

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

Soutenu le 13 octobre 2014

Par **Mademoiselle Maryna BONDARENKO**  
Née le 20 décembre 1985

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE  
ORIGINALE ET PROMETTEUSE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

----oOo----

JURY :

Président: Pr Diane BRAGUER

Membres: Dr Manon CARRE

Dr Florence GATTACCECA

Dr Florence PEYRON

Dr Bertrand POURROY

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Thierry TERME
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, M. Alain NICOLAY, Mme Pascale PISANO
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeur émérite :</i>	M. José SAMPOL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. André ARNOUX, M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, M. Daniel GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI, M. Jean-Claude SOYFER, M. Alain VIALA
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	M. Eric ABELA

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE  
Responsable : Professeur Jean-Pierre REYNIER

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Yves BARRA

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Jean-Pierre REYNIER  
M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra AURRAND-LIONS

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI-  
BOUKHALED

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE  
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET  
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-  
MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,  
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET  
CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-  
RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,  
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

MICROBIOLOGIE

M. Emmanouil ANGELAKIS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE  
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE  
THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES À TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE,  
BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-  
DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Christiane ODDOZE  
Mme Elisabeth SASTRE

Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES À TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE  
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES  
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Marc LAMBERT  
M. Philippe BESSON

A.H.U.

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Sébastien REDON

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE  
Responsable : Professeur Pascale PISANO

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	Mme Pascale PISANO
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE TOXICOLOGIE GENERALE	M. Athanassios ILIADIS M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE MONJANEL	Mme Suzanne MOUTERDE- M. Benjamin GUILLET
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE
-----------------	--------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

CHARGES DE COURS A LA FACULTE
-------------------------------

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mise à jour le, 1<sup>er</sup> janvier 2014

# REMERCIEMENTS

**A Madame le Professeur Diane BRAGUER**

Qui a accepté de présider le jury de cette thèse

C'est un honneur pour moi de pouvoir vous présenter ce travail

Veillez croire en assurance de ma haute considération

**A Madame le Docteur Manon CARRE**

Qui a accepté de diriger ce travail et m'a fait confiance

Veillez trouver ici mes profonds remerciements pour votre aide, votre disponibilité, vos encouragements

J'espère que ce travail n'est que le début de notre collaboration

**A Madame le Docteur Florence GATTACCECA**

Qui m'a fait l'honneur de siéger à ce jury et de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance

**A Madame le Docteur Florence PEYRON**

Qui a eu la gentillesse d'accepter de faire partie de ce jury et d'évaluer ce travail

Pendant mon stage de 1<sup>ère</sup> année d'internat travailler avec vous fut un réel honneur et plaisir à la fois

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements

**A Monsieur le Docteur Bertrand POURROY**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude

**Aux collègues pharmaciens, médecins, préparateurs**

Grace à qui mes semestres hospitaliers furent riches scientifiquement et humainement

**A Monsieur le Docteur Nicolas ANDRE**

Pour avoir contribué à l'élaboration de mon projet

**A mes parents, ma sœur**

Pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études

**A mes amis**

Qui se reconnaîtront

**A Artem**

Pour la devise "3T"

*« L' UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS »*

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>1. Définition.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Mécanismes d'action.....</b>	<b>21</b>
2.1. Effet anti-angiogénique.....	21
2.2. Immunomodulation.....	24
2.3. Action sur les cellules souches cancéreuses .....	26
2.4. Effets supplémentaires .....	27
<input type="checkbox"/> Modulation de l'évolution clonale .....	27
<input type="checkbox"/> Induction de la dormance tumorale.....	27
<input type="checkbox"/> Action sur le processus métastatique .....	28
<b>3. Mécanismes de résistance .....</b>	<b>29</b>
<b>4. Approches métronomiques.....</b>	<b>31</b>
4.1. Médicaments métronomiques .....	31
4.2. Efficacité .....	32
4.3. Tolérance.....	34
<b>ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>1. Cancers de l'enfant .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Essais cliniques .....</b>	<b>37</b>
<b>CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE et SECTEUR SANTE .....</b>	<b>44</b>
<b>1. Traitements oraux : quelle place pour le métronome ? .....</b>	<b>44</b>
1.1. Industrie pharmaceutique .....	44
1.2. Indications .....	45
1.3. Avantages de la chimiothérapie métronome par voie orale.....	46
1.4. Limites de la chimiothérapie métronome par voie orale .....	47
1.5. Considérations économiques.....	47
1.6. Malades .....	48
1.7. Enfants .....	49
<b>2. Prise en charge ambulatoire.....</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 1 : Incidence des cancers pédiatriques en France (50).....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 2 : Survie des enfants atteints de cancers en France (50) .....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE 3 : Liste des anticancéreux utilisés en oncologie pédiatrique (d'après (78)).....</b>	<b>65</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

5-FU : 5-Fluorouracil	LAL-T : leucémie aiguë lymphoblastique à
ADN : acide désoxyribonucléique	cellules T
ANXA3 : annexine A3	LAM : leucémie aiguë myéloblastique
BM : bone marrow	LAP : leucémie aiguë promyélocytaire
CB : clinical benefit	LH : lymphome de Hodgkin
CEC : circulating endothelial cell	LMC : leucémie myéloïde chronique
CSH : cellule souche hématopoïétique	LN : lymph node
COX-2 : cyclo-oxygénase-2	LNH : lymphome non hodgkinien
CR : complete response	M1 : classically activated macrophages
CTX : cyclophosphamide	M2 : alternatively activated macrophages
DC : dendritic cell	MDSC : myeloid-derived suppressor cell
ecto-CRT : surface-exposed calreticulin	MTD : maximum tolerated dose
EFS : event-free survival	mTOR : mammalian target of rapamycin
EGFR : epidermal growth factor receptor	NCT number : clinicaltrials.gov identifiant
EPC : endothelial progenitor cell	ND : non disponible
Gé: génériques	NK : natural killer
HGF/c-MET : hepatocyte growth	NO : nitric oxide
factor/hepatocyte growth factor receptor	PARP : poly-ADP-ribose polymérase
HIF-1 $\alpha$ : hypoxia inducible factor 1 alpha	PD : maladie en progression
HMGB1 : high-mobility group box-1	PIP : Paediatric Investigation Plan
HSPs : heat shock proteins	PPAR $\gamma$ : peroxisome proliferator-activated
iNOS : inducible nitric oxide synthase	receptor- $\gamma$ agonists
j : journallement	PR : partial response
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique	PSA : prostate-specific antigen

RR : response rate

sc : voie sous-cutanée

SD : stable disease

SNC : système nerveux central

TAM : tumor-associated macrophages

TCD : tumor cell death

THBS-1 : thrombospondin 1

TK : tyrosine kinase

Treg : regulatory T cell

TXNDC5 : thioredoxin domain containing  
protein 5

VEGF : vascular endothelial growth factor

vi : voie intraveineuse

vo : voie orale

# LISTE DES FIGURES

---

<i>Figure 1. Mécanismes concourant à l'oncogenèse et cibles thérapeutiques potentielles (d'après (4)).</i>	18
<i>Figure 2. Représentation des chimiothérapies conventionnelle et métronomique (13).</i>	20
<i>Figure 3. Cibles d'action de la chimiothérapie métronomique (d'après (14)).</i>	21
<i>Figure 4. Angiogenèse tumorale (15).</i>	22
<i>Figure 5. Immunomodulation des agents anticancéreux (29).</i>	25
<i>Figure 6. Cellules souches cancéreuses, piliers du développement du cancer (30).</i>	26
<i>Figure 7. Répartition de 123 essais cliniques incluant un schéma métronomique dans le monde.</i>	33

# LISTE DES TABLEAUX

---

*Tableau 1. Essais cliniques de la chimiothérapie métronomique chez les enfants (d'après 14). \_\_\_\_\_ 37*

*Tableau 2. Nouveaux essais cliniques de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique. \_\_ 39*

# INTRODUCTION

---

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 (1). L'incidence ne cesse de croître et le nombre de nouveaux cas de cancers par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des deux prochaines décennies. Le cancer affecte tous les pays avec une variabilité au niveau de l'incidence. De même, les taux de survie varient considérablement entre les pays (2). Plus de 60% des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique latine. Ces régions les moins bien équipées pour faire face à cette situation représentent 70% des décès par cancer dans le monde (1). Le cancer pédiatrique est une maladie rare mais qui augmente progressivement en moyenne de 1% et 1,5% par an, respectivement, chez les enfants et les adolescents (15-19 ans) en Europe (3).

Ces dernières années, il est observé un allongement de la survie des malades pour la plupart des cancers et une évolution divergente entre les courbes d'incidence et de mortalité qui se traduit par un nombre croissant de personnes vivant avec un cancer : 32,6 millions en 2012 (1). Ces évolutions s'expliquent, premièrement, par les modifications des pratiques médicales qui entraînent des diagnostics plus précoces et, deuxièmement, par le développement de nouvelles molécules grâce à l'amélioration des connaissances des mécanismes impliqués dans la genèse et l'évolution des cancers.

Le traitement du cancer repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'objectif est de guérir la maladie et/ou de prolonger considérablement la vie du patient, tout en améliorant sa qualité de vie. Depuis le début de l'ère de la chimiothérapie, en 1940, l'utilisation des agents cytotoxiques a subi un certain nombre de modifications, telles que le développement du concept de « dose maximale tolérée » (MTD) et de « polychimiothérapie » qui traduit l'utilisation d'associations médicamenteuses lors des cures thérapeutiques. L'introduction d'un traitement de support a permis d'utiliser les doses les plus élevées de la chimiothérapie dans le but de détruire toutes les cellules cancéreuses en agissant

principalement sur l'ADN. Il s'agit, généralement, d'un traitement court de quelques mois à 1,5 an au plus. Cependant, le traitement standard MTD agit également sur les cellules en division au niveau de l'intestin, de la moelle osseuse et de la peau ce qui explique la survenue des effets indésirables parfois graves et invalidants. Pour pallier cette toxicité et permettre la récupération des tissus sains endommagés, des intervalles de temps entre les cures sont nécessaires.

Au cours du temps les connaissances des mécanismes de la cancérogenèse évoluent. En effet, le cancer se présente actuellement comme une maladie polyclonale hétérogène dont le développement suit un processus complexe (4) et repose sur des interactions étroites avec le microenvironnement tumoral (cellules endothéliales, fibroblastes, cellules souches) (5,6). Les caractéristiques des cellules sont présentées sur la figure 1. Par conséquent, les nouveaux traitements émergent comme les thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase ou anticorps monoclonaux) afin d'optimiser le traitement anticancéreux et de contourner les résistances thérapeutiques dont les mécanismes deviennent de plus en plus connus (7,8).

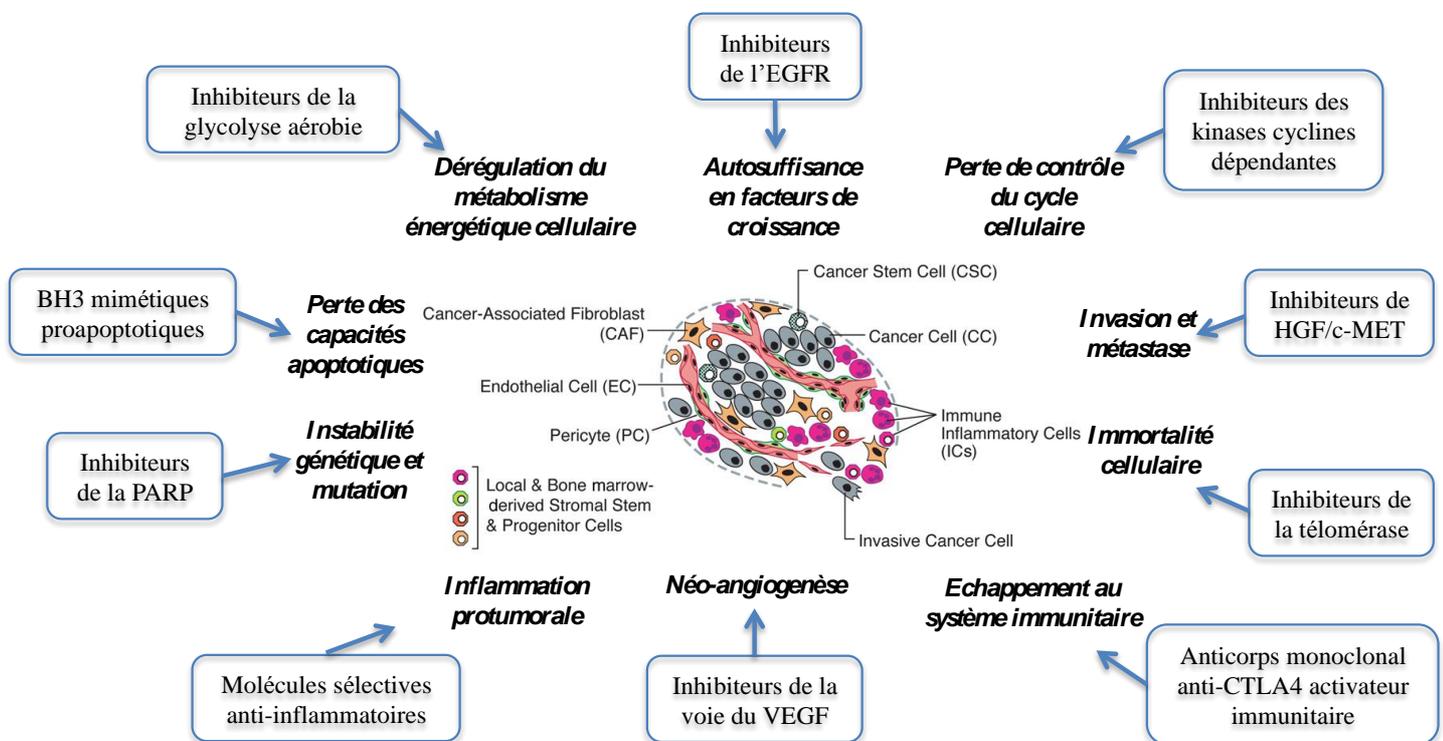


Figure 1. Mécanismes concourant à l'oncogenèse et cibles thérapeutiques potentielles (d'après (4)).

Contrairement au traitement MTD, ces thérapies nouvelles visent principalement à maintenir les tumeurs en l'état ou les empêchent de proliférer et/ou métastaser. Leur action se situe au niveau de cibles identifiées sur les voies de signalisation à la surface ou dans le cytoplasme des cellules cancéreuses, ou dans les cellules non cancéreuses présentes au niveau de l'environnement des tumeurs. Il s'agit souvent d'un traitement long et parfois à vie.

Ces dernières années, de nouvelles molécules sont apparues sur le marché et de nombreuses substances actives sont actuellement en expérimentation clinique ou préclinique, dont la majorité appartient à la famille des thérapies ciblées. Cependant, malgré les recherches intensives, un grand nombre d'adultes et d'enfants atteints de cancers ne peuvent toujours pas être guéris avec les traitements actuels. A noter que les thérapeutiques ciblées ne peuvent pas apporter une solution thérapeutique pour tous les cancers parce qu'il est nécessaire que la cible soit présente et active dans la tumeur à traiter. De plus, comme les agents de chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées induisent des effets secondaires qui limitent l'efficacité des traitements anticancéreux (9). Ainsi, la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques de lutte contre le cancer reste un enjeu d'actualité.

