

ONCO news

la lettre CAHPP sur la cancérologie

Infos pratiques

Stabilité des anticancéreux
Mises à jour des référentiels

Actualités

Actualités ASCO
Divers

Zoom

L'hormonothérapie dans le cancer du sein
Standardisation des doses de chimiothérapie
(Dr Paul, pharmacien)

Interview

Les cellules tumorales circulantes
(Dr Pierga, oncologue)

Revue de la littérature

L'édito

Bonjour,

L'importance des évolutions dans le domaine oncologique amène notre centrale à exercer une vigilance ininterrompue pour suivre l'actualité et permettre à vos établissements de s'adapter en permanence aux recherches et aux résultats espérés dans les difficiles services de cancérologie.

Il nous a été permis de relever le grand intérêt que vous portiez à cette publication qui s'adresse en priorité aux services spécialisés de notre monde hospitalier, qu'ils soient ou non de la CAHPP et nous avons dû élargir rapidement les destinataires.

Nous entrons à nouveau dans la période des négociations annuelles avec les laboratoires et nous estimons que le degré d'information des établissements et des membres de la commission cancérologie qui siège à la CAHPP auprès de nos équipes doit être au top niveau.

Cette commission fonctionne très bien et a très vite rejoint un mode de fonctionnement huilé au même titre que l'ensemble des comités techniques avec lesquels nous réalisons nos orientations. Nous devons vous remercier de votre accompagnement et de votre participation au profit de ceux qui œuvrent dans cette spécialité.

Nous sommes preneurs de vos critiques et suggestions, nos collaborateurs seront ravis de vous apporter satisfaction.

J'espère que cette fois encore, nous aurons su vous satisfaire.

Votre

Yvon BERTEL VENEZIA
Président Directeur Général CAHPP
Directeur de la publication Onconews

Sommaire

	Infos pratiques — 4
Stabilité des anticancéreux : mise à jour	
Baisse des prix CEPS bevacizumab et docetaxel au 1 ^{er} septembre	
Cancers pédiatriques : 1 ^{er} référentiel de bon usage hors GHS (mai 2011)	
Mises à jour des référentiels dans le cancer du sein et les cancers gynécologiques (juin 2011)	
Mises à jour des référentiels dans les cancers hématologiques de l'adulte (juillet 2011)	
	Actualités — 11
Actualités ASCO	
Divers	
	Zoom — 19
L'hormonothérapie dans le cancer du sein	
Standardisation des doses de chimiothérapies	
Dr Muriel Paul , pharmacien, CHU Henri Mondor, Créteil	
	Interview — 28
Les cellules tumorales circulantes	
Dr Pierga , oncologue, Institut Curie, Paris	
	Revue de la littérature — 31

La CAHPP vous propose un tableau récapitulatif de la stabilité des anticancéreux. Cette liste n'est pas exhaustive. Vous trouverez différentes sources: RCP, CNHIM 2008, SFPO, Stabilis, OMEDIT centre (fiche de bon usage, gestion des reliquats en URC-Juin 2011) ainsi que des données fournies par les laboratoires. Concernant les génériques, vous trouverez les stabilités de ceux référencés à la CAHPP.

Nous vous rappelons que la conservation des flacons après ouverture ou des produits dilués en poche, en dehors des données RCP, relève de la seule responsabilité de l'utilisateur.

DCI / SPECIALITE	Reconstitution	Stabilité du flacon après ouverture du flacon ou reconstitution	Dilution	Stabilité après dilution
BEVACIZUMAB				
BEVACIZUMAB - AVASTIN®	PAE	30 jours frigo (Omedit)	NACL	90j - T amb ou frigo si concentration entre 2 et 16mg/ml (Stabilis)
BLEOMYCINE				
BLEOMYCINE®	NACL	24h- 4° (CNHIM) 24h- T amb si IM ou SC	NACL	24h - T amb (stabilis) Les solutions < 0,03mg/ml ne sont pas stables
BLEOMYCINE TEVA	PAE	24h -T amb ou 10j frigo (RCP)	NACL ou G5	24h -T amb (RCP)
CETUXIMAB				
CETUXIMAB - ERBITUX®	PAE	30 jours frigo (Omedit)	NACL	14 j - frigo si concentrations de 2mg/ml ou 20mg/ml (Stabilis) 90j- T amb si concentration de 5mg/ml (Stabilis) 48h- T amb (RCP)
CARBOPLATINE				
CARBOPLATINE ACCORD	PAE	Absence de données	G5 ou NACL (perf <1h)	24h - frigo ou 8h T amb (RCP) 7j -T amb (laboratoire)
CARBOPLATINE HOSPIRA	PAE	Absence de données	G5 ou NACL (perf <1h)	96h - frigo ou 48h-T amb si G5, Immédiat si NACL (laboratoire)
CARBOPLATINE SANDOZ	PAE	72h- T amb (RCP) 28j- T amb (laboratoire)	G5 ou NACL (perf <1h)	72h- T amb (RCP) 28j- frigo si G5, Immédiat si NACL (laboratoire)
CISPLATINE				
CISPLATINE MYLAN	PAE	14j - T amb (laboratoire)	NACL	24h- T amb (RCP) 14j - T amb pour une concentration de 0,6mg/ml (laboratoire)
CISPLATINE TEVA	PAE	Absence de données	NACL	Absence de données
CISPLATINE ACCORD	PAE	Absence de données	NACL	24h- T amb (RCP) 21j - T amb (laboratoire)
CYCLOPHOSPHAMIDE				
CYCLOPHOSPHAMIDE ENDOXAN®	NACL ou EPPI	NACL 48h- frigo (RCP) EauPPI 7j - frigo (20mg/ml)	NACL ou G5	8h en cas de mélange avec le MESNA 30j - frigo si concentration 10mg/ml (Stabilis) 7j - frigo si concentration de 1 à 4,5mg/ml (Stabilis)
CYTARABINE				
CYTARABINE - ARACYTINE®	Solvant fourni	24h -T amb (RCP)	NACL ou G5	48h- T amb (RCP) 14j- frigo dans G5 concentration de 0,1 à 1mg/ml dans une poche sans PVC (SFPO)
CYTARABINE SANDOZ	PAE	28j -T amb (RCP)	NACL ou G5	28j- T amb si NACL (RCP) 14j- T amb si G5 (RCP)

DCI / SPECIALITE	Recon- stitution	Stabilité du flacon après ouverture du flacon ou reconstitution	Dilution	Stabilité après dilution
DOCETAXEL				
DOCETAXEL - TAXOTERE®	PAE	6h - T amb (RCP) 30 j T amb (Omedit)	NACL ou G5	7j - frigo (laboratoire) 4h - T amb (RCP) - 28j - T amb (SFPO)
DOCETAXEL SANDOZ	PAE	28j -T amb (laboratoire)	NACL ou G5	4h - T amb (RCP) 48h - frigo (laboratoire)
DOCETAXEL ACTAVIS	PAE	30j-T amb ou frigo (laboratoire FKF)	NACL ou G5	4h - T amb (RCP) 30j - frigo pour un concentration entre 0,2 et 0,8mg/ml (laboratoire FKF)
DOXORUBICINE				
DOXORUBICINE - ADRIBLASTINE®	EPPi ou NACL	24h -T amb ou 48h - frigo (RCP)	NACL ou G5	24j - T amb ou 43j - frigo à une concentration de 0,1mg/ml (RCP)
DOXORUBICINE SANDOZ	PAE	28j - frigo ou 4j - T amb (laboratoire)	NACL ou G5	28j - frigo ou 4j - T amb (RCP)
DOXORUBICINE TEVA	PAE	Absence de données	NACL ou G5	7j -T amb pour des concentrations entre 0,05 et 5mg/ml(RCP)
DOXORUBICINE LIPOSOMALE				
DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE CAELYX®	PAE	30j T amb	G5	24h - frigo (RCP)
DOXORUBICINE LIPOSOMALE MYOCET®	NACL	5j - frigo ou 8h - T amb (RCP)	NACL	24h - frigo (RCP)
EPIRUBICINE				
EPIRUBICINE FARMORUBICINE®	EPPi ou NACL	24h -T amb ou 48h - frigo (RCP)	NACL ou G5	7j - frigo (RCP) 43j - frigo (SFPO)
EPIRUBICINE SANDOZ	PAE	28j - frigo ou 4j - T amb (RCP)	NACL ou G5	7j - frigo (RCP)
EPIRUBICINE MYLAN	PAE	7j T amb (laboratoire)	NACL ou G5	7j T amb (laboratoire)
ETOPOSIDE				
ETOPOSIDE MYLAN	PAE	Absence de données	NACL ou G5	48h - T amb (laboratoire)
ETOPOSIDE TEVA	PAE	Absence de données	NACL ou G5	12h - T amb (laboratoire)
FLUDARABINE				
FLUDARABINE SANDOZ	PAE	28j - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	28j - T amb (RCP)
FLUDARABINE TEVA	PAE	Absence de données	NACL OU G5	3j - T amb (RCP)
5 - FLUOROURACILE				
SFU SANOFI	PAE	8h - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	8h - T amb (RCP) ou 3j - T amb (laboratoire)
SFU SANDOZ	PAE	28j - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	28j - T amb (RCP)
SFU ACCORD	PAE	7j - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	24h T-amb (RCP) ou 28j - T amb (laboratoire)
FOLINATE DE CALCIUM				
FOLINATE DE CA SANOFI	NACL	24H T- amb (RCP)	NACL OU G5	4 j - T amb (RCP)
FOLINATE DE CA SANDOZ	PAE	28 j T- amb (laboratoire)	NACL OU G5	48 h T-amb (RCP)
GEMCITABINE LYOPHILISAT				
GEMCITABINE MYLAN	NACL	14j -T amb (laboratoire)	NACL	21j - T amb (laboratoire)
GEMCITABINE ACCORD	NACL	21j T-amb (laboratoire)	NACL	35j - T amb (laboratoire)
GEMCITABINE SANDOZ	NACL	14j -T amb (laboratoire)	NACL	14j -T amb (laboratoire)
GEMCITABINE FRESENIUS	NACL	35j - T amb (laboratoire)	NACL	120j - T amb (laboratoire)
GEMCITABINE SOLUTION				
GEMCITABINE MYLAN	PAE	28j -T amb (RCP)	NACL	5j - T amb (RCP)
GEMCITABINE SANDOZ	PAE	28j T-amb(RCP)	NACL OU G5	28j T-amb (RCP)
IFOSFAMIDE				
IFOSFAMIDE HOLOXAN®	EPPi	24h - frigo (RCP)	NACL	48h - T amb (RCP) - 8j - T amb (Stabilis) 7j en cas d'ajout d'Uromitexan®
IRINOTECAN				
IRINOTECAN MYLAN	PAE	7j - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	24h - T amb (RCP) 24h - T amb (poche PVC) ou 4j -T amb (sans PVC) (laboratoire)
IRINOTECAN FRESENIUS	PAE	28j - T amb (laboratoire)	NACL OU G5	84j - T amb (laboratoire)
IRINOTECAN SANDOZ	PAE	28j frigo 28j T-amb abri lu(RCP)	NACL OU G5	28j - frigo (laboratoire)
IRINOTECAN HOSPIRA	PAE	Utilisation immédiate (RCP)	NACL OU G5	72h - frigo (RCP) - 84j frigo dans NACL ou G5 poche en polyoléfine à une cc de 0,4 à 2,8mg/ml ou dans NACL poche PVC (laboratoire)
LEVOFOLINATE DE CALCIUM				
LEVOFOLINATE DE CA SANOFI	EPPi	4j t- amb (SFPO)	NACL OU G5	36h T -amb (RCP)
LEVOFOLINATE CA- ELVORINE®	PAE	36h T-amb	NACL OU G5	36h T -amb (RCP)
METHOTREXATE				
MTTX TEVA	PAE	30j T amb (Omedit)	NACL OU G5	Absence de données

DCI / SPECIALITE	Recon- stitution	Stabilité du flacon après ouverture du flacon ou reconstitution	Dilution	Stabilité après dilution
MESNA				
MESNA UROMITEXAN®	PAE	5j T-amb sauf le 400mg	NACL OU G5	8h T-amb (RCP)
MITOXANTRONE				
MITOXANTRONE MYLAN	PAE	28j T- amb (IRCP)	NACL OU G5	48h T-amb (RCP)
MITOXANTRONE TEVA	PAE	7 j -T amb (RCP)	NACL OU G5	48h T-amb (RCP)
MITOXANTRONE SANDOZ	PAE	28j T- amb (laboratoire)	NACL OU G5	28j frigo ou 7j T-amb (laboratoire)
OXALIPLATINE				
OXALIPLATINE - ELOXATINE®	EPPI ou G5	48h frigo (CNHIM)	G5	24h frigo (RCP)
OXALIPLATINE ACCORD	EPPI ou G5	48h frigo (CNHIM)	G5	48h frigo ou 24h T-amb (RCP)
OXALIPLATINE HOSPIRA	EPPI ou G5	48h frigo (CNHIM)	G5	56 J frigo ou T amb à l' abri de la lumière dans G5 poche PVC ou polyoléfine à une cc de 0,2 à 1mg/ml
PACLITAXEL				
PACLITAXEL SANDOZ	PAE	28j T-amb (RCP)	NACL OU G5	14j frigo (RCP)
PACLITAXEL HOSPIRA	PAE	Absence de données	NACL OU G5	72h T-amb (RCP)
PACLITAXEL FRESENIUS	PAE	28j t -amb	NACL OU G5	14j T-amb (laboratoire)
PANITUMUMAB				
PANITUMUMAB- VECTIBIX®	PAE	30j frigo (Omedit)	NACL	24h T-amb (RCP)
PEMETREXED				
PEMETREXED- ALIMTA®	NACL	7j frigo ou T amb (Omedit)	NACL	24 h T-amb (RCP)
RITUXIMAB				
RITUXIMAB- MABTHERA®	PAE	30j frigo (Omedit)	NACL OU G5	24h frigo + 12h supplémentaire T -amb (RCP)
TOPOTECAN				
TOPOTECAN - HYCAMTIN®	EPPI	24h frigo (Omedit)	NACL OU G5	24h frigo ou 12h T-amb (RCP)
TRASTUZUMAB				
TRASTUZUMAB- HERCEPTIN®	EPPI	48h frigo (RCP)	NACL	24h T-amb (RCP)

