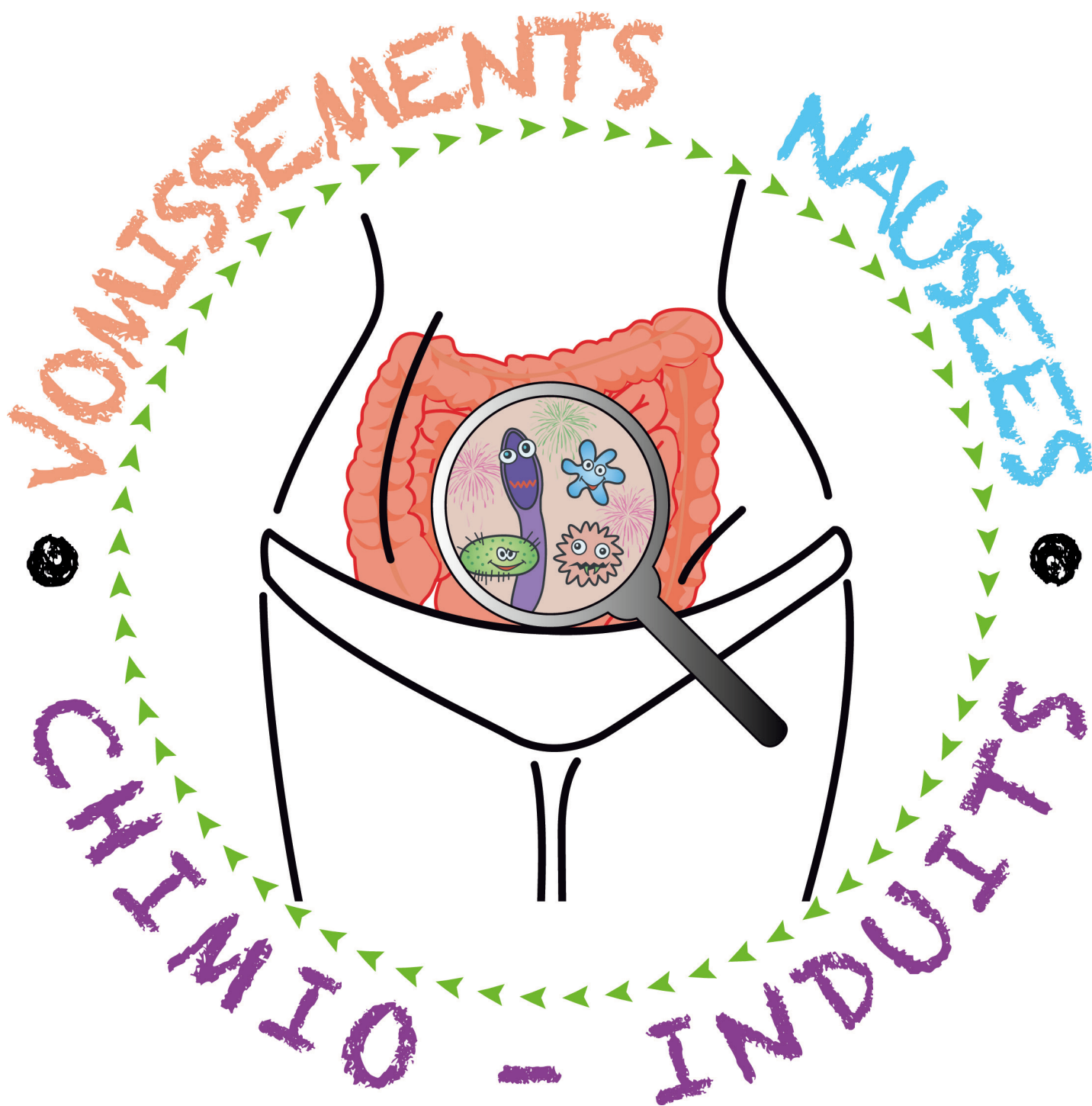




ONCO news N°11 | Octobre 2018

Edité par CAHPP 20/22 rue Richer 75009 Paris
Tirage : 2500 exemplaires
Directeur de la publication : Yvon BERTEL VENEZIA
Rédacteur en chef : Denis COMON
Comité de relecture : Violaine FAJOLLE, Emilie BAUDE

Pour tous renseignements : Denis COMON | 01 55 33 54 42 | dcomon@cahpp.fr

Chers adhérents, chers partenaires,

La prise en charge thérapeutique de la maladie cancéreuse a considérablement évolué ces dernières années. Dans le domaine de l'oncologie médicale, des thérapies innovantes sont désormais proposées : immunothérapies, vaccins thérapeutiques, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués, petites molécules orales, ...

Nous profitons donc de ce nouveau numéro d'ONCONEWS pour partager avec vous quelques présentations de l'ASCO 2018.

Mais ces progrès passent également par de nouveaux protocoles thérapeutiques qui permettent de gagner en efficacité tout en diminuant la toxicité. Les nausées et vomissements induits par chimiothérapie ou NVCI restent l'effet secondaire le plus mal toléré. Ils peuvent avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie, l'acceptation et la compliance au traitement mais également être responsables de complications graves, voire fatales.

CAHPP a ainsi voulu profiter des nouvelles recommandations de 2016 de l'Association Multinationale des Soins de Support dans le Cancer (MASCC) et de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) pour faire le point sur la prise en charge de ces complications.

De nouvelles thérapies ont été intégrées dans ces recommandations et le pouvoir émétogène des chimiothérapies a été réévalué.

Nous avons voulu également vous faire partager l'expérience de l'Institut Paoli-Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer de Marseille, sur l'utilisation en routine de la solution DrugCam, à travers le témoignage du Dr Benizri. Nous le remercions ici pour sa disponibilité et le temps qu'il a consacré à répondre à nos questions.

Enfin, votre exercice quotidien est confronté de plus en plus fréquemment à des ruptures de stock ou à des tensions d'approvisionnement. Face à de nombreuses demandes d'explications de confrères sur cette situation, nous avons décidé de faire un focus sur ce thème et vous fournir des éléments sur le contexte, éléments que vous pouvez vous approprier pour des présentations en CME, COMEDIMS ou auprès de vos prescripteurs.

Nous restons à votre écoute et sommes preneurs de vos critiques et suggestions, nous serons ravis de vous apporter satisfaction.

Il ne nous reste plus qu'à vous souhaiter bonne lecture de ce nouveau numéro d'Onconews.

Yvon BERTEL VENEZIA

Président Directeur Général CAHPP

Directeur de la publication Onconews

Sommaire

• 1. ASCO 2018	3
• 2. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits (NVCi)	20
. 1 Classification du degré émétogène des thérapies	20
. 2 Classification des Nausées-Vomissements Chimio Induits et facteurs de risques	22
. 3 Physiopathologie des nausées et vomissements	23
. 4 La prise en charge des NVCi	25
. 5 Prophylaxie des NVCi	34
. 6 Conclusion	38
• 3. Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes - Présentation Drug Cam	41
• 4. 503 médicaments essentiels en rupture en 2017 ! Contexte et explications.	51

Du 1^{er} au 5 juin 2018 a eu lieu à Chicago, Illinois - USA, le congrès de l'American Society of Clinical Oncology ou ASCO.

Cet événement représente toujours un temps fort dans le monde de l'oncologie et cette année encore se réunissaient 40 000 personnes dont plus de 32 000 professionnels de santé, 5 500 exposants et près de 2 000 hommes politiques, journalistes, ... Toutes les nations sont représentées, la France arrive dans le peloton de tête en terme de participant derrière, bien-sûr, les États-Unis, au coude à coude avec l'Allemagne et le Japon. Les pharmaciens représentent 3% des congressistes.



Depuis maintenant plus de 10 ans (exception faite de l'édition de 2009 à Orlando, Floride), le McCormick Place, le plus grand centre de convention des États Unis avec ses 250 000 m², offre un merveilleux écrin aux 5 056 communications de l'édition 2018.

La France avec 426 communications est le premier contributeur européen et le 3^{ème} au niveau mondial derrière les États-Unis et la Chine (518) mais devant le Japon (373).

• Rein : la France encore sur le devant de la scène avec CARMENA

Déjà, la France avait brillé en 2017 avec une présentation remarquable, en plénière, du Pr Karim Fizazi (IGR-France) de l'étude LATITUDE et sa mise en ligne simultanément dans le New England Journal of Medicine.

Cette importante étude (n=1199), randomisée, de phase III et en double aveugle portait sur le cancer de la prostate métastatique.



Cette année encore l'urologie française est à l'honneur avec l'étude CARMENA présentée, en plénière, par le Dr Arnaud Méjean de l'hôpital Georges-Pompidou.

Cette étude de phase III randomisée, de non infériorité, prospective, multicentrique et ouverte compare la néphrectomie de cytoréduction suivie de sunitinib au sunitinib premier.

Les résultats de cette étude devraient faire évoluer la prise en charge du cancer du rein métastatique d'emblée.



En effet, dans ce cas, le Gold Standard, est depuis plus de 10 ans une néphrectomie (NC), partielle ou le plus souvent totale, suivi d'un traitement par TKI.

450 patients ont été inclus dans cette étude entre septembre 2009 et septembre 2017 et randomisés en deux bras : bras A NC puis Sunitinib (n=226) et un bras B Sunitinib seul (n=224). Le critère de jugement principal était la SG, les critères secondaires, la SSP, le taux de RO, le bénéfice clinique et la tolérance.

La médiane de SG est de 18,4 mois dans le bras Sunitinib seul vs 13,9 mois dans le bras NC suivie de Sunitinib. Les deux sous-groupes, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic tirent bénéfice du Sunitinib d'emblée. Désormais ces malades pourront éviter une chirurgie lourde, avec de nombreuses comorbidités infectieuses ou hémorragiques.

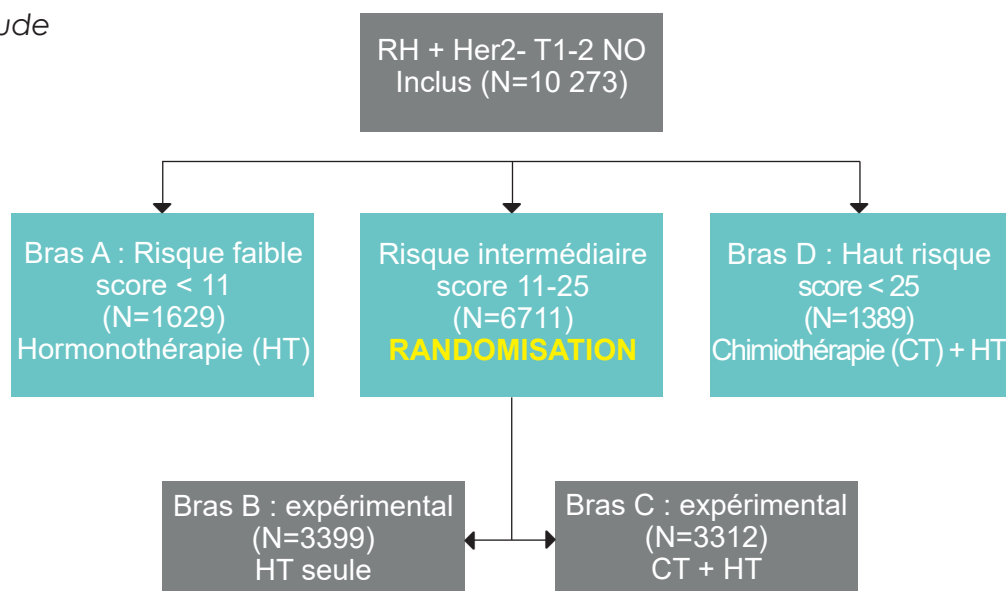
Mais l'ASCO ne se limite pas à la petite demi-douzaine de présentation en plénière et il est toujours délicat de faire un choix parmi les plus de 5 000 communications. Nous avons retenu quelques études qui risquent de modifier la stratégie thérapeutique ou encore quelques nouvelles molécules prometteuses parmi beaucoup d'autres.

Bien sûr, ces quelques pages ne peuvent résumer à elles seules ces 5 journées de congrès.

• Une étude riche : TAILORx avec 10273 femmes incluses

En plénière également, le Dr Joseph Soprano, New York, a présenté pour les patientes RS intermédiaire (Reurrence Score entre 11 et 25) (n=6711) les résultats d'une vaste étude évaluant le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein en fonction du risque de récurrence évalué par le test génomique Oncotype DX. Cette signature pronostique dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+), HER2 négatif et sans atteinte ganglionnaire (N0) analyse l'expression de 21 gènes en RT-PCR (Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction ou transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase).

Design de l'étude



L'objectif principal était la survie sans cancer (homolatéral, controlatéral, à distance, autre cancer et décès). L'essai était conçu afin d'évaluer la non-infériorité de l'hormonothérapie (HT) seule versus la chimiothérapie associée à l'hormonothérapie (CT+HT) avec une marge supérieure de l'Hazard Ratio acceptée jusqu'à 1,322.

Les résultats du groupe bas risque (RS < 10) ont déjà été publiés et ont confirmé la bonne corrélation entre le risque estimé, l'absence de chimiothérapie adjuvante et le nombre de récurrence (98% de survie à 5 ans).

La présentation du Dr Soprano portait sur les risques intermédiaires (RS entre 11 et 25) et a été publiée le même jour dans *The New England Journal of Medicine*, *Sporano et al, N Engl J Med, 3 juin 2018*.

Après un suivi médian de 7,5 ans, la non-infériorité était démontrée en survie sans récurrence, survie sans métastase à distance ou en survie globale dans ce groupe intermédiaire en l'absence de chimiothérapie.

Ceci confirme l'intérêt de ce test génomique d'autant plus que son utilisation est désormais valorisée par un acte RIHN : N 537 (1849€50).

Malgré tout, quelques remarques importantes :

- Dans l'étude les seuils du score intermédiaire ont été changés passant de 18-31 à 11-25, modifiant donc les références initiales du test commercial
- Les chimiothérapies et prises en charge employées étaient différentes (Anthracycline ou non, Taxanes Cyclophosphamide, Hormonothérapie longue, ...), certaines prises en charge ne correspondant pas à nos pratiques
- Selon les critères MINDACT (1), deux tiers de ces patientes étaient classées à bas risque clinique définit soit par :
 - *grade 1 et tumeur ≤ 3 cm
 - *grade 2 et tumeur ≤ 2 cm
 - *grade 3 et tumeur ≤ 1 cm.

Ces patientes n'auraient pas bénéficié de chimiothérapies selon les critères clinico- pathologiques et sont sans nécessité de signature génomique.

Une analyse de sous-groupe, réalisée à posteriori, a par ailleurs montré que les patientes de moins de 50 ans non ménopausées conservent un bénéfice de la chimiothérapie associée à l'hormonothérapie (différence de 6% en termes de survie sans récurrence).

L'hormonothérapie adjuvante exclusive seule pourrait être le nouveau traitement standard pour les patientes avec des tumeurs RH+, HER2-, T1-2 N0 aux scores Oncotype faible (RS < 10) et aux scores intermédiaires (11-25) avec, dans cette population, un bémol pour les patientes de moins de 50 ans pré-ménopausées.

Reste à définir la population de patientes pour laquelle l'utilisation d'une signature serait indispensable et justifierait la dépense, une utilisation des critères MINDACT pourrait sélectionner les patientes.

Enfin, il existe maintenant sur le marché plusieurs signatures génomiques également intéressantes et dont il reste à définir la place.

• **Etude PERSEPHONE, le Trastuzumab n'est pas l'enfer mais la question demeure : 6 ou 12 mois !**

Plusieurs études ont cherché à déterminer la durée optimale du traitement adjuvant par Trastuzumab.

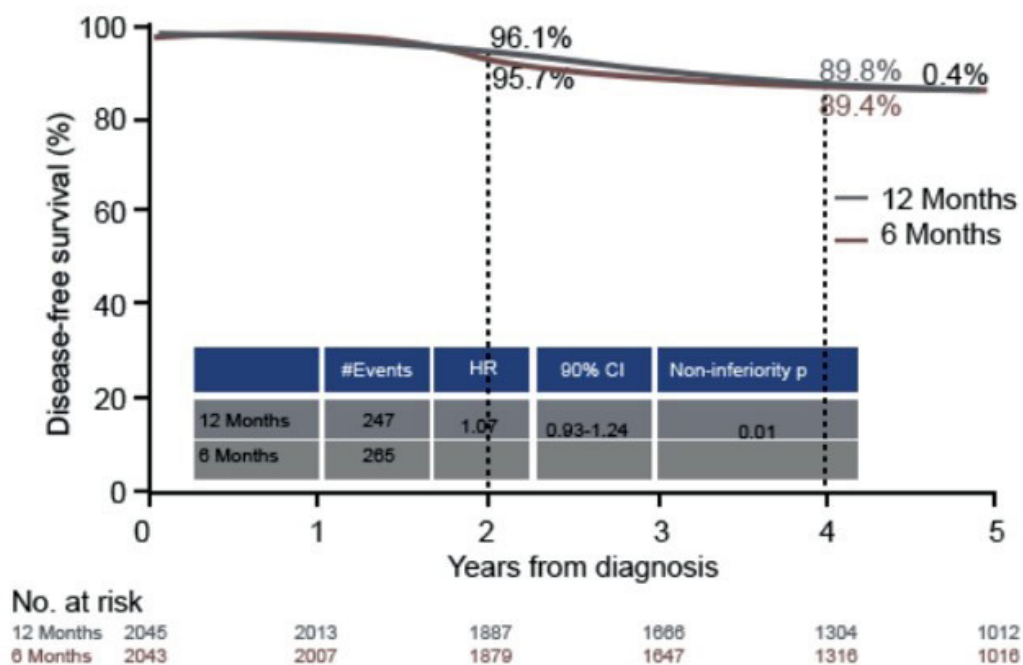
L'étude HERA n'avait pas montré de bénéfice d'un traitement de 2 ans (2). D'autres études ont proposé une durée plus courte, de 9 semaines à 6 mois, sans montrer d'équivalence (PHARE 6 mois vs 12 mois (n=3384) (3), HORG 6 mois vs 12 mois (n=481) (4), SOLD 9 semaines vs 12 mois (n=2176) (5) et Short HER 9 semaines vs 12 mois (n=1253) (6)).

PERSÉPHONE est la plus large étude (n=4088) examinant le raccourcissement du traitement par trastuzumab en adjuvant.

Il s'agit d'une étude randomisée de phase III de non-infériorité avec deux bras après chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane : un bras 12 mois et un bras 6 mois. Un suivi minimum de 5 ans était prévu.

Au total 89,4% des patientes dans le bras 6 mois et 89,8% dans le bras 12 mois étaient en vie et libres de cancer à 4 ans. Ces résultats démontrent donc que 6 mois ne sont pas inférieurs à 12 mois en termes d'efficacité et, mieux encore, la tolérance est meilleure avec moins d'insuffisance cardiaque (4% versus 8%) et une récupération cardiaque plus rapide.

