

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE : 2023 TOU3 2072

THESE D'EXERCICE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPECIALITE PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 septembre 2023 par

Laura Pantel

Née le 16 août 1995 à Toulouse

**INFLUENCE DE LA MODIFICATION GALENIQUE SUR LA
TOXICITE DES MEDICAMENTS :
UTILISATION DE LA SUSPENSION BUVABLE DE
TEMOZOLOMIDE EN NEURO-ONCOLOGIE**

Directrice de thèse : Docteur Pauline Claraz

JURY

Présidente :

Madame le Docteur Fabienne Thomas - MCUPH

Premier assesseur :

Monsieur le Docteur Florent Puisset - MCUPH

Deuxième assesseur :

Madame le Docteur Caroline Viard - PH

Troisième assesseur :

Madame le Docteur Delphine Larrieu Ciron - PH

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

Docteur Pauline Claraz

Je te suis très reconnaissante de m'avoir confié ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, ta gentillesse, ta réactivité, ainsi que pour tes précieux conseils. J'ai beaucoup apprécié de travailler à tes côtés.

Docteur Fabienne Thomas

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir porté de l'intérêt à mon travail. Je vous prie de trouver ici l'assurance de mon profond respect.

Docteur Florent Puisset

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour tes enseignements, ta bienveillance et tes conseils qui m'ont accompagnée lors de l'internat.

Docteur Caroline Viard

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta gentillesse et ta pédagogie, j'ai beaucoup appris à tes côtés dans le service de pédiatrie et j'admire la manière dont tu t'occupes de tes petits patients.

Docteur Delphine Larrieu Ciron

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'assurance de mon profond respect.

Ce mémoire vient terminer de longues années d'études et je tiens à remercier les pharmaciens qui m'ont accueillie dans leurs services lors de mon internat et, en particulier :

A l'Hôtel Dieu : Marion et toute l'équipe des achats

A Ranguel : Elodie, Laura, Leslie et toute l'EP CVM

A l'Oncopole : toute l'équipe de la pharmacie

A Purpan : Marie, Maxime, Fred, Fatiha, Mahdjouba en pédiatrie et toute l'équipe des préparatrices ; Zoubeir, Camille J. et Camille A. et tous les préparateurs de l'UMFA préparatoire

Enfin et surtout, la responsable de l'internat, le Professeur Brigitte Sallerin pour sa bienveillance à mon égard.

Je n'oublie pas les docteurs Julien Ramio et Aline Claude qui m'ont accueillie à la Pharmacie du Ravelin à Caraman pour tous mes stages jusqu'à l'internat, mais aussi Doriane, Carine et Annie.

Merci à tous les internes et les externes que j'ai rencontrés lors de mes stages et qui ont beaucoup compté, notamment :

Les internes du semestre d'hiver 2021 de Ranguel et du semestre d'été 2022 à l'Oncopole

Les internes de l'UMFA préparatoire : Maurine, Eva, Côme, Pauline

Mes externes préférés : Edmée, Maxime, Thibault, Aurélie, Gaëlle, Anaïs

Merci à mes amis :

Chloé et Mélinda pour toutes les années passées ensemble !

Laura, Mélanie, Henitsoa, Joanna, Axel, Maxime, Claire, Yves, Alexis, Benjamin, Loïc, Thang, Mathieu, Lilou, Elsa, Simon, Malou pour toutes les soirées du mercredi depuis le début de l'internat !

A ma famille et mes amis

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	9
Liste des tableaux	10
Nomenclature	11
RESUME	14
INTRODUCTION GENERALE	15
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	16
I. TUMEURS MALIGNES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	16
A. Glioblastomes.....	17
1. Généralités : définition et épidémiologie	17
2. Physiopathologie	18
3. Clinique et diagnostic	21
4. Facteurs pronostiques	23
5. Traitement	24
B. Médulloblastomes.....	26
1. Généralités : définition et épidémiologie	26
2. Physiopathologie	26
3. Clinique et diagnostic	28
4. Facteurs pronostiques	30
5. Traitement	33
II. NEUROBLASTOME	37
A. Généralités : définition et épidémiologie	37
1. Définition	37
2. Epidémiologie.....	37
3. Physiopathologie	37
4. Clinique et diagnostic	41
5. Facteurs pronostiques	43

6.	Traitement	45
III.	SUSPENSION BUVABLE DE TEMOZOLOMIDE.....	51
A.	Temozolomide.....	51
1.	Famille et structure	51
2.	Mécanisme d'action	52
3.	Effets indésirables	52
4.	Pharmacocinétique.....	53
B.	Préparation d'une suspension buvable de temozolomide.....	54
C.	Suspension buvable de temozolomide en accès précoce et compassionnel : Kimozo[®]	56
1.	Indications.....	56
2.	Formulation.....	57
D.	Influence de la modification galénique sur les propriétés pharmacocinétiques.....	57
	PARTIE EXPERIMENTALE	61
I.	PATIENTS ET METHODES.....	61
A.	Patients et traitement	61
B.	Evaluation de la toxicité	61
C.	Analyse statistique.....	62
II.	RESULTATS.....	62
A.	Caractéristiques des patients	62
B.	Résultats pour les patients adultes.....	65
1.	Utilisation et tolérance de la suspension buvable	65
2.	Etude de la toxicité.....	66
C.	Résultats enfants	72
1.	Utilisation et tolérance de la suspension buvable	72
2.	Toxicité dans le sous-groupe TOTEM	74
III.	DISCUSSION	77
	CONCLUSION.....	82

BIBLIOGRAPHIE83

Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie des glioblastomes primaires et secondaires [3]	18
Figure 2 : Voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie des glioblastomes [3]	20
Figure 3 : Aires cérébrales de Brodmann et leurs fonctions, adapté de [7]	22
Figure 4 : IRM d'une tumeur frontale gauche évocatrice d'un gliome malin [5]	23
Figure 5 : Voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie du médulloblastome [20]	27
Figure 6 : Tumeur évocatrice d'un médulloblastome observée par IRM en coupe sagittale médiane [22]	30
Figure 7 : Recommandations pour le traitement des enfants de moins de 5 ans [25]	34
Figure 8 : Recommandations pour le traitement des enfants de plus de 5 ans [25]	36
Figure 9 : Physiopathologie du neuroblastome, adapté de [32]	38
Figure 10 : Patient présentant un neuroblastome avide pour le MIBG (A) ; Images combinées avec un scanner (B) [31]	42
Figure 11 : Traitement standard de première ligne du neuroblastome de haut risque selon les recommandations du groupe SIOPEN [34]	46
Figure 12 : Stratégie thérapeutique pour la prise en charge d'un neuroblastome en rechute [39]	48
Figure 13 : Structure du temozolomide et métabolisation [44]	51
Figure 14 : Mécanisme d'action du temozolomide [45]	52
Figure 15 : Comparaison des données de toxicité hématologique des patients de la cohorte buvable avec celles de la littérature pour le sous-groupe traité selon le protocole Stupp [10]	69
Figure 16 : Comparaison des données de toxicité hématologique des patients de la cohorte buvable avec celles de la littérature pour le sous-groupe traité par temozolomide en monothérapie [32]	72
Figure 17 : Comparaison des données de toxicité hématologique des patients de la cohorte buvable avec celles de la littérature pour le sous-groupe traité selon le protocole TOTEM [33]	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Epidémiologie des glioblastomes pour l'année 2018 en France [2]	17
Tableau 2 : Incidence du médulloblastome selon le groupe d'âge sur la période allant de 2000 à 2004 en France [19].....	26
Tableau 3 : Groupes de risque pour les enfants âgés de 5 ans et plus [25].....	31
Tableau 4 : Groupes de risque pour les enfants de moins de 5 ans [25].....	32
Tableau 5 : Incidence du neuroblastome selon l'âge pour la période 2000 à 2004 en France [19].....	37
Tableau 6 : International Neuroblastoma Group Staging System [33].....	43
Tableau 7 : Groupes de risque en prétraitement [33]	44
Tableau 8 : Bras de traitement de l'étude BEACON	49
Tableau 9 : Exemple de Formulation de la suspension buvable de temozolomide [53]	56
Tableau 10 : Caractéristiques des patients adultes avant traitement.....	63
Tableau 11 : Caractéristiques des patients pédiatriques avant traitement.....	64
Tableau 12 : Tolérance de la suspension buvable de temozolomide chez les patients adultes	65
Tableau 13 : Devenir des patients adultes traités par suspension buvable de temozolomide	66
Tableau 14 : Caractéristiques avant traitement des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp.....	66
Tableau 15 : Effets indésirables présentés par les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp.....	68
Tableau 16 : Caractéristiques avant traitement des patients traités par temozolomide monothérapie	70
Tableau 17 : Effets indésirables présentés par les patients traités par temozolomide monothérapie	71
Tableau 18 : Tolérance de la suspension buvable de temozolomide chez les enfants	73
Tableau 19 : Devenir des enfants traités par suspension buvable de temozolomide.....	74
Tableau 20 : Caractéristiques avant traitement des patients traités selon le protocole TOTEM	74
Tableau 21 : Effets indésirables présentés par les patients traités selon le protocole TOTEM	76

Nomenclature

ADCC :	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AIC :	5-aminoimidazole-4-carboxamide
AKT ou PKB :	Protéine Kinase B
ALAT :	Alanine aminotransférase
ASAT :	Aspartate aminotransférase
ASC :	Aire sous la courbe
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BER :	Base Excision Repair
BHE :	Barrière hématoencéphalique
BMP :	Bone Morphogenic Protein
CCLG :	Children's Cancer and Leukaemia Group
CDC :	Cytotoxicité dépendante du complément
CDK4 :	Cyclin-Dependent Kinase 4
CSP :	Cellules souches périphériques
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA :	European Medicines Agency
ERBB2 :	Erythroblastic oncogene B ; aussi appelé HER2 human epidermal growth factor receptor 2
FGF:	Fibroblast Growth Factor
FOXR2 :	Forkhead box protein R2
GGT :	Gamma glutamyl transférase
HTIC :	Hypertension intracrânienne

IDH :	isocitrate déshydrogénase
INRG	International Neuroblastoma Group
INRGSS	International Neuroblastoma Group Staging System
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR :	liquide céphalorachidien
MAPK :	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDM2 :	Mouse Double Minute 2 homolog
MGMT :	O6-méthyl-guanine-méthyltransférase
MIBG :	¹²³ I-metaiodobenzylguanidine
MMR :	Mismatch Repair
MTIC :	5-(3-méthyl)1-triazén-1-yl-imidazole-4-carboxamide
mTOR :	Mammalian target of rapamycin
NADPH :	Forme réduite du nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate (NADP)
NFS :	Numération Formule Sanguine
NK :	Natural Killer
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PI3K :	Phosphatidil-inositol-3-kinase (PI3K)
PIP2 :	Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate
PIP3 :	Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate
PKA :	Protéine kinase A
PNN :	Polynucléaires Neutrophiles
PTCH :	Protéine Patched
PTEN :	Phosphatase and Tensin Homolog

RB1 :	Retinoblastoma 1
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
REM:	Rapid Eye Movements
SHH :	Sonic Hedgehog
SIOPE :	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Europe
SIOPEN :	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Europe groupe Neuroblastome
SMO :	Smoothened
SNC :	Système Nerveux Central
SUFU :	Suppressor of Fused Homolog
TEP :	Tomographie par émission de positons
TERT :	Telomerase Reverse Transcriptase
TGF :	Transforming growth factor
TP53 :	Tumor Protein 53
WNT :	Wingless-related integration site

RESUME

Le temozolomide est un agent alkylant utilisé en neuro-oncologie, administré par voie orale sous forme de gélules. Afin de permettre son utilisation chez les jeunes enfants et les adultes atteints de troubles de la déglutition, une suspension buvable est réalisée, cependant la modification galénique pourrait impacter son profil de toxicité. Une étude observationnelle rétrospective a donc été menée pour évaluer l'influence de la modification galénique sur le profil de toxicité du temozolomide pour les patients traités à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Les résultats montrent que la toxicité de la forme buvable ne serait pas plus importante que celle des gélules, ce qui est renforcé par les caractéristiques pharmacocinétiques du temozolomide, en faveur d'une absence d'augmentation de l'exposition liée au passage à une forme buvable.

Abstract

Temozolomide is an oral alkylating agent widely used in neuro-oncology, available in capsule form. To make its use possible for young children and adults with dysphagia, an oral suspension is prepared. However, compounding might alter its toxicity profile. An observational retrospective study was conducted to evaluate the influence of compounding on the toxicity profile of temozolomide in patients treated at the Cancer University Institute of Toulouse. The results highlight that the oral suspension toxicity may not be more significant than the toxicity of capsules, which is confirmed by the pharmacokinetic properties of temozolomide, in favour of an absence of increase in drug exposure related to the change of galenic formulation.

INTRODUCTION GENERALE

Le temozolomide est un anticancéreux de la famille des alkylants utilisé dans le traitement des tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) de l'adulte et fait notamment partie du traitement de première ligne du glioblastome qui est la tumeur du SNC la plus fréquente et la plus agressive de l'adulte. Il est aussi utilisé en pédiatrie dans le traitement du neuroblastome en rechute ou réfractaire et du médulloblastome.

Il est administré par voie orale sous forme de gélules, rendant son utilisation difficile chez les enfants de moins de six ans ne pouvant les avaler et chez les patients adultes présentant des troubles de la déglutition pouvant notamment compliquer leur cancer. La réalisation d'une suspension buvable permet donc de faciliter la prise en charge de ces patients avec une forme galénique adaptée. Cependant, la modification galénique pourrait avoir plusieurs impacts : d'une part, des effets indésirables spécifiques liés à la forme buvable, avec notamment une toxicité cutanée et muqueuse et, d'autre part, en fonction de la modification de l'exposition qui pourrait en résulter, une majoration des effets indésirables habituels systémiques du temozolomide tels que la toxicité hématologique. Cela pourrait donc nécessiter un arrêt précoce et un passage aux gélules en cours de traitement chez certains patients ou encore une diminution de l'efficacité.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'influence de la modification de la forme galénique du temozolomide sur le profil de toxicité et ainsi la tolérance de la suspension buvable de temozolomide réalisée par le préparatoire de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

Dans une première partie bibliographique seront abordées les différentes pathologies ainsi que leurs stratégies de prise en charge dont fait partie le temozolomide ; ses caractéristiques et la modification de la formulation galénique pour obtenir une forme buvable seront également développées.

Dans une seconde partie expérimentale seront présentés les méthodes utilisées pour cette étude observationnelle rétrospective ainsi que les résultats qui seront ensuite discutés. Les conclusions et perspectives seront enfin dressées.

I. Tumeurs malignes du système nerveux central

Les tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) sont définies dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs du SNC mise à jour en 2021 [1]. Elles sont classées selon des critères histologiques, immunohistochimiques et moléculaires, ces derniers étant le reflet du rôle de plus en plus important du diagnostic moléculaire. Deux familles sont d'intérêt pour ce travail : d'une part les gliomes, tumeurs neurogliales et tumeurs neuronales et d'autre part les tumeurs embryonnaires.

Les gliomes, tumeurs neurogliales et tumeurs neuronales sont divisées en six familles :

- Les gliomes diffus de l'adulte
- Les gliomes diffus de bas grade de l'enfant
- Les gliomes diffus de haut grade de l'enfant
- Les gliomes astrocytaires circonscrits
- Les tumeurs glioneuronales et neuronales
- Les tumeurs épendymaires

Dans les gliomes diffus de l'adulte sont différenciés :

- Les astrocytomes IDH muté (grade 2, 3, 4) comprenant le glioblastome IDH muté
- Les oligodendrogliomes IDH muté et 1p/19q (grade 2, 3) codéléte
- Les glioblastomes IDH non muté (grade 4)

Les tumeurs embryonnaires sont divisées en deux familles :

- **Les médulloblastomes** : constituent un groupe hétérogène et sont classés en deux groupes en fonction de leur définition selon des facteurs histologiques ou moléculaires
- **Les autres tumeurs embryonnaires** : dont font notamment partie les neuroblastomes du SNC FOXR2 activés

Dans le groupe des médulloblastomes sont différenciés :

- Les médulloblastomes définis par des **facteurs moléculaires**
 - Médulloblastome WNT activé
 - Médulloblastome SHH activé et TP53 non muté
 - Médulloblastome SHH activé et TP53 muté
 - Médulloblastome non WNT et non SHH
- Les médulloblastomes définis par des **facteurs histologiques**

A. Glioblastomes

1. Généralités : définition et épidémiologie

a) Définition

Le glioblastome est une tumeur maligne du système nerveux central, développée aux dépens des cellules astrocytaires, de grade IV selon la classification de l'OMS 2021 [1].

b) Epidémiologie

Il s'agit de la tumeur du SNC de l'adulte **la plus fréquente et la plus agressive**. Pour l'année 2018 en France, l'incidence du glioblastome confirmé histologiquement est de 3 454 dont 2 014 chez les hommes et 1 440 chez les femmes (tableau 1). Le glioblastome est une pathologie du sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 64 ans chez les hommes, 66 ans chez les femmes, soit 65 ans hommes et femmes confondus. Le nombre de décès à 5 ans est de 3 211, avec 1 883 décès chez les hommes et 1 328 chez les femmes. Le glioblastome reste un cancer de **pronostic défavorable** avec une survie nette standardisée à 5 ans de 7 %, tous sexes confondus, les patients décédant principalement de la pathologie ou des conséquences de son traitement. En effet, le traitement standard, même s'il est conduit de manière optimale, n'offre qu'une survie globale médiane de 14 mois [2].

	Hommes	Femmes	Total
Nombre de cas	2 014	1 440	3 454
Nombre de décès à 5 ans	1 883	1 328	3 211
Age médian (années)	64	66	65

TABLEAU 1 : EPIDEMIOLOGIE DES GLIOBLASTOMES POUR L'ANNEE 2018 EN FRANCE [2]

2. Physiopathologie

Deux entités sont différenciées, les glioblastomes primaires et secondaires qui présentent une physiopathologie différente [3] (figure 1).

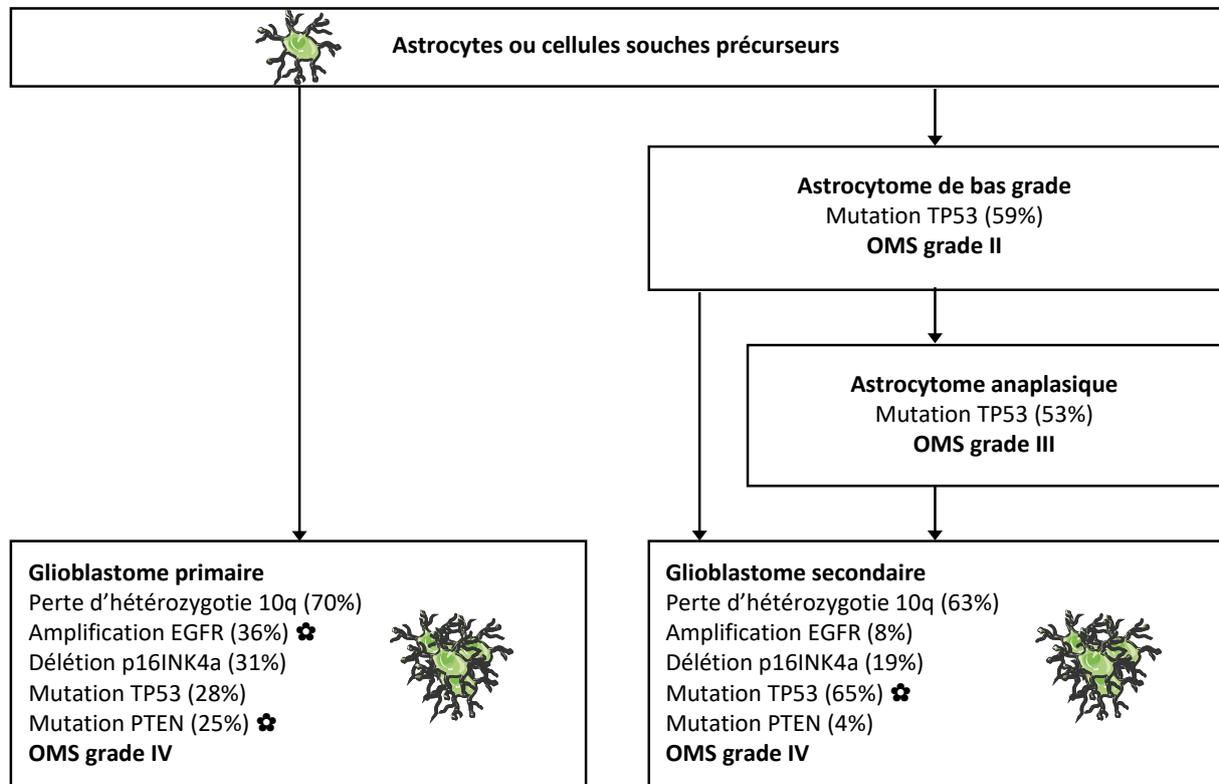


FIGURE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DES GLIOBLASTOMES PRIMAIRES ET SECONDAIRES [3]

(✳ ALTERATIONS GENETIQUES DE FREQUENCE SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTE ENTRE LES DEUX ENTITES)

Les glioblastomes primaires, les plus fréquents (**90%**), sont retrouvés chez les patients âgés de plus de 60 ans. Ils se développent de manière rapide, sans lésion préexistante de bas grade, et résultent de l'acquisition de multiples altérations génétiques dont les plus fréquentes sont l'amplification de l'EGFR (36%) et les mutations de PTEN (25%) [4].

