

Infos pratiques

- . Stabilité des anticancéreux
- . Radiation de plusieurs molécules de la liste T2A au 1^{er} mars 2012
- . Retour du Lévofolinate de sodium

Actualités

Zoom

- . L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Interview

- . L'éducation thérapeutique du patient
Dr. André Rieutord,
Président du conseil scientifique de l'EFP,
Pharmacien chef à Clamart, référent ETP GU HUPS

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		
Radiation de plusieurs molécules de la liste T2A au 1 ^{er} mars 2012			
Retour du Lévofolinate de sodium			
	Actualités	—	7
	Zoom	—	14
L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate			
	Interview	—	24
L'éducation thérapeutique du patient			
Dr. André Rieutord, Président du conseil scientifique de l'EFPP, Pharmacien chef à Clamart, référent ETP GU HUPS			
	Revue de la littérature	—	26

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, Stabilis, OMEDIT centre (fiche de bon usage, gestion des reliquats en URC- juin 2011) et les stabilités 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	Recon- stitution	Stabilité du flacon après ouverture du flacon ou reconstitution	Dilution	Stabilité après dilution
ALEMTUZUMAB				
ALEMTUZUMAB MABCAMPATH®	PAE	30j frigo (Omedit)	NACL ou G5	8h- T amb ou frigo (RCP)
AMSACRINE				
AMSACRINE - AMSALYO®	EPPI	5j T amb abri lumière (RCP)	G5	48h- T amb (RCP)
BORTEZOMIB				
BORTEZOMIB - VELCADE®	NACL	8h- T amb (RCP) ou 5j- T amb (CNHIM)	Pas de dilution	8h- T amb (RCP) ou 5j- T amb (CNHIM)
BUSULFAN				
BUSULFAN - BULSIVEX®	PAE	28j- T amb ou frigo (CNHIM) ou 12h frigo (RCP)	NACL ou G5	Dans Nacl et récipient en polypropylène : 19h frigo ou 36h- T amb entre 13° et 15° (CNHIM)
CARMUSTINE				
CARMUSTINE - BICNU®	ETHANOL EPPI ou NACL	24h-frigo ou 8h-T amb (RCP)	NACL ou G5 (verre, polyéthylène)	Incompatibilité avec poches en PVC, EVA et polyuréthane (décomposition en 1h) A une cc de 0,2mg/ml ou comprise entre 0,1 et 0,5mg/ml 48h frigo (CNHIM) A une cc de 1mg/ml 24h frigo (CNHIM)
DACARBAZINE				
DACARBAZINE - DETICENE®	EPPI ou G5 ou NACL	24h frigo (RCP) 7j frigo ou 4j- T amb si G5 (CNHIM)	NACL ou G5 ou Ringer Lactate	A une cc de 1,5mg/ml dans G5, PVC, 7j frigo ou 3j- T amb (CNHIM) A une cc de 0,64mg/ml dans NACL, PVC ou polyéthylène, 2j frigo ou T amb (CNHIM)
FOLINATE DE CALCIUM				
FOLINATE CA - SANDOZ	PAE	28j T amb (laboratoire)	NACL ou G5	48h- T amb(RCP)
FOLINATE CA - SANOFI	NACL ou G5	4j- T amb (RCP)	NACL ou G5	4j- T amb (RCP)
FOTEMUSTINE				
FOTEMUSTINE - MUPHORAN®	SOLVANT FOURNI	8h- T amb ou 72h frigo (stabilis)	G5 Pas de NACL	Pour une cc comprise entre 0,2 et 2mg/ml 2j frigo ou 8h- T amb (CNHIM)
IDARUBICINE				
IDARUBICINE - ZAVEDOS®	EPPI	48h frigo ou 24h- T amb(RCP)	NACL ou G5	A la cc de 0,1mg/ml 28j - T amb (CNHIM)

DCI / SPECIALITE	Recon- stitution	Stabilité du flacon après ouverture du flacon ou reconstitution	Dilution	Stabilité après dilution
MELPHALAN				
MELPHALAN - ALKERAN®	SOLVANT FOURNI	EXTEMPORANEE	NACL Pas de G5	90 min- T amb (RCP) ou 24h frigo à la cc de 0,06mg/ml (Stabilis)
MITOMYCINE				
MITOMYCINE - AMETYCINE®	EPPI NACL	24h frigo (OMEDIT)	NACL	EXTEMPORANEE
PENTOSTATINE				
PENTOSTATINE - NIPENT®	EPPI	3j T amb (OMEDIT)	NACL ou G5	8h- T amb (RCP) ou 48h - T amb à une cc comprise entre 0,002 et 0,2mg/ml dans NACL
RALTITREXED				
RALTITREXED - NIPENT®	EPPI	24h T amb ou frigo (RCP)	NACL ou G5	Absences de données
TEMSIROLIMUS				
TEMSIROLIMUS - TORISEL®	SOLVANT FOURNI	24h- T amb (RCP)	NACL	6h- T amb (RCP)
THIOTEPA				
TIOTEPA - THIOTEPA®	EPPI	24h frigo (RCP) ou 25j frigo (CNHIM)	NACL ou G5	A la cc de 5mg/ml dans G5 72h frigo ou T amb (CNHIM) A une cc comprise entre 0,5 et 3mg/ml dans NACL 48H frigo ou T amb (CNHIM)
TOPOTECAN				
TOPOTECAN - HYCAMTIN®	EPPI	24h frigo ou 12h- T amb (OMEDIT)	NACL ou G5	28j frigo (CNHIM)
TOPOTECAN - MYLAN	PAE	48h frigo ou T- amb (RCP)	NACL ou G5	96h frigo ou 48h T amb (RCP)
TOPOTECAN - HOSPIRA	PAE	24h frigo ou T- amb (RCP)	NACL ou G5	24h frigo (RCP)
TOPOTECAN - FRESENIUS	EPPI	28j frigo ou T- amb (laboratoire)	NACL ou G5	30j frigo ou T- amb (laboratoire)
TRABECTEDIN				
TRABECTEDIN - YONDELIS®	EPPI	24h frigo (RCP)	NACL ou G5	30h frigo (RCP)
VINBLASTINE				
VINBLASTINE - VELBE®	NACL	21j frigo (CNHIM)	NACL ou G5	A la cc de 0,02mg/ml dans NACL ou G5 21j frigo (CNHIM) A la cc de 0,1mg/ml 7j frigo (CNHIM)
VINCRISTINE				
VINCRISTINE - TEVA	PAE	30j frigo (OMEDIT)	NACL ou G5	A une cc de 0,02mg/ml dans NACL ou G5 21j frigo ou T amb (CNHIM) A une cc comprise entre 0,01 et 0,15mg/ml dans NACL 7j frigo (CNHIM)
VINCRISTINE - HOSPIRA	PAE	30j frigo (OMEDIT)	NACL ou G5	A une cc de 0,02mg/ml dans NACL ou G5 21j frigo ou T amb (CNHIM) A une cc comprise entre 0,01 et 0,15mg/ml dans NACL 7j frigo (CNHIM)
VINDESINE				
VINDESINE - ELDISINE®	EPPI ou G5 ou NACL	21j frigo (CNHIM)	NACL ou G5	21j- T amb ou frigo (CNHIM)
VINFLUNINE				
VINFLUNINE - JAVLOR®	PAE	30j frigo (OMEDIT)	NACL ou G5	6j frigo (RCP)
VINORELBINE				
VINORELBINE - NAVELBINE®	PAE	30j frigo (OMEDIT)		24h- T amb (CNHIM)
VINORELBINE - SANDOZ	PAE	30j frigo (OMEDIT)	NACL ou G5	28j frigo (CNHIM)

Infos pratiques

Radiation de plusieurs molécules de la liste T2A au 1^{er} mars 2012

Les médicaments suivants sortent de la liste en sus au 1^{er} mars : TAXOTERE® et génériques, ALFALASTIN®, THE-PRUBICINE®, PRIALT®, FASLODEX®, INSUPLANT®, JAVLOR®, FASTURTEC®, BICNU®, HEXVIX®, XI-GRIS®, MONOCLATE®.

Leur radiation s'explique par leur niveau de Service médical rendu (SMR) faible, leur niveau d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) mineur ou inexistant, leur usage très marginal à l'hôpital, ou enfin leur faible coût.

Le GHS « chimiothérapie pour tumeur en séance » passe de 295.51 € à 312.67 € pour le secteur privé et de 385.95 € à 397.57 € pour le secteur public.

Retour du Lévofolinate de sodium

Le laboratoire Medac remet à disposition le lévofolinate de sodium.

Le lévofolinate de sodium a l'avantage, par rapport au lévofolinate de calcium, de pouvoir être administré avec le 5FU. L'administration conjointe de ces deux produits permet une optimisation des coûts indirects (une poche et un perfuseur en moins), une amélioration du confort du patient et une optimisation du temps du personnel soignant.

En effet, certains protocoles tels que LV5FU2 s'administrent sur 2 jours avec à chaque jour de traitement une injection sur 2h de lévofolinate de Ca, suivie d'un bolus de 5FU perfusé en 30 minutes (avant la perfusion continue). Le fait de pouvoir mettre en mélange le 5FU et le lévofolinate de Na permet donc un gain de temps de 2h à J1 et 2h à J2 soit 4h par cycle de traitement. Cela est identique avec d'autres protocoles (FOLFOX, FOLFIRI).

L'utilisation du Lévofolinate de sodium peut donc permettre d'augmenter le « turn-over » des patients donc le nombre de patients traités et limite ainsi leur temps de présence.

Cancer du sein: Avastin® retiré aux Etats-Unis.

La FDA a décidé de retirer le bevacizumab dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif en association avec le paclitaxel.

Cette décision fait suite à l'analyse de quatre études cliniques sur le bevacizumab dans le cancer du sein.

Novembre 2011

La Déclaration des mésothéliomes devient obligatoire en France métropolitaine et ultramarine (décret n° 2012-47 du 16 janvier 2012).

C'est la 3^{ème} maladie à déclaration obligatoire (MDO). Elle concerne tous les sites anatomiques (plèvre, péritoine, péricarde, vaginale testiculaire...).

Elle s'impose à tout médecin pathologiste et clinicien (pneumologue, chirurgien, oncologue, généraliste...) qui en pose le diagnostic.

Comment déclarer un nouveau cas de mésothéliome ?

Il existe 2 formulaires de notification distincts, selon que le médecin déclarant est clinicien ou pathologiste. Ils sont téléchargeables sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Le nombre annuel de nouveaux cas de mésothéliomes est estimé entre 800 et 1 200.

L'exposition professionnelle à l'amiante est très fréquente chez l'homme et moindre chez la femme (respectivement en moyenne 83% et 38%). Les expositions environnementales sont peu étudiées en France notamment faute de puissance statistique.

La DO des mésothéliomes est à visée essentielle de connaissance épidémiologique :

- renforcer la surveillance de l'incidence des mésothéliomes quel qu'en soit le site anatomique, au niveau national, pour chaque région et en tout point du territoire national, en complément du Programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM) pleuraux dans 23 départements, en fonctionnement depuis 1998.
- renforcer la connaissance des expositions environnementales dans 3 populations : les femmes, les personnes de moins de 50 ans et les localisations 'hors plèvre'.

La DO des mésothéliomes ne remplace pas le système de déclaration des maladies professionnelles.**Une nouvelle étude négative dans le mésothéliome**

VANTAGE 014 est la plus grande étude randomisée jamais réalisée dans le mésothéliome.

Le vorinostat - Zolinza ® a été autorisé par la FDA aux USA en 2006 comme « médicament orphelin » dans l'indication: Lymphomes cutanés à cellules T.

C'est un inhibiteur des histones déacétylases ou HDAC (les histones sont des protéines basiques liées à l'ADN et régulant sa réplication et sa transcription).

Cette étude de phase III a évalué les effets du vorinostat, versus placebo auprès de 661 patients atteints d'un mésothéliome, après échec d'au moins 2 lignes de chimiothérapie avec un traitement associant un sel de platine au pemetrexed.

Les résultats de la survie globale, critère principal de l'étude, ne montrent pas de différence entre les 2 groupes avec des médianes de 31 semaines pour le bras vorinostat et 27 semaines pour le bras placebo (p = 0,858).

Krug L, Abstr. LBA3 ESMO- 2011

Alimta®, première chimiothérapie autorisée dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules.

Le pemetrexed est indiqué, en monothérapie, dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, immédiatement après un traitement de première ligne par Alimta® associé au cisplatine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

Auparavant, le médicament avait une indication en traitement de maintenance seulement chez les patients n'ayant pas reçu le pemetrexed en première ligne (switch maintenance). *Octobre 2011*

Actualités

AMM Européenne pour XGEVA® (denosumab) des laboratoires AMGEN dans l'indication suivante : prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Cette homologation repose sur les résultats de 3 essais cliniques de phase III qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'XGEVA® versus ZOMETA® (acide zolédronique) sur le délai de survenue des complications osseuses.

Chez les patients avec un cancer du sein ou de la prostate et une métastase osseuse, le denosumab a été supérieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses. Chez les patients présentant des métastases osseuses dues à d'autres tumeurs solides ou en cas de myélome multiple, le denosumab s'est montré non inférieur à l'acide zolédronique.

XGEVA® est le premier inhibiteur de RANK Ligand (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) approuvé dans l'Union Européenne pour la prévention des complications osseuses.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain IgG2 qui se lie à RANK Ligand, protéine essentielle à la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes.

XGEVA® empêche RANK Ligand dans l'activation de son récepteur RANK, à la surface des ostéoclastes, diminuant ainsi la destruction osseuse. *Septembre 2011.*

Extension d'AMM pour le panitumumab VECTIBIX® dans le cancer colorectal métastatique

Le panitumumab est déjà indiqué en seconde ligne pour le traitement des patients atteints d'un CCRm traités en 1er ligne par un protocole de chimiothérapie à base de 5FU (excluant l'irinotecan), exprimant le gène KRAS non muté, en association avec un protocole FOLFIRI.

Le Vectibix® est aujourd'hui indiqué en première ligne avec un protocole FOLFOX.

La contre indication suivante a été ajoutée: l'association de Vectibix® à un protocole de chimiothérapie

contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant KRAS muté ou chez lesquels le statut n'a pas été déterminé. Un effet délétère sur la survie sans progression et la survie globale a, en effet, été démontré au cours d'un essai clinique de phase III chez des patients KRAS mutés traités par Vectibix® associé à un FOLFOX. *Novembre 2011*

Extension d'AMM européenne pour Avastin® dans le cancer ovarien

Avastin® est homologué en association avec une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel en première ligne en traitement adjuvant, chez les femmes souffrant d'un cancer ovarien à un stade avancé.