Disease-free survival

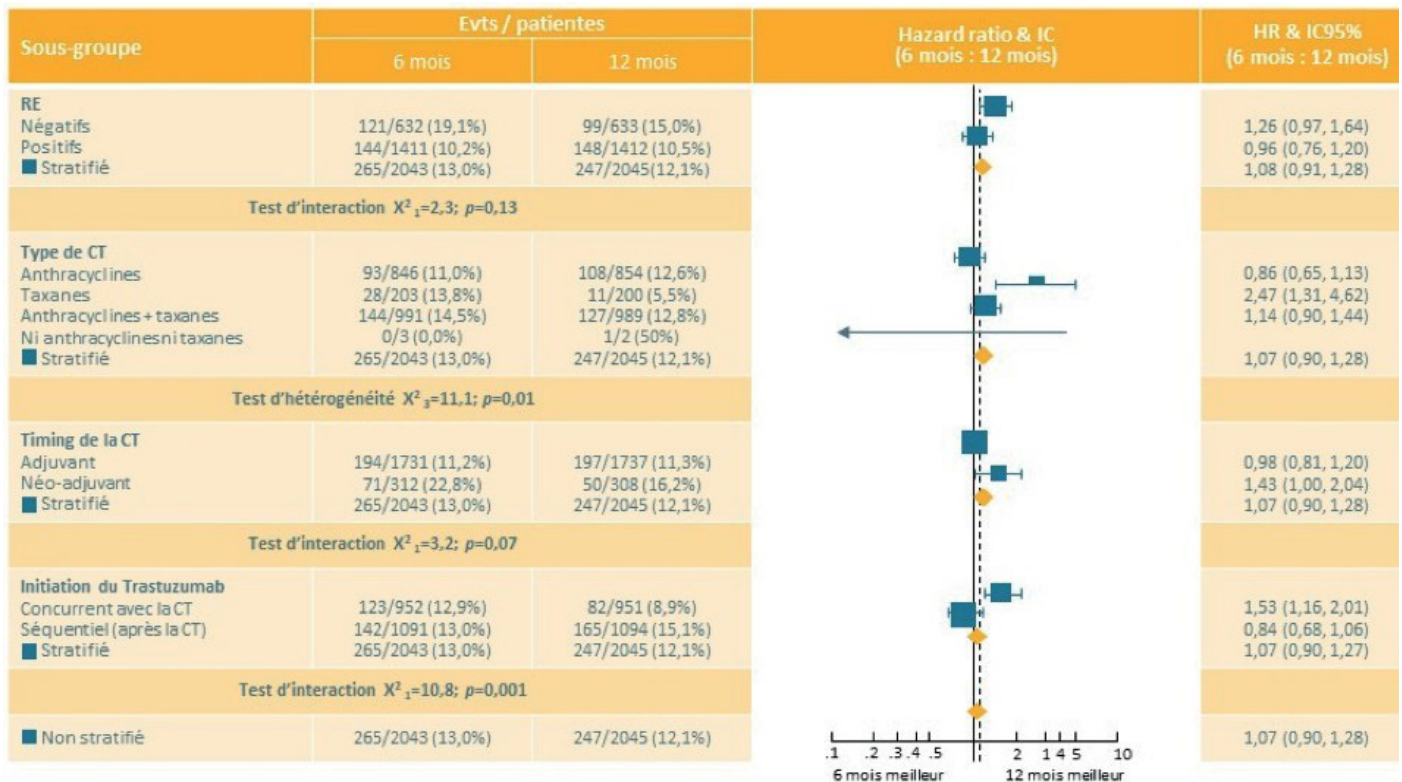


Une étude de qualité de vie ainsi qu'une évaluation du rapport coût/bénéfice sont en cours mais leurs résultats ne font guère de doute.

On peut malgré tout se poser plusieurs questions avant un changement de pratique :

- Premier essai positif qui reste à confirmer.
- Randomisation non pas avant la 1ère dose de trastuzumab mais durant les 6 premiers mois de traitement pour 6 ou 12 mois ce qui représente un biais possible.
- Résultats des données de l'analyse des sous-groupes prédéfinis.

Cette analyse en sous-groupes montre en effet que pour les patientes à risque (RH-, chimiothérapie néoadjuvante) la non-infériorité ne semble pas être vérifiée.



S'il semble possible de réduire la durée de traitement adjuvant par Trastuzumab, la population concernée reste à définir avec précision, une méta-analyse pourrait permettre d'apporter la réponse. Dans l'intervalle cette solution peut être proposée pour des patientes ayant des problèmes de tolérance, cardiaque en particulier, ou des problèmes d'observance.

• UTD1, un nouveau poison du fuseau dans le cancer du sein ...

UTD1 ou Utidelone est une épothilone avec un mécanisme d'action semblable aux taxanes. Cette molécule agit sur les microtubules, favorisant la polymérisation et inhibant la dépolymérisation, aboutissant à des amas de tubuline dans le cytoplasme et donc à l'apoptose.

Un essai chinois de phase III randomisé, multicentrique a comparé chez des patientes métastatiques, ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes et jusqu'à 4 lignes de chimiothérapie, la combinaison Utidelone + capécitabine contre capécitabine seule.

Dans le bras A (n=270), l'UTD1 était donnée en IV de J1 à J5 à la dose de 30 mg/m²/j associée à la capécitabine de J1 à J14, reprise à J21 à la dose de 2 000 mg/m²/j en deux prises versus un bras B (n=135) avec capécitabine seule à la dose de 2 500 mg/m²/j en deux prises de J1 à J14 reprise à J21.

La survie globale était nettement améliorée dans le bras expérimental 21,3 mois vs 15,9 mois (HR = 0,68 ; IC95 : 0,52-0,87 ; $p = 0,0024$). De même la survie sans progression et le taux de réponse objective sont améliorés. Le profil de tolérance, en dehors de la toxicité hématologique classique, est surtout marqué par un taux de neuropathies périphériques de grade 3-4 de 25%, comparable à celui observé avec l'Ixabépilone ce qui en a limité le développement (non enregistré en Europe).

La toxicité et le schéma d'administration contraignant de 5 jours toutes les 3 semaines peuvent paraître rédhibitoire mais les résultats en termes de SG avec un nouvel agent de chimiothérapie sont suffisamment rares pour être mis en avant.

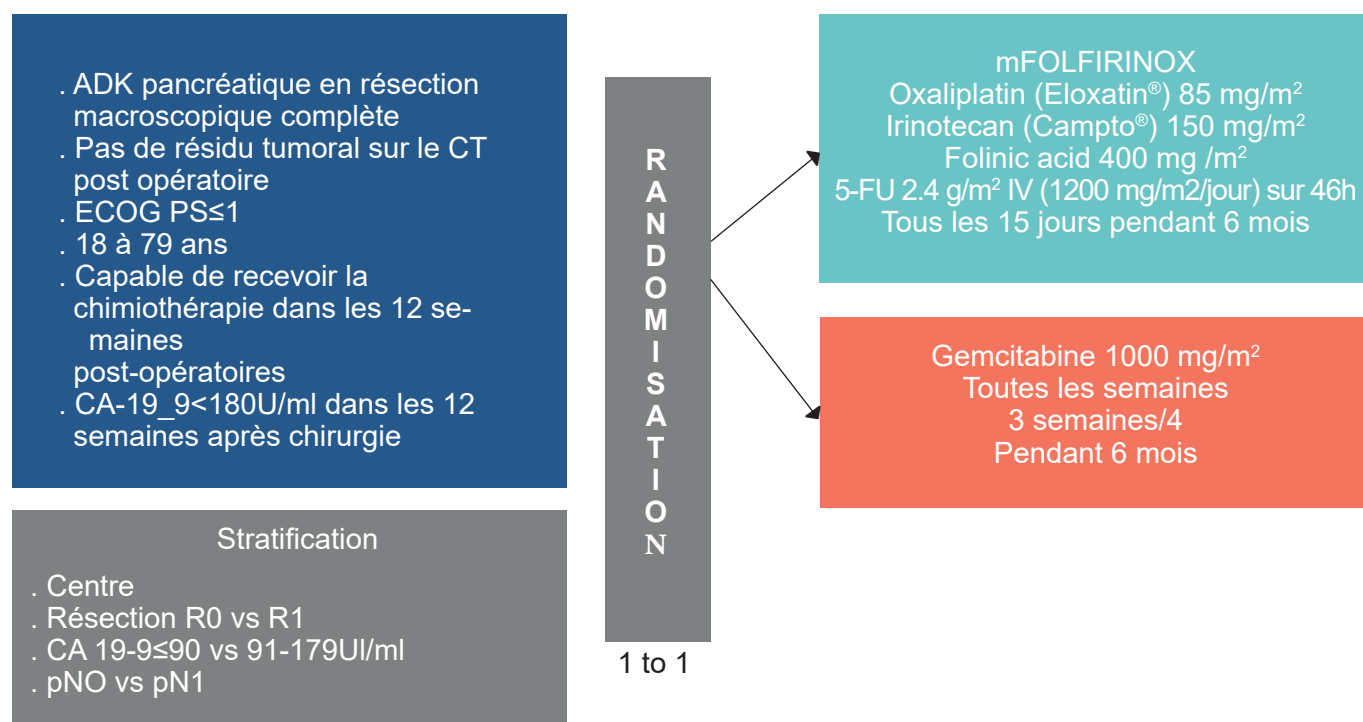
L'une des dernières molécules enregistrées avec ce type de résultat est l'Eribuline (HALAVEN®).

• Etude PRODIGE 24/CCTG PA.6 : prodigieux en adjuvant du cancer du pancréas

Après résection d'un adénocarcinome du pancréas, près de 75% des patients vont présenter une récurrence. Le traitement adjuvant standard actuel est de 6 mois de Gemcitabine, éventuellement un FOLFOL ou une association de type GEMCAP.

L'évolution péjorative de cette maladie malgré le traitement adjuvant par Gemcitabine et l'efficacité du FOLFIRINOX en 1^{ère} ligne métastatique justifiaient une étude pour évaluer ce protocole en adjuvant. Cet essai franco-canadien ayant inclus 493 patients avec une résection R0 ou R1 étaient randomisés dans les 3 mois après la chirurgie en deux bras : traitement standard de 6 mois de Gemcitabine toutes les semaines, 3 semaines sur 4 ou traitement par le mFOLFIRINOX toutes les 2 semaines pendant 6 mois.

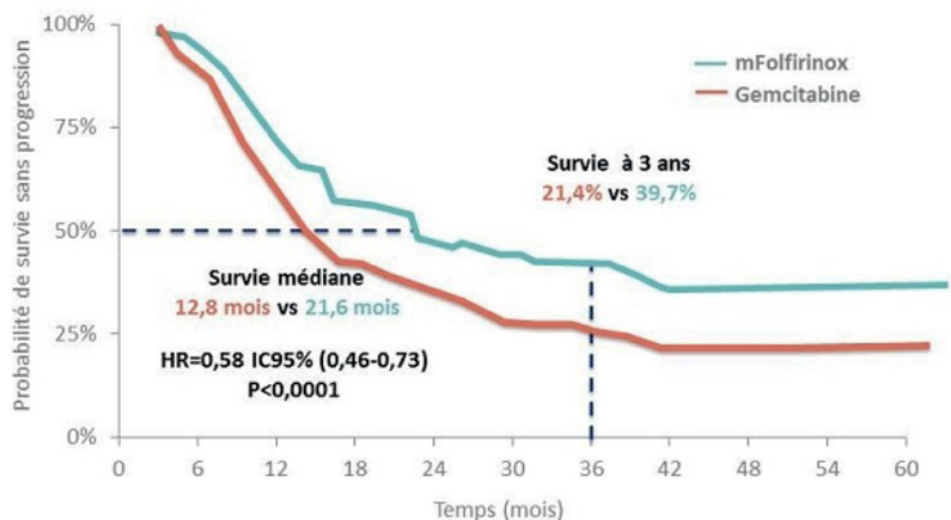
A remarquer que le schéma diffère du schéma classique par l'absence de bolus de 5FU et par la dose d'Irinocan réduite à 150 mg/m² par amendement à partir du patient 162.



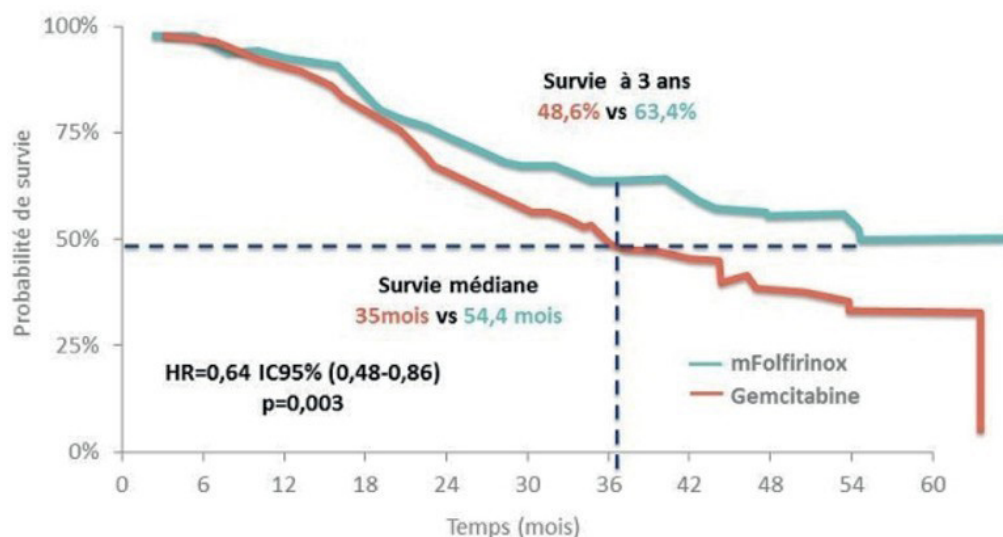
Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), les critères secondaires sont la survie globale, la tolérance et la survie spécifique.

Les résultats parlent d'eux-mêmes. Après un suivi médian de 33,6 mois, la PFS est allongée de 8,8 mois (21,6 mois vs 12,8 mois HR=0,58 IC95% (0,46-0,73) p<0,0001) et la survie médiane bondit de 19 mois passant de 35 mois à 54 mois (HR=0,64 IC95% (0,48-0,86) p=0,003). Le bénéfice est observé dans tous les sous-groupes et la survie sans métastase passe de 17 mois à 30,4 mois.

Survie sans progression



Survie globale



Le profil de tolérance du mFOLFIRINOX est différent de celui de la gemcitabine mais ces toxicités sont classiques et facilement gérables au vu du bénéfice observé.

Tolérance

Toxicités de grade 3-4	mFOLFIRINOX	Gemcitabine	p-value
Diarrhée	18.6%	3.7%	< 0.001
Fatigue	11%	4.6%	0.014
Vomissements	5%	1.2%	0.039
Neuropathie périphérique	9.3%	-	< 0.001
Mucite	2.5%	0%	0.014
Neutropénie fébrile	2.9%	3.7%	0.65
Thrombopénie	1.3%	4.5%	0.03

À noter un seul décès toxique survenu dans le bras gemcitabine et 60% des patients sous mFOLFIRINOX ont eu recours à un G-CSF.

Le schéma mFOLFIRINOX doit donc être considéré désormais comme le nouveau standard de traitement adjuvant du cancer pancréatique chez les patients éligibles. La montée de ce schéma en adjuvant va relancer le débat autour de la 1^{ère} ligne métastatique avec l'intérêt de l'Abraxane® (Étude IMPACT (7)) et de sa prise en charge financière.

• PRODIGE 7 : CHIP ou pas CHIP

La carcinose péritonéale d'origine colorectal (CPCR) reste de mauvais pronostic qu'elle soit isolée (SG médiane : 16,3 mois; IC95 : 13,5 – 18,8) ou associée à d'autres métastases extra péritonéales (SG médiane : 12,5 mois ; IC95 : 12-13).

Le traitement actuel pour ces patients repose sur une chirurgie de cytoréduction maximale associée à une CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intrapéritonéale Peropératoire).

Plusieurs études prospectives et rétrospectives (8 à 12) ainsi qu'une étude de phase III (13) rapportent des survies très supérieures (SG médiane jusqu'à 40 mois) avec ce schéma à ceux qu'apportent une chimiothérapie intraveineuse seule.

Depuis 15 ans cette approche, chirurgie – CHIP – Chimio IV, représente le seul traitement efficace pour les tumeurs métastatiques du péritoine. La question à laquelle PRODIGE tente de répondre est l'intérêt de la CHIP.

Le Dr François Quénet a présenté les résultats de cette étude ayant inclus 265 patients qui avaient un cancer colorectal de stade IV avec des métastases uniquement péritonéales (PCI < 25) randomisés en deux bras : bras chirurgie seule et un bras chirurgie et CHIP (à base d'oxaliplatine).

Quasiment tous les patients (96%) ont également reçu une chimiothérapie intraveineuse.

Après 64 mois de suivi, la médiane de survie était de 41,7 mois pour les patients du groupe CHIP et de 41,2 mois pour les patients du groupe chirurgie seule.

En postopératoire, la morbidité à 30 jours et la mortalité étaient similaires dans les deux groupes.

La morbidité à 60 jours était en revanche plus élevée dans le bras CHIP ainsi qu'un allongement de la durée d'hospitalisation. L'étude est globalement négative. La CHIP n'apporte pas de gain par rapport à une chirurgie seule.

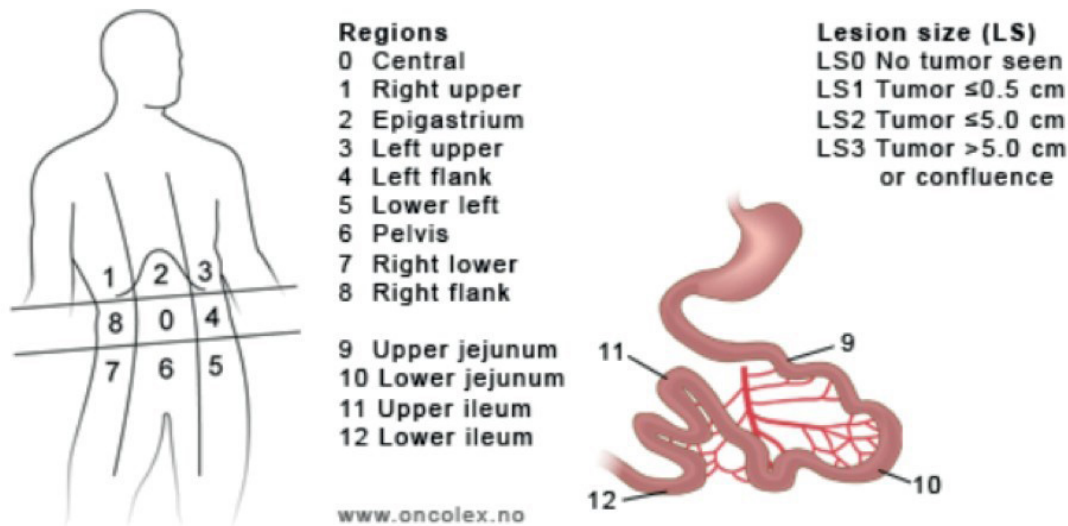
Ces conclusions sont à nuancer en fonction de l'analyse en sous-groupes des PCI :

- PCI < 11, la CHIP n'a pas d'intérêt car CPCR peu étendue
- PCI intermédiaire, de 11 à 15, la CHIP montrerait un gain
- PCI > 15, la CHIP est inefficace car CPCR très étendue

Il reste encore des questions : améliorer l'efficacité de la CHIP en changeant les produits administrés, modifier les modalités d'administration notamment en ayant recours à plusieurs CHIP par aérosolisation (Procédé PIPAC).

Si la CHIP n'a pas démontré son efficacité et ne doit plus être systématiquement envisagée, par contre la résection chirurgicale optimale doit être proposée à toutes les CPCR résécables avec une SG > 40 mois, très supérieure à celles des CPCR non résécables.

PCI : Peritoneal Carcinomatosis Index : score qui va de 0 à 39 en fonction de la taille des lésions (0 à 3) dans chacune des 9 régions abdominales et des 4 localisation de l'intestin grêle.



• Lutter contre les neuropathies liées à l'Oxaliplatine (NPO)... faites appel au GM1

Une étude chinoise randomisée, prospective, monocentrique en double aveugle a évalué le monosialotetrahexosylganglioside ou GM1 versus placebo chez 145 patients présentant des neuropathies liées à l'oxaliplatine reçu dans le cadre d'un cancer digestif.

Les patients étaient randomisés en deux bras : GM1 (n=73) et placebo (n=72). Les malades qui poursuivaient l'oxaliplatine recevaient GM1 tous les jours les 7 premiers jours du cycle à la dose de 40mg/j et les patients ayant terminé leur traitement de platine recevaient la molécule durant 14 jours toutes les 3 semaines à la dose de 60mg/j.

La plupart des patients des deux bras (GM1 89%, placebo 83%) ont continué de recevoir de l'oxaliplatine durant le traitement.

L'objectif principal de l'étude était une réduction de 30% du score EORTC QLQ-CIPN20 (annexe 1, page 19) et des critères secondaires étaient définis : amélioration de 30% de l'EVA, amélioration de plus de 1 point du CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), tolérance, ...

39 patients dans le groupe GM1 (53%) versus 10 patients (14%) dans le bras placebo ont obtenu une réduction ≥ 30% de leur score EORTC. Concernant l'EVA, 36 (49%) patients dans le bras GM1 versus 16 (22%) dans le bras placebo ont obtenu une amélioration ≥ 30% de leurs douleurs. Il n'y a pas eu de différence significative au niveau de la diminution des grades CTCAE. La tolérance a été bonne, sans aucun effet de grade 3.

D'autant plus intéressant que l'étude de LOPRINZI (14) a prouvé que la perfusion de magnésium et de calcium ou protocole Gamelin (15), est inutile pour prévenir ces neuropathies. Au final cette molécule semble prometteuse pour la qualité de vie des patients malgré un schéma posologique laborieux.

Il reste à confirmer ces résultats par une étude de phase III multicentrique et surtout d'évaluer la possibilité de traiter plus longtemps avec l'oxaliplatine et l'impact en termes de survie.