Baisse des prix CEPS BEVACIZUMAB et DOCETAXEL

- Baisse de 60% du prix CEPS du docetaxel au 1^{er} septembre 2011

Paru au Journal Officiel du 26 juillet 2011

DOCETAXEL	ANCIEN PRIX CEPS HT	NVEAU PRIX CEPS HT au 1er sept 2011
20 mg	174,60 €	69,84 €
80mg	679 €	271,60 €
140mg	1 152,60 €	461,04 €
160mg	1 316,80 €	526,72 €

- Baisse du prix CEPS du bevacizumab au 1^{er} septembre 2011 et 1^{er} janvier 2012

Paru au Journal Officiel du 28 avril 2011

AVASTIN®	ANCIEN PRIX CEPS HT	NVEAU PRIX CEPS HT au 1er sept 2011	NVEAU PRIX CEPS HT au 1er janvier 2012
100mg	348,10 €	320,25 €	295,88 €
400mg	1 281 €	1 178,47 €	1 088,79 €

Evaluation des médicaments anticancéreux de la liste hors GHS dans les cancers pédiatriques - Mai 2011

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS PEDIATRIQUES

(AMM : Autorisation de mise sur le marché, avec libellé d'indication pédiatrique dans la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS PÉDIATRIQUES	AMM Avec libellé d'indication pédiatrique dans la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du RCP	PTT	SNA
► BICNU® -Carmustine- <ul style="list-style-type: none"> Tumeurs cérébrales pédiatriques 			X
► BUSILVEX® -Busulfan- <ul style="list-style-type: none"> Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent. 	X		
► EVOLTRA® -Clofarabine- <ul style="list-style-type: none"> Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. 	X		

Mise à jour des RBU hors GHS dans les cancers gynécologiques et les cancers du sein - Juin 2011

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS GYNECOLOGIQUES	AMM	PTT	SNA
► CAELYX® - chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée <ul style="list-style-type: none"> Traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1ère intention à base de platine. Cancers gynécologiques, en association aux taxanes. 	X		X
► ERBITUX® - cetuximab <ul style="list-style-type: none"> Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan. 			X
► HYCAMTIN® INJECTABLE- topotecan <ul style="list-style-type: none"> Topotecan, en monothérapie, est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une 1ère ou plusieurs lignes de chimiothérapie. Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association. 	X		
► YONDELIS® - trabectédine <ul style="list-style-type: none"> Yondelis® en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine. 	X		

Infos pratiques

SYNTHESE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCRÉUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DU SEIN

JUIN 2011

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
▶ AVASTIN® - Bévacicumab			
<ul style="list-style-type: none"> AVASTIN® en association au paclitaxel est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de cancer du sein métastatique. 	X		
<ul style="list-style-type: none"> Cancers du sein métastatiques, en traitement de première ligne, en monothérapie « d'emblée » 			X
▶ CAELYX® - Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée			
<ul style="list-style-type: none"> CAELYX® est indiqué en monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes 	X		X
▶ FASLODEX® - Fulvestrant			
<ul style="list-style-type: none"> FASLODEX® est indiqué en traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes 	X		
▶ HERCEPTIN® - Trastuzumab			
HER-2 : IHC3+ et/ou FISH+, et/ou CISH+ HER-2 : IHC 1+, IHC 2+, et/ou FISH-, et/ou CISH-	X		X
<ul style="list-style-type: none"> Cancers du sein métastatique, en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas Cancers du sein métastatiques, en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé Cancers du sein métastatiques, en association avec le docetaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique Cancers du sein métastatiques, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) 	X		

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
<ul style="list-style-type: none"> En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel 	X		
<ul style="list-style-type: none"> En traitement adjuvant du cancer du sein associant le docetaxel et le carboplatine Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante 	X	X	X
▶ MYOCET® - Doxorubicine liposomale			
<ul style="list-style-type: none"> Myocet®, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne. Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®) 	X		X
▶ TAXOTERE® - Docetaxel			
<ul style="list-style-type: none"> Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire Taxotere® (docetaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. En association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant En association au trastuzumab, dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique En association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC 100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m²) Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75mg/m²) Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association séquentielle (docetaxel, 100 mg/m²) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m²) 	X	X	X
▶ THEPRUBICINE® - Pirarubicine			
<ul style="list-style-type: none"> Cancers du sein métastatiques et en cas de récurrence locale 	X		

Mise à jour des RBU hors GHS dans les cancers hématologiques de l'adulte

MODIFICATIONS APORTEES SUR LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES DEPUIS LA VERSION D'AVRIL 2010

- Aucun nouveau PTT rédigé.
- PTT supprimés :

MABCAMPATH®-alemtuzumab :

- « Leucémie prolymphocytaire T en 2^{ème} ligne ».

MABTHERA®-rituximab :

- « Lymphome du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie contenant le cyclophosphamide et/ou la fludarabine et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine ».
- « Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides) »

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES DE L'ADULTE

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS HÉMATOLOGIQUES	AMM	PTT	SNA
▶ ATRIANCE® -Nelarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La nelarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie. 	X		
▶ BICNU® -Carmustine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seul ou en association dans le traitement des : <ul style="list-style-type: none"> - Myélomes multiples - Lymphomes hodgkiniens - Lymphomes non hodgliniens 	X X X		
▶ BUSILVEX® -Busulfan-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. ▪ Busilvex® suivi par cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent. ▪ Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie. 	X X		X
▶ CAELYX® -Doxorubicine liposomale pégylée-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. 	X		
▶ DEPOCYTE® -Cytarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Chez la plupart des patients un tel traitement fera partie des soins palliatifs de la maladie. 	X		
▶ EVOLTRA® -Clofarabine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. 	X		
▶ LEUSTATINE® -Cladribine-			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement de la leucémie à tricholeucocytes. 	X		

Infos pratiques

<p>▶ LEVACT® -Bendamustine-</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association. Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib. 	X		
<p>▶ LITAK® -Cladribine-</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement de la leucémie à tricholeucocytes. 	X		
<p>▶ MABCAMPATH® -Alemtuzumab-</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. 	X		
<p>▶ MABTHERA® -Rituximab-</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphome non hodgkinien En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction. En monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. En association à une chimiothérapie "CHOP"(cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+. Leucémie lymphoïde chronique MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera®, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera® en association à une chimiothérapie. Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP. 	X		X
<p>▶ NIPENT® -Pentostatine-</p> <ul style="list-style-type: none"> En monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte. 	X		
<p>▶ REVLIMID® -Lenalidomide-</p> <ul style="list-style-type: none"> Revlimid® est indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. 	X		

ASCO - 47^{ème} congrès américain en oncologie : ce qu'il faut retenir

Actualités

Sein et ovaire

Cancer du sein et anti-angiogénique

La place des anti-angiogéniques dans le cancer du sein est un peu floue. Aux Etats Unis, on attend la décision de la FDA concernant l'AMM d'Avastin® dans le traitement en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique HER2 négatif en association au paclitaxel. En Europe, l'EMA a maintenu l'indication en première ligne avec le paclitaxel et depuis peu avec la capecitabine.

L'essai RIBBON 2 en deuxième ligne métastatique, qui compare l'association du bevacizumab à une anthracycline ou une taxane, montrerait un bénéfice sur la survie globale, à la limite de la significativité, dans la population triple Négative (*A.Brusky Abstract.1010*).

Confirmation de l'intérêt du Bevacuzimab dans le cancer de l'ovaire avancé, en association à une chimiothérapie.

Plusieurs études montrent l'intérêt du bevacuzimab dans les cancers de l'ovaire à un stade avancé, en association avec la chimiothérapie.

L'étude OCEANS : patientes en rechute d'un cancer ovarien, platino-sensibles, traitées par une chimiothérapie à base de carboplatine et gemcitabine, associée ou non au bevacuzimab en deuxième ligne.

Il a été noté une amélioration significative de la survie sans progression (SSP), un taux de réponse significativement plus élevé.

Les données sur la survie globale (SG) sont attendues. (*Kristensen G et Al, Abstract LBA5006*)

L'étude ICON7 : patientes avec un cancer ovarien à haut risque après réduction chirurgicale, traitées par une chimiothérapie à base de paclitaxel / carboplatine associée ou non au bevacuzimab en première ligne. Amélioration de la survie sans progression significative pour le sous groupe à haut risque. Les résultats définitifs sont attendus en 2013 (*Buckanovich et al, Abstract 5008*).

Poumon

Pas de nouveautés, côté « poumon » si ce n'est que le traitement moléculaire des cancers bronchiques se fait en « routine » grâce à la mise en place des plateformes de biologie moléculaire, qui permettent la prescription des médicaments ciblant l'EGF-R. Pas de travaux, cette année, sur les cancers à petites cellules et les mésothéliomes.

Urologie

Cancer de la prostate et Cabozantinib

Malgré la castration chimique, le cancer de la prostate continue à progresser et des métastases, souvent osseuses, apparaîtront.

Les premiers résultats du cabozantinib ont été présentés dans une étude de phase II. Cette molécule appartient à la famille des inhibiteurs des tyrosines Kinases et agit à deux niveaux: le récepteur c-MET et le récepteur VEGF.

Cette molécule prescrite à des patients avec métastases osseuses, a montré une résolution totale ou partielle des métastases de 76%, attestée par scintigraphie (TDM).

Cette disparition radiologique s'est traduite par un arrêt ou une diminution des doses des antalgiques narcotiques dans 56% des cas et 67% des patients ont rapportés des douleurs moins fortes.

Ces résultats sont importants puisque les lésions osseuses sont un facteur de morbidité et de mortalité dans cette maladie. Les résultats doivent être confirmés dans des essais cliniques ultérieurs pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans les cancers prostatiques avancés (*Hussain M, Abstract 4516*).

Digestif

Cancer du colon : échec de l'Avastin® en adjuvant

L'actualisation des résultats des essais NSABP et AVANT confirme les résultats négatifs de l'ajout de bevacuzimab pendant 1 an à une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine d'un cancer du côlon de stade II ou III après résection (*Abstract 3508 et 3509*).

Intérêt confirmé du Vectibix® en première ligne dans le cancer colorectal métastatique.

L'analyse finale de l'essai de phase III PRIME confirme que l'addition du panitumumab à une chimiothérapie de première ligne par FOLFOX4, améliore la survie sans progression et le taux de réponse chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique KRAS sauvage.

Mélanomes

C'est la grande nouveauté de cette année! Depuis trente ans, aucune étude de phase III n'avait démontré qu'un traitement pouvait améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome de stade avancé ou métastatique, que ce soit une chimiothérapie ou une immunothérapie.

Le mélanome est le 5^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 7^{ème} chez la femme. On estime 7000 nouveaux cas dépistés par an, en France. Le mélanome, avec un risque de métastases variant entre 10% au stade 1A jusqu'à 70% au stade 3C, a un taux de survie de 15% à cinq ans.

Le Vémurafénib ZELBORAF® (Roche)

- ▶ Le vémurafénib est un inhibiteur de BRAF, qui inhibe l'activité de la protéine mutante BRAF V600 que l'on retrouve dans la moitié des mélanomes.
- ▶ L'étude de phase III randomisée, BRIM3, a comparé l'efficacité du vémurafénib au traitement standard par dacarbazine, en première ligne de traitement chez 675 patients atteints d'un mélanome métastatique avancé non préalablement traité, grade IIIC ou IV, non opérable et porteur de la mutation BRAF V600E.

Une réduction de 63% du risque de décès et de 74% du risque de progression avec vémurafénib par rapport à la chimiothérapie.

Le taux de réponse est neuf fois plus élevé que dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie.

Ainsi, à 6 mois, 84% des patients sous vémurafénib étaient en vie contre 64% des patients ayant reçu une chimiothérapie.

Le vémurafénib permet d'obtenir une augmentation du taux de réponses, de la survie globale et de la survie sans progression extrêmement significative par rapport au bras témoin (*The New England Journal of Medicine*- 5 juin 2011 10.1056/NEJMoa1103782).

Roche évalue parallèlement une autre association avec le vémurafénib, en l'occurrence avec sa molécule expérimentale GDC-0973, un inhibiteur de la protéine MEK, chez des patients ayant précédemment reçu le vémurafénib en monothérapie.

Le vémurafénib est aussi développé dans d'autres tumeurs. Une phase II a commencé dans une tumeur papillaire métastatique et non résécable de la thyroïde testée positive aux mutations BRAF 600 et résistante à un traitement par l'iode radioactif.

- ▶ Suite aux résultats de la phase II, l'AFSSAPS a donné un avis favorable à la mise à disposition précoce du vémurafénib dans les mélanomes métastatiques porteurs d'une mutation du gène BRAF, après échec d'au moins une ligne de traitement au stade métastatique et ne pouvant être inclus dans un essai clinique dans le cadre d'une ATU de cohorte. (courrier du 8 avril 2011)
- ▶ Suite aux résultats, à 6 mois, de la phase III, publiée en juin, la commission d'AMM a émis un avis favorable à l'extension de l'ATU de cohorte de Vémurafénib aux patients atteints d'un mélanome métastatique porteurs de la mutation du BRAF V600E en première ligne de traitement lors de la séance du 21 juillet.
- ▶ L'AMM Américaine a été obtenue le 18 août 2011.

L'Ipilimumab - YERVOY® (BMS)

- ▶ L'ipilimumab est un anticorps monoclonal dont le mécanisme d'action ne cible pas les cellules cancéreuses mais repose sur l'activation du système immunitaire.

Il bloque le CTLA-4 (antigène du lymphocyte T Cytotoxique 4), exprimé à la surface des lymphocytes T et qui inhibe la réponse immunitaire. En bloquant l'action du CTLA-4, l'ipilimumab entraîne une activation de la défense immunitaire.