La voie de signalisation EGFR/PI3K/AKT/mTOR est en effet une des voies clés dans leur développement : une amplification du gène de l'EGFR conduisant à la surexpression du récepteur est fréquemment retrouvée. Des mutations de ce gène surviennent également, la plus fréquente étant associée à une activation constitutive du récepteur et à une diminution de sa sensibilité au phénomène de *down regulation* qui atténue le signal (variant 3 du récepteur, EGFRvIII), entraînant ainsi un effet mitogène et pro-transformation cellulaire. Ce même variant du récepteur augmente la prolifération cellulaire par *down regulation* de p27 via l'activation de la voie PI3K/AKT. Il n'est présent que dans les glioblastomes primaires avec une amplification concomitante de l'EGFR wildtype [3].

L'activation de l'EGFR, soit par liaison de facteurs de croissance à son domaine extracellulaire, soit de manière constitutive dans les formes mutées, entraînent le recrutement de la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) à la membrane cellulaire qui va phosphoryler le phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2) en triphosphate (PIP3), qui va ensuite activer les protéines AKT et mTOR. Cette voie conduit ainsi à la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose, permettant ainsi la survie cellulaire [4].

La protéine PTEN est mutée de manière quasi exclusive dans les glioblastomes primaires. C'est une protéine codée par un gène situé sur le chromosome 10 (10q23.3), qui est constituée d'une région centrale présentant une homologie avec la région catalytique des protéines phosphatases et 3'-phosphoinositol phosphatases. La prolifération cellulaire est ainsi limitée par inhibition du signal du PIP3, de même que la migration cellulaire et l'invasion via la phosphorylation des kinases d'adhésion focales (figure 2) [3].

Les glioblastomes secondaires sont plus rares (10%) : ils sont retrouvés chez les patients plus jeunes et sont le résultat de la progression de tumeurs de bas grade (astrocytome de grade II ou de grade III) [4]. L'altération génétique la plus souvent retrouvée est une mutation de la protéine TP53 impliquée dans **la voie TP53/MDM2/p14ARF** (65%) [3].

Cette voie présente en effet un rôle clé dans leur développement : la protéine p53 codée par le gène TP53 est impliquée dans plusieurs mécanismes cellulaires, notamment le cycle cellulaire, la réponse aux lésions de l'ADN, la mort cellulaire, la différenciation cellulaire et la néovascularisation. En effet, p53 induit la transcription du gène de p21 qui est une protéine de contrôle du cycle cellulaire, bloquant le passage de la phase G1 à la phase S. Elle est normalement activée lors de dommages causés à l'ADN dépassant les capacités des systèmes de réparation et permet alors l'induction de l'apoptose. La protéine MDM2 exerce un contrôle sur p53 : elle se lie à p53 wildtype et mutante inhibant ainsi sa capacité à activer la transcription. L'expression de MDM2 est elle-même induite par p53, ce qui constitue un mécanisme d'auto-régulation de l'activité de TP53 et de l'expression de MDM2. La protéine p14ARF se lie à MDM2, inhibe la dégradation de p53 médiée par MDM2 et favorise la dégradation de MDM2. TP53 exerce aussi une régulation négative de l'expression de p14ARF [4]. Dans le glioblastome, la perte de fonction de p53 provoque donc une expression altérée des protéines p53, MDM2 et p14ARF.

D'autres voies sont retrouvées dans le développement des glioblastomes, autant primaires que secondaires.

La voie p16/RB1 est importante pour le développement des deux entités de glioblastome. Elle est impliquée dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire en favorisant le passage de la phase G1 à la phase S. La protéine RB1 est phosphorylée par le complexe CDK4 cycline D1, ce qui entraîne la libération du facteur de transcription E2F qui active les gènes impliqués dans le passage de G1 à S. La protéine p16 se lie à CDK4, inhibant le complexe CDK4 cycline D1, et ainsi la transition entre ces deux phases du cycle cellulaire. La perte de fonction de RB1 résulte en l'altération de l'expression des gènes RB1, p16 et CDK4.

La perte d'hétérozygotie est présente dans les deux entités de glioblastome. Elle concerne plusieurs chromosomes, le plus souvent le **chromosome 10** avec la perte d'hétérozygotie 10q et plus précisément la délétion de la partie 10q25-qter ; en revanche, la perte d'hétérozygotie au niveau 10p est exclusivement retrouvée dans les glioblastomes primaires, la perte complète du chromosome 10 étant caractéristique de cette entité. Cela entraînerait ainsi la délétion de plusieurs gènes, notamment plusieurs suppresseurs de tumeurs présents sur ce chromosome et leur perte serait donc impliquée dans le développement du glioblastome [3].

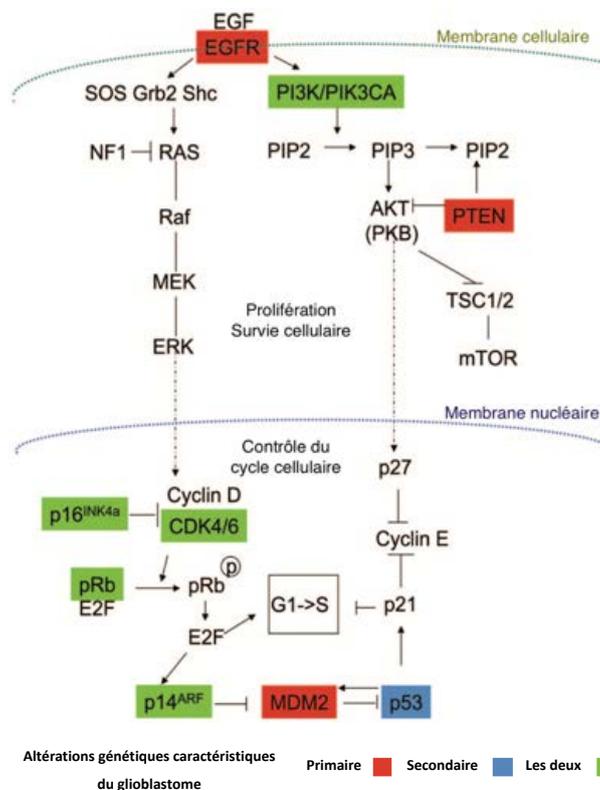


FIGURE 2 : VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES GLIOBLASTOMES [3]

3. Clinique et diagnostic

a) Signes cliniques

Les signes cliniques du glioblastome ne sont pas spécifiques et dépendent de la localisation de la tumeur ainsi que de sa taille. Le volume tumoral est souvent important du fait du développement rapide de la lésion [5].

Les glioblastomes se développent le plus souvent dans la substance blanche profonde. Ils sont majoritairement localisés dans la **région supra-tentorielle**, au niveau des lobes cérébraux, et n'atteignent que très rarement le cervelet et la moelle épinière. Lorsque les tumeurs sont situées à l'étage supra-tentoriel, les localisations par ordre de fréquence croissante sont les suivantes : lobe frontal, lobes temporaux, lobes pariétaux, lobe occipital. Elles peuvent aussi fréquemment impliquer plusieurs lobes cérébraux [6]. Les deux hémisphères cérébraux peuvent être atteints sans différence significative entre eux [5].

Selon la région atteinte, les signes de focalisation retrouvés sont les suivants (figure 3) [5] :

- **Lobe frontal** : troubles de l'attention, de la mémoire, du jugement, du comportement
- **Région rolandique** : déficit moteur, déficit sensitif
- **Lobe occipital** : atteinte du champ visuel avec hémianopsie latérale homonyme
- **Cervelet** : troubles de la marche, troubles de la coordination des mouvements
- **Tronc cérébral** : exceptionnel chez l'adulte

Les **signes initiaux** les plus fréquents sont les déficits neurologiques et les troubles cognitifs, ainsi que les crises d'épilepsie qui sont souvent partielles et peuvent se généraliser par la suite. D'autres signes cliniques peuvent être retrouvés : hypertension intracrânienne, céphalées, nausées et vomissements et, plus rarement, hydrocéphalie, car les tumeurs n'envahissent que rarement le système ventriculaire, troubles de la conscience qui sont rares à la phase initiale et hémorragie intra-tumorale provoquant une hypertension intracrânienne (HTIC) brutale [5].

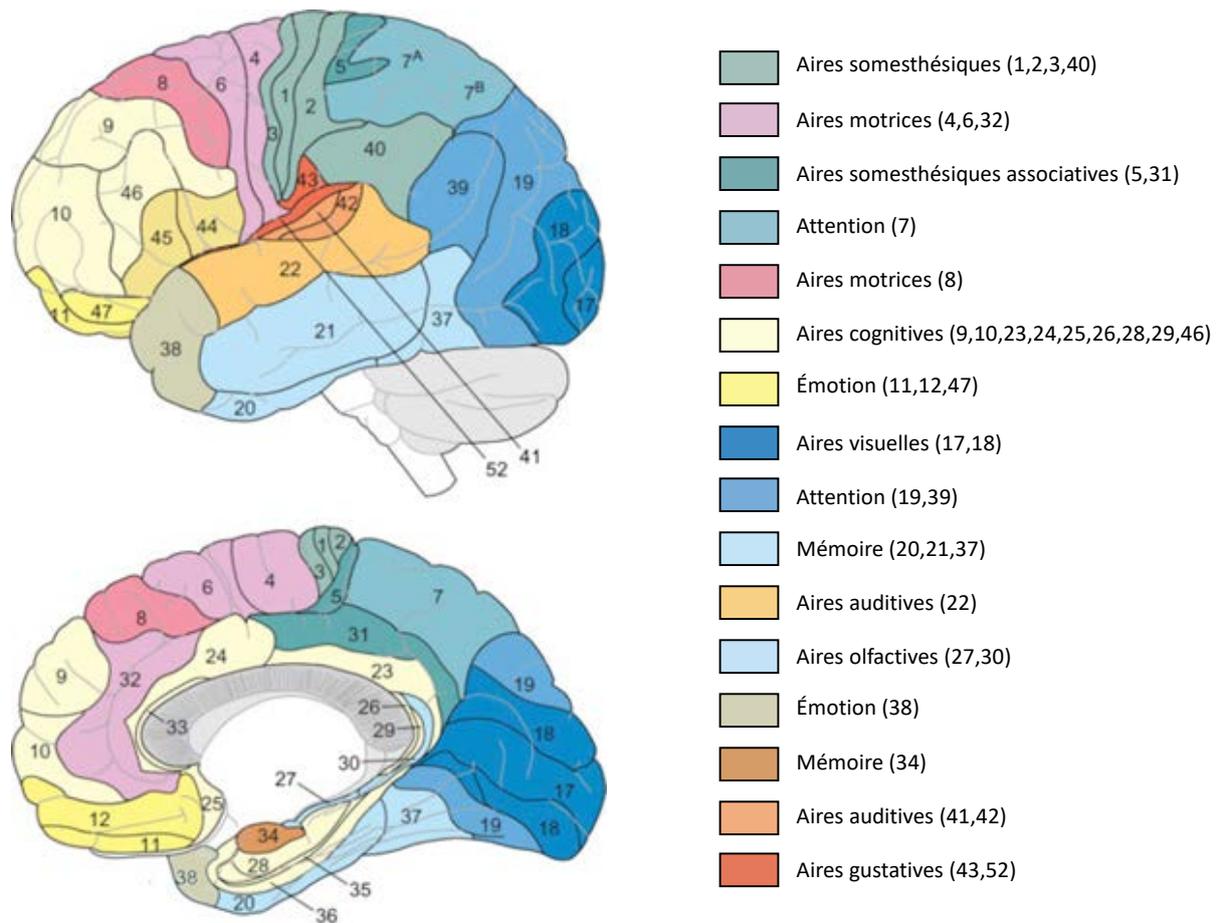
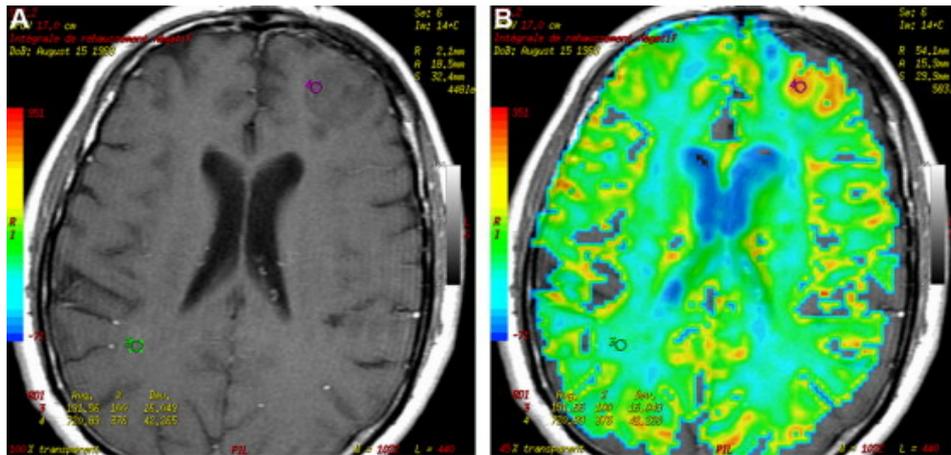


FIGURE 3 : AIRES CERVEALES DE BRODMANN ET LEURS FONCTIONS, ADAPTE DE [7]

b) Imagerie

L'examen de référence est l'**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**. Plusieurs séquences doivent être réalisées : T1 avant et après injection de produit de contraste, le gadolinium, T2 FLAIR, avec plusieurs plans de coupes. Le glioblastome constitue ainsi une masse située dans le parenchyme cérébral, de signal hétérogène, avec des contours irréguliers. Elle apparaît en hyposignal T1 et hypersignal T2 entourée d'un œdème vasogénique présentant les mêmes caractéristiques [5] (figure 4). D'autres séquences permettant une analyse plus précise de la tumeur peuvent aussi être réalisées : la séquence de diffusion qui permet d'évaluer la cellularité lésionnelle à travers le mouvement des molécules d'eau, la séquence de perfusion qui permet d'évaluer la vascularisation, les séquences de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) qui permettent d'évaluer le métabolisme tumoral [5].



**FIGURE 4 : IRM D'UNE TUMEUR FRONTALE GAUCHE EVOCATRICE D'UN GLIOME MALIN [5]
 4A : COUPE AXIALE EN SEQUENCE T1 APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE ; 4B :
 SUPERPOSITION DE LA CARTOGRAPHIE DE PERFUSION**

c) Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic du glioblastome se fait sur **l'examen anatomopathologique** de la tumeur après exérèse chirurgicale. Si elle n'est pas possible, des biopsies avec plusieurs prélèvements doivent être réalisées. L'analyse histologique permet ainsi de caractériser la tumeur selon la classification de l'OMS 2021. L'analyse en immunohistochimie et en biologie moléculaire peut être effectuée à la recherche d'anomalies moléculaires.

4. Facteurs pronostiques

a) Facteurs pronostiques cliniques

L'âge est le principal facteur pronostique et le plus fréquemment cité. Il existe une corrélation linéaire entre l'âge et le pronostic : au fur et à mesure que l'âge augmente, le pronostic est de plus en plus mauvais [8].

L'état général et l'état neurologique : un score OMS supérieur ou égal à 1 est corrélé à une meilleure survie, indiquant que les patients avec un état général conservé ont un meilleur pronostic que ceux pour lesquels il est altéré. Les déficits neurocognitifs seraient aussi des facteurs péjoratifs [8].

b) Facteurs pronostiques biologiques

Des altérations moléculaires retrouvées dans les glioblastomes ont également une valeur pronostique.

Statut MGMT : la O6-méthyl-guanine-méthyltransférase (MGMT) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN via la désalkylation des guanines en position O6. Ces lésions sont notamment

provoquées par les agents alkylants utilisés dans le traitement, notamment le temozolomide. La méthylation du promoteur du gène MGMT limitant ainsi son expression est donc associée à une plus forte efficacité du témozolomide et donc à un **meilleur pronostic** [9].

Mutation IDH : l'isocitrate déshydrogénase (IDH) est une enzyme impliquée dans le cycle de Krebs : elle catalyse la carboxylation oxydative de l'isocitrate en alpha-cétoglutarate, permettant la synthèse du cofacteur NADPH [4]. La mutation des gènes de IDH1/IDH2 est plus fréquemment retrouvée dans les tumeurs de bas grade et constitue un marqueur des glioblastomes secondaires. Elle est donc associée à un **meilleur pronostic** [8].

Mutation TERT : TERT est une enzyme impliquée dans la maintenance des télomères, nécessaire à la survie cellulaire. La mutation du gène TERT, qui est plus fréquente dans les glioblastomes primaires, est associée à un **moins bon pronostic** [8].

5. Traitement

a) Première ligne

Selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2021 [10], le traitement de première ligne pour les patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué consiste en une chirurgie qui doit être la plus large possible, suivie d'un protocole de **radiochimiothérapie concomitante et de chimiothérapie adjuvante par temozolomide** selon le protocole Stupp [11]. Les modalités du protocole sont les suivantes : la radiothérapie consiste en une irradiation focale, fractionnée, à une dose de 2 Gray par fraction, administrée de manière quotidienne pendant 5 jours par semaine (du lundi au vendredi) pendant 6 semaines, soit une dose totale de 60 Gray. Elle est administrée sur le volume tumoral avec une marge de 2 à 3 cm sur la cible. Pendant cette période, le temozolomide est administré de manière concomitante à une posologie de 75 mg/m² par jour pendant 7 jours du premier au dernier jour de la radiothérapie (mais pas plus de 49 jours de traitement). Elle est suivie d'une pause de 4 semaines, avant le début de la chimiothérapie adjuvante, qui est constituée de six cycles de temozolomide, 5 jours tous les 28 jours, à une posologie de 150 mg/m² pour le premier cycle et qui est augmentée à 200 mg/m² à partir du deuxième cycle en l'absence de toxicité hématologique.

Pour les patients atteints d'un glioblastome situé dans la région supra-tentorielle et ayant terminé la radiochimiothérapie concomitante, une **thérapie par champs électriques alternés** peut être ajoutée lors de la chimiothérapie adjuvante. Il s'agit d'un appareil constitué d'un transducteur qui doit être attaché sur le cuir chevelu rasé, relié à un générateur de champ électrique et une batterie que le

patient garde avec lui. Il transmet des champs électriques alternés, appelés champs de thérapie tumorale qui perturbent les divisions cellulaires. Il doit être utilisé de manière quotidienne, plus de 18 heures par jour jusqu'à progression [12] [13].

Lorsque la balance entre le bénéfice et le risque de la radiochimiothérapie concomitante est défavorable, une **radiothérapie hypofractionnée associée à une chimiothérapie par temozolomide** peut être envisagée [14]. Les modalités sont les suivantes : une radiothérapie à une dose totale de 40 Gray en 15 fractions sur une période de 3 semaines, associée à une chimiothérapie par temozolomide à une posologie de 75 mg/m² par jour pendant 21 jours. La chimiothérapie adjuvante consiste en une administration de temozolomide de 150 mg/m² à 200 mg/m² par jour pendant 5 jours tous les 28 jours, pour 12 cycles maximum.

De même, pour les patients âgés, avec un état général altéré, un pronostic défavorable ou une toxicité du traitement jugée trop importante, les propositions sont les suivantes : soins palliatifs seuls, radiothérapie hypofractionnée seule ou chimiothérapie par temozolomide seule à une posologie de 100 mg/m² par jour pendant 7 jours toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou bien une posologie de 200 mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours jusqu'à six cycles selon le statut de méthylation du promoteur de MGMT (radiothérapie si non méthylé, chimiothérapie si méthylé) [15] [16] [17].

b) Récidive

Lors de récurrence, les possibilités thérapeutiques sont limitées et les patients doivent être orientés vers des **essais cliniques** [10].

La chirurgie reste une possibilité si la tumeur est opérable pour diminuer les signes neurologiques liés à la masse tumorale ou à l'œdème cérébral, mais aussi pour réaliser une analyse de la tumeur à la recherche de cibles pour l'inclusion des patients dans des essais cliniques impliquant des thérapies ciblées.

Un traitement de deuxième ligne par **temozolomide** peut être envisagé, en prenant en compte le temps entre l'arrêt de la chimiothérapie adjuvante et la progression tumorale, mais l'efficacité n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques. Une chimiothérapie par **nitrosourée** peut également être proposée : en effet, elle a été fréquemment utilisée comme traitement contrôle lors d'essais cliniques pour lesquels les traitements étudiés n'ont pas montré de bénéfice significatif, suggérant que la chimiothérapie contrôle présentait donc une certaine efficacité.

La chimiothérapie par **bevacizumab** présente un rôle important dans le traitement palliatif, et permet notamment d'améliorer la qualité de vie des patients en limitant le recours aux corticoïdes. Cependant, elle n'a pas montré d'efficacité significative sur la survie globale lors d'essais cliniques.

B. Médulloblastomes

1. Généralités : définition et épidémiologie

a) Définition

Le médulloblastome est une tumeur neuroectodermique primitive localisée dans la fosse postérieure, au niveau du cervelet et du quatrième ventricule [18].

b) Epidémiologie

Les tumeurs du SNC sont **le deuxième cancer** le plus fréquent de l'enfant (23,3 % soit 1976 cas sur la période allant de 2000 à 2004 en France) après les leucémies et représentent ainsi les tumeurs solides les plus fréquentes [19]. Parmi elles, le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs embryonnaires du SNC. Il est plus fréquent chez les garçons que chez les filles avec un sex ratio de 1,5. Le médulloblastome survient le plus souvent **avant l'âge de 10 ans** : dans 40 % des cas avant 5 ans et dans 75% des cas avant 10 ans, mais il peut aussi être retrouvé chez l'adolescent et le jeune adulte (tableau 2) [18].