• AcSé ou le Crizotinib en « libre-service »

Encore une communication française sur le programme d'accès au Crizotinib afin de traiter les patients en cas de mutation ALK, ROS1 ou MET, indépendamment de l'âge ou de l'histologie et sans alternatives thérapeutiques.

Pour contribuer à accélérer l'émergence de l'innovation, l'INCA a lancé depuis 2013, en accord avec l'ANSM, des essais cliniques d'un nouveau type dans le cadre du programme d'Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes.

Pour être inclus, il faut présenter une tumeur solide ou hématologique différente de l'indication du dossier d'AMM, présentant une anomalie génétique ciblée par le médicament quelle que soit l'histologie ou la cytologie initiale et être en échec thérapeutique sur une maladie avancée ou métastatique.

Les patients devaient être âgés de plus d'un an et avoir un score ECOG ≤ 2 . Le critère de jugement principal était la réponse objective à 2 mois et la meilleure réponse (CR, PR).

13 179 patients ont pu être testés dans 198 centres et les patients étaient traités au sein de 24 cohortes en deux phases d'inclusion. Les mutations retrouvées sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Type tumoral	Amplification de ALK	Mutation de ALK	Translocation de ALK	Amplification de MET	Mutation de MET	Translocation de ROS1
Cancer Colorectal	2/788 (0,3%)		2/874 (0,2%)	28/939 (3%)	15/1388 (1%)	
CBNPC				251/4171 (6%)	76/1007 (7,5%)	77/4050 (1,9%)
Sein	5/521 (1%)		2/544 (0,4%)			
Oesogastrique				35/570 (6%)		
Voies biliaires		0/75 (0%)	1/29 (3,4%)	6/107 (5,6%)		4/692 (0,6%)
Ovaires				7/640 (1%)		
Rein	0/260 (0%)		0/280 (0%)	3/83 (3,6%)	9/256 (3,5%)	
Hépatocarcinome				5/190 (2,6%)		
Neuroblastome	2/56 (3,6%)	7/65 (11%)	1/44 (2,3%)			
Tumeurs Inflammatoires myofibroblastiques	4/12 (33%)					1/4 (25%)
Rhabdomyosarcome	1/44 (2,3%)		2/42 (4,8%)			
Glioblastome				60/1232 (4,9%)		
Thyroïde	0/189 (0%)	1/173 (0,6%)	2/236 (0,8%)		2/185 (1,1%)	
Mélanome de Spitz			0/9 (0%)			0/9 (0%)
Total	14/1870 (0,8%)	8/313 (2,5%)	10/2058 (0,5%)	395/7932 (5%)	102/2836 (3,6%)	82/4755 (1,7%)

Les cohortes identifiées comme répondeuses sont : CBNPC (les deux phases d'inclusion sont finies) et 5 autres cohortes positives qui ont fini leur première phase d'inclusion : l'adénocarcinome gastrique et œsophagien, le carcinome papillaire du rein, le neuroblastome, la tumeur inflammatoire myofibroblastique (TMFI) et le lymphome à grandes cellules. En revanche il n'a pas été mis en évidence d'activité dans les cancers colorectaux et les glioblastomes MET amplifiés.

Les données d'efficacité dans 4 cohortes :

CANCER	n	Taux de réponse % (IC ₉₅)
CBNPC Amplification MET	25	28 (16-46)
CBNPC Translocation ROS1	37	54 (38-70)
CBNPC Mutation MET	28	18 (4-32)
Oesogastrique Amplification MET	9	33 (7-70)
TMFI Translocation ALK/ROS	8	38 (9-76)

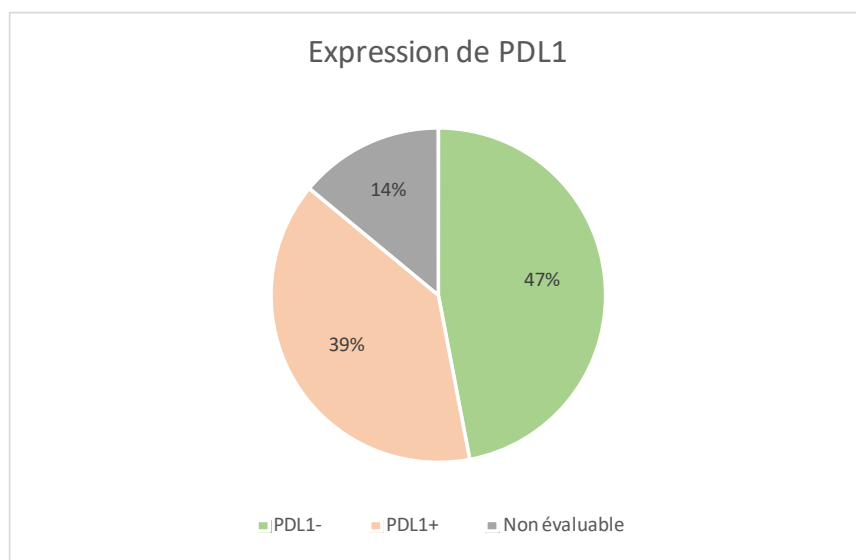
Ces résultats positifs soulignent la faisabilité de tels programmes à l'échelle nationale et l'occasion d'offrir une alternative thérapeutique innovante dans des situations d'échec et ceci sur un modèle qui se poursuit désormais avec d'autres programmes : AcSé vemurafenib, AcSé eSMART (pédiatrie), AcSé nivolumab et AcSé pembrolizumab.

• KEYNOTE-158 : Un essai encourageant dans le désert du CBPC

Il s'agit d'une étude de phase II évaluant le Pembrolizumab dans le cancer bronchique à petites cellules incluant 107 patients ayant reçu 2 lignes ou plus de traitement.

Les patients étaient traités par Pembrolizumab 200 mg en IV toutes les 3 semaines pendant 2 ans sauf si progression, toxicités ou désistement. Le critère principal retenu est le taux de réponse objective et les critères secondaires la PFS, OS, durée de réponse et tolérance. La 1^{ère} année les réponses sont évaluées toutes les 9 semaines et la 2^{ème} année toutes les 12 semaines.

Le statut PDL1 est représenté ci-dessous.



Le taux de réponse objective était de 18,7 %, 3 patients ayant présenté une réponse complète, 17 une réponse partielle et 12 patients une stabilité.

La survie globale avec une tumeur PDL1+ était de 14,9 (5,6-NR) mois vs 5,9 (3,3-10,1) mois chez les patients PDL1-, de même la survie sans progression progresse à 2,1 (2,0-8,1) mois vs 1,9 (1,6-2,0) mois.

Cet essai est particulièrement encourageant pour les patients avec un CBPC PDL1+. Pembrolizumab confirme son intérêt dans ce cancer, vivement les retours de l'étude de phase III KEYNOTE-604 qui évalue l'association chimiothérapie (étoposide/platine) associée au Pembrolizumab en première ligne.

• Microbiote

De nombreuses communications ces dernières années, mettent en avant l'impact de la flore intestinale sur la maladie cancéreuse.

La présence de certaines bactéries favorisent la croissance des tumeurs tandis que d'autres contribuent à rendre plus efficaces les traitements anti-cancéreux.

Par exemple, une étude de 2016, publiée en octobre dans la revue *Immunity* par Romain Daillère, Laurence Zitvogel et al. (16) a montré que deux bactéries : *E. hirae* et *B. intestinihominis* potentialisent les effets thérapeutiques du cyclophosphamide.

En 2017, une autre étude publiée dans *Science* (17) par Bertrand Routy et al. a montré que la prise d'antibiotiques affecte l'efficacité d'un traitement par immunothérapie. Cette étude a déterminé que la présence de *Akkermansia muciniphila* est associée à une meilleure réponse des patients à l'immunothérapie.

Lors de l'ASCO 2018 une autre étude a été présentée.

Dans le cadre de l'étude NIVOREN, l'équipe de Laurence Zitvogel s'est intéressée aux patients traités par Nivolumab pour un cancer rénal à cellules claires au-delà de la 2^{ème} ligne.

Le microbiote intestinal de 69 patients a été étudié par métagénomique. Deux souches ont émergé comme ayant un rôle particulièrement bénéfique. Une composition favorable, enrichie en *Akkermansia muciniphila* ou en *Bacteriodes sp.* a été identifiée chez les patients répondant le mieux à l'immunothérapie et chez ceux dont la maladie était stabilisée pendant au moins six mois.

Chez des souris atteintes d'un cancer du rein résistant à l'immunothérapie, la recolonisation de leur flore avec ces « bonnes souches bactériennes » a pu restaurer la sensibilité à l'immunothérapie.

Ces études posent la question du rôle du microbiote dans la réponse immune antitumorale.

Faudra-t-il à l'avenir réaliser un profil du microbiote des patients avant traitement, monitorer les médicaments avant et pendant le traitement, en particulier les antibiotiques, imposer un intervalle libre d'anti-infectieux (quelle durée ?) avant l'initiation d'un traitement anti-cancéreux, utiliser en amont des pro-biotiques pour préparer la flore intestinale, définir un régime alimentaire et un mode de vie sous immunothérapie ?

• NP ou POex : 0-0, balle au centre, mais ...

Les recommandations encadrant la prescription de nutrition artificielle dans le cadre de l'oncologie (ASPEN*, ESPEN**, SFNEP***) sont de toujours favoriser la nutrition entérale lorsque le tube digestif est fonctionnel par rapport à la parentérale et de s'abstenir de cette dernière si l'espérance de vie estimée est inférieure à 3 mois.

* ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

** ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

*** SFNEP : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme – Désormais SFNMC

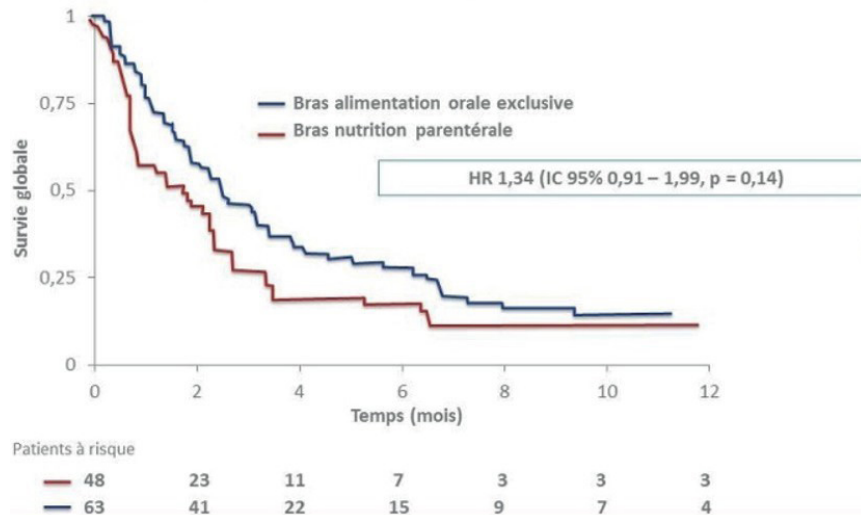
Le niveau de preuve de cette recommandation est faible du fait d'un manque d'essais de phase III randomisés et les données de la vraie vie montrent que la pratique quotidienne des oncologues est toute autre.

Une étude française, prospective, multicentrique, randomisée et de phase IV a tenté d'évaluer l'influence de la prescription de nutrition parentérale (NP) sur le temps avant détérioration de la qualité de vie par rapport à l'alimentation orale exclusive (POex). 148 patients majeurs, dénutris, avec un tube digestif fonctionnel, porteurs d'une voie centrale et pris en charge de façon palliative pour un cancer avancé ont été inclus.

La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide de 3 scores appartenant au questionnaire EORTC QLQ-C15-PAL (Santé globale, fonction physique et fatigue).

L'objectivation de la détérioration de la qualité de vie a été fixée à une perte de 10 points par rapport au score initial, ou la survenue du décès. Pour être statistiquement significatif, p devait être < 0,0166 pour assurer une différence entre les 2 groupes. Les critères secondaires étaient la survie globale, la sureté et les paramètres nutritionnels.

Sur son critère principal l'étude est négative mais on peut observer une tendance à un effet délétère de la NP sur la santé globale, la fonction physique et la fatigue.
La médiane de survie globale en ITT a été de 3,12 mois dans le bras POex versus 1,97 mois dans le bras NP.
L'analyse des données de sureté est en cours.



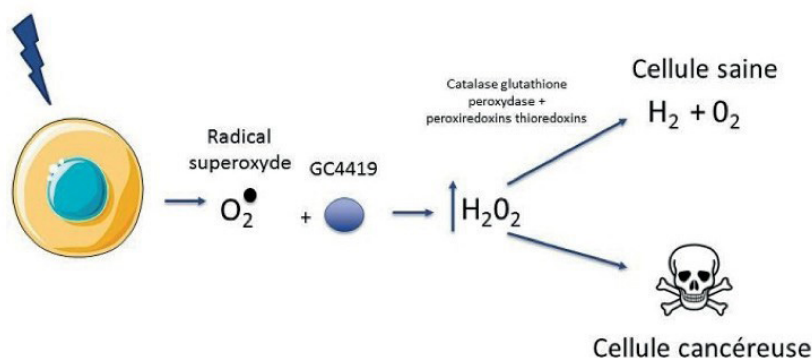
Au final cette étude pose la question de la pertinence clinique et de l'innocuité de la prescription de NP chez les patients porteurs de cancers avancés.

Malgré un manque de puissance du fait du faible effectif, reflet de la difficulté à inclure des patients en fin de vie, cette absence de différence pose la question de la pertinence de la prescription de la NP qui n'est dénuée ni d'effets indésirables ni de coûts élevés, et les données de survie globale ne font que renforcer cette impression.

• GC4419 : adieu les radiomucites ...

Présentation d'une étude sur 223 patients relevant d'une radio chimiothérapie par cisplatine.

La molécule, GC4419, mime l'activité de la superoxyde dismutase transformant les radicaux libres générés par la radiothérapie en H₂O₂ qui est plus toxique pour les cellules cancéreuses que pour les cellules saines qui le transforment en eau et en oxygène.



La contrainte est l'administration en 60 minutes, au moins 60 minutes avant chaque séance de radiothérapie.

Les résultats sont impressionnants puisque dans cet essai randomisé avec 3 bras : placebo, 30 mg et 90 mg, la durée médiane de mucite de grade 3-4 était réduite de 92% passant de 19 jours avec le placebo à 1,5 jours dans le bras 90 mg (p=0,024).

L'incidence des mucites de grade 3-4 était également réduite de 47% (p=0.045).

Ce résultat était avec un profil de tolérance excellent puisqu'on notait juste un peu plus d'hypotension orthostatique de grade 1-2 (22% vs 10%) et de paresthésies faciales de grade 1 (19% vs 15%).

• **DS8201a / ZW25 / U3-1402 / LOXO292 : non ce ne sont pas les noms de code de missiles Nord-Coréens mais peut être les nouvelles armes de demain contre le cancer**

Comme chaque année de nombreuses présentations de phase I qui annoncent l'arsenal thérapeutique de demain.

Le **DS8201a** couple un anticorps dirigé vers HER2, le trastuzumab, et une chimiothérapie, l'exatécan, inhibiteur de topo-isomérase I.

L'intérêt de cet anticorps conjugué réside dans son DAR élevé (drug-to-antibody ratio), c'est-à-dire le nombre de molécules de chimiothérapie liées à l'anticorps et par son effet bystander, que l'on pourrait traduire par « effet de sympathie » ou « effet de proximité ».

Ainsi le **DS8201a** agit directement sur les cellules surexprimant HER2 3+ mais également à proximité. Cet aspect est important notamment pour les tumeurs pour lesquelles l'expression de HER2 est hétérogène : cancers œsogastriques ou les cancers du sein HER2 1+ ou 2+.

L'essai clinique de phase I a évalué le **DS8201a** chez des patients atteints de tumeurs surexprimant HER2 (sein, estomac, autres tumeurs) ou HER2 « faibles » (1+ ou 2+ en IHC, avec une FISH négative).

Les données d'efficacité sont très prometteuses, avec une réduction tumorale chez 86,3 % des patients et un taux de RO global de 49,3 %, avec 54,5 % dans les cancers du sein HER2+ (prétraités par T-DM1), 50% dans les cancers du sein HER2 « faible » (effet bystander confirmé) et 42,3 % dans les cancers gastriques.

La médiane de SSP était de 12,9 mois (0,5-19,6) dans les cancers du sein HER2 « faible » et non atteinte dans les cancers du sein HER2+.

Une attention particulière sera portée sur le profil de tolérance qui fait ressortir des pneumopathies interstitielles diffuses chez 24 patients (9,9 %), dont 5 cas de grade 5 (fatals).

Le **ZW25** est un anticorps bispécifique HER2 ciblant les domaines extracellulaires permettant l'homodimérisation (cible du trastuzumab) et l'hétérodimérisation (cible du pertuzumab).

Cette étude de phase I a évalué le **ZW25** chez 42 patients HER2+ qui avaient reçu au préalable une médiane de 5 traitements systémiques (0-17). Les 20 patientes atteintes d'un cancer du sein, 100 % avaient déjà reçu du trastuzumab, 95 % du T-DM1 et 85 % du Pertuzumab.

Dans la population cancer du sein, le taux de réponse était de 36 % avec certaines durées de réponse excédant 1 an.

Des réponses étaient également observées dans des cancers œsogastriques (tous prétraités par trastuzumab), colorectaux et des glandes salivaires.

U3-1402, essai de phase I dans le cancer du sein surexprimant HER3 réalisé auprès de 34 patientes (HER3 surexprimé avec IHC 2+ ou 3+).

U3-1402 est un anticorps ciblant HER3 conjugué à une chimiothérapie, l'Exatécán.

Les patientes avaient des cancers du sein HER2+ (n=3), luminaux (n=23), triple-négatifs (n=7) ou de phénotype non précisé (n=1). Le taux de réponse était de 47 % et le taux de contrôle de la maladie de 94 %. La DMT n'a pas été atteinte (DMT = Dose Maximale Tolérée).

Nous n'avons pas eu la répartition des réponses en fonction des phénotypes.

Ces premiers résultats encourageants ont justifié la poursuite des inclusions malgré 62 % de toxicité de grade 3, essentiellement hématologiques, mais incluant aussi 9 % d'élévation des transaminases et 6 % de diarrhées.

Inhibiteur de RET, le **LOXO-292**

Les fusions et mutations impliquant le gène RET sont peu fréquentes (< 1 %) dans de nombreux cancers, mais observées dans 2 % des CBNPC, 10 à 20 % des cancers papillaires de la thyroïde, et plus encore dans les cancers médullaires de la thyroïde (60 % des formes sporadiques et 90 % des formes héréditaires).

Cet inhibiteur oral très sélectif de RET a été évalué dans un essai de phase I chez 82 patients atteints de tumeurs solides présentant des fusions ou des mutations de RET. 66 % des patients avaient déjà reçu au moins un TKI.

Seuls 2 cas de toxicité de grade 3 ont été observés : 1 élévation d'ALAT et 1 syndrome de lyse tumorale, traduisant une activité majeure. La DMT n'était pas atteinte.

Le taux de réponse était de 77 % en cas de tumeurs porteuses d'une fusion de RET et de 45 % pour des tumeurs porteuses d'une mutation de RET. Lors de la présentation à l'ASCO 2018, respectivement 90 et 93 % des patients étaient toujours en cours de traitement.

Les 3 patients qui présentaient des métastases cérébrales ont tous les 3 présentés une réponse sur les lésions intracrâniennes. Les cohortes d'extension sont ouvertes et continuent de recruter.

