

IMPACT DE L'ACTIVITE DE LA CYTIDINEDEAMINASE SUR LA TOXICITE ET/OU LA REPONSE SOUS AZACITIDINE

Poster n° 209

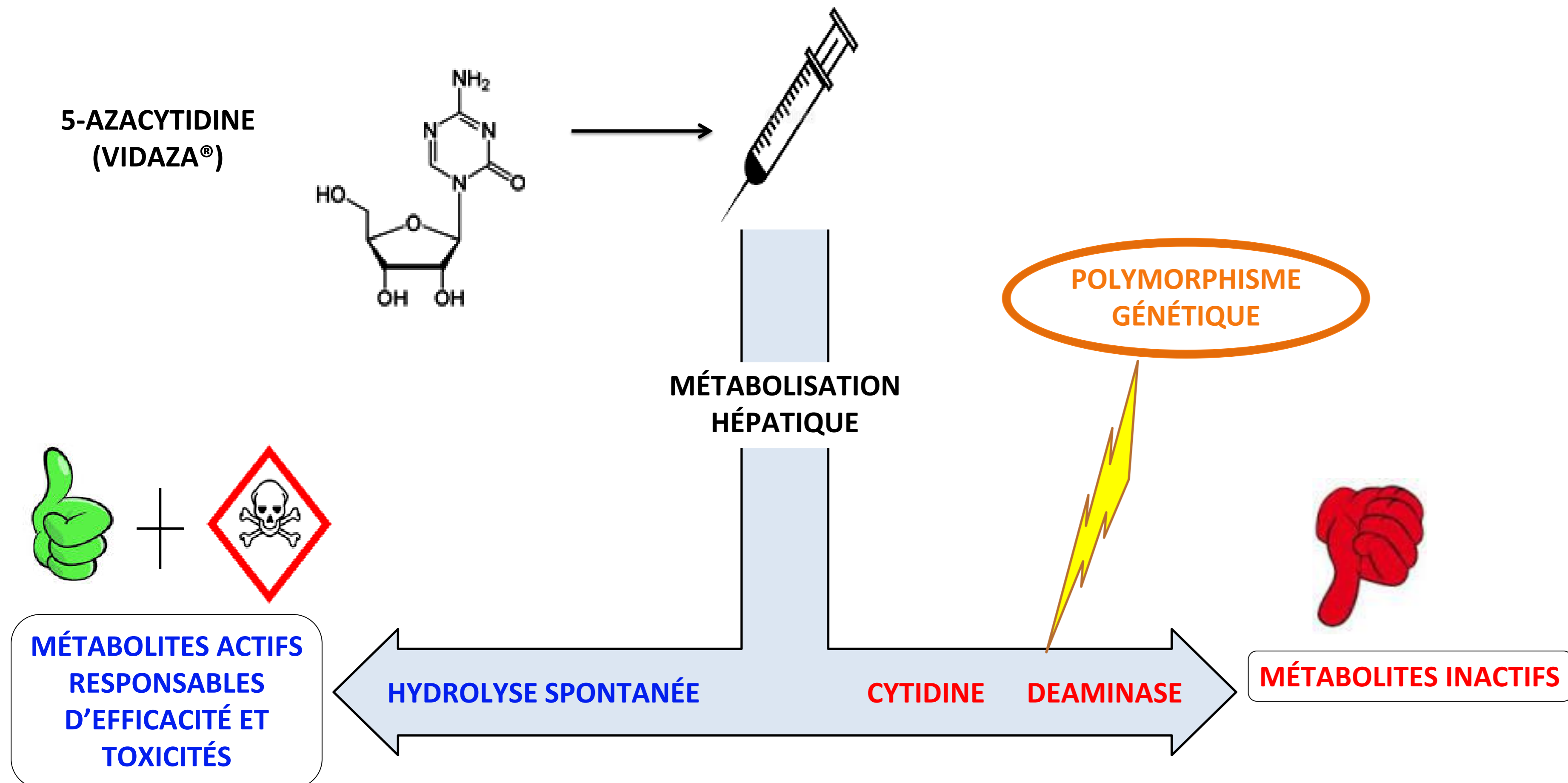
R. Kimbidima¹, R. Fanciullino^{1,3}, C. Mercier^{2,3}, J. Ciccolini³, R. Costello², S. Gensollen¹