Groupe d'âge	Nombre	Incidence
< 1 an	33	8,7
1 à 4 ans	152	10,4
5 à 9 ans	147	8,1
10 à 14 ans	85	4,4

TABLEAU 2 : INCIDENCE DU MEDULLOBLASTOME SELON LE GROUPE D'AGE SUR LA PERIODE ALLANT DE 2000 A 2004 EN FRANCE [19]

2. Physiopathologie

Le médulloblastome se développe à partir du neuro-ectoderme primitif situé au niveau du toit du **quatrième ventricule**. La tumeur grandit au niveau du vermis et envahit le ventricule jusqu'à l'épendyme situé au niveau du plancher du quatrième ventricule et au tronc cérébral. Plus rarement, elle se développe au niveau des hémisphères cérébelleux. Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans l'oncogenèse du médulloblastome, également retrouvées dans le développement du cervelet : la voie ERBB2, la voie PTCH et SHH, la voie Wnt (figure 5) [20].

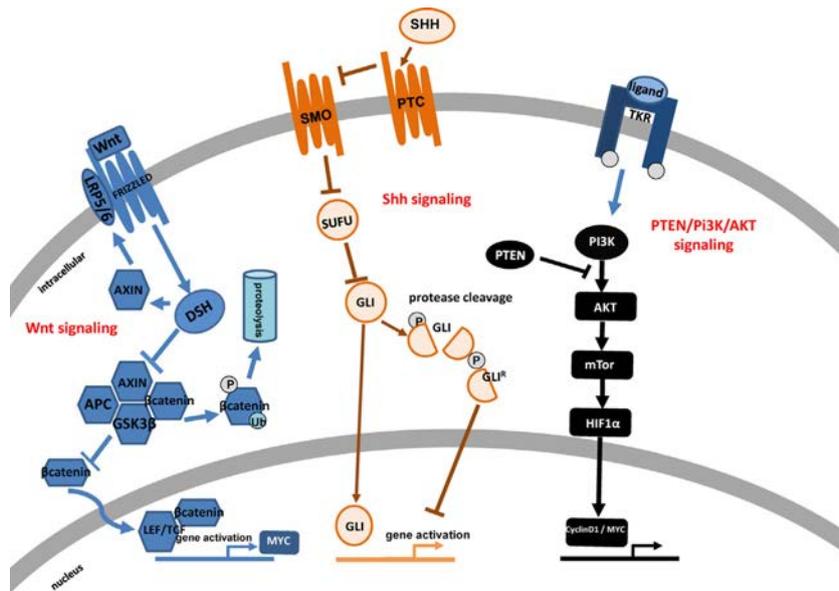


FIGURE 5 : VOIES DE SIGNALISATION IMPLIQUEES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU MEDULLOBLASTOME [20]

La voie ERBB2 est initiée par le récepteur du même nom, qui fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. Lors du développement du cervelet, il n'est normalement pas exprimé.

Cependant, la surexpression de ERBB2 conduit à une dimérisation pathologique du récepteur activant les voies Ras, Raf et MAPK qui induisent ensuite des effets oncogéniques au niveau du cervelet. En effet, les dimères de ERBB2 permettent de réguler plusieurs mécanismes cellulaires tels que la prolifération, l'apoptose, la migration et la différenciation des cellules [20].

La voie PTCH et SHH est la voie majeure permettant la régulation de la prolifération cellulaire lors du développement du cervelet. En effet, **la protéine SHH** est normalement exprimée par les cellules de Purkinje : elle permet le maintien des précurseurs neuronaux indifférenciés de la couche granuleuse externe dans un état prolifératif et joue aussi un rôle de signal de survie cellulaire [21].

La voie est régulée par **deux récepteurs** : Smoothened (SMO) et Patched (PTC). En l'absence de son ligand, la protéine SHH, le récepteur PTC inhibe le récepteur SMO activant la protéine SUFU permettant ainsi la phosphorylation du facteur de transcription GLI par la protéine kinase A (PKA). Il subit alors un clivage par des protéases, ce qui génère une forme de GLI **inhibant la transcription** des gènes cibles (GLI-R) [21].

Lorsqu'elle se lie au récepteur PTC, la protéine SHH inhibe son activité. L'inhibition sur le récepteur SMO est ainsi levée, ce qui conduit à l'inhibition de la protéine SUFU et donc de la phosphorylation du facteur GLI qui va pouvoir **activer la transcription** de ses gènes cibles [21].

Lors du développement du cervelet, le récepteur PTCH inhibe ainsi la voie SHH via l'interaction avec la protéine SMO. Lors d'une activation excessive de la voie, l'expression du facteur de transcription GLI est augmentée et avec elle celle de ses gènes cibles, entraînant ainsi la tumorigenèse du médulloblastome [21].

La voie Wnt est activée par la liaison de la protéine Wnt au récepteur Frizzled et implique un complexe composé de plusieurs molécules, APC, GSK3B, axine, Beta caténine. L'activation de la voie Wnt permet l'inhibition de la phosphorylation de la Beta caténine par la GSK3B et ainsi de sa dégradation par le protéasome. La Beta caténine non phosphorylée va ainsi passer dans le noyau et activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, l'inhibition de l'apoptose et la différenciation cellulaire tels que cycline D1 et Myc. Wnt n'est normalement pas exprimée, ce qui permet la dégradation de la Beta caténine et limite son accumulation intranucléaire [21].

3. Clinique et diagnostic

a) Signes cliniques

Les signes cliniques associés au médulloblastome peuvent être liés à : l'atteinte cérébelleuse directe, l'hydrocéphalie obstructive secondaire à la compression des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien, une compression métastatique [22].

La principale circonstance de découverte du médulloblastome est ainsi une **hypertension intracrânienne** (HTIC) qui se manifeste par des céphalées ou des vomissements pouvant être associés à des nausées. Chez les plus jeunes enfants, elle peut être responsable d'une irritabilité, d'une baisse de l'interactivité, d'une hypotonie, de vomissements, d'une augmentation du périmètre crânien avec bombement de la fontanelle antérieure et disjonctions des sutures crâniennes. Des signes visuels peuvent être retrouvés, pouvant aller dans de rares cas jusqu'à une diminution de l'acuité visuelle liée à un œdème papillaire, cependant le fond d'œil peut être normal [22].

Lors de découverte tardive à un stade avancé, des **signes d'engagement cérébral** peuvent être retrouvés, tels qu'une attitude guindée de la tête, des troubles de la conscience, une instabilité cardiorespiratoire [23]. Un torticolis lié à l'engagement des **amygdales cérébelleuses** peut également être retrouvé [22].

Plus rarement, le médulloblastome est diagnostiqué devant des **signes neurologiques isolés** liés à l'atteinte cérébelleuse avec un syndrome cérébelleux statique avec des troubles de l'équilibre et de la marche lors d'une atteinte du vermis, plus fréquente chez les enfants ou un syndrome cérébelleux cinétique avec des troubles de la coordination des mouvements lors d'une atteinte des hémisphères.

Une atteinte des **paires crâniennes** peut également être retrouvée, les nerfs les plus fréquemment touchés étant le nerf abducens (VI), le nerf trijumeau (V), le nerf facial (VII), le nerf cochléovestibulaire (VIII), le nerf oculomoteur (III) [22].

Le médulloblastome peut également donner des **métastases** au niveau des méninges, du parenchyme cérébral, mais aussi en dehors du SNC (os, moelle osseuse, le plus souvent, mais aussi ganglions, foie, poumons) [22].

Il existe des **syndromes de prédisposition** qui sont de fréquence rare, liés à des mutations au niveau de gènes suppresseurs de tumeurs [23] :

- Mutation du gène PTCH responsable du syndrome de Gorlin ;
- Mutation du gène SUFU ;
- Mutation du gène APC responsable du syndrome de Turcot ;
- Mutation de TP53 responsable du syndrome de Li-Fraumeni.

b) Imagerie

Devant une suspicion de diagnostic, **l'imagerie cérébrale** doit être réalisée en urgence, car l'HTIC met en jeu le pronostic vital immédiat et peut être responsable de séquelles après traitement. L'examen de référence est **l'IRM**, le scanner pouvant toujours être réalisé en situation d'urgence. La tumeur constitue une masse compacte, homogène, bien délimitée, localisée préférentiellement au niveau du vermis chez l'enfant et au niveau des hémisphères chez l'adulte. Elle apparaît en hyposignal T1 dans la grande majorité des cas mais présente un signal plus hétérogène en T2. En effet la tumeur est souvent décrite en hyposignal ou isosignal T2 par rapport à la substance grise cérébelleuse, mais se présente aussi en hypersignal T2 pour la moitié des patients. Le rehaussement du signal après injection de produit de contraste est, lui aussi, hétérogène (figure 6) [24].

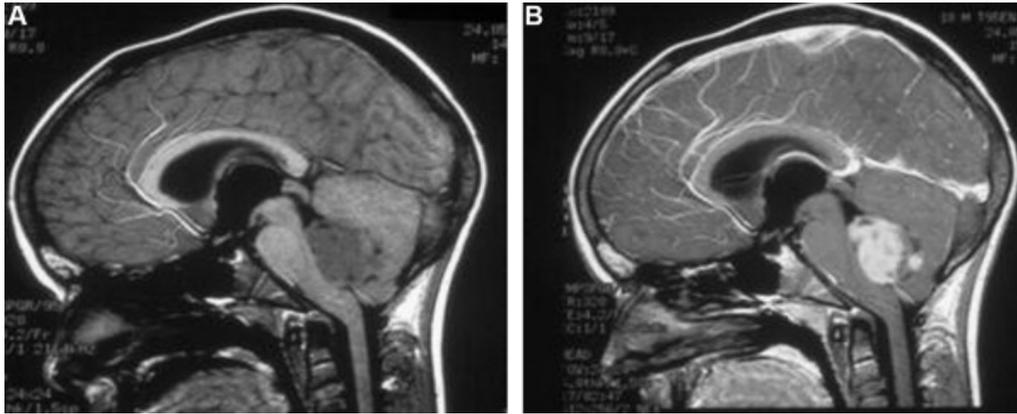


FIGURE 6 : TUMEUR EVOCATRICE D'UN MEDULLOBLASTOME OBSERVEE PAR IRM EN COUPE SAGITTALE MEDIANE [22]

A : SEQUENCE T1 SANS INJECTION ; SEQUENCE T1 AVEC INJECTION

4. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs pronostiques sont identifiés pour le médulloblastome [25] :

- Etendue de la lésion au diagnostic : plus de risque de récurrence si maladie disséminée
- Age au diagnostic : de mauvais pronostic si inférieur à 3 ans
- Maladie résiduelle après chirurgie
- Histologie de la tumeur
- Caractéristiques moléculaires des cellules

Ils permettent de définir plusieurs **groupes de risque selon l'âge des enfants** qui permettent ensuite le choix du traitement. Les critères de définition de ces groupes sont décrits dans le tableau 3 pour les enfants de 5 ans et plus et dans le tableau 4 pour les enfants de moins de 5 ans [25].

	Caractéristiques moléculaires	Histologie	Maladie résiduelle	Maladie métastatique
Bas risque	Sous-groupe WNT < 16 ans TP53 wildtype MYCN non amplifié	Classique Nodulaire Desmoplasique	< 1,5 cm ²	M0
Risque standard	TP53 wildtype MYCN non amplifié (sauf groupe 4 MYCN amplifié)	Classique Nodulaire Desmoplasique	< 1,5 cm ²	M0
	Sous-groupe WNT quel que soit l'âge hors bas risque	-	-	M+ si < 16 ans M0 si > 16 ans
	Hors haut risque Hors sous-groupe WNT	Classique Nodulaire Desmoplasique	> 1,5 cm ²	M0
Haut risque	TP53 mutant et/ou MYCN/MYC amplifié (hors groupe 4 MYC amplifié)	Classique Nodulaire Desmoplasique	-	-
	-	Classique	> 1,5 cm ²	M+
	Non WNT et WNT > 16 ans	-	< 1,5 cm ²	M+
	MYC amplifié	-	-	-
	Tous non WNT	Anaplasique Larges cellules	-	-

TABLEAU 3 : GROUPES DE RISQUE POUR LES ENFANTS AGES DE 5 ANS ET PLUS [25]

	Caractéristiques moléculaires	Histologie	Maladie résiduelle	Maladie métastatique
Bas risque	SHH négatif TP53 wildtype MYCN non amplifié	DN MBEN	-	-
Risque standard	Non à haut risque Non SHH Non WNT	Classique	< 1,5 cm ²	M0
Haut risque	TP53 mutant et/ou MYCN/MYC amplifié	DN MBEN	-	-
	Non SHH Non WNT	Classique	> 1,5 cm ²	-
	Non SHH Non WNT	Classique	< 1,5 cm ²	M+
	MYC amplifié	Classique	-	-
	-	Anaplasique Larges cellules	-	-

TABLEAU 4 : GROUPES DE RISQUE POUR LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS [25]

(DN : NODULE DESMOPLASIQUE ; MBEN : MEDULLOBLASTOME AVEC NODULARITE EXTENSIVE)

5. Traitement

a) Traitement de première ligne

Le traitement standard du médulloblastome est constitué d'une **chirurgie initiale** suivie de **radiothérapie et chimiothérapie** postopératoires. L'association chirurgie et radiothérapie a permis d'augmenter la survie à 5 ans qui est de 50% à 60%. Il faut cependant noter que le traitement entraîne des **complications** notamment cognitives et endocriniennes d'autant plus sévères que l'enfant est jeune au moment du traitement. Afin de les limiter, le traitement après chirurgie est adapté à l'âge des enfants, les petits de moins de 5 ans étant ainsi le plus souvent pris en charge par chimiothérapie postopératoire seule [18].

(1) CHIRURGIE

La chirurgie est la **première étape** du traitement : elle permet la confirmation du diagnostic, mais aussi la décompression de la fosse postérieure, notamment du tronc cérébral et la réduction de l'hydrocéphalie liée à l'obstruction du système ventriculaire par la tumeur. Dans certaines situations, en particulier lors de maladies métastatiques, elle pourra être réalisée après une chimiothérapie. Dans ce cas, une biopsie sera préalablement réalisée pour faire le diagnostic de la pathologie [25].

(2) RADIOTHERAPIE

Le traitement post-opératoire de référence est constitué d'une radiothérapie associant une irradiation de la **fosse postérieure** au niveau du lit tumoral à une irradiation **craniospinale**. L'objectif est de la débiter dans les 28 jours suivant la chirurgie et pas plus de 40 jours après. Les doses administrées sont différentes selon le groupe de risque des patients : pour le médulloblastome de haut risque, la dose utilisée pour l'irradiation craniospinale est de 36 Gray en 20 fractions et pour l'irradiation de la fosse postérieure de 18 Gray en 10 fractions ; pour le médulloblastome de risque standard et de faible risque, la dose de l'irradiation craniospinale est de 23,4 Gray en 13 fractions suivie d'une dose pour l'irradiation de la fosse postérieure de 30,6 Gray en 17 fractions [25].

(3) CHIMIOOTHERAPIE

Des protocoles de chimiothérapie sont recommandés pour le traitement des enfants qui ne sont pas inclus dans des essais cliniques et sont adaptés à leur âge ainsi qu'au groupe de risque auquel ils appartiennent. Les recommandations de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Europe (SIOPE) pour le traitement du médulloblastome selon l'âge ainsi que le groupe de risque sont les suivantes pour les enfants non inclus dans les essais cliniques (figure 7 et figure 8) [25].

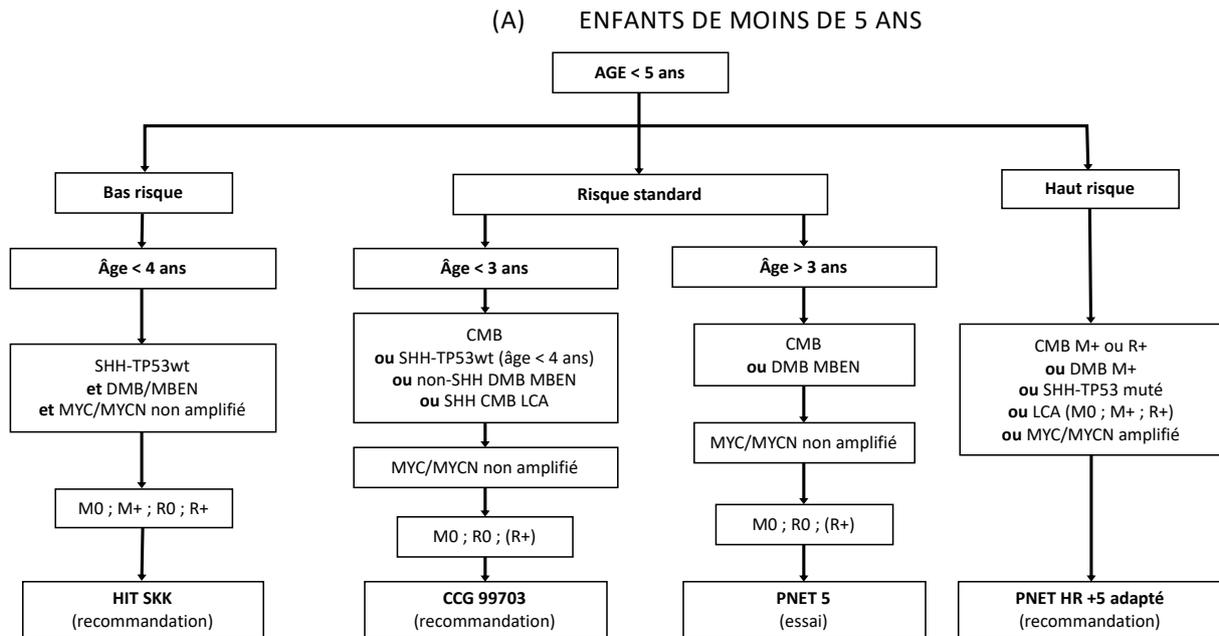


FIGURE 7 : RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS [25]

(I) GROUPE DE BAS RISQUE

Les enfants appartenant au groupe de **bas risque** pour lesquels une dérivation ventriculo-péritonéale n'a pas été mise en place sont traités selon le protocole **HIT SKK 2000** associé au **méthotrexate intraventriculaire** [26].

Il comporte trois blocs de chimiothérapie systémique :

- Le bloc A associant cyclophosphamide $800 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ (J1 à J3) et vincristine $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ (J1) ;
- Le bloc B associant méthotrexate 5 mg/m^2 et vincristine $1,5 \text{ mg/m}^2$ (J1) ;
- Le bloc C associant carboplatine $200 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ et etoposide $150 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ (J1 à J3).

Le traitement est composé de trois cycles de deux mois chacun : chaque cycle comporte une alternance des trois blocs selon le schéma ABBC associé à des injections intraventriculaires de méthotrexate 2 mg avec une évaluation par imagerie entre chaque cycle. Si une rémission complète est obtenue, le traitement est alors terminé.

En l'absence de rémission complète, une reprise chirurgicale est proposée : si l'exérèse est complète et aucune cellule n'est viable à l'examen anatomopathologique, le traitement est terminé. Dans le cas contraire, deux cycles de chimiothérapie sont réalisés, constitués de deux blocs de chimiothérapie selon le schéma AC sans administration intraventriculaire.

(II) GROUPE DE RISQUE STANDARD

Les enfants appartenant au groupe de risque standard et âgés de moins de 3 ans sont traités selon le **protocole CCG 99703 [27]**. Il faut noter que ce protocole peut aussi être proposé aux enfants appartenant au groupe de bas risque présentant une dérivation ventriculo-péritonéale non éligibles aux injections intraventriculaires de méthotrexate.

Il est constitué de deux phases : une phase d'induction avec trois cycles de chimiothérapie conventionnelle, suivie d'une phase de chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches périphériques. Une évaluation par imagerie est là aussi prévue à la fin de chaque phase.

La chimiothérapie d'induction est composée d'une association de cisplatine 3,5 mg/kg à J0 ; vincristine 0,5 mg/kg à J0, J7, J14 ; cyclophosphamide 60 mg/kg ; étoposide 2,5 mg/kg à J0 et J1.

La chimiothérapie haute dose est composée d'une association de thiotepa 200 mg/m² et carboplatine 10 mg/kg à J -1 et J -2 suivie d'une injection de facteurs de croissance à J -3 avant la réinjection de CSP à J0.

Les enfants âgés de plus de 3 ans sont traités selon le **protocole PNET 5** qui comporte plusieurs blocs de chimiothérapie systémique adaptée au groupe de risque (ne sera pas détaillé ici) [28].

(III) GROUPE DE HAUT RISQUE

Les enfants appartenant au groupe de haut risque sont traités selon le protocole **PNET HR +5** qui sera adapté à l'âge des patients [29]. Il est constitué de **quatre phases** suite à la chirurgie : chimiothérapie conventionnelle, chimiothérapie haute dose, radiothérapie et traitement d'entretien. Il faut noter qu'une reprise chirurgicale peut être envisagée s'il existe un résidu tumoral soit après la chimiothérapie conventionnelle, soit après la chimiothérapie haute dose.