Bibliographie :

- 1- Cardoso et MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Eng J Med* 2016 ; 375: 717-729
- 2- Goldhirsch A et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013 ; 382 (9897) : 1021-8
- 3- Pivot X et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013 Jul, 14(8) ; 741-8
- 4- Mavroudis D et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer : a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015 Jul ;26(7) : 1333-40
- 5- Joensuu H et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer – The SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. Doi : 10.1001/jamaoncol.2018.1380 Published online May 31, 2018
- 6- Conte PF et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy. Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl. abstr 501)
- 7- Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013 Oct 31 ; 369(18) : 1691-703
- 8- Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. Franko et al. *Lancet Oncol*. Vol 17, N° 12, 1709-1719, December 2016
- 9- Glehen et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15, 22(16) : 3284-92
- 10- Elias et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10 ; 27(5) ; 681-5
- 11- Elias et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1 ; 28(1) 63-8
- 12- Quénet et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2011 Aug ; 254(2) ; 294-301
- 13- Verwall et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426-32
- 14- Loprinzi C.L et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance) ; *J Clin Oncol* 2014 Apr 1 ; 32(10) :997-1005
- 15- Gamelin L et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4055–4061.
- 16- Daillère R et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity* 45. October 18, 2016 ; 931-943
- 17- Routy B et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 05 Janv 2018 : Vol 359, Issue 6371 ; 91-97

Annexe 1

EORTC QLQ-CIPN20				
Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes.				
Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
Avez-vous eu des fourmillements dans les doigts ou dans les mains ?				
Avez-vous des fourmillements dans les orteils ou dans les pieds ?				
Avez-vous eu les doigts ou les mains engourdis ?				
Avez-vous eu les orteils ou les pieds engourdis ?				
Avez-vous eu des douleurs lancinantes ou des brûlures dans les doigts ou dans les mains ?				
Avez-vous eu des douleurs lancinantes ou des brûlures dans les orteils ou dans les pieds ?				
Avez-vous eu des crampes dans les mains ?				
Avez-vous eu des crampes dans les pieds ?				
Avez-vous eu des difficultés à tenir debout ou à marcher car vous ne sentiez pas bien le sol sous vos pieds ?				
Avez-vous eu des difficultés à distinguer l'eau froide de l'eau chaude ?				
Avez-vous eu des difficultés pour tenir un stylo et donc pour écrire ?				
Avez-vous eu des difficultés à manipuler des petits objets avec vos doigts (comme boutonner une chemise) ?				
Avez-vous eu des difficultés à ouvrir un bocal ou une bouteille du fait d'une faiblesse de vos mains ?				
Avez-vous eu des difficultés à marcher du fait d'une chute du pied ?				
Avez-vous eu des difficultés à monter des escaliers ou à vous relever d'une chaise du fait d'une faiblesse des membres inférieurs ?				
Avez-vous eu des vertiges après vous être relevé d'une position couchée ou assise ?				
Avez-vous une vision trouble ?				
Avez-vous eu des difficultés à entendre ?				
Si vous conduisez une voiture :				
Avez-vous eu des difficultés à utiliser les pédales ?				
Si vous êtes un homme :				
Avez-vous eu des difficultés à avoir ou à maintenir une érection ?				

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

En dépit des progrès considérables réalisés au cours des 30 dernières années, les nausées et les vomissements chimio-induits continuent d'être l'un des effets secondaires les plus pénibles lors de la prise en charge d'un cancer par chimiothérapie.

Le mauvais contrôle de ces nausées et vomissements a un impact majeur sur la qualité de vie, les activités quotidiennes et professionnelles ainsi que sur la vie sociale et relationnelle.

Ces NVCI peuvent également être responsables de complications métaboliques graves : troubles ioniques, perte de poids, dénutrition, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique séquellaire...etc.

L'Association Multinationale des Soins de Support dans le Cancer (MASCC) et la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) travaillent conjointement sur le sujet et ont publié les résultats de la 3ème conférence de consensus sur la prise en charge de ces effets secondaires à Pérouse en juin 2009 (1).

Une mise à jour de ces recommandations basée sur les études publiées entre 2009 et 2015, a vu le jour à Copenhague en juin 2015.

Ces nouvelles recommandations ont revu le degré émétisant des molécules et les prises en charge des NVCI (2).

À noter que ces recommandations sont d'autant plus pertinentes qu'il existe un écart entre la perception des patients et celle des soignants, préjudiciable pour la prise en charge et l'optimisation des traitements antiémétiques.

1- Classification du degré émétogène des thérapies

Cette nouvelle classification s'est davantage appuyée sur les données de la vraie vie.

Elle y intègre les molécules par voie orale, fait la distinction des différents types de nausées et prend en compte d'autres variables telles que traitements associés, dose de chimiothérapie, voie d'administration, sexe, âge, consommation alcoolique ...

En effet, lors des essais et des données d'enregistrement, les patients sont sélectionnés, lourdement prétraités et les antiémétiques sont largement utilisés avant même que le profil émétique de la molécule ne soit défini.

De même, pour les thérapies orales, le profil émétisant a été défini sur un cycle complet et non sur une seule dose. Par rapport aux recommandations antérieures, on notera bien sur l'arrivée de nouvelles thérapies :

- Immunothérapies et anticorps monoclonaux : Aflibercept, Blinatumomab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Pertuzumab
- Chimiothérapies : Eribuline, Cabazitaxel, Nab-Paclitaxel, Thiotepa, Trabectedine

Mais également l'arrivée des thérapies orales, 21 molécules intégrées, et un complément de forme avec le Témzolomide injectable, médicament pour lequel les données sont extrapolées des données de la forme orale en l'absence de preuve directe sur l'injectable.

	Chimiothérapie IV		Chimiothérapie Orale	
HEC Hautement (Risque élevé > 90%)	Association Anthracycline/cyclophosphamide (1) Carmustine Cisplatine Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ² Dacarbazine Mechlorethamine (NSFP en France) Streptozocine		Hexamethylmelamine Procarbazine	
MEC Modérément (Risque modéré à élevé de 30% à 90%)	Alemtuzumab Azacitidine Bendamustine Carboplatine Clofarabine Cyclophosphamide <1500 mg/m ² Cytarabine >1000 mg/m ² Daunorubicine Doxorubicine	Epirubicine Idarubicine Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatine Romidepsine Temozolomide(2) Thiotepa Trabectedine	Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide Vinorelbine	
LEC Faiblement (Risque faible de 10% à 30%)	Aflibercept Belinostat (Uniquement FDA) Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib (NSFP) Catumaxomab (NSFP) Cetuximab Cytarabine ≤ 1000 mg/m ² Docetaxel Doxorubicine liposomale pégylée Eribuline Etoposide 5-Fluorouracil	Gemcitabine Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycine Mitoxantrone Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pertuzumab Temsirolimus Topotecan Trastuzumab- emtansine Vinflunine	Afatinib Axitinib Capecitabine Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib	Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
VLEC Très Faiblement (Risque très faible < 10%)	Bevacizumab Bleomycine Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Cladribine Fludarabine Nivolumab Ofatumumab	Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan Methotrexate l-phenylalanine moutarde Pomalidomide	Ruxolitinib Sorafenib 6-Thioguanine Vemurafenib Vismodegib

(1) : La combinaison Anthracycline/Cyclophosphamide chez les patients atteints cancer du sein doit être considérée comme hautement émetisante

(2) : Aucune preuve directe trouvée pour Temozolomide IV. Comme toutes les sources indiquent un profil de sécurité similaire à la forme orale, la classification de la forme IV s'est basée sur la forme orale

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

En cas d'association de molécules, la molécule la plus émétisante donne le niveau global du protocole de chimiothérapie et les niveaux émétisants ne s'ajoutent pas, par exemple, si le protocole comporte deux molécules modérément émétisantes alors il est modérément émétisant.

HEC	Chimiothérapie hautement émétisante
MEC	Chimiothérapie modérément émétisante
LEC	Chimiothérapie hautement émétisante
VLEC	Chimiothérapie très faiblement émétisante

2- Classification des Nausées-Vomissements Chimio Induits et facteurs de risques (3)

• Présentation clinique

Type	Caractéristiques
Anticipés	Surviennent avant la chimiothérapie
Aigus	Surviennent <u>au cours des 24 premières heures</u> après l'injection de la chimiothérapie
Retardés	Surviennent <u>après la 24^{ème} heure</u> de l'injection de chimiothérapie (sans limite de fin)
Réfractaires	NVCI malgré un traitement bien mené

Les nausées et vomissements anticipés se déclenchent avant chaque cycle de chimiothérapie suivant le premier cycle et ont pour mécanisme l'anxiété. Ce phénomène est d'autant plus marqué que la prise en charge du premier cycle n'a pas été optimale.

Les NVCI aigus ont lieu dans les 24 premières heures après la chimiothérapie et ont pour mécanisme la libération de sérotonine et de substance P.

Les NVCI retardées ont lieu après la 24^{ème} heure de la chimiothérapie et ont pour mécanisme la substance P.

• Degré de sévérité des NVCI (selon Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 2017)

Grade	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode de vomissement / 24h
Grade 2	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissements / 24h
Grade 3	Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique) Nutrition par sonde parentérale et/ou hospitalisation requise	≥ 6 épisodes de vomissements / 24h
Grade 4		Risque vital
Grade 5		Décès

Pour les vomissements, on estime qu'il y a 2 épisodes dès lors qu'ils sont séparés par plus de 5 minutes.

• Facteurs de risque individuel de NVCI (4-5-6-7) :

- * Age < 55-60 ans
- * Sexe féminin
- * Antécédents :
 - Nausées matinales
 - Nausées gravidiques
 - Mal des transports
- * Nausées anticipées
- * Sommeil < 7 heures la veille de la chimiothérapie
- * Sujet anxieux
- * Sujet qui pense être à haut risque de NVCI
- * Antécédent de NVCI lors de précédents cycles de chimiothérapie

• Facteur protecteur individuel de NVCI (8) :

- * Intoxication alcoolique

3- Physiopathologie des nausées et vomissements (9)

La nausée est un symptôme qui réunit : une envie de vomir, une crampe épigastrique, un dégoût de l'alimentation et un malaise général.

Elle peut être passagère et précéder le vomissement ou au contraire être permanente.

Le vomissement se définit comme le rejet actif par la bouche du contenu gastro-intestinal.

Il résulte d'un effort pénible associant des contractions non seulement des muscles abdominaux et du diaphragme mais aussi des spasmes digestifs avec ouverture du cardia. Il s'accompagne de modifications réflexes de la respiration et de manifestation d'une hyper excitation vagale avec hypersalivation et bradycardie.

• Mécanismes d'action

Le réflexe émétique est issu d'une zone localisée dans le bulbe qui constitue le centre du vomissement (ou CPG pour les anglo-saxons : Central Pattern Generator) déclencheur d'une excitation vagale entraînant le réflexe de vomissement.

Ce CPG peut être stimulé par des voies afférentes directes ou indirectes. On décrit quatre voies afférentes :

*** La zone gâchette chémoréceptrice (CTZ) Chemoreceptive Trigger Zone**

Située dans l'area postrema du tronc cérébral, elle se trouve en dehors de la barrière hémato-encéphalique et est donc exposée au sang et au LCR.

Cette CTZ possède elle-même des afférences : projection des noyaux vestibulaires, nerfs vagues et splanchniques.

Elle est stimulée par certains médicaments (opioïdes, AINS, antibiotiques, chimiothérapie, antidépresseurs, digoxine, ...) et également par la toxine botulique ou lors de troubles métaboliques (hypercalcémie, hyponatrémie, uricémie, insuffisance rénale, hépatique, ...)

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

* SNC (cortex cérébral, système limbique, diencephale, méninges)

Possède des afférences sensorielles (vue, odorat, goût).

Il peut être également stimulé par l'hypertension intracrânienne, tumeur, métastase cérébrale, atteinte méningée ou encore par des stimuli supérieurs : émotion (peur, anxiété, ...), douleur, réponse conditionnée (nausées anticipées).

* Système vestibulaire

Génère le mal des transports, répond également à des stimulations visuelles, aux mouvements, à des pathologies du système vestibulaire (exemple maladie de Ménière) ou encore à des infections ou des tumeurs

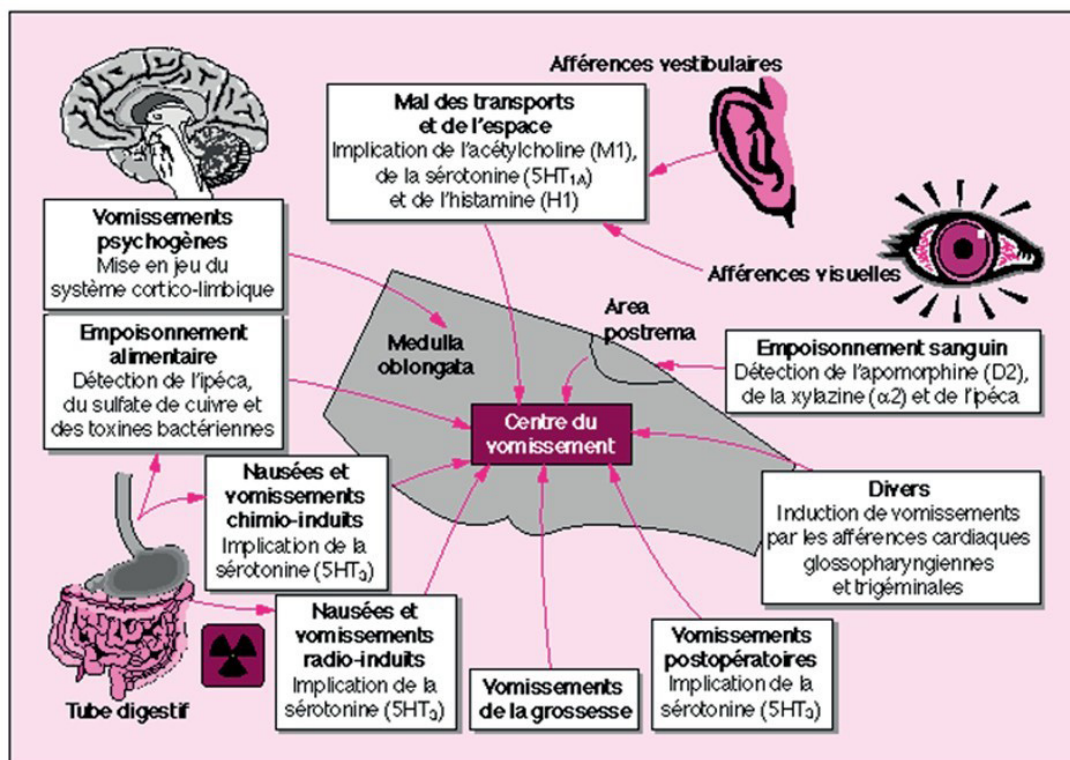
* Voies périphériques

La stimulation s'effectue via des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs qui se situent au niveau du tractus gastro-intestinal, des séreuses ou des viscères.

Ces récepteurs sont stimulés mécaniquement par étirement (stase gastrique, gastroparésie, constipation, iléus, occlusion, toux, encombrement trachéo-bronchique, distension génito-urinaire ou biliaire, ...) ou chimiquement (toxines bactériennes, lésions de la muqueuse gastro-intestinale (candidose, RGO, ...), inflammation péritonéale, radiothérapie ou chimiothérapie).

Ces voies afférentes mettent en jeu des neuromédiateurs différents.

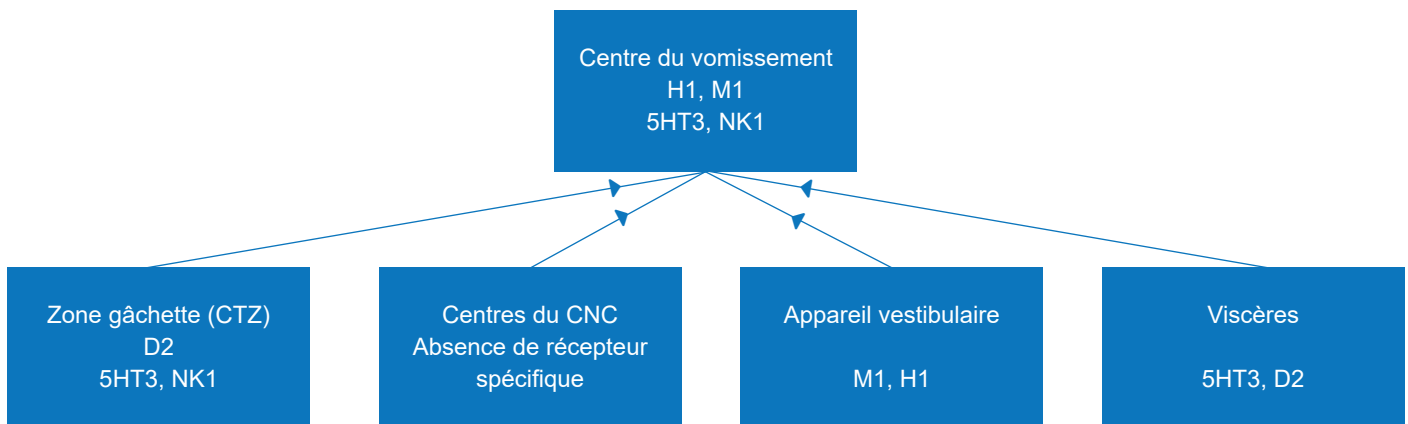
En fonction de l'origine du stimulus, on peut cibler le neuromédiateur impliqué afin d'obtenir une réponse thérapeutique optimum.



• Neuromédiateurs impliqués dans les nausées et les vomissements

Selon le type de nausées, les récepteurs et neuromédiateurs en jeu sont différents.

La connaissance de ces mécanismes permet d'adapter la thérapie à l'étiologie de ces nausées-vomissements.



H1 = Récepteur histamine
M1 = récepteur acétylcholine (ou muscarinique)
NK1 = récepteur substance P
D2 = récepteur dopamine
5HT3 = récepteur sérotonine

Au niveau périphérique, les agents antitumoraux stimulent la libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur.

Ces médiateurs se lient à leurs récepteurs respectifs, notamment pour la sérotonine des récepteurs de type 3 (5-hydroxytryptophane ou 5-HT) et de type 1 pour neurokinines (NK1).

Ces récepteurs se situent sur les extrémités terminales des voies vagales afférentes.

Ce stimulus se termine dans le tronc cérébral dorsal, essentiellement dans le noyau du tractus solitaire (NTS), et active le centre du vomissement. Ce mécanisme dépendant des voies vagales est considéré comme prédominant à la phase aiguë, notamment la voie 5-HT3.

Au niveau de la CTZ, non protégée par la barrière hématoencéphalique, les substances chimiques (antitumoraux, toxines, métabolites...) peuvent stimuler directement cette zone.

Les neuromédiateurs impliqués sont alors la sérotonine, la dopamine et la substance P (NK-1).

4- La prise en charge des NVCI (10-11)

•Types de prise en charge

Dénomination	Caractéristiques
Prophylaxie primaire	Traitement préventif mis en place <u>dès le 1^{er} cycle</u> de chimiothérapie
Prophylaxie secondaire	Traitement préventif mis en place suite à la survenue de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie
Traitement de secours	Traitement mis en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

• Conseils aux patients

Essentiellement des règles hygiéno-diététiques :

- Favoriser l'hydratation, prévenir l'insuffisance rénale
- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas/collations par jour
- Attention aux odeurs : proposer des repas froids, utiliser une tasse fermée avec paille
- Manger lentement
- Éviter les aliments trop gras, frits et trop épicés
- Privilégier des aliments faciles à digérer
- Proposer des boissons au goût du patient entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola (dégazé ou non) ...
- Maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas. Si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique

• Thérapies médicamenteuses

Les thérapies disponibles pour la prise en charge de ces effets secondaires ont connu des évolutions importantes ces deux dernières décennies avec l'arrivée de deux classes d'antiémétiques à fort index thérapeutique :

- Les antagonistes des récepteurs de type 3 à la sérotonine (anti-5HT3 ou sétrons)
- Les antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (anti-NK1 ou pitans), associés ou non à des corticoïdes.

D'autres molécules peuvent se révéler utiles en traitement de secours chez les patients qui ont des nausées et vomissements intercurrents malgré un traitement prophylactique optimal.

On peut citer les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (anti-D2).

Les benzodiazépines n'ont pas d'activité antiémétique intrinsèque mais ont montré un intérêt dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements anticipés ou en complément dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux.

L'Olanzapine qui inhibe plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs a montré une efficacité pour prévenir les NVCI aigus et retardés.

