaliplatin using an every two weeks schedule: a phase I study in advanced gastrointestinal cancer patients*. *Ann Oncol*, 11: 1463-1470, 2000.
- 7-A Cessot; X Hebuterne; R Coriat, J-P Durand; O Mir, C Mateus; W Cacheux; E Lemarie; M Michallet; C Beauvillain de Montreuil; and F Goldwasser. *Defining the clinical condition of cancer patients: it is time to switch from performance status to nutritional status*. *Supportive Care in Cancer*, Mar 10, 2011.
- 8-Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. *Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis*. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1133S-1137S.
- 9-Antoun S, Baracos VE, Birdsall L, Escudier B, Sawyer MB. *Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma*. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1594-8.
- 10-Antoun S, Birdsall L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. *Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study*. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1054-60.
- 11-Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, Le Cesne A, Biron P, Chauvin F, Blay JY; ELYPSE study group. *Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy*. *Br J Cancer*. 2003;88(2):181-6.
- 12-Alexandre J, Rey E, Girre V, Grabar S, Tran A, Montheil V, Rabillon F, Dieras V, Jullien V, Hérait P, Pons G, Tréluyer JM, and Goldwasser F. *Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study*. *Ann Oncol*;18(1):168-72, 2007.
- 13-Alexandre J, Gross-Goupil M., Nguyen M.-L., Gornet J.-M., Misset J.-L. and Goldwasser F. *Evaluation of the nutritional and inflammatory status of cancer patients to assess the risk of severe hematologic toxicity of antineoplastic regimens*. *Ann Oncol*, 14(1):36-41, 2003.
- 14-Gross-Goupil M., Lokiec F, Lopez G, Tigaud J.-M., Hasbini A., Romain D., Misset J.-L., and Goldwasser F. *Topotecan preceded by oxaliplatin using an every three weeks schedule: a phase I study in advanced cancer patients*. *Eur J Cancer*, 38(14):1888-1898, 2002.
- 15-A. Tran, V. Jullien, J. Alexandre, E. Rey, F. Rabillon, V. Girre, V. Dieras, G. Pons, Goldwasser F, and J.M. Tréluyer. *Pharmacokinetics and toxicity of docetaxel: role of CYP3A, MDR1, and GST polymorphisms*. *Clin Pharmacol Ther*; 79(6):570-580, 2006.
- 16-O. Mir, J. Alexandre; A. Tran; J.-P. Durand; G. Pons; J.-M. Tréluyer; and F Goldwasser. *Relationship between GSTP1 Ile105Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity*. *Ann Oncol*; 20 (4) :736-40, 2009.
- 17-Puisset F, Alexandre J, Tréluyer JM, Raoul V, Roche H, Goldwasser F, and Chatelut E. *Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity*. *Br J Cancer*, 97(3):290-6, 2007.
- 18-Wasserman E., Myara A., Lokiec F., Goldwasser F Trivin F., Mahjoubi M., Misset J.L., and Cvitkovic E.. *Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome : two case reports*. *Ann Oncol*, 8: 1049-1051, 1997.
- 19-Mir O, Alexandre J, Ropert S., Amsellem-Ouazana D., Flam T., Beuzeboc P., Zerbib M., Debré B., Guillevin L, and Goldwasser F. *Combination of gemcitabine and oxaliplatin in urothelium cancer patients with severe renal or cardiac comorbidities*. *Anti-Cancer Drugs*, 16(9):1017-21, 2005.
- 20-Mir O, Alexandre J., Ropert S., Montheil V., Martin I., Durand J-P, and Goldwasser F. *Vinorelbine and oxaliplatin in stage IV non small cell lung cancer patients unfit for cisplatin: a single-centre experience*. *Anti-Cancer Drugs*; 20: 105-108, 2009.
- 21-Loriot Y, Boudou-Rouquette P, Billemon B, Ropert S, and F Goldwasser. *Acute exacerbation of hemorrhagic rectocolitis during antiangiogenic therapy with sunitinib and sorafenib*. *Ann Oncol*;19(11):1975, 2008
- 22-Mir O, Mouthon L., Alexandre J., Maillon J.-M., Deray G., Guillevin L., and Goldwasser F. *Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome?* *J Natl Cancer Inst*; 99 (1): 85-86, 2007.
- 23-Ropert S, Vignaux O, Mir O, and Goldwasser F. *VEGF pathway inhibition by anticancer agent sunitinib and susceptibility to atherosclerosis plaque disruption*. *Invest New Drugs*, Jul 30; 2010.

Impact de l'évaluation de l'ADL et de la dénutrition pour étudier la faisabilité des traitements du cancer chez la personne âgée

FRANÇOIS GOLDWASSER - Cancérologie, GH Cochin Broca Hôtel-Dieu, AP-HP et Faculté Paris Descartes.

Article commenté : Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, Bastuji-Garin S, Culine S, Paillaud E. : Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 27.

Le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation majeure de patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'un cancer. Etant donné que tous les traitements du cancer sont des agressions, leur faisabilité chez une personne fragile ou vulnérable est d'évaluation délicate. Discerner la personne âgée qui conserve des capacités physiologiques et des ressources suffisantes pour supporter un acte chirurgical lourd et/ou une radiothérapie et/ou une chimiothérapie, devient un défi clinique majeur. Dans cette optique, les cliniciens oncologues et gériatres du CHU Henri Mondor à Créteil ont évalué l'impact des paramètres d'évaluation gériatrique sur la réalisation du programme thérapeutique oncologique planifié initialement.

375 patients consécutifs ont été évalués. L'analyse multivariée a été utilisée pour identifier des facteurs associés à des changements notables du traitement: soit intensification, soit

diminution de l'intensité du traitement, soit délai au delà de 2 semaines du traitement prévu. L'âge moyen des patients était de 79,6 ans (SD: 5,6 ans). Les femmes représentaient 52,5% des patients. Le nombre moyen de comorbidités était de 4,2 (SD 2,7) par patient. Après évaluation gériatrique, le traitement initialement planifié a été changé chez 78/375 patients, soit 20,8%. Quatre fois sur 5, le changement induit était une réduction d'intensité du traitement.

En analyse univariée, les changements de traitement du cancer étaient associés au performance status ≥ 2 (73.3% v s 41.1%; $P < .001$), la dépendance pour au moins une activité quotidienne (ADL; 59.0% v 24.2%; $P < .001$), la dénutrition (81.8% v 51.2%; $P < .001$), les troubles cognitifs (38.5% v 24.9%; $P = .023$), la présence d'une dépression (52.6% v 21.7%; $P < .001$), et un nombre élevé de comorbidités (moy, 4.8 [SD, 2.9] v 4.0 [SD, 2.6]; $P = .02$).

En analyse multivariée, les facteurs associés de manière indépendante aux changements de traitements étaient un score ADL bas (odds ratio [OR], 1.25 par diminution de 0.5-; IC, 1.04 à 1.49; $P = .016$) et la dénutrition (OR, 2.99; IC, 1.36 à 6.58; $P = .007$). Les auteurs concluent que l'état fonctionnel évalué par le score ADL et la dénutrition sont associés de manière indépendante aux modifications de mise en oeuvre des traitements du cancer.

Cette étude est importante car elle pointe des outils simples d'évaluation que les cliniciens doivent impérativement s'approprier en routine. L'étude pointe aussi la plus-value d'une évaluation clinique pluridisciplinaire incluant un temps d'évaluation par un gériatre et un temps de concertation commune pour la prise de décision entre gériatre et oncologue. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Nouvelle forme de fentanyl : quels retours en Europe ?*

MARIO DI PALMA - Département Ambulatoire, Institut Gustave Roussy - Villejuif

Une conférence* exposant l'expérience du fentanyl sublingual (Abstral®) en Allemagne a été l'occasion de faire le point sur les différents aspects de la prise en charge des **Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)** chez les patients ayant des douleurs cancéreuses.