La phase de chimiothérapie conventionnelle comporte deux cycles de carboplatine 160 mg/m² et d'étoposide 100 mg/m² de J1 à J5 avec un intervalle de 3 semaines. Le recueil de cellules souches périphériques (CSP) est prévu à la sortie d'aplasie à la fin du premier ou du second cycle.

La phase de chimiothérapie haute dose comporte deux cycles de thiotepa 600 mg/m² suivis d'une autogreffe de CSP (J0) avec un intervalle de 3 semaines.

La phase de radiothérapie débute au plus tard 45 jours après la fin de la chimiothérapie et 150 jours après le diagnostic. Elle est fractionnée à une dose de 1,8 Gray par jour avec une dose totale adaptée à l'âge de l'enfant et à la dose maximale tolérée de chaque site anatomique

Le traitement d'entretien est constitué de six cycles de temozolomide à la posologie de 150 mg/m²/j pendant 5 jours tous les 28 jours. Il doit débuter entre 1 et 3 mois après la fin de la radiothérapie. La posologie peut être adaptée lors de toxicité hématologique à 120 mg/m²/j.

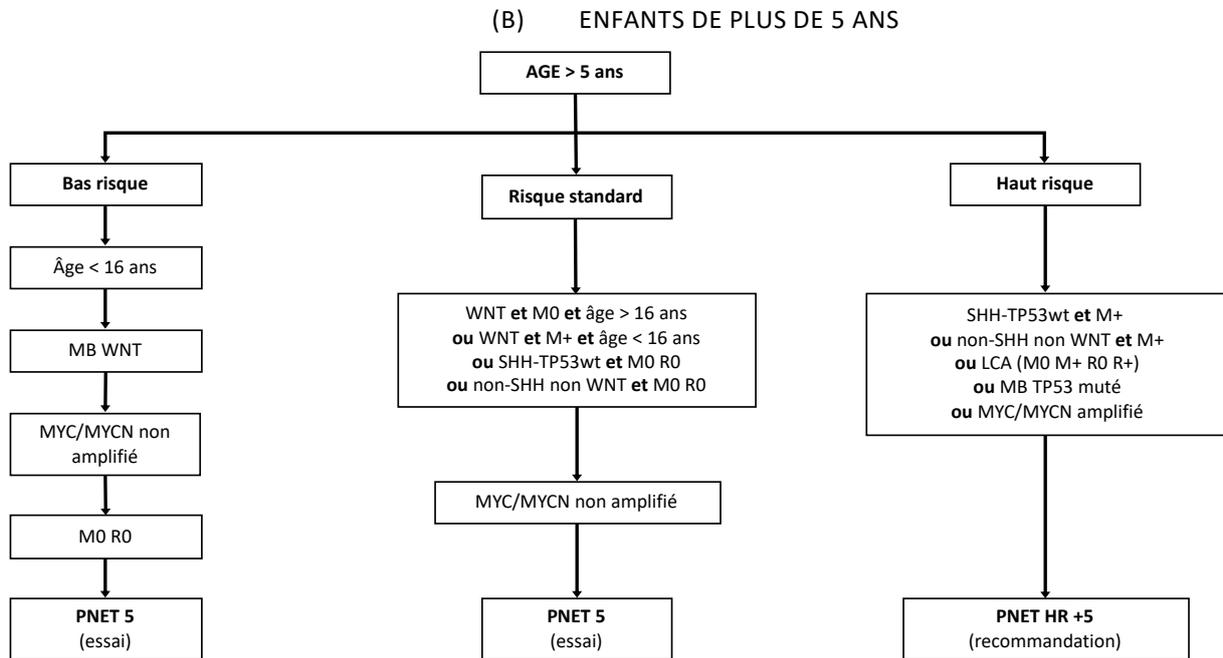


FIGURE 8 : RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES ENFANTS DE PLUS DE 5 ANS [25]

Les enfants appartenant aux **groupes de bas risque et risque standard** sont traités selon le protocole **PNET 5** [28].

Pour les enfants du **groupe de haut risque**, le protocole de chimiothérapie recommandé est **PNET HR +5** décrit précédemment [29].

b) Traitement de rechute

A la différence du traitement de première ligne, il n'existe **pas de recommandations** pour le traitement du médulloblastome récurrent. Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie conventionnelle et haute dose, thérapie basée sur l'utilisation d'anti-angiogénique. Le pronostic reste cependant mauvais pour ces patients : en effet, même avec ces thérapies agressives, le taux de survie globale est de moins de 10%.

Parmi les chimiothérapies pouvant être utilisées lors de la rechute, se trouve le temozolomide. Il est utilisé soit seul, soit en association à d'autres chimiothérapies telles que les inhibiteurs des topoisomérase II (irinotecan, topotecan), les anti-angiogéniques (bevacizumab) [25].

II. Neuroblastome

A. Généralités : définition et épidémiologie

1. Définition

Le neuroblastome est une tumeur maligne du système nerveux sympathique développée à partir des cellules des crêtes neurales dont il est issu [30].

2. Epidémiologie

Il s'agit de la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente de l'enfant : sur la période allant de 2000 à 2004 en France, le neuroblastome représente 8 % des cancers pédiatriques, soit 703 cas [19]. L'incidence est de 130 à 150 nouveaux cas par an en France. Il atteint autant les garçons que les filles (sex ratio égal à 1) [30]. Il s'agit de la tumeur maligne **la plus fréquente du nourrisson** : 50 % des enfants atteints ont moins de 1 an et 90 % ont moins de 5 ans (tableau 5) [19].

Groupe d'âge	Nombre	Incidence
< 1 an	284	75,1
1 à 4 ans	318	21,7
5 à 9 ans	79	4,4
10 à 14 ans	24	1,3

TABLEAU 5 : INCIDENCE DU NEUROBLASTOME SELON L'AGE POUR LA PERIODE 2000 A 2004 EN FRANCE [19]

3. Physiopathologie

Le neuroblastome est une tumeur qui se développe à partir des **cellules des crêtes neurales**. Il s'agit de cellules souches multipotentes qui, lors de l'embryogenèse, migrent à partir de la partie dorsale du tube neural vers plusieurs localisations où elles se différencient pour former **le système nerveux sympathique**. Des anomalies survenant au niveau de la migration, de la maturation ou de la différenciation de ces cellules peuvent ainsi entraîner le développement du neuroblastome [31].

Le développement des crêtes neurales débute lors de la troisième semaine de développement de l'embryon : les trois feuilletts embryonnaires appelés ectoderme, mésoderme et endoderme se mettent en place lors de la gastrulation (J15), permettant ensuite le début de mise en place du système nerveux lors de la neurulation (J18) avec la formation du neurectoderme et de **la plaque neurale**. Elle va ensuite s'invaginer en gouttière neurale avec formation des crêtes neurales à **la bordure de la plaque neurale**. La gouttière se replie sur elle-même pour former **le tube neural** qui va se fermer

progressivement, provoquant ainsi la séparation des crêtes neurales situées à la partie dorsale. **Les cellules des crêtes neurales** vont ainsi commencer leur migration lors de l'étape de délamination.

Le développement de ces cellules est constitué de **quatre étapes** : induction, spécification, délamination et différenciation. Il implique des voies de signalisation très contrôlées et dont la dérégulation peut entraîner le développement de la tumeur (figure 9) [32].

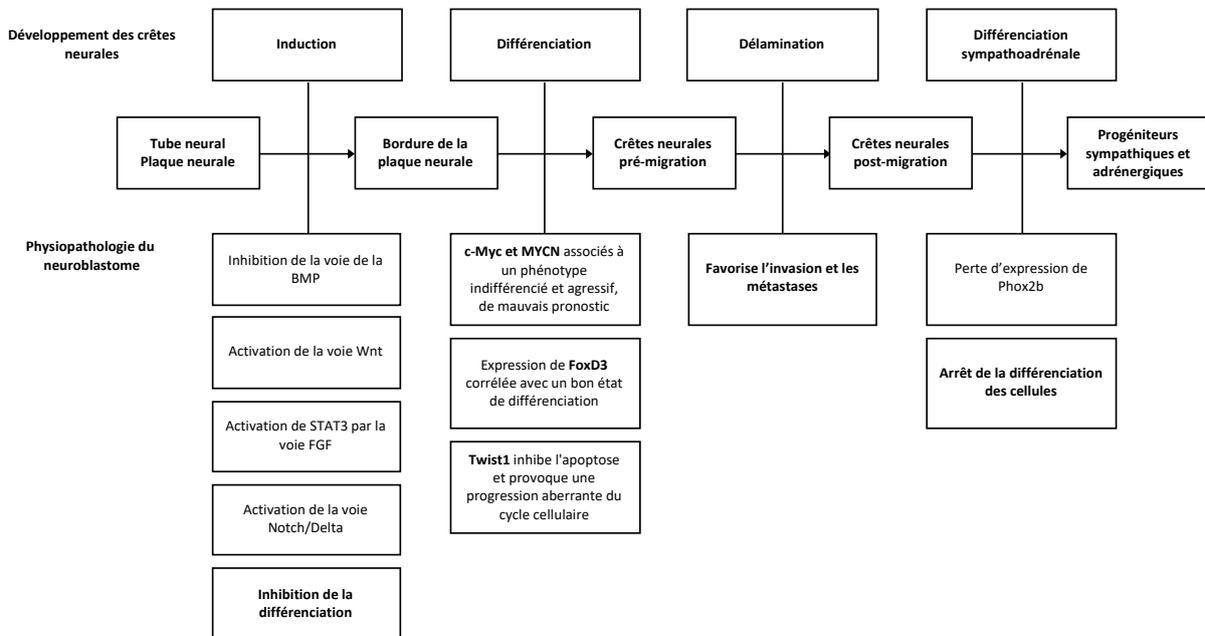


FIGURE 9 : PHYSIOPATHOLOGIE DU NEUROBLASTOME, ADAPTE DE [32]

a) Induction

Le développement des crêtes neurales débute donc avec la formation de la **plaque neurale** et ainsi du **tube neural**. Lors de cette première étape, plusieurs voies de signalisation sont activées, permettant ainsi l'activation de facteurs de transcription clés pour la différenciation de la bordure de la plaque neurale et ensuite celles des crêtes neurales [32]. Parmi ces dernières :

La voie de la BMP : la BMP (Bone Morphogenic Protein) est une protéine de la famille du TGF Beta produite par l'ectoderme. Lors de la stimulation de son récepteur, des facteurs de transcription qui induisent l'expression de gènes de la croissance et de la **différenciation cellulaire** sont activés. L'inhibition de la voie de la BMP dans le neuroblastome limite ainsi la différenciation des cellules, ce qui les maintient dans un état de **multipotence** [32].

La voie Wnt/Frizzled : Wnt (Wingless/int) est une protéine produite par l'ectoderme qui est impliquée dans la voie de la Beta caténine. La liaison à son récepteur appelé Frizzled, situé à la bordure de la plaque neurale, conduit à l'inhibition de la dégradation de la Beta caténine qui va pouvoir passer dans

le noyau et activer la transcription de gènes de la **différenciation** des crêtes neurales. Si la dérégulation de la voie Wnt est impliquée dans le développement de nombreux cancers par la stimulation de la prolifération cellulaire et le maintien des cellules souches, son rôle dans le développement du neuroblastome n'a cependant pas encore été clairement identifié [32].

La voie FGF : FGF (Fibroblast Growth Factor) est une protéine produite par le mésoderme qui se lie à un récepteur à activité tyrosine kinase appelé FGFR situé à la bordure de la plaque neurale, activant des voies de la prolifération et de la survie cellulaire telles que Ras/ERK et Akt/MTOR. La liaison à son récepteur permettrait aussi l'inhibition de la voie de la BMP et l'activation de la voie Wnt, ainsi que l'activation du facteur de transcription **STAT3** qui favorise l'expression des gènes de différenciation de la bordure de la plaque neurale et des crêtes neurales. Il est aussi impliqué dans l'activation et la régulation de gènes de la prolifération, de la différenciation, mais aussi de l'apoptose. Lors du développement du neuroblastome, STAT3 favorise le maintien de la multipotence et la cancérogenèse [32].

La voie Notch/Delta : les protéines **Notch** sont des protéines transmembranaires qui jouent un rôle de récepteurs intracellulaires. Suite à la liaison de leurs ligands, les protéines appelées Delta/Jagged, le domaine intracellulaire de Notch est clivé : il passe dans le noyau puis se lie à des facteurs de transcription pour activer l'expression de gènes qui vont maintenir les cellules dans un **état prolifératif et indifférencié**. Dans le développement du neuroblastome, la voie Notch est impliquée dans l'inhibition de la différenciation des cellules [32].

b) Spécification de la bordure de la plaque neurale

Les cellules de la bordure de la plaque neurale se différencient donc pour former les crêtes neurales via l'activation de facteurs de transcription qui sont divisés en facteurs précoces et facteurs tardifs selon le moment de leur expression. Ils sont notamment contrôlés par les voies Wnt et BMP activées lors de l'induction, et vont ensuite permettre l'activation de facteurs de différenciation des crêtes neurales. Lorsque les facteurs sont dérégulés dans le neuroblastome, la prolifération, la migration et l'invasion sont favorisées alors que la différenciation des cellules est inhibée [32].

c) Différenciation des crêtes neurales

Après activation des facteurs permettant la spécification et la différenciation de la bordure de la plaque neurale, de nouveaux facteurs de transcription sont activés pour favoriser la différenciation des cellules de la bordure en cellules des crêtes neurales, les préparant ensuite pour la migration. Ils sont aussi divisés en deux groupes selon le moment de leur expression et leur fonction [32].

Les facteurs d'expression précoce favorisent la prolifération cellulaire et limitent leur différenciation, permettant le maintien des cellules des crêtes neurales dans un état de multipotence. Parmi ces facteurs sont retrouvés c-Myc et sa cible Id3 qui contrôlent le cycle cellulaire et maintiennent une balance entre prolifération et apoptose. Leur dérégulation est ainsi responsable d'une inhibition de la différenciation avec prolifération cellulaire. De plus, c-Myc ainsi qu'une protéine similaire appelée N-Myc sont impliquées dans la régulation de la transcription de gènes permettant le maintien des cellules dans un état pluripotent. La régulation de l'expression de c-Myc est souvent perdue dans de nombreuses tumeurs. Le gène NMYC est aussi fréquemment amplifié, ce qui conduit à la surexpression de la protéine, cette amplification étant identifiée comme un facteur de mauvais pronostic [32].

Les facteurs d'expression tardive sont quant à eux impliqués dans l'initiation de la transition épithéliomésenchymateuse permettant la délamination et la migration des cellules de la crête neurale. Les facteurs impliqués, Sox9/10, FoxD3, Snail2 et Twist1, favorisent la survie cellulaire, mais la perte d'adhésion des cellules entre elles et à leur matrice, la résorption de la matrice extracellulaire. Leur activation est donc responsable de la diminution de l'adhésion cellulaire et de l'augmentation de la synthèse d'enzymes impliquées dans la résorption de la matrice extracellulaire. Lorsqu'ils sont dérégulés, ils favorisent donc la migration et l'invasion cellulaire, ainsi que la formation de métastases [32].

d) Délamination ou transition épithéliomésenchymateuse

Lors de cette étape, les cellules des crêtes neurales perdent les propriétés d'adhérence caractéristiques des cellules épithéliales pour acquérir les **propriétés migratoires** des cellules mésenchymateuses. Elles peuvent donc migrer vers d'autres localisations où elles pourront se différencier en différents tissus. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu : transition des jonctions serrées à des jonctions gap, ce qui entraîne la perte de la polarisation des cellules, réarrangement du cytosquelette, rendant ainsi les cellules plus mobiles et moins adhérentes [32].

L'expression des métalloprotéases permettant de résorber la matrice extracellulaire est alors activée, et les cellules des crêtes neurales peuvent commencer leur migration. Si la transition épithéliomésenchymateuse est impliquée dans la cancérogenèse, notamment dans les mécanismes d'invasion et de métastases, le rôle des facteurs de cette étape n'a pas été précisément établi dans le développement du neuroblastome [32].

e) Différenciation sympathique et surrénalienne

Les cellules des crêtes neurales destinées à se différencier en cellules du système nerveux sympathique et des surrénales migrent en position ventrale par rapport au tube neural. Elles vont ensuite s'arrêter en position dorsale de l'aorte pour former les ganglions sympathiques primaires. Les protéines BMP sécrétées par la partie dorsale de l'aorte jouent un rôle majeur dans la différenciation des cellules leur permettant d'acquérir des propriétés neuronales et cholinergiques [32].

Le facteur de transcription Phox2b joue un rôle critique pour la neurogénèse du système nerveux autonome. Il est exprimé dans tous les neurones noradrénergiques, et est également retrouvé dans le neuroblastome. La perte de son expression a été identifiée comme responsable d'un arrêt dans la différenciation des cellules et constituerait ainsi un facteur de susceptibilité pour l'initiation tumorale du neuroblastome [32].

f) Rôle de MYCN

Dans le développement des crêtes neurales, MYCN est exprimé de manière transitoire pour stimuler la migration en ventral des cellules des crêtes neurales et favoriser leur différenciation en neurones du système sympathique [32]. Lorsqu'il est surexprimé dans le neuroblastome, il semble néanmoins responsable du maintien des tumeurs dans un état indifférencié. L'initiation du neuroblastome aurait lieu lors de la migration des cellules des crêtes neurales ou lors de la différenciation du système nerveux sympathique et surrénalienne, et nécessite une expression continue de MYCN pour induire la cancérogenèse. Il constitue ainsi un facteur de **mauvais pronostic** dans le neuroblastome de haut risque [32].

4. Clinique et diagnostic

a) Signes cliniques

Les signes cliniques du neuroblastome dépendent de la localisation ainsi que du nombre de tumeurs qui sont retrouvées au niveau du tissu du système nerveux sympathique, dans les surrénales et au niveau de la chaîne ganglionnaire sympathique située de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Il est le plus fréquemment retrouvé **au niveau abdominal**, se développant notamment au niveau des **surrénales** et se présentant sous la forme d'une **masse abdominale** pouvant être asymptomatique ou non par effet de masse sur les autres organes provoquant une douleur abdominale. Une distension abdominale liée à des métastases hépatiques peut être retrouvée, provoquant des signes respiratoires chez les jeunes enfants [31].

Les tumeurs situées au niveau de la **chaîne ganglionnaire** peuvent aussi s'étendre jusqu'à comprimer la moelle épinière et provoquer des **signes neurologiques** tels que douleur et paraplégie [31].

Lorsque la tumeur est localisée **au niveau thoracique ou cervical**, un syndrome de Claude Bernard Horner associant ptosis, myosis, larmoiement unilatéral peut être présent [31].

Des **signes généraux** sont souvent retrouvés, tels que fièvre, hypertension, anémie, perte de poids, douleurs osseuses chez les patients présentant une maladie métastatique [31].

Le neuroblastome peut aussi être associé à des **syndromes paranéoplasiques** : des signes digestifs avec diarrhées liées à la sécrétion de peptide intestinal vasoactif par la tumeur ainsi que le syndrome opsoclonus myoclonus ataxie associant myoclonies, *rapid eye movements* (REM) et ataxie [31].

b) Imagerie : stratégie diagnostique

Des examens **d'imagerie anatomique** sont réalisés pour déterminer la localisation de la tumeur primaire et des métastases, avec notamment un scanner, qui peut être précisé par une IRM, notamment pour rechercher une compression de la moelle épinière. Il est aussi recommandé de réaliser un scanner avec injection de ¹²³I-**metaiodobenzylguanidine (MIBG)** qui est pris en charge par le transporteur de la noradrénaline présent au niveau de la tumeur pour 90% des patients (figure 10). Il permet ainsi de repérer les lésions si elles sont avides pour le MIBG. Dans le cas contraire, un TEP scan avec marquage au fluorodésoxyglucose (FDG) peut être réalisé [31].

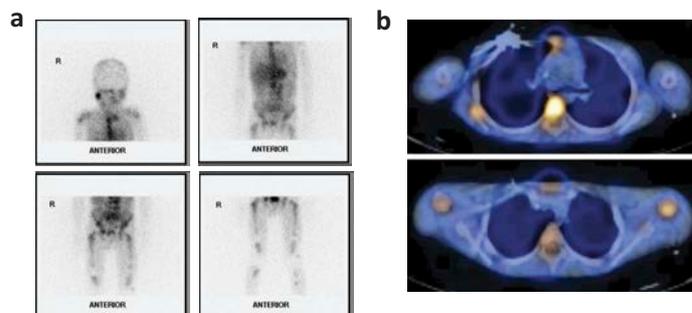


FIGURE 10 : PATIENT PRESENTANT UN NEUROBLASTOME AVIDE POUR LE MIBG (A) ; IMAGES COMBINEES AVEC UN SCANNER (B) [31]

Ils vont ainsi permettre de définir plusieurs stades selon le système INRG (appelé **l'INRGSS** *International Neuroblastoma Group Staging System*) en se basant sur des images obtenues en préopératoire, mais aussi sur des facteurs de risques définis à l'imagerie (tableau 6) [33].