Dans ce mémoire je m'interrogerai sur la place d'une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse - la « chimiothérapie métronomique » - dans le traitement du cancer et plus particulièrement chez l'enfant. Dans un premier temps, je définirai le concept de la chimiothérapie métronomique, puis je décrirai les mécanismes d'action et les médicaments testés selon un schéma métronomique. Quelques données existantes sur les mécanismes de résistance de la chimiothérapie métronomique seront également rapportées. Dans un deuxième temps, je présenterai des essais cliniques en oncologie pédiatrique qui sont terminés ou en cours. Devant une évolution actuelle de la cancérologie vers une prise en charge ambulatoire des malades grâce aux traitements oraux et hospitalisation à domicile, je terminerai mon mémoire par une réflexion sur la place de la chimiothérapie métronomique et ses impacts dans la prise en charge de différents types de cancers.

# CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE

## 1. Définition

Le terme « métronomique » a été proposé en 2000 pour décrire un schéma de traitement à effet anti-angiogénique utilisé dans les expérimentations animales par deux équipes de chercheurs (10,11). La chimiothérapie métronomique repose sur l'administration chronique de faibles doses d'anticancéreux, et s'oppose donc à la chimiothérapie conventionnelle administrée à la dose maximale tolérée (MTD) avec des intervalles de temps entre les cures qui permettent la réparation des tissus sains endommagés (figure 2). Elle s'est ainsi développée comme schéma d'administration alternatif, permettant de limiter les toxicités secondaires sévères tout en maintenant une efficacité antitumorale (12).

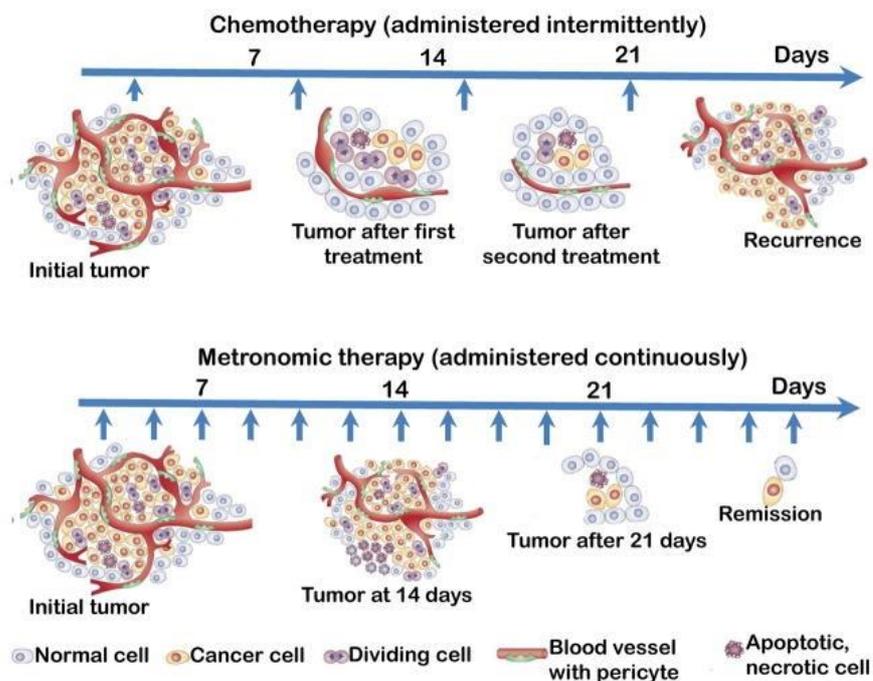
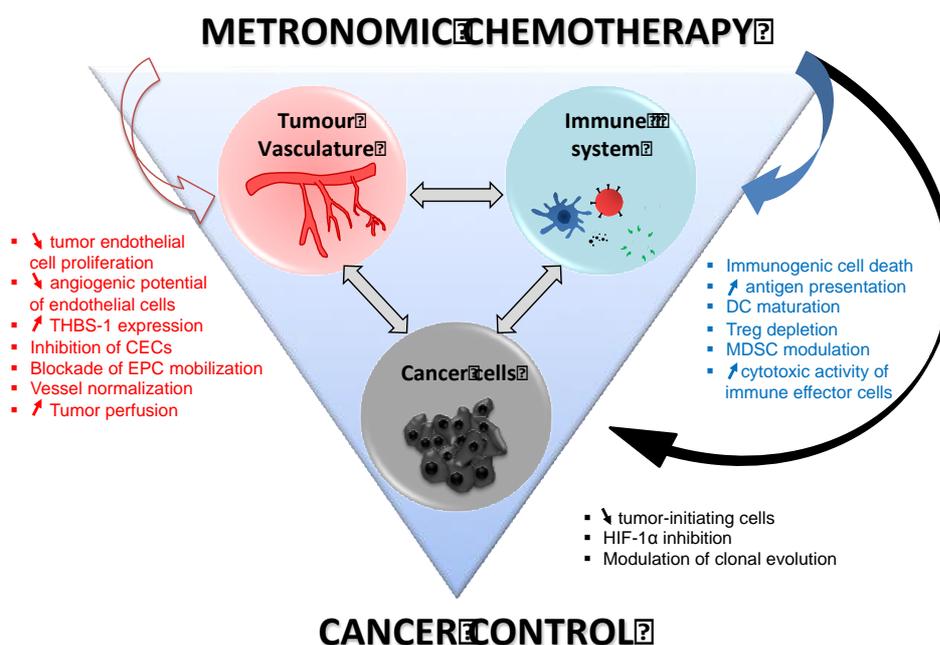


Figure 2. Représentation des chimiothérapies conventionnelle et métronomique (13).

## 2. Mécanismes d'action

La chimiothérapie métronomique exerce des effets directs et indirects sur les cellules tumorales et leur microenvironnement par le biais de divers mécanismes. Elle peut inhiber l'angiogenèse tumorale, stimuler la réponse immunitaire anticancéreuse et peut également agir directement sur les cellules tumorales. Ainsi, l'action sur trois cibles qui interagissent entre elles peut potentialiser l'activité antitumorale de la chimiothérapie métronomique (figure 3).

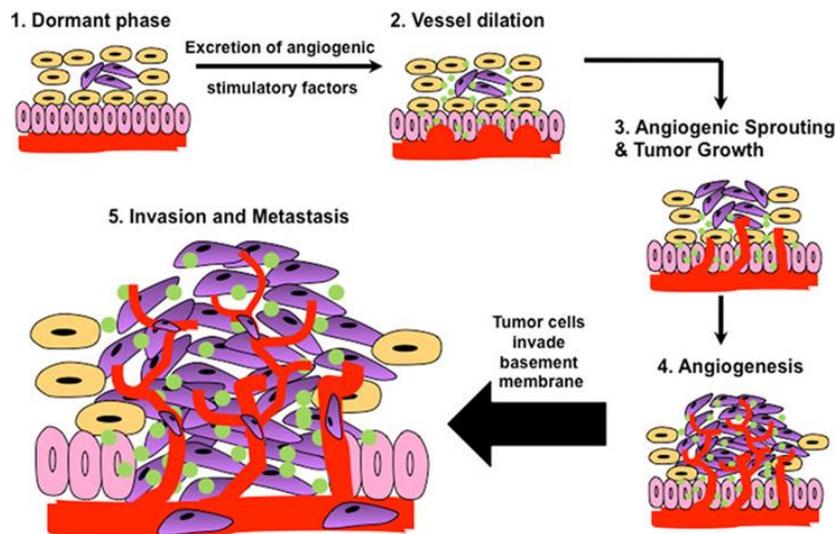


*CEC, circulating endothelial cell; DC, dendritic cell; EPC, endothelial progenitor cell; HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1 alpha; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; THBS-1, thrombospondin 1; Treg, regulatory T cell.*

*Figure 3. Cibles d'action de la chimiothérapie métronomique (d'après (14)).*

### 2.1. Effet anti-angiogénique

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants, appelée l'angiogenèse, est une étape cruciale dans le développement de la tumeur maligne (figure 4).



*Cellules jaunes et violettes: cellules épithéliales normales; cellules verticales roses: stroma/membrane basale; ligne rouge: vaisseaux sanguins; cercles verts: facteurs de croissance, cytokines, autres molécules de signalisation.*

*Figure 4. Angiogenèse tumorale (15).*

Les approches anti-angiogéniques font l'objet d'une grande attention en cancérologie et s'appuient sur deux stratégies : l'anti-angiogenèse – inhibition des voies de signalisation de l'angiogenèse – et le ciblage de la vascularisation tumorale – fixation d'une molécule abondamment exprimée par l'endothélium vasculaire tumoral – (16).

La cellule endothéliale est génératrice de néo-vaisseaux, elle est stimulée par son facteur de croissance privilégié, mais non exclusif, le vascular endothelial growth factor (VEGF). Ce dernier, produit par les cellules tumorales et/ou celles du stroma souffrant d'hypoxie, est le facteur induisant à la fois la prolifération et l'organisation des cellules endothéliales (17,18). Il a été constaté que les cellules endothéliales tumorales se caractérisent par un cycle de division plus lent que les cellules tumorales, c'est pourquoi les cellules endothéliales sont peu touchées par de fortes doses d'anticancéreux et que, pendant les intervalles de temps entre les cures, elles continuent à proliférer et former des néo-vaisseaux (19). Ainsi, les chercheurs se sont intéressés à l'utilisation de plus faibles doses d'agents anticancéreux.

Les travaux de deux équipes en 2000 ont montré que les anticancéreux (vinblastine, cyclophosphamide) administrés à faibles doses en continu présentent un effet anti-angiogénique en inhibant la prolifération

des cellules endothéliales au sein du microenvironnement tumoral. Le schéma métronomique a permis de bloquer ou altérer la mobilité des cellules endothéliales, l'invasion et le remodelage vasculaire (10,11). Il a été observé que l'exposition continue aux faibles doses d'anticancéreux rend des cellules endothéliales chimiosensibles aux agents anticancéreux parmi toutes composantes du microenvironnement tumoral (20,21). Par exemple, les cellules endothéliales se sont montrés plus sensibles aux anticancéreux adriamycine, idarubicine, 5-fluorouracil, paclitaxel et étoposide que les cellules tumorales de cancer du poumon, du sein, du foie, du côlon, de la peau et du cancer rénal murin (22).

L'effet anti-angiogénique est le premier mécanisme d'action décrit de la chimiothérapie métronomique. En ciblant les cellules endothéliales tumorales la chimiothérapie métronomique détruit les néo-vaisseaux formés et empêche la vascularisation tumorale. Par induction de l'hypoxie et d'une carence en nutriments, la chimiothérapie métronomique agit également indirectement sur les cellules cancéreuses, qu'elles soient sensibles ou résistantes au traitement. Cette action est intensifiée lors de l'association avec les agents anti-angiogénique sélectifs (par exemple, les anticorps dirigés contre le facteur de croissance vasculoendothélial VEGF ou contre le récepteur VEGF-2) (20). Par ailleurs, une autre possibilité d'inhibition de l'angiogenèse tumorale est d'agir sur les cellules progénitrices endothéliales (EPC) qui sont impliquées dans la néo-vascularisation tumorale en supprimant leur mobilisation aux sites de formation de néo-vaisseaux (23,24). Les expérimentations montrent que certains schémas métronomiques agissent sur les cellules progénitrices endothéliales et, en plus, augmentent le taux de thrombospondine-1, inhibiteur endogène de l'angiogenèse (20). De plus, certains anticancéreux (comme le topotécan ou la doxorubicine) sont des inhibiteurs potentiels de l'hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) qui empêchent la transcription des gènes codant pour ce facteur et diminuent la vascularisation tumorale (25,26).

Pour résumer, il existe plusieurs cibles d'action pour empêcher l'induction de la néo-vascularisation tumorale et le passage de la phase latente à la phase agressive de la tumeur, c'est-à-dire le switch angiogénique (16,20,27) :

- la mort directe des cellules endothéliales par la régulation positive des facteurs anti-angiogéniques (par exemple, thrombospondine-1, THBS-1) et par la régulation négative des facteurs pro-angiogéniques (par exemple, facteur de croissance vasculoendothélial, VEGF; facteur de croissance dérivé des plaquettes, PDGF; ou facteur induit par l'hypoxie, HIF-1 $\alpha$ ),
- le blocage de la mobilisation des cellules progénitrices endothéliales (EPC),
- l'apoptose des cellules endothéliales circulantes (CEC).

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* des médicaments habituellement utilisés dans le traitement MTD ont démontré que les anticancéreux administrés selon un schéma métronomique présentent les propriétés anti-angiogéniques (vinca-alcaloïdes, taxanes, anthracyclines, alkylants, antimétabolites) (10,11).

## 2.2. Immunomodulation

Il existe de plus en plus de preuves que les systèmes immunitaires inné et acquis contribuent considérablement aux effets anti-tumoraux des traitements conventionnels. Grâce aux effets immunologiques (immunosuppression, immunostimulation, immunogénicité de la mort cellulaire) des anticancéreux luttent contre l'échappement tumoral à la réponse immunitaire et interviennent dans le développement et le contrôle de la masse tumorale (28,29). La figure 5 représente les cibles d'actions des agents anticancéreux sur le système immunitaire.

La chimiothérapie métronomique présente les propriétés suivantes (14) :

- induction de la mort cellulaire immunogène, c'est-à-dire induction d'une réponse immunitaire spécifique efficace,
- stimulation de l'activité des cellules T et/ou B,
- maturation et activation des cellules dendritiques,
- inhibition ou élimination des cellules immunosuppressives telles que les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) ou les lymphocytes T régulateurs (Treg).



### 2.3. Action sur les cellules souches cancéreuses

Les cellules souches cancéreuses constituent une sous-population de cellules identifiées au sein de nombreuses tumeurs. La résistance aux anticancéreux peut être en partie expliquée par l'existence de ces cellules. Ayant des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation multilignée, les cellules souches cancéreuses peuvent initier la croissance tumorale et entretenir la prolifération cellulaire (30,31). La recherche des traitements permettant de cibler les cellules souches cancéreuses est en cours car en éliminant ces cellules le traitement antitumoral serait plus efficace (figure 6). En supposant que la survie des cellules souches cancéreuses dépend de l'angiogenèse tumorale (32), les thérapies anti-angiogéniques et, de façon plus large, la chimiothérapie métronomique représenteraient une stratégie thérapeutique potentielle pour éliminer ces cellules. En effet, quelques études rapportent que les anticancéreux administrés à faibles doses inhibent ou réduisent des cellules souches cancéreuses voire induisent un état de dormance (14,27). Ainsi, la chimiothérapie métronomique peut être utilisée comme un traitement d'entretien pour éviter la croissance ou la rechute de cancer.

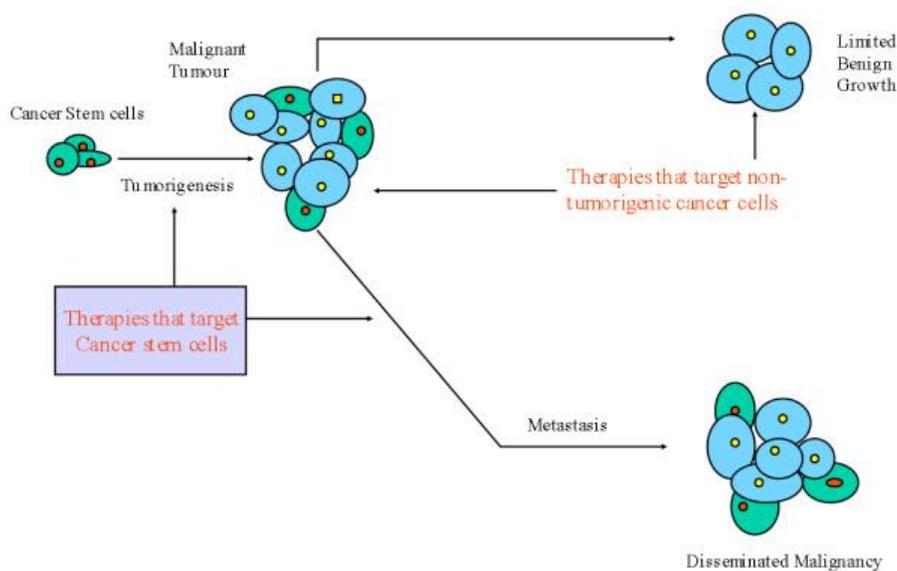


Figure 6. Cellules souches cancéreuses, piliers du développement du cancer (30).