Cette extension d'AMM fait suite à un avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA), daté du mois de septembre.

Selon Roche, 220 000 cancers ovariens sont diagnostiqués et sont responsables de 140 000 décès chaque année dans le monde. *Décembre 2011.*

Avis positif européen sur l'AMM du traitement du mélanome métastatique vémurafénib Zelboraf®

Le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu, lors de sa session de décembre, un avis positif concernant l'homologation du traitement du mélanome métastatique vémurafénib (Zelboraf®, Roche).

Le vémurafénib est indiqué dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de mélanome métastatique ou non résécable avec mutation V600 du gène BRAF.

L'EMA a mis en avant dans un communiqué séparé cet avis positif, soulignant qu'il s'agit du premier médicament d'une nouvelle classe. Environ 60 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués chaque année en Europe, et ce type de cancer entraîne le décès de 8.300 hommes et 7 600 femmes par an, a noté l'agence.

Eribuline Halaven® en monothérapie dans le cancer du sein avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas les recevoir. Laboratoire EISAI

Mécanisme d'action :

L'éribuline est un analogue de synthèse (à structure simplifiée) de l'Halichondrine B, substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai*.

L'éribuline est une molécule dont les propriétés sont voisines de la famille des poisons du fuseau.

- ▶ Les vinca-alcaloïdes inhibent l'assemblage de la tubuline en microtubules.
- ▶ Les taxanes sont des inhibiteurs des microtubules et agissent en inhibant la dépolymérisation de ces derniers, en altérant leur phase de raccourcissement.
- ▶ **L'éribuline est un inhibiteur de la dynamique des microtubules et agit en inhibant la phase de croissance des microtubules, sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs.**

Efficacité :

HALAVEN® a obtenu son AMM sur la base de deux études cliniques de phase II (201 et 211) et d'une étude pivot de phase III (Embrace-305).

L'étude Embrace, dont le critère principal est la survie globale, a été menée en monothérapie chez des patientes lourdement pré-traitées et ayant déjà reçu anthracyclines et taxanes. Il s'agit d'une étude comparative versus le traitement choisi par le médecin (chimiothérapie 97%, hormonothérapie 3%)

HALAVEN® est le premier médicament à avoir démontré en 3^{ème} ligne de traitement au stade avancé, un avantage en survie globale (13.2 mois versus 10.5 mois) soit une réduction du risque de mortalité de 19.5% ainsi qu'une augmentation significative de la survie sans progression (110 jours versus 66) soit une réduction du risque de progression de 24% avec un profil de tolérance acceptable.

L'éribuline a obtenu l'AMM européenne le 17 mars 2011 et l'avis de la commission de transparence le 20 juillet 2011 (ASMR IV et SMR IMPORTANTE).

Seule molécule à avoir l'AMM en 3^{ème} ligne dans le cancer du sein avancé ou métastatique.

L'éribuline est en solution prête à l'emploi et sa posologie est de: 1,23 mg /m² J1 et J8, Reprise J21.

En attente à ce jour de la publication au JO de l'agrément à l'usage des collectivités.

Augmentation du taux d'effets indésirables rapportés avec Taxotère® (Docetaxel) forme 1-flacon

Une augmentation des signalements d'effets indésirables principalement dose-dépendants (en particulier syndromes main-pied, diarrhées et neutropénies fébriles) a été observée après la mise sur le marché de la forme Taxotère® 1-flacon dans certains pays européens dont la France.

Une étude comparative in vitro a montré que la dose moyenne obtenue après reconstitution avec la nouvelle forme 1-flacon est légèrement supérieure (+1,01%) à celle de l'ancienne forme 2-flacons. On ne peut exclure que ceci puisse expliquer en partie l'augmentation des signalements. Toutefois, ces concentrations restent dans les normes des spécifications en vigueur pour Taxotère® (+/- 5,0 %).

Les professionnels de santé doivent être avertis d'une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables avec la forme docetaxel 1-flacon. Ces données ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de Taxotère® 1-flacon
Info AFSSAPS – 15 février 2012

Extension d'indication pour l'erlotinib – Tarceva® en première ligne dans le CBNPC

Tarceva® est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

L'erlotinib fait maintenant partie du choix thérapeutique de la première ligne thérapeutique dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

Trois molécules sont aujourd'hui indiquées dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques (stades IV) : en première ligne, il s'agit de l'anticorps anti-VEGF bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, le gefitinib et maintenant l'erlotinib dans le cas de CBNPC présentant une mutation activatrice de l'EGFR ; en 2^e et 3^e ligne de traitement, l'erlotinib a une indication indépendante du statut mutationnel de l'EGFR après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Actualités

L'erlotinib est également indiqué en monothérapie en traitement de maintenance après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Se pose le problème des résistances aux ITK qui peuvent apparaître précocement après l'initiation du traitement par la thérapie ciblée : mutation inhibitrice de T790M, mutations Kras, amplification de C-Met. C'est pourquoi des associations de thérapies ciblées en première ligne telles que MetMab (anti met) associé à l'erlotinib sont actuellement en cours d'évaluation.

La mise en place des plateformes de biologie moléculaire sur le territoire national par l'INCa rend possible aujourd'hui la recherche de 7 anomalies moléculaires EGFR, EGFR exon 20, ALK-EML4, K-Ras, BRaf, HER2, et PI3K, et un traitement personnalisé.

Quotidien du medecin 23/11/2011.

Extension d'indication pour le trastuzumab - Herceptin® dans le cancer du sein

Herceptin® est maintenant indiqué dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer précoce du sein HER2+ en association avec une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'un traitement adjuvant par trastuzumab pour les cancers localement avancés ou les tumeurs dont le diamètre est supérieur à 2 cm.

Affsaps 2/12/2011.

Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte du crizotinib - Xalkori® (Pfizer) dans le traitement du cancer du poumon

Le crizotinib est un nouveau médicament anticancéreux destiné au traitement du cancer du poumon. **Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine Kinase (RTK) ALK et ses variants oncogéniques.** La Commission d'AMM a émis un avis favorable (20/12/2011) à la mise à disposition précoce du crizotinib dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, sur la base des résultats d'une étude de phase 2 au cours de laquelle un taux de réponse de 61% a été observé chez les patients présentant la mutation ALK et pré-traités.

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, le crizotinib est indiqué pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités **présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif)**, ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

L'accès au traitement ne sera possible qu'après avoir documenté en biologie moléculaire l'existence de ce réarrangement dans la tumeur des patients. Ce test est disponible en France sans coût additionnel pour les patients ou pour les établissements prescripteurs dans 29 plateformes publiques régionales validées par l'Institut National du Cancer.

D'autres études de phase 2 et 3 sont actuellement menées avec crizotinib chez des patients atteints de CPNPC ALK positif, en première ligne de traitement ou après échec d'une première ligne de traitement.

La protéine ALK est un récepteur à activité tyrosine kinase initialement identifié dans les lymphomes anaplasiques. **Une équipe japonaise a identifié, en 2007, une fusion des gènes ALK avec EML4 (Echinoderm Microtubule-associated protein-like 4) dans les CBNPC et permis l'identification d'un sous type moléculaire de CBNPC.** Cette anomalie est due à une translocation au niveau du chromosome 2p. L'inhibition de l'activité kinase ALK par des inhibiteurs pharmacologiques entraîne l'apoptose des cellules tumorales EML4-ALK positives. **Les réarrangements ALK sont détectés chez 3 à 7% des patients porteurs d'un CBNPC.**

Compte tenu de l'activité antitumorale sans précédent du crizotinib chez ces patients, la FDA a approuvé sa commercialisation sans attendre les résultats des études de phase III.

Le CBNPC, comme beaucoup d'autres cancers, est entré dans l'ère de la thérapie à la carte.

Nouvelles cibles, nouvelle entité clinico-biologique et nouvelle thérapeutique: l'exemple d'ALK dans les CBNPC / repères biologiques n°4 C.Massard, B.Besse, D.Planchard. SITEP.IGR

Tableau I. Altérations moléculaires et cancer du poumon.

	Épidermoïde	Adénocarcinome
Mutation de KRAS (%)	5	10 à 30
Mutation de BRAF (%)	3	2
EGFR (%)		
Mutation de tyrosine kinase	2 à 5	10 à 40
Amplification	30	15
Mutation variant III	5	Rare
HER2 (%)		
Mutation de tyrosine kinase	Rare	2 à 4
Amplification	2	6
Fusion d'ALK (%)	Rare	4 à 7
MET (%)		
Mutation	5	5
Amplification	< 10	< 10
Amplification de FGFR1 (%)	20	1
Mutation de LKB1 (%)	10 à 20	30 à 40
PIK3CA (%)		
Mutation	2	2
Amplification	33	6

Tableau II. Altérations moléculaires, cancer du poumon et opportunité thérapeutique.

	Molécules	Fréquence (%)
Mutation de l'EGFR	Erlotinib, géfitinib Nouveaux pan-HER	10
Translocation d'EML4-ALK	Crizotinib	3 à 5
Altération de HER2	Trastuzumab (mutation), PF-299804 (amplification)	2 2
Mutation de PI3K	GDC-0941, XL147 XL765, PX-866 BEZ235, BKM120	2 à 33
Amplification/mutation de MET	XL184, ARQ 197, MetMab	5
Mutation de RAS et RAF	Sorafénib, GSK1120212 AS703026, AZD6244	3 à 30
Amplification de FGFR1	BJG398, AZD4547, TKI258	10 à 20

SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 7 au 10 décembre 2011

- ▶ Le rôle de la voie PI3K dans la résistance à l'hormonothérapie.
- ▶ Le double blocage du récepteur HER2 par trastuzumab – Herceptin® et pertuzumab (premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments appelée inhibiteur de la dimérisation extracellulaire de HER) s'inscrit comme un progrès significatif dans la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs HER2+, grâce aux résultats de l'étude CLEOPATRA.
- ▶ Biphosphonates et cancer du sein

PI3K et hormonothérapie

PI3K est une enzyme possédant une activité oncogénique, qui est atténuée par l'activité de la phosphatase suppresseur de tumeur : PTEN.

Dans certains cancers, il existe une mutation qui entraîne le blocage de ce gène suppresseur de tumeur. Le circuit effecteur est contrôlé par la mTOR Kinase, d'où l'intérêt de bloquer cette voie.

Plusieurs choses ont été démontrées:

- **l'hyperactivation de la voie PI3K prédit une résistance à l'hormonothérapie** (Miller, J Clin Invest 2010). C. Arteaga (Susan G. Komen Lecture) a souligné que l'activation de la voie PI3K est fortement impliquée dans l'acquisition de l'hormono-indépendance, et possède, de plus, une valeur pronostique négative.
- **L'inhibition de mTOR et de PI3K induit une apoptose et prévient l'émergence de cellules œstrogéno-indépendantes.** C'est le rationnel que sous-tend les études TAMRAD, comparant tamoxifène ± évérolimus (présentée par Bachelot, SABCS 2010), et BOLERO-2, comparant évérolimus plus exemestane.

Etude BOLERO-2 présentée à San Antonio

Une population de 724 patientes présentant un cancer du sein RE+, HER2- de stade avancé, échappant à un traitement anti-aromatase (létrazole ou à l'anastrozole) et précédemment traitées par tamoxifène ou fulvestrant ou une chimiothérapie.

Randomisation (2:1) entre exemestane + évérolimus 10 mg/j et exemestane + placebo.

L'évérolimus cible la protéine mTOR dans les cellules cancéreuses qui agit comme un régulateur important dans la division des cellules tumorales, dans l'angiogenèse et le métabolisme cellulaire.

Les résultats sont les suivants:

▶ **Gain en SSP de 7 mois** (11,0 vs 4,1 mois ; HR = 0,36 ; $p < 1 \times 10^{-16}$!) avec un bénéfice identique dans tous les sous-groupes, notamment dans le groupe avec métastase viscérale ; nette tendance au bénéfice en survie (données non matures) .

▶ **Réduction de 57% du risque de progression du cancer par rapport à l'exemestane administré seul.**

▶ **Pas de différence en qualité de vie, malgré une majoration réelle des effets secondaires de grade 3 ou 4 :** mucite, rash, fatigue, diarrhée, perte d'appétit, nausées, etc... (grade 2 non détaillé).

L'étude Bolero a été interrompue prématurément en raison des bénéfices observés dans le bras expérimental de l'étude.

C'est un progrès significatif car aucun nouveau traitement destiné aux femmes atteintes d'un cancer HER2-, RE+ résistant de stade avancé n'avait été découvert depuis plus de 10 ans.

L'évérolimus est le premier inhibiteur oral de mTOR à améliorer l'efficacité de l'hormonothérapie chez les femmes devenues réfractaires et pourrait être le 1er inhibiteur de cette classe à avoir l'AMM dans le cancer du sein puisque des demandes d'homologation, sur la base de ces données, ont été faites fin 2011.

Il faudra tenir compte des effets secondaires, le taux d'arrêt de traitement, en raison d'un manque de tolérance étant élevé: une femme sur cinq arrêteait son traitement (19% versus 4%).

La Lettre du Cancérologue. Paul Cottu

Le double blocage du récepteur HER2 par trastuzumab – Herceptin® et pertuzumab

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui empêche l'appariement du récepteur HER2 à d'autres récepteurs HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4).

La synergie de l'association avec le trastuzumab a déjà été démontrée dans le cancer du sein en néoadjuvant (étude de phase II Neosphere), ainsi qu'à un stade avancé après progression sous trastuzumab.

L'étude CLEOPATRA a comparé un traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et une chimiothérapie à base de docétaxel à l'association trastuzumab plus docétaxel (sans pertuzumab) chez des femmes souffrant de cancer du sein métastatique HER2+, non traitées auparavant.

- ▶ **Survie sans progression de 18.5 mois contre 12.4 mois.** Les données de survie sont en attente.
- ▶ **Risque de progression diminué de 38%**
- ▶ **Un taux de réponse de 80.2% versus 69.3%**
- ▶ **Bonne tolérance de la combinaison** avec quelques diarrhées et neutropénies de grade 1 et aucune toxicité cardiaque additionnelle

L'utilisation du pertuzumab est aujourd'hui testée en situation adjuvante dans l'essai APHINITY.

La Lettre du Cancérologue. Jean François Morère. New England of Medicine, publication en ligne du 14 décembre

Biphosphonates et cancer du sein

Les biphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose sont aussi très utilisés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein contre les complications osseuses. Une action anticancéreuse directe a été observée en préclinique. Jusqu'à maintenant, les biphosphonates en adjuvant ont donné des résultats variables dans le cancer du sein.