Stade INRG	Définition
L1	Maladie localisée, sans facteur de risque défini par l'imagerie
L2	Maladie localisée avec des facteurs de risque définis par l'imagerie
M	Maladie métastatique qui ne rentre pas dans la catégorie MS (par exemple : chez les moins de 18 mois avec des métastases osseuses)
MS	Âge inférieur à 18 mois avec maladie métastatique limitée au foie, à la peau ou à la moelle osseuse

TABLEAU 6 : INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA GROUP STAGING SYSTEM [33]

Parmi les examens complémentaires, la biopsie de la tumeur primitive ou d'une métastase permet un diagnostic anatomopathologique. Les prélèvements de moelle osseuse (aspiration pour myélogramme, biopsie ostéo-médullaire) sont utiles à la recherche de métastases. Si la biopsie est impossible, un dosage des catécholamines urinaires peut être réalisé [33].

5. Facteurs pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques sont identifiés [33] :

- **Facteurs cliniques** : âge au diagnostic, stade de la tumeur
- **Facteurs histologiques et cytogénétiques** : amplification de l'oncogène MYCN qui est associé à un mauvais pronostic, statut 11q, ploïdie des cellules tumorales
- **Facteurs biologiques** : ferritine, LDH, NSE

Ils permettent de définir plusieurs groupes de pronostic différent en prétraitement (tableau 7).

Stade INRG	Age (mois)	Classification histologique	Grade de différenciation de la tumeur	MYCN	Aberration 11q	Ploïdie	Groupe de risque de prétraitement
L1/L2	-	GN en maturation GNB mélangé					A Très faible
L1	-	Tout excepté GN en maturation ou GNB mélangé		NA Amplifié			B Très faible K Elevé
L2	< 18 ≥ 18	Tout excepté GN ou GNB mélangé GNB nodulaire Neuroblastome	En voie de différenciation Différencié Peu différencié ou indifférencié	NA NA NA	Non Oui Non Oui		D Faible G Intermédiaire E faible H intermédiaire
M	< 18 < 12 12 to < 18 < 18 ≥ 18			NA NA NA Amplifié		Hyperdiploïde Diploïde Diploïde	F faible I Intermédiaire J Intermédiaire O Elevé P Elevé
MS	< 18			NA Amplifié	Non Oui		C Très faible Q Elevé R Elevé

TABLEAU 7 : GROUPES DE RISQUE EN PRETRAITEMENT [33]

(GN : GANGLIONEUROME ; GNB : GANGLIONEUROBLASTOME ; NA : NON AMPLIFIÉ)

6. Traitement

a) Neuroblastome de risque faible et intermédiaire

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs. Pour les neuroblastomes de faible risque, une chirurgie large est suffisante pour les patients avec une maladie localisée, chimiothérapie de sauvetage si récurrence. Pour les neuroblastomes de risque intermédiaire, un traitement par chimiothérapie peut être proposé [31].

b) Neuroblastome de haut risque : première ligne

Le traitement de première ligne du neuroblastome de haut risque selon les recommandations de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (groupe SIOPEX) est constitué de **quatre phases** : induction, contrôle local, consolidation, maintenance (figure 11) [34].

La phase d'induction permet de diminuer la masse tumorale, notamment métastatique. Elle est constituée d'une polychimiothérapie selon le protocole **Rapid COJEC** qui consiste en une alternance de trois schémas d'administration : le schéma A associant vincristine (1,5 mg/m² avec une dose maximale de 2 mg par jour), carboplatine (750 mg/m²/j) et étoposide (175 mg/m²/j sur 2 jours) ; le schéma B avec vincristine et cisplatine (80 mg/m²) ; le schéma C avec vincristine, étoposide, cyclophosphamide (1050 mg/m² sur deux jours) [35].

Une fois le protocole terminé, les patients présentant une réponse complète ou partielle aux sites métastatiques peuvent passer aux phases suivantes du traitement. Si la réponse est incomplète, deux cycles du **protocole TVD** associant topotecan, vincristine, doxorubicine peuvent être réalisés en complément [36].

La phase de contrôle local consiste en une **chirurgie** qui doit être la plus complète possible au niveau macroscopique. Elle est réalisée une fois la chimiothérapie d'induction terminée, le plus souvent avant la phase de consolidation, mais peut être reportée selon les facteurs de risque. Elle est suivie d'une **radiothérapie**, réalisée après la phase de consolidation, à une dose de 21 Gray sur 14 fractions au niveau du site de la tumeur primitive.

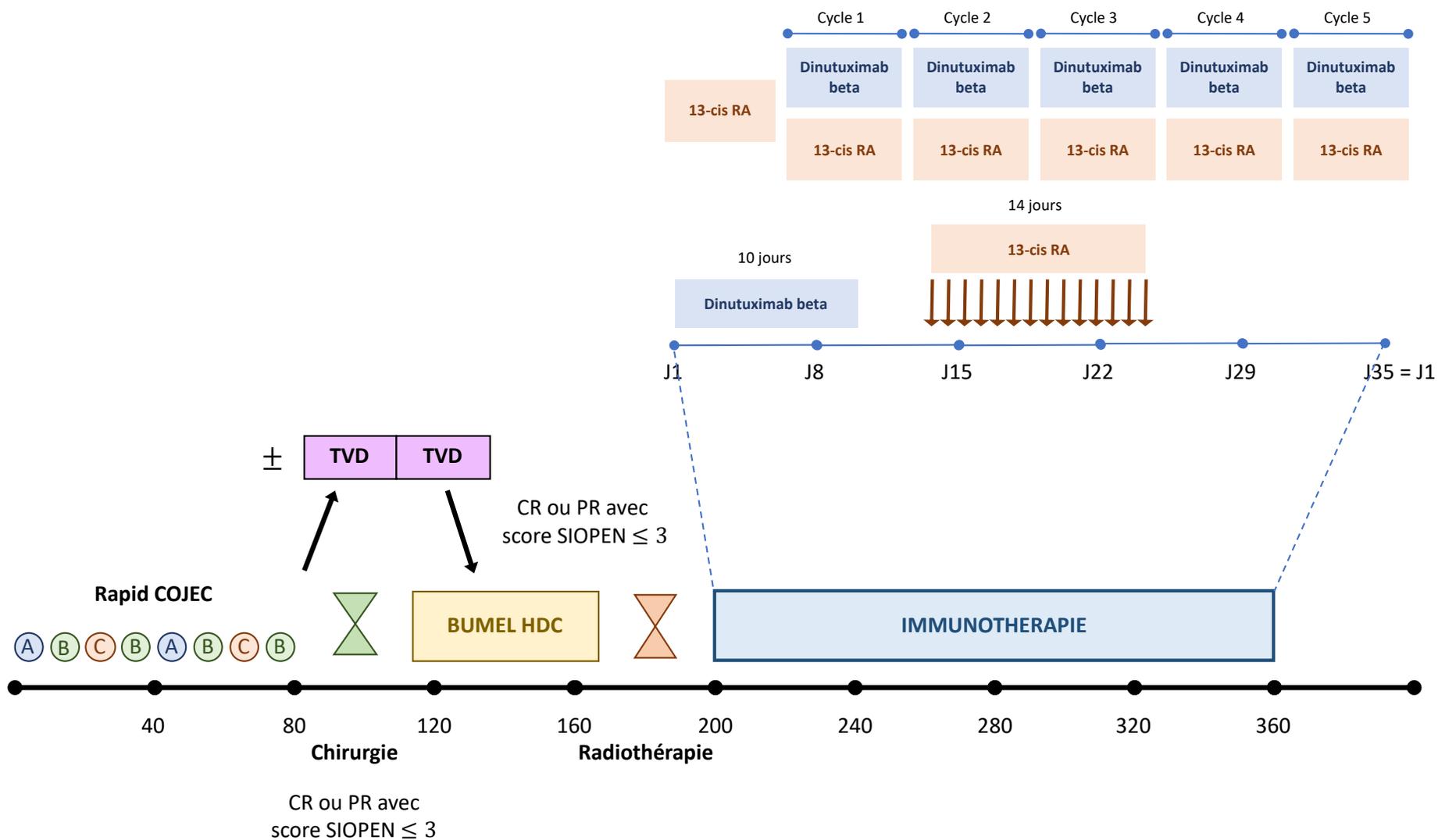


FIGURE 11 : TRAITEMENT STANDARD DE PREMIERE LIGNE DU NEUROBLASTOME DE HAUT RISQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DU GROUPE SIOPEN [34]

La phase de consolidation est constituée d'une chimiothérapie haute dose associant **Busulfan et Melphalan** suivie d'une **autogreffe** de cellules souches hématopoïétiques dont le recueil est réalisé à la fin de la phase d'induction. Le schéma d'administration est le suivant, les posologies étant adaptées au poids de l'enfant : Busulfan IV à la posologie de 0,8 à 1,2 mg/kg par injection, pour 16 doses pendant 5 jours, selon le schéma suivant : 2 doses à J1, 4 doses de J2 à J4, 2 doses à J5 ; Melphalan IV à la posologie de 140 mg/m² administrée 24 h après la dernière dose de Busulfan [37].

La phase de maintenance comporte une immunothérapie avec un anticorps anti-GD2 appelé **Dinutuximab**. Il a pour cible le disialoganglioside 2 (GD2) qui est exprimé à la surface de la majorité des neuroblastes et active les mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et de phagocytose par les macrophages. Les lymphocytes NK (natural killer) jouent également un rôle majeur dans son mécanisme d'action. Le traitement d'entretien selon le protocole SIOPEN/HR-NBL2 est le suivant : une alternance de six cycles **d'acide rétinoïque** avec cinq cycles de Dinutuximab bêta administré seul en perfusion continue de 10 jours à la dose de 10 mg/m²/jour. L'acide rétinoïque a pour objectif d'induire la maturation des neuroblastes [38].

c) Rechute ou progressif

Selon les recommandations du *Children's Cancer and Leukaemia Group* (CCLG), le traitement du neuroblastome de haut risque en rechute ou progressif suit les **mêmes phases** que le traitement de première ligne (figure 12). Les chimiothérapies utilisées sont cependant différentes avec notamment l'utilisation des inhibiteurs des topoisomérases (topotecan, irinotecan) associés au temozolomide. Lors de la rechute, il est recommandé de réaliser une nouvelle **biopsie** de la tumeur primitive ou d'une métastase accessible afin de mener des analyses génétiques à la recherche d'altérations moléculaires pouvant être ciblées par des thérapies qui sont étudiées en essai clinique. Les enfants suivent ensuite une phase de chimiothérapie d'induction, puis une phase de consolidation associant radiothérapie ciblée et chimiothérapie haute dose, notamment pour les patients ne l'ayant pas reçue précédemment, avant une phase de maintenance [39].

Sont aussi concernés par ces recommandations les patients dont la réponse aux sites de métastases est **insuffisante** après la phase d'induction par le protocole Rapid COJEC ; les possibilités pour ces enfants sont les suivantes : inclusion dans l'étude VERITAS ; thérapie ¹³¹I-MIBG avant chimiothérapie haute dose ; inclusion dans l'étude BEACON avec l'intention de réaliser la chimiothérapie haute une fois la réponse métastatique atteinte ; chimiothérapies hors essai décrites dans la partie suivante [39].

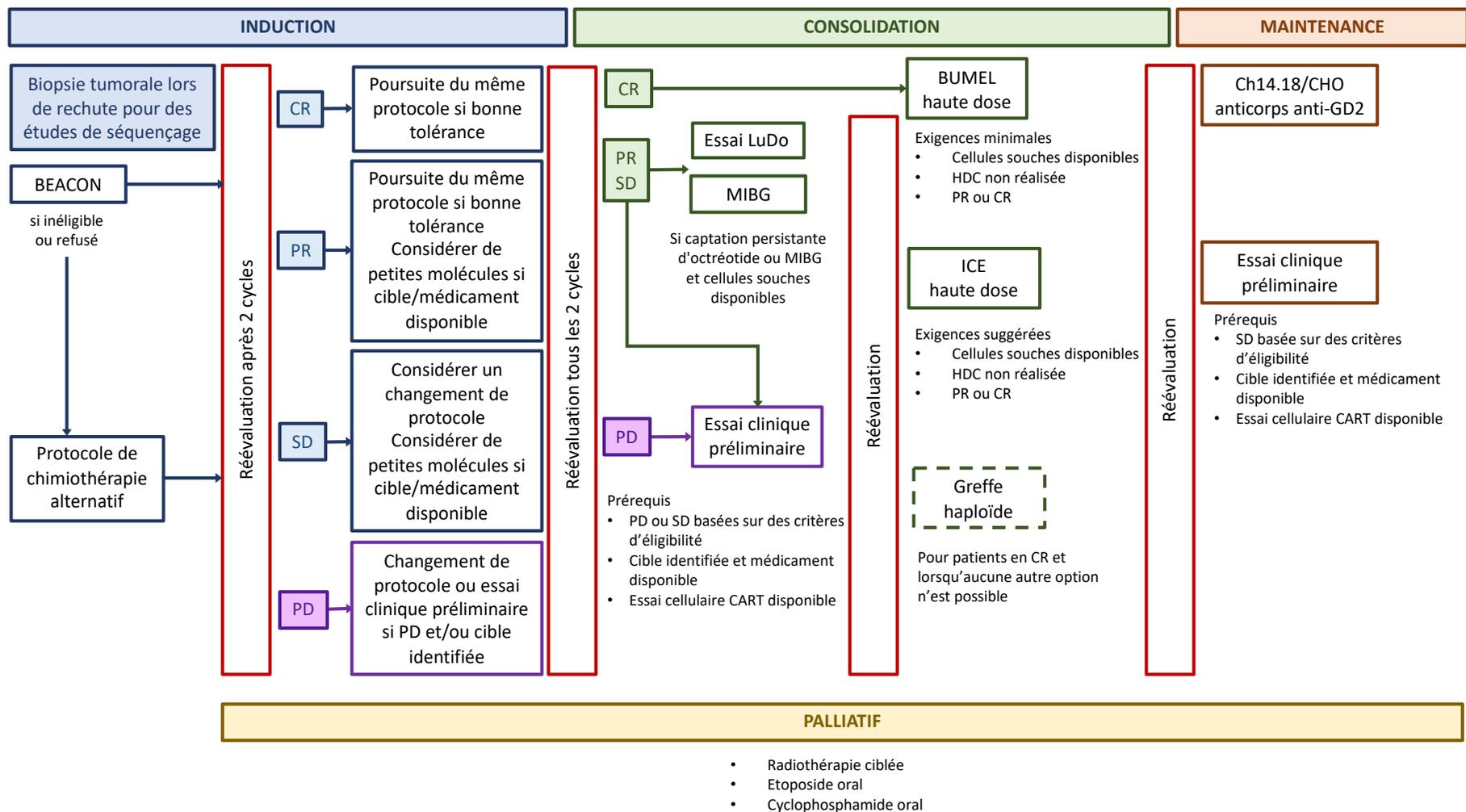


FIGURE 12 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE D'UN NEUROBLASTOME EN RECHUTE [39]
(CR : REPONSE COMPLETE ; PR : REPONSE PARTIELLE ; SD : MALADIE STABLE ; PD : MALADIE PROGRESSIVE)

Pour la **phase d'induction**, une inclusion dans l'**étude BEACON** est envisagée. Les enfants inclus dans l'essai sont randomisés dans six bras de traitement différents, détaillés dans le tableau 8. Si l'inclusion n'est pas possible ou est refusée par le patient et sa famille, d'autres options sont possibles [39].

Bras de traitement		Durée du cycle
Bras T	Temozolomide 200 mg/m ² /j	J1 à J5 4 semaines
Bras BT	Temozolomide 200 mg/m ² /j Bevacizumab 10 mg/kg	J1 à J5 J1 et J15 4 semaines
Bras IT	Temozolomide 100 mg/m ² /j Irinotecan 50 mg/m ² /j	J1 à J5 3 semaines
Bras BIT	Temozolomide 100 mg/m ² /j Irinotecan 50 mg/m ² /j Bevacizumab 15 mg/kg	J1 à J5 J1 3 semaines
Bras TT	Temozolomide 150 mg/m ² /j Topotecan 0,75 mg/m ² /j	J1 à J5 3 semaines
Bras TTB	Temozolomide 150 mg/m ² /j Topotecan 0,75 mg/m ² /j Bevacizumab 15 mg/kg	J1 à J5 J1 3 semaines

TABLEAU 8 : BRAS DE TRAITEMENT DE L'ÉTUDE BEACON

Les protocoles envisagés dans ce cas sont les suivants :

- **Temozolomide en monothérapie** : le temozolomide est administré seul à la posologie de 200 mg/m² pendant 5 jours tous les 21 à 28 jours selon la récupération du patient
- **Temozolomide et irinotecan (TEMIRI)** : le temozolomide à la posologie de 100 mg/m² est associé à l'irinotecan à la posologie de 50 mg/m² ; tous deux sont administrés de manière concomitante pendant 5 jours, tous les 21 jours
- **Temozolomide et topotecan (TOTEM)** : le temozolomide à la posologie de 150 mg/m² est associé au topotecan à la posologie de 0,75 mg/m² ; ils sont administrés de manière concomitante pendant 5 jours tous les 28 jours [40]

- **Topotecan et cyclophosphamide** le topotecan à la posologie de 0,75 mg/m² est associé au cyclophosphamide à la posologie de 250 mg/m² pendant 5 jours tous les 21 jours
- **Topotecan, vincristine et doxorubicine (TVD)** : le topotecan (1,5 mg/m²/j) pendant 5 jours est suivi de deux jours de vincristine (1 mg/m²/j) et doxorubicine (22,5 mg/m²/j)

Pour la **phase de consolidation**, une radiothérapie interne vectorisée peut être envisagée s'il existe une réponse ou une stabilisation de la maladie après l'induction. L'avidité de la maladie résiduelle aux traceurs utilisés (MIBG et octréotide) doit auparavant être recherchée. Le ¹³¹I-MIBG peut être utilisé si la tumeur est avide pour le MIBG et si une greffe de cellules souches est possible, les doses requises étant myéloablatives. L'inclusion dans l'essai LuDO qui évalue le traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peut également être envisagée, si la tumeur est avide pour l'octréotide [41]. La chimiothérapie haute dose par Busulfan et Melphalan ne peut être envisagée pour les patients l'ayant déjà reçue lors du traitement de première ligne, mais peut être envisagée pour les autres. Pour les patients l'ayant déjà reçue, le protocole ICE haute dose associant Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide peut être proposé [42].

Pour la **phase de maintenance**, une immunothérapie peut être proposée aux patients répondant aux phases précédentes du traitement ou avec une stabilisation de leur maladie. Les anti-GD2 sont préférés pour cette phase [39].

Lors de rechute, un **traitement palliatif** peut être proposé, soit par chimiothérapie avec etoposide ou cyclophosphamide par voie orale, soit par traitement symptomatique et soins de support [39].

Conclusion

Le temozolomide est donc utilisé dans de nombreuses indications, les tumeurs du système nerveux central constituant un groupe hétérogène de tumeurs pouvant atteindre un vaste spectre de patients allant des jeunes enfants jusqu'aux personnes âgées ; le neuroblastome est, quant à lui, plus limité à la pédiatrie. Le problème de son administration peut donc être évoqué : en effet, il est administré par voie orale sous la forme de gélules, ce qui facilite le traitement des patients par rapport aux chimiothérapies administrées par voie parentérale. Cette modalité n'est cependant pas adaptée à tous : par exemple, les patients présentant des troubles de la déglutition et des fausses routes compliquant leur cancer, les jeunes enfants ne pouvant avaler les comprimés et les gélules et les patients âgés avec des troubles de la déglutition liés à l'âge, qui sont notamment concernés par les cancers décrits précédemment.

Il est ainsi nécessaire de disposer d'une forme galénique adaptée à la prise en charge de ces patients. Dans ce contexte, la préparation d'une forme buvable de temozolomide a donc été envisagée par les pharmacies à usage intérieur.

III. Suspension buvable de temozolomide

Afin de proposer une alternative thérapeutique aux patients atteints de troubles de la déglutition et aux jeunes enfants, le préparatoire de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole (IUCT) réalise une suspension buvable de temozolomide à la concentration de 10 mg/mL.

A. Temozolomide

1. Famille et structure

Le temozolomide est un médicament anticancéreux dérivé des triazènes, appartenant à la famille des alkylants. Il fait partie de la même classe que la dacarbazine avec laquelle il partage le même **métabolite actif** appelé 5-(3-méthyl)1-triazène-1-yl-imidazole-4-carboxamide (MTIC). Il s'agit d'une petite molécule lipophile, stable à pH acide, ce qui permet une administration **par voie orale**, à la différence de la dacarbazine. Il est cependant instable à pH physiologique et se transforme spontanément en MTIC qui réagit ensuite avec l'eau pour former le 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) et enfin le cation méthyldiazonium donneur de méthyles (figure 13) [43].