- ▶ L'étude de phase III randomisée, a comparé l'efficacité de l'ipilimumab associé à la dacarbazine versus dacarbazine plus placebo, chez des patients atteints d'un mélanome métastatique avancé, stade III ou IV.

Une survie globale médiane de 11.17 mois versus 9.07 mois pour la dacarbazine associée à l'ipilimumab. Après 3 ans, 20.8% de patients vivants pour l'association versus 12.2% (*The New England Journal of Medicine*- 5 Juin 2011 10.1056/NEJMoa1103782).

BMS a obtenu l'AMM aux Etats Unis pour Yervoy®, le 25 mars 2011, dans la prise en charge du mélanome métastatique avancé mais reste très surveillé en raison de ses effets secondaires extrêmement sévères, mettant parfois en jeu le pronostic vital.

La commission européenne a approuvé, en juillet, le traitement du mélanome métastatique à un stade avancé, Yervoy®.

La commission d'AMM (réunion du 22 juillet) a proposé que ce médicament soit réservé à l'usage hospitalier et qu'au regard de la toxicité attendue, son administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

- ▶ Les deux laboratoires Roche et BMS ont publié un communiqué annonçant une coopération pour évaluer l'association des deux produits.

Nouvelle AMM pour le bevacizumab

Le CHMP a rendu un avis positif, le 28 avril 2011, et recommande que les indications du médicament Avastin® (bevacizumab) commercialisé par les laboratoires Roche Registration Ltd, soient étendues au traitement de première ligne, en association avec de la capecitabine, des patients atteints d'un cancer du sein métastatique chez qui le traitement avec d'autres alternatives de chimiothérapie, incluant les taxanes ou les anthracyclines, n'est pas approprié.

Extension d'AMM pour le trastuzumab

Herceptin® est désormais indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein, HER2 positif, en association avec paclitaxel ou docetaxel après une chimiothérapie adjuvante avec doxorubicine et cyclophosphamide.

Egalement, en situation adjuvante, dans les cancers du sein HER2 positif, en association avec docetaxel et carboplatine. (mars 2011)

AMM pour Jevtana® 60MG – Laboratoires Sanofi

Le cabazitaxel a obtenu l'AMM, le 17 mars 2011, dans l'indication : « En association à la prednisone, ou la prednisolone, dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docetaxel. »

L'ATU de cohorte a pris fin le 7 juillet. Les laboratoires Sanofi sont en attente du prix CEPS.

Avis défavorable de la commission d'AMM pour l'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte du denosumab.

Le denosumab est un nouveau médicament destiné à prévenir des complications osseuses chez les patients adultes présentant une pathologie maligne, avec atteinte osseuse.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis positif le 19 Mai 2011 pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Xgeva® (denosumab) des laboratoires Amgen Europe B.V. dans l'indication « préven-

tion des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez les patients adultes présentant des tumeurs solides avec métastases osseuses ». Un plan de gestion de risques sera mis en place dans le cadre de la mise sur le marché, notamment pour surveiller les effets indésirables du type ostéonécrose de la mâchoire.

Cependant, en l'absence de besoin clairement établi d'une mise à disposition précoce de ce médicament pour des patients sans alternative thérapeutique, la commission d'AMM a émis un avis défavorable à la mise à disposition précoce de Xgeva® dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Toutefois, elle n'est pas opposée à l'octroi d'ATU nominatives, notamment en cas d'allergie avérée aux traitements disponibles, sous réserve d'une évaluation au cas par cas et de la mise en place d'un suivi renforcé des patients traités portant notamment sur les risques d'ostéonécrose de la mâchoire.

Extension d'AMM européenne pour Tarceva®

Roche a obtenu une extension d'AMM européenne pour l'utilisation de l'erlotinib en première intention chez les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules présentant une mutation de l'EGFR.

Extension d'AMM pour Afinitor®

Novartis a obtenu une extension d'AMM européenne pour l'utilisation de l'évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables ou métastatiques, bien ou modérément différenciées.

L'inhibiteur de mTor avait déjà l'AMM dans le traitement du carcinome rénal avancé dont la maladie a progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

**AMM européenne de l'acétate d'abiratéronne Zytiga®
Laboratoires Janssen**

Janssen a obtenu l'AMM européenne pour le traitement du cancer de la prostate le 5 septembre. L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte s'est terminée mardi 10 septembre (1700 patients ont été inclus).

Zytiga® est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables.

Zytiga® est indiqué « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement du cancer métastatique avancé de la prostate hormono-résistant chez les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie à base de docetaxel. »

L'acétate d'abiratéronne est un inhibiteur oral irréversible agissant au niveau de la 17 alpha hydroxylase et de la C17, 20-lyase, enzymes actives dans la synthèse des androgènes surrénaliens.

Le Zytiga® empêche la production de testostérone au niveau des testicules, des glandes surrénales et de la prostate.

L'étude de phase III a montré un taux de survie et une médiane de survie plus longue, comparé au placebo.

Restriction d'emploi du Cardioxane® : Dexrazoxane est désormais contre-indiqué chez les enfants et adolescents.

Cette décision fait suite à la mise en évidence chez les enfants traités par cette molécule, d'une augmentation du risque de cancers secondaires (leucémie myéloïde aigüe et syndrome myélodysplasique), de myelosuppressions sévères et d'infections graves, en l'absence de preuve d'efficacité clinique dans cette population.

Cardioxane® est désormais réservé aux patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique. Son utilisation, en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative, est déconseillée.

La dose minimale cumulée d'anthracyclines préalable à l'utilisation du dexrazoxane est de 300mg/m² pour la doxorubicine et de 540mg/m² pour l'épirubicine.

Le rapport de dose recommandé pour l'utilisation de dexrazoxane/doxorubicine et de dexrazoxane/épirubicine est de 10 pour 1 - *AFSSAPS - 01/02/2011*.

Kératites et kératites ulcéreuses associées à Vectibix®

Depuis la commercialisation de Vectibix®, un cas grave de kératite et trois cas graves de kératites ulcéreuses ont

été rapportés chez les patients traités par le panitumumab en monothérapie.

Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être pris en compte.

Si le diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement doit être suspendu ou arrêté.

Chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresses oculaires graves, le Vectibix® doit être utilisé avec précaution.

Il est rappelé que le port de lentilles de contact est un facteur de risque pour la survenue de kératite et kératite ulcéreuse.

Le résumé des caractéristiques du produit a été actualisé afin d'inclure l'information sur les kératites et kératites ulcéreuses. *AFSAPS - 10 juin 2011*

Médicaments contenant des bisphosphonates et risque de fracture du fémur

Le CHMP a conclu que le risque de fracture atypique du fémur constituait un risque associé à l'ensemble des médicaments de la classe des bisphosphonates, indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. Ce risque sera donc inscrit dans les informations des caractéristiques du produit (RCP) de tous les médicaments appartenant à cette classe. Jusqu'à présent il n'était inscrit que dans les informations des médicaments contenant de l'alendronate. Le CHMP considère que les bénéfices des médicaments appartenant à la classe des bisphosphonates restent supérieurs aux risques associés. *AFSAPS - Mai 2011*

Aliments et cancer

L'agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) a publié le 26 mai 2011, dans un rapport intitulé « Nutrition et cancer », ses recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers.

La prévention nutritionnelle des cancers est légitime et peut être efficace.

Huit facteurs « présentant des niveaux de preuve convaincants ou probables de relation avec le cancer » ont été identifiés.

Cinq d'entre eux sont des facteurs de risque augmentant le risque de cancer :

- **Les boissons alcoolisées** présentent un niveau de preuve convaincant pour plusieurs cancers: bouche, larynx, œsophage, côlon-rectum chez l'homme et le sein. Le niveau de preuve est probable pour le cancer du foie et celui du côlon-rectum chez la femme.
- **Le surpoids et l'obésité** présentent un niveau de preuve convaincant pour les cancers de l'œsophage, l'endomètre, le rein, le côlon-rectum, le pancréas et le sein après la ménopause.
- **La consommation de viandes rouges et de charcuteries** présentent un niveau de preuve convaincant pour le cancer colorectal.
- **La consommation de sel et d'aliments salés** ont un niveau de preuve probable pour le cancer de l'estomac.
- **Les compléments alimentaires à base de bêta-carotène** présentent un niveau de preuve convaincant pour le cancer du poumon chez les fumeurs.

Trois facteurs contribuent à la diminution du risque de cancer :

- **L'activité physique** avec un niveau de preuve convaincant pour le cancer du côlon.
- **La consommation de fruits et légumes** avec un niveau de preuve probable pour les cancers de la bouche, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac et du poumon.
- **L'allaitement exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois** avec un niveau de preuve convaincant pour le cancer du sein.

Le rapport de l'ANSES va dans le sens des recommandations du Programme national nutrition santé (PNNS2) :

Réduire la consommation des boissons alcoolisées, promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée ainsi que l'activité physique. Les experts précisent également que ces recommandations ne ciblent pas la consommation ou l'éviction d'un aliment en particulier.

AUGMENTATION DU RISQUE ^a		
Facteur nutritionnel	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Boissons alcoolisées	Bouche, pharynx, larynx, oesophage, côlon-rectum chez l'homme	Convaincant
	Sein chez la femme (pré- et post-ménopause)	Probable
Surpoids et obésité	Foie, côlon-rectum chez la femme	Convaincant
	Œsophage, pancréas, côlon-rectum, sein (post-ménopause), endomètre, rein	Probable
Excès d'adiposité abdominale	Vésicule biliaire	Convaincant
	Côlon-rectum	Probable
Taille à l'âge adulte ^b	Pancréas, sein (post-ménopause), endomètre	Convaincant
	Côlon-rectum, sein (post-ménopause)	Probable
Prise de poids au cours de la vie adulte	Pancréas, sein en pré-ménopause, ovaire	Convaincant
Poids de naissance élevé	Sein (post-ménopause)	Probable
Viande rouge	Sein (pré-ménopause)	Convaincant
Charcuterie	Côlon-rectum	Convaincant
Aflatoxines ^c	Côlon-rectum	Convaincant
Arsenic dans l'eau potable	Foie	Convaincant
Supplémentation en β-carotène	Poumon	Probable
	Peau	Convaincant
Aliments et produits salés	Estomac	Probable
Sel	Estomac	Probable
Poisson salé à la cantonnaise ^d	Estomac	Probable
Poisson salé à la cantonnaise ^d	Naso-pharynx	Probable
Alimentation riche en calcium	Prostate	Probable
Maté ^e	Œsophage	Probable
DIMINUTION DU RISQUE		
Facteur nutritionnel	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Activité physique	Côlon-rectum	Convaincant
	Sein (post-ménopause), endomètre	Probable
Allaitement	Sein (pré- et post-ménopause)	Convaincant
Légumes non féculents	Bouche, pharynx, larynx, oesophage, estomac	Probable
Légumes de la famille des alliums ^f	Estomac	Probable
Ail	Estomac	Probable
Fruits	Côlon-rectum	Probable
Aliments contenant des fibres ^g	Bouche, pharynx, larynx, oesophage, poumon, estomac	Probable
Aliments contenant de l'acide folique ^g	Côlon-rectum	Probable
Aliments contenant des caroténoïdes ^g	Pancréas	Probable
Aliments contenant du β-carotène ^g	Bouche, larynx, pharynx, poumon	Probable
Aliments contenant du lycopène ^g	Œsophage	Probable
Aliments contenant de la vitamine C ^g	Prostate	Probable
Aliments contenant du sélénium ^g	Œsophage	Probable
Lait	Prostate	Probable
Supplémentation en calcium ^h	Côlon-rectum	Probable
Supplémentation en sélénium ^h	Côlon-rectum	Probable
Surpoids et obésité	Prostate	Probable
	Sein (pré-ménopause)	Probable

Carence en fer et/ou anémie chez le patient atteint d'un cancer

Le MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) s'est tenu à Athènes du 23 au 25 juin 2011. Ces deux sujets ont été abordé par Matti Aapro, ancien président de la MASCC.

On sait que l'anémie est fréquente chez les patients souffrant d'un cancer et à l'origine de fatigue et d'altération de la qualité de vie. La carence martiale est relativement peu étudiée en cancérologie, or, toutes histologies confondues, 50% des patients ont un déficit en fer lors du diagnostic initial et 30% ont un déficit en fer et une anémie. La carence en fer est associée à une altération de l'état général, une fatigue, ainsi qu'une baisse des capacités cognitives.