Os, rechute, survie : trois raisons d'utiliser le zolédronate en adjuvant.

Les études ABCSG-12 et ZO-FAST ont montré un bénéfice significatif dans le cancer du sein avec récepteurs hormonaux chez des femmes suivant une hormonothérapie. Des données actualisées de ces deux études rapportées à San Antonio ont confirmé ce bénéfice.

Etude ABCSG-12

Le groupe autrichien ABCSG évaluait, chez des patientes non ménopausées sous hormonothérapie en situation adjuvante, l'intérêt d'un traitement adjuvant

par zolédronate.

Les résultats du suivi à 84 mois confirment ceux obtenus à 48 et 64 mois. Les investigateurs observent en effet une réduction du risque de rechute de 28 % et **une réduction du risque de décès de 36 %**. **Les femmes âgées de plus de 40 ans ayant subi un blocage ovarien complet bénéficient, elles, d'une réduction des rechutes de 34 % et d'une réduction du risque de décès de 44% .**

Il n'a pas été observé d'ostéonécrose de la mâchoire, ni d'insuffisance rénale, ce qui montre la sécurité du traitement 7 ans plus tard.

Etude ZO-FAST

Cette étude a évalué l'impact du zolédronate donné immédiatement et tous les 6 mois chez 1 065 patientes recevant du létrozole en situation adjuvante . 60 mois de recul.

L'acide zolédronique, donné initialement, réduit la perte de densité minérale osseuse (critère d'évaluation principal) au niveau de la colonne et de la hanche.

Le second critère est également atteint, avec une réduction du risque de rechute de 34 %.

Dans le sous groupe des femmes ménopausées, le traitement par de l'acide zolédronique , pris immédiatement, permet une réduction du risque de rechute de 29 % et une amélioration de la survie globale de 35 %.

Il faut enfin ajouter que le bénéfice n'est pas limité aux patientes recevant précocement l'acide zolédronique : il s'étend aussi aux femmes traitées plus tardivement.

Les conclusions des deux auteurs vont dans le même sens. Cela est à mettre également en parallèle avec une analyse en sous-groupe de l'essai AZURE publié cette année dans le New England Journal of Medicine, qui ne montrait de bénéfice du zolédronate en adjuvant que dans la population des patientes ménopausée âgées de plus de 60 ans.

On peut résumer ces conclusions ainsi : **pour les femmes ménopausées sous hormonothérapie adjuvante, l'acide zolédronique représente une option de traitement permettant un double bénéfice, à savoir un maintien de la densité osseuse et une réduction du risque de rechute et de décès (dans l'étude ABCSG). L'action du biphosphonate ne semble se faire que dans un contexte de privation hormonale complète.**

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent en France et dans les pays occidentaux en général. **Il concerne 300 000 hommes en France, avec environ 71 500 nouveaux cas par an.**

Il constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, la première après 50 ans, selon les données publiées par l'Institut de Veille Sanitaire en 2011.

Le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate a diminué au cours des dix dernières années et est estimé à 11.2 décès pour 100 000 hommes en 2010.

Cette diminution du taux de mortalité est principalement attribuée à la fréquence croissante des stades localisés au diagnostic, plus curables que les stades avancés ainsi qu'à l'accès à des prises en charge standardisées et aux progrès thérapeutiques.

Cette diminution du taux de mortalité est observée malgré une augmentation importante du taux d'incidence (128.8 pour 100 000 hommes en 2010) qui résulte des effets combinés du vieillissement de la population, de la pratique croissante des dosages de PSA (prostate spécifique antigène) et de l'amélioration des moyens diagnostiques.

Nous allons voir les principes de base de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate, les molécules en développement et nous finirons par les dernières publications.

Notions générales

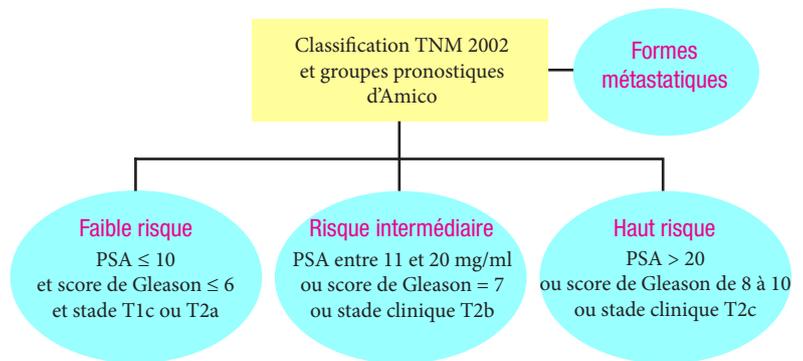
Le choix, l'ordre des traitements dont la place de l'hormonothérapie dépendent du stade du cancer de la prostate au moment du diagnostic et de son évolution potentielle.

Avant de parler de l'hormonothérapie proprement dite, nous allons voir quels sont les traitements envisagés en fonction du stade diagnostiqué selon la classification TNM.

Classification du cancer de la prostate

- ▶ Le cancer de la prostate localisé, limité à la prostate (pas d'extension au-delà de la capsule prostatique).

Les formes localisées sont classées en fonction de leur risque évolutif (tenant compte du score de Gleason, de la valeur du PSA et de la classification TNM) par la classification de d'Amico: risque faible, intermédiaire et haut risque.



- ▶ Le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents. Pas de ganglions atteints ni de métastases.
- ▶ Le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne.
- ▶ Le cancer de la prostate métastatique, avec une ou plusieurs métastases à distance.

Les traitements proposés en fonction des stades de la maladie.

Le traitement hormonal est utilisé chez les patients atteints d'un cancer localement avancé et/ou métastatique ou chez les patients récidivant après un traitement initial. L'hormonothérapie peut être également utilisée en cas de cancer localisé à la prostate, pour diminuer le volume de la prostate et obtenir une synergie avec un autre mode de traitement (avant chirurgie ou radiothérapie), ou à titre palliatif chez des patients très âgés.

<p>CANCER DE LA PROSTATE localisé à faible risque</p> <p>>Prostatectomie totale / curage ganglionnaire optionnel</p> <p>>Traitements complémentaires fonction de l'examen anatomopathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe conformationnelle limitée à la loge prostatique • Curithérapie à l'iode 125 	<p>CANCER DE LA PROSTATE localisé à risque intermédiaire</p> <p>>Prostatectomie totale / curage ganglionnaire recommandé</p> <p>>Traitements complémentaires fonction de l'examen anatomopathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe conformationnelle limitée à la loge prostatique • Hormonothérapie 	<p>CANCER DE LA PROSTATE localisé à haut risque</p> <p>>Radiothérapie externe conformationnelle limitée à la loge prostatique</p> <p>• Hormonothérapie</p> <p>>Traitements complémentaires fonction de l'examen anatomopathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie totale
<p>CANCER DE LA PROSTATE localement avancé</p> <p>>Radiothérapie externe conformationnelle pelvienne</p> <p>• Hormonothérapie</p> <p>>Traitements complémentaires fonction de l'examen anatomopathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie totale 	<p>CANCER DE LA PROSTATE avec atteinte ganglionnaire pelvienne</p> <p>• Hormonothérapie</p> <p>>Traitements complémentaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie totale (si ggl < ou = 2) • Radiothérapie externe (si envahissement ggl limité, PSA et score de Gleason faible) 	<p>CANCER DE LA PROSTATE métastatique</p> <p>• Hormonothérapie</p> <p>>Possibilité de chimiothérapie</p>

L'hormonothérapie : les différents traitements

Le cancer de la prostate est hormonosensible, la croissance des cellules cancéreuses est stimulée par la testostérone.

L'association de l'hormonothérapie et d'une radiothérapie conformationnelle est le traitement de référence des cancers de la prostate localisés à haut risque (irradiation de la loge prostatique) et des cancers de la prostate localement avancés (irradiation pelvienne).

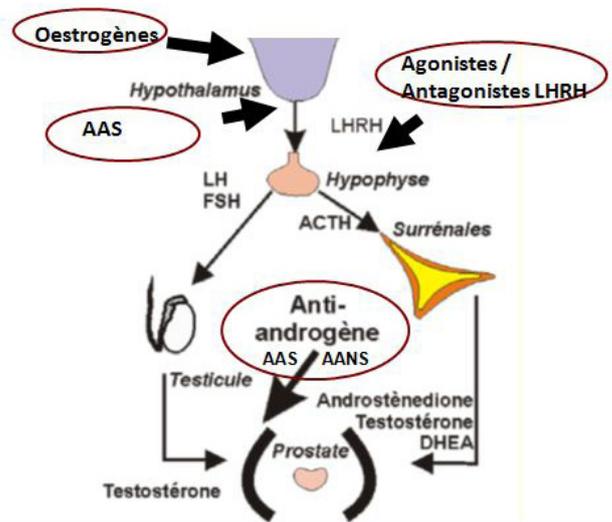
L'hormonothérapie réalisée précocement et pendant une longue durée est le traitement de référence des cancers de la prostate avec atteinte ganglionnaire et métastasés. Les métastases sont le plus souvent osseuses (85% des cas), puis on trouve l'atteinte ganglionnaire (45% des cas) et les métastases viscérales (poumon, foie) dans 20% des cas.

Le but de l'hormonothérapie est de diminuer les taux des androgènes dont la testostérone est l'hormone principale. Elle est produite essentiellement par les testicules et stimule la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses. Elle est transformée sous l'influence de la 5-alpha-réductase en dihydrotestostérone, sa forme active.

La testostérone est synthétisée sous l'influence de la LH, hormone produite par l'hypophyse, elle-même induite par la LHRH produite par l'hypothalamus.

5% d'hormones mâles sont d'origine surrénalienne.

Différents types d'hormonothérapies :



- Suppression de l'action androgénique**
- ▶ Effet anti-gonadotrope hypothalamique
 - Anti-androgènes stéroïdiens AAS
 - Oestrogènes
 - ▶ Désensibilisation des récepteurs hypophysaires
 - Agonistes / Antagonistes de la LHRH
 - ▶ Blocage de la synthèse de testostérone
 - AAS
 - ▶ Blocage des récepteurs androgéniques prostatiques
 - Anti-androgènes stéroïdiens et non stéroïdiens AAS AANS

1 - Les anti-androgènes

. Molécules

► Les anti-androgènes stéroïdiens (AAS)

Acétate de cyprotérone ANDROCUR®	comprimé à 100mg	2 à 3 / j
-------------------------------------	------------------	-----------

. Mode action

Action anti-androgène périphérique par blocage des récepteurs prostatiques à la testostérone associée à une action type progestatif au niveau central, avec diminution des gonadotrophines (LH et FSH)

► Les anti-androgènes non stéroïdiens (AANS)

Nilutamide ANANDRON®	comprimé à 50 et 150mg	traitement d'attaque 300mg / j pendant 1 mois traitement d'entretien 150mg / j
Flutamide EULEXINE®	comprimé à 250mg	750mg / j en 3 prises
Bicalutamide CASODEX®	comprimé à 50 et 150mg	50mg / j 50mg 3X / j dans les cancers localement avancés

. Mode d'action

Action essentiellement de blocage des récepteurs périphériques aux androgènes. Les taux sériques des testostérone sont maintenus, voir augmentés. Ils empêchent le métabolite actif de la testostérone de pénétrer dans le noyau des cellules prostatiques.

. Effets secondaires principaux des anti-androgènes (AAS et AANS)

- Bouffées de chaleur, troubles au niveau de la poitrine (gonflement, sensibilité), nausées, vomissements, fatigue, prise de poids.

Des effets plus tardifs comme la diminution du désir sexuel, l'impuissance et la perte de densité osseuse.

Egalement une modification de la fonction hépatique.

. Modalités thérapeutiques

- Le traitement par AANS en monothérapie (eulexine®) est une possibilité au moment de la progression de la maladie. Jusqu'à 50% patients présentent une diminution de plus de 50% du PSA prenant une durée médiane de 4 mois. L'impact sur la survie n'est pas connu.
- Les AANS peuvent être utilisés temporairement, associés aux analogues de la LH-RH pour éviter les complications liées au phénomène flare-up.

- Enfin d'emblée dans le cadre d'un BAC (blocage androgénique complet) associés aux analogues de la LHRH.
- Les anti-androgènes stéroïdiens peuvent être utilisés en monothérapie en augmentant progressivement les doses jusqu'à 300 mg/j en cas de maladie métastatique.

2 - Les analogues de la LH-RH (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) ou GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)

. Molécules

Goséréline	ZOLADEX® 10,8mg	1 SC / 2 mois
Buséréline	BIGONIST® 6,3 mg SUPREFACT® 1mg / ml	1 SC / 2 mois 500µg SC x 3/j pendant 7j
Leuproréline	ENANTONE® 11,25mg ENANTONE® 3,75mg ELIGARD® 45mg	1 SC / 3 mois 1 SC / mois 1 SC / 6 mois
Triptoline	DECAPEPTYL® 0,1mg DECAPEPTYL® 3mg DECAPEPTYL® 11,25mg DECAPEPTYL® 22,5mg	0,1 mg SC pendnat 7j puis relai forme LP 1 IM / mois 1 IM / 3 mois 1 IM / 6 mois

. Mode d'action

Les analogues de la LH-RH bloquent la production de testostérone en empêchant la sécrétion de LH-RH par saturation des récepteurs de cette hormone.

L'effondrement de taux de testostérone dans le sang est obtenu en trois semaines.

Mais l'hyperstimulation initiale de l'hypophyse entraîne, dans les quinze premiers jours de traitement, une élévation brutale de la testostéronémie appelé effet flare-up. Il convient donc de prescrire un anti-androgène cinq jours avant le début du traitement par analogues de la LHRH, pour contrer cet effet, et de le prolonger au moins un mois.