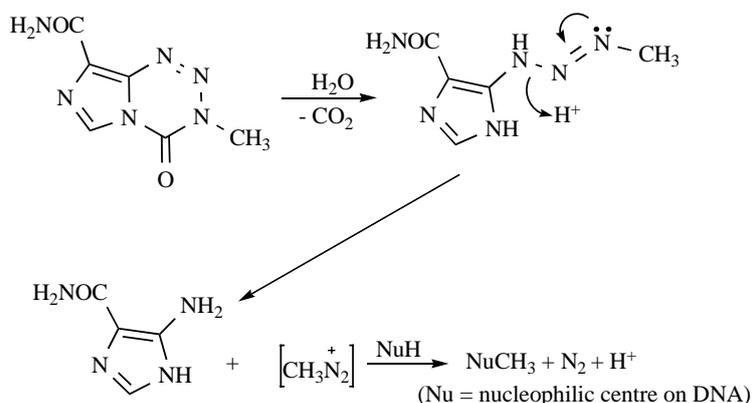


FIGURE 13 : STRUCTURE DU TEMOZOLOMIDE ET METABOLISATION [44]

2. Mécanisme d'action

Le temozolomide est ainsi une prodrogue dont l'effet cytotoxique du temozolomide est dû à son **métabolite actif** appelé MTIC qui va permettre une **alkylation** de la guanine avec ajout de groupements méthyles en positions N7 (70% des lésions) et O6 (6%) et de l'adénine en position N3 (9%). La lésion la plus toxique, mais aussi la moins fréquente, est l'**O6-méthylguanine** qui peut être réparée par l'enzyme MGMT. Dans le cas contraire, lors de la réplication de l'ADN, la cytosine est substituée par de la thymine, ce qui crée un **mésappariement de base**. Le système de réparation des mésappariements de base (MMR) est alors activé, mais ne va reconnaître et n'exciser que la thymine présente sur le brin fille. L'O6-méthylguanine persiste sur le brin matrice, ce qui provoque la réinsertion aberrante d'une thymine et son excision pendant plusieurs cycles, jusqu'à la formation de cassures des brins de l'ADN. Le cycle cellulaire va donc s'arrêter en phase G2 et l'apoptose va être déclenchée (figure 14) [44].

Les autres lésions (N7-méthylguanine, peu cytotoxique, et N3-méthyl-adénine qui est létale si non réparée) sont rapidement réparées par le système d'excision de base (BER) [44].

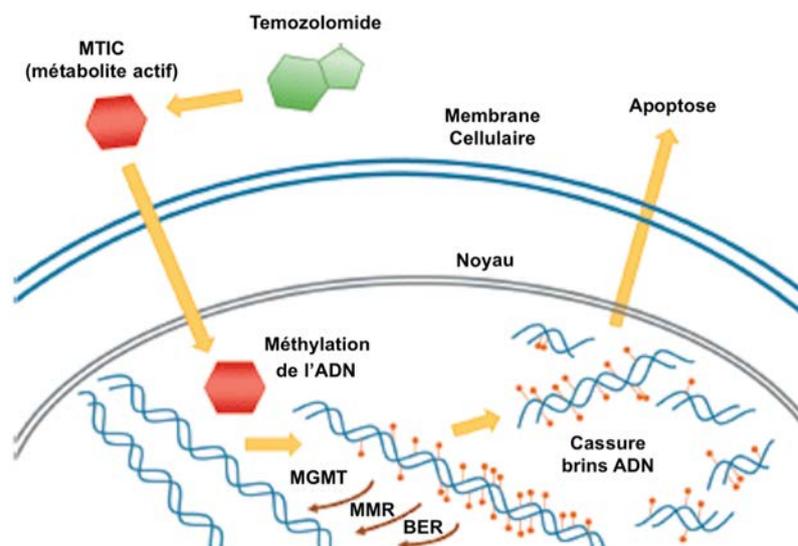


FIGURE 14 : MECANISME D'ACTION DU TEMOZOLOMIDE [45]

3. Effets indésirables

Le temozolomide présente une toxicité moindre que les autres agents alkylants et serait donc mieux toléré par les patients. Parmi les effets indésirables fréquents sont retrouvés asthénie, nausées et vomissements, alopecie, **toxicité hématologique** qui représente la toxicité **dose limitante** du temozolomide. Elle peut être plus ou moins sévère et atteint toutes les lignées hématopoïétiques,

provoquant ainsi **thrombopénie**, anémie, leucopénie avec notamment neutropénie et lymphopénie [46].

Parmi les effets indésirables plus rares, sont notamment retrouvés une **toxicité hépatique**, qui se retrouve sous plusieurs présentations, pouvant aller d'une augmentation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) à une hépatite cholestatique sévère, mais aussi une pneumocystose, ainsi qu'un syndrome myélodysplasique [47].

4. Pharmacocinétique

a) Absorption

Après administration par voie orale chez les patients adultes, le temozolomide est rapidement absorbé avec une **biodisponibilité supérieure à 99%**. Le passage de la barrière intestinale se fait probablement, comme pour la barrière hématoencéphalique, par diffusion passive. En effet, le temozolomide est une petite molécule plutôt lipophile, non ionisée à un pH compris entre 2 et 8. Le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est en moyenne de 1,2 heures [0,33-2] [48]. L'absorption est linéaire sur l'intervalle de dose allant de 50 mg/m² à 1200 mg/m². Bien qu'il soit instable à pH neutre ou alcalin, l'absorption du temozolomide n'est pas modifiée lors d'une administration concomitante avec un anti-H2 [49].

L'effet de la nourriture sur l'absorption du temozolomide ne fait pas consensus. En effet, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) conseille une prise à jeun du temozolomide. Lors de la phase préclinique, il a été observé une diminution du taux et de la vitesse d'absorption ainsi qu'une augmentation du temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales (Tmax). Suite à cette observation, les essais ont été conduits à jeun, à distance d'au moins 2 heures des repas, et la recommandation est inscrite au RCP.

En effet, lors d'une étude de phase I, il a été montré que le Tmax moyen est passé de 1,07 à 2,25 heures ($p = 0,01$), la Cmax a diminué de 9,55 µg/ml à 6,51 µg/ml, et l'ASC₀₋₂₄ moyenne de 30,8 à 28,1 ($p = 0,048$) lorsque le temozolomide était administré après un repas. Bien que ces données indiquent que la présence de nourriture entraîne une diminution du taux et du degré d'absorption du temozolomide, la réduction de l'ASC était faible (9,1 %) et les niveaux de confiance de l'ASC étaient dans une plage de 80 à 125 % (plage d'ASC₀₋₂₄ : 84 à 98 %). L'effet de la nourriture sur l'absorption du temozolomide serait ainsi non significatif [50].

b) Distribution

Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 à 20%). Du fait de sa petite taille ainsi que de sa lipophilie, il traverse rapidement la barrière hématoencéphalique (BHE) pour arriver dans le liquide céphalorachidien (LCR) [43].

c) Métabolisation

Le temozolomide est spontanément hydrolysé au pH physiologique en son métabolite actif (MTIC) qui est lui-même hydrolysé en AIC et en méthylhydrazine. Il ne subit pas de métabolisme hépatique [43].

d) Elimination

Le temozolomide est principalement éliminé par **voie rénale** via son métabolite inactif (AIC) avec une demi-vie plasmatique d'environ 1,8 heures [50]. Cependant aucune adaptation de la posologie n'est recommandée pour les patients insuffisants rénaux [43].

B. Préparation d'une suspension buvable de temozolomide

Le temozolomide se présente donc sous forme de gélules pour une administration par voie orale. Cependant, cette formulation n'est pas adaptée pour les patients ne pouvant les avaler, notamment les jeunes enfants, mais aussi les patients présentant des troubles de la déglutition. En l'absence de forme orale adaptée, l'alternative pour ces patients est donc d'ouvrir les gélules et de mélanger la poudre à un aliment ou une boisson, ce qui n'est pas acceptable, d'une part, car cela expose la famille et les soignants à un médicament cytotoxique, reprotoxique et mutagène et d'autre part, car il existe un risque de sous-dosage. En effet, pour administrer la dose entière, il faut s'assurer que le patient vide correctement les gélules, ingère tout le mélange, ce qui est rendu difficile par le mauvais goût amer du temozolomide. De plus, le médicament pourrait se dégrader, car il s'agit d'une molécule fragile, dégradée à la lumière et à un pH égal à 7. Des préparations magistrales de temozolomide en **forme buvable** ont donc été envisagées afin de faciliter la prise en charge de ces patients. Cela permettrait aussi une adaptation plus précise de la dose au poids des patients, notamment des plus jeunes enfants.

Plusieurs critères doivent être pris en compte afin d'obtenir une forme buvable adaptée : les volumes administrés ne doivent pas être trop importants, la concentration doit donc être adaptée en conséquence, le goût doit être acceptable, les conditions de stabilité adaptées à son utilisation.

Pour la pédiatrie, il existe des **recommandations spécifiques de l'European Medicines Agency (EMA)** pour obtenir des formes buvables adaptées à l'utilisation chez les enfants [51]. Si les formes buvables

sont en effet les plus appropriées pour les jeunes enfants, plusieurs considérations doivent être prises en compte pour une meilleure acceptabilité.

La concentration est une des considérations importantes pour l'acceptabilité d'une forme buvable : les volumes cibles pour les formes liquides pédiatriques sont inférieurs à 5 mL pour les enfants de moins de 5 ans et à 10 mL pour les enfants de 5 ans et plus. L'administration de grands volumes est inconfortable pour le patient, car elle est responsable d'une sensation de satiété qui peut s'avérer délétère.

Parmi les différentes formes buvables, la suspension buvable facilite la concentration du médicament, ce qui permet ainsi de diminuer le volume de la dose. Elle permet aussi de diminuer la quantité de médicament en solution, ce qui présente un avantage pour les molécules présentant des mauvaises caractéristiques gustatives, car en diminuant la quantité de médicament en solution, le goût de la formulation peut être amélioré.

Il est aussi important de prendre en compte le goût de la formulation : en effet, meilleur est le goût, meilleure sera la tolérance de la forme buvable. L'administration de volumes plus importants sera ainsi mieux tolérée.

Pour les adultes, les troubles de la déglutition sont majoritairement pathologiques et l'intérêt de la suspension buvable réside essentiellement dans la viscosité plus importante de cette forme galénique. En effet, les dysphagies sont le résultat d'une mauvaise coordination musculaire des voies aérodigestives pouvant entraîner un passage de liquide dans les voies aériennes pouvant entraîner des pneumopathies d'inhalation. Avec un liquide épaissi, le temps de transit est plus lent, ce qui permet aux muscles de la déglutition de se contracter un à un et aboutir à la fermeture de la trachée par l'épiglotte avant l'arrivée du liquide. Les caractéristiques organoleptiques ainsi que le volume administré sont aussi un enjeu majeur même pour les patients adultes.

Afin de réaliser une forme buvable de temozolomide en prenant en compte ces considérations, la suspension buvable a donc été choisie. Plusieurs formulations sont décrites dans la littérature [52] [53] : elles sont réalisées à partir des gélules de temozolomide qui sont ouvertes, la poudre étant ensuite mise en suspension dans une phase liquide non solvante à laquelle des excipients sont ajoutés. Parmi ces derniers, certains permettent d'ajuster le pH, car le temozolomide n'est stable qu'en milieu acide, d'autres sont des édulcorants permettant d'améliorer le goût et de masquer celui du temozolomide qui est mauvais et amer.

La formulation de la suspension buvable de temozolomide réalisée à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) est adaptée à partir de la formule décrite dans le tableau 9. Il s'agit d'une forme

buvable de concentration égale à 10 mg/mL. La stabilité a été évaluée à 60 jours à 4°C et a été obtenue grâce à l'ajout de Povidone K-30 qui limite la formation de cristaux, ainsi que d'acide citrique qui permet d'obtenir un pH acide.

Pour 100 mL de suspension buvable	
Temozolomide	1000 mg
Povidone K-30	500 mg
Acide citrique anhydre	25 mg
Eau purifiée	1,5 mL
Ora-Plus	50 mL
Ora-Sweet ou Ora-Sweet SF	QSP 100 mL

TABLEAU 9 : EXEMPLE DE FORMULATION DE LA SUSPENSION BUVABLE DE TEMOZOLOMIDE [53]

C. Suspension buvable de temozolomide en accès précoce et compassionnel :
Kimozo[®]

Depuis 2022, une suspension buvable de temozolomide appelée Kimozo[®], est disponible en **accès précoce et compassionnel**, destinée aux patients de 1 à 6 ans et aux patients de plus de 6 ans ne pouvant avaler les gélules [54].

1. Indications

La forme buvable est indiquée dans le cadre de l'**accès précoce** en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotecan ou topotecan), dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et des patients de plus de 6 ans ne pouvant avaler les gélules de temozolomide, atteints d'un **neuroblastome** :

- A haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction
- A haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'une chimiothérapie haute dose myéloablatrice et d'une greffe de cellules souches [54].

Elle est disponible en **accès compassionnel** pour les patients âgés de 1 à 6 ans et les patients de plus de 6 ans ne pouvant avaler les gélules de temozolomide, déjà traités et répondeurs ou en initiation dans les indications suivantes [54] :

- Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué
- Gliome malin (glioblastome multiforme, astrocytome anaplasique) en rechute ou réfractaire après un traitement standard

- Médulloblastome en rechute ou réfractaire
- Sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire
- Rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire

Les patients doivent remplir les conditions suivantes :

- PNN > 0,75 G/L et si atteinte de la moelle osseuse PNN > 0,50 G/L
- Plaquettes > 75 G/L et si atteinte de la moelle osseuse plaquettes > 50 G/L
- Utilisation d'une méthode efficace de contraception pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement
- Non éligibles à un essai clinique

2. Formulation

La formulation de cette suspension buvable a été développée à l'Institut Gustave Roussy où elle est utilisée dans le traitement des patients pédiatriques et adultes depuis 2015 [55]. Il s'agit d'une suspension buvable préparée à partir de la poudre contenue dans les gélules de temozolomide mélangée à des excipients, notamment permettant d'obtenir une forme stable et de masquer le goût. Cela a permis d'obtenir une suspension buvable de concentration élevée en temozolomide (40 mg/mL) permettant de diminuer le volume administré, avec un goût masqué, ce qui présente un avantage pour le traitement des enfants, et une stabilité qui est compatible avec une utilisation hors hospitalisation.

L'étude de bioéquivalence entre les gélules et la suspension buvable Kimozo[®] sont positives. En effet, l'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance (IC) à 90 % des rapports de C_{max} et d'ASC_{0-t} étaient respectivement de 107,62 [98,07-118,09] et 97,18 [95,05-99,35] et satisfont ainsi aux critères de bioéquivalence des lignes directrices de bioéquivalence (IC à 90 % entre 80,00 % et 125,00 %). Aucun événement indésirable grave, ni événement indésirable à type de mucite n'a été reporté. Toutefois, l'étude porte sur une cohorte de 30 patients adultes traité par temozolomide en monothérapie à la posologie de 200 mg/m² [56].

D. Influence de la modification galénique sur les propriétés pharmacocinétiques

Considérant les formes galéniques par voie orale sèches conventionnelles dont font partie les gélules de temozolomide, la modification galénique avec passage d'une forme orale solide à une forme liquide buvable peut en effet s'accompagner d'une **modification des propriétés pharmacocinétiques** du médicament. Elle peut influencer notamment **l'étape d'absorption**, car l'étape de désintégration ou de dissolution de la forme orale solide n'a pas lieu, le médicament étant déjà désintégré dans la forme

buvable. L'absorption étant un phénomène multifactoriel complexe, l'impact de la modification galénique sur ce dernier est difficilement prédictible, donnant lieu à des études de biodisponibilité relative.

Pour rappel, l'absorption est le processus par lequel le médicament parvient à la circulation sanguine.

Il se divise en deux grandes phases :

- Phase de résorption lors de laquelle le médicament est solubilisé puis franchit les membranes gastro-intestinales
- Phase de métabolisme avec un effet de premier passage intestinal ou hépatique

La biodisponibilité est intrinsèquement liée à l'absorption puisque cette grandeur représente la fraction de principe actif disponible au site d'action. La biodisponibilité se définit par l'intensité de l'absorption et la vitesse d'absorption. Elle est définie grâce au coefficient de biodisponibilité (F) et la constante de vitesse d'absorption (Ka).

La comparaison de la biodisponibilité de formes différentes d'un même médicament est réalisée au cours des études de bioéquivalence.

Lors des études de bioéquivalence, sont comparées les aires sous la courbe (ASC) qui reflètent l'exposition au médicament ainsi que les concentrations maximales (Cmax) de deux formes galéniques différentes. Pour l'EMA, la bioéquivalence est établie si l'intervalle de confiance associé au rapport des ASC et des Cmax des deux formes testées (test/référence) appartient à l'intervalle allant de 80% à 125% [57]. Bien que ne faisant pas partie des critères d'évaluation, le temps pour atteindre la concentration maximale (Tmax) est fréquemment reporté.

Les exemples d'études sur les modifications de la pharmacocinétique et de la toxicité lors d'une modification galénique pour obtenir une forme buvable sont fréquemment retrouvés dans la littérature.

Par exemple, une étude sur **le dolutégravir** montre que le fait de piler les comprimés et de les administrer avec de l'eau augmente l'exposition (ASC) et la concentration maximale (Cmax) [58]. La demi-vie n'étant pas modifiée, l'augmentation de l'exposition serait donc due à une augmentation de l'absorption. Des données similaires avaient été observées pour d'autres antirétroviraux, avec une diminution du Tmax, une modification de la biodisponibilité et de Cmax. Il semble que l'augmentation de l'exposition décrite pour le dolutégravir ne serait pas responsable d'une toxicité plus importante, il

existe des situations dans lesquelles l'exposition est plus importante que celle observée (posologie double par rapport à celle utilisée ici, administration lors des repas).

Dans une autre étude, ont été rapportés deux cas d'utilisation de comprimés d'un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique du récepteur au VEGF, le **pazopanib**, pilés et administrés dans une boisson [59]. Les modifications des propriétés pharmacocinétiques attendues telles que décrites dans la littérature étaient les suivantes : augmentation de la biodisponibilité, de la C_{max}, et une diminution du T_{max}. Il faut noter qu'une biodisponibilité plus élevée avec une forme buvable de pazopanib avait déjà été observée dans une autre étude chez les enfants [60]. L'étude de ces deux cas a montré qu'en l'absence d'alternative, il est possible d'administrer des comprimés de pazopanib pilés et dissouts dans de l'eau tout en gardant une activité clinique apparente [59]. Devant une augmentation attendue de la toxicité liée à une augmentation de l'exposition, le traitement débute à une dose réduite qui a ensuite été augmentée selon la tolérance. La dose de 600 mg qui était la mieux tolérée par les patients est plus faible que la dose normalement recommandée de 800 mg. Les effets indésirables rapportés étaient les mêmes qu'avec le comprimé pris entier, sans toxicité spécifique retrouvée. Il faut noter que la toxicité a néanmoins nécessité une pause pour un des deux patients.

Une autre étude a comparé l'administration de pazopanib sous forme comprimé à une forme obtenue à partir de comprimés pilés dissouts dans de l'eau ainsi qu'à une forme suspension buvable et décrit les effets indésirables survenus : les plus fréquents sont érythème, vomissements, fatigue, plus présents avec la forme pilée que la forme entière. Les effets indésirables sont décrits comme étant augmentés avec la forme buvable [61].

Pour ce qui est de **la toxicité**, le risque d'augmentation d'effets indésirables chez les patients est d'autant plus important pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, les médicaments irritants pour la muqueuse digestive, les médicaments dont la libération modifiée, mais aussi les médicaments cytotoxiques et les dérivés d'hormones et de stéroïdes. Il faut aussi prendre en compte la formulation galénique initiale du médicament. Pour les formes à libération conventionnelle, la préparation d'une forme buvable pourrait provoquer une absorption plus rapide du médicament et une modification de la biodisponibilité, ce qui est problématique pour les **médicaments à marge thérapeutique étroite** tels que les anticoagulants anti-vitamine K, la digoxine, le lithium, la carbamazépine. Pour les formes à libération modifiée, la quantité absorbée ainsi que le site d'absorption du médicament pourraient être modifiés [62].

La formulation de certains médicaments irritants permet de protéger la muqueuse digestive, notamment dans les cas suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tétracycline, biphosphonates, sulfate ferreux, chlorure de potassium. La protection est perdue lorsque les

comprimés sont pilés, provoquant des ulcérations muqueuses à différentes localisations du tube digestif selon les médicaments [62].

La modification de la quantité absorbée est notamment retrouvée pour les médicaments dont la libération est prolongée : si les comprimés sont pilés, le patient recevra une dose plus importante d'un coup, ce qui peut entraîner des effets indésirables liés à un surdosage. Par exemple, a été rapporté le cas d'une patiente de 38 ans décédée après l'administration à plusieurs reprises d'un comprimé de nifédipine à longue durée d'action pilé et dissout dans de l'eau via une sonde nasogastrique, associé à la prise de labétalol dans les mêmes conditions. La formulation contenant une plus grande quantité de médicament, destinée à être libérée petit à petit, la patiente a reçu une dose trop importante, ce qui a provoqué une hypotension sévère, la tachycardie réflexe étant limitée par l'administration concomitante de Beta bloquant [63].

L'influence de la modification galénique sur la pharmacocinétique et la toxicité est donc différente selon les différents médicaments et leurs caractéristiques.

Le passage à une forme buvable peut donc influencer la pharmacocinétique, notamment la phase d'absorption. Une modification du profil de toxicité et de l'efficacité du médicament pourrait alors en résulter.

Conclusion

Afin de faciliter l'administration du temozolomide pour les patients ne pouvant avaler les gélules, des préparations sous forme de suspension buvable ont été mises au point. A l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, une suspension buvable de temozolomide est ainsi réalisée depuis 2017 et a permis la prise en charge de patients adultes et enfants suivis notamment en neuro-oncologie. Cependant, la modification galénique nécessaire au passage à la forme buvable pourrait être responsable d'une modification du profil de la toxicité du médicament.