## 2.4. Effets supplémentaires

### ❖ **Modulation de l'évolution clonale**

Selon les concepts Darwiniens, l'évolution nécessite des modifications génétiques et/ou épigénétiques pour générer de nouveaux phénotypes. Les cellules cancéreuses sont sélectionnées en fonction de leur capacité d'adaptation et de leur interaction avec le microenvironnement (33). Tout cancer peut être décrit comme un mélange hétérogène des sous-clones tumoraux (6) qui sont en compétition les uns avec les autres pour l'espace et les nutriments. La résistance phénotypique à la chimiothérapie des cellules cancéreuses est associée à la prolifération des cellules chimiorésistantes. Cette prolifération est ralentie en présence des cellules chimiosensibles, mais est augmentée lorsque la majorité des cellules sensibles est tuée (34). C'est pourquoi RA Gatenby propose d'utiliser les anticancéreux à des doses inférieures à la dose maximale tolérée afin de privilégier le caractère chronique de la tumeur en contrôlant sa croissance au lieu de l'éradiquer à tout prix.

Ainsi, la chimiothérapie métronomique pourrait interférer avec l'évolution clonale des tumeurs et contribuer à limiter la prolifération des clones les plus résistants en maintenant en permanence une proportion significative des cellules chimiosensibles au sein de la tumeur. La prise en compte des interactions entre les sous-populations sensibles et résistantes aux anticancéreux ouvre la voie au développement des stratégies d'alternance du traitement standard MTD suivi par la chimiothérapie métronomique c'est-à-dire le « chemo-switch » (35).

### ❖ **Induction de la dormance tumorale**

La dormance tumorale est définie comme une période de latence de plusieurs années, voire décennies, pendant laquelle les cellules tumorales sont présentes mais la maladie résiduelle reste asymptomatique. En clinique, la dormance tumorale est observée dans le site principal du cancer et dans les sites métastatiques, et elle joue un rôle crucial dans l'apparition des récurrences locales ou des métastases. La dormance tumorale est caractérisée par trois mécanismes (36) :

- la dormance cellulaire (les cellules cancéreuses pénètrent en phase G0-G1 du cycle cellulaire correspondant à l'arrêt de croissance),
- la dormance angiogénique (la prolifération des cellules cancéreuses est contrebalancée par l'apoptose en raison de faible vascularisation de la masse tumorale),
- l'immunosurveillance (la faible quantité des cellules cancéreuses est maintenue grâce à l'activité des cellules T et/ou B).

Ainsi, afin de prévenir les rechutes ou l'émergence du cancer primaire, il est nécessaire de développer des stratégies thérapeutiques permettant d'induire et de maintenir la dormance tumorale ou d'éradiquer les cellules dormantes. Les approches métronomiques semblent être intéressantes dans le contrôle de la progression tumorale. En effet, en inhibant l'angiogenèse tumorale, la chimiothérapie métronomique pourrait induire et maintenir la dormance angiogénique des cellules tumorales. De plus, les mécanismes impliqués dans la dormance angiogénique peuvent se chevaucher avec les composants du système immunitaire dans le contexte de la chimiothérapie métronomique (12).

#### ❖ Action sur le processus métastatique

La chimiothérapie métronomique est supposée intervenir sur une ou plusieurs étapes du processus métastatique (migration cellulaire, invasion, intravasation, extravasation, adaptation à un nouveau microenvironnement, prolifération). Les études des modèles métastatiques *in vivo* du carcinome hépatocellulaire, du neuroblastome, des cancers du pancréas, de l'ovaire et du cancer colorectal montrent que la chimiothérapie métronomique est efficace dans la maladie avancée métastatique et particulièrement en association avec des inhibiteurs de tyrosine kinase (14). Des résultats favorables sur des métastases sont rapportés en clinique, en particulier dans le cancer du sein (12,37). En conséquence, la chimiothérapie métronomique s'avère être utile en tant que traitement adjuvant dans la prise en charge des cancers au stade avancé.

Finalement, la chimiothérapie métronomique se présente comme une stratégie thérapeutique à multiples facettes. La complexité de son mécanisme d'action conditionnerait les schémas d'utilisation de différents agents afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique. L'étude des mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique est encore nécessaire pour découvrir l'ensemble des propriétés soutenant ses activités anticancéreuses.

### 3. Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance de la chimiothérapie conventionnelle sont connus et bien décrits. Bien que les approches métronomiques apparaissent comme une option thérapeutique alternative et efficace, la résistance innée et acquise à la chimiothérapie métronomique est fréquemment rapportée en clinique. Des études, menées sur des cancers de la prostate et de l'ovaire, suggèrent que les mécanismes de résistance mis en œuvre dans le cadre d'un traitement métronomique sont différents de ceux induits par un traitement standard MTD (38–40). Les cellules cancéreuses qui acquièrent une résistance à un agent anticancéreux administré selon un schéma MTD restent souvent sensibles au même médicament administré de façon métronomique, et vice versa. La chimiothérapie MTD est supposée induire une régulation positive des gènes liés à la résistance aux cytotoxiques (39). De plus, l'exposition à long terme des cellules cancéreuses aux agents anticancéreux administrés selon des schémas standard MTD ou métronomique agit différemment sur la croissance des cellules endothéliales vasculaires. En effet, tandis que la chimiothérapie conventionnelle induit un certain niveau de résistance des cellules endothéliales aux cytotoxiques, la chimiothérapie métronomique altère de manière significative le potentiel angiogénique des cellules endothéliales et augmente leur sensibilité à la chimiothérapie MTD (21).

Les cellules souches cancéreuses peuvent également contribuer à la résistance à la chimiothérapie métronomique. L'étude de l'administration du cyclophosphamide selon un schéma métronomique dans un modèle murin d'hépatocarcinome orthotopique a montré son efficacité mais a aussi révélé (par

immunohistochimie) la présence de cellules souches cancéreuses dormantes CD13+ résistantes au traitement et responsables de la progression tumorale par la suite. L'association de l'inhibiteur de CD13 (la bestatine) avec des faibles doses de cyclophosphamide s'est avérée efficace en terme de contrôle de la progression tumorale et d'élimination des cellules cancéreuses résiduelles (41).

Un autre mécanisme de l'acquisition de la résistance à la chimiothérapie métronomique implique la sélection des cellules cancéreuses résistantes à l'hypoxie (apport insuffisant de l'oxygène), donc moins dépendantes de l'angiogénèse tumorale. En agissant sur l'endothélium vasculaire, les thérapies anti-angiogéniques favorisent l'apparition de l'hypoxie. Or, l'hypoxie est associée à la progression tumorale, l'apparition des métastases, et à la résistance aux anticancéreux (42). Le facteur HIF-1 $\alpha$  rend en effet les cellules cancéreuses capables de survivre dans les conditions de l'hypoxie et stimule la croissance de l'endothélium (43). Ainsi, la thérapie anti-angiogénique efficace permet de contrôler la tumeur, mais risque de sélectionner les cellules résistantes et ainsi de favoriser à terme la progression tumorale.

Néanmoins, l'hypoxie peut être exploitée sur le plan thérapeutique par l'utilisation de cytotoxines hypoxiques cellulaires, tels que la tirapazamine. Le cyclophosphamide administré selon un schéma métronomique sélectionne les cellules cancéreuses hypoxie-résistantes qui deviennent potentielles cibles de la tirapazamine dans les modèles animaux des cancer de la prostate, du côlon et du sein (44). De même, une action synergique a été constatée dans le modèle de gliosarcome où le cyclophosphamide restaure l'oxygénation de la tumeur, améliore sa vascularisation ce qui augmente l'absorption de tirapazamine au sein de la tumeur (45).

Les mécanismes moléculaires de la résistance acquise à la chimiothérapie métronomique n'en sont qu'au début de leur élucidation. Une analyse protéomique du cancer de la prostate a permis d'identifier trois protéines surexprimées dans les cellules résistantes au cyclophosphamide par rapport aux cellules parentales : annexine A3 (ANXA3), domaine thiorédoxine (TXNDC5) et cathepsine B. D'après les études, l'action sur ces trois cibles permettrait d'adapter les schémas thérapeutiques et de contrôler la résistance tumorale.

En définitive, les connaissances actuelles des mécanismes moléculaires qui soutiennent la résistance innée ou acquise à la chimiothérapie métronomique restent très limitées. Les données sont absentes dans les cancers pédiatriques. C'est pourquoi les études des mécanismes de résistance et de progression tumorale sous la chimiothérapie métronomique sont indispensables afin d'optimiser les schémas métronomiques et d'améliorer l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie métronomique chez l'adulte et l'enfant.

## 4. Approches métronomiques

### 4.1. Médicaments métronomiques

Une synthèse bibliographique sur une période de 2000 à 2012 a recensé une centaine de schémas thérapeutiques comprenant au moins un médicament utilisé de façon métronomique dans divers types de cancer (46). Il s'agit des anticancéreux habituellement utilisés selon un schéma standard MTD mais ils sont administrés à faibles doses au long cours. Les agents anticancéreux les plus fréquemment testés sont ceux pouvant être administrés par voie orale. Près de 3700 patients ont été recrutés dans les essais cliniques qui portaient sur les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du sang, du cerveau, du côlon et du rectum, de la peau, du foie, du rein, de l'ovaire, des surrénales, ainsi que sur les cancers gastro-intestinaux et neuroendocriniens.

Il a été identifié une vingtaine d'anticancéreux utilisés selon un schéma métronomique tels que cyclophosphamide, capécitabine, étoposide, vinorelbine, méthotrexate, témozolomide, tégafur et uracile (UFT), trofosfamide, procarbazine, 5-fluorouracile, carboplatine, irinotécan, docétaxel, paclitaxel, vinblastine, cisplatine, doxifluridine, mitomycine C, topotécan, doxorubicine, estramustine (46).

Des schémas thérapeutiques étudiant la chimiothérapie métronomique en association avec d'autres anticancéreux comme bevacizumab, sunitinib, sorafénib, pazopanib, vandetanib, érlotinib, imatinib,

dasatinib, lapatinib, gefitinib, veliparib, bortezomib, temsirolimus, trastuzumab, létrozole, épirubicine, fulvestrant, thalidomide et lénalidomide ont été rapportés (12,14,46). Les combinaisons avec des traitements conventionnels et les thérapies ciblées ont pour objectif d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de contrôler la maladie à long terme.

Certains médicaments initialement utilisés dans des indications autres que le cancer peuvent aussi être ajoutés à la chimiothérapie métronomique. C'est le cas du célécoxib, inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), des thiazolidinediones, agonistes du récepteur- $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\gamma$ ), de la metformine, de l'interféron- $\alpha$ , du nelfinarvir, de la nitroxoline, ou des corticostéroïdes (12,47). Le but est d'apporter une action complémentaire à l'effet anti-angiogénique de la chimiothérapie métronomique. De plus, tous ces médicaments peuvent être administrés de façon métronomique, quotidiennement et souvent par voie orale. Par exemple, diverses combinaisons des modulateurs des facteurs de la transcription (pioglitazone, dexaméthasone, inhibiteur des COX-2, interféron- $\alpha$ ) avec des anticancéreux métronomiques ont été testées. En plus de leur activité anti-inflammatoire, la pioglitazone et l'interféron- $\alpha$  présentent une activité angiostatique (stabilisation des vaisseaux), tandis que l'inhibiteur de la COX-2 a un effet antiprolifératif par l'intermédiaire de la suppression de l'expression de PPAR- $\delta$ . Ces schémas de traitement sont intéressants car ils peuvent atténuer le potentiel métastatique, l'inflammation associée à la tumeur, exercer les actions spécifiques et induire une stabilisation de la maladie à long terme (48).

## 4.2. Efficacité

Les études précliniques et cliniques montrent des résultats prometteurs de la chimiothérapie métronomique seule ou en association avec d'autres molécules pour lutter contre divers types de cancer. La chimiothérapie métronomique permet de traiter les cancers résistants aux anticancéreux en utilisant les mêmes agents de la chimiothérapie conventionnelle mais à faibles doses au long cours. Il est important de noter que dans les études la réponse au traitement varie en fonction du type de cancer, que de nombreux

patients présentent un très mauvais pronostic et sont atteints d'une maladie progressive et/ou récurrente initialement traitée. Dans la plupart des cas, la durée moyenne de la réponse au traitement est de plusieurs mois, et la survie globale et la survie sans progression sont prolongées (12).

Parmi les schémas thérapeutiques testés, les plus efficaces ont été repris dans les essais cliniques de phase III. Ainsi, ces dernières années ont été marquées par la multiplication des essais cliniques incluant la chimiothérapie métronomique, seule ou en association avec des traitements conventionnels (chimiothérapie MTD et radiothérapie) et des nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées et immunothérapie). En juillet 2014, 123 essais internationaux utilisant un protocole métronomique ont été recensés dans la base de données de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) dont 9 étaient en phase III (49) (figure 7).

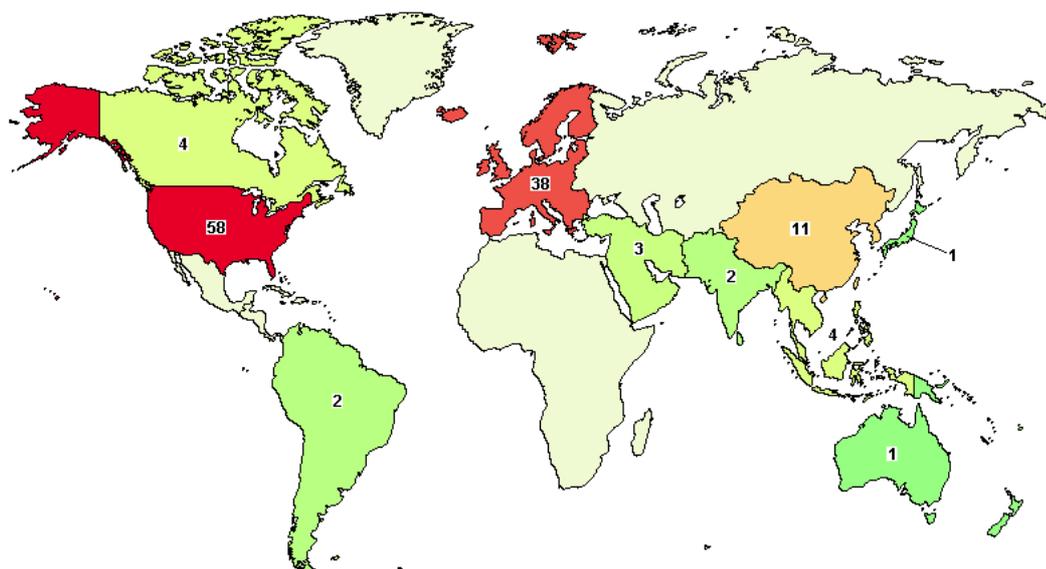


Figure 7. Répartition de 123 essais cliniques incluant un schéma métronomique dans le monde.