Plusieurs spécialistes dans ce domaine étaient présents lors de cette réunion*, dont le Dr John Zeppetella - expert reconnu et responsable de l'équipe des Soins Palliatifs à l'Hospice St Clare en Angleterre - et le Pr Michael Überall - Vice Président de la Société Allemande pour le traitement de la douleur - pour exposer leurs analyses et résultats.

ADP : Définition et caractéristiques cliniques

Le Docteur John Zeppetella a abordé la question du diagnostic et de l'impact des ADP après avoir fait un point sur leurs aspects cliniques.

▶▶▶▶

Définition(s)

Les ADP sont, selon la définition de Portenoy (Portenoy, Hagen. 1990), une augmentation passagère de la douleur

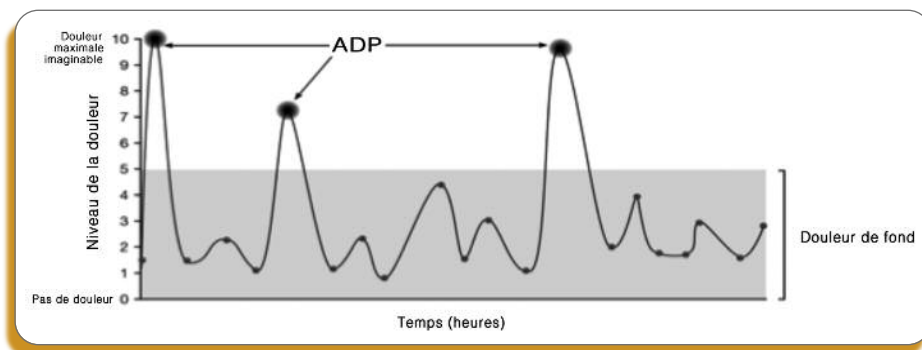


Figure 1 : Savoir différencier les ADP d'une douleur de fond mal contrôlée

d'un patient atteint d'un cancer et souffrant d'une douleur de fond stable et persistante traitée par des opioïdes. Il existe encore aujourd'hui une dissension entre les spécialistes sur cette définition d'ADP, il est donc parfois difficile de s'y retrouver d'une publication à l'autre (d'un pays à l'autre) ; l'incidence des ADP varie alors entre 30 et 80%, que les auteurs incluent ou non les douleurs de fin de dose. L'essentiel dans la pratique courante n'est pas de trouver une définition précise et stricte mais bien de différencier un Accès Dououreux Paroxystique d'une douleur de fond mal équilibrée (Figure 1).

▶▶▶▶

Diagnostic

Pour aboutir à un diagnostic d'ADP, il faut se poser trois questions :

- Le patient souffre-t-il d'une douleur de fond ? A savoir une douleur durant au moins 12 heures chaque jour durant la

semaine précédant la consultation.

- La douleur de fond est-elle correctement contrôlée ? C'est-à-dire que l'intensité de la douleur est notée par le patient comme nulle ou faible au moins 12 heures chaque jour pendant la semaine précédente.

- Y a-t-il tout de même des pics de douleur ?

Si la réponse est positive à ces trois questions, alors le patient souffre effectivement d'ADP.

▶▶▶▶

Caractéristiques

L'ADP (dont les caractéristiques sont résumées sur la figure 2) peut survenir de façon spontanée ou provoquée par un événement ou une activité spécifique prévisible ou non. Lorsque l'ADP est prévisible, il sera possible de l'anticiper. En revanche, lorsque l'ADP est imprévisible, il s'agit d'avoir un traitement efficace très rapidement.

* Compte rendu de la Conférence du laboratoire ProStrakan Pharma à Paris les 8/12/2010 et 26/05/2011

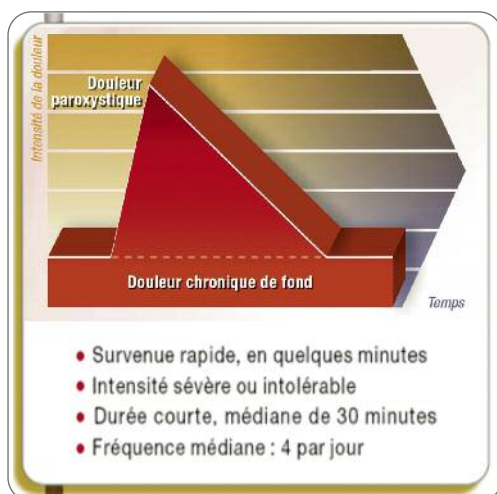


Figure 2 : Caractéristiques des ADP

Impact

Il a été démontré que les ADP réduisent fortement la qualité de vie des patients en perturbant leurs activités quotidiennes aussi élémentaires que marcher, dormir, sortir, travailler, poussant même parfois à l'isolement social. Ces ADP subis généralement pendant de longs mois, peuvent provoquer des troubles de l'humeur, comme l'anxiété et la dépression.

S'ils ne sont pas pris en charge, les ADP peuvent engendrer des surcoûts dus aux hospitalisations, aux consultations et aux recours aux Urgences.

Les ADP constituent un challenge thérapeutique de par leur apparition soudaine, prévisible ou non, et le poids physique, social et psychologique qu'ils imposent aux patients. Les cliniciens doivent être vigilants et poser les questions appropriées aux patients pour aider à rapidement diagnostiquer et traiter les ADP.

Abstral® en pratique : exemple de l'Allemagne

Le Professeur Michael Überall a présenté les résultats d'une étude observationnelle réalisée sous l'égide de la Société Allemande de la Douleur et portant sur l'utilisation quotidienne d'Abstral. Ce produit étant disponible en Allemagne depuis plus deux ans, l'objectif premier était d'obtenir des informations sur son efficacité et sur ses risques possibles (étude de phase IV sur le suivi du produit après sa commercialisation).

Au total, 3 163 ADP chez 217 patients ont été rapportés pendant le mois d'observation.

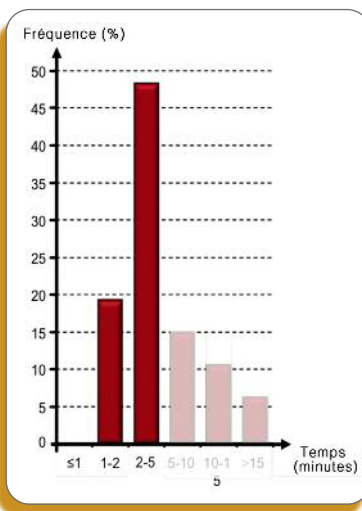


Figure 3 : Délai d'efficacité d'Abstral®

Rapidité d'action

Dans 67,7% des cas, les patients ressentent un début d'efficacité dans les 5 minutes suivant l'administration d'Abstral® (Figure 3) et dans 63,2% des cas l'effet maximal antalgique était atteint en moins de 30 minutes après l'administration du produit.

Comparaison :

Abstral®/précédent traitement (habituellement de la morphine)
87,7 % des patients ont indiqué qu'Abstral® était plus rapidement actif que leur traitement habituel pour les ADP (de la morphine orale dans la majorité des cas).

Sans traitement l'intensité douloureuse moyenne au moment des ADP était de $7,8 \pm 1,6$ sur une échelle de 0 à 10. Cette intensité douloureuse était passée à $7,2 \pm 1,8$ avec leur traitement habituel et à $2,6 \pm 2,2$ avec le traitement Abstral®. Par ailleurs, 88,6% ont eu moins d'effets indésirables qu'avec leur traitement initial. De plus, 87,3 % des patients ont trouvé qu'Abstral® était plus facile à utiliser.