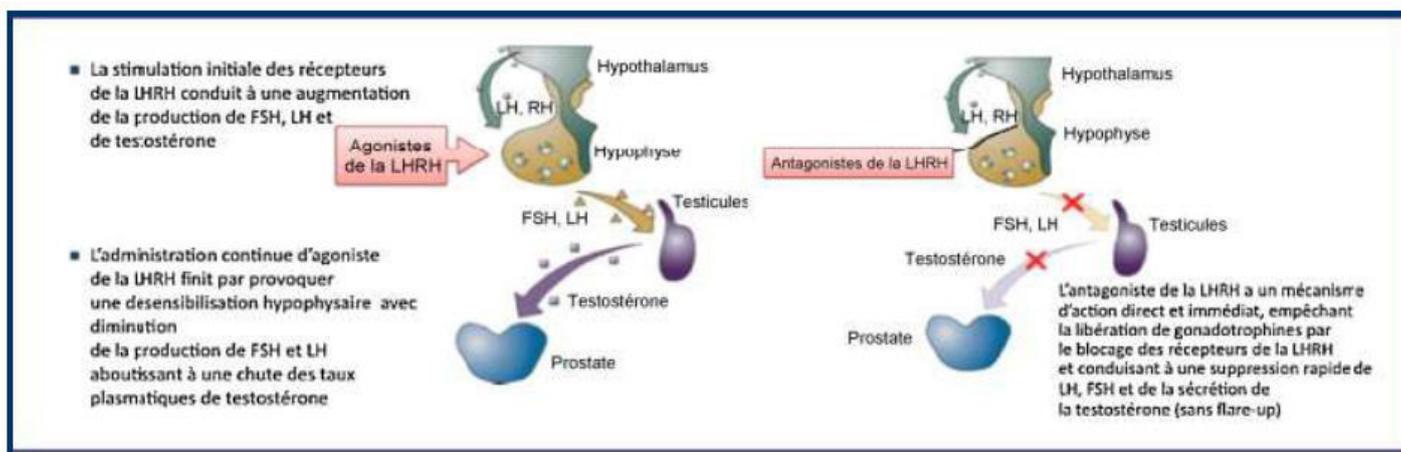
. Effets secondaires

- Bouffées de chaleur, troubles au niveau de la poitrine (gonflement, sensibilité), nausées, vomissements.
- Des effets plus tardifs comme la diminution du désir sexuel, l'impuissance et la perte de densité osseuse.
- Exacerbation des signes cliniques due à l'augmentation des androgènes circulants en début de traitement : dysurie, douleurs osseuses.

Modalités thérapeutiques

Les analogues de la LHRH sont indiqués dans le cancer de la prostate avancé hormonodépendant. Ils sont administrés en sous cutané tous les mois ou tous les 2, 3 ou 6 mois.

3 - Les antagonistes de la LHRH



Molécules

Trois molécules sont disponibles:

- Le cétrorélix utilisé surtout dans les fécondation in vitro.
- Le ganirelix est utilisé aux Etats Unis dans le cancer de la prostate résistant aux autres thérapeutiques.
- Le dégarelix ou FIRMAGON® indiqué dans le cancer de la prostate au stade avancé, hormonodépendant.

Mode d'action

Les antagonistes de la LHRH bloquent directement les récepteurs hypophysaires, inhibent immédiatement la sécrétion de FSH et LH, ce qui conduit à la suppression immédiate de testostérone. L'effet flare up qui apparait constamment sous analogues n'existe pas sous antagonistes, et il est donc inutile d'associer des anti-androgènes en début de traitement.

Effets secondaires

- Bouffées de chaleur, prise de poids.

Modalités thérapeutiques

Administré en monothérapie, il représente une alternative aux agonistes de la LH-RH associés à un anti-androgène lors du premier mois de traitement.

Il n'apporte pas d'avantages cliniques par rapport à un agoniste administré avec un anti-androgène (HAS synthèse d'avis et de bon usage des médicaments – juin 2009)

4- Les œstrogènes

Molécules

Diéthylstilbéstrol DISTILBENE®	comprimé à 1mg	3 par jour
Estramustine phosphate ESTRACYT®	gélule à 140 mg	4 par jour en 2 prises jusqu'à 5à 6 par jour en 2 ou 3 prises

Mode d'action

Ils bloquent la sécrétion hypothalamique de LHRH empêchant la fabrication de LH par l'hypophyse et donc celle de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

Effets secondaires

- Gynécomastie, modification de la répartition des graisses, complications thrombo-emboliques.

Modalités thérapeutiques

Les complications thrombo-emboliques font que ces médicaments ne sont plus utilisés en première ligne.

Après échec d'une première hormonothérapie, le Distilbene® peut aboutir à quelques réponses.

Le suivi de l'hormonothérapie

Une consultation de surveillance est fixée après le début d'un traitement hormonal.

Ce suivi comprend un toucher rectal, un dosage de PSA et un examen clinique du patient pour évaluer la réponse au traitement et sa tolérance.

Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate sans métastases et répondant bien au traitement, la surveillance sera faite tous les 6 mois.

En présence de métastases, la surveillance sera faite tous les 3 à 6 mois et pourra également associer un dosage de l'hémoglobine, de la créatinémie, des phosphatases alcalines et de la calcémie.

Le cancer de la prostate résistant à la castration

La résistance à la castration est définie par l'apparition de nouvelles lésions métastatiques ou par l'augmentation du PSA sur 3 dosages successifs de PSA à 1 semaine d'intervalle malgré un taux de testostérone inférieur à 50ng/dl.

► Après progression de la maladie (évolution biologique et/ou clinique), il n'existe pas de consensus clair, concernant l'hormonothérapie, sur la prise en charge optimale à réaliser.

Plusieurs possibilités s'offrent au médecin : il faudra de toute façon modifier le traitement hormonal initial. Un traitement par analogue de la LH-RH seul sera complété par un AANS; En cas de BAC, on arrêtera l'AANS permettant une réponse chez 20% à 30% des patients avec baisse du PSA et diminution des douleurs (syndrome de retrait des AANS).

► **La chimiothérapie par docetaxel est le traitement de choix en phase de résistance à la castration, en situation métastatique et le cabazitaxel vient d'obtenir l'AMM en 2^{ème} ligne (toujours en attente du prix CEPS). Pourra être également prescrit en 2^{ème} ligne, l'acétate d'abiratérone, inhibiteur oral irréversible.**

► Concernant les cancers de la prostate d'origine neuro-endocrine (taux de PSA faible, marqueurs neuro-endo-

crines sériques élevés), la chimiothérapie sera de type VP16 (étoposide) associé à un platine ou à de l'Endoxan®.

En raison des progrès de la médecine et des nouveaux traitements disponibles, le cancer de la prostate va pouvoir être considéré comme une maladie chronique.

Nous allons, avant de terminer par les molécules en développement et les dernières publications, voir **le mécanisme d'action du Zytiga®, premier inhibiteur spécifique et irréversible de la biosynthèse des androgènes.**

Acétate d'abiratérone Zytiga®-Janssen-Cilag

Mécanisme d'action :

L'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux plasmatiques.

En effet, sur le plan fondamental, il a été montré que la cellule tumorale s'adapte à la privation hormonale périphérique en régulant la biosynthèse tumorale des enzymes de la stéroïgénèse, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des androgènes intratumoraux.

Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androstènedione, par 17 α -hydroxylation et rupture de la liaison C17,20.

L'inhibition du CP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes (aldostérone, corticostérone) par les glandes surrénales à l'origine des effets secondaires de la molécule.

Effets secondaires :

- Hypertension artérielle, hypokaliémie et rétention hydrique dues à un excès de minéralocorticoïdes. L'administration concomitante d'un corticoïde entraîne une baisse de l'incidence de ces effets indésirables.
- Hépatotoxicité

Posologie :

1000 mg/jour (4 comprimés de 250 mg) en une seule prise. Zytiga® est inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables en attente d'un prix CEPS.

Il faudra attendre les résultats de la deuxième étude de phase III chez des patients métastatiques résistants à la castration chimio-naïfs pour envisager une utilisation à un stade plus précoce.

Conclusion

L'hormonothérapie est indispensable chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou avec atteinte ganglionnaire pelvienne ou métastatique voir dans les cancers localisés à haut risque.

Actuellement, au stade métastatique résistant à la castration, la prise en charge connaît une vraie révolution avec l'apparition de traitements différents: le sipuleucel-T, le cabazitaxel, le dénosumab et l'acétate d'abiraton.

Comme nous allons le voir, de nombreux autres traitements ciblés, utilisés seuls ou en association à la chimiothérapie sont à un stade avancé de développement (antiangiogéniques, anticlustérine, vaccinations, ipilimumab...)

Les études en cours dans le cancer de la prostate**Les nouvelles hormonothérapies : leur rationnel et leurs résultats**

Bellmunt a refait le point sur les nouvelles hormonothérapies à l'ESMO (European Society for Medical Oncology) qui s'est tenu à Stockholm du 23 au 27 septembre 2011.

Il faut retenir que lors de l'échappement à la castration, deux phénomènes biologiques majeurs interviennent :

- ▶ une surexpression du récepteur aux androgènes 5RA.
- ▶ une stimulation de la synthèse des androgènes dans les cellules tumorales, synthèse se faisant directement à partir du cholestérol ou de ses précurseurs du fait d'un mécanisme intracrine, ou à partir des stéroïdes surrénaliens.

Tout cela justifie de nouvelles stratégies ciblant soit la surexpression du RA par des androgènes de dernière génération sans effet agoniste (MDV3100) soit la synthèse des androgènes, qui peut être bloquer par les inhibiteurs de CYP (acétate d'abiraton, TAK700).

- ▶ **Le TAK-700 est un autre inhibiteur de CYP17 en cours de développement.** Il est bien toléré avec ou sans prednisone. Deux études de phase III sont en cours dans les CPRC métastatiques avant (1 454 patients prévus) et après docétaxel.

- ▶ **le MDV-3100, un nouvel antagoniste du RA**, anti-androgène de 2^{ème} génération, qui bloque la translocation nucléaire du RA et sa fixation sur l'ADN et dont l'affinité pour son récepteur aux androgènes (RA) est 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamide.

La surexpression du RA apparaît comme une altération moléculaire très fréquente dans les cancers de la prostate résistants à la castration.

Il a montré une efficacité clinique et une tolérance remarquable dans les essais précoces (Scher HI et al. Lancet 2010 ; 375:1437-46).

L'étude de phase III AFFIRM après docétaxel (n = 1 199) Patients en échec du docétaxel, entre MDV-3100 et placebo. Le critère principal était la survie globale.

Le MDV-3100 prolonge de façon significative la survie médiane (18.4 mois/13.6 mois) ; la tolérance a été remarquable, avec très peu de différence avec le placebo, notamment en ce qui concerne l'asthénie.

Le MDV-3100 s'inscrit comme un progrès majeur, allongeant la liste des traitements améliorant la survie globale des CPRC métastatiques.

L'étude de phase III PREVAIL en préchimiothérapie est en cours (1 680 patients prévus).

D'autres agents sont à un stade de développement moins avancé:

- ▶ **l'ARN-509, un autre antagoniste de RA** dont l'affinité est cinq fois supérieure à celle du bicalutamide et qui inhibe aussi la translocation du RA sur l'ADN.
- ▶ **l'HE3235, un analogue synthétique de l'androsténédol** qui n'inhibe pas CYP17 mais la conversion du d-cholestérol en d-prégnénolone.

Les études dans la prévention des complications osseuses

Une session entière était consacrée à ce sujet à l'ESMO. Fizazi K a fait une synthèse des traitements ciblant l'os :

- ▶ **L'acide zolédronique** avait fait la preuve de son efficacité dans la prévention des complications osseuses graves (Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68) mais les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour démontrer un avantage en terme de survie. Il faudra attendre 2012 pour avoir les résultats de l'étude ZEUS (acide zolédronique 4 mg/3 mois versus placebo pendant une durée de 4 ans) qui a inclus 1 433 patients M0 à haut risque de métastases (Gleason 8-10, pN+, PSA > 20 au diagnostic). Le critère principal est le temps jusqu'à métastase osseuse; les critères secondaires étaient la survie globale, le temps de doublement du PSA et des études de biomarqueurs osseux.

► **le dénosumab** avec les résultats positifs des 2 essais de phase III :

- L'un en prévention des complications osseuses graves dans les cancers avec métastases osseuses (Fizazi K et al. Lancet 2011;377:811-22) permettant de retarder le premier événement osseux mais aussi de diminuer le nombre des suivants (réduction du risque de 18 %) ;

- L'autre dans la prévention des métastases osseuses avec une réduction du risque de 15 % pour la survie sans métastase osseuse et de 33 % pour la réduction du risque de métastase osseuse symptomatique

(Oudard S et al., ESMO/ECCO 2011)

La survie globale et la survie sans progression sont similaires pour le dénosumab et l'acide zolédronique. Le dénosumab diminue de façon plus efficace le risque d'événements osseux graves et celui d'événements osseux graves ultérieurs après un premier événement osseux chez le patient atteint d'un CPRCm. Il est dénué de toxicité rénale. En revanche, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire persiste et nécessite la même surveillance stomatologique recommandée avec l'acide zolédronique.

► **l'Alpharadin® (radium-223)**, agissant comme un calcium-mimétique, émetteur de particules à faible diamètre d'action (2 à 10 cellules), cytolytique avec la positivité de l'étude de phase III ALSYMPCA présentée par C. Parker lors de ce congrès montrant un bénéfice significatif en terme de survie globale (HR = 0,69); L'étude a inclus 922 patients atteints d'un cancer de la prostate hormonorésistant avec métastases osseuses symptomatiques ayant déjà reçu du docetaxel. Bayer a obtenu une procédure accélérée auprès de la FDA.

► **enfin le XL184 ou cabozantinib, double inhibiteur de VEGFR-2 et MET** (récepteur de l'Hépatocyte Growth Factor) dont les résultats étonnants notamment en termes de réponse sur les scintigraphies osseuses des premières études ont été présentés à l'ASCO® 2011, justifiant son évaluation en phase III.

Vers de nouvelles cibles

Toujours à l'ESMO, K.N. Chi a présenté les stratégies concernant les nouvelles cibles.

Il s'est focalisé sur 3 grands axes :

► L'angiogénèse

- Des résultats négatifs en termes de survie globale des essais CALGB 90401 (docétaxel avec ou sans bévacyzumab) et sunitinib post-docétaxel suscite des déceptions et des interrogations.

- Il faut attendre les résultats de l'étude de phase III VENICE évaluant l'affibercept (VEGF-trap) ZALTRAP® en combinaison avec le docétaxel et celle concernant le lénalidomide REVLIMID®.

- **Le tasquinimod (Ipsen /Active Biotech)**, une nouvelle molécule antiangiogénique de mécanisme d'action particulier, fait aussi l'objet d'une étude de phase III (1 200 patients prévus). Cette molécule agit par inhibition de la protéine S100A9 et a montré lors de l'étude de phase II une diminution du risque de progression de 43% par rapport au placebo. Avec des effets de grade 3 ou 4 chez 40% des patients (thrombose veineuse profonde, hausse du taux de lipase...)