Au total, les modèles précliniques et cliniques ont démontré l'efficacité de la chimiothérapie métronomique dans la stabilisation, la régression tumorale et la réduction du risque de chimiorésistance. Elle promet des résultats cliniques à moyen terme chez les patients atteints de cancer avancé, métastatique et/ou en rechute.

### 4.3. Tolérance

Dans les études cliniques, la chimiothérapie métronomique présente un faible taux de toxicité et, en général, elle est bien tolérée. Les effets indésirables sévères sont rares et ils surviennent particulièrement lorsque la chimiothérapie métronomique est associée à d'autres médicaments (12). D'après les données de la synthèse bibliographique, la toxicité de grade 3 ou 4 rapportée est constituée des effets indésirables hématologiques (neutropénie, lymphopénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie, neutropénie fébrile) et non hématologiques (fatigue, augmentation des transaminases, syndrome mains-pieds, thrombose, colite, mucosite, stomatite, nausées, vomissements, infection, troubles neurologiques, diarrhée, hypertension). Ces derniers sont pris en compte lorsqu'ils apparaissent chez plus de 5% des patients. Parmi 107 schémas thérapeutiques étudiés, aucune toxicité n'a été rapportée pour 4 schémas, aucune toxicité hématologique n'a été identifiée pour 24 schémas dont 17 n'ont pas donné d'effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4 (46).

Néanmoins, certains risques et problèmes potentiels doivent être pris en compte lors de l'utilisation de la chimiothérapie pour une période de temps prolongée, surtout chez les enfants. Premièrement, comme l'angiogenèse joue un rôle important dans la croissance, une attention particulière doit être accordée au développement des jeunes enfants qui reçoivent une chimiothérapie métronomique, bien que les mécanismes physiologiques de l'angiogenèse peuvent différer de la néo-angiogenèse tumorale. Deuxièmement, la chimiothérapie métronomique prolongée peut conduire à des doses cumulées totales élevées d'agents anticancéreux qui peuvent être associés à des maladies secondaires. Par exemple, la dose cumulée élevée des étoposide ou témozolomide peut conduire au développement d'une leucémie secondaire. Troisièmement, les effets indésirables graves ne sont pas tous connus. Par exemple, l'apparition d'un hématome sous-dural potentiellement associé à la chimiothérapie métronomique a été récemment signalée chez un enfant atteint de médulloblastome (12). Ainsi, une surveillance attentive des enfants recevant une chimiothérapie métronomique sera nécessaire lors de l'utilisation des approches métronomiques dans les études futures.

**La chimiothérapie métronomique est donc généralement associée à une toxicité minimale et peut apporter un bénéfice clinique significatif et améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer avancé et/ou en rechute.** Les approches métronomiques offrent ainsi une alternative originale à la chimiothérapie conventionnelle forte dose. Efficace et bien tolérée, la chimiothérapie métronomique semble être particulièrement adaptée aux personnes fragiles comme les enfants.

# ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

---

## 1. Cancers de l'enfant

Les cancers de l'enfant représentent 1% de l'ensemble des cancers. On compte en France environ 1 700 nouveaux cas par an chez les moins de 15 ans et environ 800 nouveaux cas par an chez les jeunes de 15 à 19 ans (50). Il existe 2 pics d'incidence : l'un vers 3-4 ans, l'autre à l'adolescence (16-18 ans).

Les organes cibles de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte. Les atteintes touchent la moelle osseuse (leucémie), le système nerveux central (tumeurs cérébrales), le système nerveux sympathique (neuroblastome), le rein (néphroblastome), l'os (sarcome d'Ewing, ostéosarcome), les tissus mous (rhabdomyosarcome), la rétine (rétinoblastome).

Les cancers de l'enfant se répartissent avec une fréquence très inégale (Annexe 1) : 40% sont des hémopathies (leucémies, lymphomes), 24% des tumeurs du système nerveux central, 8% du système nerveux sympathique, 6% des tumeurs rénales et des tumeurs des tissus mous, 5% des tumeurs des os, 3% des rétinoblastomes, 1% des tumeurs du foie, le reste sont des tumeurs germinales (gonades), des mélanomes et d'autres tumeurs épithéliales rares (50).

Une grande sensibilité aux traitements actuellement disponibles (chimiothérapie, radiothérapie) et le développement de nouveaux traitements complémentaires ou d'entretien expliquent les progrès considérables observés dans les taux de guérison. La survie globale à 5 ans des enfants atteints de cancer est estimée à 82% sur la période 2000-2008, tous types de cancers et tous âges confondus (Annexe 2). Néanmoins, ces maladies restent la deuxième cause de mortalité des enfants de plus de 1 an après les accidents (50).

## 2. Essais cliniques

En raison d'une efficacité antitumorale et d'une toxicité bien moindre, la chimiothérapie métronomique pourrait être une des options thérapeutiques pour améliorer la survie et la qualité de vie des enfants atteints du cancer en réduisant le fardeau des effets secondaires. En oncologie pédiatrique, les schémas de traitement métronomique se sont largement développés ces dernières années. Le nombre d'essais cliniques est encore assez limité, mais certains résultats sont très prometteurs (tableau 1). Actuellement, une dizaine d'essais cliniques sont en cours (tableau 2).

*Tableau 1. Essais cliniques de la chimiothérapie métronomique chez les enfants (d'après 14).*

Pathologie	Type d'étude	N	Protocole thérapeutique	Efficacité	Meilleure réponse	Toxicité
Gliome du tronc cérébral (51)	Phase I	15	Témozolomide (vo, j) + radiothérapie	RR : ND CB : 33%	ND	Hématologique (lymphopénie, thrombopénie)
Gliome du tronc cérébral (52)	Phase II	8	Topotécan (vo, j, 6 semaines) + radiothérapie suivi par étoposide (vo, j, 3 semaines), thalidomide et célécoxib (vo, j)	RR : ND CB : 100%	ND	
Tumeur cérébrale récurrente ou réfractaire (53)	Phase II	31	Topotécan (vo, j, 3 semaines puis 1 semaine de pause)	RR : 8% CB : 23%	PR : 2/26 SD : 4/26	Hématologique
Tumeur cérébrale embryonnaire récurrente (54)	Phase II (pilote)	16	Etoposide (vo, j, 3 semaines) alterné avec cyclophosphamide (vo, j, 3 semaines), thalidomide + célécoxib + fénofibrate (vo, j), bevacizumab (vi, 2x/mois), traitement intraventriculaire	EFS à 24 mois : 54%	CR : 3/9 PR : 2/9	
Rhabdomyosarcome réfractaire ou en rechute* (55)	Phase II	50	Vinorelbine (vi hebdomadaire, 3 semaines puis 1 semaine de pause), cyclophosphamide (vo, j)	RR : 36% CB : 52%	CR : 4/50 PR : 14/50	Neutropénie
Sarcome d'Ewing métastatique nouvellement diagnostiqué (56)	Phase II	35	Vinblastine (vi hebdomadaire), célécoxib (vo, j), chimiothérapie standard MTD	EFS à 24 mois : 35%	ND	Toxicité des zones irradiées

Neuroblastome récurrent ou réfractaire (57)	Phase I	21	Cyclophosphamide (vo, j), acide zolédronique (vi, mensuel)	RR : 5% CB : 50%	PR : 1/20 SD : 9/20	Hématologique, Hypophosphatémie, hypocalcémie, élévation des transaminases
Divers types de tumeurs récurrentes ou en rechute (58)	Phase II (pilote)	12	Cyclophosphamide (vo, j, 3 semaines), alterné avec méthotrexate (vo, 2x/semaine, 2 semaines), vincristine (vi, une fois toutes les 4 semaines)	RR : 0% CB : 58%	SD : 7/12	Anémie, neutropénie
Divers types de tumeurs récurrentes ou en rechute (59)	Phase II (pilote)	7	Cyclophosphamide (vo, j, 3 semaines), alterné avec méthotrexate (vo, 2x/semaine, 2 semaines), vincristine (vi, une fois toutes les 4 semaines), acide valproïque (vo, j)	RR : 29% CB : 29%	PR : 2/7	Anémie, neutropénie
Divers types de tumeurs réfractaires ou à haut risque de rechute (60)	Rétrospectif	74	Témzolomide (vo, j, 6 semaines), étoposide (vo, j, 3 semaines), acide rétinoïque (vo, j, 2 semaines puis 2 semaines de pause), célécoxib + vitamine D + fénofibrate (vo, j)	RR : ND CB : 23%	ND	Hépatotoxicité
Divers types de tumeurs réfractaires ou à haut risque de rechute (61)	Phase II	16	Cyclophosphamide (vo, j, 3 semaines) alterné avec méthotrexate (vo, 2x/semaine, 3 semaines), vinblastine (vi hebdomadaire, 7 semaines), célécoxib (vo, j)	RR : 25% CB : 25%	CR : 3/16 PR : 1/16	Myélotoxicité

\*Les détails concernant d'autres types de cancer ne sont pas donnés.

Abréviations: CB (clinical benefit), bénéfice clinique; CR (complete response), réponse complète; EFS (event-free survival), survie sans événement; j, journallement; MTD (maximum tolerated dose), dose maximale tolérée; ND, non disponible; PR (partial response), réponse partielle; RR (response rate), taux de réponse; SD (stable disease), maladie stable; vi, voie intraveineuse; vo, voie orale.

Les approches métronomiques ont été testées chez des enfants atteints de diverses tumeurs solides récurrentes, réfractaires ou à un stade avancé, et, généralement, après l'échec d'un traitement standard MTD.

Le traitement usuel du gliome est la radiothérapie qui permet de retarder la progression tumorale d'une durée médiane environ de 6 mois. Malheureusement, l'effet de la radiothérapie est de courte durée et le temps de survie médian est inférieur à 1 an. Comme le gliome appartient aux tumeurs hautement dépendantes de l'angiogenèse, l'utilisation d'anticancéreux selon un schéma métronomique semble être justifié. Le témozolomide, le topotécan et l'étoposide ont montré des résultats favorables (51–53). Par conséquent, de nouveaux protocoles sont actuellement testés : l'association du témozolomide au

cilengitide présentant des propriétés anti-angiogéniques (62) et l'interféron alpha pégylé à dose faible une fois par semaine toutes les 4 semaines (63).

*Tableau 2. Nouveaux essais cliniques de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique.*

Pathologie	Etude (numéro NCT)	Type d'étude	Médicaments
Gliome récurrent ou en rechute, gliome diffus intrinsèque du tronc cérébral (62)	HGG-CilMetro (NCT01517776)	Phase 2	Témozolomide (vo) + cilengitide (vi)
Gliome diffus intrinsèque du tronc cérébral (63)	PEG-Intron (Trademark) (NCT00036569)	Phase 2	Interféron alpha-2b pégylé (sc)
Médulloblastome récurrent ou en progression (64)	MEMMAT (NCT01356290)	Phase 2	Cyclophosphamide (vo), étoposide (vo et intrathécale), cytarabine (injection intrathécale), bevacizumab (vi), thalidomide + célécoxib + fénofibrate (vo)
Tumeurs solides en rechute ou réfractaires (gliome, tumeur neuroectodermique primitive, tumeur de Wilms, rhabdomyosarcome, sarcome d'Ewing, ostéosarcome, rétinoblastome) (65)	ASCR (NCT01661400)	Phase 0	Cyclophosphamide (vo) + thalidomide (vo)
Tumeurs réfractaires ou en progression (66)	NCT01858571	Phase 3	Cyclophosphamide (vo), étoposide (vo), célécoxib + thalidomide (vo) versus placebo + soins de support
Neuroblastome à haut risque réfractaire ou en rechute (68)	RIST-rNB-2011 (NCT01467986)	Phase 2	Témozolomide (vo), irinotécan (vi), dasatinib + rapamycine (vo)
Neuroblastome récurrent ou réfractaire (69)	N2007-02 (NCT00885326)	Phase 1	Cyclophosphamide (vi, vo), bevacizumab (vi), acide zolédronique (vi)
Neuroblastome à haut risque (70)	PEPI (NCT00578864)	Phase 2	Etoposide (vi, vo), cyclophosphamide (vi), adriamycine (vi), cisplatine (vi)
Neuroblastome à haut risque (71)	ATOMIC (NCT01192555)	Phase 1, 2	Cyclophosphamide (vo) + vaccin allogénique des cellules tumorales (sc)
Tumeurs solides en rechute ou en progression (72)	SFCE METRO 01 (NCT01285817)	Phase 2	Cyclophosphamide (vo), vinblastine (vi), célécoxib + méthotrexate (vo)

Tumeurs solides récurrentes et réfractaires (sarcome d'Ewing, ostéosarcome, astrocytome, tumeur térétoïde/rhabdoïde atypique, épendymome, tumeur germinale, gliome, médulloblastome, tumeur rhabdoïde, rétinoblastome, sarcome à cellules claires, carcinome cellulaire rénal, tumeur de Wilms, hépatoblastome, neuroblastome, rhabdomyosarcome) (73)	Aflac ST0901 CHOANOME (NCT01331135)	Phase 1	Sirolimus (vo) + cyclophosphamide (vo), étoposide (vo), célécoxib
Tumeurs métastatiques (cancer du sein, de la prostate, poumon) (74)	NCT00278070	Phase 2	Vinorelbine (vo)
Tumeurs à un stade avancé (75)	NCT01015222	Phase 1	Dasatinib (vo), bevacizumab + paclitaxel (vi)

*Abréviations: NCT number, clinicaltrials.gov identifiant; sc, voie sous-cutanée; vi, voie intraveineuse; vo, voie orale.*

L'intérêt du traitement métronomique anti-angiogénique a également été démontré chez des enfants porteurs de tumeurs cérébrales embryonnaires, permettant d'atteindre une survie sans évènement de 85% et 69% à 12 et 24 mois, respectivement, dans des cas de médulloblastomes (54). Ces résultats ont été suivis d'un essai clinique international MEMMAT de phase II (64) actuellement en cours pour évaluer l'utilisation du bevacizumab par voie intraveineuse toutes les deux semaines en combinaison avec cinq médicaments par voie orale (thalidomide, célécoxib, fénofibrate et alternance de cycles étoposide / cyclophosphamide), intensifiée par des cycles alternés de l'étoposide et de la cytarabine liposomale administrés par voie intrathécale. L'objectif de l'étude est d'étendre les options thérapeutiques et de prolonger la survie pour les enfants atteints du médulloblastome récidivant ou en progression, pour lesquels aucun traitement curatif connu n'existe.

Dans des cas de rhabdomyosarcome le traitement de maintenance métronomique s'est avéré être un facteur pronostique favorable (55) et des essais cliniques sont en cours sur des protocoles métronomiques chez des enfants touchés par cette pathologie (65,66). Un protocole métronomique multimodal a également fait ses preuves sur le sarcome d'Ewing (56). Des résultats prometteurs ont aussi été rapportés dans des cas de rétinoblastomes traités par l'association de vincristine, cyclophosphamide et méthotrexate métronomiques, ayant permis le retour en dormance tumorale chez 3 patients sur 6 (58).

Dans l'essai prospectif HD CWS-96, mené chez les enfants atteints de sarcomes des tissus mous métastatiques, le traitement à haute dose a été comparé au traitement oral de maintenance. Le traitement MTD comportait des cycles tandem de thiotépa + cyclophosphamide / melphalan + étoposide, et le traitement métronomique comportait 4 cycles de trofosfamide (agent alkylant de type cyclophosphamide, non commercialisé en France) + étoposide et 4 cycles de trofosfamide + idarubicine. Après un suivi médian de 57,4 mois, 11/45 (24,4%) des patients dans le bras « MTD » et 26/51 (57,8%) des patients dans le bras « métronomique » étaient vivants (67).