Qualité de vie améliorée

Les résultats montrent également que la présence d'ADP était associée à une dégradation de divers paramètres de qualité de vie (SF12, HADS), avec un score moyen d'altération de l'activité

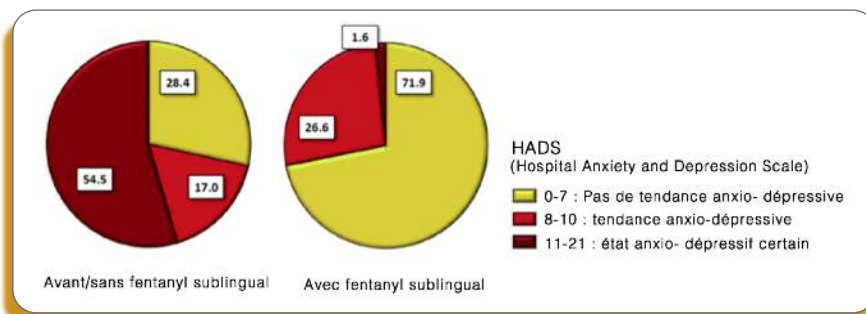


Figure 4 : Répartition du niveau d'anxiété et de dépression des patients avec ou sans traitement par Abstral®

Les blocs neurolytiques en douleurs cancéreuses

PASCAL FANGIO - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Institut Gustave Roussy, Villejuif

La neurolyse par alcoolisation fait partie des moyens complémentaires ou adjuvants aux opioïdes pour le traitement des douleurs cancéreuses au même titre que la cimentoplastie, la radiothérapie externe, la cryothérapie ou la radiofréquence⁽¹⁾. Cette technique doit être interprétée par les patients comme un traitement adjuvant plus qu'un traitement définitif de la douleur, permettant de diminuer la consommation d'opioïdes, leurs effets indésirables et donc d'améliorer leur qualité de vie. La moitié des patients cancéreux ayant plus de quatre localisations douloureuses, il serait illusoire de penser pouvoir abolir la douleur par un unique bloc neurolytique⁽²⁾.

La technique est percutanée et le plus souvent la neurolyse est précédée d'un bloc diagnostique réversible à l'aide d'anesthésiques locaux afin de valider l'indication. Le contrôle scannographique permet d'éviter les injections intravasculaires et les lésions des organes avoisinants⁽¹⁾. Le résultat est équivalent à une neurotomie chirurgicale, bien que l'effet soit éphémère (3 à 6 mois). Les douleurs peuvent récidiver soit par repousse neuronale, soit par l'apparition de douleurs neuropathiques de déafférentation, soit par progression de la maladie cancéreuse. Des complications graves telles que les paraplégies par diffusion intrathécale

de l'alcool le long du plexus lombaire ou par lésion d'une artère lombaire porteuse d'une artère d'Adamkiewicz sont rapportées mais essentiellement sous simple contrôle scopique.

Agents neurolytiques

▶▶▶▶ Ethanol

L'éthanol au contact des nerfs provoque une dégénérescence wallerienne⁽³⁾. Une régénération axonale est possible sauf si le corps cellulaire a été lysé. La durée effective d'une analgésie par alcoolisation est d'environ 6 mois. Les concentrations moyennes utilisées sont de 33% et varient de 3-100%. Par rapport au liquide cébrospinal (LCS), l'éthanol est hypobare et en cas d'administration intrathécale, les racines nerveuses à léser devront être localisées au-dessus du point d'injection. La neurolyse à l'éthanol est source de dysesthésies douloureuses séquellaires, raison pour laquelle on préfère son utilisation pour des blocs sympathiques chez des malades ayant une faible espérance de vie. Ces dysesthésies sont d'autant plus fréquentes et intenses que les nerfs alcoolisés sont richement myélinisés. L'injection d'alcool est douloureuse et nécessite une sédation.

Après l'injection d'éthanol, la température augmente dans la partie supérieure de l'abdomen. Il s'agit d'un effet secondaire qui est aussi un indicateur de la réussite de l'intervention essentiellement pour la neurolyse coeliaque⁽⁴⁾.

▶▶▶▶ Phénol

Le phénol provoque une nécrose neuronale en 24 heures, une dégénérescence complète en 1 mois ½ et une régénération en moins de 3 mois⁽³⁾. La récupération de la sensibilité semble plus rapide qu'avec l'éthanol. Il est hyperbare par rapport au LCS, et en cas d'administration sous-arachnoïdienne les racines nerveuses à léser devront être localisées sous le point d'injection. Il est utilisé à des concentrations entre 3-15%. Le phénol a une affinité importante pour les structures vasculaires et doit donc être évité lors d'injection de grands volumes en périvasculaire comme pour les blocs du plexus coeliaque. L'injection est peu ou pas douloureuse, sa stabilité est médiocre et nécessite une préparation in ex tempo par le pharmacien. Le mélange à la glycérine permet d'obtenir une solution visqueuse qui a tendance à moins diffuser que l'alcool dans les structures adjacentes à l'infiltration.

Neurolyse sympathique

La chaîne ganglionnaire sympathique est située sur les flancs de la colonne vertébrale, elle est formée d'une série de ganglions étagés et connectés entre eux (sympathique cervical, thoracique, lombaire et sacré). C'est le lieu de transit obligé des fibres sympathiques vers les viscères et glandes de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis, ainsi que des fibres sympathiques vers les régions somatiques périphériques. Au plan sensitif, il transmet la *sensibilité viscérale*, qui s'exprime par la sensation d'hyper - péristaltisme, la douleur par tension ou réplétion des viscères creux, par compression d'épanchement intra - péritonéal ou hypertrophie d'un viscère plein. D'autres manifestations neurovégétatives peuvent accompagner la douleur viscérale (nausées, sueurs, tachycardie, bouffées de chaleur...). Le blocage des ganglions sympathiques peut soulager les douleurs viscérales et celles du syndrome douloureux régional complexe de type I (anciennement nommé neuro-algodystrophie). Les fibres sympathiques sont peu myélinisées ce qui explique que les douleurs de déafférentation neurogène sont plus rares en comparaison à l'alcoolisation des fibres somatiques.

▶▶▶▶

Bloc du ganglion stellaire

Le ganglion stellaire ou cervicothoracique issu de la fusion du ganglion cervical inférieur et du ganglion thoracique supérieur, est facilement accessible en regard de la 6^{ème} ou 7^{ème} vertèbre cervicale. Son blocage permet de soulager les douleurs faciales homolatérales, le syndrome douloureux post-mastectomie, le syndrome cave supérieur, le syndrome douloureux régional complexe de type I et le

syndrome de Pancoast-Tobias. La survenue d'un syndrome de Claude Bernard Horner s'il n'existait pas avant, signe l'efficacité de la neurolyse⁽⁵⁾.

▶▶▶▶

Bloc du plexus cœliaque

Le plexus cœliaque ou solaire et les nerfs splanchniques véhiculent, parallèlement aux fibres nerveuses végétatives du système sympathique, des fibres sensitives et nociceptives d'origine gastrique, pancréatique, hépatique, rénale, surrénalienne, splénique, vésiculaire et mésentérique. Les nerfs splanchniques sont situés au même étage que le plexus cœliaque mais circulent en arrière des piliers du diaphragme, en avant du corps vertébral de la 12^{ème} vertèbre dorsale. Ce bloc est indiqué dans les douleurs viscérales d'origine sus-mésocolique, en particulier dans les douleurs des cancers du pancréas⁽⁴⁾. Il s'agit d'une procédure simple et sûre, en particulier sous contrôle scannographique ou échographique, les voies d'abord sont antérieure, postérieure ou trans-aortique⁽⁶⁾. Le soulagement est obtenu dans les heures qui suivent le bloc et persiste chez plus de 90% des patients lors des 2 mois suivants⁽⁷⁾.