► L'apoptose

la clustérine est une protéine anti-apoptotique (protéine "chaperone" qui aide à la conformation des protéines lors de stress cellulaire) qui est induite par les traitements (chimiothérapie, radiothérapie, etc.). **L'OGX-011** est un anti-sens complémentaire au site d'initiation de la traduction de l'ARNm de la clustérine. Une étude de phase II randomisée de la combinaison docétaxel avec ou sans OGX-011 (640 mg i.v. hebdomadaire) a retrouvé un bénéfice en survie globale avec une tolérance correcte en dehors de syndromes fébriles et de frissons (Chi KN et al. J Clin Oncol 2010;28:4247-54). Une étude de phase III de validation est en cours (800 patients prévus).

► L'immunothérapie

- **le sipuleucel-T**, une immunothérapie par cellules immunes autologues activées (une seule injection), a fait l'objet de 3 études de phase III confirmant le bénéfice en survie (Kantoff PW et al. N Engl J Med 2010;363:411-22). Il est enregistré aux États-Unis mais pas en Europe du fait de son coût.

D'autres études de phase III d'immunothérapies sont actives avec :

- l'**ipilimumab YERVOY®** (anticorps anti-CTLA4) avant et après docétaxel.
- le **ProstVac®-TRICOM** utilisant des vaccinations par 6 constructions de différents pox ou fowlpox virus recombinants porteurs de PSA et de divers présentateurs d'antigènes (B7.1). L'essai PROPECT va comparer 3 bras **PROTVAC-VF + GMCSF(Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)**, **PROTVAC-VF + placebo** ou **placebo** chez des patients avec un CRPC métastatique chimio-naïfs.

- . Dynamique de l'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France- INCA (nov 2010)
- . www.oncoprof.net/general2000/g10_hormonotherapie_g10_ht05.php
- . Les nouvelles perspectives de prise en charge du cancer de la prostate. Prog Urol, 2010, 20, 7, 491-497 – Association Française d'Urologie. www.urofrance.org
- . Uropage.com maladies de la prostate
- . Intérêt des antiandrogènes non stéroïdiens dans le cancer de la prostate localement avancé et/ou métastaté. J.Irani
- . La lettre du cancérologue - volume XIII – n°5 – septembre-octobre 2004

Stockholm, 23-27 septembre 2011

Nouveaux standards de traitement dans le cancer de prostate avancé

	Sous-groupe	Standard	Options
Métastatique hormono-naïf		ADT (Androgen-deprivation therapy)	BAC
CRPC Non métastatique		Aucun (ADT)	Manipulations hormonales
CRPC Métastatique	Métastases osseuses	Denosumab Alpharadin	Acide zolédronique
	Asymptomatique	Sipuleucel-T	Docetaxel
	Symptomatique	Docetaxel	Docetaxel + Estramustine
	Progression après docetaxel	Cabazitaxel Abiraterone	Reprise Docetaxel
	Progression Après caba/abi	Aucun	En fonction Des cas

En rouge les nouvelles drogues ayant fait preuve d'efficacité dans des études de phase III

- . Anamacap : association nationale des malades du cancer de la prostate. www.anamacap.fr
- . E JOURNAL ESMO 2011. <http://www.edimark.fr/ejournaux/ESMO/2011/27sept/essentiels> - Philippe Beuzeboc
- . Denosumab: role in castration-resistant prostate cancer- Y.loriot / Correspondances en Onco-Urologie-Vol.II-n°3
- . MDV3100 et cancer de la prostate- A.Fléchon, H.Boyle / Correspondances en Onco-Urologie-Vol.II-n°3

Les dernières publications

Cancer de la prostate: remise en cause du risque cardiovasculaire associé à l'hormonothérapie

Une nouvelle étude publiée dans le **Journal of Clinical Oncology (JCO)** n'a pas retrouvé d'association entre l'hormonothérapie du cancer de la prostate et un risque accru de mortalité cardiovasculaire.

Plusieurs études ont soulevé des inquiétudes sur un possible risque cardiovasculaire associé à la castration androgénique, très utilisée dans le traitement du cancer de la prostate. Mais l'impact sur la mortalité cardiovasculaire reste controversé, certaines études ayant trouvé une association statistiquement significative et d'autres pas. L'hormonothérapie pourrait, en effet, aggraver des facteurs de risque cardiaques préexistants. Certains facteurs

jouant un rôle dans la sélection des patients pourraient être confondants.

Stockholm, 23-27 septembre 2011

Etudes de phase III des drogues en développement dans le CRPC métastatique

Traitement actif	Comparateur	Stade de la maladie
• Abiraterone + prednisone (COU-302)	• Placebo + prednisone	• Chimio-naïf
• MDV3100 + prednisone (AFFIRM)	• Placebo + prednisone	• Après docetaxel
• MDV3100 (PREVAIL)	• Placebo	• Chimio-naïf
• OGX-011 + docetaxel	• Placebo + docetaxel	• Chimio-naïf
• Ortenel (TAK700) + prednisone	• Placebo + prednisone	• Chimio-naïf
• Ortenel (TAK700) + prednisone	• Placebo + prednisone	• Après docetaxel
• Ipilimumab	• Placebo + prednisone	• Chimio-naïf
• Aflibercept + docetaxel	• Placebo + docetaxel	• Chimio-naïf
• Alpharadin	• Placebo	• Chimio-naïf et après docetaxel

Bibliographie

- . www.e-cancer.fr/les-cancers/cancers-de-la-prostate
- . Arcagy – GINECO Cancers de la prostate

Ainsi, les hommes sélectionnés pour avoir une hormonothérapie en première intention sont en général plus âgés et en moins bon état général que les hommes traités par chirurgie ou radiothérapie. Ils pourraient donc avoir un risque accru de décès de cause cardiovasculaire. Pour approfondir cette question, le Dr Sanoj Punnen et ses collègues de l'université de Californie à San Francisco ont analysé des données du registre Capsure, un registre national sur le cancer de la prostate, en tenant compte de la propension de chaque patient à recevoir une hormonothérapie.

Au total, 7 248 hommes du registre ont été inclus dans l'étude. Les patients traités par hormonothérapie ou mis sous surveillance avaient un risque plus élevé de mortalité spécifique du cancer de la prostate que les patients ayant reçu un traitement local uniquement. Ceux qui ont pris une hormonothérapie primaire avaient un risque presque doublé de décès cardiovasculaire (augmenté de 94%) par rapport au traitement local.

Les patients mis sous surveillance attentive ou active avaient un risque plus que doublé (multiplié par 2,46). Utilisé pour 1 391 patients, l'algorithme de prédisposition à recevoir une hormonothérapie n'a pas établi de différence significative de mortalité cardiovasculaire entre les patients ayant ou pas une hormonothérapie.

Toutefois, les données de cette nouvelle analyse ne doivent pas écarter le besoin d'une évaluation du risque cardiovasculaire chez les hommes sous hormonothérapie, de même que la conduite d'une discussion complète et précautionneuse du rapport bénéfices/risques de l'hormonothérapie.

/sl/ar(Journal of Clinical Oncology, publication en ligne)12 septembre 2011 (APM Santé)

La mesure du taux de PSA à la cinquième semaine de la radiothérapie est un facteur prédictif indépendant d'échec dans les cancers de prostate localisés de risque intermédiaire

L'objectif de cette étude était d'identifier un facteur prédictif précoce du risque de récurrence dans les cancers de pronostic intermédiaire.

Un total de 240 patients ont reçu une radiothérapie exclusive (70 Gy) pour un cancer localisé de pronostic intermédiaire. Le PSA (Prostate Specific Antigen) médian était de 8 ng/ml avec un suivi médian de 58 mois, les taux de récurrence biologique (nadir + 2 ng/ml) et clinique étaient respectivement

de 28 % (IC95 : 23-33 %) et 5,5 % (IC95 : 2-9 %).

En analyse multivariée, seul un taux de PSA à la cinquième semaine supérieur à 0,8 ng/ml à la cinquième semaine était prédictif de la rechute biologique.

S'il est confirmé par de plus larges études, ce paramètre simple pourrait être très utile en pratique, notamment pour discuter une escalade de dose et/ou une hormonothérapie associée. *De Crevoisier R et al., Abstr. 7005 ESMO.2011*

Cancer de la prostate et cellules tumorales circulantes

(...) Les cellules tumorales circulantes (CTC) ont montré qu'elles constituaient un facteur pronostique puissant dans divers types de cancers épithéliaux comme le cancer de la prostate.

L'étude princeps de J.3S de Bono et al(Royal Marsden Hospital) a montré que le taux de CTC avait une valeur pronostique forte sur la survie globale chez des patients atteints de CPRC.

Les sujets ayant un taux de CTC supérieur à 5 CTC/7.5 ml ont une SG de 11.5 mois versus 21.7 mois pour les sujets ayant un taux inférieur.

De plus, la décroissance du taux de CTC au cours du temps après un traitement par chimiothérapie est également un facteur pronostique. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs équipes, et une récente étude évaluant les CTC des patients inclus dans la phase III de l'acétate d'abiraterone a montré les mêmes résultats .

Scher et al Asco 2011 - Nouvelles hormonothérapies: cellules tumorales circulantes et caractérisation moléculaire des cancers de la prostate, un enjeu pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. C.Massard - IGR

Le taux de PSA pourrait prédire l'incidence du cancer de la prostate et sa mortalité dans la population générale, selon des données danoises présentées au récent congrès européen multidisciplinaire sur le cancer.

Deux études danoises ont exploré des indicateurs du cancer de la prostate.

► **La première, conduite par le Dr David Orsted de l'hôpital universitaire de Copenhague, a mesuré si des taux initiaux de PSA (antigène spécifique prostatique) pouvaient être corrélés au risque de développer un cancer de la prostate.**

Les hommes en bonne santé ont des taux bas de PSA dans le sang et c'est l'élévation de ce taux qui est considérée comme un biomarqueur du cancer de la prostate. Les chercheurs ont collecté des échantillons provenant de 4 383 hommes âgés de 20 à 94 ans issus de la Copenhagen City Heart Study et les ont suivis de 1981 à 2009.

Pendant ces 28 années, 170 hommes ont développé un cancer de la prostate et 94 en sont décédés.

L'augmentation par palier du taux de PSA était associée à un risque multiplié d'un facteur compris entre 3 et 44 et de 2 à 12 pour la mortalité, a indiqué le Dr Orsted.

Les chercheurs ont aussi trouvé que le risque absolu à 10 ans de développer un cancer de la prostate était de 11% à 22% chez les personnes ayant un taux de PSA compris entre 4,01 et 10 ng/ml (11% avant 50 ans, de 19% entre 50 et 60 ans, de 21% entre 60 et 70 ans, de 22% après 70 ans) et de 37% à 79% au-dessus de 10 ng/ml (respectivement 37%, 68%, 73% et 79%).

Ces résultats plutôt rassurants sur l'amplitude du risque pourraient être utilisés pour mieux cibler le dépistage, dans un contexte de surdiagnostic, a suggéré le Dr Orsted.

► **La deuxième étude, menée par la même équipe, s'est intéressée au risque de cancer de la prostate chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate, une maladie très fréquente (70% des plus de 70 ans), qui a des points communs avec le cancer mais qui n'est pas considérée comme un précurseur.**

Les chercheurs ont utilisé les registres danois portant sur plus de trois millions d'hommes, parmi lesquels 53 315 avaient eu un diagnostic de cancer de la prostate et 25 459 en étaient morts. L'hypertrophie bénigne de la prostate a été identifiée à partir des données d'hospitalisation.

Entre 1980 et 2006, 187 591 hommes avaient été hospitalisés pour cette pathologie et 77 698 opérés.

Les résultats montrent que l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique (ayant conduit à une hospitalisation) était associée à un risque multiplié par deux à trois de développer un cancer de la prostate et par deux à huit de décéder de ce cancer.

Cette étude, la plus grande jamais menée sur la relation entre hypertrophie bénigne et cancer de la prostate, suggère de surveiller les hommes concernés pour garantir un diagnostic précoce et permettre un traitement curatif, a indiqué le Dr Stig Bojesen de Copenhague.

/sl/ar Stockholm 11 octobre 2011

Interview

L'éducation thérapeutique du patient

Article-Interview du Dr André Rieutord (Président du conseil scientifique de l'EFPP, Pharmacien-chef à clarmart, Référent etp GH hups)

Pouvez vous nous positionner l'ETP dans les missions du Pharmacien ?

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- leur proximité géographique (23 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire),
- leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires,
- leurs contacts fréquents avec le public : 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines,
- leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, ...),
- la relation de confiance instaurée avec le patient,
- leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé,
- leur formation à la fois scientifique et professionnelle.

Et quels peuvent être les rôles du Pharmacien dans l'ETP ?

Il y en a deux. **Il peut être un éducateur « générique »**, pour ce qui est de l'amorce du dispositif (diagnostic éducatif) ou **un éducateur « spécialisé »**, si les objectifs négociés sont en lien avec la thérapeutique médicamenteuse et la maladie, la gestion des traitements, les représentations associées, les difficultés rencontrées au quotidien avec les médicaments

L'ETP en trois phrases ?

C'est rendre autonome le patient avec sa maladie, apprendre à se soigner. Il s'agit de l'aptitude, pour le patient, à définir en collaboration avec les soignants, sa propre norme de santé. Cette stratégie personnelle de santé se construit grâce à l'apprentissage et au renforcement de connaissances et de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et tout particulièrement celles visant à sa sécurité.

Je suis pharmacienne, motivée et désireuse de développer un projet, quels seraient vos conseils recommandations ?

Foncez ! C'est une opportunité de vous recentrer sur votre cœur de métier, d'établir un partenariat avec les professionnels de santé, les associations de patients et de vous rapprocher du patient.

Concrètement, quels sont les différentes étapes ?

D'abord, se former à l'ETP en fonction de votre objectif.

La nouvelle génération de Pharmacien va profiter d'une formation initiale dans leur curriculum. Pour les autres la formation continue des professionnels de santé peut être organisée en trois niveaux.

. **Le niveau 1** : ce niveau correspond à une sensibilisation des professionnels à l'ETP permettant l'intégration de l'ETP au parcours de soins du patient.

C'est une formation « de base » d'une durée minimale de 40 heures théoriques et pratiques, « validante » selon l'arrêté du 2 août 2010

. **Le niveau 2** : c'est une formation complémentaire s'adressant aux professionnels souhaitant concevoir et/ou participer à des programmes d'ETP. La participation à la méthodologie de programmes requiert une formation spécifique et approfondie, qui pourrait se composer **d'une centaine d'heures**.

. **Le niveau 3** : il s'agit d'une formation spécialisée (**DU ou Master 2**) pour les professionnels chargés de coordonner les programmes d'ETP au sein d'une structure et/ou d'assurer la formation des professionnels. Le niveau DU s'adresse aux professionnels en charge de mener l'éducation et de gérer un programme. Quant au niveau Master 2, il permet d'accéder à des fonctions de responsabilité dans la coordination institutionnelle de programmes d'ETP et/ou d'assurer la formation des professionnels.