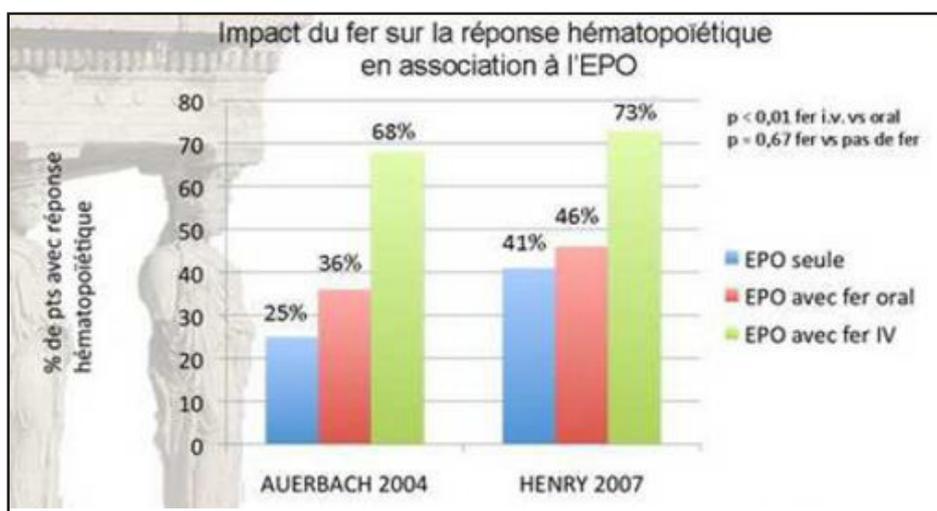
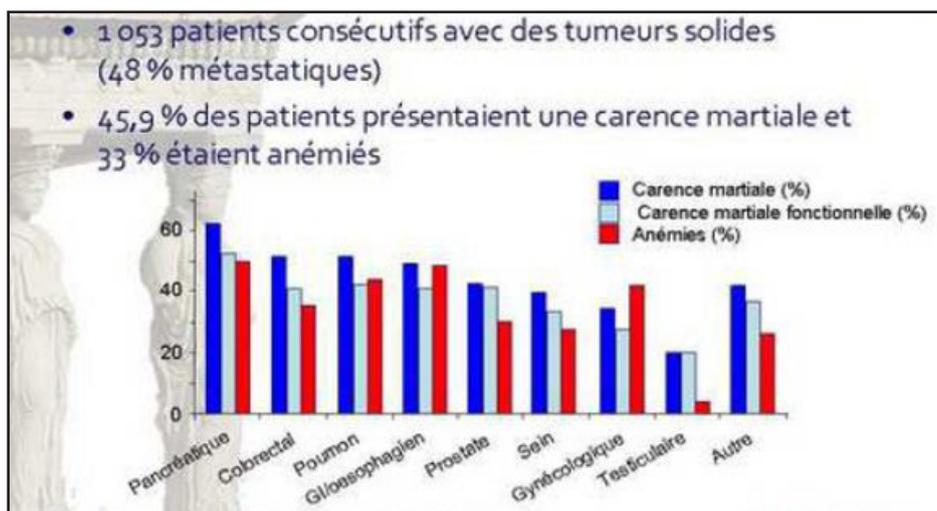
Chez les patients non cancéreux souffrant d'insuffisance cardiaque, la correction de la carence martiale par fer injectable (carboxymaltose ferrique) améliore significativement l'état fonctionnel (Anker, *New England J Med*, 2009).

Des études sont en cours chez les patients atteints d'un cancer. Il est donc important de réaliser un bilan martial (fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine) de façon plus systématique lors du diagnostic et du suivi de ces patients.

Concernant l'anémie, les recommandations sont de limiter les transfusions et de maintenir la dose la plus faible d'EPO. **L'apport de fer injectable à l'EPO, chez les patients atteints d'anémie, accélère la correction de l'anémie par rapport à l'EPO seule, apporte un avantage significatif en terme de qualité de vie et permet de limiter les doses d'EPO voir le recours transfusionnel.**

Dépister et traiter une carence martiale avec du fer injectable est la première des recommandations à appliquer en cas d'anémie en cours de chimiothérapie.

(Ludwig H et al – *Abstarct 982- EHA 2011* / Auerbach M et al -*Clin oncol 2004;22:1301* / Henry DH et al-*Oncologist 2007;12:231* / Mario di Palma et Florian Scotte – *e journaux site edimark*)



Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays riches.

En France, 50 000 nouveaux cas estimés par an, ce qui représente environ 37% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. La plupart de ces cancers sont positifs pour les récepteurs hormonaux. Leur traitement implique la plupart du temps des traitements hormonaux.

Des recommandations actualisées concernant l'hormonothérapie du cancer du sein ont été publiées par l'ASCO en juillet 2010 (American Society of Clinical Oncology).

Nous allons revoir les principes de base de l'hormonothérapie dans le cancer du sein et finirons par les recommandations et les dernières publications.

Les principes de base

► Les récepteurs hormonaux

Le mode d'action de l'hormonothérapie repose sur le fait qu'une cellule cancéreuse peut garder des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone fonctionnels.

Dans ce cas, les hormones naturelles de la patiente peuvent, en théorie, continuer à stimuler la croissance des cellules cancéreuses, d'autant que l'expression des récepteurs hormonaux augmentent avec l'âge.

Les cancers du sein dont les cellules tumorales contiennent des récepteurs d'œstrogènes (RE+) et de progestérone (RP+) sont souvent considérés comme de meilleur pronostic.

► L'hormonothérapie

On considère qu'un cancer du sein est hormono-dépendant (RH+) **lorsque les récepteurs hormonaux (œstrogène ou progestérone) sont présents sur plus de 10% des cellules cancéreuses.**

► Le blocage de la fonction ovarienne ou castration

Dans le cancer du sein, il existe trois moyens de supprimer l'action des œstrogènes :

- La chirurgie

Ovariectomie le plus souvent sous coelioscopie.

- La radiothérapie

Les rayons sont dirigés dans la zone où sont situés les

ovaires. Les doses utilisées sont faibles (12GY). La radiothérapie est de moins en moins utilisée.

- Chimique au moyen des analogues de la LH-RH Goséréline ZOLADEX®, Triptoréline DECAPEPTYL®, Leupropréline ENANTONE®.

On parle d'hormonothérapie suppressive.

Ces médicaments sont administrés par voie intramusculaire ou sous cutanée à un rythme mensuel ou trimestriel, associés à un antiandrogène les cinq premières semaines afin de pallier à une hypersécrétion réactive de LHRH. Le blocage est transitoire et ne dure que le temps du traitement.

Hormonothérapie additive

► Les anti-œstrogènes

- **Le TAMOXIFENE Nolvadex®**

. Mode d'action

Le tamoxifène ne bloque pas la production d'hormones, mais bloque les récepteurs des œstrogènes et donc l'action des œstrogènes sur les cellules cancéreuses.

Il a une action anti-œstrogénique sur les cellules mammaires mais œstrogénique sur l'endomètre ce qui explique l'augmentation de l'incidence de ce cancer sous ce traitement.

. Indications

- En traitement adjuvant chez les femmes pré-ménopausées et ménopausées en prévention des rechutes locales et métastatiques.

- En phase métastatique avec 60% de rémission.

. Effets secondaires

- Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, risque plus élevé de thromboses vasculaires.

- Effet positif sur l'ostéoporose. Effet favorable sur le métabolisme du cholestérol et des lipides.

- Augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

- **Le FULVESTRANT Faslodex®**

. Mode d'action

C'est un anti-œstrogène pur sans effet sur l'endomètre.

Indication

Cette molécule injectable est un traitement de deuxième ligne, indiquée dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée RH+ (récepteurs hormonaux positifs), en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou en cas de progression de la maladie sous traitement.

Effets secondaires

Même profil que le tamoxifène.

► Les progestatifs**- Acétate de mégestrol MEGACE®**Mode d'action

Progestatif de synthèse utilisé dans le cancer du sein pour son effet anti-œstrogénique.

Indication

Traitement palliatif du cancer du sein métastatique

Effets secondaires

Prise de poids et risque thromboembolique

► Les anti-aromatasesMode d'action

Avant la ménopause, les œstrogènes sont essentiellement synthétisés par les ovaires. Après la ménopause, les androgènes d'origine surrénalienne (andostérodione et testostérone) sont convertis en œstrogènes par l'aromatase.

Celle-ci est présente dans les tissus adipeux, les os, les muscles, la peau, le foie, le sein et donc les tumeurs du sein.

Les inhibiteurs de l'aromatase suppriment cette activité.

Les molécules

Il existe deux types chimiques, les inhibiteurs non stéroïdiens, de type 1 et les inhibiteurs stéroïdiens, de type 2. Ces molécules permettent de tarir toutes les sources d'œstrogènes, privant ainsi les cellules tumorales d'un des facteurs de croissance essentiel.

- Les anti-aromatases de type 1 se lient sur le site de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes, de façon irréversible.
- Les anti-aromatases de type 2 agissent de façon réversible sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatasique.

Ils bloquent :

- La formation des œstrogènes à partir de leur précurseurs dans les ovaires et les glandes surrénales.
- La synthèse d'œstrogènes d'origine extra-ovarienne.
- La production d'œstrogènes in situ par la tumeur mammaire.

Anastrozole ARIMIDEX® : anti-aromatase non stéroïdien

Letrozole FEMARA® : anti-aromatase non stéroïdien

Exemestane AROMASINE® anti-aromatase stéroïdien

Indications

Aucun intérêt chez les femmes non ménopausées.

Cancer avancé ou métastatique

En première ligne, l'essai TARGET avec Arimidex® a montré la supériorité de cette approche thérapeutique en terme de progression de la maladie et une meilleure tolérance que le tamoxifène.

En adjuvant

Le recours aux inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant (le plus souvent après chirurgie) a permis d'observer un plus faible risque de récurrence qu'après l'utilisation du seul tamoxifène.

Plusieurs études larges ont comparé ces inhibiteurs au tamoxifène et ont établi leur efficacité dans le traitement des tumeurs mammaires positives pour les récepteurs hormonaux, soit en traitement initial, soit en traitement alternatif avec le tamoxifène.

C'est donc sur ces données que l'ASCO a actualisé ses recommandations sur l'hormonothérapie, en traitement adjuvant, chez les femmes ménopausées ayant une tumeur hormono-dépendante, chez lesquelles on doit envisager l'ajout d'un inhibiteur de l'aromatase en cours de traitement (*American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines : update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer - Journal of clinical oncology - 12 juillet 2010*).

Pour l'instant le moment de leur prescription et sa durée n'ont pas encore fait consensus.

Effets secondaires

Bouffées de chaleur, baisse de la libido, une sécheresse vaginale, douleurs articulaires.

Par rapport au tamoxifène, il y a un risque accru de décalcification osseuse ou d'ostéoporose et de fractures. Outre la recommandation d'une consommation quotidienne augmentée en calcium et vitamine D, il pourra être prescrit un biphosphonate.

Indications et modalités de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein

► avant la ménopause :

Dans les cancers du sein localisés exprimant des récepteurs pour les œstrogènes et/ou la progestérone, soit environ 70 à 80% des cancers du sein, le traitement adjuvant des formes à risque métastatique comporte une hormonothérapie, qui fait le plus souvent suite à une chimiothérapie adjuvante. Le traitement hormonal de référence est le tamoxifène utilisé à la dose de 20mg/j pendant 5 ans. L'intérêt potentiel de l'association tamoxifène plus castration par rapport au tamoxifène seul ou par rapport à la castration seule n'a pas été évalué jusqu'à présent. L'association du tamoxifène à la castration permet de prévenir l'hyperœstrogénémie induite et la survenue de kystes de l'ovaire. La castration chirurgicale sera considérée comme la méthode de choix.

Les traitements adjuvants par inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être utilisés chez les femmes pré-ménopausées.

► après la ménopause :

Le traitement adjuvant de référence, jusqu'à aujourd'hui, des cancers RH+ est le tamoxifène, 20 mg/j pendant 5 ans, avec une diminution du risque relatif annuel de rechute locorégionale et métastatique d'environ 45 % dans les cancers du sein RH+.

Concernant les anti-aromatases, l'anastrozole (1mg/j pendant 5 ans), en comparaison avec le tamoxifène (20mg/j pendant 5 ans) améliore légèrement mais significativement la survie sans rechute à 5 ans (bénéfice absolu de 2,5% environ), sans bénéfice de survie globale significatif démontré avec le recul actuel. Ce bénéfice est plus important pour les patientes (RE+) et (RP-) que pour les patientes (RE+) et (RP+). L'anastrozole a obtenu l'AMM dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormono-dépendants chez la femme ménopausée en 2004.

Le choix entre tamoxifène et anti-aromatase doit tenir

compte du bénéfice attendu en termes d'efficacité/toxicité, des contre-indications au tamoxifène (en rapport avec le risque thromboembolique veineux et le risque endométrial), des souhaits de la patiente informée des effets secondaires potentiels, et de la tolérance au traitement.

Le passage à une anti-aromatase jusqu'à la 5ème année après 2 ou 3 ans de tamoxifène améliore également la survie sans récurrence par rapport au tamoxifène pendant 5 ans. Après 5 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, le relais par 5 années supplémentaires de traitement adjuvant par le létrozole améliore également la survie sans rechute. Le létrozole a obtenu l'AMM dans cette indication en mars 2005.

Indications et modalités de l'hormonothérapie à visée curative dans le cancer du sein (traitement des formes métastatiques, des formes loco-régionales avancées inopérables, potentiellement hormonosensibles (cinétique lente, récepteurs positifs).

► avant la ménopause

En première ligne thérapeutique la suppression des œstrogènes ovariens, définitive par ovariectomie, ou temporaire par agoniste de la LHRH, de même que le tamoxifène restent les traitements hormonaux de référence. L'association castration physique ou chimique et tamoxifène est souvent utilisée pour combiner suppression des œstrogènes ovariens et inhibition des effets des œstrogènes résiduels produits par aromatisation périphérique des précurseurs surrénaliens. Le torémifène peut-être utilisé à la place du tamoxifène.

Il n'existe pas de standard pour les hormonothérapies de seconde ligne chez les femmes pré-ménopausées. Une tentative d'hormonothérapie de seconde ligne n'est indiquée que chez des patientes peu évolutives et ayant bien répondu à une hormonothérapie de première ligne.

Les options, après réponse et échappement à une hormonothérapie par castration et tamoxifène, sont les associations castration et fulvestrant ou/puis castration et anti-aromatases. Fulvestrant et anti-aromatases ne peuvent être utilisés qu'avec une suppression de la fonction ovarienne.

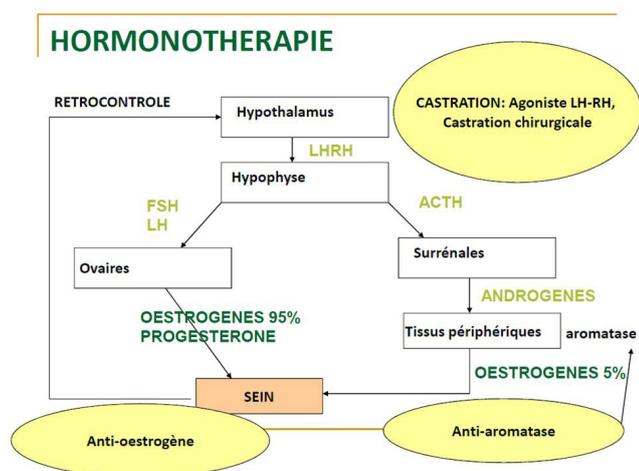
► après la ménopause

La première ligne a longtemps été le tamoxifène (ou plus rarement le torémifène beaucoup moins utilisé) qui donnent des taux de réponse objectives de l'ordre de 20-30% et des taux de bénéfice thérapeutique (réponse complète + réponse partielle + stabilisation) de l'ordre de 40 à 55% et des durées médianes de réponse de l'ordre de 18 mois chez les patientes (RH+).