		Anti-D2	Anti-H1	Anti-M1	Anti-5HT2	Anti-5HT3	Anti NK1	Anti CB1
	CIBLE	DOPAMINE	HISTAMINE	ACETYLCHOLINE	SEROTONINE		SUBSTANCE P	CANNABINOIDE
DCI	SPECIALITES							
Métoclopramide	ANASIN® PRIMPERAN®	++				+		
Dompéridone	MOTILIUM®	++						
Ondansétron	ZOPHREN®					+++		
Granisétron	KYTRIL®					+++		
Palonosétron	ALOXI®					+++		
Dimenhhydrinate	NAUSICALM®		++	++				
Scopolamine	SCOPOLAMINE SCOPODERIM®			+++				
Halopéridol	HALDOL®	+++						
Prochlorpérazine	STEMETIL® (ATU)	++	+					
Méthotrimeprazine	NOZINAN®	++	+++	++	+++			
Dronabinol	MARINOL® (ATU)					+		+++
Aprepitant	EMEND®						+++	
Rolapitant	VARUBY®						+++	
Netupitant	AKYNZEO® *						+++	
Olanzapine	ZYPREXA®	++	+++	+++	+++	+		

* : AKYNZEO® est une association de Palonosétron et de Nétupitant

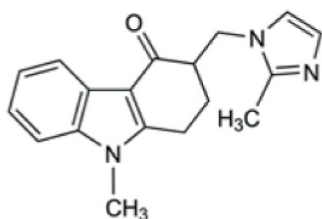
2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

• Les Sétrons (anti 5-HT3)

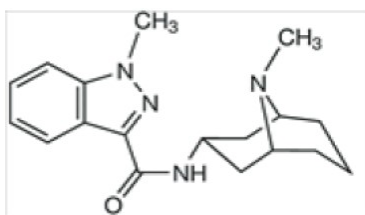
Commercialisés dans les années 90, ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, principalement situés sur les nerfs vagues et au niveau de la CTZ. Ces récepteurs à la sérotonine ont un rôle dans la régulation de l'appétit, du cycle veille/sommeil, de l'humeur et des vomissements.

Les sétrons sont utiles pour prévenir les nausées et vomissements aigus, il n'y a pas de bénéfice à les prescrire en phase retardée.

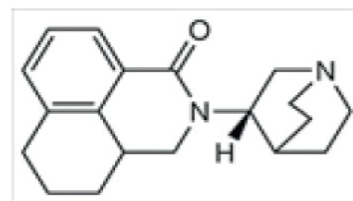
Actuellement en France, trois molécules sont disponibles :



Ondansétron



Granisétron



Palonosétron

Leur administration par voie orale est aussi efficace que par voie veineuse, une administration biquotidienne n'apporte pas d'avantages par rapport à une administration unique et l'augmentation des posologies n'est pas nécessaire du fait de la saturation des récepteurs.

Leurs principaux effets secondaires sont les céphalées, la constipation, les troubles du rythme cardiaque, (allongement de l'intervalle QT ---> reco ANSM 2013 sur la réévaluation de la posologie de l'Ondansétron IV) mais aussi plus rarement bouffées de chaleur, hoquets, convulsions, ... et sur le plan biologique, une élévation transitoire des transaminases.

Il est recommandé de faire un ECG avant la première cure de chimiothérapie afin de détecter les sujets à risques de torsade de pointe (12).

Posologie des Sétrons selon les dernières recommandations MASCC et ESMO 2016

MOLECULE	VOIE	DOSE
DISPONIBLE		
ONDANSETRON	IV	8 mg ou 0.15 mg/kg
	Oral	16 mg (1)
GRANISETRON	IV	1 mg ou 0.01 mg/kg
	Oral	2 mg (1mg (2))
PALONOSETRON	IV	0.25 mg
	Oral	0.5 mg
NON DISPONIBLE		
DOLASETRON	Oral	100 mg
TROPISETRON	IV	5 mg
	Oral	5 mg

(1) Les études randomisées ont testé 8 mg deux fois par jour

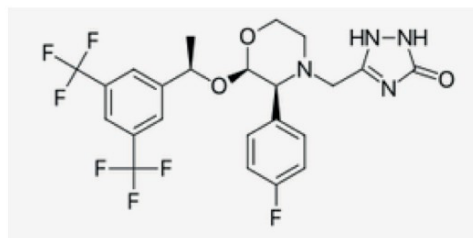
(2) Certains auteurs préfèrent utiliser 1 mg

• Les Pitants (anti-NK1)

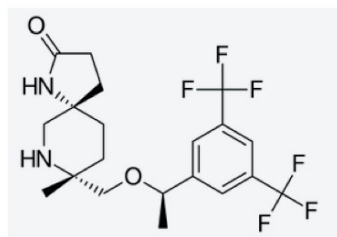
La substance P ou neurokinine 1, est un peptide dont les récepteurs NK1 sont situés au niveau central, notamment CTZ et NTS, ainsi qu'au niveau périphérique.

L'administration de ces drogues se fait par voie orale.

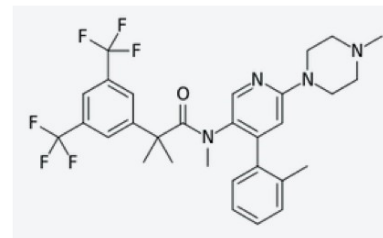
Une forme injectable, Fosaprépitant (IVEMED®) prodrogue hydrosoluble de l'Aprépitant, a existé sur le marché français mais est désormais retirée.



Aprépitant



Rolapitant



Nétupitant

Contrairement à l'Aprépitant, le Nétupitant et le Rolapitant possèdent une longue demie vie et la prise unique à J1 de ces deux molécules permet une prophylaxie des NVCI retardés sur plusieurs jours.

Aprépitant et Nétupitant, à la fois substrats et inhibiteurs du CYP3A4, exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le Rolapitant (13-14) est également métabolisé par le CYP3A4 en un métabolite actif, le M19 mais sans action inhibitrice de ce cytochrome. Il semble que ce médicament donne moins d'interactions que les deux précédents.

La conséquence directe en cancérologie est la précaution d'emploi des pitants avec la Trabectedine (Yondelis®) et l'Ifosfamide (Holoxan®).

D'autre part, les recommandations MASCC/ESMO 2016, préconisent de diminuer les doses de dexaméthasone orales de 20 à 12 mg

Posologie des Pitants selon les dernières recommandations MASCC et ESMO 2016

MOLECULE	VOIE	TYPE NVCI	DOSE
DISPONIBLE			
APREPITANT	Oral	Aigus	125 mg à J1
	Oral	Retardés	80 mg à J2 et J3
ROLAPITANT	Oral	NC	180 mg à J1
NON DISPONIBLE			
FOSAPREPITANT	IV	NC	150 mg à J1

Attention, l'Aprépitant 165 mg en une dose unique à J1 (pas de prise à J2 et J3) est enregistré par l'EMA mais aucun essai clinique randomisé a testé ce schéma

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

• Association à dose fixe sétron et anti-NK1

La révision des recommandations MASCC/ESMO 2016 a été en partie motivée par l'apparition de deux nouveaux anti-NK1 : Rolapitant et Nétupitant.

Le Rolapitant (VARUBY®) est le premier approuvé par la FDA.

Le second approuvé sous la forme d'une association, AKYNZEO® ou NEPA (Nétupitant-Palonosétron) (15) se présente sous la forme d'une gélule contenant une capsule de Palonosétron à 0,5 mg et trois comprimés à 100 mg de Nétupitant.

Ce nouveau médicament possède l'AMM dans la prévention des NVCI aigus et retardés, liés aux chimiothérapies :

- . Hautement émétisantes à base de cisplatine
- . Modérément émétisantes

La posologie, par voie orale, est d'un comprimé à prendre une heure avant la chimiothérapie, sans croquer, ouvrir ou diluer.

Cette prise unique permet de prévenir pendant 5 jours des nausées et vomissements aigus et retardés.

• Corticoïdes

Leur mécanisme d'action est mal connu. Ils inhiberaient la synthèse des prostaglandines dont les propriétés émétisantes sont reconnues (16).

Les corticoïdes augmentent l'efficacité des antiémétiques auxquels ils sont associés et, en monothérapie, ils sont suffisants pour prévenir les NVCI induits par les chimiothérapies faiblement émétisantes.

À noter que, malgré l'efficacité des autres corticoïdes comme antiémétique, les recommandations MASCC/ESMO sont basées sur l'utilisation de la dexaméthasone. Sa place, comme le corticoïde de référence, est due aux nombreuses études construites avec cette molécule.

Ainsi, la dose de 12 mg de dexaméthasone est la seule à avoir été testée dans de grands essais randomisés avec les anti-NK1 (17-18).

Posologie de Dexaméthasone selon les dernières recommandations MASCC et ESMO 2016

RISQUE	TYPE NVCI	DOSE
HEC	Aigus	20 mg en une prise à J1 (12 mg si associé à l'Apétitant)
	Retardés	8 mg deux fois par jour de J2 à J3-J4 (8 mg une fois par jour si associé à l'Apétitant)
MEC	Aigus	8 mg en une prise à J1
	Retardés	8 mg une fois par jour J2-J3 (certains auteurs utilisant 4 mg deux fois par jour)
LEC	NA	4-8 mg en une prise à J1
VLEC	NA	NR

Tableau d'équivalence des corticoïdes

DCI	Approx. Dose Eq (en mg)	Effet glucocorticoïdes (potentiel anti-inflammatoire)	Effet minéralocorticoïde (potentiel rétention Na ⁺)	Demi-vie biologique (heure)
Hydrocortisone*	20	1	1	8-12
Prednisone	5	4	0,8	18-36
Prednisolone	5	4	0,8	18-36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	18-36
Dexaméthasone	0,75	25-30	0	36-54
Bétaméthasone	0,75	25-30	0	36-54

*Hydrocortisone ou cortisol : Hormone naturelle de référence

• Antagonistes dopaminergiques (Anti-D2) (19)

Les agonistes dopaminergiques agissent sur les récepteurs D2, situés principalement au niveau de la CTZ, mais aussi au niveau périphérique pour certains d'entre eux.

Pendant longtemps, seul arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre les NVCI en association aux corticoïdes, ce sont des molécules avec de nombreux effets secondaires : syndrome extrapyramidal, dyskinésie, somnolence, troubles cardiovasculaires et des diarrhées.

Deux molécules sont particulièrement utilisées :

- Métoclopramide

Il augmente la tonicité du sphincter gastro-œsophagien, relâche le sphincter pylorique et possède également un effet direct sur la CTZ.

La posologie maximale est 10 mg 3 fois par jour pendant 5 jours. La dose journalière ne doit pas excéder 0.5 mg/kg. Les doses doivent être réduites de moitié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.

- Dompéridone

Notamment à cause du risque d'allongement de l'espace QT, la dompéridone doit être prescrite pour une durée maximale de 7 jours, sans dépasser 30 mg/jour par voie orale chez l'adulte. Son action est principalement périphérique.

• Benzodiazépines

Elles sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives et amnésiantes dans la prévention des NVCI anticipés et en deuxième ligne de traitement en cas d'échec d'une première thérapie.

Une étude d'Harrousseau (20) en 2000 a montré que l'ajout du Lorazépam à la bithérapie classique (Ondansétron et Méthylprednisolone) améliorait la qualité de vie des patients, sans augmenter les effets indésirables et en diminuant le nombre d'épisodes vomitifs et nauséux.

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

Afin de réduire les effets secondaires classiques des benzodiazépines : somnolence, sédation, faiblesse musculaire et l'ataxie, il faut privilégier les molécules de demi vie courte de type Alprazolam ou Lorazépam.

Les recommandations MASCC/ESMO analysent les données de la littérature et relèvent la difficulté de contrôler les nausées d'anticipation par un traitement pharmacologique. Ces nausées sont considérées comme une réponse apprise à la chimiothérapie. La meilleure approche consiste dans le contrôle optimum des NVCI aigus et retardés à l'aide du traitement le plus adapté et ceci dès la première cure. Les thérapies complémentaires de type relaxation, musicothérapie, massage ... peuvent se révéler utiles pour contrôler ce type de NVCI.

• Neuroleptiques

Les deux neuroleptiques les plus utilisés pour lutter contre les NVCI sont l'Halopéridol et l'Olanzapine (21-22-23).

L'Olanzapine est une molécule qui agit sur de nombreux récepteurs : dopaminergiques (D1, D2, D3 et D4), sérotoninergiques (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ et 5-HT₆), aux catécholamines (adrénergique α 1), à l'acétylcholine (muscariniques) et à l'histamine (H1). Son action sur les nausées et vomissements est mal connue, de nombreux essais (24-25-26) ont été menés et mis en avant son activité dans le cadre de cette indication, du fait de son action sur de nombreux récepteurs impliqués dans les NVCI.

Les recommandations, ASCO - JCO d'octobre 2017 (27), intègrent désormais ce médicament à la dose de 10 mg par jour de J1 à J4 dans les HEC avec cisplatine ou avec anthracycline-cyclophosphamide (qualité de preuve haute et recommandation forte).

Cette recommandation n'est pas reprise dans les Référentiels Inter-Régionaux en Soins Oncologiques de Support (AFSOS, maj du 15 décembre 2017, basée sur le Guideline MASCC/ESMO 2016).

L'AFSOS réserve une place à l'Olanzapine dans la prophylaxie secondaire.

• Thérapies complémentaires (28)

Plusieurs méthodes sont décrites.

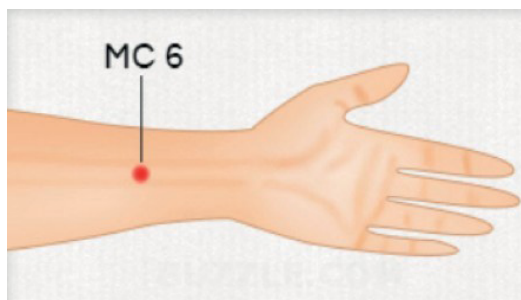
Une des plus documentées concerne le recours à l'acupuncture ou à l'électrostimulation.

* Acupuncture ou électrostimulation (29-30-31)

Dans les études, l'électrostimulation est d'efficacité supérieure à l'acupuncture.

Ces techniques utilisent les mêmes points, en général le 6MC mais également le 36E et le 4RP.

Les séances ont lieu la veille ou quelques heures après la chimiothérapie et diminuent la sévérité des nausées aiguës, en revanche il n'existe aucune donnée disponible concernant les événements retardés.



Les effets indésirables sont inexistants lors de séances d'acupuncture. La technique de l'électrostimulation peut quant à elle entraîner rash transitoire, irritation de la peau aux points d'électrode, choc électrique ou aggravation de paresthésie chez les patients porteurs de neuropathie périphérique.

* Phytothérapie et aromathérapie (32)

La principale plante utilisée dans le traitement des nausées et vomissements est le gingembre (33-34). Le rhizome de cette plante est utilisé comme remède gastro-intestinal. L'EMA lui attribue un usage bien établi dans le traitement des nausées et vomissements dus au mal des transports. Il n'y a pas suffisamment d'études qui mettent en évidence une activité dans la prise en charge des NVCI.

Les infusions de menthe poivrée aideraient à combattre ces nausées.

Les huiles essentielles peuvent être également utilisées pour prévenir les nausées et les vomissements.

On peut citer les HE de basilic exotique (*Ocimum basilicum* spp. *Basilicum*), de citron (*Citrus lemon*) et de menthe poivrée (*Mentha piperita*). Cette dernière est la seule à avoir un usage bien établi par l'EMA, en particulier dans les nausées et vomissements post-opératoires (35).

Une étude menée en 2013 (36) montre une régression du nombre d'épisodes dans les 24 heures qui suivent une chimiothérapie suite à l'ingestion toutes les 4 heures de capsules contenant des HE de *Mentha Spicata* et de *Mentha Piperita*.

* Autres thérapies

On peut citer la relaxation, le massage, l'hypnose ou encore la musicothérapie.

Ces approches peuvent permettre de diminuer l'impact des NVCI. La participation active du patient requise dans ce type de thérapie complémentaire, peut lui donner un sentiment de contrôle sur ses NVCI.

* Cannabinoïdes

Le Césamet® (ou Nabilone) a été autorisé en 1985 aux USA par la FDA pour traiter les NVCI chez des patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels. Il s'agit d'un cannabinoïde de synthèse, analogue au Δ^9 -THC. Cependant sa mise sur le marché n'a été effective qu'en 2006.

Il fut ensuite commercialisé au Canada, en Australie, au Royaume-Uni et en Espagne.

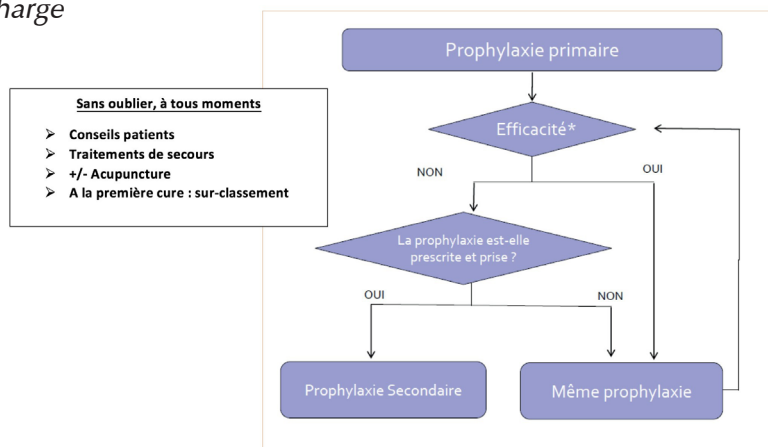
Ce médicament se présente sous la forme de gélules contenant 0,5 mg ou 1 mg de Nabilone. La posologie usuelle est de 1 à 2 mg, deux fois par jour, sans dépasser 6 mg par 24 heures.

Le traitement est à commencer la veille ou le jour même de la chimiothérapie, puis il devra être pris durant tout le cycle et pourra être continué 48 heures après la fin de la chimiothérapie.

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

5 - Prophylaxie des NVCI

Mise en œuvre de la prise en charge



• Prophylaxie primaire des NVCI

** HEC (Chimiothérapie Hautement Émétisante)*

Les nouvelles recommandations intègrent désormais le Rolapitant ainsi que le NePA.

En revanche l'Olanzapine n'a pas encore trouvé sa place dans la prophylaxie primaire, contrairement aux recommandations 2017 de l'ASCO.

À noter, qu'en France, le NePa possède l'AMM pour les protocoles hautement émétisants mais uniquement ceux comportant du Cisplatine.

À noter également que les évaluations du Rolapitant à la dose de 180mg ont associé la dexaméthasone à pleine dose (20 mg à J1 et 8 mg deux fois par jour de J2 à J4). Cette posologie n'a pas réduite car le Rolapitant a un faible effet inducteur sur le CYP3A4.

Concernant les chimiothérapies AC (Anthracycline + Cyclophosphamide) désormais classées en hautement émétisantes, les études confortent l'utilisation d'un anti-NK1.

La tendance à diminuer les stéroïdes dans la phase retardée en raison de leurs effets secondaires pose la question de l'usage de ces molécules lors des protocoles AC. Un schéma sans corticoïde à base d'Aprépitant 125 mg à J1 et 80mg à J2 et J3 ou de Rolapitant à dose unique de 180mg à J1 se dégage des recommandations MASCC/ESMO 2016.

Recommandations AFSOS, Chimiothérapie HEC, Décembre 2017

JOUR 1	JOURS 2-3-4
APREPITANT 125 mg SETRON (au choix) CORTICOIDE	APREPITANT 80 mg (J2-J3) CORTICOIDE*
ou	
ROLAPITANT 180 mg SETRON (au choix) CORTICOIDE	CORTICOIDE*
ou	
NePa (NETUPITANT 300mg + PALONOSETRON 0,5mg) (Uniquement pour protocole avec Cisplatine) CORTICOIDE	CORTICOIDE

*: À discuter avec une chimiothérapie de type AC

* MEC (Chimiothérapie Moyennement Émétisante)

Les précédentes directives MASCC/ESMO recommandaient palonosétron associé à la dexaméthasone avec, pour les chimiothérapies ayant une incidence importante de NVCI retardées, une prophylaxie possible sur plusieurs jours à base de dexaméthasone.

En phase aiguë, le groupe d'experts MASCC/ESMO a analysé les études sur le palonosétron (37).

Le biais concernant les MEC concernent la molécule de chimiothérapie utilisée, la majorité d'entre-elles ont été menées avec du cisplatine, molécule HEC, ou encore sans corticoïde.

D'après cette analyse, il n'y a pas de preuve de la supériorité du palonosétron dans les MEC par rapport aux autres sétrons lorsqu'ils sont combinés avec la dexaméthasone.

Concernant la prophylaxie des événements retardés, il n'y a pas de données solides qui évaluent la dexaméthasone ou tout autre thérapie dans le cadre des chimiothérapies modérément émétisantes.

La question centrale a été la place des anti-NK1 dans la prévention des NVCI modérément émétisants.

Un essai randomisé évaluant le rôle d'un anti-NK1 associé à un inhibiteur 5-HT3 et à la dexaméthasone conclut à la supériorité de l'association des 3 molécules (contrôle global : 83,2% vs 71,3% ; aiguë : 96,5% vs 91,6% et retardé : 84,5% vs 73,9%).