Le neuroblastome est la tumeur maligne solide extra-crânienne la plus fréquente du jeune enfant, et la plus fréquente chez le nourrisson. La chimiothérapie joue un rôle important dans le traitement du neuroblastome, puisque 60% des patients ont des métastases au diagnostic. L'évolution est très variable avec un taux élevé de rechutes. Dans la prise en charge des neuroblastomes, l'approche métronomique a fait ses preuves en associant traitements conventionnels et thérapies ciblées. Un effet synergique d'un inhibiteur de mTOR (rapamycine) et d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (dasatinib) sur l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et la sensibilisation à la radiothérapie et à la chimiothérapie a été démontré dans les études précliniques. En conséquence, la combinaison des thérapies ciblées avec la chimiothérapie conventionnelle comprenant le témozolomide et l'irinotécan a été étudiée (76). Grâce à cette étude pilote ayant mené à une survie globale de 43% après 148 semaines de suivi, un essai clinique de phase II a été initié (68). L'ajout d'acide valproïque à l'association vincristine, cyclophosphamide et méthotrexate en continu a récemment permis d'obtenir une réponse partielle persistante chez un enfant atteint de neuroblastome métastatique (59). L'intérêt de l'association d'acide zolédronique au cyclophosphamide métronomique a également été démontré chez des enfants porteurs de neuroblastomes et de métastases osseuses (57). Les bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique, ont montré une efficacité comme agents adjuvants contre les métastases osseuses chez les patients atteints de diverses tumeurs malignes en stoppant la croissance des cellules tumorales dans la moelle et en retardant ou en réduisant de manière significative l'incidence des complications osseuses. L'association bevacizumab / cyclophosphamide / acide zolédronique, supposée tuer plus de cellules tumorales, est actuellement à l'étude (69). D'autres

essais cliniques sont en cours, comme les « PEPI trial » et « ATOMIC trial » chez les enfants porteurs de neuroblastomes à haut risque (70,71). L'étude ATOMIC propose d'associer un vaccin allogénique de cellules tumorales au cyclophosphamide administré à faibles doses tous les jours. L'hypothèse est que le vaccin induit le système immunitaire à reconnaître et à tuer des cellules tumorales, et que en plus de ses propriétés anti-angiogéniques le cyclophosphamide pourrait diminuer le nombre des cellules T régulatrices, par lesquelles la tumeur détourne les défenses immunitaires.

L'efficacité et une bonne tolérance des protocoles métronomiques ont aussi été rapportées dans les différents types de cancers réfractaires ou à un stade avancé. Grâce au schéma combiné la survie globale à deux ans était de 43% avec la durée médiane de 15 mois et parmi 74 enfants atteints de tumeurs solides à un stade avancé 24 étaient en vie (60). L'association de vinblastine, cyclophosphamide, méthotrexate et célecoxib a permis d'obtenir une stabilisation de la maladie chez 4 enfants sur 16, et 7 enfants étaient en vie après 28 +/- 15 semaines de suivi (61). Cette étude pilote a été suivie d'un essai SFCE METRO 01 de phase II (72). Pour traiter des tumeurs solides récurrentes et réfractaires dans l'étude Aflac ST0901 CHOANOME (73) il a été proposé d'utiliser le sirolimus en association avec le célecoxib et des cycles alternés de cyclophosphamide / étoposide, tous administrés par voie orale. Des études antérieures ont montré que le sirolimus (inhibiteur de mTOR) inhibe la croissance cellulaire et présente une activité antitumorale sur des tumeurs solides de l'enfant. Par conséquent, il a le potentiel d'augmenter l'efficacité des agents anticancéreux lorsqu'ils sont administrés ensemble. D'autres essais cliniques ont été initiés dans des tumeurs avancées, métastatiques (74,75).

Le fait que le schéma MTD est inefficace dans certains cancers métastatiques n'est plus surprenant (77). Même si les schémas métronomiques ne font pas de « miracle », les résultats restent encourageants. L'utilisation des molécules à faibles doses augmente la survie globale des patients, diminue les effets indésirables et offre un traitement de dernier recours non négligeable.

Pour conclure, les approches métronomiques présentent des résultats prometteurs chez les enfants atteints de divers types de tumeurs solides réfractaires et à un stade avancé. Une stabilisation de la maladie et une bonne tolérance ont été rapportées dans de nombreuses études. La chimiothérapie métronomique permet de traiter les cancers résistants aux anticancéreux en utilisant des agents de la chimiothérapie conventionnelle. Les différentes associations médicamenteuses sont étudiées afin d'apporter de nouvelles options thérapeutiques et d'améliorer la qualité de vie des enfants. De nouveaux essais cliniques sont importants pour choisir des protocoles métronomiques efficaces et positionner la chimiothérapie métronomique parmi le traitement conventionnel, la thérapie ciblée, la radiothérapie ou les vaccins anticancéreux. Aussi, les schémas métronomiques prennent de l'ampleur en oncologie pédiatrique et nécessitent une réflexion sur leur place comme traitement d'induction, de maintenance ou en cas de rechute des cancers de l'enfant.

# CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE et SECTEUR SANTE

---

Les dernières années se caractérisent par un changement profond dans le domaine de la cancérologie, qui se traduit par une tendance aux traitements personnalisés (78). Les molécules appartenant à la famille des thérapies ciblées sont de plus en plus nombreuses, leur majorité est administrée par voie orale et au long cours. L'intérêt porté actuellement aux schémas de traitements métronomiques pour les anticancéreux conventionnels, soutient également fortement la nécessité du développement de formes orales (le traitement oral peut être délivré en officine pour une prise à domicile). Par ailleurs, les traitements d'entretien et/ou de support constituent souvent l'option thérapeutique la mieux adaptée par rapport à l'état clinique du malade. L'ensemble est en accord avec une vision plus récente de la prise en charge des cancers humains selon laquelle le cancer devrait être considéré comme une maladie chronique et traité comme tel (79). Cependant, le traitement oral et chronique soulève de nombreuses questions et de défis pour les patients, le corps médical et les prestataires de soins de santé. Les approches métronomiques seront-elles acceptables intellectuellement, techniquement, économiquement ?

## 1. Traitements oraux : quelle place pour le métronome ?

### 1.1. Industrie pharmaceutique

Aujourd'hui plusieurs cytotoxiques peuvent être administrés par voie injectable et voie orale. Les données sur l'équivalence des chimiothérapies orales et des chimiothérapies parentérales sont décrites pour la plupart des molécules. En 2010, 10% des anticancéreux ont été disponibles par voie orale et leur développement, qui ne s'est pas arrêté depuis les années 50, continue à croître (80,81). Cependant, le développement d'anticancéreux oraux est long et n'est pas possible pour toutes les molécules. La biodisponibilité des traitements oraux est plus faible que celle des traitements administrés par voie

injectable en raison d'une variabilité inter- et intra-individuelle. Des études pharmacocinétiques et pharmacologiques complémentaires sont nécessaires pour les traitements oraux. Par exemple, la recherche des interactions médicamenteuses potentielles doit être réalisée et l'influence de l'alimentation doit être évaluée pour toutes les molécules. En outre, l'observance constitue une préoccupation majeure dans les essais cliniques pour pouvoir définir correctement la tolérance au traitement. Il existe des limites d'utilisation de la forme orale, par exemple la chirurgie des voies gastro-intestinales ou la contre-indication des gélules chez les enfants de moins de 6 ans en raison d'un risque de fausse-route. Les formulations galéniques sont souvent inadaptées (doses fixes, peu de dosages disponibles, absence de formes pédiatriques) et les adaptations posologiques sont très difficile à réaliser (espacement des prises plutôt que diminution des doses) (78).

De ce fait, le développement d'anticancéreux oraux est, en général, plus cher mais peut être intéressant pour l'industrie pharmaceutique lorsque la molécule est prise journalièrement pendant une longue période. De plus, actuellement, un grand nombre d'industries pharmaceutiques investissent massivement dans le développement de la formulation orale (qui convient aux schémas métronomiques) car les patients préfèrent la voie orale, et les retombées économiques pour l'obtention des molécules efficaces sont potentiellement immenses (82,83). Les recommandations européennes à la destination des industries pharmaceutiques visent à encourager le développement des médicaments et leur évaluation précoce en oncologie pédiatrique afin d'améliorer l'accès aux traitements et leur disponibilité (84). Des Paediatric Investigation Plans (PIP) sont désormais exigés par le règlement européen pédiatrique et doivent être présentés au Comité Pédiatrique par les firmes pharmaceutiques (85).

## 1.2. Indications

L'utilisation de la voie orale peut être proposée dans différentes situations qui sont reconnues scientifiquement comme celles d'une chimiothérapie efficace (78) :

- traitement dès la 1<sup>ère</sup> ligne pour des malades ciblés;
- traitement dès la 2<sup>ème</sup> ligne pour la prise en charge de cancers avancés ou métastatiques;

- en relais d'une chimiothérapie par voie intraveineuse, en traitement d'entretien pour prolonger la réponse tout en ménageant la qualité de vie;
- en traitement combiné voie intraveineuse/orale pour un retour facilité au domicile;
- en traitement « tout *per os* » en proposant de nouvelles associations;
- en traitement palliatif pour des malades présentant des métastases disséminées;
- certains anticancéreux n'existent que par cette voie.

L'administration prolongée de certains agents entraîne une augmentation de l'activité associée à une diminution de la toxicité par réduction de l'effet pic. Aussi, la chimiothérapie métronomique définit une nouvelle modalité d'administration de médicaments anticancéreux par voie orale à doses réduites, répétées et quotidiennement, et peut être utilisée dans les indications citées ci-dessus.

### 1.3. Avantages de la chimiothérapie métronomique par voie orale

L'administration orale des anticancéreux permet de réduire les contraintes liées aux perfusions intraveineuses (douleur au site d'injection, risque d'infection et d'extravasation) et aux déplacements à l'hôpital (interruption des activités professionnelles). Généralement, les cures de chimiothérapie conventionnelle sont longues et nécessitent une disponibilité d'une demi-journée voire d'une journée. En effet, chaque cure est constituée de plusieurs étapes telles que l'entretien avec l'oncologue, la préparation du traitement anticancéreux à l'unité de préparation des anticancéreux, l'administration des médicaments (un ou plusieurs anticancéreux et médicaments de soutien) et la surveillance. Ainsi, les médicaments disponibles par voie orale peuvent être pris en dehors de l'hôpital. De plus, une prise quotidienne des médicaments métronomiques a des avantages d'avoir un traitement régulier sans décalage ou saut des cures ce qui se produit lorsque le malade ne peut pas venir à l'hôpital pour une raison quelconque.

#### 1.4. Limites de la chimiothérapie métronomique par voie orale

En raison d'un traitement à long terme et d'une métabolisation de la plupart des médicaments par les cytochromes (86), les anticancéreux exposent les patients au risque considérable des interactions médicamenteuses potentielles. Deux études conduites chez des patients cancéreux ambulatoires ont révélé que 27% (105/409) et 58% (161/278) des patients ont eu au moins une interaction médicamenteuse possible (87,88). Les interactions médicamenteuses possibles sont définies comme la présence d'une association potentiellement nocive des médicaments prescrits pour le patient, plutôt que comme l'apparition d'un évènement indésirable réelle pour le patient. Une analyse rétrospective des prescriptions menée dans trois centres néerlandais a révélé que 47% (426/898) des patients étaient exposés au moins à une interaction médicamenteuse potentielle et 16% (143/898) des patients présentaient au moins une interaction médicamenteuse majeure conduisant à un effet indésirable grave et nécessitant une intervention ou une surveillance intensive (89). Malgré une absence de données sur l'impact clinique des interactions médicamenteuses possibles dans cette analyse rétrospective, ces interactions médicamenteuses ont été estimées être responsables de la mort de 4% des patients cancéreux hospitalisés (90).

Une autre limite de la chimiothérapie métronomique concerne le suivi du traitement. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, les critères d'évaluation de la réponse aux traitements métronomiques ne sont pas bien établis et des marqueurs biologiques sont en cours d'étude (taux des cellules endothéliales périphériques, THBS-1, VEGF, cytokines, ADN tumoral circulant) (91).

#### 1.5. Considérations économiques

Les coûts des médicaments de chimiothérapie orale sont en général plus élevés que ceux des chimiothérapies parentérales correspondantes. Etant donné que les médicaments métronomiques sont pris tous les jours à long terme, la chimiothérapie métronomique devrait coûter plus cher que la chimiothérapie conventionnelle. Cependant, en prenant en compte les coûts indirects associés à la chimiothérapie parentérale comme les équipements nécessaires pour la perfusion, la préparation des

anticancéreux, l'hospitalisation, le besoin d'une présence médicale et paramédicale suggèrent une meilleure rentabilité de la chimiothérapie métronomique (91) et orientent vers le développement des traitements oraux. Par ailleurs, le coût de l'éducation thérapeutique et du suivi des malades ambulatoires traités par voie orale devra être pris en compte dans les études pharmaco-économiques (78). Ainsi, les études de coût sont complexes et l'estimation des économies est difficile à chiffrer.

## 1.6. Malades

Des enquêtes rapportent une préférence des malades pour la voie orale par rapport à la voie parentérale, notamment, lorsque le traitement doit être pris tous les jours. Les arguments essentiels en faveur de la voie orale sont la pratique d'utilisation et l'amélioration de la qualité de vie (81,83,92). La chimiothérapie métronomique s'accorde bien avec cette préférence des patients mais il existe quelques considérations à prendre en compte.

Premièrement, le fait de donner des médicaments oraux à un patient ne signifie pas qu'il va les prendre (82). Le problème d'observance thérapeutique existe aussi avec les anticancéreux surtout il est constaté que le taux d'adhérence est plus faible chez les patients souffrant d'une maladie chronique par rapport à ceux atteints d'une maladie aiguë. La non-observance est associée à des facteurs faisant intervenir les caractéristiques et les préférences des patients, aux modalités du traitement et aux effets indésirables, à des facteurs socio-économiques et à des relations médecin-patient (81,93). Quoique l'observance en oncologie pédiatrique n'ait pas été bien étudiée, les résultats des quelques études d'adhérence montrent qu'une proportion importante des enfants est non-observant et en particulier les adolescents. Il est constaté que l'adhérence chez les adolescents est liée à la compréhension de sa pathologie, les causes et le pronostic, et au degré du refus de sa maladie (94,95).

Deuxièmement, le schéma métronomique offre une option thérapeutique supplémentaire comme un traitement de maintenance ou de contrôle de la progression tumorale et ne suppose pas l'élimination de toutes les cellules cancéreuses contrairement au schéma standard MTD. Les patients sont-ils prêts d'accepter le caractère chronique de la tumeur au lieu de l'éradiquer à tout prix ? Bien entendu, l'espoir

d'être guéri est justifié. La chronicité des maladies rend des patients moins motivés et moins observants avec le temps.

### 1.7. Enfants

Bien que la majorité des cures de chimiothérapie se fasse par voie parentérale, les anticancéreux oraux deviennent de plus en plus disponibles pour une utilisation chez les enfants (Annexe 3). Le choix de la formulation orale s'appuie sur la pratique et la sécurité d'utilisation, le coût plus faible, la meilleure qualité de vie. Les limites des traitements oraux sont principalement l'observance avec le refus de prendre le médicament; le non-respect de la posologie et l'oubli de la prise en raison de la complexité du traitement et des prises à la distance des repas; les effets indésirables à cause de la malabsorption (96). Comme pour les adultes, en plus de l'éducation thérapeutique, il existe des techniques pour améliorer l'adhérence au traitement (livret de traitement, calendrier des prises, boîte à comprimés, alarme de rappel...) (81,94).