Des essais récents ont montré que les anti-aromatases en première ligne, par comparaison avec le tamoxifène, pouvaient donner des taux de réponse plus élevés, des durées de rémission plus longues et surtout un gain de survie sans progression de 3 à 6 mois, toutefois sans bénéfice significatif en terme de durée de survie.

Dans ces essais le tamoxifène reste une 2^{ème} ligne potentiellement efficace chez les patientes qui ont répondu puis échappé aux anti-aromatases.

Ces résultats incitent, sauf contre-indications liées au terrain ou à la tolérance, à utiliser les anti-aromatases en première ligne thérapeutique, et le tamoxifène en 2^{ème} ligne. Lorsque les inhibiteurs d'aromatase sont utilisés en première ligne, le tamoxifène puis le fulvestrant doivent logiquement être utilisés respectivement en 2^{ème} et 3^{ème} ligne.



- Bilan avant traitement: ostéodensitométrie, dosage vitamine D
- Si T-score < -2.5 DS et/ou ATCD fracture: biphosphonate
- Si T-score [-1;-2.5 DS]: ostéopénie
 - T-score < -2 DS sans fracture: biphosphonates conseillés
 - T-score entre -1 et -2 : réflexion selon les autres facteurs de risque: ATCD familiaux de fracture, tabac, BMI<19, âge, troubles visuels...
- Supplémentation calcium-vitamine D+++

Khalifa P Oncologie 2007.

► Risque d'accidents cardiovasculaires

Il est prudent de réaliser un bilan lipidique avant la prescription d'anti-aromatases et au sixième mois de traitement.

Compte tenu du bénéfice thérapeutique de cette hormonothérapie, il faudra, en cas de perturbation du bilan lipidique, prescrire des traitements hypocholestérolémiants.

Conclusion

L'hormonothérapie du cancer du sein inclut aujourd'hui trois traitements majeurs : la suppression ovarienne (analogue de LH-RH, chirurgie), le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase.

Les anti-aromatases prennent chaque jour une importance plus grande dans le traitement du cancer du sein.

Au stade métastatique, chez la femme ménopausée, ils représentent l'hormonothérapie de première ligne.

Dans le traitement adjuvant, chez la femme ménopausée, l'utilisation des anti-aromatases devient incontournable.

Ils n'ont aucune indication avant la ménopause ou leur supériorité n'a pas été démontrée.

Dernières publications

Le Tamoxifène en préventif pourrait il sauver des vies? (American Cancer Society – article publié le 14/03/2011)

Certaines femmes auraient tout intérêt à prendre du tamoxifène, en prévention du cancer du sein, conclut une étude publiée dans l'édition en ligne de la revue scientifique de l'American Cancer Society .

Car les résultats montrent les bénéfices du tamoxifène pour prévenir le cancer chez les femmes post-ménopausées de moins de 55 ans à risque accru de développer un cancer du sein.

Comment gérer les effets secondaires des anti-aromatases ?

► Anti-aromatases et densité minérale osseuse (DMO)

Les patientes à haut risque d'ostéoporose doivent être identifiées et prises en charge.

Les principaux facteurs de risque fracturaire chez les femmes ménopausées sont l'âge, les antécédents personnels de fracture non traumatique après 45 ans ou de pathologies endocriniennes, les antécédents familiaux de fracture, une intoxication tabagique et la diminution de la DMO.

Chez ces femmes, la chimioprévention par tamoxifène permettrait d'éviter 29 cas de cancer et 9 décès pour 1 000 femmes traitées, le tout dans une optique d'économie de dépenses de santé. Cette option de prévention individuelle doit être confirmée, le tamoxifène étant associé à un risque de cancer de l'endomètre, de thromboses et d'accidents vasculaires cérébraux.

Réduction tumorale par inhibiteurs d'aromatase *(Journal of Clinical Oncology, 9 mai 2011)*

Chez des femmes porteuses d'un cancer du sein et candidates à la mastectomie un traitement par inhibiteurs d'aromatase a permis de réduire la sanction chirurgicale à une tumorectomie. L'essai thérapeutique, mené à Washington par l'équipe de Matthew J. Ellis, concernait des femmes atteintes d'une tumeur de stade II ou III.

La tentative de réduction tumorale pré-opératoire n'est pas nouvelle, mais l'intérêt de ce nouveau travail est de se fonder sur les 3 inhibiteurs d'aromatase agréés aux États-Unis, létrozole, anastrozole et exemestane. Plusieurs essais ont été réalisés. Le premier a porté sur 159 femmes qui devaient subir une mastectomie. Le traitement était de 16 semaines.

Un peu plus de la moitié d'entre elles, 81 patientes, ont connu une réduction tumorale suffisante pour bénéficier de la tumorectomie. Les auteurs rappellent quand même que l'autre moitié des participantes a eu une mastectomie.

Une autre analyse a été réalisée auprès de 189 femmes considérées comme « limites » pour tenter une conservation mammaire.

La régression de la tumeur a été suffisante chez 83 % d'entre elles pour renoncer à la mastectomie. Enfin, chez quatre patientes jugées inopérables (la mastectomie aurait laissé du tissu cancéreux), trois d'entre elles ont bénéficié d'une tumorectomie et la dernière a tiré profit de l'ablation du sein.

Quant à l'efficacité des trois molécules, les auteurs rapportent que les conséquences chirurgicales n'ont pas été différentes quelle que soit la molécule. Pas plus que les taux du marqueur de prolifération cellulaire, Ki67. Il n'existe pas de différence entre les trois molécules quant à leur aptitude à bloquer la croissance tumorale. Et si l'un a pu sembler légèrement moins efficace sur la réduction tumorale, cela ne justifie en aucune façon de longs et coûteux

essais cliniques pour le vérifier.

Les auteurs constatent, malgré ces résultats encourageants, que de nombreuses patientes ne répondent pas aux inhibiteurs d'aromatase.

Elles demeurent une interrogation quant au meilleur traitement. Pour mieux comprendre cette résistance, l'équipe de M. Ellis a séquencé le génome de 50 des tumeurs concernées par l'étude, 26 d'entre elles avaient répondu au traitement contre 24. Ils n'en tirent pour l'instant aucune conclusion, mais ils espèrent y trouver les clés moléculaires des variations dans la réponse thérapeutique.

Réduction du risque de cancer du sein avec l'exémestane *(P.E Goss et al-Exemestane for breast cancer prevention in Postmenopausal women.N England Journal of Medecine 2011)*

L'essai MAP.3 a été mené sur une période de 5 ans auprès de 4 500 femmes en postménopause qui présentaient toutes un risque accru de cancer du sein.

Au terme d'un suivi de 3 ans, les chercheurs ont constaté une réduction de 65% de cas de cancer invasif chez les femmes qui prenaient de l'exémestane comparativement au groupe placebo. De plus, l'incidence des lésions in situ ainsi que celle des lésions dysplasiques étaient également diminuées. L'incidence des tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux n'est pas modifiée. Le recul est faible pour évaluer l'incidence des effets secondaires. Cette étude montre qu'il est possible de réduire l'incidence du cancer du sein chez les femmes ménopausées. A ce jour, en Europe, aucun produit n'a d'AMM dans la prévention du cancer du sein.

Le Zolédronate Aclasta® diminue les récurrences du cancer du sein. *(The Lancet Oncology publication en ligne du 4 juin 2011)*

L'étude ABCSG-12, confirme, au cours de son suivi à long terme (62 mois soit plus de deux ans après l'arrêt de la chimiothérapie), l'effet antitumoral de l'acide zolédronique en association à du tamoxifène ou de l'anastrozole, dans les cancers du sein, à un stade précoce, chez les femmes non ménopausées.

1803 femmes non ménopausées, à un stade précoce (I ou II), avec récepteurs hormonaux positifs, ayant subi une castration chimique (Goséréline).

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité de l'anastrozole ou du tamoxifène en association ou non avec l'acide zolédronique.

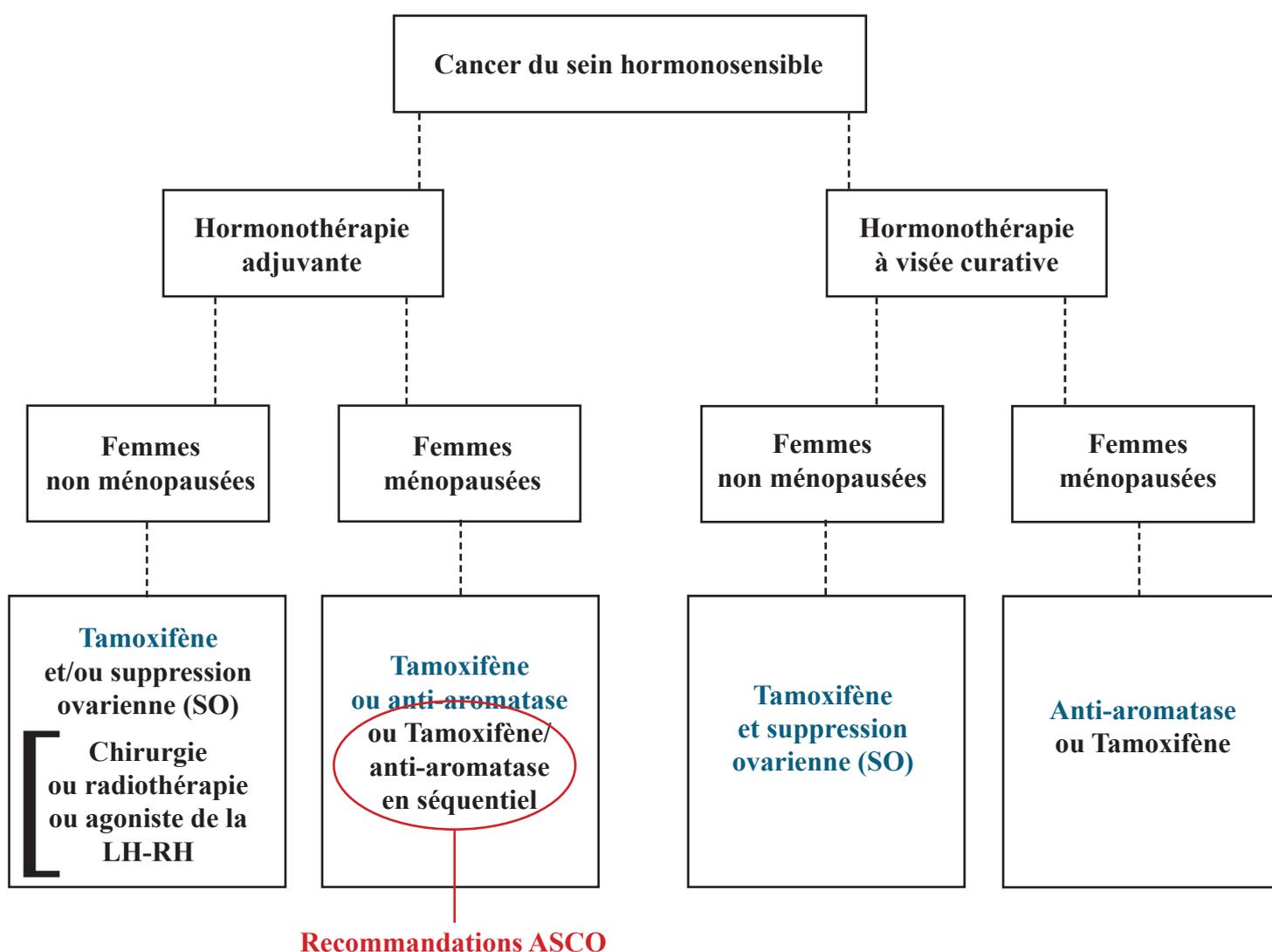
Le biphosphonate diminue de 32% le risque de récurrences, sans, toutefois, modifier la mortalité.

Ces résultats confirment l'hypothèse d'un « micro-environnement », selon laquelle l'os, et la moelle osseuse peuvent s'avérer plus ou moins propices à la dissémination

des cellules tumorales.

En modifiant ce « terreau », le zolédronate le rendrait moins favorable à la survie des cellules cancéreuses.

Ceci va dans le sens de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) qui recommande l'utilisation du zolédronate dans le traitement du cancer du sein des femmes non ménopausées sous hormonothérapie mais, également, chez mes femmes ménopausées traitées par anti-aromatases.



(en bleu : traitement de référence)

Bibliographie: *Hormonothérapie du cancer - Oncoprof 2000*

La lettre du sénologue n°32 avril / mai / juin 2006

Sein: diagnostic et traitement - Oncolor

SOR: hormonothérapie dans les cancers du sein non métastatiques

Arcagy Gineco : hormonothérapie dans le cancer du sein

La lettre du cancérologue. VOL.XX - n°4 Avril 2011

Cancer du sein chez la femme âgée - V Jestin-Le Tallec - 18/052010

Par le Dr Muriel Paul, pharmacien des CHU Henri Mondor, Créteil. Maître de conférences associé, université Paris Descartes. Présentation faite au symposium Fresenius Kabi du 21 juin 2011.

D'après le rapport de l'INCA (situation de la chimiothérapie des cancers en 2010) en 2009, plus de 2 000 000 de séances et séjours pour chimiothérapie ont été réalisés.

Cela se traduit, pour certains établissements de santé, par un encombrement des hôpitaux de jour et un travail à flux tendu dans les unités de préparation des anticancéreux.

La standardisation des doses de chimiothérapie, concept anglo-saxon de « dose-banding », pourrait être une solution pour améliorer le temps de mise à disposition des traitements pour les patients.