Les possibles complications sont une hypotension orthostatique, une diarrhée motrice, un hématome rétropéritonéal, et exceptionnellement une paraplégie par myélopathie ischémique (lésion de l'artère d'Adamkiewicz).

▶▶▶▶

Bloc du ganglion sympathique lombaire

Il reçoit les informations nociceptives du membre inférieur et de l'hémibassin ipsilatéraux. Le bloc est généralement réalisé en regard de la deuxième vertèbre lombaire⁽⁵⁾.

▶▶▶▶

Bloc du ganglion sympathique hypogastrique supérieur

Ce bloc est très performant pour contrôler les douleurs pelviennes cancéreuses en particulier du col utérin ainsi que celles en rapport avec une cystite ou une rectite post-radique⁽⁸⁾. Par contre il n'est pas efficace lorsque les douleurs sont d'origine annexielle ou ovarienne. Le ganglion sympathique hypogastrique supérieur s'étend entre L5 et S1 et reçoit les afférences nociceptives du côlon, du rectum et des structures pelviennes.

▶▶▶▶

Bloc du ganglion de Walther

C'est le seul ganglion sympathique impair de l'organisme, il est localisé à la jonction sacrococcygienne. Efficace dans les douleurs périnéales en particulier d'origine anale et vaginale⁽⁵⁾.

Neurolyse intrathécale

Il s'agit de l'administration sous-arachnoïdienne c'est-à-dire dans LCS d'un agent neurolytique⁽⁵⁾. On cherche à obtenir un bloc segmentaire purement sensitif en utilisant les propriétés gravifiques du phénol et l'éthanol dans le LCS. L'éthanol est hypobare, le patient est placé en décubitus ventral avec une inclinaison supérieure de 45°, ce qui permet à l'alcool de diffuser vers les ganglions sensitifs dorsaux. A l'inverse, le phénol étant hyperbare le patient sera en décubitus dorsal avec une inclinaison inférieure de 45°.

Cette technique est imparfaite, source d'analgésie incomplète, de dyséssthésies séquellaires, de parésie des membres inférieurs par atteinte des motoneurons et de troubles vésico-sphinctériens. On lui préfère les techniques d'analgésie péri-médullaires⁽⁹⁾.

Neurolyse périphérique

La toxicité myélinique de l'alcool sur les nerfs périphériques à l'origine de dysesthésies douloureuses, fait préférer l'utilisation du phénol pour cette indication. Les blocs du nerf fémoral, sciatique, du plexus brachial, paravertébral, et intrapleurale sont les plus utilisés. Néanmoins le développement de l'analgésie locorégionale par cathéter périmerveux chez les patients cancéreux limite l'intérêt de la neurolyse périphérique⁽⁹⁾. Du fait de l'incidence élevée de

douleur de déafférentation, de l'apparition possible de troubles moteurs, il faut réserver les blocs neurolytiques périphériques aux patients à faible espérance de vie.

Conclusion

La neurolyse cœliaque est un excellent traitement adjuvant des douleurs abdominales solaires, les effets secondaires graves étant évités par le guidage scanographique ou échographique. Il faut savoir y penser très tôt dans l'évolution

de la maladie, et ne pas hésiter à répéter le geste après un premier échec ou lors de la réapparition des douleurs solaires. Les autres blocs neurolytiques sont plus controversés du fait de la nature transitoire de l'analgésie, de l'apparition possible de douleurs de déafférentation parfois plus sévères que la douleur initialement traitée, mais aussi de la possibilité d'utiliser des techniques d'analgésie locorégionale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Kastler B, Barral F-G, Sarlieve P, et coll. Nouvelles techniques interventionnelles radiologiques dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse. *Douleur et Analgésie* 2007; 1: 27-42.
2. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982; 14: 303-10.
3. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: The 4th step in the WHO analgesic ladder? *Cancer Control* 2000; 7: 149-56.
4. Bensignor M. Blocs neurolytiques en pathologie cancéreuse. *Le praticien en anesthésie-réanimation* 2003; 7: 362-66.
5. Tay W, Ho K-Y. The role of interventional therapies in cancer pain management. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 989-97.
6. Mathon G, d'Alincourt A, Frampas E, et coll. Alcoolisation cœliaque échoguidée dans les douleurs solaires néoplasiques. *J Radiol* 2001; 82: 41-4.
7. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-5.
8. Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et coll. Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 1990; 73: 236-9.
9. Fangio P. Analgésie locorégionale en douleur cancéreuse. *Réflexions en Médecine Oncologique* 2010 (sous presse).

RENCONTRES . . .

Bœhringer Ingelheim en cancérologie : de nouveaux produits en développement

Le Laboratoire Bœhringer Ingelheim participe au développement de produits de nouvelles générations ciblés spécifiquement sur les cellules tumorales, moins toxiques que les agents de chimiothérapie qui atteignent sans distinction toutes les cellules.

Issus du centre de recherche de Vienne (Autriche), les produits développés par Bœhringer Ingelheim ont pour vocation d'agir sur deux mécanismes essentiels au développement du cancer : **l'angiogénèse et la transduction des signaux**.

BIBF 1120 est un triple angiokinasé inhibiteur qui bloque simultanément les récepteurs de trois facteurs de croissance : le VEGFR 1-3, le PDGFR alpha et bêta et le FGFR1-3.

BIBF 1120 (Vargatef®) est en cours d'évaluation chez les patients atteints de tumeurs solides dont le cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé (Programme LUME-Lung, études de phase III) et le cancer de l'ovaire (LUME Ovar).

Par ailleurs, ce Laboratoire évalue actuellement pour traiter certains cancers, des molécules appelées inhibiteurs du signal de transduction.

L'afatinib (Tomtovok®) bloque *per os* de façon irréversible à la fois les récepteurs de l'EGFR/HER1 et de l'HER 2-4. Il est actuellement en phase de développement clinique dans le cancer du poumon non à petites cellules (programme LUX-lung) et dans le cancer du sein à un stade avancé (programme Lux Breast).

L'afatinib est en cours d'évaluation dans d'autres types de cancers : cancer de la tête et du cou, glioblastome et cancer colorectal.

D'après un communiqué de presse de Bœhringer Ingelheim

Rôle et valeur pronostique de l'infection à Papillomavirus oncogène (HPV) dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx

ANTOINE MELKANE, JOËL GUIGAY, STÉPHANE TEMAM

Département de Cancérologie Cervico-Faciale, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, Villejuif

Etiologie-épidémiologie

Près de 20 000 nouveaux cas de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont diagnostiqués chaque année en France, principalement des carcinomes épidermoïdes. Ils représentent le quatrième rang des cancers en terme d'incidence, et le cinquième rang en terme de mortalité en France. Dans le monde occidental, une nette diminution de leur incidence a été observée ces 30 dernières années, liée à la baisse de l'intoxication alcoolo-tabagique, mais associée paradoxalement à une augmentation de l'incidence des cancers de l'oropharynx, attribuable à l'infection de plus en plus apparente par les papillomavirus (HPV). ⁽¹⁾

Les HPV sont des virus à ADN de tropisme épithélial, à l'origine de diverses lésions cutanées et muqueuses bénignes. Certains sous-types dits oncogènes sont à l'origine de cancers ano-génitaux, notamment du col utérin. L'infection par HPV au niveau de l'oropharynx est fréquente et un portage est observé chez 25% des sujets sains ⁽²⁾. L'ADN viral oncogène, principalement

de type 16, a été retrouvé dans les cellules cancéreuses des carcinomes épidermoïdes des VADS (CEVADS) dans près de 25% des cas ⁽³⁾, mais l'épidémiologie en France reste mal connue. L'association la plus forte est retrouvée pour les cancers de l'oropharynx, en particulier des organes lymphoïdes (amygdales, base de la langue) (33% à 72%), et expliquant la survenue du cancer chez près de 85% des patients non fumeurs (données de l'Institut Gustave Roussy, Melkane et coll.). Certaines habitudes sexuelles (partenaires multiples, pratique sexuelle orale) favoriseraient cette infection et la survenue ultérieure du cancer, comme pour les cancers du col de l'utérus. ^(3,4) De plus, la transmission orale de l'HPV est suggérée.