## 2. Prise en charge ambulatoire

Les médicaments anticancéreux, en grande majorité, sont administrés par voie intraveineuse. Ainsi, toute l'organisation des soins a été conçue pour pouvoir traiter les cancers en milieu hospitalier : l'hôpital de jour ou l'hospitalisation, l'unité de préparation des anticancéreux, la coopération des acteurs de santé (médecins, pharmaciens, infirmières) (97,98). A noter que l'utilisation d'anticancéreux par voie parentérale constitue une source de revenu importante pour les hôpitaux. La réalisation de la chimiothérapie hors des murs de l'hôpital par un service médical en ville (officine en premier lieu) et serait donc à l'origine d'une perte de ressources potentielles pour les hôpitaux (83,93).

L'éventuel développement des approches métronomiques par voie orale modifierait le parcours de soins des malades atteints de cancer. La prise en charge ambulatoire avec les chimiothérapies orales nécessite

une adaptation des structures et le développement de nouvelles activités permettant d'assurer l'efficacité et la sécurité des traitements, ainsi que l'accompagnement des malades traités à leur domicile (78).

Dans le cas où les soins ne sont pas directement fournis par les hôpitaux, la coordination des actions des praticiens hospitaliers, pharmaciens, infirmières et médecins traitants est nécessaire pour assurer les offres de soins les mieux adaptées au profil de chaque malade. Mais avant tout, les médecins seront-ils d'accord avec la prise en charge chronique des cancers et intégreront-ils les approches métronomiques et les traitements oraux dans leur pratique?

Evidemment, il restera indispensable que les médecins oncologues formés continuent à prescrire et à surveiller l'utilisation correcte d'anticancéreux à domicile. Il ne faut pas oublier que les anticancéreux peuvent être à l'origine des toxicités très graves, surtout que la durée du traitement n'est pas encore bien établie et les patients peuvent nécessiter un traitement pendant plusieurs années. Ainsi, lors des consultations les médecins dépenseraient plus de temps pour expliquer la prescription et les traitements en termes de posologie et d'effets indésirables, ainsi que plus de temps pour surveiller l'observance thérapeutique et le respect du protocole de traitement (99). Par ailleurs, comment surveiller la compliance et prendre en charge un effet indésirable survenant le weekend? La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique est indispensable afin d'aider le malade et son entourage à mieux comprendre sa maladie, sa prise en charge, la détection et la gestion des effets indésirables, les modalités de prise des médicaments et les interactions éventuelles, et de promouvoir l'adhérence au traitement et la sécurité d'utilisation des anticancéreux (81,100). En effet, la chimiothérapie métronomique peut être efficace si le patient est observant. La non-adhérence au traitement est à l'origine d'une diminution de l'efficacité antitumorale et, par conséquent, d'un échec thérapeutique. Au niveau de la sécurité d'utilisation des agents anticancéreux, il est important, par exemple, de recommander aux patients d'utiliser des gants et de se laver les mains avant et après chaque manipulation. Les recommandations concernant la gestion des *excreta* et des vomissures des malades sont non seulement destinées à protéger le personnel préparant les chimiothérapies anticancéreuses, mais également les malades recevant des anticancéreux à domicile.

Réglementairement, tous les anticancéreux sont soumis à prescription hospitalière et réservés aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. La plupart sont maintenant disponibles en ville et les spécialités administrées par voie orale sont de plus en plus nombreuses. Le recours à la voie orale ne doit pas faire oublier que la prescription nécessite la même rigueur que la voie parentérale. Lors de la dispensation, les pharmaciens à l'hôpital et à l'officine doivent s'assurer de la qualité de prescription et vérifier le protocole, le calcul de la dose, le numéro de cycles, etc (101). Les pharmaciens auront-ils le temps pour donner les conseils aux malades sur leur traitement, pour éduquer et sensibiliser le patient à l'observance thérapeutique?

Depuis 2003 il existe des recommandations de Haute Autorité de Santé concernant la chimiothérapie anticancéreuse à domicile (102). Le rôle important est accordé aux infirmières qui restent au contact avec les patients. Grâce à la consultation infirmière, le respect des modalités de prises, l'adhérence au traitement, la mise en place de l'éducation thérapeutique sont vérifiés. Le suivi personnalisé (téléphonique ou par mail) est assuré à distance d'une consultation infirmière (103).

Etant donné que les approches métronomiques se révèlent être efficaces et utilisés en pratique clinique et que les anticancéreux oraux deviennent de plus en plus disponibles, la possibilité de « réaliser sa chimiothérapie chez soi » prend de l'ampleur. Afin d'assurer un accès généralisé (commun) aux traitements disponibles, la réorganisation du système des soins sera inévitable. Il serait nécessaire de développer ou renforcer des liens entre l'hôpital et la ville; de définir le financement de l'activité des hôpitaux et les taux de remboursement de l'assurance maladie; de caractériser les activités supplémentaires du corps médical et assurer la formation des professionnels. Les établissements de santé seront-ils prêts à partager les revenus qui seront transférés en partie dans les secteurs communautaires? Y aura-t-il des ressources humaines suffisantes pour assurer la qualité et la sécurité des soins?

# CONCLUSION

---

Le cancer demeure la deuxième cause de décès chez les enfants de plus d'un an. L'accès aux nouveaux schémas thérapeutiques qui sont plus efficaces ou mieux tolérés est donc une priorité en santé publique. Les approches métronomiques constituent une stratégie thérapeutique originale prometteuse en oncologie pédiatrique. Par rapport au traitement standard MTD, la chimiothérapie métronomique présente une moindre toxicité tout en maintenant une efficacité antitumorale grâce à l'administration d'agents anticancéreux à faibles doses en continu et à l'action sur plusieurs cibles cancéreuses. L'utilisation des agents de la chimiothérapie conventionnelle mais à doses réduites permettrait de traiter des cancers résistants à de fortes doses (MTD) d'anticancéreux. L'association de la chimiothérapie métronomique avec la radiothérapie, les inhibiteurs de l'angiogenèse et l'immunothérapie potentialise l'efficacité antitumorale et permet de contrôler la croissance tumorale à long terme. L'augmentation de la survie des enfants atteints de cancer est constatée. Cependant, bien que des études précliniques et cliniques montrent des résultats favorables des schémas métronomiques, les protocoles actuellement disponibles ne doivent pas être abandonnés ou modifiés. La chimiothérapie métronomique devrait être considérée comme une option thérapeutique complémentaire en tant que le traitement d'induction, de maintenance ou en cas de rechute des cancers de l'enfant. Evidemment, les essais cliniques sont nécessaires afin de définir les schémas thérapeutiques les mieux adaptés au profil de chaque malade. Les connaissances des mécanismes de résistance de la chimiothérapie métronomique permettront d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

La majorité des médicaments métronomiques sont administrés par voie orale ce qui constitue un avantage en termes de la pratique d'utilisation et de l'amélioration de la qualité de vie pour les patients. Cependant, l'observance constitue une préoccupation majeure car « les médicaments ne fonctionnent pas si les gens ne les prennent pas » (C. Everett Koop (81)) en particulier chez les adolescents.

Il est important de se rappeler que le malade est au cœur du soin et que la prise en charge des enfants et

des adolescents atteints de cancers est une priorité de nous tous. Ainsi, lorsqu'aucun traitement connu n'existe ou lorsque toutes les options thérapeutiques testées font défaut, le recours aux approches métronomiques pourrait justifier l'intégration de la chimiothérapie métronomique en pratique clinique et la restructuration du système de soins.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012. Fact Sheets by Cancer [en ligne]. Disponible sur [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (consulté le 20.07.2014).
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, *et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-756.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). Childhood Cancer [en ligne]. Disponible su: <http://www.iarc.fr/en/cancertopics/childhoodtopics.php> (consulté le 20.07.2014).
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
5. Hanna E, Quick J, Libutti SK. The tumour microenvironment: a novel target for cancer therapy. *Oral Dis.* 2009;15(1):8-17.
6. De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP. Cancer heterogeneity-a multifaceted view. *EMBO Rep.* 2013;14(8):686-695.
7. Zahreddine H, Borden KLB. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front Pharmacol.* 2013;4:28.
8. McDermott U, Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5650-5659.
9. Boehm S, Rothermundt C, Hess D, Joerger M. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly - a mini-review. *Gerontology.* 2010;56(3):303-309.
10. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, *et al.* Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.* 2000;60(7):1878-1886.
11. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, *et al.* Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest.* 2000;105(8):R15-24.

12. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(8):455-465.
13. Upreti M, Jyoti A, Sethi P. Tumor microenvironment and nanotherapeutics. *Transl Cancer Res*. 2013;2(4):309-319.
14. André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(7):413-431.
15. Deshpande N, Pysz MA, Willmann JK. Molecular ultrasound assessment of tumor angiogenesis. *Angiogenesis*. 2010;13(2):175-188.
16. Bikfalvi A. Tumor angiogenesis. *Bull Cancer*. 2006;93(S4):154-164.
17. Folkman J. Incipient angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(2):94-95.
18. Chen L, Endler A, Shibasaki F. Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors. *Exp Mol Med*. 2009;41(12):849-857.
19. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1045-1047.
20. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(6):423-436.
21. Pasquier E, Tuset M-P, Street J, Sinnappan S, MacKenzie KL, Braguer D, *et al*. Concentration- and schedule-dependent effects of chemotherapy on the angiogenic potential and drug sensitivity of vascular endothelial cells. *Angiogenesis*. 2013;16(2):373-386.
22. Dreves J, Fakler J, Eisele S, Medinger M, Bing G, Esser N, *et al*. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res*. 2004;24(3a):1759-1763.
23. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, *et al*. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999;18(14):3964-3972.
24. Ito H, Rovira II, Bloom ML, Takeda K, Ferrans VJ, Quyyumi AA, *et al*. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. *Cancer Res*. 1999;59(23):5875-5877.
25. Kummar S, Raffeld M, Juwara L, Horneffer Y, Strassberger A, Allen D, *et al*. Multihistology, target-driven pilot trial of oral topotecan as an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in advanced solid

tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(15):5123-5131.

26. Lee K, Qian DZ, Rey S, Wei H, Liu JO, Semenza GL. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2353-2358.

27. Loven D, Hasnis E, Bertolini F, Shaked Y. Low-dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug Discov Today.* 2013;18(3-4):193-201.

28. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest.* 2008;118(6):1991-2001.

29. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21(1):15-25.

30. Sagar J, Chaib B, Sales K, Winslet M, Seifalian A. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer Cell Int.* 2007;7:9.

31. Chen K, Huang Y, Chen J. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(6):732-740.

32. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, *et al.* A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007;11(1):69-82.

33. Gillies RJ, Verduzco D, Gatenby RA. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(7):487-493.

34. Gatenby RA. A change of strategy in the war on cancer. *Nature.* 2009;459(7246):508-509.

35. Pietras K, Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose « chemo-switch » regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):939-952.

36. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(11):834-846.

37. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nolè F, *et al.* Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol.* 2002;13(1):73-80.

38. Emmenegger U, Francia G, Chow A, Shaked Y, Kouri A, Man S, *et al.* Tumors that acquire resistance to low-dose metronomic cyclophosphamide retain sensitivity to maximum tolerated dose cyclophosphamide. *Neoplasia*. 2011;13(1):40-48.
39. De Souza R, Zahedi P, Badame RM, Allen C, Piquette-Miller M. Chemotherapy dosing schedule influences drug resistance development in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(7):1289-1299.
40. Thoenes L, Hoehn M, Kashirin R, Ogris M, Arnold GJ, Wagner E, *et al.* In vivo chemoresistance of prostate cancer in metronomic cyclophosphamide therapy. *J Proteomics*. 2010;73(7):1342-1354.
41. Martin-Padura I, Marighetti P, Agliano A, Colombo F, Larzabal L, Redrado M, *et al.* Residual dormant cancer stem-cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Lab Invest*. 2012;92(7):952-966.
42. Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(4):266-276.
43. Blagosklonny MV. Hypoxia-inducible factor: Achilles' heel of antiangiogenic cancer therapy (review). *Int J Oncol*. 2001;19(2):257-262.
44. Emmenegger U, Morton GC, Francia G, Shaked Y, Franco M, Weinerman A, *et al.* Low-dose metronomic daily cyclophosphamide and weekly tirapazamine: a well-tolerated combination regimen with enhanced efficacy that exploits tumor hypoxia. *Cancer Res*. 2006;66(3):1664-1674.
45. Doloff JC, Khan N, Ma J, Demidenko E, Swartz HM, Jounaidi Y. Increased tumor oxygenation and drug uptake during anti-angiogenic weekly low dose cyclophosphamide enhances the anti-tumor effect of weekly tirapazamine. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9(6):777-788.
46. Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, Chan K, Emmenegger U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3387-3395.
47. Mross K, Steinbild S. Metronomic anti-cancer therapy – an ongoing treatment option for advanced cancer patients. *J Cancer Ther Res* [en ligne]. 2012;1(1). Disponible sur <http://www.hoajonline.com/jctr/2049-7962/1/32> (consulté le 19.07.2014).
48. Reichle A, Vogt T. Systems biology: a therapeutic target for tumor therapy. *Cancer Microenviron*. 2008;1(1):159-170.
49. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Map metronomic [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map> (consulté le 19.07.2014).

50. Institut National du Cancer (INCa). Les cancers en France [en ligne]. Edition 2013. Boulogne-Billancourt, France: INCa, 2014, 258 p. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013> (consulté le 19.07.2014).
51. Sharp JR, Bouffet E, Stempak D, Gammon J, Stephens D, Johnston DL, *et al.* A multi-centre Canadian pilot study of metronomic temozolomide combined with radiotherapy for newly diagnosed paediatric brainstem glioma. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3271-3279.
52. Kivivuori SM, Riikonen P, Valanne L, Lönnqvist T, Saarinen-Pihkala UM. Antiangiogenic combination therapy after local radiotherapy with topotecan radiosensitizer improved quality of life for children with inoperable brainstem gliomas. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):134-138.
53. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, Allen JC, Patti R, Phillips PC, *et al.* A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):39-44.
54. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, Azizi AA, Prucker C, Czech T, *et al.* Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):511-517.
55. Minard-Colin V, Ichante JL, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C, *et al.* Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma--a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2409-2416.
56. Felgenhauer JL, Nieder ML, Krailo MD, Bernstein ML, Henry DW, Malkin D, *et al.* A pilot study of low-dose anti-angiogenic chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group (COG) Phase II study NCT00061893. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):409-414.
57. Russell HV, Groshen SG, Ara T, DeClerck YA, Hawkins R, Jackson HA, *et al.* A phase I study of zoledronic acid and low-dose cyclophosphamide in recurrent/refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):275-282.
58. Fousseyni T, Diawara M, Pasquier E, André N. Children treated with metronomic chemotherapy in a low-income country: METRO-MALI-01. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1):31-34.
59. Traore F, Togo B, Pasquier E, Dembélé A, André N. Preliminary evaluation of children treated

- with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. *Indian J Cancer*. 2013;50(3):250-253.
60. Zapletalova D, André N, Deak L, Kyr M, Bajciova V, Mudry P, *et al*. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249-260.
61. André N, Abed S, Orbach D, Alla CA, Padovani L, Pasquier E, *et al*. Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen. *Oncotarget*. 2011;2(12):960-965.
62. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01517776 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01517776> (consulté le 19.07.2014).
63. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT00036569 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00036569> (consulté le 19.07.2014).
64. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01356290 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01356290> (consulté le 19.07.2014).
65. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01661400 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01661400> (consulté le 19.07.2014).
66. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01858571 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858571> (consulté le 19.07.2014).
67. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, *et al*. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):739-745.
68. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01467986 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467986> (consulté le 19.07.2014).
69. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT00885326 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00885326> (consulté le 19.07.2014).
70. US National Librray of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT00578864 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578864> (consulté le 19.07.2014).
71. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01192555 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01192555> (consulté le 19.07.2014).

72. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01285817 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285817> (consulté le 19.07.2014).
73. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01331135 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331135> (consulté le 19.07.2014).
74. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT00278070 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278070> (consulté le 19.07.2014).
75. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov NCT01015222 [en ligne]. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01015222> (consulté le 19.07.2014).
76. Corbacioglu S, Steinbach D, N. Lode H, Gruhn B, Fruehwald M, Broeckelmann M, *et al.* The RIST design: A molecularly targeted multimodal approach for the treatment of patients with relapsed and refractory neuroblastoma. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [en ligne]. Annual Meeting 2013. Oral Abstract Session, Pediatric Oncology II. Disponible sur <http://meetinglibrary.asco.org/content/114319-132> (consulté le 19.07.2014).
77. Cripe TP. Can less really be more? Using lessons from leukemia and cancer stem cells to make sense of oral maintenance for metastatic sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):737-738.
78. Dossier du CNHIM. Revue d'évaluation sur le médicament. Anticancéreux: utilisation pratique. 7e édition. Kremlin Bicêtre, France: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 2013, XXXIV, 5-6, 598 p.
79. Fidler IJ, Ellis LM. Chemotherapeutic drugs-more really is not better. *Nat Med*. 2000;6(5):500-502.
80. Halfdanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(4):247-252.
81. Schneider SM, Hess K, Gosselin T. Interventions to promote adherence with oral agents. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(2):133-141.
82. Diamond F. The cancer pill not taken costs insurers in long run. *Manag Care*. 2012;21(12):20-23, 28.
83. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002;87(9):933-937.

84. Vassal G, Méry-Mignard D, Caulin C. Clinical trials in paediatric oncology. Recommendations for the development of new anticancer agents. *Thérapie*. 2003;58(3):229-246.
85. European Medicines Agency. Application guidance - Paediatric investigation plans, waivers and modifications [en ligne]. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu> (consulté le 24.08.2014).
86. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-142.
87. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):592-600.
88. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2334-2341.
89. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, *et al*. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1071-1078.
90. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001;250(4):327-341.
91. Benbrahim Zineb, Massard Christophe, El Mesbahi Omar. Metronomic chemotherapy in 2011: update and perspectives. *Bull Cancer*. 2011;98(12):1447-1452.
92. Fallowfield L, Atkins L, Catt S, Cox A, Coxon C, Langridge C, *et al*. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(2):205-210.
93. Benjamin L, Buthion V, Vidal-Trécan G, Briot P. Impact of the healthcare payment system on patient access to oral anticancer drugs: an illustration from the French and United States contexts. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:274.
94. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-661.
95. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66.

96. Bleyer WA, Danielson MG. Oral cancer chemotherapy in paediatric patients: obstacles and potential for development and utilisation. *Drugs*. 1999;58(S3):133-140.
97. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés [en ligne]. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-17/a0171115.htm> (consulté le 09.08.2014).
98. Circulaire DHOS/O n° 2004-161 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en oncologie pédiatrique [en ligne]. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-19/a0191391.htm> (consulté le 09.08.2014).
99. Viele CS. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(9 S5):S25-32.
100. Hartigan K. Patient education: the cornerstone of successful oral chemotherapy treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2003;7(S6):21-24.
101. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, *et al*. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ*. 2007;334(7590):407.
102. ANAES Recommandations. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. Septembre 2003 [en ligne]. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes\\_recommandations\\_chimioth\\_351rapie-2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf) (consulté le 09.08.2014).
103. Haute Autorité de Santé. Avis de la HAS sur le protocole de coopération : Consultation infirmière de suivi des patients traités par anticancéreux oraux à domicile - Délégation médicale d'activité de prescription. 2012 [en ligne]. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1283028/fr/avis-de-la-has-sur-le-protocole-de-cooperation-consultation-infirmiere-de-suivi-des-patients-traites-par-anticancereux-oraux-a-domicile-delegation-medicale-d-activite-de-prescription](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1283028/fr/avis-de-la-has-sur-le-protocole-de-cooperation-consultation-infirmiere-de-suivi-des-patients-traites-par-anticancereux-oraux-a-domicile-delegation-medicale-d-activite-de-prescription) (consulté le 09.08.2014).
104. Thériaque [en ligne]. Disponible sur <http://www.theriaque.org> (consulté le 24.08.2014).
105. European Medicines Agency. Human medicines - Opinions and decisions on paediatric investigation plans [en ligne]. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu> (consulté le 24.08.2014).

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Incidence des cancers pédiatriques en France (50)

[ Tableau 1 ] Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine, par tranche d'âge et répartition en fréquence (2006-2010)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	495	28,5%	42,0	69,5	37,8	28,2	43,3
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	196	11,3%	4,4	9,0	15,2	28,0	17,1
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	418	24,1%	38,9	43,8	35,6	31,5	36,6
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	146	8,4%	69,5	23,8	4,2	1,0	12,8
V. Rétinoblastomes	51	3,0%	28,3	9,2	0,3	0,0	4,5
VI. Tumeurs rénales	101	5,8%	18,0	21,1	5,3	0,8	8,9
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0%	6,2	2,8	0,4	0,8	1,6
VIII. Tumeurs malignes osseuses	83	4,8%	0,3	1,3	7	13,8	7,3
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	112	6,4%	14,4	11,5	8,6	8,5	9,8
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	60	3,5%	16,5	3,7	2,5	7,0	5,3
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	50	2,9%	1,3	1,6	2,5	9,0	4,4
XII. Autres tumeurs malignes	3	0,2%	0,5	0,6	0,2	0,0	0,2
<b>Total</b>	<b>1 733</b>	<b>100,0%</b>	<b>240,2</b>	<b>198</b>	<b>116,9</b>	<b>131,6</b>	<b>151,8</b>

Source: Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2006-2010. ICC: International classification of childhood cancer.

## ANNEXE 2 : Survie des enfants atteints de cancers en France (50)

[ Tableau 2 ] Taux de survie à 5 ans des enfants atteints d'un cancer sur la période 2000-2008 par tranche d'âge

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	N	Survie à 5 ans (%)				
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	4 438	60,6 [54,0-66,5]	88,6 [87,1-90,0]	87,7 [85,7-89,4]	78,4 [75,5-80,9]	84,5 [83,4-85,6]
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1 794	91,8 [76,7-97,3]	89,7 [84,9-93,0]	93,8 [91,3-95,5]	93,1 [91,3-94,6]	92,8 [91,5-94,0]
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	3 648	59,3 [53,0-65,1]	68,6 [65,8-71,3]	71,6 [68,9-74,1]	79,3 [76,6-81,7]	71,9 [70,4-73,4]
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	1 270	89,8 [86,8-92,2]	65,5 [61,3-69,3]	58,8 [49,9-66,7]	60,4 [43,5-73,6]	74,1 [71,6-76,5]
V. Rétinoblastomes	455	99,5 [96,5-99,9]	98,2 [95,4-99,3]	100	100	98,9 [97,3-99,5]
VI. Tumeurs rénales	883	87,0 [79,8-91,7]	94,2 [91,8-95,9]	92,2 [86,9-95,4]	77,3 [59,7-88,0]	92,0 [90,0-93,6]
VII. Tumeurs hépatiques	1 487	87,2 [71,9-94,5]	87,9 [78,0-93,5]	71,4 [40,6-88,2]	54,0 [30,0-73,0]	81,5 [74,1-86,9]
VIII. Tumeurs malignes osseuses	742	66,7 [5,4-94,5]	65,8 [49,7-77,8]	76,0 [69,9-81,1]	74,5 [70,0-78,4]	74,4 [71,0-77,5]
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	979	71,3 [61,4-79,1]	73,0 [67,6-77,7]	73,5 [67,5-78,6]	65,2 [59,4-70,5]	70,6 [67,6-73,4]
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	600	87,6 [81,1-92,0]	94,4 [88,6-97,3]	95,0 [87,2-98,1]	92,7 [88,6-95,4]	92,2 [89,7-94,1]
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	493	95,0 [69,5-99,3]	88,6 [72,4-95,6]	93,1 [86,1-96,7]	92,7 [89,3-95,1]	92,6 [89,9-94,6]
XII. Autres tumeurs malignes	29	100	75,0 [46,3-89,8]	100	57,1 [17,2-83,7]	75,7 [55,7-87,6]
<b>Total</b>	<b>15 479</b>	<b>80,6</b> [78,6-82,4]	<b>81,7</b> [80,6-82,7]	<b>81,4</b> [80,1-82,6]	<b>82,0</b> [80,8-83,1]	<b>81,6</b> [81,0-82,2]

Source: Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2000-2008.  
ICCC: International classification of childhood cancer, N: nombre de cas.

## ANNEXE 3 : Liste des anticancéreux utilisés en oncologie pédiatrique (d'après (78))

Liste n'est pas exhaustive (104). Les PIP sont indiqués s'ils existent (105).

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Amsacrine</b> Amsalyo®	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: autres intercalants	LAM et LAL en traitement d'induction et traitement d'entretien (plus précisément au cours de la consolidation), en cas de rechute ou d'échec	Données non disponibles	Données non disponibles	Non - Rétrocession		Non
<b>Azacitidine</b> Vidaza®	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste pyrimidique	Néant PIP accepté pour LAM en rechute et syndrome myélodysplasique (compris leucémie myélomonocytaire juvénile) chez les enfants > 3 mois et 1 mois, respectivement	Néant	LAM en rechute ou réfractaire	Non - Rétrocession		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Bevacizumab</b> Avastin®	injectable	Anticorps monoclonal; cible: facteur de croissance VEGF	Néant PIPs acceptés pour gliome de haut grade, rhabdomyosarcome et sarcome des tissus mous chez les enfants > 6 mois	Néant	Gliome de bas grade en rechute, gliome de haut grade, neuroblastome, tumeur cérébrale récurrente	Non		Associé
<b>Bléomycine</b> Bléomycine Bellon®	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: autres	Testicules Maladie de Hodgkin	Néant	Tumeurs germinales malignes extra-cérébrales	Oui		Non
<b>Bortezomib</b> Velcade®	injectable	Inhibiteur du protéasome	Néant PIP: dérogation dans le lymphome du manteau car rencontré uniquement chez l'adulte	Néant	LAL en association à une chimiothérapie	Non - Rétrocession		Oui chez l'adulte

<b>Brentuximab vedotin</b> Adcetris®	injectable	Anticorps monoclonal; cible: marqueur lymphocytaire CD30	Néant PIP accepté pour maladie de Hodgkin et lymphome anaplasique à grandes cellules chez les enfants > 5 ans et 2 ans, respectivement	Néant	Néant	Non		Non
<b>Busulfan</b> Myleran® vo,  Busilvex® vi	Comprimé pelliculé 2 mg  injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): autres	Per os: traitement des LMC en cas de résistance ou de contre-indication(s) aux autres traitements et pour la préparation à la greffe de moelle vi: Busilvex® suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de CSH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	Néant	Tumeurs cérébrales en association au thiotépa	Oui  Non pour vi	En une prise	Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Carboplatine</b> Carboplatine Gé	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): dérivés du platine	Néant	Néant	Intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de CSH dans les: sarcome d'Ewing, neuroblastome, rhabdomyosarcome, néphroblastome, tumeur cérébrale, rétinoblastome, gliome	Non - Rétrocession		Non
<b>Carmustine Bicnu®</b>  Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 5 ans en raison de la toxicité pulmonaire	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): nitroso-urées	- Tumeurs cérébrales primitives ou secondaires - LNH et LH	Néant	Intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de CSH dans les médulloblastomes, les LNH et les LH	Non - Rétrocession		Non
<b>Cisplatine</b> Cisplatine Gé	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): dérivés du platine	- Testicules	Néant	- Neuroblastome	Non - Rétrocession		Associé
<b>Clofarabine</b> Evoltra®	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste purique	Rechute de LAL	Données non disponibles	Rechutes de LAM ou LAL biphénotypique	Non		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Cyclophosphamide</b> Endoxan® vo et vi	Comprimé enrobé 50 mg  injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): moutardes à l'azote	- Testicules - Sarcomes - Neuroblastomes - LNH, LH, LAL - Conditionnement des allo et auto greffes PIP accepté pour la forme orale dans ces même indications + tumeurs du SNC, tumeurs germinales, sarcome d'Ewing, rétinoblastome	Néant	Intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de CSH dans les médulloblastomes, rhabdomyosarcomes, tumeurs cérébrales, rétinoblastomes, neuroblastomes	Oui  Non pour vi	Le matin à jeun	Oui
<b>Cytarabine</b> Aracytine®, Cytarabine Gé	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste pyrimidique	- LAM (adulte et enfant) - LAL et localisation méningée - Transformation aigue des LMC et des myélodysplasies	Néant	- Médulloblastomes - LNH et LH	Non (sauf pour 100 mg)		Non
<b>Cytarabine liposomale</b> Depocyte®	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste pyrimidique	Néant	Néant	Rechute méningée en situation palliative (tumeurs cérébrales, LAL, LAM)	Non		Associé

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Dacarbazine</b> Deticene <sup>®</sup> , Dacarbazine Lipomed <sup>®</sup>	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): autres	Néant	- Sarcomes des tissus mous - LNH et LH	Médulloblastomes	Non - Rétrocession		Non
<b>Dactinomycine</b> Cosmegen <sup>®</sup>	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: autres intercalants	- Néphroblastome ou tumeur de Wilms - Rhabdomyosarcome - Carcinome des testicules et de l'utérus - Traitement palliatif des tumeurs d'Ewing et du sarcome botryoïde	Néant	Données non disponibles	Non - Rétrocession		Non
<b>Dasatinib</b> Sprycel <sup>®</sup>	Comprimé pelliculé 20-50-70- 100-140 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur de la tyrosine kinase ABL	Néant PIP accepté dans les LMC et LAL Ph+ chez l'enfant > 1 an	LMC et LAL Ph+	Néant	Oui	Jusqu'à 180 mg/j à heure fixe indépendamment des repas	Oui

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Daunorubicine</b> Cerubidine®	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: anthracyclines	- Leucémies aiguës - LMC et transformation aiguë - LH et LNH	Néant	- Tumeurs de Wilms - Sarcome d'Ewing	Non - Rétrocession		Non
<b>Daunorubicine liposomale</b> Daunoxome®	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: anthracyclines	Néant	Néant	LAM et LAL en rechute	Non - Rétrocession		Non
<b>Décitabine</b> Dacogen®	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste pyrimidique	Néant PIP accepté dans les LAM de haut risque cytogénétique en rechute ou réfractaire chez les enfants > 1 mois	Néant	Néant	Non		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Docétaxel</b> Taxotère®, Docétaxel Gé	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline: taxanes	Néant PIP accepté dans les LAM de haut risque cytogénétique en rechute ou réfractaire chez les enfants > 28 jours	Néant	Rhabdomyosarcomes réfractaires ou en rechute	Non - Rétrocession		Oui chez l'adulte
<b>Doxorubicine</b> Adriblastine®, Doxorubicine Gé	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: anthracyclines	- Sarcome des os et des parties molles - LNH et LH - LAL, LAM, LMC - Tumeurs solides de l'enfant: neuroblastome et néphroblastome, cancer ORL, ostéosarcome, sarcome d'Ewing	Néant	Données non disponibles	Non - Rétrocession		Oui chez l'adulte
<b>Epirubicine</b> Farmorubicine®, Epirubicine Gé	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: anthracyclines	Néant	- LNH et LH - Sarcomes des parties molles	- Néphroblastome - Rhabdomyosarcome	Non - Rétrocession		Non