Je suis formée, comment bâtir le projet ?

Une des étapes clés du projet est la constitution du comité de pilotage. Il doit être pluri-professionnel. Les membres sont choisis selon leur implication dans la prise en charge des patients ciblés par le programme d'ETP mais aussi leur expérience et leur formation en ETP ;

enfin, et surtout, selon leur motivation à participer au développement du projet « Programme d'ETP ».

N'oublions dans ce groupe les associations de patients, elles jouent un rôle essentiel !

Pour la suite des étapes, il convient de suivre le guide recommandation de l'HAS, Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ?

En résumé, c'est en tenant compte du contexte institutionnel (locaux, ressources, structure...)

- élaborer la problématique,
- définir la population cible
- définir le(s) objectif(s) du projet éducatif
- bâtir le programme (quelles séances ? avec qui ? quels outils?)
- élaborer/préparer une grille d'évaluation.

Evidemment, pour la mise en œuvre, c'est un projet comme un autre. Il faut penser planification du plan d'actions, réunion jalons...

L'ETP une belle et séduisante idée, mais comment l'implémenter et la faire durer dans le contexte ?

L'ETP c'est une opportunité formidable pour redonner du sens au(x) métier(s) de pharmacien mais pas seulement. C'est l'occasion enfin de mettre toute la chaîne de professionnel de santé autour du patient pour travailler ensemble.

Pour l'implémenter, je dirai qu'il faut de l'envie et la méthode en travaillant en amont sur l'organisation du travail : quelle est l'activité qui n'apporte rien et que je peux supprimer ou simplifier pour ré-allouer ce temps vers l'ETP. Pour la pérenniser, il s'agit de mettre en place un système ne reposant pas sur des individus mais sur une organisation et respecter les recommandations de l'HAS.

En conclusion, quels messages forts voudriez vous partager avec vos confrères au sujet de l'ETP ?

Les soins pharmaceutiques sont à développer comme nous le recommande les récents rapports de l'IGAS. L'ETP et les actions éducatives en sont une des composantes essentielles pour une meilleure prise en charge de la thérapeutique du patient.

Mettons tout en œuvre pour que "Le Pharmacien soit le professionnel responsable d'aider le patient à faire le meilleur usage de ses médicaments"

L'EFPP en bref

Guillaume LAUNAY-VACHER, Ingénieur Pédagogique, Directeur de l'EFPP

L'EFPP (European fellowship for Pharmacists) est une association loi 1901 créée en 2004 et dont l'objet principal est de promouvoir la pharmacie clinique et hospitalière en France et en Europe. Ses activités multiples sont centrées sur trois domaines : la formation, l'information et la recherche.

Organisme de formation enregistré en Préfecture et agréé FMC / DPC, l'EFPP organise des actions de formation axées sur les besoins des pharmaciens, hospitaliers et officinaux. Ces formations bénéficient de l'expertise d'un ingénieur pédagogique en formation d'adultes diplômé et font appel aux technologies modernes. Sur le plan de l'information, l'EFPP publie chaque année des comptes-rendus de plusieurs congrès internationaux (ASCO, ESMO, ASH, MASCC, San Antonio Breast Cancer Symposium...). Ces comptes-rendus sont rédigés « par des pharmaciens pour des pharmaciens » et se distinguent de ce qui existe parallèlement par la vision ciblée des thèmes abordés. En plus de ces comptes-rendus, d'autres supports multimédia (diaporamas, vidéos, etc.) sont disponibles librement sur son site Internet (www.efp-online.org). L'EFPP est par ailleurs à la tête du Journal de Pharmacie Clinique et propose dans les colonnes de sa revue des articles sur des sujets variés contribuant à la formation continue des pharmaciens. Enfin, dans le secteur de la recherche, l'EFPP propose, initie ou participe à des études au niveau national et européen et permet ainsi à de jeunes pharmaciens d'intégrer des projets de recherche. **L'EFPP est le représentant national des Pharmaciens hospitaliers à l'EAHP (European Association of Hospital Pharmacy) depuis le 3 juin 2011.**

Revue de la littérature

L'instabilité des tumeurs du sein

Les biomarqueurs qui orientent les décisions de traitement du cancer du sein peuvent changer au cours de la maladie, suggérant l'importance de conduire des biopsies répétées, montre une étude suédoise présentée au congrès européen multidisciplinaire sur le cancer.

La prise en charge des récidives du cancer du sein repose sur la détermination du statut de plusieurs biomarqueurs tels que les récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone et la surexpression de HER2. Cette détermination se fait généralement sur la tumeur initiale, a rappelé Linda Lindström de l'Institut Karolinska à Stockholm.

Elle a présenté les résultats d'une étude de taille importante ayant analysé l'évolution intra-individuelle de ces biomarqueurs entre la tumeur primitive et la première récidive, selon différents sites de récidives.

La cohorte comprenait les femmes de la région de Stockholm ayant présenté une récidive d'un cancer du sein entre 1997 et 2007 (459 patientes).

Elles étaient 72% à porter des récepteurs aux œstrogènes dans la tumeur initiale et 47% lors de la récidive.

Chez les 28% de femmes sans récepteurs aux œstrogènes (ER) dans la tumeur initiale, 8% en avaient lors de la récidive et 20% restaient sans.

L'information sur le statut dans plusieurs sites de récidives était disponible pour 119 patientes.

Parmi les 52% de patientes ayant une tumeur initiale avec récepteurs aux œstrogènes, 36% étaient stables mais 16% sont passées de ER+ à ER-.

Parmi les 43% de femmes ER-, 13% étaient devenues ER+ et 30% étaient restées ER-.

« Cette instabilité pour ER est très importante car la perte de récepteurs aux œstrogènes est associée à une résistance à l'hormonothérapie, ce qui signifie que la patiente aurait besoin d'un autre traitement. A l'inverse, un gain de récepteurs aux œstrogènes lors de la récidive signifie que la patiente pourrait bénéficier d'une hormonothérapie », a commenté Linda Lindström.

De même pour les récepteurs à la progestérone, 30,2% des patientes ont eu un changement de leur statut, en majorité une perte de l'expression.

Pour HER2 qui conditionne la prescription du tras-

tuzumab (Herceptin®, Roche), 15% ont eu un changement d'expression entre la tumeur primitive et la récidive. **Ces données montrent l'importance de tester de manière continue les biomarqueurs autant que possible,** a conclu la spécialiste.

/sl/ar Stockholm, 6 octobre 2011 (APM Santé)

Cancer du sein: un marqueur du risque de métastase pulmonaire

Une équipe de chercheurs français a découvert que le taux d'expression du gène Kindlin-1 est associé au risque de métastases pulmonaires. Ce gène pourrait aussi représenter une cible possible pour rétablir un fonctionnement normal de la cellule cancéreuse.

Dans des travaux antérieurs, l'équipe de Rosette Lidereau (INSERM U735, Institut Curie) avait identifié une signature composée de 6 gènes associés à des cancers du sein ayant une forte propension aux métastases pulmonaires. Ayant poursuivi son étude, l'équipe de recherche trouve que l'expression de l'un de ces gènes, Kindlin-1, est liée au développement des métastases pulmonaires chez les patientes atteintes de cancer du sein, explique Keltouma Driouch (qui pilote cette dernière étude).

En éteignant ce gène dans les modèles animaux, l'équipe obtient un blocage de la croissance tumorale et du développement des métastases pulmonaires. Au niveau cellulaire, cette modification de l'expression de Kindlin-1 perturbe la motilité des cellules, et donc leur potentialité invasive. Dans les cellules surexprimant le gène, on observe une perte d'adhésion (par relocalisation de la protéine E-cadhérine de la membrane au cytoplasme).

« Tout laisse à penser que Kindlin-1 est à la croisée des chemins de plusieurs voies de signalisation et notamment celle régulant le facteur de croissance TGF-β, participant à la transformation tumorale et à son développement », poursuivent les chercheurs.

Dans les cellules normales, le facteur de croissance TGF-β intervient à plusieurs égards : il peut arrêter le cycle cellulaire, stopper la prolifération et induire la mort cellulaire. « Dans la cellule tumorale, les dysfonctionnements de la voie de signalisation font que TGF-β ne contrôle plus la cellule. »

Aussi, pour les chercheurs, le taux d'expression du gène Kindlin-1 peut représenter un moyen d'apprécier un risque de développement de métastases pulmonaires dans le cadre du cancer du sein. Par ailleurs, étant donné ses propriétés de régulation de la signalisation TGF-bêta, ce gène peut représenter une cible possible pour rétablir un fonctionnement cellulaire et on peut espérer bloquer la prolifération des cellules. Si ces résultats se confirment, cela ferait partie des traitements « anti-signalisation » du cancer.

› Dr Béatrice Vuaille, *Le quotidien du médecin*
Soraya Sin et coll., « *Journal of National Cancer Institute* », 7 septembre 2011. du 07/09/2011

Cancer du sein et phytoestrogènes

Les phytoestrogènes sont des composés ingérés dans l'alimentation, pouvant s'attacher aux récepteurs des oestrogènes.

Une équipe de chercheurs allemands d'Heidelberg, conduite par Jenny Chang-Claude, a publié l'an dernier une méta-analyse montrant qu'un **régime riche en phytoestrogènes réduit le risque du cancer du sein après la ménopause.**

Les phytoestrogènes les plus importants de notre régime d'occidentaux sont les lignanes, présentes dans les graines (en particulier du lin), le blé et les légumes. Dans le tube digestifs, elles sont transformées en entérolactone, absorbée par la muqueuse.

Les chercheurs ont utilisé l'étude MARIE, réalisée entre 2001 et 2005 et ont analysé les prélèvements sanguins de 1 140 femmes porteuses d'un cancer du sein développé après la ménopause.

Après une évaluation au terme d'un suivi de six ans, ils observent une relation entre le niveau d'entérolactone et la progression de la maladie.

Ainsi, en comparant aux femmes ayant les taux les plus bas d'entérolactone celles aux taux les plus élevés, ont un risque de mortalité réduit de 40%. La réduction est similaire sur l'incidence des métastases et des tumeurs secondaires.

Quand on réalise une analyse plus étroite, on constate que les résultats ne sont significatifs que pour les femmes RE négatif.

Maintenant, pour savoir si l'entérolactone inhibe l'agressivité des tumeurs RE positives, les chercheurs estiment devoir élargir l'étude en incluant un plus grand nombre de femmes.

« En consommant un régime riche en produits élaborés à partir de graines complètes, céréales et légumes, on peut

avoir suffisamment de lignanes sans qu'il soit nécessaire de prendre des compléments alimentaires. »

Journal of Clinical Oncology, 13 septembre 2011.10.1200/
JCO.2011.34.6478

Cancer du sein: nouvel outil statistique pour prédire le risque de gros bras après chirurgie

De nouveaux outils statistiques permettent de prédire le risque d'apparition d'un lymphoedème après chirurgie du cancer du sein, selon une étude présentée au Breast Cancer Symposium à San Francisco.

Un curage axillaire est réalisé chez 25% des femmes traitées pour un cancer du sein et environ 30% développent un lymphoedème, une complication très handicapante.

Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés dans la littérature mais il est difficile d'en estimer le risque individuel.

Le Dr Jose Bevilacqua de l'Hospital Sirio Libanes à Sao Paulo (Brésil) et ses collègues ont donc développé un nouvel outil statistique pour prédire ce risque. Ils ont étudié 1 054 femmes ayant subi un curage ganglionnaire axillaire entre 2001 et 2002.

Dans cette population, l'incidence à cinq ans du lymphoedème était de 30,3%. Ils ont ainsi identifié des facteurs prédictifs indépendants associés au lymphoedème de manière statistiquement significative, parmi lesquelles pour la première fois, **les perfusions de chimiothérapie néoadjuvante réalisées dans le bras situé du même côté que le sein malade.**

A partir de facteurs cliniques (âge, l'indice de masse corporelle, perfusions de chimiothérapie dans le bras du même côté que le cancer, étendue du curage, site d'irradiation, apparition d'un sérum postopératoire, c'est-à-dire d'une accumulation de liquide, infections et œdèmes précoces), les chercheurs ont développé trois modèles et des nomogrammes correspondants (représentations graphiques d'un modèle mathématique) pour prédire le risque de développer un lymphoedème à différents moments après la chirurgie.

Dans le premier modèle, l'objectif était de prédire le risque de lymphoedème avant la chirurgie.

Le deuxième modèle s'intéressait au risque dans les six mois suivant la chirurgie et le troisième prédisait le risque à partir de six mois après la chirurgie.

Les outils ont pu prédire le risque de lymphoedème avec une précision de plus de 70%. Ces modèles pourraient être utiles à la prise de décision dans certains cas pour recommander ou non un curage axillaire, a indiqué le Dr Bevilacqua.

Revue de la littérature

Les modèles sont destinés à être en accès libre sur internet. A ce jour, un outil qui calcule le volume du bras est disponible (www.armvolume.com), tandis que ceux qui estiment le risque de lymphoedème le seront après publication dans un journal.

(www.lymphedemarisk.com)./sl/ar San Francisco, 8 septembre 2011 (APM Santé) –

Prévention de l'alopecie chimio-induite : y-a-t-il un risque de métastase du cuir chevelu avec l'utilisation d'un casque réfrigérant ?

L'alopecie reste un sujet majeur de difficulté pour les patients recevant une chimiothérapie. Il faut bien reconnaître qu'aucun progrès n'a été réalisé dans ce domaine depuis 15 ans, et alors même que les traitements ambulatoires se sont développés et que la tolérance globale des chimiothérapies a été améliorée de façon significative, l'alopecie demeure un stigmate et parfois le seul signe visible d'un traitement en cours.

Le port d'un casque réfrigéré permet de diminuer le risque d'alopecie : la vasoconstriction induite par le froid au niveau des petits vaisseaux du cuir chevelu permet de réduire la quantité de chimiothérapie qui y parvient, ce qui protège les follicules pileux.

Encore faut-il que ce casque soit bien utilisé : application 30 minutes avant la perfusion et maintien 30 minutes après, durée de perfusion n'excédant pas 1 heure (difficile de supporter le casque plus de 2 heures), casque vraiment froid (en pratique il faut 2 casques par patient).

Le risque de favoriser la survenue de métastases cutanées au niveau du scalp a été soulevé depuis longtemps.

C.J.G. van den Hurk et al. ont analysé des milliers de données provenant du registre des cancers allemand et hollandais, d'études cliniques et de la littérature et concernant des patientes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante.