Les conclusions sont d'utiliser désormais une association anti-NK1, anti-5HT3 et corticoïde à J1. Dans ce cadre, l'usage d'un stéroïde à l'activité non démontré sur la phase retardée ne se justifie plus.

A noter que malgré l'AMM octroyée au NePa dans le cadre des NVCI lors des chimiothérapies moyennement émétisantes, cette association n'a pas été reprise dans les recommandations AFSOS.

Recommandations AFSOS, Chimiothérapie MEC, Décembre 2017

JOUR 1	JOURS 2-3
APREPITANT 125 mg SETRON (au choix) CORTICOÏDE	APREPITANT 80 mg (J2-J3)
ou	
ROLAPITANT 180 mg SETRON (au choix) CORTICOÏDE	

* LEC (Chimiothérapie Faiblement Émétisante)

Dans les directives précédentes MASCC/ESMO, une seule étude de cohorte prospective évaluait l'efficacité du Granisétron pour prévenir les nausées et vomissements.

Dans cette étude, les patients ont reçu soit le Métoprolamide, soit la Dexaméthasone ou soit le Granisétron. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les différents schémas pour la prévention des NVCI aigus ou retardés.

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

Recommandations AFSOS, Chimiothérapie LEC, Décembre 2017

JOUR 1
ANTI D2
OU
CORTICOÏDE
OU
SETRON (AU CHOIX)

** VLEC (Chimiothérapie Très Faiblement Émétique)*

Aucune prophylaxie antiémétique ne doit être administrée chez les patients sans antécédents de nausées ou de vomissements recevant une chimiothérapie très faiblement émétique.

• Prophylaxie surclassée

Le référentiel AFSOS de décembre 2017 recommande d'adapter la prophylaxie en cas de facteurs de risque importants. On parle dans ce cas de prophylaxie primaire surclassée. Le principe est d'appliquer la prophylaxie du niveau émétique supérieure.

HEC	▶	Prophylaxie HEC + Olanzapine
MEC	▶	Prophylaxie HEC
LEC	▶	Prophylaxie MEC
VLEC	▶	Prophylaxie LEC

• Prophylaxie secondaire

Malgré un traitement prophylactique primaire adapté, des NVCI réfractaires peuvent survenir. Dans cette situation, il faut réévaluer la prophylaxie primaire.

Les recommandations MASCC/ESMO ainsi que AFSOS préconisent de rajouter à la prophylaxie primaire une thérapie non encore prescrite pour les cures suivantes.

On peut citer, sans ordre de préférence :

- Anti-NK1
- Sétron
- Corticoïde
- Anti-D2
- Psychotrope : Neuroleptique / Benzodiazépine
- Cannabinoïde (non disponible en France)

Dans une étude (38), 112 patients sur 276 traités par une chimiothérapie HEC ont souffert de nausées et de vomissements malgré une prophylaxie bien menée par J1 : palonosétron + fosaprépitan et de J1 à J4 : dexaméthasone.

108 patients réfractaires ont été randomisés en deux bras :

Bras 1 (n=56) prophylaxie primaire + Olanzapine 10 mg per os pendant 3 jours

Bras 2 (n=52) prophylaxie primaire + Métoclopramide 10 mg per os 3 fois par jour pendant 3 jours.

Au cours de la période d'observation de 72 heures après une nouvelle cure de chimiothérapie, les patients traités par Olanzapine étaient mieux contrôlés que ceux traités par Métoclopramide : pour les vomissements 70% de contrôle vs 31% et pour les nausées 68% vs 23%.

Les recommandations ASCO 2017 préconisent d'utiliser en première intention, si ce médicament n'a pas encore été utilisé, l'Olanzapine à 10 mg per os par jour pendant 3 jours dans le cadre d'une prophylaxie secondaire.

• Traitements de secours

Au cours d'une chimiothérapie et même si la prophylaxie primaire a été bien menée, des nausées et vomissements peuvent se déclarer.

3 cas de figure peuvent être définis :

----> Pendant la chimiothérapie :

Sétron : optimisation de la posologie

Anti-D2 : Alizapride (PLITICAN®) : 100 à 200 mg en perfusion IV de 15 minutes ou Métoclopramide : 30 mg en perfusion IV de 15 minutes

Corticoïdes : NON

Benzodiazépine : si échec, en IV ou en per os

----> Pendant les 24 premières heures :

Sétron +/- Anti-D2 +/- Benzodiazépine

----> En phase retardée :

Anti-D2 +/- Benzodiazépine

• Situations particulières

* Chimiothérapie en continu per os

Exemple : Capécitabine ou Cyclophosphamide métronomique

Dans cette situation, les recommandations AFSOS préconisent d'éviter les corticoïdes au long cours mais de recourir à un Anti-D2 une heure avant la prise ou, en cas d'échec à un sétron.

* Chimiothérapie sur plusieurs jours

Les quelques études disponibles dans cette situation concernent essentiellement des chimiothérapies comportant du Cisplatine sur 5 jours (exemple : BEP dans les tumeurs germinales).

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

Une étude (39) avec un régime de cisplatine 5 jours a comparé un anti-5HT3 pendant 5 jours et la dexaméthasone 20 mg à J1 et J2.

Après randomisation une partie des patients recevaient aprépitant 125 mg au J3 et 80 mg de J4 à J7 associé à la dexaméthasone et l'autre partie recevaient un placebo associé à la dexaméthasone.

La réponse complète est significativement supérieure avec l'aprépitant.

Les recommandations AFSOS préconisent pour ce type de chimiothérapie d'utiliser la prophylaxie adaptée à leur traitement pendant toute sa durée et pendant 2 jours après la fin de celui-ci.

Notamment pour les chimiothérapies à base de cisplatine, ils recommandent aprépitant 125 mg à J1 puis 80 mg les jours suivants, à poursuivre 2 jours après la dernière injection.

Dans cette situation, noter l'absence de données pour le moment concernant le NePa, le palonosétron ainsi que le rolapitant.

6 - Conclusion

On peut trouver dans les établissements des protocoles qui n'ont jamais été réévalués, des pratiques différentes selon les services, une méconnaissance des dernières recommandations ou relever également une inobservance des patients notamment sur les prises orales.

Ces nouvelles recommandations MASCC/ESMO sont l'occasion de faire un bilan sur les pratiques de prise en charge des NVCI dans les établissements.

Ceci doit se traduire en particulier, pour les chimiothérapies hautement émétisantes, par l'emploi systématique d'un anti-NK1 et d'un sétron avec éventuellement un corticoïde mais également par le classement des protocoles AC dans cette catégorie de risque de NVCI.

Enfin il est indispensable de proposer dès la première cure, la prévention optimum de ce risque de NVCI et d'évaluer les facteurs de risque pouvant justifier le recours à un traitement surclassé ou l'adjonction d'une thérapie supplémentaire type Olanzapine.

Bibliographie :

- 1 - 2010 MASCC and ESMO Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. F. Roila, A. Molassiotis et Coll., *Annals of Oncology* 21 (Supplément 5) : 232-243, May 2010
- 2 - 2016 MASCC and ESMO Guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients F. Roila, A. Molassiotis et Coll., *Annals of Oncology* 27 (Supplément 5) : 119-133, 2016
- 3 - Évaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers, Marion Courcier, 14 Décembre 2016, Thèse Doctorat Pharmacie, Université d'Angers
- 4 - Osoba D et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 116-23
- 5 - Roscoe JA et al. Patient experience is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 2701-8
- 6 - Martin M, Diaz-Rubio E. Emesis during past pregnancy: a new prognostic factor in chemotherapy induced emesis. *Ann Oncol* 1990 ; 1 : 152-3
- 7 - Morrow GR. The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 1985 ; 55 : 2766-70
- 8 - Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis: definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989 ; 64 : 1117-22
- 9 - Physiopathologie des nausées/vomissements – Traitements pharmacologiques, Dr Vincent Gamblin, Unité soins palliatifs du COL à Lille, 19 ème congrès de la sfap, 2013, Lille
- 10 - Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits, Référentiel AFSOS, mise à jour 15 décembre 2017 <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/02/NVCI-MAJ-J2R-DECEMBRE-2017-VF.pdf>
- 11 - Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, JP Durand, I Madelaine et F Scotté ; *Bulletin du cancer* 96, N° 10 : 951-960, Octobre 2009
- 12 - Brygger L, Herrstedt J. 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1407–1422
- 13 - Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079–1089
- 14 - Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer : a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1071–1078
- 15 - Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25 :1328–1333
- 16 - Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine Thérapeutique*. 2000 Jul 10;3(2):149–57 17 - Roila F, Ruggeri B, Ballatori E et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis : a randomized, double-blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248–1253
- 18 - Saito M, Aogi K, Sekine I et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115–124
- 19 - Etienne-Selloum N, Faure S. Antiémétiques dopaminergiques. In: *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique*. Elsevier-Masson. Issy-les-Moulineaux; 2015. p. 418–22
- 20 - Harousseau JL, Zittoun R, Bonnetterre J, et al. [Improvement in the control of chemotherapy induced emesis with ondansetron, methylprednisolone and lorazepam combination in patients treated by a moderate emetic treatment and uncontrolled by a previous antiemetic combination]. *Bull Cancer* 2000 ; 87 : 491-7

2 | Prise en charge des Nausées et Vomissements Chimio Induits (NVCI)

- 21 - Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):214–21
- 22 - Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:131
- 23 - Büttner MT. Haloperidol dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements : une revue systématique des essais randomisés et contrôlés. Genève; 2004
- 24 - Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–195
- 25 - Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675–682
- 26 - Navari RM, Qin R, Ruddy KJ et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC): Alliance A221301, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 29S): abstr 176
- 27 - Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update . Paul J. Hesketh, Mark G. Kris et Coll., *JCO* 2017 35:28, 3240-3261
- 28 - Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 May 1;94(5):483–8
- 29 - Streitberger K, Ezzo J, Schneider A. Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1–2):107–17
- 30 - McKeon C, Smith C, Hardy J, Chang E. Acupuncture and Acupressure for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Aust J Acupunct Chin Med*. 2013;8:2–27
- 31 - Lee J, Dodd M, Dibble S, Abrams D. Review of Acupressure Studies for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Control. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Nov;36(5):529–44
- 32 - Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Oct;102(10):854–62
- 33 - European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128142.pdf
- 34 - Marx W, McCarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Apr 9;14(1):134
- 35 - European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25]. Available from : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059393.pdf
- 36 - Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh MK. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *ecancermedicallscience*. 2013;7:290
- 37 - Popovic M, Warr DG, Deangelis C et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014 ; 22 : 1685–1697
- 38 - Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655–1663.
- 39 - Albany C, Brames MJ, Fausel C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3998 - 4003

3 | Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes

Centre testeur depuis 2013 et passage depuis mars 2017 en routine sur l'ensemble de sa production, l'**Institut Paoli-Calmettes** utilise **DrugCam** comme solution de contrôle de leurs préparations en URC.

Nous avons sollicité le **Dr BENIZRI** pour un retour d'expérience après cette première année d'utilisation.

Dr BENIZRI, pouvez-vous nous présenter votre établissement et brosser les grandes lignes de votre organisation ?

L'**institut Paoli-Calmettes**, Centre de Lutte Contre le Cancer de Marseille, dispose de 342 lits dont 51 places en Hôpital de Jour Médical.

L'activité de production des chimiothérapies est de 60 000 préparations par an avec une unité d'environ 100m² équipée de 3 isoteurs en surpression et 4 postes de travail.

L'équipement d'un 4ème isoteur avec 2 postes de travail supplémentaire est prévu en 2018. La production est assurée de 8h00 à 18h30 avec 6 préparateurs et 2 pharmaciens (1 interne et 1 sénior).

Environ 35% de l'activité de production des chimiothérapies ambulatoires est anticipée.

Pour certains profils de patients et de protocoles de chimiothérapie, une organisation spécifique d'anticipation des prescriptions, est assurée à partir d'une évaluation clinique téléphonique des patients par un IDE spécialisé et une mise à disposition anticipée du bilan biologique.

Une préparation anticipée de doses standards est également prévue mais reste en attente des tests en cours du nouveau module de fabrication du logiciel Chimio pour un fonctionnement dématérialisé avec **DrugCam**.

A l'ouverture de la nouvelle unité en 2013, une dématérialisation complète de la fiche de fabrication a été initiée. Seules les étiquettes de préparation sont alors éditées et la lecture du code barre de l'étiquette correspondant au numéro d'ordonnancier permet l'ouverture de la fiche de fabrication en début de préparation et sa validation avec le passage à l'état préparé en fin de préparation.

Dans cette organisation, un double contrôle visuel humain est assuré par 1 préparateur pour les 2 à 3 postes de travail de production occupés selon la journée.

Dès 2013, un partenariat est signé avec Eureka pour que l'IPC soit centre testeur.

Après 3 ans de tests comprenant, dans un premier temps, la validation des performances du dispositif puis ensuite, les problématiques fonctionnelles (interface, fonctionnalités **Drugcam**, scenario..), le fonctionnement en production est débuté en janvier 2017 sur environ 1/3 de l'activité puis à partir de mars 2017 sur l'intégralité de la production.



Quelle réponse DrugCam apporte à l'obligation de mise en oeuvre d'un contrôle des préparations de chimiothérapies et le respect des Bonnes Pratiques de Préparations

Les Bonnes Pratiques de Préparation (03/12/2007) sont nos recommandations opposables.

Elles imposent une obligation de résultat sur le contrôle de la nature de « chaque matière première ainsi que sa masse ou son volume ».

En revanche, la méthode n'est pas imposée et doit être effectuée « soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée ». De plus, une libération pharmaceutique est assurée au regard « des matières premières entrant dans la composition de la préparation, des calculs visant à déterminer les volumes ou quantités mises en œuvre et des résultats des contrôles réalisés ».

Les autres recommandations internationales ne sont pas plus restrictives sur la méthode et le double contrôle au cours de la préparation par une seconde personne pour confirmer l'utilisation du bon produit, à la bonne dose, et pour le bon patient, est la recommandation à minima (ISMP Guidelines for safe sterile compounding 2011, ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy 2015).

Concernant **DrugCam**, le principe est de remplacer le double contrôle visuel humain par un contrôle vidéo en associant une vérification automatique en cours de process des étapes critiques d'une préparation et son enregistrement vidéo complet.

Le bon patient est vérifié par le contrôle de l'étiquette de préparation en début et fin de préparation. Les solvants d'administration et de reconstitution sont également tracés dans ces étapes critiques.

L'analyse qualitative est vérifiée soit par lecture data matrix des flacons d'anticancéreux soit par identification de l'étiquette. L'analyse quantitative est assurée par le contrôle automatique par la caméra de tous les volumes de prélèvement (purge ou adjonction de volume, reconstitution et dilution).

Toutes ces étapes critiques (ainsi que la vidéo complète) sont ensuite accessibles post-production pour la libération pharmaceutique.

Ainsi, **DrugCam** permet d'associer à la fois un contrôle en cours de process et post production des étapes critiques d'une préparation et répond ainsi complètement aux obligations réglementaires des BPP.

Quels sont les critères qui ont orienté votre choix vers DrugCam plutôt que vers une autre solution : contrôle analytique, gravimétrie, double contrôle visuel, ...

Le choix de **DrugCam**, d'abord en tant que centre testeur puis ensuite en production, est lié à une volonté de s'orienter vers une nouvelle approche de contrôle face à des solutions existantes qui, dans notre contexte, ne nous semblaient pas complètement satisfaisantes.

Le double contrôle humain trouve rapidement ses limites à la fois en termes de ressources de personnel que d'efficacité. Les conséquences d'une erreur de lecture du volume d'une seringue sont majeures et le risque humain augmenté par le caractère répétitif et fastidieux de l'activité.

La méthode gravimétrique est certes fréquemment utilisée en raison de sa simplicité et de son faible coût.

Cependant, elle n'est pas applicable à l'analyse qualitative et impose l'usage d'autres alternatives comme l'identification code-barres.

Les densités ne sont pas toujours connues et de façon générale, la faible variabilité des densités des anticancéreux rend l'analyse quantitative peu spécifique.

Les prélèvements de petit volume restent problématiques et nécessite a minima une balance très précise au risque de majorer l'erreur de pesée.

Enfin, l'encombrement dans nos isolateurs à flux tendu était pour nous une contrainte supplémentaire.

Le contrôle analytique libératoire est sans aucun doute intellectuellement la méthode la plus satisfaisante et reste considéré, culturellement, comme la méthode de référence.

Néanmoins, plusieurs contraintes s'imposaient à nous : un contrôle analytique libératoire avec une activité de 60 000 préparations impose de fait, des locaux et un effectif dédié que nous n'avions pas et le financement de plusieurs appareils d'analyse associés à ses consommables.

Le risque d'exposition des manipulateurs est majoré avec le prélèvement d'un échantillon.

Enfin, l'absence d'exhaustivité du contrôle de toutes les préparations effectuées, qu'elle soit liée à une problématique d'accès à l'échantillon (seringue, diffuseur) ou à la méthode analytique, reste un frein majeur.

En pratique, on s'aperçoit aisément qu'aucune solution n'est universelle.

Frédéric Lagarce précise que « le choix est propre à chaque centre en fonction de son personnel, de son budget, de son expertise en chimie analytique, de la nature et de la quantité des chimiothérapies préparées... »*.

Si les freins budgétaires sont levés, des associations de méthodes de contrôle en cours de process et analytique pourraient même être envisagées.

Quoi qu'il en soit, dans un contexte où le double contrôle humain reste largement majoritaire en France, l'apparition d'une nouvelle approche de contrôle, comme **DrugCam**, est une nouvelle opportunité de « démocratiser » davantage le contrôle, notamment dans les centres qui ne bénéficient pas d'une « expertise » analytique.

**Centrally prepared cytotoxic drugs: what is the purpose of their quality control? Pharm Technol Hosp Pharm 2017; 2(1): 29-33*

Aviez-vous rédigé un cahier des charges et réalisé une mise en concurrence avec d'autres solutions ?

Concernant l'IPC, l'engagement en tant que centre testeur de **DrugCam** ne nous a pas conduit à rédiger un cahier des charges dans la mesure où les tests conduits et les nombreux développements associés, pendant 3 ans, ont montré suffisamment de satisfaction pour permettre sa mise en place en production.

Au-delà d'un cahier des charges, une analyse des risques préalable est sans aucun doute la meilleure aide à la décision quant à la prise en compte des conséquences de la mise en place de telle ou telle méthode de contrôle dans son environnement de production.

La généralisation du Datamatrix, qui risque de s'accroître avec la sérialisation si les industriels reportent ce code des emballages secondaires sur les emballages primaires, va-t-il relancer la méthode gravimétrique comme solution de contrôle ?

Malheureusement, la sérialisation ne règlera effectivement pas le problème puisqu'elle concerne le conditionnement secondaire et non primaire.

3 | Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes

Quelque soit la méthode de contrôle, la présence d'un data-matrix sur le conditionnement primaire de l'ensemble des flacons mais aussi des poches de solvant serait un progrès majeur.

Il est d'ailleurs frustrant de voir le peu d'avancées des industriels sur ce sujet en dépit des multiples sollicitations des pharmaciens hospitaliers et pas seulement dans le domaine de la pharmacotechnie.

La demande d'un data-matrix sur le conditionnement primaire comme critère de choix dans les appels d'offre ne suffit manifestement pas. Seule la réglementation peut faire avancer les choses...alors que l'on parle bien de sécurisation du circuit du médicament.

Comme à l'accoutumée, le pharmacien hospitalier s'adapte.

Certains centres éditent des data-matrix qu'ils accolent ensuite sur tous les flacons.

Ce fonctionnement permet effectivement de s'affranchir de la problématique de l'identification du principe actif avec la méthode gravimétrique.

Il reste néanmoins chronophage et non dénué de risques.

Dans ce sens, **DrugCam** est plus universel en utilisant le data-matrix dès qu'il est disponible ou le cas échéant les algorithmes de détections des étiquettes.

En pratique, les data matrix sont présents sur environ 30% des références utilisées à l'IPC couvrant entre 40 et 50% des préparations effectuées.

Si le data-matrix se généralise, les divergences restent nombreuses entre les systèmes de contrôle en cours de process pour permettre à l'utilisateur de faire son choix : la capacité de détection d'une erreur en cours de process, la précision, l'encombrement, le coût, l'archivage...

DrugCam comporte 2 modules : pouvez-vous nous expliquer la différence entre DrugCam Assist et DrugCam Control ? Sont-ils tous les deux indispensables ?

Le **module Assist**, visible via un écran placé à proximité, assiste le manipulateur en décomposant le scénario de préparation en temps réel et l'avertit en cas d'erreur (de flacon et/ou de volume prélevé).