Nous allons voir, dans un premier temps, ce qui est fait, aujourd'hui en France, quels sont les critères de choix des molécules pouvant répondre à ce concept, les avantages et les limites. Nous finirons par un exemple concret de la mise en place de standardisation de dose au CHU d'Henri Mondor.

Quelles sont les méthodes disponibles ?

Plusieurs méthodes sont disponibles :

► Dose-banding ou doses arrondies et préparation en série

Cette méthode a été définie par Plumridge and Sewel en 2001 : système où les doses calculées par rapport à la surface corporelle, sont proches d'intervalles (inférieur ou supérieur) de doses prédéterminées en accord avec pharmaciens et médecins.

Cette méthode a été initialement appliquée au 5-FU avec des doses arrondies à 50 mg ou 100 mg près.

Fabrication de seringues en série avec plusieurs seringues pour une dose

Dose calculée	Dose standard	Nombre de seringues
776/825	800	2 de 400 mg
826/875	850	1 de 250 et 1 de 600 mg

► Anticipation en fonction de la stabilité des anticancéreux

Cette méthode est pratiquée dans la plupart des hôpitaux. A l'hôpital Saint Louis, de 12 à 72h d'anticipation avec un taux de rejet de 2%.

► Doses arrondies ou standardisation et préparation en série

Les doses sont arrondies à la dose du flacon ou à des intervalles de doses prédéfinies (Dose – banding) mais il n'y a la fabrication que d'un seul dispositif d'administration (poches ou seringues), contenant la dose totale. C'est ce qui est fait, par exemple, à l'institut Curie.

Pour quels médicaments ?

Les critères de choix sont les suivants: des médicaments à marge thérapeutique « pas trop étroite » permettant des doses arrondies. Des molécules prescrites fréquemment et à des doses peu variables. Egalement la stabilité des molécules (il faut prendre en compte le délai d'obtention des résultats des différents contrôles) et si possible de faible coût.

Les « bons candidats » sont : 5-FU, aracytine, gemcitabine...

Quels sont les intérêts et les limites ?

► Les intérêts sont multiples :

- Une augmentation de la qualité des prestations.
- Une diminution des pertes de temps liées au travail en flux tendu.
- Une diminution des plaintes du personnel soignant et des patients.
- Une diminution du stress pour l'équipe pharmaceutique.
- Et enfin, une économie sur laquelle, nous reviendrons plus tard.

► Les limites sont également nombreuses, même si l'intérêt de tous ces contrôles c'est, bien sûr, la qualité :

• **Validation rigoureuse** (méthodes physicochimiques et bactériologiques conformément à la Pharmacopée Européenne, selon les BPP).

. Mise en œuvre des contrôles selon la Pharmacopée Européenne (BPP chapitre « contrôle »)

- Des contrôles microbiologiques mentionnés par la Pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire.
- Les contrôles mentionnés dans les monographies de la Pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2)
- Les contrôles galéniques mentionnés par la Pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées.

Il faudra donc mettre en œuvre des méthodes d'identification et de dosage (contrôle de teneur), des contrôles de stérilité

. Contestation sur la liberté de prescription

. Recours à plusieurs seringues (dose-banding) avec augmentation du risque septique lors de l'administration.

. Ce procédé ne peut être appliqué en pédiatrie.

Ces préparations sont donc considérées comme des préparations hospitalières ?

Aujourd'hui, il n'y a pas de réponse claire de l'inspection quant à leur statut.

- Si on prend la définition des préparations hospitalières selon les BPPO

« Préparation réalisée à l'avance répartie en plusieurs unités de conditionnement et destinée à plusieurs personnes »

Ainsi une préparation hospitalière = 1 préparation, 1 lot, plusieurs patients, à l'avance et une préparation magistrale = 1 préparation, 1 lot, 1 patient, caractère extemporané

► La définition des préparations hospitalières selon le Code de la Santé Publique et les BPP

« Tout médicament préparé sur prescription médicale et selon les indications de la Pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans le dit établissement »

On ne retrouve pas de notion « à l'avance », ni de notion de lot, mais la notion de plusieurs patients. De plus, est ce qu'une préparation prête à l'emploi peut être considérée comme une « spécialité non adaptée »?

Enfin, la préparation de petites séries (<300) relève des BPP et celle des séries importantes (>300) des bonnes pra-

tiques de fabrication BPF. Les préparations relevant du dose-banding et prêtes à l'emploi répondent le plus souvent aux exigences des BPP et aujourd'hui, certains pharmaciens appliquent tous les contrôles relatifs à une préparation hospitalière, avec demande d'autorisation d'activité à l'ARS et déclaration de la préparation à l'AFSSAPS.

► Une lueur d'espoir: le comité des ministres du conseil de l'Europe et la résolution CM/ResAP(2011)1. Peut être un nouveau statut ?

.Le champ d'application: tout type de préparation y compris magistrales et reconstitution des médicaments.

. Le statut est défini en fonction des facteurs de risque:

- Dosage, forme pharmaceutique et voie d'administration.
- Quantités préparées
- Effet pharmacologique et fenêtre thérapeutique
- Type de procédé de fabrication
- Sous-traitance

. Note de 1 à 5 en fonction du risque (5 pour le risque le plus élevé)

. Multiplication des points obtenus pour chaque facteur de risque (de 1 à 250)

. Note > 100 : Préparation à haut risque relevant des BPP ou GMP (Good Manufacturing Practises)

. Note < 100 : Préparation à bas risque relevant des BPP ou GPP (Good Production Practices)

Quel statut et quel référentiel en définitif ?

Bien que l'inspection n'est pas tranchée quant au statut de ces préparations en série avec des doses arrondies, elles s'apparentent à des préparations hospitalières et devraient avoir pour référentiel les BBP.

Pouvez vous nous donner un exemple concret de la mise en place de la standardisation de dose ?

Nous avons un an et demi d'expérience à l'hôpital Henri Mondor pour la préparation prête à l'emploi en série du rituximab.

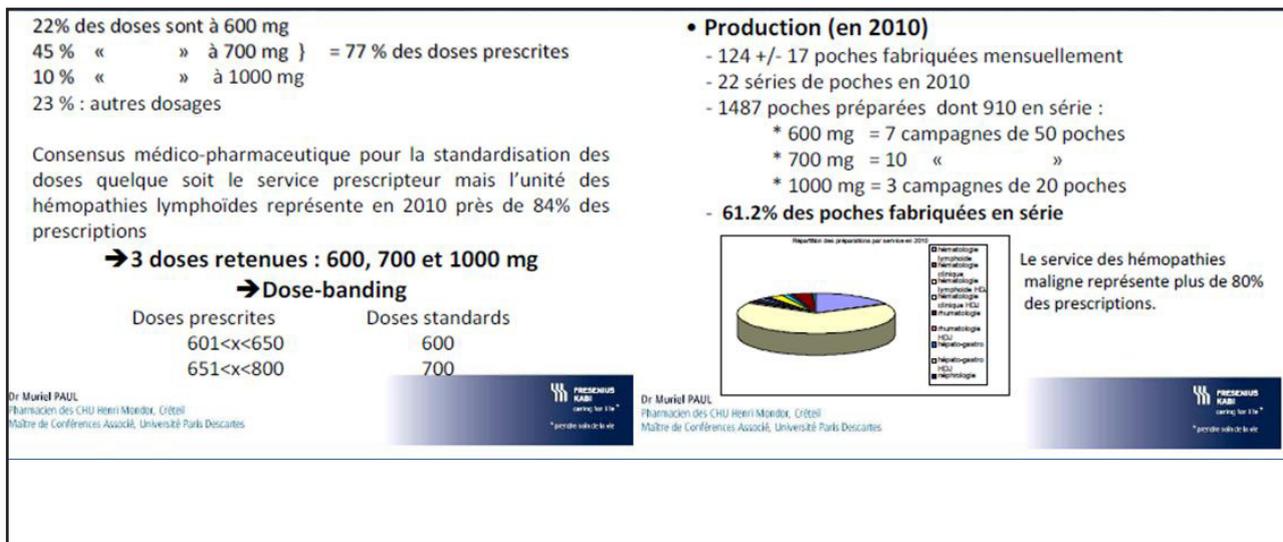
Par rapport aux critères de choix évoqués au début, le rituximab a:

- . Une marge thérapeutique qui n'est pas étroite
- . Une stabilité élevée de 3 mois (étude faite à Henri Mondor, qui ne correspond pas aux RCP)

- . Une préparation répétitive et fréquente (1 487 préparations pour 313 patients en 2010 et représente 17% de notre production)
- . Un coût élevé (2 902 992€) pouvant permettre de réaliser des économies mais nous devons tenir compte des coûts liés aux contrôles.

- Etude de faisabilité et résultats

Nous avons fait une étude de faisabilité à partir du recensement des doses prescrites en 2009



Les résultats

Au niveau du temps :

► Gain de temps préparateur

- Temps estimé pour une poche en flux tendu : 15 minutes (chargement des paniers, stérilisation, préparation et sortie par sas)
- Temps estimé pour une poche en série : 2 min 40
Pour 1000 préparations, nous avons évalué le temps « préparateur économisé » à 5 - 6 semaines .

► Surcroît de travail en temps technicien

- Les contrôles doivent être conformes aux BPP et à la Pharmacopée.
- Contrôle de la fiche de fabrication, de l'étiquetage, de la limpidité, du poids moyen (pesée de toutes les poches).
- Dosage et identification (sur n=10 par spectrométrie UV avec une perte de 0.2%) et contrôle de stérilité en ISO5 sur 10% des poches

- Le temps supplémentaire « technicien » est estimé à 55 heures.

Au total, le temps « gagné » ou « épargné » est de 145 heures (en enlevant le temps technicien au gain du temps préparateur)

Au niveau des hôpitaux de jour et de l'Unité de préparation des cytotoxiques :

- Au niveau de l'UPC, les poches sont produites dans la zone ISO5 du préparatoire. Ainsi, 17% de poches en moins produites dans l'UPC.
- Au niveau des HDJ, il n'y a plus d'attente et nous avons réalisé une enquête de satisfaction qui a révélé le contentement de tous quant à la mise en place des préparations en série de Mabthera®.

Au niveau de l'assurance qualité :

- La qualité des préparations en série est supérieure à celle des préparations magistrales.

Au niveau des économies :

- . Au niveau du dose-banding : sur la base des prescriptions en 2009 et compte tenu du schéma d'arrondi de doses : 20 000 €
- . Au niveau de la préparation proprement dite : avec la récupération des reliquats (1 flacon de 500 mg économisé par série) 30 000 €
- . Temps « épargné »: 145 heures.

Pour conclure ?

Comme nous l'avons vu, la production en série de doses standardisées permet d'optimiser le processus de fabrication à la pharmacie avec une diminution du temps d'attente des patients et moins de stress pour le personnel.

Il reste à statuer quant au référentiel utilisé pour la préparation en série et à définir les contrôles à mettre en œuvre, aujourd'hui trop lourd pour être réalisés dans la plupart des PUI.

Par le Dr Pierga – Institut Curie Paris
interview réalisée avec le soutien du laboratoire Roche

A quand remonte la découverte des cellules tumorales circulantes ?

En 1869, Thomas Ashworth, un médecin australien, après avoir observé au microscope des cellules tumorales circulantes dans le sang d'un homme affecté d'un cancer métastatique, émit le postulat que l'on peut observer, dans le sang circulant, des cellules identiques à celles de la tumeur initiale.

Au cours des cent quarante ans qui ont suivi, la recherche sur le cancer a en effet montré le rôle essentiel que jouent les cellules tumorales circulantes dans la propagation métastatique des tumeurs.

Cependant, on n'a montré que récemment, après que les technologies disposant d'une finesse et d'une reproductibilité suffisante sont apparues, qu'on pouvait exploiter l'intérêt pronostic et diagnostique de ces cellules fort rares.

Quelles sont les différents types de cellules tumorales ?

Il n'y a pas de nomenclature internationale. Aujourd'hui, il existe un consensus. On distingue deux groupes dans les cellules tumorales :

- **Les CTC** (cellules tumorales circulantes) que l'on détecte dans le sang circulant au moyen d'une simple prise de sang.
- **Les DTC** (cellules tumorales disséminées) que l'on détecte, essentiellement, au niveau de la moelle osseuse et qui nécessite un geste invasif (ponction de moelle).

Historiquement, on cherchait les cellules au niveau de la moelle, tout simplement car les cellules cancéreuses auraient tendance à se nicher plus facilement et persister plus longtemps dans la moelle, du fait d'un possible tropisme de ces cellules pour ce tissu. Le frein à cette technique, est la douleur et l'inconfort liés à la ponction. D'où la nécessité de faire cet acte en per opératoire sous anesthésie générale.

Dès les années 90, on a établi le lien entre le pronostic de la maladie localisée et la présence de cellules tumorales dans la moelle, confirmé par une méta-analyse en 2005. En effet, les DTC sont parmi les plus forts facteurs pronostic

mais il est difficile de les faire en routine.

Les CTC ont l'avantage de constituer un marqueur dynamique que l'on peut répéter dans le temps et qui permettrait d'apprécier l'efficacité du traitement.

Dans les analyses multivariées, les CTC, sont validées comme facteur pronostique tant au niveau de la survie sans progression que de la survie globale à la phase métastatique du cancer du sein.

Justement, quelles sont les techniques utilisées pour la détection des cellules tumorales ?

La concentration « réelle » en CTC du sang périphérique est inconnue et les seuils de détection des techniques actuelles sont de l'ordre d'une cellule pour 1 million de cellules mononuclées sanguines (CMNS).

Leur détection doit donc faire appel à des techniques hautement sensibles et spécifiques.

L'identification peut se faire par cytologie, grâce à des techniques de marquage par anticorps.