Le taux de métastases du cuir chevelu est identique avec ou sans casque froid (entre 0,5 et 1 %). Dans tous les cas, ces métastases s'accompagnaient d'autres localisations cutanées à distance ou viscérales. Nous pouvons donc continuer à proposer cette technique à nos patients.

Van den Hurk CJG et al., Abstr. 3009 ESMO 2011. Mario di Palma

Cancer du sein: le trastuzumab Herceptin® plus efficace en régime concomitant qu'en séquentiel

Le trastuzumab est plus efficace pris de manière concomitante à la chimiothérapie que de manière séquentielle, en situation adjuvante dans le cancer du sein de stade précoce, confirme une étude publiée dans le Journal of Clinical Oncology (JCO).

Une controverse avait fait débat en 2008 sur ce sujet, des experts néo-zélandais estimant que l'efficacité d'Herceptin® pourrait être inférieure d'un tiers à ce que l'on pensait jusqu'alors, en raison d'une utilisation séquentielle. L'étude publiée dans le JCO, la première à comparer les stratégies concomitante et séquentielle de manière randomisée, confirme de meilleurs résultats avec la première approche.

L'étude NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) N9831 rapportée par Edith Perez de la Mayo Clinic de Jacksonville (Floride) et ses collègues a porté sur plus de 3 100 participantes.

Elles ont reçu au préalable une chimiothérapie de doxorubicine/cyclophosphamide pendant 12 semaines.

Puis:

- le premier bras a reçu seulement du paclitaxel pendant 12 semaines (groupe A),
- le deuxième du paclitaxel pendant 12 semaines puis du trastuzumab pendant 52 semaines (groupe B, séquentiel),
- le troisième du paclitaxel et du trastuzumab pendant 12 semaines, puis du trastuzumab pendant 40 semaines (groupe C, concomitant).

Sans surprise, l'étude confirme l'avantage à ajouter le trastuzumab au paclitaxel. A cinq ans, le taux de survie sans maladie était de 80,1% dans le groupe B, contre 71,8% dans le bras A. Le risque de progresser était diminué de 31%.

Sans atteindre la significativité statistique, une même tendance était observée entre les bras C et B, à savoir une supériorité de la stratégie concomitante sur la séquentielle.

A cinq ans, le taux de survie sans maladie était de 84,4% dans le bras C contre 80,1% dans le bras B, soit une baisse de 23% du risque de récurrence. La survie globale semblait aussi meilleure dans le bras C (avec un risque de décès diminué de 22%, chiffre également non significatif).

Les chercheurs n'ont pas trouvé de différences notables en termes de toxicité, qu'il s'agisse de cytopénies, de changements neurosensoriels, de troubles neuromoteurs, d'arthralgies, de myalgies ou de modifications au niveau cardiaque.

Dans un éditorial, Ana Gonzalez-Angulo et Gabriel Hortobagyi du MD Anderson Cancer Center à Houston (Texas) explique la supériorité de la stratégie concomitante par «un ciblage plus précoce des micrométastases HER2+ (les cancers HER2+, environ 20% des cancers du sein sont connus pour être plus agressif, avec des métastases survenant plus tôt)».

/r/ar WASHINGTON, 10 novembre 2011 (*Journal of Clinical Oncology*, publication en ligne)

Cancer du sein métastatique: la poursuite du trastuzumab HERCEPTIN® au long cours semble bénéfique

La poursuite du trastuzumab semble bénéfique sur la survie dans le cancer du sein métastatique qui surexprime HER2 même après progression, selon les résultats à long terme de l'étude Hermine présentés aux Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).

L'étude Hermine a évalué l'utilisation du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ en pratique quotidienne en France, en première, deuxième ou troisième ligne et plus chez 220, 138 et 243 patientes, y compris après progression sous trastuzumab.

En première ligne, le taux de survie globale estimé à deux ans était de 58%, mais il existe peu de données à long terme.

Le Dr Eric-Charles Antoine de la Clinique Hartmann à Neuilly-sur-Seine et ses collègues ayant conduit cette étude multicentrique ont rapporté en communication affichée les résultats sept ans après l'initiation du traitement pour 69 patientes, sur les 102 toujours en vie au terme de l'étude, selon des données rétrospectives recueillies auprès des 31 centres ayant participé à l'étude.

Le taux estimé de survie globale à sept ans des 220 patientes traitées en première ligne était de 17,8%, avec une médiane de 2,5 ans. Le taux de survie des patientes ayant poursuivi leur traitement par Herceptin® (96) était de 12,3% contre 5,4% pour celles qui avaient arrêté (différence statistiquement significative). La médiane de survie était de 3,1 ans versus 1,5 an.

La durée médiane de traitement était de 1,2 an. Le taux de survie sans progression à sept ans était de 7,8% (sur les

220), avec une médiane de 10,2 mois. Parmi les patientes qui progressaient (57 sur 69), la majorité (85,2%) présentait des sites de première progression extracrâniens.

«Le suivi à sept ans de l'étude Hermine montre des résultats très positifs en termes de survie globale chez les patientes métastatiques HER2+. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les caractéristiques cliniques et tumorales des patientes longues survivantes et/ou longues répondeuses au trastuzumab.

17 novembre 2011 s/ar - APM Santé

Tumeur ovarienne : un risque après des traitements de FIV

Les femmes ayant reçu des traitements de stimulation ovarienne en vue d'une fécondation in vitro (FIV) présentent un plus grand risque de tumeur ovarienne, confirme une vaste étude néerlandaise, publiée en ligne par Human Reproduction.

«Cette étude, avec un suivi de 15 ans, est la première à inclure un groupe comparatif de femmes infertiles non traitées par FIV», un point important car la difficulté de concevoir, tout comme le fait de n'avoir jamais été enceinte, représentent des facteurs de risque connus de cancer ovarien, souligne le Pr Flora van Leeuwen, de l'institut du cancer néerlandais à Amsterdam, principal auteur de l'étude. L'étude a comparé une cohorte de 19 146 femmes ayant reçu des traitements de FIV entre 1983 et 1995 à 6 006 femmes infertiles non traitées par FIV. Le risque de cancer ovarien a été comparé entre ces deux groupes et par rapport à la population générale.

Sur l'ensemble de la cohorte de femmes infertiles, traitées et non traitées par FIV, 77 tumeurs ovariennes sont survenues, au cours d'un suivi médian de 14,7 ans.

Par rapport à la population générale, l'incidence de l'ensemble des tumeurs ovariennes était augmentée de 59% dans le groupe FIV, mais pas dans le groupe sans FIV.

L'augmentation du risque est principalement due aux tumeurs ovariennes borderline, dont le potentiel cancéreux est faible.

Celles-ci étaient augmentées de 93% dans le groupe FIV, mais pas dans le groupe sans FIV.

Les cancers ovariens invasifs n'étaient, quant à eux, pas significativement augmentés dans le groupe FIV sur l'ensemble du suivi. Mais une élévation significative du risque était observée après 15 ans de suivi dans ce groupe, avec une incidence par rapport à la population générale 3,5 fois plus importante, tandis qu'elle n'était pas augmentée dans le groupe sans FIV.

Revue de la littérature

La comparaison directe entre le groupe FIV et le groupe sans FIV montre un doublement du risque de tumeurs ovariennes totales associé à la FIV, en excluant la première année de suivi durant lesquelles les incidences étaient très élevées dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les cancers invasifs. **En revanche, les tumeurs borderline étaient plus que quadruplées dans le groupe FIV par rapport au groupe sans FIV.**

Les auteurs n'ont observé aucune tendance particulière en fonction du nombre de cycles de FIV ou d'autres caractéristiques du traitement.

« Nous étendons notre population d'étude pour inclure 8 800 femmes supplémentaires qui ont initié leur stimulation ovarienne en vue d'une FIV durant les années 1995-2000, l'accent étant mis sur l'inclusion de femmes ayant bénéficié d'au moins trois cycles de traitement, ainsi que 4 200 femmes infertiles n'ayant pas reçu de FIV entre 1980 et 2000 », précise le Pr Leeuwen.

«Si nous découvrons que les femmes qui reçoivent plusieurs cycles de FIV ou des doses importantes de médicaments de stimulation ovarienne sont à risque accru de cancer ovarien, elles devront alors être informées de ces risques lorsqu'elles poursuivent leur traitement de FIV, et peut-être conseillées d'arrêter leur traitement après trois ou six cycles», suggère-t-elle.

/cd/ar LONDRES, 7 novembre 2011 (APM Santé) (Human Reproduction, publication en ligne avancée)

Cancer colorectal métastatique: le BIBF 1120 aussi efficace que le bévécizumab en association au Folfox 6

L'inhibiteur de tyrosine kinase BIBF 1120 (Boehringer Ingelheim) semble aussi efficace que le bévécizumab (Avastin®, Roche), en association à une chimiothérapie de première ligne à base d'oxaliplatine dans le traitement du cancer colorectal métastatique, selon une étude de phase II randomisée présentée au congrès européen multidisciplinaire sur le cancer de l'European Cancer Organisation (Ecco) et l'European Society for Medical Oncology (Esmo).

Le BIBF 1120 est un inhibiteur oral angiokinase triple liées au VEGFR1-3 (vasculaires endothéliales growth factor receptor), FGFR. 1-3 (fibroblast growth factor receptors) et PDGFR-alpha et bêta (Platelet-derived growth factor receptor).

Il a été comparé au bévécizumab, en association à un régime modifié de Folfox6, auprès de 128 patients non encore traités.

Le critère d'évaluation principal était le taux de survie sans progression à 9 mois. Les deux traitements ont été équivalents: 63% pour le bras BIBF et 69% pour le bras bévécizumab.

La médiane de la survie sans progression était semblable: 10,6 mois dans les deux bras, a rapporté le Pr Eric Van Cutsem de l'université Gasthuisberg à Louvain. Le taux de réponse était de 61,2% avec le BIBF et 53,7% avec le bévécizumab et la durée médiane de réponse de 8 mois vs 10,5 mois.

L'exposition à la chimiothérapie a été la même. Les profils d'effets secondaires étaient semblables mais le Pr Van Cutsem a relevé moins d'effets secondaires avec le BIBF. La fréquence totale des effets secondaires de grade 3 et plus était de 88% avec le BIBF et 95% avec le bévécizumab, et celle des effets secondaires graves de 34,1% vs 53,7%.

Il a noté moins de perforations gastro-intestinales et fistules avec le BIBF (5% vs 12%) et moins d'hémorragies (26% vs 39%). Dans le détail, le taux de perforation gastro-intestinale était moindre (2,4% vs 9,8%) et la fréquence des douleurs abdominales aussi (1,2% vs 7,3%).»

Le BIBF a la même efficacité que le bévécizumab en association à Folfox en première ligne, avec moins d'effets secondaires probablement grâce à moins de perforations gastro-intestinales. L'étude se poursuit pour connaître les résultats sur la qualité de vie et la survie globale», a-t-il commenté. «C'est un médicament très intéressant car il cible le VEGF, le FGF et le PDGF», a constaté le Pr Michel Ducreux de l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif (Val-de-Marne). «Ce sont probablement les meilleurs résultats rapportés avec un inhibiteur de tyrosine kinase en association à une chimiothérapie de Folfox en première ligne du cancer colorectal métastatique», a-t-il estimé.

/sl/ar STOCKHOLM, 3 octobre 2011 (APM Santé) –

Cancer colorectal métastatique: le regorafenib améliore la survie globale chez des patients lourdement prétraités

Bayer a annoncé l'arrêt d'une étude de phase III pour bons résultats avec le regorafenib (BAY 73-4506 ou fluoro sorafénib) dans le traitement du cancer colorectal métastatique en échec thérapeutique.

Le regorafenib est structurellement similaire au sorafénib, avec un atome de fluor en plus, qui lui donne un mécanisme supplémentaire d'action: c'est un inhibiteur de protéine-kinases (Raf kinase, VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR-b, Flt3, ckit et RET) au même titre que le sorafénib avec , et c'est lié à l'atome de fluor, une inhibition de Tie-2 (tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains) qui permettra un deuxième barrage de l'angiogenèse.

L'étude **CORRECT** menée auprès de 760 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en progression après tous les traitements standard, a atteint son objectif principal avec une amélioration de la survie globale statistiquement significative pour l'inhibiteur multiple de kinases par rapport à un placebo.

Le médicament est administré par cycles de 160 mg de regorafenib une fois par jour pendant trois semaines et une semaine sans.

La médiane de la survie globale était de 6,4 mois avec le regorafenib contre 5 mois avec le placebo, soit une augmentation de la survie de 29%. La médiane de la survie sans progression était de 1,9 mois versus 1,7 mois, avec un risque de progresser réduit de 51%. Le taux de contrôle de la maladie (réponses plus stabilisations) était meilleur aussi (44% vs 15% dont respectivement 1,6% et 0,4% de réponses partielles).

La médiane de survie sans maladie était améliorée avec l'inhibiteur de kinase (1,9 mois versus 1,7 mois, avec un risque de progression réduit de 51%).

Les effets secondaires de grade 3 et plus les plus fréquents avec l'inhibiteur de kinase étaient le syndrome mains-pieds (17%), la fatigue (15%), les diarrhées (8%), l'hyperbilirubinémie (8%) et l'hypertension (7%).

« Dans l'étude, ils avaient tous déjà reçu du bévacizumab (Avastin®), les chimiothérapies classiques (5-FU, oxaliplatine, irinotécan), et les anti-EGFR s'ils avaient un cancer sans mutation de KRAS; 60% d'entre eux avaient eu plus de quatre lignes de traitement au préalable », a noté le Pr Grothey.

Le médicament va maintenant être évalué à des stades plus

précoces. Une étude de phase II est en cours en association à la chimiothérapie standard, a-t-il précisé.

/sl/vr APM Santé 24 janvier

Cancer du poumon: l'association bévacizumab-pemetrexed allonge la survie sans progression

L'association cisplatine-pemetrexed (Alimta®, Lilly) suivie du pemetrexed-bévacizumab (Avastin®, Roche) en maintenance permet d'obtenir une survie sans progression très prolongée, selon une étude de phase III présentée au congrès européen multidisciplinaire sur le cancer.

L'étude **AVAPERL** est la première étude prospective à évaluer l'anti-angiogénique bévacizumab en induction et en traitement de maintenance, pour retarder la progression du cancer dans les formes non épidermoïdes du cancer du poumon non à petites cellules (NAPC).