La carcinogénèse liée à l'HPV est différente de celle liée à l'intoxication alcoolo-tabagique. Les oncoprotéines virales E6 et E7 y jouent un rôle fondamental en inactivant les produits des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRb respectivement, et en entraînant une inhibition de l'apoptose ainsi qu'une accumulation intranucléaire de la protéine p16^{INK4A} avec dérégulation du cycle cellulaire ⁽⁵⁾.

Techniques de détection

En l'absence d'une technique standardisée de détection du virus, une variation considérable de la fréquence de l'HPV dans les CEVADS a été rapportée. Certains tests trop sensibles détectent la simple colonisation virale sans aucune implication biologique, alors que tout l'intérêt porte sur la détection des infections potentiellement carcinogènes ⁽⁶⁾. L'algorithme le plus souvent adopté consiste à rechercher systématiquement par immunohistochimie (IHC) un marqueur indirect sensible mais peu spécifique de la présence du virus, la surexpression de la protéine p16 (marquage intense, diffus, nucléaire et cytoplasmique, dans >10% des cellules cancéreuses avec l'anticorps monoclonal de référence CINtec® p16^{INK4A}, MTM Laboratories), puis effectuer en complément sur les tumeurs p16+ une technique de biologie moléculaire, PCR ou hybridation *in situ* (FISH), permettant l'identification qualitative et quantitative de l'HPV. Plusieurs sondes sont commercialisées et proposent la mise en évidence d'un panel plus ou moins important de sous-types d'HPV oncogènes. Cette double technique de détection ramène le taux de faux-positifs à moins de 2% ⁽⁷⁾. La technique la plus fiable repose sur la détection des produits transcriptionnels de l'HPV (ARNm E6-E7), mais elle reste

mots-clés

Carcinome épidermoïde, Oropharynx, Amygdale, Base de langue, HPV, Pronostic, p16

compliquée, moins accessible, et dépend surtout de la disponibilité de matériel frais ou congelé.

Pronostic

Les principaux paramètres pronostiques des CEVADS sont : la localisation, le stade TNM, la résecabilité, les marges de sécurité après résection, et la présence de rupture capsulaire. L'infection par HPV semble être plus fréquemment rencontrée chez les individus jeunes, non alcool-tabagiques, sans comorbidités associées ; facteurs qui en eux-mêmes influencent positivement le pronostic, indépendamment du comportement biologique tumoral. Les cancers HPV+ ont un stade au diagnostic souvent plus avancé que les cancers HPV-, notamment du fait de l'envahissement ganglionnaire. Néanmoins, de nombreuses études récentes montrent que **le statut tumoral HPV+ est un facteur indépendant de bien meilleur pronostic** en termes de réponse au traitement, de survie globale ou spécifique, et de survie libre de récurrence⁽⁸⁾. Les taux de survie globale et spécifique à 3 ans des patients HPV+ sont de 82.4% et 73.7% respectivement, alors qu'ils sont de 57.1% et 43.4% chez les patients HPV-⁽⁹⁾. En effet, ces carcinomes seraient plus sensibles à la radiothérapie, exclusive ou concomitante à une chimiothérapie⁽¹⁰⁾. D'autre part, il semble que les patients présentant une première tumeur oropharyngée HPV+ auraient un moindre risque de développer un cancer primitif

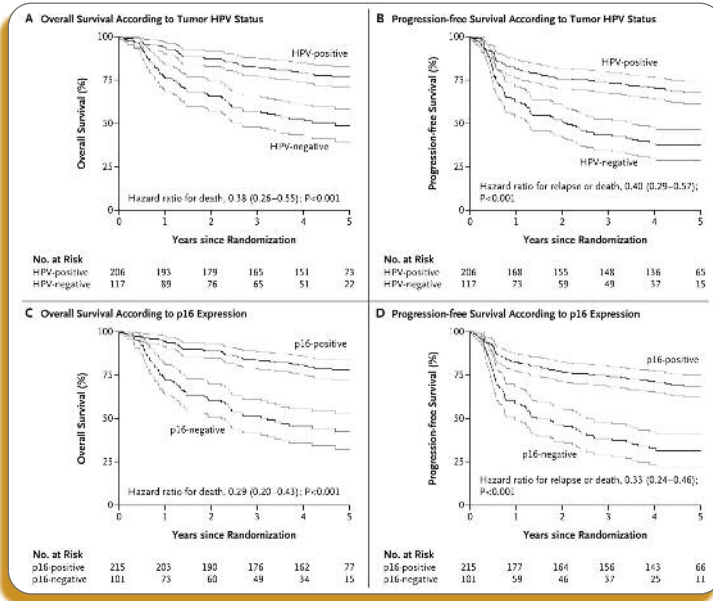


Figure 1 : Courbes Kaplan-Meier de survie globale et spécifique des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, en fonction du statut HPV et de l'expression de p16.⁹

synchrone ou métachrone, ce qui s'oppose au principe de la cancérisation en champ, propre à l'intoxication alcool-tabagique⁽¹¹⁾.

Implications thérapeutiques et perspectives

Le bénéfice en survie des tumeurs HPV+, surtout chez les patients non fumeurs, semble être indépendant de la modalité thérapeutique adoptée, même si leur meilleure radiosensibilité semble être le point le plus important. Il n'existe pas encore d'arguments suffisants permettant de décider du traitement et notamment des modalités d'intensification (chimiothérapie,

thérapie moléculaire ciblée) en fonction du statut HPV, mais il apparaît clairement que les nouveaux essais thérapeutiques doivent inclure ce paramètre dans leurs stratifications, et que les efforts d'intensification thérapeutique doivent d'abord porter sur les patients au mauvais pronostic, HPV- et fumeurs. Par ailleurs, de nouveaux traitements anticancéreux ciblant spécifiquement les cellules HPV+ devraient apparaître dans les années à venir.

Enfin, les effets de la vaccination anti-HPV des jeunes filles devraient peut être modifier l'épidémiologie de ces cancers dans les 30 ans à venir, mais se pose aussi la question de la vaccination des jeunes garçons. ■

Conflits d'intérêts : Les trois auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer concernant le sujet de l'article ou sa rédaction.

RÉFÉRENCES

- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et coll. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371: 1695-1709.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et coll. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10; 356 (19): 1944-56.
- Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1993-5.
- Psyrris A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. *Curr Opin Oncol*. 2009 May; 21 (3): 201-5.
- Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et coll. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 998-1006.
- Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Meijer CJ, et coll. Human papilloma virus in head and neck cancer: The need for a standardised assay to assess the full clinical importance. *Eur J Cancer*. 2009 Nov; 45 (17): 2935-9.
- Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, et coll. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007; 121: 2465-2472.
- Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et coll. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 736-747.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1; 363 (1): 24-35.
- Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et coll. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1992-8.
- Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Sep; 45 Suppl 1: 383-5.

Association d'une aspergillose cérébrale et d'un gliome infiltrant : A propos d'un cas

SIEGFRIED HÉLAGE, CHARLES DUICKAERTS, DANIELLE SEILHEAN, JEAN-JACQUES HAUW

Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Résumé

L'aspergillose cérébrale est une pathologie rare, de pronostic défavorable malgré l'utilisation de traitements antifongiques adaptés.