On peut utiliser différentes méthodes:

- 1/ Une première étape **d'enrichissement du prélèvement sanguin peut se faire par l'utilisation de filtres adaptés** (cette méthode repose sur le fait que les CTC seraient plus volumineuses que les cellules normales du sang qui passeraient à travers le filtre et qui garderaient les plus volumineuses et particulièrement les cellules tumorales. Il existe des filtres spécialement brevetés. Une analyse cytologique du filtre est alors réalisée.
- 2/ **Une technique d'immunocytologie** particulièrement utilisée pour l'analyse de la moelle consiste à réaliser une centrifugation sur gradient de Ficoll permettant de séparer les CMNS des globules rouges et plaquettes. Les DTC ayant une densité similaire aux CMNS se retrouvent au niveau de l'anneau leucocytaire récupéré après centrifugation. On réalise, ensuite, un immunomarquage ciblant des antigènes spécifiques de cellules d'origine épithéliale car cette caractéristique n'est pas habituellement présente au niveau d'un tissu hématologique.
- 3/ Pour les CTC on peut procéder par **immunosélection positive par des anticorps** ciblant les cellules épithéliales reliés à des microbilles magnétiques ou des ferrofluides.

Le choix du marqueur membranaire est déterminant et varie selon le type de cancer à étudier.

Exemple : marquage de surface avec des AC anti EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule).

EpCAM est l'un des marqueurs les plus utilisés et est exprimé par environ 90% des cancers du sein, 80% des cancers du pancréas, du côlon et des cancers de la prostate mais n'est pas exprimé en cas de sarcome ou de lymphome.

Grâce à un champ magnétique et à des techniques de lavage, un triage des cellules est effectué.

Afin de garantir que les cellules marquées par EpCAM sont toutes d'origine tumorale, on utilisera d'autres techniques de marquages qui permettent d'éliminer les cellules hématologiques, exprimant cet antigène (certains leucocytes activés présentent l'expression de ce marqueur et/ou certaines CTC qui ont subi une transition épithélio-mésenchymateuse perdent en partie l'expression de ces marqueurs).

Exemple : On pourra utiliser des AC anti-cytokératine présents uniquement sur les cellules épithéliales ou des AC anti CD45 (antigène pan-leucocytaire) que l'on retrouve à la surface de la quasi-totalité des globules blancs, ce qui permettra de les éliminer.

Enfin, les structures cellulaires (noyau entier, fragments) pourront être visualisées **par DAPI** (Di Aminido Phenyl Indol) en fluorescence (ce colorant se fixe spécifiquement sur les ADN et émet une fluorescence bleue).

Ainsi, une cellule EpCAM(+), Anticytokératine(+), CD45(-) et DAPI(-) est considérée comme une CTC.

Quel est le seuil pronostique ?

Le nombre de ces cellules varie largement entre patients et pour un même stade de la maladie.

Au stade métastatique, des études ont permis de déterminer un seuil de CTC / 7,5 ml de sang qui a une forte valeur pronostique:

- dans le cancer du sein ou de la prostate, ce seuil est 5 CTC/ 7,5 ml de sang.
- dans le cancer du colon, ce seuil est de 3 CTC / 7,5 ml de sang.

Ainsi en dessous de 5 ou de 3 CTC, le pronostic serait meilleur à la phase métastatique.

Mais parfois, on met en évidence une seule CTC dans 10 à 20ml de sang et cette cellule a déjà une valeur pronostique.

Dans une large étude récente, dans le cancer du sein en néo-adjuvant (REMAGUS 02), chez 23% des patientes il n'y avait qu'une CTC / ml de sang.

Ce taux s'est avéré être le facteur pronostique le plus puissant associé à la survie globale.

Et le coût ?

Aux Etats Unis, le coût des techniques de détection des CTC varie entre 400 et 800 dollars.

Avec l'utilisation en routine de ces techniques, on devrait avoir un prix plus bas, en France, de l'ordre de 300 à 400€.

Les marqueurs tumoraux utilisés aujourd'hui, en routine, (ACE, CA 15.3) sont moins onéreux mais également moins spécifiques et ont une valeur pronostique moindre dans une analyse multivariée.

Quelles sont, aujourd'hui les applications et l'avenir ?

La recherche sur les CTC s'est développée en premier dans le cancer du sein, car il existait une forte expérience de détection des DTC dans la moelle osseuse.

Les perspectives d'utilisation des CTC sont nombreuses dans le cancer du sein, mais aussi dans d'autres types de cancers comme les cancers digestifs, le poumon ou la prostate.

► Les CTC sont utilisées en tant que facteur pronostique.

Aujourd'hui, les CTC ne sont pas utilisées en routine. Cependant, leur détection est fréquemment intégrée au protocole de nombreux essais thérapeutiques récents ou en cours.

Ainsi, en situation métastatique, en fonction du nombre de CTC, le pronostic sera plus ou moins favorable et permettra, par exemple, dans les situations de rechute de cancer du sein, d'orienter soit vers une hormonothérapie ou une chimiothérapie en fonction des facteurs pronostiques et prédictifs intégrant le taux de CTC et ainsi de favoriser une prise en charge optimale.

Les CTC offrent l'avantage de leur simplicité de détection (simple prise de sang) et autorisent un monitoring de l'efficacité des traitements.

L'avenir serait, aussi, de passer d'un stade simplement pronostique à un stade interventionnel. Le suivi numérique des CTC est un marqueur biologique précoce de réponse tumorale.

Interview

Les cellules tumorales circulantes

Dans l'étude CIRCE 01 qui regroupe 300 patientes en 3^{ème} ligne d'un cancer du sein métastatique, la surveillance du taux des CTC est évaluée pour savoir on peut arrêter plus rapidement un traitement inefficace.

Il serait également intéressant de le faire en adjuvant dans les cancers de la prostate avec un PSA négatif.

► **Enfin, les CTC peuvent être le reflet de la tumeur initiale et/ou de la maladie métastatique, elles pourraient permettre de sélectionner les thérapies ciblées et de faire bénéficier de thérapies ciblées (HER2, KRAS, EGFR), des patients non éligibles à ces traitements selon les critères actuels.**

En effet, les cellules tumorales pouvant muter, une discordance peut être mise en évidence entre les CTC et la tumeur initiale.

Exemple: Chez des patientes ayant une tumeur primitive HER2 négative, on retrouve parfois des CTC HER2 +.

Cela pose la question de savoir si dans ce cas les patientes peuvent bénéficier de trastuzumab. On observe que des cellules tumorales dans sang circulant peuvent avoir des modifications d'expression de l'antigène HER2. Cela correspond-il à une modification des cellules tumorales initiales, à des sélection de sous-clones ou à une modification transitoire associée à la migration cellulaire ?

On a pu également analyser les mutations de l'EGFR dans les CTC issues de tumeurs pulmonaires.

Donc les CTC pourraient permettre à des patients non éligibles à une thérapie ciblée d'éventuellement en bénéficier. Comme vous le voyez, les perspectives d'utilisation des CTC sont nombreuses et de nombreux travaux nous attendent.

Tumeurs mammaires: les cellules graisseuses participent à leur dissémination

WASHINGTON, 7 avril 2011 (APM Santé) –

Les cellules graisseuses présentes dans les parties externes du sein participent à la dissémination du cancer, soulignent des chercheurs français, qui expliquent ainsi l'impact délétère de l'obésité sur le pronostic du cancer du sein dans une publication du Cancer Research.

L'obésité est de plus en plus suspectée de jouer un rôle dans le pronostic du cancer du sein, en particulier dans le développement des métastases. Mais aucune relation de cause à effet n'a été démontrée jusqu'à présent.

Des travaux menés par deux équipes de recherche réunissant des chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Paul Sabatier de Toulouse ont mis en évidence, in vitro et in vivo, à proximité des cancers du sein, des cellules de tissus graisseux (adipocytes), aux caractéristiques biologiques spécifiques.

Ces adipocytes associés aux tumeurs sont capables de modifier les caractéristiques de la cellule cancéreuse, la rendant plus agressive.

Les équipes de Philippe Valet à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Inserm, Université Paul Sabatier) et de Catherine Muller à l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (CNRS/Université Paul Sabatier) ont étudié les protéines sécrétées par les adipocytes, qui composent le tissu graisseux de la partie externe des seins.

Ils ont utilisé un système de coculture original entre cellules tumorales mammaires et adipocytes. **En présence de cellules tumorales, les adipocytes manifestaient une modification de la sécrétion de certaines de leurs protéines, dont des protéines de l'inflammation comme l'interleukine-6 (IL-6). Peu à peu, ils établissaient une véritable interaction avec la tumeur, conduisant à une augmentation de son potentiel de colonisation (capacité à former des métastases) et donc de son agressivité.**

Ces modifications spécifiques des adipocytes ont été retrouvées dans des tumeurs humaines par immunohistochimie et PCR (Polymerase Chain Reaction).

Les chercheurs ont aussi observé qu'à proximité des tumeurs humaines de grande taille, avec envahissement gan-

glionnaire, une plus grande quantité d'IL-6 était retrouvée dans les adipocytes. Cette protéine jouerait donc un rôle important dans la propagation du cancer du sein stimulée par les adipocytes.

« Ce travail montre que les adipocytes sont sans doute des acteurs inattendus de la dissémination de ces tumeurs. Nos résultats démontrent aujourd'hui comment ces cellules participent activement à la progression du cancer orchestrée par les cellules tumorales. Ils suggèrent qu'en cas d'obésité, les adipocytes associés au cancer du sein seraient plus enclins à amplifier l'effet agressif des tumeurs, précisent les chercheurs dans un communiqué.

« Cette hypothèse reste à vérifier à la fois chez la souris et l'homme », estiment-ils, tout en suggérant de réfléchir à des stratégies spécifiques destinées aux patients en surpoids atteints de cancers agressifs. Identifier les signaux fournis par les adipocytes pour stimuler les propriétés d'invasion des cellules tumorales pourrait ainsi représenter une nouvelle piste thérapeutique. (*Cancer Research*, 1er avril, vol. 71, n°7, p2455-2465)

La digoxine augmente le risque de cancer du sein d'environ 40%

Les femmes traitées par la digoxine présentent un risque de cancer du sein accru d'environ 40%, selon une publication danoise dans le Journal of Clinical Oncology.

La digoxine, indiquée dans l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme supraventriculaire, possède une structure chimique proche de celle des estrogènes et pourrait avoir un effet estrogénique. Des études cas-contrôles ont suggéré que la prise de digoxine multipliait par deux le risque de cancer du sein, mais d'autres études ont conclu à une absence de risque avant qu'une étude plus récente, publiée en 2008, établisse un risque accru de 30%.

Le Dr Robert Biggar de l'Institut Statens Serum à Copenhague et ses collègues ont étudié ce lien éventuel en distinguant les cancers du sein selon leur statut vis-à-vis des récepteurs aux estrogènes.

Ils ont utilisé la base de données danoise sur les prescriptions entre 1995 et 2008. Ils ont relevé 2 144 cas de cancer du sein parmi 104 648 femmes traitées par la digoxine.

Revue de la littérature

Les femmes qui prenaient encore de la digoxine présentaient un risque accru de cancer du sein (augmenté de 39%), mais pas celles qui avaient cessé leur traitement. **Le risque était un peu plus important pour les cancers du sein avec récepteurs aux estrogènes (+35%) et ceux dont le statut vis-à-vis des récepteurs aux estrogènes n'était pas connu (51%) que pour les cancers sans récepteur aux estrogènes (20%).**

Le risque augmentait avec la durée du traitement chez celles qui étaient toujours sous digoxine et diminuait pour disparaître à l'arrêt du médicament.

« Bien que l'effet digoxine observé soit similaire à celui des estrogènes après la ménopause, il restait faible et l'importance de la digoxine dans la prise en charge des maladies cardiaques pourrait dépasser ce surrisque de cancer du sein », concluent les auteurs (Journal of Clinical Oncology, publication en ligne).

Cancer du sein : l'huile de poisson pourrait booster le Tamoxifène

Un travail américain conduit chez des rats et présenté au congrès de l'AACR (American Association for Cancer Research) suggère que l'huile de poisson pourrait accroître l'action du Tamoxifène dans le cancer du sein.

Les chercheurs (équipe de Jose Russo en collaboration avec celle d'Andrea Manni) ont induit des tumeurs mammaires chez des rates. Puis ont réparti ces animaux en quatre groupes qu'ils ont suivis pendant huit semaines :

- deux groupes ayant dans leur alimentation 17,6 % d'huile de poisson (acides gras oméga-3) : l'un recevant du Tamoxifène et l'autre non ;
- deux groupes ayant dans leur alimentation 20 % d'huile de maïs : l'un recevant, là encore, du Tamoxifène et l'autre non.

Les chercheurs ont ensuite analysé l'expression des gènes du niveau des tumeurs.

Résultats : par rapport à l'huile de maïs, les acides gras oméga-3 ont accru l'expression des gènes associés à la spécialisation cellulaire (différenciation), signe d'une

moindre sévérité. **L'association d'huile de poisson et de Tamoxifène a réduit l'expression des gènes associés à la croissance et la dissémination de la tumeur.**

L'huile de poisson a également stimulé l'expression de gènes associés aux défenses immunitaires contre les tumeurs, davantage que ne l'a fait l'huile de maïs. **En revanche, les acides gras oméga-3 ont en même temps augmenté l'expression de gènes qui stimulent des réponses immunitaires contre-productives comme des réactions inflammatoires et allergiques, qui diminuent la capacité des cellules à combattre le cancer et qui peuvent même promouvoir la migration des cellules tumorales.**

Comme l'explique Russo, il faut davantage d'études pour bien comprendre les effets de l'huile de poisson sur le système immunitaire. Son équipe cherche à savoir si les acides gras oméga-3 peuvent prévenir le cancer mammaire chez l'animal et si l'alimentation a une influence sur le risque de cancer du sein chez la femme.

› DR EMMANUEL DE VIEL – *Le quotidien du médecin* 06/04/2011

Carcinome hépatocellulaire avancé : les nanoparticules de doxorubicine allongent la survie

BioAlliance Pharma a annoncé, dans un communiqué, que ses nanoparticules de doxorubicine transdrug (Livatag®) allongent la survie chez les patients traités pour un carcinome hépatocellulaire avancé.