Le pemetrexed a déjà une indication dans le traitement d'entretien, une approche qui se développe et qui consiste à administrer un deuxième traitement après celui de la première ligne, sans attendre la progression. Le bévacizumab a montré son intérêt en première ligne, en association à la chimiothérapie et une longue survie a été observée dans une étude de phase II avec le bévacizumab associé au pemetrexed en entretien. L'étude a inclus 376 patients non encore traités qui ont reçu en première ligne l'association pemetrexed-cisplatine-bévacizumab. Les 253 patients ayant répondu ont ensuite été randomisés entre deux traitements de maintenance: le bévacizumab seul ou le bévacizumab plus le pemetrexed.

Avec un suivi médian de 11 mois, le critère d'évaluation principal était atteint. La médiane de la survie sans progression était de 10,2 mois avec l'association bévacizumab-pemetrexed versus 6,6 mois avec le bévacizumab, soit un gain statistiquement significatif de 3,6 mois par rapport au bévacizumab seul, a indiqué le Dr Fabrice Barlesi de l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Le risque de progresser avec l'association était réduit de 50%, par rapport au bévacizumab seul. La médiane de la survie sans progression depuis la randomisation était de 7,4 mois versus 3,7 mois. Le risque de progresser avec l'association était réduit de 52%. Le traitement a été bien toléré avec cependant une élévation des toxicités hématologiques et non hématologiques (fatigue, hypertension, infections, troubles métaboliques).

Revue de la littérature

Parlant de résultats d'une «amplitude jamais vue» pour ces formes de cancer du poumon (au-delà de 10 mois pour la survie sans progression), **le Dr Barlesi a estimé que les résultats étaient en faveur de l'utilisation de l'association bévacizumab-pemetrexed en maintenance.** Cependant, la méthodologie de l'étude a soulevé des questions dans la salle concernant le bras contrôle contenant le bévacizumab seul, alors qu'il n'existe pas de données sur l'anti-angiogénique face à un placebo en entretien.

/sl/ar Stockholm, 4 octobre 2011 (APM Santé)

La chimiothérapie aurait un effet équivalent en termes de survie qu'elle soit avec ou sans sel de platine chez les patients à un stade avancé d'un cancer du poumon non à petites cellules (NAPC), selon des résultats de phase III présentés au congrès de l'European Respiratory Society (ERS) à Amsterdam.

Peu de données sont disponibles pour comparer l'effet sur la survie des chimiothérapies avec ou sans sel de platine, rappellent Thierry Berghmans de l'Institut Jules Bordet à Bruxelles et ses collègues belges et français.

Dans cette étude, 693 patients ont été randomisés en trois groupes: un traitement associant gemcitabine, ifosfamide et cisplatine, une chimiothérapie à base de gemcitabine et ifosfamide, un traitement avec docétaxel et cisplatine.

Le taux de réponse au traitement était globalement de 33%, 27% et 26%, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

La survie médiane sans progression était de 4,1 mois et de 3,6 mois pour les deux chimiothérapies avec cisplatine, et de 3,6 mois pour le troisième traitement, et la survie médiane de respectivement 9 mois, 8,9 mois et 8,3 mois.

Le taux de survie à un an était de 35% pour les deux chimiothérapies avec cisplatine, soit sans différence significative avec la chimiothérapie sans cisplatine, de 38%.

Les médecins relèvent que le traitement combinant gemcitabine, ifosfamide et cisplatine était associé à une incidence significativement plus élevée de neutropénie, de thrombopénie et de vomissements, tandis qu'une cardiotoxicité, des diarrhées et des neuropathies périphériques étaient plus fréquentes avec l'association docétaxel + cis-

platine, ou encore des encéphalopathies avec l'association gemcitabine + ifosfamide.

Cette étude a montré qu'une chimiothérapie sans sel de platine a une activité équivalente à deux chimiothérapies à base de cisplatine en termes de survie, avec un profil de toxicité favorable, concluent les chercheurs.

/ld/ar Amsterdam 11 octobre

La thérapie épigénétique testée dans le cancer du poumon

Un cancer résulte de mutations génétiques et d'altérations épigénétiques régulant anormalement l'expression des gènes. Deux des principales altérations épigénétiques associées au cancer sont la méthylation de l'ADN et la désacétylation d'histones, qui inhibent l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs.

Des études précliniques ont suggéré qu'une thérapie épigénétique associant un inhibiteur de la méthylation de l'ADN, l'azacitidine, et un inhibiteur de la désacétylation d'histones, l'entinostat, peut réactiver l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Dans la leucémie, cette thérapie épigénétique a donné des résultats prometteurs.

Une équipe américaine a conduit une étude de phase I/II évaluant ce traitement chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, au stade métastasé et progressant malgré de multiples chimiothérapies standards.

Dans cette étude ouverte, sans groupe témoin, 45 patients ont reçu la thérapie épigénétique (40 mg/m² d'azacitidine en injection sous-cutanée pendant 9 jours et 7 mg d'entinostat sur 2 jours, tous les mois).

Les résultats sont prometteurs. Ce traitement est bien toléré, avec une très faible toxicité qui peut être contrôlée médicalement.

Des réponses impressionnantes ont été observées chez deux patients. Une patiente a présenté une réponse complète, mais a finalement succombé à une tumeur pulmonaire moléculairement distincte au bout de trois ans. Un autre patient a présenté une réponse partielle, avec disparition des métastases hépatiques et réduction de la tumeur pulmonaire, et il vit encore deux ans et demi après le traitement.

La survie moyenne des patients traités est de 6,4 mois, soit 2 mois plus longue que la survie prévue de 4 mois selon les chercheurs.

En raison de la survie prolongée, 19 patients ont reçu ensuite une chimiothérapie cytotoxique et 4 d'entre eux (21 %) ont eu une réponse objective majeure, avec un patient encore vivant 4 ans après. Cela suggère que la thérapie épigénétique présente un effet retardé ou pourrait sensibiliser les tumeurs de façon à les rendre vulnérables à une chimiothérapie ultérieure.

Juergens et coll. « *Cancer Discovery* », décembre 2011.

Le réarrangement ROS1 définit un nouveau sous-type génomique de cancer du poumon

Le réarrangement ROS1 définit un sous-type moléculaire de cancer du poumon non à petites cellules (NAPC) différent du réarrangement ALK, mais qui pourrait aussi bénéficier du crizotinib (Xalkori®, Pfizer), rapportent des chercheurs américains dans le *Journal of Clinical Oncology* (JCO).

Le succès des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR, tels que l'erlotinib (Tarceva®, Roche) et plus récemment du crizotinib pour ALK/Met, souligne l'importance de proposer des thérapies ciblées à des populations de patients définies génétiquement de manière appropriée.

Kristin Bergethon et ses collègues du Massachusetts General Hospital, à Boston ont exploré d'autres réarrangements chromosomiques qu'ALK, réarrangé chez 3% des patients, et cela les a conduits au gène ROS1, récemment identifié comme étant impliqué dans le cancer du poumon. Des réarrangements ont été décrits dans des lignées cellulaires de ce cancer.

Ils ont recherché ce réarrangement par la technique Fish (hybridation en fluorescence in situ) auprès de 1 073 patients et l'ont corrélé aux caractéristiques cliniques. Le réarrangement ROS1 a été retrouvé dans 1,7% des 1.073 tumeurs examinées, tandis que le réarrangement ALK était présent dans 2,9% des tumeurs.

La présence de ROS1 était associée à un plus jeune âge et concernait plus souvent des non-fumeurs. Toutes les tumeurs positives pour ROS1 étaient des adénocarcinomes, plus souvent de haut grade, mais la présence de ce réarrangement n'était pas associée à une différence de survie globale.

Le profil des patients était très proche de celui des patients ayant un réarrangement ALK, actuellement traités par le crizotinib.

La molécule a inhibé l'activité de ROS1 et la croissance

cellulaire in vitro. **Un patient porteur d'un réarrangement de ROS1 a été traité par le crizotinib avec une réponse clinique remarquable et une réponse radiologique presque complète.**

Une prévalence de 1,7% équivaldrait à 3 000 à 4 000 patients nouveaux patients par an aux Etats-Unis qui seraient susceptibles d'être traités par le crizotinib si son efficacité est confirmée.

(*Journal of Clinical Oncology*, publication en ligne du 3 janvier)

Une nouvelle cible pour lutter contre la formation de métastases cancéreuses

Le développement des métastases nécessite plusieurs conditions. La migration de cellules souches cancéreuses et la présence de périostine sur le site de réception. Le blocage de la périostine peut représenter une voie de traitement des métastases.

La colonisation métastatique dans des organes distants est la principale cause de décès lors des cancers. Leur prévention représenterait donc une option thérapeutique qui limiterait considérablement le poids délétère de cette maladie.

Les cellules cancéreuses qui composent la tumeur primitive sont susceptibles de se détacher et de circuler dans l'organisme. Mais toutes ces cellules circulantes ne sont pas destinées à former une tumeur secondaire. De fait, il est montré que les cellules cancéreuses ne sont pas toutes identiques.

Seules certaines d'entre elles, désignées sous le terme de « cellules souches cancéreuses », ont les caractéristiques leur permettant de générer des métastases.

Par ailleurs, il faut que le site de réception s'y prête. Pour métastaser, les cellules souches cancéreuses doivent trouver un point d'ancrage, s'installer dans la niche et interagir avec le milieu, ce qui va déclencher et orchestrer leur croissance.

Lorsque ces cellules souches infiltrent leur cible secondaire - le poumon dans l'exemple pris dans l'étude - elles induisent la production d'une protéine, la périostine, qui stimule la croissance des métastases en stimulant une voie de signalisation spécifique.

« En l'absence de cette protéine, la cellule souche cancéreuse ne peut déclencher le processus de métastase. Elle demeure quiescente ou disparaît. »

La périostine existe à l'état normal, sécrétée par les fibroblastes dans la matrice extracellulaire. Des études ont montré qu'elle joue un rôle dans le développement fœtal. Elle est aussi présente dans le stroma de la tumeur primitive.

Revue de la littérature

Dans l'organisme adulte, elle n'est active que dans des organes spécifiques : la glande mammaire, les os, la peau et l'intestin.

Cette étude prouve qu'elle joue un rôle essentiel dans l'environnement dont la cellule souche cancéreuse a besoin pour développer une métastase. Les souris génétiquement modifiées dont le génome est knock-out pour cette protéine se révèlent résistantes à la formation des métastases.

Les auteurs ont confirmé leurs observations. « Nous avons développé un anticorps qui adhère à la protéine périostine. Elle devient inopérante. Nous espérons détenir ainsi une voie de blocage du processus des métastases. »

« Cela ne signifie pas nécessairement qu'il en sera de même chez les humains », avertissent les chercheurs. « Nous ne sommes pas certains de pouvoir trouver un anticorps équivalent qui pourra marcher pour les humains. »

Nature, 7 décembre 2011.

En 2010, 75 000 tests déterminant l'accès à des traitements ciblés du cancer et leur suivi ont été réalisés en France, selon un rapport d'activité mis en ligne par l'Institut national du cancer (Inca).

Depuis 2006, 28 plates-formes hospitalières de génétique moléculaire des cancers soutenues par l'Inca et la direction générale de l'offre de soins permettent aux patients de bénéficier de tests moléculaires effectués sur leurs tumeurs, quel que soit le lieu de prise en charge (CHU, CLCC, CH, clinique). Ces tests de recherche de mutations génétiques dans les tumeurs servent à déterminer la possibilité pour un patient d'accéder à une thérapie ciblée, à affiner le diagnostic ou à établir le pronostic.

L'Inca publie deux rapports, l'un présentant l'activité globale en 2010 des plates-formes et l'autre se concentrant sur les tests déterminant l'accès aux thérapies ciblées.

L'activité globale des plates-formes était en augmentation avec en 2010, 278 000 tests réalisés au bénéfice de 144 000 patients, contre 102 000 patients en 2009.

Parmi les 60 types de tests réalisés actuellement par les plates-formes, 14 déterminent l'accès à des thérapies ciblées existantes ou en cours de développement.

En 2010, il y avait neuf biomarqueurs, qui conditionnaient l'emploi de huit molécules bénéficiant d'une AMM dans sept localisations tumorales dont la leucémie myéloïde chronique (LMC), le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du sein.

Au total, 75 000 tests déterminant l'accès à des traitements ciblés du cancer et leur suivi ont été réalisés, dont 23 800 quantifications de BCR-ABL pour 11 000 patients atteints de LMC, 16 600 examens pour la recherche de mutations de KRAS dans le cancer colorectal et 16 800 examens pour la recherche de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon.

Ces tests ont concerné 61 000 patients qui se sont vu proposer une stratégie thérapeutique adaptée. Ils avaient concerné 42 874 patients en 2009 et 31 965 en 2008.

L'évolution de l'activité est très variable d'un marqueur à un autre. Ainsi, la recherche des mutations activatrices de l'EGFR dans le cancer du poumon a fait l'objet d'une montée en charge importante avec 16 800 examens en 2010 contre seulement 2 667 en 2009. A l'inverse, la stabilisation du nombre de tests KRAS en 2010 était attendue et met en évidence l'atteinte d'une phase d'équilibre.

Par ailleurs, plusieurs tests connaissent une augmentation régulière d'année en année comme la recherche d'amplification de HER2 par hybridation in situ (Fish) dans le cancer du sein ou la quantification de BCR-ABL dans les leucémies. Cette dernière s'explique par la nécessité de réaliser un suivi régulier des patients qui restent sous traitement pendant plusieurs années.

Le programme de détection prospective de biomarqueurs émergents mis en place par l'Inca pour le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome, doté de 3,5 millions d'euros en 2010, a commencé son activité en janvier 2011.

Durant les cinq premiers mois d'activité en 2011, 25 000 examens ont été réalisés pour ces marqueurs émergents (contre 19 000 en 2010). Les plates-formes ont ainsi pu réaliser la recherche de la mutation BRAF V600E dans le mélanome lorsque le vémurafenib (Zelboraf®, Roche) a bénéficié en avril 2011 d'une ATU de cohorte pour les patients dont la tumeur porte cette mutation, permettant un accès sans délai à la molécule.

Selon les données médico-économiques publiées, le ciblage moléculaire est une stratégie coût-efficace car les coûts engendrés par la réalisation de ces tests sont très largement compensés par les coûts des traitements inutiles évités, notent les auteurs.

Par exemple, pour la France, la recherche des mutations activatrices de l'EGFR pour prescrire le géfitinib (Iressa®, AstraZeneca) dans le cancer du poumon ferait économiser 69 millions d'euros par rapport à une prescription systématique du médicament.

Synthèse d'activité des plate-formes de génétique moléculaire des cancers et rapport sur l'accès aux thérapies ciblées / octobre 2010



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