Cette infection du système nerveux central est généralement la complication d'une aspergillose invasive, avec dissémination hématogène à partir de foyers pulmonaires. Elle peut survenir chez des patients immunocompétents traités par corticothérapie prolongée ou radio-chimiothérapie pour cancer. Un cas d'aspergillose cérébrale mortelle chez un patient porteur d'un gliome infiltrant traité par corticothérapie et radiothérapie est rapporté. Les éléments diagnostiques clinico-pathologiques et thérapeutiques sont abordés.

Introduction

Les infections du système nerveux central sont des complications majeures des traitements anti-cancéreux, principalement du fait du recours à des thérapeutiques affaiblissant le système immunitaire, en particulier la corticothérapie et la chimiothérapie. Au cours de l'aspergillose invasive, la localisation cérébrale est une complication fréquente, dont le pronostic est défavorable, avec un taux de mortalité

d'environ 86% [1,2,3]. Le diagnostic est souvent posé *post mortem*. La présentation d'une aspergillose cérébrale est polymorphe: méningite, méningo-encéphalite, granulome, abcès cérébral, vascularite. Elle peut faire évoquer une méningite tuberculeuse, un abcès à pyogènes ou une tumeur cérébrale. Les symptômes sont de fait non spécifiques; le patient peut être apyrétique [4,5,6]. L'aspergillose est une infection difficile à traiter, surtout chez des patients immunodéprimés. C'est par dissémination hématogène à partir de foyers périphériques que le champignon atteint le système nerveux central; le point de départ est habituellement pulmonaire [6]. Une infection cérébrale à partir des sinus de la face est également possible. La survenue d'une aspergillose cérébrale chez des patients porteurs d'un gliome infiltrant ne semble pas rare au vu de nos quelques cas répertoriés (Tableau 1). Nous choisissons de rapporter ici l'une de ces histoires clinico-pathologiques (cas A).

Cas Clinique

Un patient de 66 ans, fumeur, ayant pour co-morbidité une athéromatose diffuse, présente une hypertension intracrânienne de gravité progressivement croissante. Une tumeur occipitale gauche est biopsiée, menant à la découverte d'un probable gliome cérébral de grade III-IV du carrefour ventriculaire gauche, non opérable du fait de son caractère profond (proximités fonctionnelles). Il est décidé d'une radiothérapie de 60 Gy dans le volume tumoral, avec une très bonne tolérance globale, associée à une corticothérapie. Une chimiothérapie par Témodal est prévue dans un deuxième temps.

Dans les semaines suivantes, apparaissent une coxalgie et une pygalgie gauches mécaniques. L'IRM est évocatrice d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche d'origine cortisonique. Une accentuation des douleurs précédentes s'associe à un oedème du

cas	tumeur cérébrale	Traitement anti-tumoral	aspergillose pulmonaire	aspergillose cérébrale
A	gliome grade III-IV probable (biopsie)	corticothérapie, radiothérapie	oui	oui
B	glioblastome	corticothérapie, polychimiothérapie, radiothérapie	oui	oui
C	gliome grade III (astrocytome)	corticothérapie	oui	oui
D	gliome grade III (astrocytome)	corticothérapie	oui	oui

Tableau 1

membre inférieur gauche. Les échographies réalisées révèlent un épanchement intra-articulaire coxo-fémoral gauche et éliminent la présence d'une thrombose veineuse. Un syndrome fébrile apparaît alors; les prélèvements bactériologiques sont négatifs. Cependant un syndrome neurologique fait son apparition, associant apathie, somnolence, troubles mnésiques, mis sur le compte de la radiothérapie cérébrale et des morphiniques prescrits. Le patient est transféré dans le service de maladies infectieuses, où une hémiparésie droite et une aphasie non fluente sont constatées. Le scanner cérébral montre des hypodensités multifocales compatibles avec des abcès cérébraux. La ponction lombaire réalisée n'objective pas d'hypercytorachie; l'examen bactériologique est négatif. Une bi-antibiothérapie probabiliste est instaurée, associée à un traitement anti-herpétique par voie veineuse. La vigilance se dégrade rapidement. Une IRM cérébrale est entreprise, retrouvant les images évocatrices d'abcès multifocaux.

Un transfert en réanimation est effectué pour choc septique. L'IRM du membre inférieur gauche objective un aspect de fasciite nécrosante avec une myonécrose. De multiples lésions pulmonaires évocatrices d'embolies septiques sont constatées sur le scanner thoracique. Un parage chirurgical est entrepris pour sepsis sur cellulite du membre inférieur gauche étendue.

Au cours du bilan infectieux, une antigénémie aspergillaire revient positive, confirmée sur deux autres prélèvements, évocatrice d'aspergillose invasive. Les examens mycologique et parasitologique sont négatifs pour la cryptococcose et la toxoplasmose, en particulier sur le LCR. Le prélèvement de fasciite nécrosante est positif pour une flore digestive polymicrobienne, compatible avec une porte d'entrée

ano-périnéale. Une poly-antibiothérapie est instaurée associée à du voriconazole intraveineux, dans l'hypothèse d'abcès cérébraux aspergillaires.

L'évolution du choc septique est défavorable; un syndrome de défaillance multiviscérale se développe. Le scanner cérébral de contrôle retrouve de multiples opacités arrondies avec effet de masse évocatrices d'abcès avec déviation de la ligne médiane. Devant la gravité du tableau l'on surseoit à la biopsie cérébrale. Un collapsus cardio-circulatoire aboutit au décès du patient.

Au total, ce patient porteur d'un gliome cérébral sous corticoïdes au long cours a présenté un choc septique sur cellulite étendue du membre inférieur gauche. Un syndrome neurologique associant hémiplégie droite et troubles de conscience compliquait de probables abcès cérébraux aspergillaires avec effet de masse.

Une autopsie est entreprise :

- **Sur le plan infectieux**, au niveau pulmonaire, l'on constate des abcès des deux lobes supérieurs. L'examen microscopique met en évidence des abcès aspergillaires avec filaments ramifiés, Grocott positifs, au sein d'un tissu nécrotique. Un aspect de fasciite du membre inférieur gauche est également retrouvé. A l'examen macroscopique du cerveau, il est trouvé une masse abcédée fronto-calleuse gauche, de nombreux processus expansifs séparés de ce foyer principal, associés à un engagement bitemporal. En microscopie, l'on constate des zones de nécrose riches en polynucléaires altérés. Des filaments mycéliens PAS et Grocott positifs sont mis en évidence, souvent entourés de polynucléaires, et fragmentés. Au sein de ces foyers abcédés d'origine mycélienne, le caractère branché des filaments et leur aspect morphologique évoquent une mycose due à *Aspergillus fumigatus*.

- **Sur le plan carcinologique**, l'on constate une lésion hématique pariéto-occipitale gauche, nécrotique, compatible avec un hématome intratumoral. En microscopie le centre nécrotique est entouré d'une réaction gliale importante au sein de laquelle une néo-angiogenèse et des cellules aux noyaux volumineux sont observés. Des macrophages chargés d'hémossidérine sont également observés.

- Par ailleurs, un infarctus récent intéresse les formations latérales du thalamus, sans doute en relation avec une compression de l'artère cérébrale postérieure du fait d'un engagement temporal.

Au total, des abcès aspergillaires multiples pulmonaires et cérébraux coexistent avec une lésion nécrotico-hémorragique, entourée d'une néoangiogenèse, évoquant une lésion tumorale remaniée par la radiothérapie.

Notons pour finir que cette histoire clinico-pathologique concorde avec celle de nos autres cas de gliomes répertoriés, traités de façon constante par corticothérapie à visée anti-oedémeuse (*Tableau 1*).