<p><b>Etoposide</b> Celltop<sup>®</sup>,</p> <p>Vepeside<sup>®</sup></p> <p>Etoposide Gé</p>	<p>Capsule 25-50 mg</p> <p>Capsule 50 mg</p> <p>injectable</p>	<p>Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: épipodophyllotoxin es</p>	<p>Néant</p>	<p>- Testicule - LNH et MH - LAL, LAM</p>	<p>Intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de CSH dans les: sarcome d'Ewing, neuroblastome, ostéosarcome, gliome, néphroblastome, rhabdomyosarcome, sarcome des parties molles, tumeur cérébrale, rétinoblastome et dans le traitement des hémopathies (LA, LNH, MH)</p>	<p>Oui</p> <p>Non - Rétrocession pour vi</p>	<p>En 3 prises par jour</p>	<p>Oui</p>
<p><b>Etoposide phosphate</b> Etopophos<sup>®</sup></p>	<p>injectable</p>	<p>Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: épipodophyllotoxin es</p>	<p>Néant</p>	<p>- Testicule - LNH et MH - LAL, LAM</p>	<p>Intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de CSH dans les: sarcome d'Ewing, neuroblastome, ostéosarcome, gliome, néphroblastome, rhabdomyosarcome, sarcome des parties molles, tumeur cérébrale, rétinoblastome et dans le traitement des hémopathies (LA, LNH, MH)</p>	<p>Non - Rétrocession</p>		<p>Associé</p>

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Fludarabine</b> Fludara® vo et vi, Fludarabine Gé vi	Comprimé pelliculé 10 mg  injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste purique	Néant	Néant	- LAM en rechute ou réfractaire - Conditionnement atténué suivi d'allogreffe de CSH	Oui  Non - Rétrocession pour vi	En 2 prises indépendamment des repas	Non
<b>Gemcitabine</b> Gemzar®, Gemcitabine Gé	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste pyrimidique	Néant	Néant	- LNH et LH en rechute - Tumeurs germinales en rechute - Ostéosarcomes en rechute - Sarcome d'Ewing en rechute - Neuroblastome en rechute - Rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire	Non - Rétrocession		Non
<b>Idarubicine</b> Zavedos® vo et vi, Idarubicine Gé vi	Gélule 5-10-25 mg  injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: anthracyclines	LAM, LAL en rechute	Néant	- LAM en rechute ou réfractaire - LA promyélocytaire	Oui  Non - Rétrocession pour vi	Possibilité de prise avec un repas léger	Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Ifosfamide</b> Holoxan <sup>®</sup> , Ifosfamide EG <sup>®</sup>	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): moutardes à l'azote	- LAL en rechute chez l'enfant - LNH et LH - Sarcome des tissus mous et ostéogénique chez l'enfant	Néant	- Néphroblastome - Sarcome d'Ewing - Médulloblastome - Rhabdomyosarcome - Rétinosarcome - Tumeurs cérébrales	Non - Rétrocession pour ifosfamide EG <sup>®</sup>		Non
<b>Imatinib</b> Glivec <sup>®</sup>  Expérience limitée si < 2 ans	Comprimé pelliculé 100-400 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur de la tyrosine kinase ABL	LMC à chromosome de Philadelphie à toutes les phases de la maladie. PIP accepté (et complété) dans les LAL Ph1 chez l'enfant > 1 an, les syndromes myéloдисplasiques et myéloprolifératifs avec réarrangements du gène du PDGF, leucémies à éosinophiles chroniques avec réarrangements du gène FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , GIST CD17+	LAL Ph1	Données non disponibles	Oui	Jusqu'à 600 mg, en une prise avec le repas. Posologie de 800 mg en 2 prises matin et soir. Dilution possible dans de l'eau ou du jus de pomme	Oui chez l'adulte

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Ipilimumab</b> Yervoy®	injectable	Anticorps monoclonal; cible: antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique	Néant PIPs acceptés dans les tumeurs solides (sauf hémopathies, SNC) chez les enfants de 0 à 18 ans et dans les mélanomes métastatiques naïfs ou prétraités ou mélanome en adjuvant chez les patients de 12 à 18 ans	Néant	Néant	Non		Non
<b>Irinotécan</b> Campto®, Irinotécan Gé	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase I	Néant	Néant	- Sarcome d'Ewing en rechute - Tumeurs cérébrales en rechute - Rhabdomyosarcome - Tumeurs de Wilms en rechute, sarcome des parties molles	Non - rétrocession		Associé
<b>L-Asparaginase</b> Kidrolase®	injectable	Autres anticancéreux à visée antiproliférative	- LAL - LNH - Méningite leucémique	Néant	LAM en consolidation (protocole ELAM02) en association à la cytarabine haute dose	Non		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Lapatinib</b> Tyverb®	Comprimé pelliculé 250 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur des récepteurs de la famille de l'EGF	Néant PIP: renonciation dans le carcinome de la tête et du cou et dans l'adénocarcinome oesophagien car rencontrés uniquement chez l'adulte	Néant	Néant	Oui	En une prise à jeun et à heure fixe. La prise doit être standardisée par rapport à la nourriture	Oui chez l'adulte
<b>Lénalidomide</b> Revlimid®	Gélule 5-10-15-25 mg	Immunomodulateur	Néant PIP: renonciation dans le syndrome myélodysplasique et dans le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome du manteau car dangereux chez l'enfant	Néant	Néant	Non - rétrocession	A heure fixe indépendamment des repas	Oui chez l'adulte
<b>Lomustine</b> Belustine®	Gélule 40 mg	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): nitroso-urées	Néant	- Tumeur cérébrale primaire ou secondaire - LH et LNH	Données non disponibles	Non - rétrocession	En une prise	Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Melphalan</b> Alkeran®	Comprimé pelliculé 2 mg  injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): moutardes à l'azote	Intensification thérapeutique en conditionnement d'auto ou d'allogreffe en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans: neuroblastome de l'enfant, LNH et LH, LAL et LAM	Sarcomes des tissus mous	Médulloblastomes	Oui Conservation entre +2 et +8 °C  Non - rétrocession pour vi	Prise fractionnée 15 à 30 min avant un repas	Non
<b>Mercaptopurine</b> Purinethol®	Comprimé sécable 50 mg	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste purique	- LAL - LAM - LMC PIP accepté et complété pour la suspension buvable dans les LAL de 0 à 18 ans	Néant	Données non disponibles	Oui	En dehors des repas. A jeun le soir	Non

<b>Méthotrexate</b> Ledertrexate <sup>®</sup> , Méthotrexate Gé vi	Comprimé 2,5 mg  injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste folique	A dose usuelle: LAL en entretien A forte dose: - LAL de l'enfant (consolidation et prophylaxie du SNC) - LH et LNH - Ostéosarcome	Néant	A dose usuelle: LNH	Oui	Une prise par semaine	Oui
<b>Mitoxantrone</b> Novantrone <sup>®</sup> , Mitoxantrone Gé	injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase II: autres intercalants	LAM et LNH en rechute	Néant	LAM de novo	Non - rétrocession		Non
<b>Nélarabine</b> Atriance <sup>®</sup>  Expérience limitée si < 4 ans	injectable	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste purique	LAL-T ou lymphome lymphoblastiques à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie	Néant	Données non disponibles	Non		Non
<b>Nilotinib</b> Tassigna <sup>®</sup>	Gélule 150-200 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur de la tyrosine kinase ABL	Néant PIP accepté dans les LMC Ph+ chez les enfants > 1 an	Néant	Néant	Oui	A jeun en deux prises	Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Oxaliplatine</b> Eloxatine <sup>®</sup> , Oxaliplatine Gé	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): dérivés du platine	Néant	Néant	- Ostéosarcome en rechute - Neuroblastome - Médulloblastome - Tumeurs germinales en rechute	Non - rétrocession		Non
<b>Paclitaxel</b> Taxol <sup>®</sup> , Paclitaxel Gé	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline: taxanes	Néant	Néant	- Testicule en rechute - Tumeur germinale en rechute	Non - Rétrocession		Associé
<b>Paclitaxel albumine</b> Abraxane <sup>®</sup>	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la dépolymérisation de la tubuline: taxanes	Néant PIP accepté dans les tumeurs solides et dans les mélanomes métastatiques naïfs chez les enfants de 0 à 18 ans	Néant	Néant	Non		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Pazopanib</b> Votrient®	Comprimé pelliculé 200-400 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur des récepteurs de la famille du VEGF	Néant PIP accepté dans les: rhabdomyosarcome, sarcome des tissus mous, sarcome d'Ewing chez les enfants de 2 à 18 ans	Néant	Néant	Oui	A jeun en 1 prise	Oui chez l'adulte
<b>Procarbazine</b> Natulan®	Gélule 50 mg	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant)	Néant	- LH - LNH: formes ganglionnaires et viscérales	Données non disponibles	Oui	Non renseigné	Oui chez l'adulte
<b>Rituximab</b> Mabthera®	injectable	Anticorps monoclonal; cible: marqueur lymphocytaire CD20	Néant PIP accepté dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes et leucémies de Burkitt chez les patients de 6 mois à 18 ans	Néant	- Tout type de lymphome B CD20+ en rechute ou en stade avancé en association à des cytotoxiques - LH de type POPEMA - Prolifération EBV post greffe - LAL-B CD20+	Non - Rétrocession		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Sorafénib</b> Nexavar®	Comprimé pelliculé 200 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur des récepteurs de la famille du VEGF	Néant PIP: renonciation dans le carcinome thyroïdien différencié chez l'enfant	Données non disponibles	Données non disponibles	Oui	En 2 prises à distance des repas ou avec un repas pauvre en graisses et à heure fixe	Oui chez l'adulte
<b>Sunitinib</b> Sutent®	Gélule 12,5-25-50 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur des récepteurs de la famille du VEGF	Néant PIP accepté dans la tumeur stromale gastro-intestinale chez les enfants de 6 à 18 ans	Données non disponibles	Données non disponibles	Oui	En une prise indépendamment des repas	Oui chez l'adulte
<b>Témozolomide</b> Témodal® Témozolomide Gé  Pas de données pour l'enfant de moins de 3 ans	Gélule 5-20-100-140-180-250 mg  injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): autres	- Gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard	- Glioblastome multiforme <i>de novo</i> en association avec la radiothérapie puis en traitement monothérapie	- Neuroblastome métastatique en rechute ou réfractaire en association au topotécan	Non - Rétrocession  Non pour vi	En une prise à jeun	Oui

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Thalidomide</b> Thalidomide Celgene®	Gélule 50 mg	Immunomodulateur	Néant	Néant	Néant	Non - Rétrocession	En une prise de préférence le soir et indépendamment des repas	Oui
<b>Thioguanine</b> Lanvis®	Comprimé sécable 40 mg	Médicament inhibant la synthèse de l'ADN (antimétabolite): antagoniste purique	Traitement d'entretien des LAM	Néant	Traitement des LAL (consolidation, intensification)	Non - Rétrocession	A jeun ou entre les repas	Non
<b>Thiotépa</b> Tepadina®	injectable	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant): aziridines	Conditionnement préalable à une auto ou allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes ou les tumeurs solides	Néant	Néant	Non		Non

<b>Topotécan</b> Hycamtin <sup>®</sup> , Topotécan Gé	Gélule 0,25 et 1 mg  injectable	Médicament induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN: inhibiteur de l'ADN topoisomérase I	Néant	Néant	- Sarcome d'Ewing - Neuroblastome - Néphroblastome - Rhabdomyosarcome - Médulloblastome - Ependymome - Ostéosarcome - Hépatoblastome - Sarcome des parties molles - Gliome malin - Gliome du tronc cérébral	Oui Conservation entre +2 et +8 °C  Non - Rétrocession pour vi	Indépendam ment des repas	Oui
<b>Trétinoïne</b> Vesanoid <sup>®</sup>	Capsule molle 10 mg	Agent différenciateur, lignée granulocytaire	Néant	Traitement d'induction des LAP	Données non disponibles Remarque: l'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinolique) est utilisé dans les leucémies myéломonocytaires juvéniles	Non - Rétrocession	En 2 prises égales au cours d'un repas ou peu de temps après le repas	Non
<b>Trioxyde d'arsenic</b> Trisenox <sup>®</sup>  Peu de données pour les enfants de moins de 5 ans	injectable	Autre anticancéreux à visée antiproliférative	Induction de la rémission et consolidation en rechute/période réfractaire de LAP caractérisée par la présence de la translocation t(15;17), et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha après rétinoïde et chimiothérapie	Néant	Données non disponibles	Non		Non

Médicament	Forme	Mécanisme d'action	Indication(s) AMM Adulte/enfant	Indication(s) AMM adulte et utilisées hors AMM chez l'enfant	Utilisation hors AMM chez l'enfant	Disponibilité en ville	Particularités de prise par jour pour la voie orale	Schéma métronomique
<b>Trofosfamide</b> Commercialisé en Allemagne	vo	Médicament formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylant)	Néant	Néant	Néant	Non	Non renseigné	Oui
<b>Vandetanib</b> Caprelsa®	Comprimé pelliculé 100-300 mg	Inhibiteur de la tyrosine kinase: inhibiteur des récepteurs de la famille du VEGF et de l'EGF	Néant PIP accepté dans le cancer médullaire de la thyroïde métastatique, inopérable, récurrent chez les enfants de 5 à 18 ans	Néant	Néant	Oui	En une fois par jour, indépendamment des repas, à heure fixe	Oui chez l'adulte
<b>Veliparib</b> (ABT-888) Médicament orphelin Non commercialisé	vo	Inhibiteur de la PARP: PARP1 et PARP2	Néant PIP accepté dans le gliome de haut grade chez les enfants de 3 à 18 ans	Néant	Néant	Non	Non renseigné	Oui chez l'adulte
<b>Vinblastine</b> Velbe®	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la polymérisation de la tubuline: vinca-alcaloïdes	- Testicules - LH - LNH - Histiocytose	Néant	Données non disponibles	Oui		Associé

<b>Vincristine</b> Oncovin <sup>®</sup> , Vincristine Gé	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la polymérisation de la tubuline: vinca-alcaloïdes	- LAL, LH et LNH - Rhabdomyosarcome - Neuroblastome - Tumeur de Wilms - Néphroblastome - Sarcome ostéogénique - Sarcome d'Ewing - Tumeur embryonnaire chez l'enfant	Néant	Données non disponibles	Oui		Associé
<b>Vindésine</b> Eldisine <sup>®</sup>	injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la polymérisation de la tubuline: vinca-alcaloïdes	LAL et lymphome réfractaire	Néant	Données non disponibles	Non - Rétrocession		Non
<b>Vinorelbine</b> Navelbine <sup>®</sup> , Vinorelbine Gé	Capsule molle 20-30 mg  injectable	Médicament interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau mitotique): inhibiteur de la polymérisation de la tubuline: vinca-alcaloïdes	Néant	Néant	- LH en rechute - Rhabdomyosarcome - Sarcome des tissus mous - Sarcome d'Ewing	Oui Conservation entre +2 et +8 °C  Non – Rétrocession pour vi	A la fin d'un repas	Oui

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*