Le **module Control** est accessible via une adresse web.

Ce module correspond à la base de données **DrugCam** et permet le contrôle post-production.

Pour chaque préparation, les étapes clefs sont visibles permettant de vérifier et valider celles apparaissant en erreur au moment de la préparation.

La vidéo complète de la préparation est également accessible en cas de besoin pour éclaircir une manipulation.

Une check-list libératoire de la préparation terminée (mirage de la préparation, absence de fuite...) peut également être paramétrée. La validation des étapes clefs de la préparation et de la check-list permettent la libération de la préparation

En effet, les 2 modules sont donc indispensables et indissociables, l'un pour le contrôle en cours de préparation et l'autre pour le contrôle post-production...

Facilité du déploiement de la solution, fiabilité ?

L'installation de **DrugCam** comprend par poste de travail, une unité centrale, un écran, une souris, un support de présentation des flacons et seringues et des caméras.

Une connexion réseau et des alimentations électriques sont effectivement indispensables.

Si l'unité est déjà équipée d'écran sur chaque poste de travail pour un fonctionnement dématérialisé, les alimentations et connexions réseaux nécessaires à l'installation de **DrugCam** sont souvent également présentes.

Un serveur installé en local est dimensionné selon les prérequis de **DrugCam** avec les accès à distance aux ingénieurs d'Eurekam.

Pour notre part avec une activité de 60 000 préparations par an, la volumétrie du disque dur pour une année de production est estimée à 8 To pour l'archivage des vidéos et des rapports PDF.

En pratique, seule la souris étanche et le support de présentation sont dans l'isolateur.

Les caméras sont à l'extérieur du plan de travail. La caméra de scène permet d'avoir une visibilité globale du plan de travail. Les autres caméras sont placées dans un boîtier positionné entre les 2 manchettes et servent à l'identification des flacons et des seringues.

Depuis le passage en production, les dysfonctionnements liés à l'interface n'ont pas été nombreux mais peuvent être bloquants.

Une maîtrise du fonctionnement de l'interface **DrugCam / Chimio** par les services informatiques est indispensable pour intervenir rapidement et éviter des délais d'intervention plus longs de la hotline de Computer Engineering lorsque le dysfonctionnement de l'interface intervient coté logiciel Chimio.

Avez-vous travaillé avec la société Eurekam sur les procédures spécifiques ?

La rédaction des procédures adaptées est aidée par les documentations fournies par Eurekam (documentation initiale, journal des modifications...).

En pratique, les modalités d'utilisation des **modules Assist et Control** font l'objet de mode opératoire tout comme l'appren-tissage d'un nouveau flacon, l'intervention de la hotline Eurekam, le fonctionnement en mode dégradé...

Comment fonctionne la maintenance et la Hotline Eurekam ?

La mise en place de **Drugcam** intègre un contrat de maintenance comprenant une hotline téléphonique, une maintenance « matériel » ainsi que les mises à jour du logiciel.

Les mises à jour s'effectuent à distance hors fonctionnement en production. L'installation est assurée par les ingénieurs d'Eurekam.

Un environnement de test de **DrugCam** intégrant l'interface au logiciel de prescription est indispensable. Une validation fonctionnelle préalable sur l'environnement de test est un prérequis indispensable.

Comment est articulé votre interfaçage entre DrugCam et votre logiciel de chimiothérapie (Chimio®) ?

Au niveau fonctionnel, l'interface avec le logiciel Chimio est très simple.

Dès que la case « contrôle vidéo » de la fiche de fabrication est cochée, toutes les informations sont transmises à **DrugCam**. La préparation apparaît alors dans la « file d'attente ».

3 | Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes

Si une fiche de fabrication est modifiée (changement lot...), celle-ci est retransmise à **DrugCam** en écrasant de la file d'attente la précédente préparation avec le même numéro d'ordonnancier.

Une fois la préparation terminée, celle-ci est libérée ensuite pharmaceutiquement avec le **module Control**.

Les informations sont alors transmises en retour au logiciel Chimio et la ligne passe alors directement à l'état « préparé ». L'icône caméra de Chimio informe en permanence de la disponibilité ou pas du contrôle vidéo.

Sous réserve de paramétrage, la dispensation peut être bloquée dans l'attente de la libération par le résultat du contrôle vidéo.

En pratique, la V2 de l'interface **Chimio / DrugCam** transmet l'exhaustivité des informations à chaque préparation (information patient, service, protocole, prescription, données de stabilité, validation pharmaceutique, spécialités, lot, n° de flacon, mode opératoire...).

Ces données permettent d'afficher toutes les informations nécessaires à la préparation sur **DrugCam Assist**.

La base de données **DrugCam Control** (spécialité, dci, solvant, conditionnement d'administration, utilisateur) est également automatiquement complétée (création d'une dci, spécialité...) ou mise à jour (si les modalités de reconstitution d'une spécialité sont modifiées par ex).

Les codes externes de chaque codification du logiciel Chimio servent de lien entre les 2 bases de données.

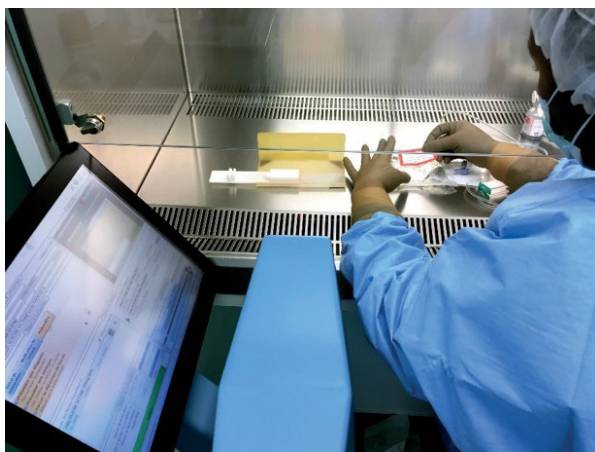
Le paramétrage sur la base de données **DrugCam Control** se limite alors principalement aux modalités d'identification des flacons (code GTIN si data matrix, lien avec la bibliothèque d'image flacon), à quelques paramètres généraux (% de tolérance par défaut pour les dci nouvellement créées, ...) et quelques options d'affichage (tri dans le tableau de bord de libération...).

Il existe également un paramétrage de **DrugCam Assist** sur chaque poste de travail sur les différentes options d'utilisation : utiliser le prélèvement dans plusieurs flacons, choix par défaut de la seringue utilisée pour prélever le solvant...

Des évolutions de l'interface sont également prévues pour fournir de nouvelles informations (préparations en x exemplaires, matériels associés, notion de dci essai...).

Les ingénieurs d'Eurekam transmettent périodiquement une mise à jour de la bibliothèque d'image des flacons qui finalement est une source partagée entre les utilisateurs.

En cas de changement d'étiquetage d'un flacon ou de l'utilisation d'une nouvelle référence non présente dans cette bibliothèque, un apprentissage est effectué par l'utilisateur (vidéo du flacon pour visualiser l'intégralité de l'étiquette) qui est ensuite traité par les ingénieurs pour mettre à jour la base de données.



*Solution développée par
Eurekam pour hotte*

Quelques mots sur l'acceptabilité du personnel utilisateur, l'apprentissage, l'ergonomie ?

A la mise en place de **DrugCam**, les craintes initiales des préparateurs étaient liées au temps de préparation et à la capacité d'absorber notre volume important de production.

En revanche, le gain en termes de sécurité est immédiatement mis en avant par les préparateurs.

L'utilisation de **DrugCam** est globalement très intuitive.

Pour autant, il est évident qu'il existe une phase d'apprentissage importante pour le manipulateur pour maîtriser toutes les informations et fonctionnalités disponibles sur **DrugCam Assist**, les différents scenario, les modalités de présentation des flacons et seringues à la caméra mais aussi et surtout pour préciser ce qu'il faut faire et ne pas faire pour que les bonnes pratiques soient directement acquises.

En effet, l'une des principales limites du contrôle en cours de process retrouvée dans la littérature (<http://www.ismp.org/newsletters/acute/acute/showarticle.aspx?id=1177>) correspond à une dérive de pratique avec un contournement du système en ne montrant pas par exemple à la caméra la réalité des actions réalisées.

Dans notre démarche qualité, nous avons défini des enseignements avec une liste des 10 principes fondamentaux dans les préparations des chimiothérapies.

Ces 10 principes contiennent en partie des éléments de bonnes pratiques d'utilisation de **Drugcam** dont cette notion de transparence demandant à présenter tous les flacons utilisés à **DrugCam** voire à ajouter des étapes manuelles dans certains cas (erreur de reliquat nécessitant l'utilisation d'un nouveau flacon...).

L'accent est également mis sur la vigilance du préparateur qui peut avoir effectivement tendance à trop facilement s'appuyer sur le déroulement du scenario d'Assit.

Cette phase d'apprentissage est donc essentielle.

On note d'ailleurs qu'entre les premiers tests effectués sur **DrugCam** et la production, nous avons observé un gain de 11% sur le temps de préparation.

L'encombrement de l'isolateur avec l'utilisation du support de présentation reste minime mais il modifie l'ergonomie du plan de travail du manipulateur en lui imposant de nouvelles habitudes de manipulation.

En effet, le support est positionné contre la paroi de l'isolateur, la poche va alors être placée derrière le support.

Certains centres préfèrent suspendre la poche. Le positionnement de l'écran peut être également important pour l'ergonomie du préparateur.

Quel est votre avis sur la sécurisation du circuit et dans la pratique quelles étapes de la préparation visualisez-vous et quelle est la durée d'archivage des vidéos ?

DrugCam apporte une sécurité évidente sur la préparation des chimiothérapies en stoppant des erreurs en cours de process et post-production.

Depuis le fonctionnement en production c'est entre 2 à 4 erreurs arrêtées par **DrugCam** par semaine comprenant des erreurs de volume et pas seulement à une graduation près mais aussi des erreurs de spécialités et des erreurs de solvant.

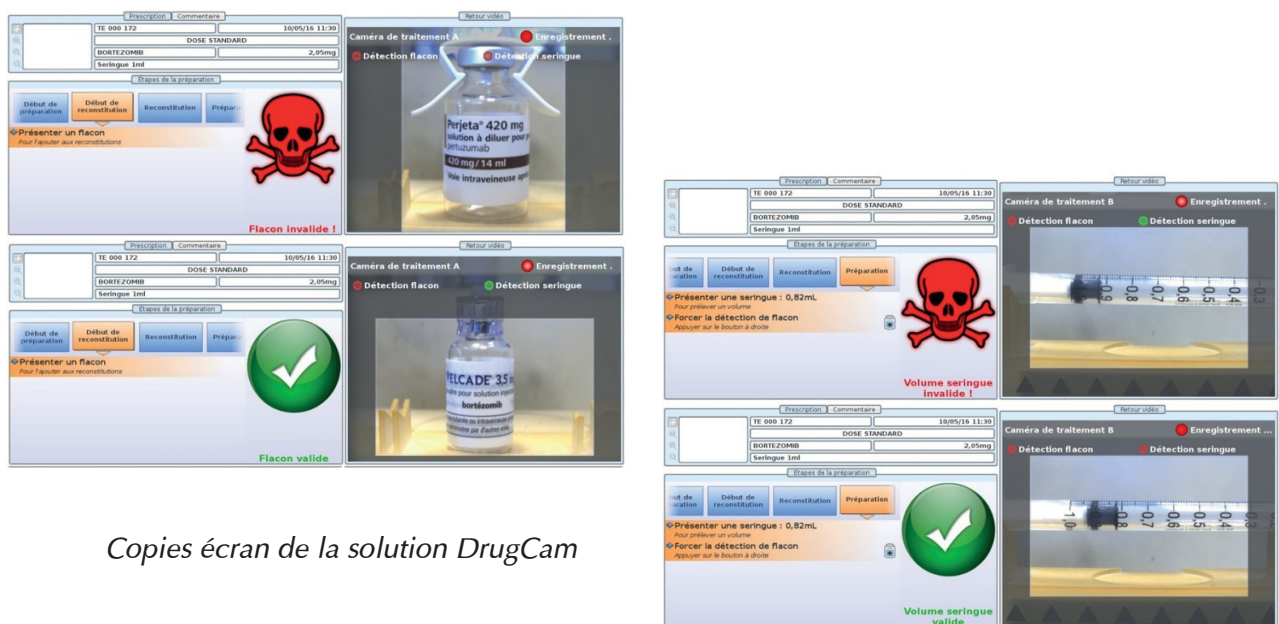
3 | Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes

En pratique, seules les étapes validées manuellement par le préparateur ainsi que les étapes en erreur sont contrôlées sur **DrugCam Control** pour libérer les préparations de chimiothérapie.

Pour les anticancéreux colorés et foncés (anthracycline, mitoxantrone), une validation manuelle avec contrôle post-production est requise en l'absence de détection automatique.

En l'absence de data-matrix, les poches de solvant, ne sont pas automatiquement identifiés sur Assit, et sont systématiquement contrôlés à la libération pharmaceutique.

Les vidéos sont conservées 1 an et les rapports PDF comprenant les images de chaque étape sont conservés 10 ans. Le choix des 10 ans s'est fait en concertation avec notre responsable juridique.



Copies écran de la solution DrugCam

DrugCam permet-il de fournir des statistiques sur la production ?

L'accès à des fonctions statistiques sur **DrugCam Control** est effectivement prévu dans un futur module en option, pour permettre à l'utilisateur d'extraire ses propres requêtes.

En attendant, les requêtes sont extraites à la demande par les ingénieurs d'Eurekam.

Les extractions fournissent un très grand nombre de données qu'il faut prendre le temps d'analyser pour en obtenir des informations pertinentes.

Nous avons fait le choix d'analyser mensuellement un certain nombre d'indicateurs que l'on a inclus dans notre tableau de bord d'activité de l'unité de production : les taux de vrais et faux négatifs, le taux de validations manuelles, le délai moyen de libération pharmaceutique, le taux de préparations effectuées sur **DrugCam**...

Ces indicateurs sont susceptibles d'être affinés pour être un meilleur reflet de l'activité et des points de vigilance.

Quel est selon vous l'impact de DrugCam sur la rapidité de production ? Cette solution a-t-elle permis de libérer le préparateur dévolu au double contrôle visuel ?

Les impacts organisationnels vont être différents selon l'organisation de l'unité de production.

La décomposition du scénario et des étapes de contrôles en cours de process suppose une augmentation du temps de préparation par rapport au double contrôle visuel. A l'inverse, en cas d'indisponibilité du double contrôle humain, la préparation peut également être retardée.

En pratique, nous avons observé une augmentation du temps de préparation de 30% à 50% selon la nature des préparations. La mise en place de **DrugCam** en production a également conduit à supprimer le double contrôle visuel et à réorganiser les ressources en augmentant d'autant le temps préparateur en production en passant de 2 ou 3 préparateurs à 3 ou 4 préparateurs selon le moment de la journée. L'impact sur la productivité reste donc faible.

Pour autant, dans notre organisation, nous avons observé tout de même une augmentation des délais de mise à disposition d'environ 10 à 15 minutes dans les premiers mois de la mise en place de **DrugCam** et qui tend aujourd'hui à se réduire à 5 minutes en optimisant les organisations.

En pratique, le premier impact corrélé à cette augmentation des délais de mise à disposition n'est pas lié au temps de préparation mais à la libération pharmaceutique. La validation pharmaceutique et la libération sont assurées par 1 senior et 1 interne sur une activité en flux tendu avec de nombreuses fluctuations au cours de la journée.

Dans les premiers mois de production, les délais moyens de libération pharmaceutique étaient d'environ 8 minutes avec de forts écarts types impactant d'autant la dispensation qui pouvait alors se trouver engorgée. Avec, entre autres, une meilleure visibilité des priorisations dans **DrugCam Control**, le temps de libération moyen a été réduit à 4 minutes en décembre 2017 sans situation de saturation du poste de dispensation.

La réorganisation des ressources avec la suppression du double contrôle visuel fait également apparaître, dans notre organisation, plusieurs points de vigilance.

Il devient effectivement plus difficile de tourner sur les postes et de réduire le temps d'occupation du poste de préparation à 2h. Il apparaît un besoin de plus de fluidité en sortie d'isolateur.

Et enfin, les problèmes d'effectifs sont plus prégnants et impactent davantage les délais de mise à disposition des chimiothérapies.

La mise place prochaine des doses standards doit nous permettre de fluidifier davantage la production en augmentant les anticipations et en réduisant les délais de mise à disposition des chimiothérapies.

Nous savons que le contrôle analytique libératoire est loin d'être exhaustif. Quel taux de préparations contrôlées peut-on espérer atteindre avec DrugCam ? Cette solution peut-elle être étendue au contrôle des essais thérapeutiques ?

L'exhaustivité des préparations contrôlées est un enjeu majeur pour les unités de production.

La gravité potentielle des erreurs de chimiothérapie, aussi faible soit elle puisque décrite fréquemment entre 0,5 et 2% dans la littérature, justifie la mise en place d'un contrôle des préparations de chimiothérapie dont il est difficile de se satisfaire qu'il soit partiel.

Le modèle de contrôle proposé avec **DrugCam** offre cette opportunité.

3 | Interview du Dr. Benizri de l'Institut Paoli-Calmettes

Depuis le passage en production, le taux de préparations effectuées avec **DrugCam** est en moyenne de 91% et autour de 93% dans 3 derniers mois. Il ne fait aucun doute que ce taux de préparations contrôlées sera supérieur à 95% avec la prochaine interface permettant d'inclure les préparations en x exemplaires (azacitidine...). Le taux résiduel de préparations non réalisables sur **DrugCam** correspond, entre autres, aux essais cliniques complexes (double dilution...) « non paramétrable » dans Chimio puis au cas par cas à diverses problématiques du type problème d'interface, modification fiche de fabrication...

Alors que les exigences des promoteurs sont de plus en plus importantes, le contrôle des essais thérapeutiques est une autre opportunité du dispositif **DrugCam**.

Dans notre activité de production, la très grande majorité des essais sont préparés avec **DrugCam**.

Pour autant, les apprentissages des flacons ne sont pas réalisés et le contrôle du bon flacon est effectué en post-production sur Control. Il convient de rester vigilant sur cette pratique puisqu'elle enlève la barrière du contrôle automatique en cours de process.

En 2015, nous avons testé les performances de **DrugCam** sur la détection des flacons d'essais cliniques avec des résultats positifs (91% d'exactitude sur 80 flacons testés). Pour autant, face à la multiplicité des essais cliniques et l'hétérogénéité des étiquetages, la gestion des apprentissages paraît trop lourde et inadaptée à la production.

Si les flacons commerciaux peuvent bénéficier d'une bibliothèque d'image partagée, ce ne peut être le cas des essais thérapeutiques.

Une nouvelle approche très prometteuse est en cours de développement avec une partie déjà en test actuellement. Cette méthode permet de s'affranchir de l'apprentissage et pourrait, si elle répond aux attentes, être la 2^{ème} révolution **Drugcam**...

Abordons le côté financier de la solution **DrugCam**

Le prix public HT pour l'équipement d'un poste de travail est de 35 000 euros et le coût de la maintenance annuelle de 12,5%.

La présentation, à la direction, des résultats des tests de **DrugCam**, des temps de production et de l'impact sur l'organisation nous a permis de valider sa mise en place de **DrugCam** en production sans réduction de poste de préparateur mais également sans effectif pharmaceutique supplémentaire.

Les avantages inhérents au contrôle vidéo des préparations de chimiothérapie peuvent être aisément compris par les directions à la fois en termes de sécurité et de preuves médico-légales. Son financement n'en reste pour autant pas évident.

Merci **Docteur BENIZRI** pour ce retour d'expérience sur la solution **DrugCam**.

Nulle doute que la qualité de vos réponses aidera nos établissements dans leur démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurisation des préparations de chimiothérapie.

La société Eureka est à la disposition de tout établissement souhaitant des renseignements ou une étude personnelle sur le déploiement de leur solution de contrôle : **DrugCam**.

4 | 503 médicaments essentiels en rupture en 2017: contexte et explications

En 2017, l'ANSM a recensé 503 médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM) en rupture de stock ou en tension d'approvisionnement.