1. Pharmacie, 2. Hémato-oncologie, CHU de la conception, APHM, 147 Boulevard Baille, 13005 Marseille

3. Université d'Aix-Marseille, Inserm, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille



INTRODUCTION



La dose standard recommandée est de 75 mg/m² de surface corporelle en **sous cutanée** pendant **7j** suivi d'une période de repos de **21j** (la dose recommandée par cure est de 525 mg/m² et la durée d'un cycle est de 28 jours).

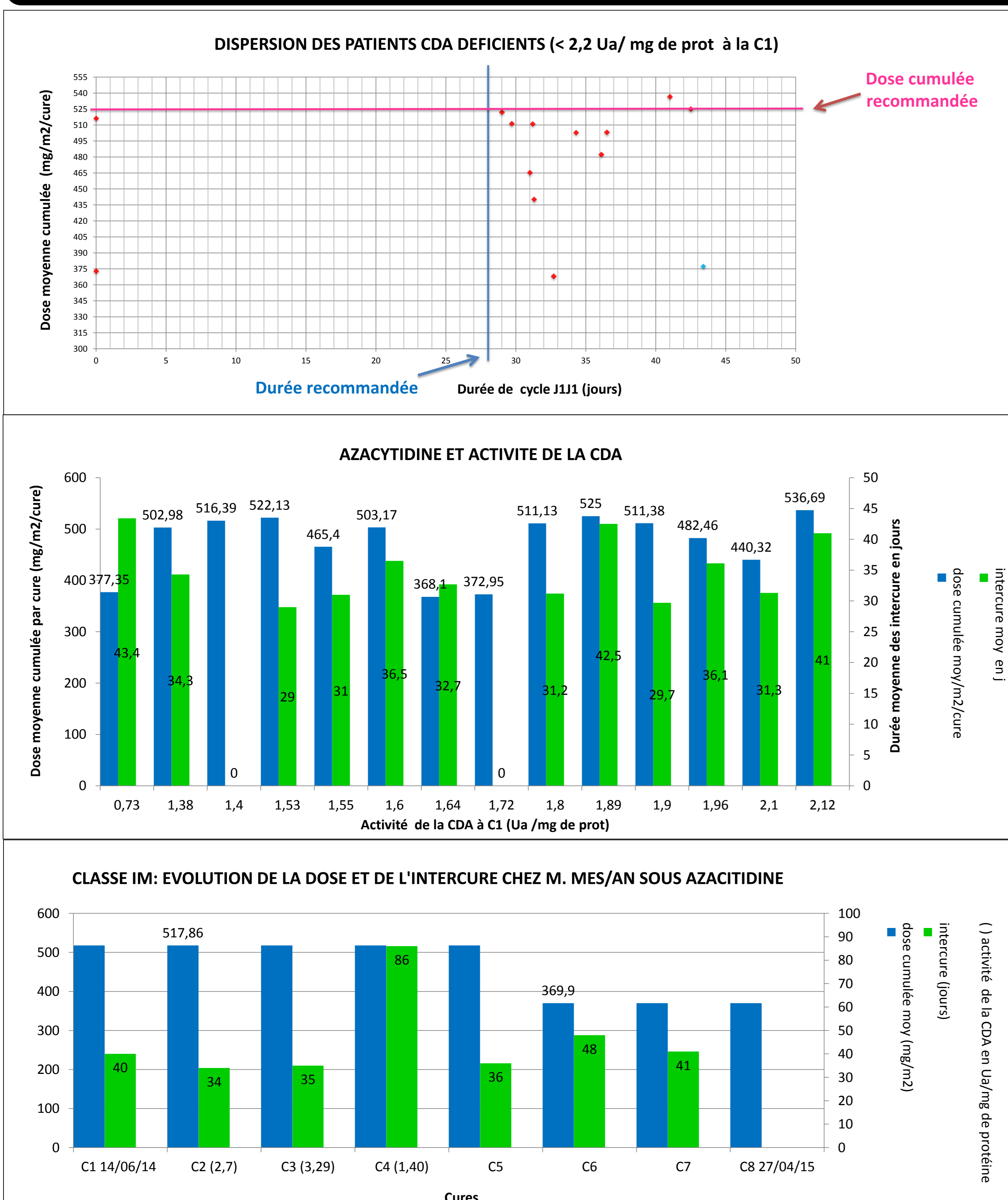
Les profils de toxicité et de réponse au traitement cliniquement observés semblent être corrélés au polymorphisme génétique de la cytidine deaminase (CDA).