Il s'agit donc d'étudier l'influence de la modification galénique sur la toxicité de la préparation magistrale de temozolomide en forme buvable chez les patients pris en charge à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

I. Patients et méthodes

A. Patients et traitement

Lors de cette étude observationnelle rétrospective, les patients traités par suspension buvable de temozolomide au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse ont été identifiés à partir de l'ordonnancier du préparatoire sur la période allant de Mars 2017 à Février 2023.

Les doses de temozolomide sous forme de suspension buvable ont été préparées en conformité avec les prescriptions sur papier ou émanant du logiciel de prescription Chimio®. Des flacons de suspension buvable de temozolomide 10 mg/mL contenant un volume correspondant au nombre total de dose (maximum 8 doses) majoré de 10% pour pallier les pertes ont été préparés et dispensés. Un nombre de seringues Enfit® correspondant au nombre de doses a également été dispensé.

Pour cette cohorte de patients, les données cliniques et biologiques avant le traitement par suspension buvable de temozolomide ont été relevées dans le Dossier Patient Informatisé. Les données concernant les protocoles de chimiothérapies ont été relevées dans le logiciel de prescription des chimiothérapies. Parmi ces dernières, la date ainsi que le motif d'instauration du traitement par suspension buvable ont été notées, de même lors de l'arrêt du traitement, à partir des courriers de consultation. Le nombre de cycles réalisés sous forme buvable a été relevé.

B. Evaluation de la toxicité

Pour évaluer la toxicité du temozolomide sous forme de suspension buvable, les événements indésirables liés à la chimiothérapie (toxicité hématologique, toxicité hépatique, toxicité muqueuse) pertinents survenus pendant le traitement ont été relevés chez les seuls patients ayant commencé le traitement par temozolomide sous forme de suspension buvable. La sévérité de ces événements a été gradée selon les *common toxicity criteria* [64].

Les événements indésirables liés à la forme galénique (nausées et vomissements, dégoût de la forme buvable, faible adhésion au traitement) ont été étudiés sur l'ensemble des patients traités par suspension buvable. Les arrêts précoces au cours du protocole de la suspension buvable avec passage aux gélules et leur motif ont été relevés dans les courriers de consultation.

Les données de toxicité de la cohorte de patients traités par suspension buvable ont ensuite été comparées à celles obtenues dans les essais cliniques correspondant à chaque protocole.

C. Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les caractéristiques des patients avant le traitement par suspension buvable de temozolomide et les événements indésirables survenus pendant la chimiothérapie.

II. Résultats

A. Caractéristiques des patients

Sur la période allant de Mars 2017 à Février 2023, **28 patients**, dont 17 adultes et 11 enfants, ont été traités par suspension buvable de temozolomide. Par absence de données, deux des patients adultes ont cependant été exclus de l'étude. Les caractéristiques des patients avant traitement sont décrites respectivement dans les tableaux 10 et 11 pour les adultes et pour les enfants.

Les caractéristiques avant traitement de la cohorte de **patients adultes** étaient normales. L'âge médian observé était de 64 ans, ce qui peut expliquer le recours à la suspension buvable pour ces patients, les troubles de la déglutition devenant plus fréquents avec l'âge. Parmi la cohorte, 6 patients présentent des troubles de la déglutition liés notamment à la localisation de la tumeur ou à des séquelles d'accident vasculaire cérébral ; 9 patients présentent des difficultés à avaler des gélules sans lien établi avec la pathologie. Les patients ne présentaient ni insuffisance rénale, ni perturbation de la fonction hépatique. Il faut cependant noter que certains patients présentaient des perturbations non sévères de la numération formule sanguine (NFS) : anémie décrite pour 3 patients, thrombopénie pour un patient, lymphopénie pour 3 patients.

Les caractéristiques avant traitement de la cohorte de **patients pédiatriques** étaient aussi normales. L'âge médian est de 5 ans et les écarts d'âge (1 an à 17 ans) entre les patients reflètent l'hétérogénéité de la population pédiatrique. Les enfants inclus ne présentaient pas d'insuffisance rénale. Il faut cependant noter les perturbations peu sévères de la NFS avec une anémie retrouvée chez tous les enfants et une thrombopénie chez deux d'entre eux, pouvant être liées au fait que les protocoles comportent plusieurs phases de chimiothérapie, dont une de chimiothérapie haute dose nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour certains patients.

	Patients (N = 15)
Sexe	
Femme/homme	11/4
Age médian (années) [min-max]	64 [23 ; 86]
OMS (%)	
0 à 1	7 (47%)
> 1	8 (53%)
Pathologies (%)	
Glioblastome	8 (53%)
Gliome de bas grade	2 (13%)
Astrocytome	1 (7%)
Oligodendrogliome	1 (7%)
Sarcome de Ewing	1 (7%)
Localisation secondaire	2 (13%)
Lignes de traitement	
Première	12 (80%)
Deuxième et plus	3 (20%)
Protocoles (dose de temozolomide en mg/m²)	
Monothérapie (150 puis 200)	6 (40%)
Protocole STUPP : radiochimiothérapie (75) et adjuvant (150 puis 200)	6 (40%)
Associé au bevacizumab (150 puis 200)	2 (13%)
Associé à l'irinotécan (100)	1 (7%)
IMC médian [min-max]	25 [17 ; 33]
Surface corporelle médiane [min-max]	1,67 [1,32 ; 2,06]
Fonction rénale médiane [min-max]	
Créatinine	57 [28 ; 84]
DFG	93 [71 ; 140]
Fonction hépatique valeurs médiane [min-max]	
Albumine	35 [27 ; 42]
ASAT	16 [11 ; 28]
ALAT	32 [21 ; 76]
Bilirubine Totale	6 [3 ; 13]
Numération formule sanguine valeurs médiane [min-max]	
Hémoglobine	13 [9,5 ; 15,3]
Plaquettes	254 [129 ; 405]
Leucocytes	10 [3,79 ; 14,11]
Polynucléaires neutrophiles	8,5 [2,3 ; 13,6]
Lymphocytes	1 [0,5 ; 3,2]

TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ADULTES AVANT TRAITEMENT

Patients (N = 11)	
Sexe	
Fille/garçon	7/4
Age médian (années) [min-max]	5 [1-17]
OMS (%)	
0 à 1	4
> 1	1
Non renseigné	6
Pathologies (%)	
Médulloblastome	4 (36%)
Neuroblastome	6 (54%)
Sarcome	1 (10%)
Lignes de traitement	
Première	2 (18%)
Deuxième et plus	9 (82%)
Protocoles (dose de temozolomide en mg/m²)	
Monothérapie (150)	2 (18%)
BEACON bras temozolomide, bevacizumab, irinotecan (150)	1 (9%)
BEACON bras temozolomide, irinotecan (100)	1 (9%)
BEACON bras temozolomide, topotecan (150)	1 (9%)
BEACON bras temozolomide, bevacizumab (200)	1 (9%)
Association Topotecan (TOTEM) (150)	4 (36%)
Association Irinotecan et Vincristine (125 puis 150)	1 (9%)
IMC médian	16 [14 ; 21]
Surface corporelle médiane [min-max]	0,68 [0,45 ; 1,57]
Fonction rénale médiane [min-max]	
Créatinine	23 [15 ; 51]
Clairance rénale selon Schwartz	160,45 [125,25 ; 222,32]
Fonction hépatique valeurs médiane [min-max]	
Albumine	39 [31 ; 44]
ASAT	45,5 [23 ; 53]
ALAT	25 [16 ; 177]
Bilirubine Totale	5,25 [2,5 ; 8,3]
Numération formule sanguine valeurs médiane [min-max]	
Hémoglobine	10,45 [8,3 ; 11,8]
Plaquettes	226,5 [102 ; 401]
Leucocytes	5,76 [2,65 ; 20]
Polynucléaires neutrophiles	3,7 [1,4 ; 9,5]
Lymphocytes	2 [1,4 ; 7,8]

TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PEDIATRIQUES AVANT TRAITEMENT

B. Résultats pour les patients adultes

1. Utilisation et tolérance de la suspension buvable

Le nombre de patients adultes ayant commencé les prises buvables à l'initiation du traitement est de 11 ; pour les autres, elles ont été instaurées en cours de protocole.

Le volume moyen de suspension buvable par prise pour les adultes est de 26,65 mL [11 - 40]. Le nombre moyen de **cycles** réalisés tous protocoles confondus est de 7 [2 - 13] avec un nombre moyen de **jours de traitement par temozolomide** buvable de 46 [10 - 125].

Pour ce qui est de la tolérance de la suspension buvable, 4 patients ont présenté des nausées et vomissements. Les patients de la cohorte ont tous bénéficié d'une **prise en charge antiémétique**. Parmi les patients, aucun n'a présenté de toxicité cutanéomuqueuse de type mucite pouvant être liée à la forme buvable (tableau 12).

	Patients (N = 15)	Délai moyen d'apparition (jours)	Prise en charge
Nausées et vomissements	4	86	Antiémétique
Mucites	0	-	

TABLEAU 12 : TOLERANCE DE LA SUSPENSION BUvable DE TEMOZOLOMIDE CHEZ LES PATIENTS ADULTES

Parmi la cohorte de patients, 13 patients ont arrêté précocement le traitement. Les raisons de ces arrêts sont retrouvées dans le tableau 13 : 9 patients ont vu leur pathologie progresser ; 5 patients ont changé de ligne de traitement ; 2 sont passés en soins palliatifs ; 2 patients sont décédés ; 4 ont présenté une toxicité. Il faut noter qu'un seul patient a arrêté le traitement par suspension buvable et est passé aux gélules par dégoût du sirop ; aucun n'a arrêté les prises buvables pour amélioration des troubles de la déglutition.

Deux patients ont terminé le protocole et ont été traités avec succès par temozolomide buvable. Ils ont cependant rechuté depuis et ont bénéficié d'un nouveau traitement par chimiothérapie.

	Patients (N = 15)
Traitement arrêté	13
Progression	9
Changement de ligne thérapeutique	5
Soins palliatifs	2
Décès	2
Toxicité hématologique	2
Toxicité hépatique	2
Traitement poursuivi	2

TABLEAU 13 : DEVENIR DES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR SUSPENSION BUVABLE DE TEMOZOLOMIDE

2. Etude de la toxicité

a) Sous-groupe radio-chimiothérapie concomitante (Stupp)

(1) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Les caractéristiques des patients du sous-groupe radio-chimiothérapie sont retrouvées dans le tableau 14. La population est considérée comme normale. L'âge médian de ce sous-groupe est élevé, ce qui peut être expliqué par le fait que le glioblastome est une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 66 ans. Les patients ne présentent pas d'insuffisance rénale pouvant provoquer un retard d'élimination du temozolomide et ainsi une toxicité plus importante. Dans ce sous-groupe, tous les patients ont commencé le traitement par prise buvable à l'initiation du protocole.

	Patients (N = 5)
Sexe	
Femme/homme	5/0
Age médian (années) [min-max]	66 [23 ; 78]
OMS	
0 à 1	4
> 1	1
DFG médian [min-max]	89,17 [70,81 ; 140,37]
IMC médian [min-max]	25 [17 ; 27]

TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUES AVANT TRAITEMENT DES PATIENTS TRAITES PAR RADIO-CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE SELON LE PROTOCOLE STUPP

(2) ETUDE DE LA TOXICITE

Dans le sous-groupe traité par radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp, tous les patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement par temozolomide (tableau 15) : 4 patients ont présenté une toxicité hématologique (80%) et 2 une toxicité hépatique (40%) ; aucun patient n'a présenté de toxicité cutanéomuqueuse pouvant être liée à la forme suspension buvable.

Pour la toxicité hématologique, 1 patient (20%) a présenté une anémie ; 3 (60%) ont présenté une thrombopénie dont 1 de grade 3 ; 3 (60%) une neutropénie dont 2 de grade 4 ; 4 (80%) une lymphopénie dont 1 de grade 3. Il faut noter que certains patients présentaient dans leur traitement des médicaments pouvant être responsables de toxicité hématologique : 4 étaient également sous cotrimoxazole à forte posologie et acide folinique.

Pour ce qui est de la **toxicité hépatique**, elle s'est manifestée sous la forme d'une cytolyse pour les deux patients. Parmi les patients, certains étaient traités par des antiépileptiques pouvant provoquer des perturbations du bilan hépatique : 5 patients sous lévétiracétam, 3 patients sous lacosamide.

Toxicité	Patients	Délai moyen d'apparition (jours)	Prise en charge
Effets indésirables	5 (100%)	-	-
Toxicité hématologique	4 (80%)	-	-
Anémie Grade [1, 2] Grade [3, 4]	1 (20%) 1	30	T + P
Thrombopénie Grade [1, 2] Grade [3, 4]	3 (60%) 2 1	53	T + P T + P
Neutropénie Grade [1, 2] Grade [3, 4]	3 (60%) 1 2	50	FCH (1) + P
Lymphopénie Grade [1, 2] Grade [3, 4]	4 (80%) 3 1	41	Pentacarinat CTX + Pentacarinat
Toxicité hépatique	2 (40%)	-	-
Cytolyse	2 (40%)	18	P
Toxicité cutanéomuqueuse	0	-	-
Mucites	0	-	-

TABLEAU 15 : EFFETS INDESIRABLES PRESENTES PAR LES PATIENTS TRAITES PAR RADIO-CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE SELON LE PROTOCOLE STUPP (T : TRANSFUSION ; FCH : FACTEURS DE CROISSANCE ; D : CONCESSION DE DOSE ; P : CONCESSION TEMPORELLE ; CTX : COTRIMOXAZOLE)

(3) COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

Pour les patients traités selon le protocole Stupp [11], l'incidence la toxicité hématologique semble plus importante dans la littérature que dans la cohorte buvable : 4 patients (1%) ont présenté une anémie sévère lors de l'essai clinique, aucun dans la cohorte de patients traités par forme buvable ; 33 (12%) ont présenté une thrombopénie sévère contre 1 dans la cohorte buvable (20%) ; 20 (7%) ont présenté une neutropénie sévère contre 2 (40%) ; la lymphopénie n'a pas été étudiée. Il faut cependant noter qu'il est difficile de comparer les données, car les effectifs sont très différents (N = 5 contre N = 284) (figure 15) [11].

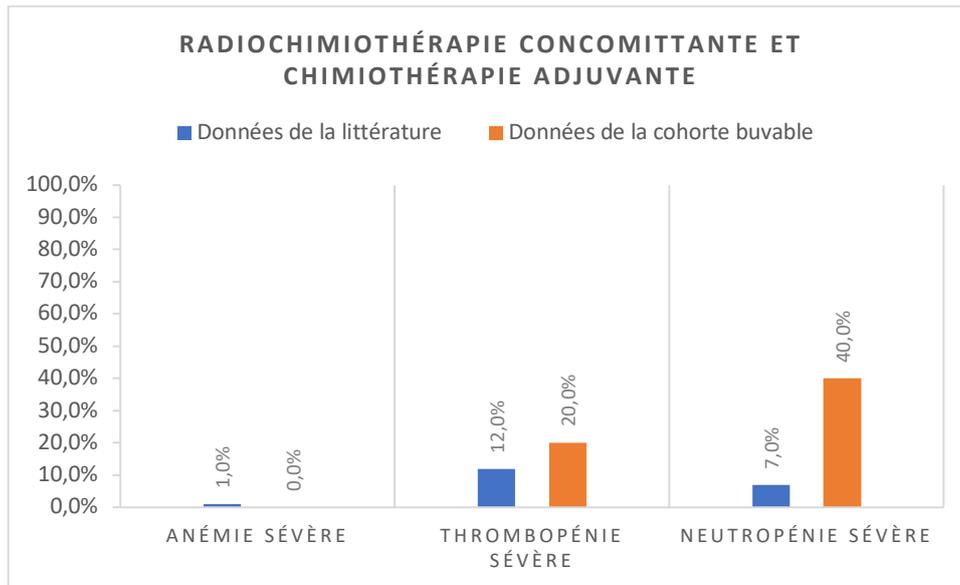


FIGURE 15 : COMPARAISON DES DONNEES DE TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES PATIENTS DE LA COHORTE BUVALE AVEC CELLES DE LA LITTERATURE POUR LE SOUS-GROUPE TRAITÉ SELON LE PROTOCOLE STUPP [10]

(4) DEVENIR DES PATIENTS

Dans le sous-groupe traité par radio-chimiothérapie concomitante, aucun des patients n’a terminé le protocole : 2 patients ont arrêté le traitement pour progression de la pathologie (pour tous deux après 3 cycles de chimiothérapie adjuvante) et 3 pour toxicité.

En effet, 2 patients ont interrompu le protocole de manière précoce lors de la phase de radiochimiothérapie concomitante : un pour aplasie fébrile avec thrombopénie après 21 jours de traitement et un pour toxicité hépatique (TGP à 4,5 N ; TGO à 1,4 N ; GGT à 9 N). Pour ce dernier, après une pause, le traitement a été poursuivi jusqu’à la fin de la radiothérapie. Depuis, ces deux patients sont décédés. Le troisième patient a arrêté le protocole après le premier cycle de la phase de chimiothérapie adjuvante pour toxicité hématologique (thrombopénie grade 2, neutropénie grade 4, lymphopénie grade 3) et a été inclus dans un autre protocole.

Les patients ayant arrêté le traitement pour progression ont bénéficié d’une prise en charge palliative et leur devenir est inconnu. Dans ce groupe, aucun patient n’a arrêté le traitement par suspension buvable du fait de la forme galénique.

b) Toxicité sous-groupe temozolomide monothérapie

(1) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Les caractéristiques des patients pour le sous-groupe temozolomide monothérapie sont retrouvées dans le tableau 16. De même, la population est considérée comme normale. L'âge médian pour ce sous-groupe est plus élevé que dans le précédent. Les patients ne présentent pas d'insuffisance rénale pouvant être responsable d'une toxicité plus importante du traitement. Dans ce sous-groupe, tous les patients ont commencé les prises buvables à l'initiation du protocole.

Caractéristiques	Patients (N = 4)
Sexe	
Femme/homme	4/0
Age médian (années) [min-max]	70,5 [48 ; 86]
OMS	
0 à 1	2
> 1	2
DFG médian [min-max]	93,38 [88,76 ; 133,51]
IMC médian [min-max]	20,5 [18 ; 26]

TABLEAU 16 : CARACTERISTIQUES AVANT TRAITEMENT DES PATIENTS TRAITES PAR TEMOZOLOMIDE MONOTHERAPIE

(2) ETUDE DE LA TOXICITE

Dans le sous-groupe traité par temozolomide monothérapie, 4 patients (100%) ont présenté une toxicité liée au traitement (tableau 17) qui était une toxicité hématologique ; 1 toxicité hépatique a été décrite ; aucune toxicité cutanéomuqueuse n'a été décrite. Parmi ces patients, 2 (50%) ont présenté une thrombopénie, 1 (25%) une neutropénie au début du traitement qui a nécessité une concession de dose, 2 (50%) une lymphopénie ; un patient présentant une lymphopénie était auparavant traité par cotrimoxazole et acide folinique. Un patient présentait une anémie au début du traitement qui nécessitait une prise en charge par des facteurs de croissance hématopoïétiques. Les patients ne présentaient pas de traitements associés notables.

Toxicité	Patients	Délai moyen d'apparition (jours)	Prise en charge
Effets indésirables	4 (100%)	-	-
Toxicité hématologique	4 (100%)	-	-
Anémie Grade [0, 1, 2] Grade [3, 4]	1 (25%) 1	0	FCH
Thrombopénie Grade [0, 1, 2] Grade [3, 4]	2 (50%) 2	161	P (1)
Neutropénie Grade [0, 1, 2] Grade [3, 4]	1 (25%) 1	0	D
Lymphopénie Grade [0, 1, 2] Grade [3, 4]	2 (50%) 2	217	Cotrimoxazole
Toxicité hépatique	1 (25%)	-	-
Cytolyse	1 (25%)	150	-
Toxicité cutanéomuqueuse	0	-	-
Mucites	0	-	-

TABLEAU 17 : EFFETS INDESIRABLES PRESENTES PAR LES PATIENTS TRAITES PAR TEMOZOLOMIDE MONOTHERAPIE (T : TRANSFUSION ; FCH : FACTEURS DE CROISSANCE ; D : CONCESSION DE DOSE ; P : CONCESSION TEMPORELLE)

(3) COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

L'incidence de la toxicité hématologique, notamment pour la thrombopénie, semble plus importante dans la cohorte buvable : en effet, une thrombopénie sévère a été observée pour 2 patients (50%) de la cohorte buvable, 8 patients (7%) dans la littérature ; aucune neutropénie sévère dans la cohorte contre 4 patients (4%). ; aucune anémie sévère n'a été décrite dans la cohorte de patients contre 1 patient (1%) dans la littérature. La lymphopénie n'a pas été étudiée [65]. Les données sont cependant difficilement interprétables au vu des différences entre les effectifs (N = 4 contre N = 110) (figure 16).