Discussion

Aspergillus fumigatus est le pathogène le plus fréquent du genre *Aspergillus*. C'est un commensal des voies respiratoires; ces dernières constituent la porte d'entrée infectieuse. L'aspergillose cérébrale est plus fréquemment causée par *Aspergillus fumigatus*, en contexte d'aspergillose invasive avec dissémination hématogène à partir de foyers pulmonaires^[6,7]. Dans 90 % des cas, le site infectieux primaire est pulmonaire. L'atteinte cérébrale affecte 20 % des patients porteurs d'une aspergillose invasive^[8]. Un traitement par immunosuppresseurs, corticothérapie

prolongée, radiochimiothérapie chez des patients déjà fragilisés par une pathologie intercurrente augmente grandement la probabilité d'une infection aspergillaire^[2,9,10]. Le diagnostic d'aspergillose cérébrale est difficile car les symptômes inauguraux ne sont le plus souvent pas spécifiques^[3]: céphalées, paralysies de nerfs crâniens ou somatiques, paresthésies, confusion mentale, crises d'épilepsie. En outre les hémocultures et l'examen microbiologique du LCR sont fréquemment négatifs^[11]. Le diagnostic de certitude peut être obtenu par une ponction-aspiration ou ponction-biopsie d'un des abcès après repérage stéréotaxique. Malheureusement, ce geste n'est pas toujours réalisable à la fois pour des raisons de terrain (pathologie sous-jacente sévère, pancytopenie fréquente) et de localisation des abcès (noyaux gris centraux), avec un risque important de complications sévères. Dans ce contexte, on dispose de méthodes indirectes de diagnostic dont le principe découle de la très fréquente dissémination de l'aspergillose dans d'autres sites que le système nerveux central^[12].

La présence d'abcès uni ou multifocaux associés à une invasion vasculaire menant à la thrombose est un trait caractéristique de l'aspergillose à l'examen neuropathologique. L'aspergillus a tendance à envahir les artères et les veines du fait de son angiotropisme, induisant vascularites nécrosantes, thromboses secondaires, hémorragies. Il s'ensuit souvent une extension infectieuse de contiguïté^[13]. Les infarctus initialement stériles peuvent évoluer en infarctus septiques avec formation d'abcès^[14].

L'aspergillose génère typiquement de larges filaments septés, dichotomiques et branchés, avec signes d'invasion vasculaire, de formation granulomateuse, et de réaction à cellules géantes. L'extension de l'invasion fongique aux tissus nerveux avoisinants et aux vais-

seaux sanguins provoque hémorragies, thromboses, infarctus, nécroses, méningites et ventriculites. Cette extension est à l'origine des aspects clinico-pathologiques variés de l'aspergillose cérébrale. Les constatations neuropathologiques dépendent également de la profondeur de l'immunodépression. En cas d'immunodépression extrême (greffe de moëlle, neutropénie sévère prolongée), il est trouvé de nombreux filaments aspergillaires associés à une inflammation mal délimitée, constituée de quelques cellules mononucléées et de polynucléaires. En cas d'immunodépression moins sévère, l'inflammation est franche, avec formation fréquente de granulomes constitués de lymphocytes, de plasmocytes et de rares filaments mycéliens. Les lésions nécrotiques sont fréquentes, quelle que soit la profondeur du déficit immunitaire, confirmant le tropisme vasculaire du pathogène.

Une atteinte des artères thalamo-perforantes et lenticulo-striées, responsable d'infarctus thalamiques et des noyaux gris centraux fait évoquer le diagnostic d'aspergillose cérébrale en cas de facteur favorisant^[13].

Le traitement le plus efficace de l'aspergillose cérébrale est médico-chirurgical. L'antifongique de référence a pendant longtemps été l'amphotéricine B, libre ou liposomale. Actuellement, l'antifongique de première intention d'une aspergillose invasive est le voriconazole, d'efficacité et de tolérance supérieures à l'amphotéricine B ; sa bonne diffusion intra-cérébrale justifie d'autant plus son utilisation première dans les aspergilloses cérébrales^[15,16]. Les meilleurs résultats sont obtenus en y associant la chirurgie des localisations cérébrales^[17]. Cependant le terrain d'immunodépression et la difficulté d'atteinte de ces lésions la rendent rarement envisageable. L'efficacité de l'injection intra-cavitaire ou intra-thécale d'amphotéricine B n'est pas prouvée,

et expose à des complications iatrogènes sévères (méningite, arachnoïdite, myélite, paralysie de nerfs crâniens)^[18].

L'aspergillose cérébrale est de pronostic défavorable. Le taux de mortalité, qui oscille entre 80 et 90 %, est corrélé au délai de mise en route du traitement. Les abcès chez les patients porteurs de cancers évolutifs sont généralement mortels^[19]. Les facteurs favorisant l'efficacité thérapeutique sont :

- le caractère unique et isolé de la lésion, sans dissémination.
- l'absence de signes neurologiques.
- le diagnostic précoce.
- l'administration préventive d'un traitement antifongique chez les patients à risque d'aspergillose.

Les corticoïdes agissent sur les différentes étapes de la réponse immunitaire: ils inhibent la présentation des antigènes à la surface des monocytes-macrophages, dépendante des antigènes d'histocompatibilité de classe II, la prolifération lymphocytaire T dépendante de IL-1 et de l'IL-2, la cytotoxicité (T et NK) dépendante de l'interféron gamma et de l'IL-2. Tout traitement prolongé par la cortisone (plus de 15 jours) diminue les fonctions immunitaires (surtout celles médiées par les lymphocytes T) alors que les taux d'anticorps (synthétisés par les lymphocytes B) sont peu modifiés. Les corticoïdes inhibent la migration des polynucléaires neutrophiles vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose, expliquant ainsi la polynucléose classiquement observée sous traitement corticoïde^[20].

On devine que dans la plupart des maladies infectieuses, une corticothérapie prolongée, en diminuant deux moyens de défense fondamentaux (l'inflammation et l'immunité), puisse avoir des conséquences catastrophiques. Il est possible que la présence d'une tumeur cérébrale soit un cofacteur favorisant le développement d'une

aspergillose cérébrale. Les possibles troubles immunitaires locaux associés à une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique pourraient faciliter une greffe fongique en cas de septicémie à partir d'un foyer pulmonaire.

Conclusion

Il conviendrait d'évoquer la possibilité d'une infection fongique chez tout patient porteur d'une tumeur maligne, y compris cérébrale. L'aspergillose cérébrale est une affection sévère. Le diagnostic devrait être évoqué précocement afin d'éviter un retard thérapeutique délétère, notamment

devant un terrain d'immunodépression, sur la présence d'une aspergillose pulmonaire (présente dans 80 à 90% des cas) et sur la localisation des lésions typiquement présentes au niveau des thalamus et des noyaux gris centraux, d'autant plus s'il s'agit d'infarctus hémorragiques multiples en imagerie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 23:608-615, 1996.
- [2] Lin SJ, Schranz J, Teusch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 32:358-366, 2001.
- [3] Yamada K, Shrier DA, Rubio A: Imaging findings in intracranial aspergillosis. *Acad Radiol*, 9:163-171, 2002.
- [4] Beal MF, O'Carroll P, Kleinman GM, Grossman RI: Aspergillosis of the nervous system. *Neurology*, 32:473-479, 1982.
- [5] Lyons RW, Andriole VT: Fungal infections of the CNS. *Neurol Clin*, 4:159-170, 1986.
- [6] Kleinschmidt-Demasters BK: Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective series. *Hum Pathol*, 33:116-124, 2002.
- [7] Fischer BD, Armstrong D, Yu D, Gold JWM: Invasive aspergillosis. *American Journal of Medicine*, 71:571, 1981.
- [8] Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 26:781-803, 1998.
- [9] Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K: Trends in the post mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*, 33:23-32, 1996.
- [10] Conférence de consensus: prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (hématologie, transplantation). *Bull Cancer*, 88:589-600, ANAES 2001.
- [11] Boon AP, Adams DH, Buckels J, McMaster P: Cerebral aspergillosis in liver transplantation. *J Clin Pathol*, 43:114-118, 1990.
- [12] Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M: Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore)*, 79:250-260, 2000.
- [13] Delone DR, Goldstein RA, Petermann G, Salamat MS, Miles JM, Knechtle SJ, Brown WD: Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20:1597-1604, 1999.
- [14] Sharma RR, Gurusinghe NT, Lynch PG: Cerebral infarction due to *Aspergillus* arteritis following glioma surgery. *Br J Neurosurg*, 6:485-490, 1992.
- [15] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 347:408-415, 2002.
- [16] Lutsar I, Roffey S, Troke P: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 37:728-732, 2003.
- [17] Young RF, Gade G, Grinnell V: Surgical treatment for fungal infections in the central nervous system. *J Neurosurg*, 63:371-381, 1985.
- [18] Darras-Joly C, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Regnier B, Wolff M: Nosocomial cerebral aspergillosis: a report of three cases. *Scand J Infect Dis*, 28:317-319, 1996.
- [19] Chernik NL, Armstrong D, Posner JB: Central nervous system infections in patients with cancer. *Medicine*, 52:563-581, 1973.
- [20] Sibilia J: Corticoïdes et inflammation. *La Revue du Praticien*, vol. 53, nos. pp. 495-501, 2003.