→ Evaluation **rétrospective** de la tolérance et la réponse sous VIDAZA® chez les patients en fonction de l'activité de la Cytidine deaminase.

MATERIELS ET METHODES

- Evaluation de la **dose cumulée administrée/ cure** et la **durée moyenne des cycles** → Logiciel CHIMIO®
- Evaluation de la **tolérance et la réponse** sous VIDAZA® au regard des valeurs de CDA → Logiciel de dossier patient (AXIGATE®) et logiciel de recueil des résultats biologiques médicaux (VISUAL PATIENT®)
- Répartition des patients en fonction de l'activité de CDA fait à l'instauration du traitement en 3 classes :
 - la **classe PM** (Poor Metabolizer): **métaboliseurs lents**, patients déficients en CDA (<2.2 Ua/mg de protéine)
 - la **classe IM** (Intermediate Metabolizer): **métaboliseurs à activité normale** (2,2 < CDA <7 Ua/mg de protéine)
 - la **classe UM** (Ultra-rapid Metabolizer): **métaboliseurs ultrarapides** (CDA > à 7 Ua/mg de protéine)

RESULTATS



→ **21 patients**, suivis par le service d'hémato-oncologie du CHU de la Conception de novembre 2013 à Mai 2015 ont été inclus ; soit 14, 6 et 1 patients ont été répartis respectivement dans les classes PM, IM et UM. L'âge moyen des patients était de 78.6 ans.

	Moyenne des doses cumulées (mg/m ² /cure)	Durée moyenne d'un cycle (jours)
Recommandations	525	28
Classe PM	473,96	34,89
Sens de variation	↘	↗
<i>p</i>	<0,01	<0,01

→ **Classe PM**: La diminution des doses cumulées pour cause de toxicités s'explique surtout par une réduction de la durée des cures de 5 jours au lieu des 7 recommandés ainsi que par un allongement de la période de repos plutôt que par une réduction de la dose journalière. Ces patients ont eu en moyenne 5,75 cures. Le nombre de patients ayant répondu au traitement n'est pas significativement différent entre les patients ML versus ceux dont le statut CDA est normal (7 vs 2 respectivement, p=0.5).

Des effets toxiques conduisant au **décès** de 2 patients ont été observés après une **aplasie** de plus d'un mois malgré une bonne réponse thérapeutique.

→ **Classe IM**: chez 3 patients sur 6, les valeurs de CDA ont évolué au cours de la prise en charge, classant par la suite ces patients dans la catégorie PM.

→ **Classe UM**: Aucune réponse sous Azacitidine n'a été observée chez le seul patient de la classe UM.

→ Aucun décès imputable à l'Azacitidine n'a été observé dans les classes IM et UM.

CONCLUSION/DISCUSSION

→ **Toxicités plus importantes** chez les PM nécessitant des adaptations posologiques.

→ Prise en charge **différente** en fonction du **profil pharmacocinétique** des patients (prévention des réponses non optimales et des surtoxicités).

→ Un projet soumis au Comité de Protection des Personnes a été accepté en juin 2015 pour la réalisation d'une **étude prospective de pharmacocinétique** (en cours actuellement) chez les patients sous Azacitidine.