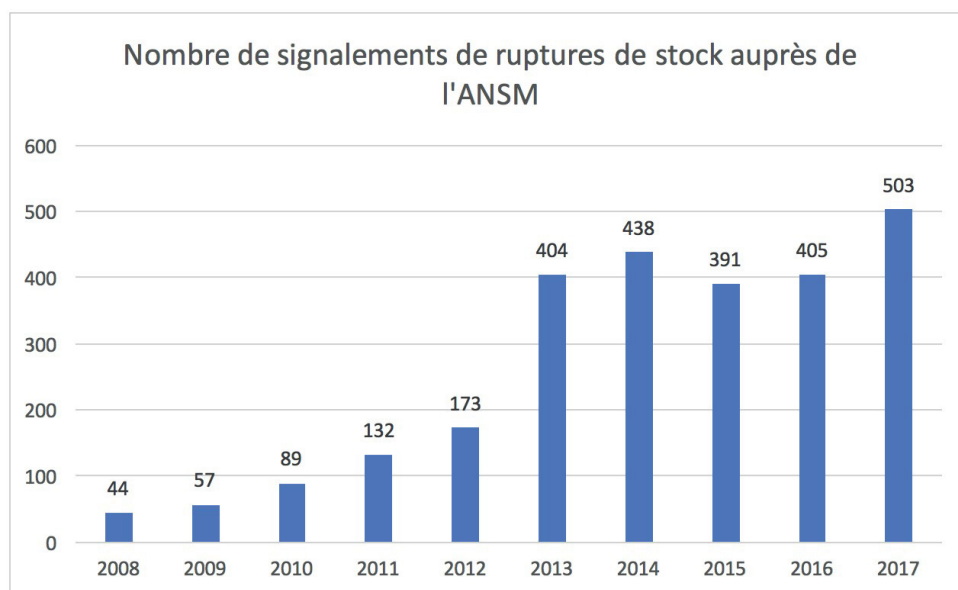
Cette statistique est basée sur le déclaratif des laboratoires et les remontées des établissements vers l'ANSM. Elle est très certainement en deçà de la réalité vécue dans les établissements mais représente malgré tout une augmentation de 30% par rapport à 2016.

Ces médicaments pour lesquels une interruption de traitement met en jeu le pronostic vital du patient ou représente une perte de chance importante par rapport à l'évolution de la maladie touchent plusieurs classes avec notamment l'infectiologie, la chimiothérapie ou encore l'hormonothérapie.

Ces médicaments sont classés MITM dans la mesure où il n'existe pas d'alternative appropriée ou disponible en quantité.

Ainsi par exemple l'Immucyst® a été en tension constante entre 2012 et 2017, avec des conséquences dramatiques pour les malades. Faute d'un traitement complet, près de 700 patients ont dû être réopérés selon l'AFU (Association Française Urologie), avec, pour une centaine d'entre eux, une cystectomie.

Si l'ANSM notait une stabilisation sur les 3 dernières années, 405 signalements en 2016 après l'explosion de 2013, l'année 2017, avec ses 503 déclarations, bat tous les records et, malheureusement, cette situation devrait perdurer encore dans les années à venir.



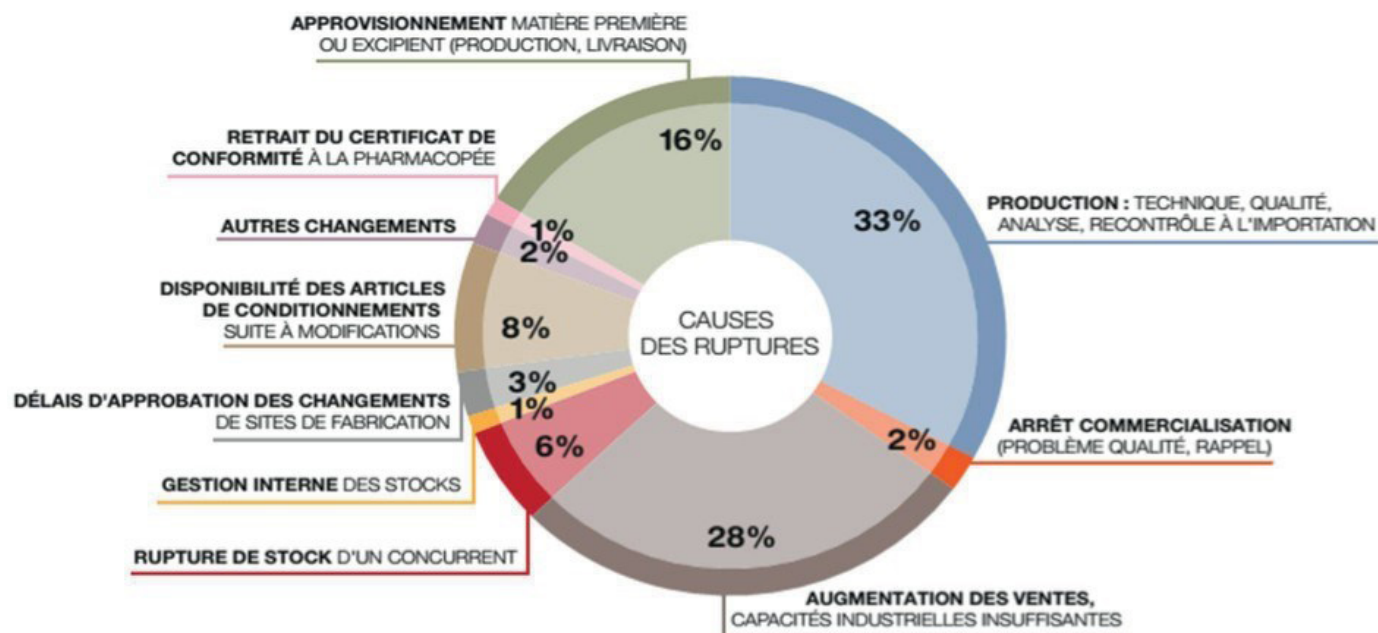
Pour mieux appréhender ce problème, le LEEM a mené une enquête entre septembre 2012 et octobre 2013, auprès de 90 laboratoires ayant effectué au moins une déclaration de rupture à l'ANSM.

Cette analyse basée sur 180 déclarations de rupture montre une durée moyenne de 94 jours, le maximum relevé a été de 398 jours (13 mois) !!

Il ressort également de cette enquête les données ci-après.

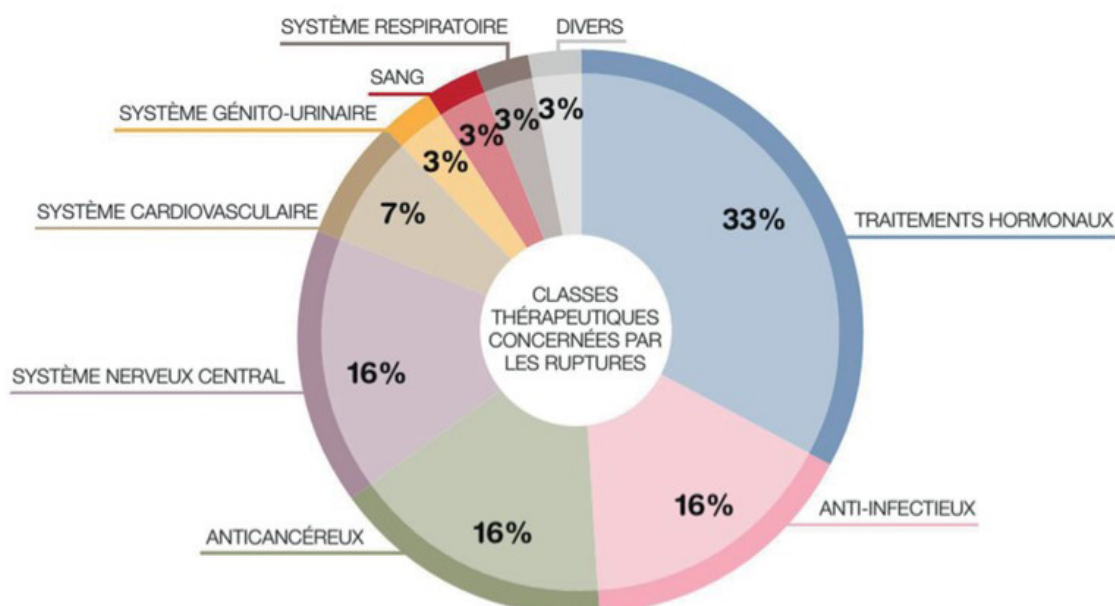
4 | 503 médicaments essentiels en rupture en 2017: contexte et explications

* Répartition en % des causes de ruptures de médicaments en France



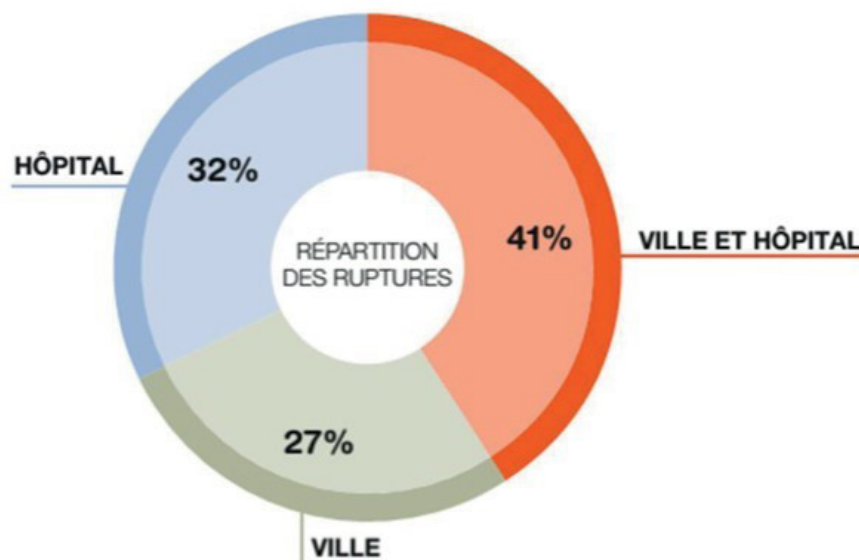
Source : Enquête Leem Septembre 2012 / Octobre 2013

* Classes thérapeutiques les plus touchées



Source : Enquête Leem Septembre 2012 / Octobre 2013 portant sur les classes thérapeutiques des médicaments jugés comme indispensables par les laboratoires et ayant été en rupture de stock (148 déclarations).

* Répartition Ville-Hôpital des ruptures



Source : les données sont issues de l'outil de pilotage des ruptures de stock mis en place en octobre 2012 par la direction de la surveillance de l'ANSM, prenant en compte 254 dossiers suivis au titre de l'article L512-6 du code de la santé publique.

Devant cette situation, qui touche l'ensemble des établissements de santé, CAHPP a souhaité communiquer et apporter des explications à ses adhérents.

CAHPP a ainsi présenté ce contexte de rupture en réunion de marché et a fourni un argumentaire permettant d'expliquer la situation aux instances (CME, COMEDIMS, ...) et aux médecins.

Les causes sont multiples mais elles trouvent très souvent leurs origines dans la pression économique ou spéculative. Cette pression a conduit à une mondialisation et à une complexification croissante des circuits de fabrication qui expliquent en grande partie l'ampleur de ce phénomène de rupture.

Selon l'ANSM la 1^{ère} cause représentant près de 40% des ruptures sont dues à des difficultés industrielles : défaillance de l'outil de production, complexité des process, difficulté d'approvisionnement en matières en première, défauts de qualité, ... Ensuite environ 28% des ruptures sont dues à une hausse des ventes entraînant une demande supérieure à l'offre et 16% sont liées à la mondialisation et son allongement de la chaîne d'approvisionnement.

La pression économique sur les produits matures ont conduit les laboratoires à délocaliser leurs productions (matières premières, principes actifs et excipients) et à limiter leurs investissements dans les outils de production. Ainsi on estime que plus de 90% des matières premières sont fabriquées hors de l'Union Européenne.

Ce repositionnement de l'industrie de la chimie notamment vers l'Asie a fait passer le poids de ces pays de 20% il y a 30 ans à 75% aujourd'hui (Chine 53% et Inde 22% - données EMA), le reste provenant en particulier d'Israël (17% - Données EMA).

De plus, les outils de production se sont concentrés parfois sous la forme d'un seul site pouvant représenter plus de 80% de l'approvisionnement mondial. L'explosion de l'usine chinoise QiLu Tianhe, Pharmaceuticals Co. Ltd en février 2017 à Tongling, site qui était un gros fournisseur de matières premières pharmaceutiques a complètement désorganisé l'approvisionnement mondial.

Les conséquences de cette catastrophe se font encore ressentir sur le marché, par exemple sur pipéracilline-tazobactam. Cette usine produisait plus de 80% de la demande mondiale.

4 | 503 médicaments essentiels en rupture en 2017: contexte et explications



Usine de Tongling, Février 2017

En 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a organisé une journée autour des ruptures de stock et d'approvisionnement.

Mr Simonnet, Président du groupe Axyntis, leader de la chimie fine en France, notait une réelle prise de conscience des autorités concernant la filière des matières premières.

Notamment un rapport de l'IGAS de 2012 (RM2012-115P, annexe 2) attirait l'attention sur le contexte de « guerre économique » et la volonté des pays émergents de contrôler les produits stratégiques indispensables à la puissance d'une nation.

Enjeu de santé publique, la maîtrise de cette fabrication a été abandonnée par les industriels et les pouvoirs publics à des zones de production qui ne respectent ni les normes de cette industrie, ni les normes européennes sociales et environnementales.

Cette sous-traitance rallonge le circuit et expose à des non-validation de lots, de process, de traçabilité, de normes sociales ou environnementales qui vont perturber les flux et multiplie les étapes administratives et de contrôle.

Le nombre et l'éloignement des différents sites industriels : d'extraction et de fabrication de matières premières, de synthèse des principes actifs et des excipients, de fabrication ou de façonnage, de conditionnement, ... accentuent les risques pesant sur la chaîne globale. L'ensemble peut être paralysé par la défaillance d'un seul des maillons.

Notons que les pays où se concentre cette industrie chimique connaissent pour certains d'entre eux des difficultés politiques, climatiques ou économiques, introduisant un aléa supplémentaire.

Lors de cette journée de l'Académie Nationale de Pharmacie, d'autres pistes de travail ont été évoquées ; notamment le fait de définir une liste des médicaments qu'il est vital de relocaliser afin de garantir l'indépendance de notre politique de santé tout en maintenant nos capacités de production.

5 ans plus tard, force est de constater que ces actions sont loin d'être visibles sur le terrain dans notre quotidien pharmaceutique.

Pour les Professionnels de l'Industrie Pharmaceutique, un des axes d'économie est de limiter les stocks tout le long du processus industriel : API (Active Pharmaceutical Ingredient ou Principe actif), excipients, matières premières nécessaire à la synthèse mais aussi conditionnement, emballage, notice, ...

Dans un contexte économique tendu, le Supply Chain Management, jusqu'alors parent pauvre de l'industrie pharmaceutique, devient une arme stratégique pour maintenir les marges : déploiement du Lean Manufacturing, version occidentale du Système de Production Toyota (TPS), logiciels de prévisions, de planification, de réapprovisionnement, refonte des schémas logistiques des processus et des organisations, ...

Le Lean Manufacturing repose sur l'élimination des gaspillages dans les processus, en particulier en créant un flux avec réduction de la taille de lots à tous les niveaux et en évitant les MUDA (gaspillages dans la pensée Toyota), notamment production excessive et stocks importants.

Les industries pharmaceutiques sont passées à une gestion en flux tendu voire à flux tiré.

Parallèlement à ces problèmes de production, nous assistons, depuis une décennie, à une explosion de la demande qui devient supérieure à l'offre.

A eux seuls l'Inde et la Chine concentrent 38% de la population mondiale, près de 2,7 milliards d'habitants sur les 7 que comptent la planète.

En 2013, la Chine a alloué aux dépenses de santé 5,6% de son PIB, qui était de 9 330 milliards.

Avec l'augmentation du pouvoir d'achat, augmentation qui devrait avoisiner 50% en 5 ans, les chinois vont se rapprocher de la moyenne de l'OCDE (8,9% du PIB). Ces 3,3 points vont entraîner une augmentation de 308 milliards.

Cet accroissement représente à lui seul l'équivalent de l'ensemble des dépenses de santé annuelles de la France.

Si l'Inde ne progresse pas dans les mêmes proportions pour le moment, cette situation pourrait rapidement changer.

En effet, le gouvernement fédéral, sous l'impulsion du Président Modi, a décidé de lancer un plan universel d'assurances sociales d'ici 2019.

Ainsi d'un régime d'assurances privées accessibles à une étroite minorité, l'Inde va passer à une couverture médicale pour plus de 390 millions de salariés et leurs ayants-droits !

Pays	Population (2013)	Dépense de santé (% du PIB) 1995	Dépense de santé (% du PIB) 2013	Progression sur 20 ans (en %PIB)	PIB (milliards \$) 1995	PIB (milliards \$) 2013	Dépense Santé (milliards \$) 1995	Dépense Santé (milliards \$) 2013
ALLEMAGNE	81 000 000	10.11	11.3	1.19	2592	3 593	262	406
BRESIL	202 000 000	6.65	9.67	3.02	786	2 190	52	212
CHINE	1 357 000 000	3.54	5.57	2.03	735	9 330	26	520
ETATS-UNIS	316 200 000	13.16	17.1	3.94	7 664	13 340	1 009	2 281
FRANCE	66 000 000	10.36	10.66	0.3	1 610	2 739	167	292
INDE	1 279 000 000	4.06	3.97	-0.09	356	1 670	14	66
INDONESIE	252 000 000	1.95	3.07	1.12	202	867	4	27
JAPON	127 000 000	6.81	10.3	3.49	5 449	5 156	371	531
PAKISTAN	182 000 000	3.27	2.75	-0.52	61	236	2	6
ROYAUME UNI	64 000 000	6.69	9.12	2.43	1 320	2 490	88	227
RUSSIE	144 000 000	5.36	6.55	1.19	396	2 113	21	138

Le dernier aspect concerne les importations parallèles de médicaments en Europe.

Si la recherche de la rentabilité conduit la majorité des laboratoires à délocaliser, à sous-traiter voire à stopper des productions parfois essentielles mais non rentables, la spéculation est également très présente sur le marché pharmaceutique.

Les matières premières sont des cibles évidentes mais le médicament fini fait également l'objet de spéculation grâce à la libre circulation des biens en Europe.

4 | 503 médicaments essentiels en rupture en 2017: contexte et explications

Ainsi des lots destinés initialement au marché français, dont les tarifs sont parmi les plus bas d'Europe, vont être réexpédiés vers d'autres pays européens (Allemagne, Danemark, Pays-Bas, Royaume-Unis, Suède, ...).

L'importateur parallèle empoche le delta de prix. L'enregistrement de l'AMM par procédure centralisée auprès de l'EMA facilite de surcroît ces mouvements de médicaments.

De plus, dans un marché déjà tendu où l'obtention de volumes peut se révéler problématique, les laboratoires pharmaceutiques mettent en place des quotas envers les pays où les prix sont les plus bas.

Cette mesure essaye de limiter leurs manques à gagner sur les pays destinataires à fortes valeurs ajoutées.

La combinaison de ces deux actions, importation parallèle et quota, contribue à assécher un peu plus le marché français. Le domaine de l'oncologie est régulièrement affecté par ces ruptures.

Les sels de platine, en particulier Cisplatine et Carboplatine, sont en rupture ou en tension d'approvisionnement depuis près d'un an.

La Gemcitabine, la Vincristine, le Topotecan, les taxanes ou encore la Mitomycine C sont également impactés, dernier en date : le Fluorouracile.

Cette situation n'est pas exclusive à la France.

Les États-Unis, malgré un budget santé conséquent représentant le 1er marché mondial sont également impactés. En 2011, la FDA recensait 250 médicaments en rupture (+40% par rapport à 2010).

Lors du congrès ASCO de 2013, une enquête révélait que 80% des oncologues ont fait face à au moins une rupture sur une période de 6 mois en 2012.

Ainsi près de 300 centres hospitaliers viennent d'annoncer qu'ils s'associaient pour créer leur propre laboratoire pharmaceutique. A but non lucratif, il fabriquera des médicaments pour leur compte.

Pour finir, la sérialisation risque d'amplifier le phénomène.

En effet, les laboratoires interrogés estiment que l'ajout d'une étape dans la chaîne de production risque d'entraîner environ 3 à 5 % de ruptures supplémentaires.

Comme pour tout processus industriel pharmaceutique, cette étape va demander, à chaque changement de référence, installation, calibration, validation et traçabilité qui sont des actions chronophages d'où un allongement des délais de production.

De plus cette sérialisation introduit des risques supplémentaires de défaillance ou de panne pouvant générer un allongement supplémentaire des délais de production.



Un regard différent.

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

CAHPP

Conseil et Référence

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