Daiichi-Sankyo

RENCONTRES...

Daiichi Sankyo Europe se lance dans l'oncologie

Il s'agit du **tivantinib**, inhibiteur sélectif de c-MET, nouveau médicament pour le cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïde, à un stade avancé. Une étude multicentrique de phase III (ARQ 197) a démarré en avril en Europe.

MARQUEE (*Met inhibitor ARQ 197 plus Erlotinib vs Erlotinib plus placebo in CPNPC*) est une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée sur le tivantinib plus erlotinib, versus placebo plus erlotinib, menée chez des patients déjà traités pour un CPNPC non épidermoïde à un stade avancé.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la survie globale (SG) dans une population en intention de traiter (IdT). Les critères d'évaluation secondaires sont la survie globale dans la sous-population de patients porteurs du gène de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), la durée de survie des patients de la population en IdT sans aggravation de la maladie (survie sans progression ou SSP), et une évaluation complémentaire de la sécurité du tivantinib associé à l'erlotinib.

L'étude MARQUEE prévoit de recruter 988 patients dans 150 sites aux USA, au Canada, en Europe de l'Est et de l'Ouest, en Australie et en Amérique du Sud.

En plus du tivantinib, Daiichi Sankyo développe un autre médicament contre le cancer du poumon appelé **U3-1287**. Ce médicament est actuellement dans la phase II de son développement clinique.

Par ailleurs, ce Laboratoire renforce son activité connue dans le domaine cardiovasculaire avec un anticoagulant, l'**edoxaban (Lixiana®)**.

D'après 2 communiqués de presse de Daiichi Sankyo



JAVLOR® (vinflunine) dans le traitement du cancer urothélial métastatique

Les Laboratoires Pierre Fabre viennent de lancer Javlor®, le premier et le seul traitement pour les patients atteints d'un cancer urothélial métastatique après échec d'un traitement à base de platine.

Javlor®, nouvel inhibiteur des microtubules, est un antinéoplasique innovant pourvu d'un profil pharmacologique original.

Trois études cliniques ont permis de démontrer l'efficacité de Javlor® (vinflunine).

Javlor® procure des bénéfices significatifs sur tous les **paramètres d'efficacité** : survie sans progression et survie globale, taux et durée de réponse, contrôle de la maladie.

Le profil de tolérance de Javlor® a été analysé sur 1 203 patients traités par ce produit et est actuellement bien connu et maîtrisé. La principale toxicité dose-limitante est la neutropénie.

Par ailleurs, la constipation est fréquente, mais réversible et non cumulative.

Javlor® préserve les fonctions hépatique et rénale des patients. Avec une administration intraveineuse (perfusion de 20 minutes, toutes les 3 semaines), gérable en ambulatoire, **Javlor® est bien accepté par les patients.**

D'après une conférence de presse de Pierre Fabre

Tyverb® (lapatinib) : obtention du remboursement et de l'agrément aux collectivités pour sa nouvelle indication dans le cancer du sein métastatique HER2+/RH+



Le Laboratoire GlaxoSmithKline annonce le remboursement et l'agrément aux collectivités de sa spécialité **Tyverb® (lapatinib)** pour son indication obtenue en juin 2010.

C'est un traitement administré par voie orale indiqué dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.

D'après un communiqué de presse de GlaxoSmithKline

Clonidine Lauriad™, médicament orphelin



BioAlliance Pharma annonce le dépôt d'une demande de statut de « médicament orphelin » pour clonidine Lauriad™ en Europe et aux Etats-Unis, dans **la prévention de la mucite induite par radiothérapie** dans le traitement des cancers de la tête et du cou.

Rappelons que BioAlliance Pharma développe en Europe **Loramyc®** contre la candidose oropharyngée chez le patient immunodéprimé et est en cours d'enregistrement pour **Sitavir®** contre l'herpès labial.

D'après un communiqué de presse de BioAlliance Pharma



Ipilimumab (Yervoy®)

Après plus d'un demi-siècle d'inertie, **la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique** connaît une vraie révolution. Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes biologiques, la maladie est aujourd'hui attaquée sur plusieurs fronts. L'actualité du **7^{ème} congrès de l'EADO, European Association of dermatology-Oncologist** a présenté ces nouveaux paradigmes thérapeutiques qui amènent à réfléchir à une nouvelle prise en charge du patient.

C'est pour participer en tant qu'acteur de cette prise en charge, que l'**Association Vaincre le Mélanome** se mobilise depuis 2009 pour soutenir la recherche, les familles de patients et favoriser l'information. Le Dr. Caroline Robert, Chef du Service de Dermatologie à l'Institut Gustave Roussy (IGR) et également membre fondateur de l'association Vaincre le Mélanome, partage l'enjeu des patients et des familles : améliorer le pronostic des malades atteints d'un mélanome de stade avancé.

BMS souligne régulièrement la gravité de ce cancer cutané, et l'espoir de nouveaux traitements innovants, à l'instar de son implication dans **la journée de dépistage du mélanome du 19 mai dernier.**

Les résultats obtenus en phase III avec l'ipilimumab, issu de la recherche de Bristol-Myers Squibb, démontrent le potentiel de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome. Le propre système immunitaire du patient est utilisé pour lutter contre la tumeur et inaugurer une nouvelle ère dans la lutte contre les cancers.

L'Afssaps a accordé le 1^{er} juillet **une ATU de cohorte** à l'ipilimumab développé dans le traitement du mélanome métastatique en échec d'une ou plusieurs lignes de traitement.

Yervoy® (ipilimumab) a reçu une AMM américaine le 25 mars dernier et le CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis positif le 19 Mai 2011 pour l'octroi d'une AMM européenne. Cet avis est basé sur les résultats d'une étude pivot, randomisée, en double aveugle de phase III, publiés dans le *New England Journal of Medicine* [Hodi FS et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (8) : 711-23], qui ont démontré que 46 % (IC à 95 % : 37,0 à 50,4) des patients traités par l'ipilimumab en monothérapie étaient encore en vie après un an par rapport à 25 % (IC à 95 % : 18,1 à 32,9) des patients traités par un vaccin à base de glycoprotéine 100 en monothérapie. Ce bénéfice sur la survie globale s'est maintenu avec le temps avec des taux à deux ans respectivement de 24 % (IC à 95 % : 16,0 à 31,5) contre 14 % (IC à 95 % : 8,0 à 20,0).

D'après 3 communiqués de presse de Bristol Myers Squibb