La doxorubicine est un traitement présenté sous forme de nanoparticules capables d'une diffusion dans des cellules chimiorésistantes. Il a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis.

Le suivi de l'essai de phase II mené par BioAlliance Pharma montre une survie médiane de 32 mois pour le groupe Livatag® administré par voie intra-artérielle hépatique contre 15 mois pour les patients ayant reçu le traitement standard par chimioembolisation transartérielle avec un cytotoxique, soit un bénéfice de 17 mois. La firme a alors développé un modèle d'administration intraveineuse permettant de réduire ces effets secondaires qui a été validé chez l'animal.

Ce nouveau schéma ainsi que les données de survie ont été présentés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au deuxième trimestre.

Le dossier d'essai de phase III contre le cancer primitif du foie a été jugé recevable par l'AFSSAPS (juillet 2011).

L'étude de phase III devrait débuter en 2012.

BioAlliance a, également, renforcé la protection de son produit par l'obtention d'un brevet européen.

Science Translational Medicine, 9 mars 2011, Chow et coll.

L'hypersensibilité au froid sous oxaliplatine est comprise

La grande majorité des patients traités pour un cancer colorectal par oxaliplatine découvrent très vite un désagréable effet indésirable de la chimiothérapie.

Ils deviennent hypersensibles au froid. Prendre quelque chose dans un réfrigérateur, passer dans les rayons frais d'une grande surface occasionne des picotements des extrémités caractéristiques. Jusqu'à présent, aucun traitement de cette neurotoxicité n'existait.

Une équipe coordonnée par Emmanuel Bourinet (Institut de génomique fonctionnelle, CNRS/INSERM/universités Montpellier 1 et 2), tout en comprenant la physiopathologie du symptôme, ouvre la voie à une possible thérapeutique.

Les Montpelliérains, en collaboration avec les universités d'Auvergne et de Nice, ont réalisé une expérimentation chez la souris.

Les rongeurs traités par oxaliplatine montrent un comportement évocateur d'une hypersensibilité au froid. Une confirmation est apportée par l'étude *in vitro* : **il existe une différence au niveau des canaux ioniques**. En les comparant à ceux d'animaux témoins, les neurones des souris traitées comportent moins de canaux inhibiteurs et davantage de canaux excitateurs. Le phénomène d'hypersensibilité est compris.

Une confirmation clinique a été rendue possible grâce à l'utilisation d'une molécule récente susceptible d'inhiber les canaux excitateurs, l'ivabradine - Procoralan®.

Testée à la fois *in vitro* et *in vivo*, elle a restauré un seuil normal d'excitabilité au froid des neurones.

EMBO Molecular Medicine, publié en ligne le 23 mars 2011.

Un vaccin thérapeutique dans le glioblastome

C'est un premier pas contre le glioblastome : cette tumeur cérébrale s'est révélée sensible à une immunothérapie.

D'après des chercheurs californiens du Jonsson Comprehensive Cancer Center, **un vaccin personnalisé à base de cellules dendritiques autologues permet de prolonger la survie moyenne des glioblastomes, en particulier celle d'un sous-type particulièrement agressif, le glioblastome mésoenchymateux.**

L'équipe du Dr Linda Liau a ainsi montré qu'après traitement conventionnel, les patients vaccinés avaient une survie médiane de 31,4 mois, soit près du double des 15 mois observés pour des cas historiques. Les taux de survie à un, deux et trois ans étaient respectivement de 91 %, 55 % et 47 %.

Vingt-trois patients ayant un glioblastome avancé (stade IV de l'OMS) ont été inclus dans cette étude de phase I lancée en 2003.

Près d'un tiers des participants est en vie aujourd'hui, soit plus de 8 ans après le diagnostic. **Le mode d'administration consistait en deux injections par semaine pendant trois semaines, suivies de rappels à base d'imiquimod Aldara® (molécule qui entraîne une modification de la réponse immunitaire, utilisée dans le traitement des condylomes acuminés et du carcinome basocellulaire superficiel) ou de vaccin tous les trois mois jusqu'à progression tumorale.**

La vaccination était débutée après traitement standard associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

La grande particularité du vaccin est d'être personnalisé sur les caractéristiques tumorales de chaque individu.

À la suite de la chirurgie, les chercheurs ont extrait les antigènes sur la pièce de tumorectomie. Après radiothérapie et chimiothérapie, des leucocytes ont été prélevés puis différenciés en cellules dendritiques, les cellules présentatrices de l'antigène.

À partir de cette phase, la préparation du vaccin dure encore deux semaines, le temps de mise en culture des cellules dendritiques avec les antigènes tumoraux. Les cellules dendritiques sont ensuite réinjectées, provoquant une réaction des cellules T contre les protéines tumorales.

L'équipe californienne a observé avec surprise que le sous-type mésoenchymateux (près d'un tiers des glioblastomes) est plus sensible que les autres à la vaccination avec une survie bien plus augmentée. Il s'agit pourtant d'une forme tumorale grave dont l'espérance de vie est plus courte.

Revue de la littérature

Comme plusieurs gènes du système immunitaire sont dérégulés au cours de la maladie, les chercheurs émettent l'hypothèse que le vaccin participe à réparer les défenses défaillantes. Selon les chercheurs, le profil d'expression génétique mésenchymateux va permettre d'identifier un sous-type de glioblastome plus sensible en général aux thérapies immunitaires. D'ores et déjà, l'équipe du Dr Liau mène une étude phase II afin de confirmer leurs résultats en comparant un groupe traitement conventionnel standard à un autre traité également par le protocole vaccinal.

Clinical Cancer Research, 17(6);1603-15.

Le Quotidien du Médecin du 22/03/2011

Glioblastome: intérêt de l'anticonvulsivant valproate chez les patients traités par témozolomide

Il semble préférable de prescrire du valproate chez les patients atteints d'un glioblastome, ayant besoin d'un traitement anticonvulsivant au cours d'une chimiothérapie à base de témozolomide (Temodal®) selon une étude suisse.

Ces résultats, à paraître dans *Neurology*, suggèrent que la survie pourrait être prolongée chez les patients atteints d'un glioblastome traités par témozolomide, qui reçoivent en plus le valproate plutôt qu'un autre anti-épileptique, note par ailleurs l'American Academy of Neurology (AAN) dans un communiqué.

Les patients atteints d'un glioblastome ont un risque de 30% à 50% de subir des crises épileptiques, mais l'administration d'anticonvulsivant doit rester prudente, notamment en raison des effets indésirables et des interactions médicamenteuses avec le traitement anticancéreux.

Dans cette étude institutionnelle, les chercheurs ont analysé si les traitements anti-épileptiques avaient un impact sur l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie à base de témozolomide.

Pour cela, ils ont analysé de manière rétrospective les données de 573 patients avec un glioblastome nouvellement diagnostiqué qui ont participé à un essai comparant la radiothérapie, avec ou sans témozolomide.

Parmi eux, 30,5% ne recevaient pas d'anti-épileptique,

48,3% prenaient un anti-épileptique ayant un effet inducteur enzymatique et 23,4% un anti-épileptique non inducteur enzymatique (total supérieur à 100% en raison de la prise de plusieurs anti-épileptiques pour certains patients).

L'analyse montre que la survie globale des patients recevant un anticonvulsivant à l'inclusion est similaire à celle des patients qui n'en avaient pas, qu'ils reçoivent une radiothérapie seule ou associée au témozolomide.

Cependant, il apparaît que la survie est allongée en particulier chez les patients sous valproate seul (16,9%), traités à la fois par radiothérapie et chimiothérapie, avec une baisse statistiquement significative du risque de décès de 61% par rapport à ceux traités par radiothérapie uniquement.

Pour ces patients sous valproate, bénéficiant à la fois de la radiothérapie et de la chimiothérapie, la survie était de 17,3 mois en médiane (30,6% à deux ans), contre 14 mois pour les patients ne recevant pas d'anti-épileptique (25,2% à deux ans) et de 14,4 mois pour ceux recevant un anti-épileptique inducteur enzymatique (26,5% à deux ans).

Le risque de décès était réduit de 31% par rapport aux patients traités par radiothérapie et témozolomide sous anti-épileptique inducteur enzymatique et de 33% par rapport à ceux ne recevant pas d'anticonvulsivant.

Cette étude suggère que le choix du traitement anti-épileptique chez les patients atteints d'un glioblastome doit être rigoureux en raison de son impact sur la survie, concluent les chercheurs.

Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, notamment pour comprendre comment le valproate interagit avec le traitement anticancéreux, ajoutent-ils.

Dans un éditorial, les Drs Patrick Wen du Brigham and Women's Cancer Center à Boston et David Schiff de l'University of Virginia Medical Center à Charlottesville se veulent prudents, parce que le valproate était associé à une hématotoxicité plus élevée.

Des données issues d'un essai de phase III évaluant le témozolomide achevé récemment pourraient apporter des informations complémentaires.

(Neurology, à paraître dans le vol.77, n°12, pp1.156-64 & pp1.114-15)

Le paracétamol prévient le cancer de la prostate

Les hommes qui ont pris au moins 30 comprimés par mois de paracétamol, et ce pendant au moins 5 ans, ont un risque de cancer de la prostate diminué de 38 %.

Résultat d'une étude menée aux États-Unis par Eric J. Jacobs (Atlanta) et coll. Le travail devait rechercher une association entre les deux événements à partir de données sur 78 485 hommes enrôlés dans la Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort.

Les participants avaient répondu à un questionnaire en 1992, complété régulièrement jusqu'en 1997, puis tous les deux ans.

Le suivi a ainsi été réalisé de 1992 à 2007. Au cours de cette période, 8 092 cancers de la prostate ont été identifiés. Un ajustement des calculs a été réalisé en fonction de l'âge, de l'ethnie, du niveau scolaire, de l'IMC, d'un diabète, de l'usage d'AINS et des dosages successifs de PSA.

C'est ainsi que les chercheurs ont établi un risque relatif global de cancer prostatique à 0,62 chez les utilisateurs de paracétamol (au moins 30 comprimés par mois pendant au moins 5 ans).

De plus, l'antalgique réduit aussi le risque relatif de survenue d'un cancer agressif à 0,49. Aucun lien n'est retrouvé entre une consommation inférieure et le cancer de la prostate. Les auteurs sont conscients que leur travail justifie d'être vérifié au cours d'autres études. Ils ne conseillent donc pas une consommation régulière de paracétamol en prévention. Ils rappellent même qu'un surdosage peut conduire à une insuffisance hépatique aiguë. Ils écrivent que leur travail devrait plutôt servir à mieux comprendre les processus biologiques de développement de cette tumeur, voire comment les ralentir.

Des travaux antérieurs avaient montré que l'aspirine et les autres AINS ne réduisent que modestement ce risque. Le paracétamol, même s'il ne fait pas partie des AINS, possède une activité anti-inflammatoire.

« *Cancer Epidemiol Biomarkers* », 17 mai 2011, doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0210.

Cancer de la prostate résistant : la testostérone est court-circuitée

Des chercheurs texans ont identifié un mécanisme de résistance à la castration hormonale dans les cancers de la prostate. La dihydrotestostérone (DHT), puissant androgène, continuerait à être synthétisée par une voie alternative

indépendante de la testostérone.

Pourquoi les cancers de la prostate avancés deviennent-ils résistants à l'hormonothérapie après une réponse transitoire ? Une équipe de l'université du Texas, à Dallas, dirigée par le Dr Nima Sharifi vient d'apporter un élément de réponse qui bouscule les fondamentaux acquis en biochimie jusque-là. La testostérone (T) ne serait pas le précurseur obligé de la dihydrotestostérone (DHT).

Une voie métabolique alternative se mettrait en place pour produire cet androgène trente fois plus puissant que l'hormone mâle de référence.

La DHT continuerait à être synthétisée malgré l'hormonothérapie et la chute de la testostéronémie consécutive non plus par la voie classique mais à partir des androgènes stéroïdiens.

« L'hypothèse générale selon laquelle la progression tumorale est due à la testostérone est battue en brèche, déclare le Dr Nima Sharifi. D'autres voies métaboliques sont mises en jeu dans les cancers prostatiques résistant à la castration (CPRC). »

Cette voie alternative se mettrait en place grâce à la surexpression d'une enzyme spécifique, la 5 alpha réductase isoenzyme 1 (SDRA1). Cette dernière prend alors le pas sur la SDRA2, d'expression habituellement dominante au niveau de la prostate.

L'androstènedione est ainsi d'abord transformée en 5 alpha-androstènedione sous l'action de la SDRA1, puis en DHT sous l'action d'une seconde enzyme.

Ces résultats, obtenus à partir d'observations in vitro, chez l'animal et sur deux biopsies prostatiques, suggèrent de nouvelles voies thérapeutiques dans les CPRC. Ce pourrait être par exemple une molécule ciblant l'enzyme SDRA1 afin de bloquer en amont la production de DHT. « Ces découvertes permettront également de développer des marqueurs fiables de réponse et de résistance à l'hormonothérapie, ajoute le chercheur. Ce qui aidera ensuite à mieux comprendre pourquoi et comment le mécanisme de résistance se met en place. »

› Dr Irène Drogou *Le quotidien du médecin* du 26/07/2011-
Proceedings of the National Academy of Sciences, publié en ligne 25 juillet 2011. doi:10.1073/pnas.1107898108



Un regard différent.

Nous souhaitons devenir le partenaire incontournable de votre structure ; c'est la raison pour laquelle, chaque jour, nos équipes se mettent à votre service pour vous apporter des réponses pertinentes. Nous développons des solutions pérennes, innovantes et à forte valeur ajoutée car notre conception d'un partenariat réussi s'inscrit dans un schéma très simple : il consiste à se joindre à vous, non pas pour vous orienter vers une direction que nous aurions préalablement définie, mais bien pour aller où vous le désirez, en veillant sur vous, et en vous soutenant pour donner une réelle signification à votre démarche. Vous êtes unique, nous portons un regard différent sur votre activité.

CAHPP

conseil & référencement pour l'hospitalisation

20/22 rue Richer - 75009 Paris | 01 55 33 60 00 | www.cahpp.fr