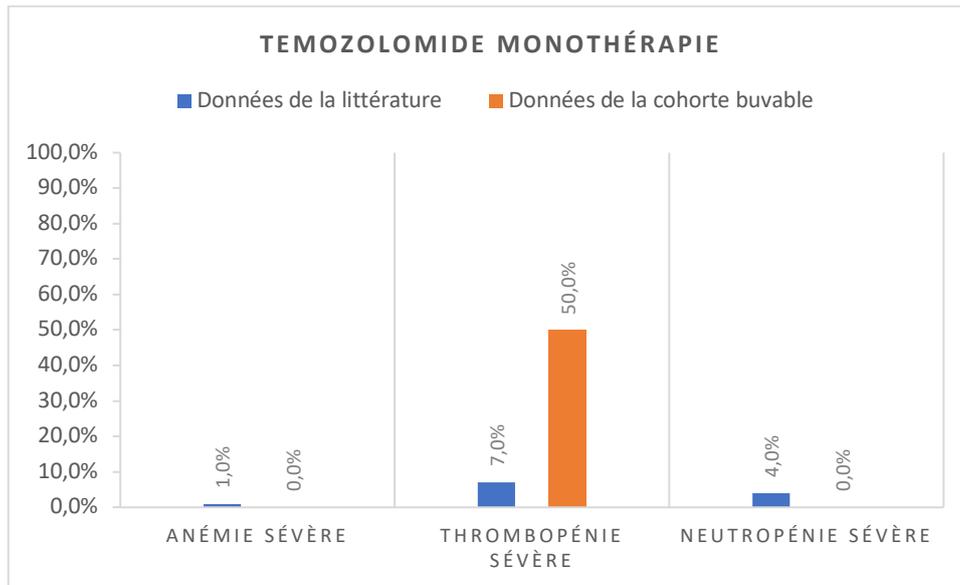


FIGURE 16 : COMPARAISON DES DONNEES DE TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES PATIENTS DE LA COHORTE BUVALE AVEC CELLES DE LA LITTERATURE POUR LE SOUS-GROUPE TRAITÉ PAR TEMOZOLOMIDE EN MONOTHÉRAPIE [32]

(4) DEVENIR DES PATIENTS

Aucun des patients n'a terminé le protocole ; 1 patient a arrêté après 12 cycles pour asthénie et a été pris en charge par des soins palliatifs ; 1 a arrêté le traitement et est passé en soins palliatifs (N = 7 cycles) ; 1 patient a arrêté pour progression (N = 6 cycles), et avait également arrêté les prises buvables au bout de 5 cycles par dégoût de la suspension buvable ; 1 patient est décédé en cours de protocole (N = 6 cycles) suite à une pneumopathie infectieuse. Dans ce sous-groupe, aucun patient n'a arrêté le traitement pour toxicité.

C. Résultats pour les enfants

1. Utilisation et tolérance de la suspension buvable

Parmi les enfants, 11 ont commencé le protocole avec les prises buvables. Dans ce groupe, 9 enfants étaient âgés de moins de six ans et ne pouvaient donc pas avaler les gélules ; les deux autres étaient plus âgés, le plus grand présentant des troubles de la déglutition liés à sa pathologie. Par ailleurs, 4 enfants avaient une sonde nasogastrique à l'initiation du traitement.

Le volume moyen de suspension buvable de temozolomide administré par prise aux enfants est de 11 mL [5,4 - 22,5]. Le nombre moyen de cycles réalisés est de 8 [2 - 28], tous protocoles confondus avec un nombre moyen de jours de traitement par forme buvable de 42 [10 - 140]. Parmi la cohorte de patients, **9 enfants (81%)** ont reçu un volume de suspension buvable par prise **ne respectant pas les recommandations de l'EMA**. En effet, 5 enfants étaient âgés de moins de 5 ans, mais tous ont reçu un

volume de suspension buvable de plus de 5 ml par prise qui est donc inadapté à leur âge selon les recommandations de l'EMA. Pour les 6 enfants âgés de 5 ans et plus, 4 ont reçu un volume par prise de plus de 10 mL non adapté.

Pour ce qui est de la tolérance de la suspension buvable, 7 enfants ont présenté des nausées et vomissements. Deux ont arrêté les prises buvables par la suite. Un enfant a nécessité la pose d'une sonde nasogastrique pour administration de la suspension buvable. Pour deux des enfants, les nausées et vomissements ont été attribués à la nutrition entérale plus qu'aux prises buvables. Il faut noter que 9 enfants ont bénéficié d'une prise en charge antiémétique, notamment préventive pour 4 d'entre eux. Parmi les patients, aucun n'a présenté de toxicité cutanéomuqueuse de type mucite pouvant être liée à la forme buvable (tableau 18).

	Patients (N = 11)	Délai moyen de survenue (jours)
Nausées et vomissements	7 (64%)	67
Liés à la chimiothérapie	5	
Liés à la nutrition entérale	2	
Prise en charge		
Antiémétiques	5	
Arrêt des prises buvables	2	
Mucites	0	-

TABLEAU 18 : TOLERANCE DE LA SUSPENSION BUVABLE DE TEMOZOLOMIDE CHEZ LES ENFANTS

Parmi les patients, 4 (36%) ont arrêté le traitement pour progression de la pathologie : 2 ont pu bénéficier d'un changement de ligne thérapeutique et 2 sont passés en soins palliatifs. Aucun arrêt pour toxicité hématologique ou hépatique n'a été observé. Parmi les enfants qui ont pu terminer le traitement, 5 ont été traités avec succès et sont toujours sous surveillance sans rechute depuis ; un a progressé et est décédé. Un des enfants est toujours en cours de chimiothérapie (tableau 19).

Il faut noter que 2 enfants ont arrêté le traitement par suspension buvable et sont passés à la forme gélule pour nausées et vomissements ; 1 enfant a nécessité la pose d'une sonde nasogastrique pour son administration.

	Patients (N = 11)
Traitement arrêté	4
Progression	4
Changement de ligne thérapeutique	2
Soins palliatifs	2
Toxicité	0
Traitement poursuivi	7

TABLEAU 19 : DEVENIR DES ENFANTS TRAITES PAR SUSPENSION BUVABLE DE TEMOZOLOMIDE

2. Toxicité dans le sous-groupe TOTEM

a) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des enfants traités selon le protocole TOTEM sont décrites dans le tableau 20. Le traitement par suspension buvable de temozolomide a débuté, car deux des enfants avaient moins de 6 ans et ne pouvaient donc pas avaler les gélules, les deux autres présentant des troubles de la déglutition liés à leur pathologie. Les enfants du groupe ne présentaient pas d'insuffisance rénale pouvant altérer l'élimination du temozolomide et entraîner ainsi une augmentation de la toxicité.

	Patients (N = 4)
Sexe	
Fille/Garçon	3/1
Age médian (années) [min-max]	5 [4 ; 17]
OMS	Non renseigné
DFG médian [min-max]	135,08 [125,28 ; 158,74]
IMC médian [min-max]	14,44 [14 ; 15,51]

TABLEAU 20 : CARACTERISTIQUES AVANT TRAITEMENT DES PATIENTS TRAITES SELON LE PROTOCOLE TOTEM

b) Etude de la toxicité

Dans le sous-groupe traité selon le protocole TOTEM, tous les enfants ont présenté une toxicité hématologique liée à la chimiothérapie (tableau 21) : tous ont présenté une anémie dont une de grade 3, une thrombopénie dont une de grade 3 et une de grade 4 pour laquelle une concession de dose pour tout le protocole a été appliquée, une neutropénie dont une de grade 3 ; 2 enfants (50%) ont présenté une lymphopénie dont une de grade 3. Un enfant a présenté une toxicité hématologique importante liée à une forte chimiosensibilité, qui s'est améliorée après l'arrêt du topotécan. Aucun des patients traités n'a présenté de toxicité hépatique, ni de toxicité cutanéomuqueuse. Les enfants ne présentaient pas de traitements associés notables, à l'exception de la chimiothérapie par topotécan.

Toxicité	Patients	Délai moyen d'apparition (jours)	Prise en charge
Effets indésirables	4 (100%)	-	-
Toxicité hématologique	4 (100%)	-	-
Anémie	4 (100%)	36	
Grade [0, 1, 2]	3		T + D (1)
Grade [3, 4]	1		T + D + P
Thrombopénie	4 (100%)	22	
Grade [0, 1, 2]	2		T (2) + D + P
Grade [3, 4]	2		T + D
Neutropénie	4 (100%)	18	
Grade [0, 1, 2]	3		-
Grade [3, 4]	1		D + P
Lymphopénie	2 (50%)	24	
Grade [0, 1, 2]	1		-
Grade [3, 4]	1		-
Toxicité hépatique	0	-	-
Cytolyse	0	-	-
Toxicité cutanéomuqueuse	0	-	-
Mucites	0	-	-

TABLEAU 21 : EFFETS INDESIRABLES PRESENTES PAR LES PATIENTS TRAITES SELON LE PROTOCOLE TOTEM

(T : TRANSFUSION ; FCH : FACTEURS DE CROISSANCE ; D : CONCESSION DE DOSE ; P : CONCESSION TEMPORELLE)

c) Comparaison aux données de la littérature

Pour les effets indésirables hématologiques, tous les enfants ont présenté une anémie, mais seulement une sévère, soit 25% contre 22 patients (58%) dans l'étude de phase II de Di Giannatale et al [40] ; de même pour la thrombopénie, 2 patients, soit 50% pour les patients de la cohorte contre 27 patients (71%) ainsi que pour la neutropénie, 1 patient, soit 25% contre 34 soit 89% ; les données sur la lymphopénie ne sont pas rapportées dans l'étude. Pour la toxicité hépatique, une cytololyse a été relevée dans l'étude clinique pour 4 patients (11%), aucune n'a été constatée dans notre cohorte de patients. L'incidence paraît ainsi plus importante dans la littérature que dans la cohorte buvable.

Cependant, une fois encore, la différence pourrait être due au faible nombre de patients dans le sous-groupe (N = 4 contre N = 38) (figure 17).

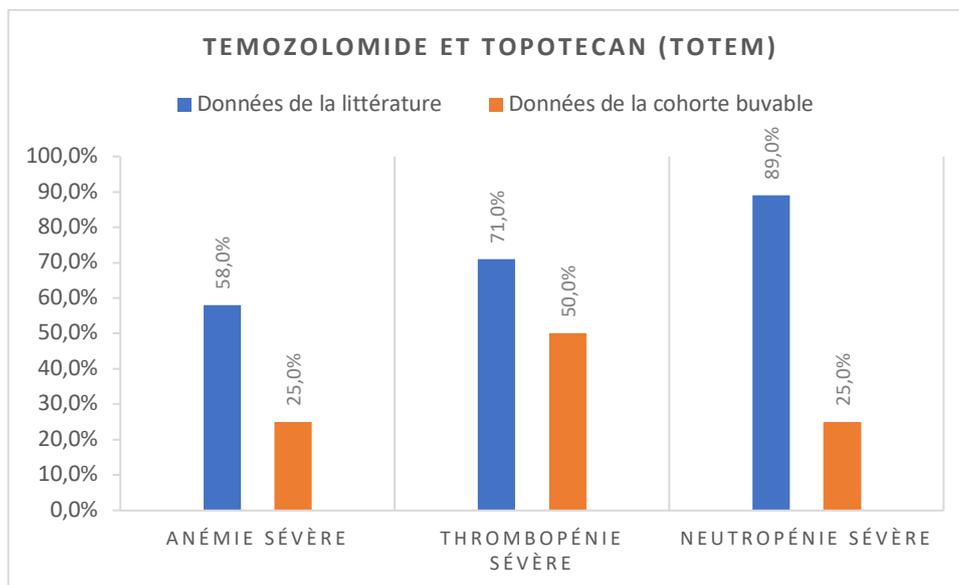


FIGURE 17 : COMPARAISON DES DONNEES DE TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES PATIENTS DE LA COHORTE BUVALE AVEC CELLES DE LA LITTERATURE POUR LE SOUS-GROUPE TRAITÉ SELON LE PROTOCOLE TOTEM [33]

d) Devenir des patients

Parmi les patients traités selon le protocole TOTEM, 2 ont terminé la chimiothérapie (12 cycles) et 2 ont arrêté prématurément le traitement (1 après 3 cycles, 1 après 6 cycles) et sont passés en soins palliatifs. Depuis, 3 patients sont décédés, le dernier étant toujours en rémission. Parmi ce groupe d'enfants, aucun n'a arrêté la suspension buvable au cours du traitement.

III. Discussion

Le recours à une modification galénique avec le passage d'une forme orale solide à une forme liquide buvable est fréquent pour les patients ne pouvant avaler les comprimés et les gélules. Le plus souvent, en l'absence d'alternative, et ceci particulièrement en oncologie, il s'agit de comprimés qui sont pulvérisés ou de gélules qui sont ouvertes, la poudre obtenue étant ensuite dispersée dans un liquide prévu à cet effet (bases galéniques pour suspension buvables), dans une boisson ou dans un aliment. Lorsqu'une modification de la forme galénique est nécessaire, c'est essentiellement l'étape d'absorption et donc par voie de conséquence la biodisponibilité qui peuvent être impactées. Celle-ci pourra être augmentée, ce qui est peu probable dans le cas du temozolomide, diminuée ou non modifiée. Au niveau pharmacocinétique, cela peut se traduire par une modification du F, de Ka, de la

C_{max}, du T_{max} et de l'ASC. Les modifications de biodisponibilité peuvent avoir pour conséquence une modification de l'efficacité thérapeutique, mais aussi du profil de toxicité du médicament s'il existe une relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK-PD).

Pour le temozolomide, les deux principales hypothèses pharmacocinétiques sont les suivantes :

- Augmentation de la vitesse d'absorption qui conduirait à une augmentation de la C_{max} et une diminution du T_{max} sans modification de l'ASC.
- Diminution de la fraction biodisponible (F) à cause de l'instabilité du temozolomide qui conduirait à une diminution de la C_{max} et de l'ASC sans modification du T_{max}.

Il faut noter que la biodisponibilité du temozolomide par voie orale étant déjà excellente (proche de 100%), l'augmentation de celle-ci liée à la modification galénique serait minime et non cliniquement pertinente, c'est pourquoi cette hypothèse n'est pas retenue.

Pour la première hypothèse, lorsque l'étape de désintégration n'a pas lieu, la mise à disposition du médicament au niveau de la surface d'absorption est plus rapide et peut entraîner une augmentation du K_a mais sans modification de l'ASC. Ce scénario est sans impact sur l'hématotoxicité puisque celle-ci est corrélée à l'exposition (ASC) [66]. Au contraire, la toxicité hépatique du temozolomide est de nature idiosyncrasique et bien qu'elle soit largement décrite dans la littérature [47], aucun lien entre sa survenue et l'exposition n'est retrouvé.

La seconde hypothèse repose sur la possibilité que la modification galénique pourrait aussi être responsable d'une diminution de l'efficacité thérapeutique du fait d'une diminution de la fraction biodisponible. Dans cette étude centrée sur la toxicité, l'objectif n'était pas d'évaluer l'effet de la modification galénique sur **l'efficacité** du traitement par temozolomide en forme buvable. Cependant, considérant que l'effet cytotoxique du temozolomide et celui de son métabolite actif (le MTIC) sont attribués à la formation d'adduits à l'ADN par la méthylation en position O6 de la guanine, l'efficacité du traitement est attendue comme étant liée à la dose et à l'exposition (cette hypothèse devant être confirmée par une corrélation entre ASC et survie). Une diminution de l'exposition pourrait donc être responsable d'une diminution de l'efficacité.

La diminution de la biodisponibilité pourrait être attribuée à l'instabilité du temozolomide dans le bol digestif qui limiterait l'absorption. En effet, le temozolomide est une petite molécule lipophile stable en milieu acide, mais très instable en milieu alcalin à neutre [52]. La formulation de la suspension buvable de temozolomide revêt donc un caractère important puisque celle-ci doit comporter un agent tampon ou un acidifiant pour maintenir le pH aux valeurs permettant de garantir sa stabilité. Or, la

suspension buvable préparée à l'IUCT adaptée à partir de la formulation de Trissel et al [53] comporte à la fois un agent tampon et un acidifiant (acide citrique) pour maintenir le pH autour de 4.

Les résultats de l'étude bioéquivalence de Ducray et al [56] présentés au cours de la conférence de l'*American Society of Clinical Oncology* de 2022 viennent supporter l'hypothèse n°1. En effet, ils mettent en évidence un rapport d'ASC (97,18 ; IC90% : 95,05-99,35) et de Cmax (107,62 ; IC90% : 98,07-118,09) proche de 100% et compris dans l'intervalle de confiance à 90% requis par l'EMA démontrant une bioéquivalence entre la forme buvable Kimozo® et les gélules de temozolomide

Ces considérations pharmacocinétiques permettent une analyse éclairée des données cliniques issues de l'étude.

En effet, lors de cette étude rétrospective, l'objectif était d'évaluer l'influence de la modification galénique avec passage d'une forme orale solide à une forme buvable sur le profil de toxicité du temozolomide : il s'agissait donc de comparer les effets indésirables de la suspension buvable par rapport à celle des gélules. Les données de toxicité des patients adultes et enfants traités par forme buvable ont donc été relevées et les patients ont été regroupés dans plusieurs cohortes selon le protocole dans lequel ils étaient inclus. La forte hétérogénéité de la population générale aboutissant aux faibles effectifs des cohortes relevées représente le facteur limitant majeur de ce travail pour l'interprétation des résultats.

Même si aucune conclusion concernant les données de toxicité ne peut être établie sur la simple base de ce travail, du fait des effectifs trop faibles et trop hétérogènes, les données de toxicité obtenues pour la cohorte de patients traités par suspension buvable ont néanmoins été comparées à celles des patients traités par gélules de temozolomide lors des essais cliniques des protocoles correspondants. Les données de toxicité hématologique sévère de grade 3 ou de grade 4 selon les *common toxicity criteria* ont donc été comparées à celles des patients des sous-groupes de la cohorte buvable.

Dans les cohortes adultes, la survenue d'effets indésirables sévère semble plus importante en comparaison à la littérature. Cette observation n'est cependant pas retrouvée dans la cohorte pédiatrique. En effet, l'incidence de thrombopénie de grade 3 à 4 est supérieure à la littérature aussi bien dans la cohorte monothérapie (50% vs 8%) que dans la cohorte Stupp (20% vs 12%). Au contraire, dans la cohorte pédiatrique, pour les 3 lignées investiguées, l'incidence des effets indésirables hématologique est moins importante que dans la littérature.

Ainsi, au-delà de toute considération pharmacocinétique, la possible observation d'une augmentation de la toxicité associée à la forme buvable chez l'adulte pourrait être en partie due à un biais de sélection. En effet, tous les adultes ont recours à la suspension buvable, car ils présentent des troubles

de la déglutition, que ces derniers soient la conséquence de leur pathologie ou pas, ceci constituant un critère de fragilité et donc de susceptibilité vis-à-vis des effets indésirables. Cette susceptibilité ne se retrouve pas chez les enfants, car dans la majorité des cas, les troubles de la déglutition ne sont pas le résultat d'une situation pathologique. Il serait attendu de retrouver ce même constat chez les patients traités avec la suspension buvable commerciale.

Il faut aussi noter un biais d'information parce que les données ont été recueillies à partir des courriers de consultation, certains effets indésirables peuvent ne pas avoir été décrits par les patients et donc n'auraient pas été relevés.

L'interprétation des données de toxicité est difficile pour les enfants puisque le temozolomide intervient le plus souvent dans le traitement de rechute. Les patients étudiés ont ainsi pour la plupart déjà été traités selon des protocoles de chimiothérapie qui sont complexes, comprenant plusieurs phases, notamment de chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches, et plusieurs médicaments anticancéreux présentant une toxicité similaire (notamment une toxicité hématologique). Ce n'est pas le cas pour les adultes car il est le plus souvent utilisé en monothérapie dans les protocoles de première ligne.

Ces observations cliniques, modérées par l'ensemble des biais décrits, sont également contredites par les raisonnements pharmacocinétiques.

Au-delà de la myélotoxicité, cette étude portait aussi sur l'investigation de la survenue potentielle d'une toxicité muqueuse spécifique à la forme buvable, liée au contact direct du médicament cytotoxique avec les muqueuses digestives. Si elle n'a pas été décrite dans la cohorte de patients étudiée, il faut cependant prendre en compte qu'il s'agit d'une étude rétrospective, l'information peut ne pas avoir été précisée dans les dossiers des patients. De plus, il existe un facteur de confusion lié à la toxicité de la radiothérapie, pouvant provoquer des mucites radiques. Toutefois, ces résultats sont concordants avec l'étude rétrospective de Annereau et al [55] sur l'utilisation de la suspension de buvable de temozolomide ne met en évidence qu'un seul cas d'apparition de mucite de grade 2 pouvant être liée à la forme buvable sur 47 patients traités. Suite à cette observation, la recommandation de se rincer la bouche à l'eau après administration de la suspension a été faite aux patients, aucun autre cas n'a été décrit [55]. Ducray et al [56], lors de l'étude de bioéquivalence, ont également investigué ce point sans retrouver d'évènement cutanéomuqueux pertinent. Il faut noter que le protocole d'utilisation de la suspension buvable conseille de boire un verre ou quelques gorgées d'eau ou de jus de fruit afin de se rincer la bouche [67].

Enfin, la formulation revêt un rôle fondamental dans l'adhésion du patient au traitement tant par la palatabilité (capacité d'un aliment à être agréable au palais) de la suspension que par la concentration en temozolomide choisie. En effet, dans la cohorte adulte un patient a interrompu son traitement par suspension buvable du fait du dégoût du médicament et cette proportion est plus importante dans la cohorte enfant. Ces observations indiquent une mauvaise palatabilité de la suspension. Dans la cohorte pédiatrique s'ajoutent à cela les volumes à avaler trop importants, bien au-delà des recommandations pédiatriques selon l'âge de l'European Medicines Agency (EMA).

Sans l'arrivée sur le marché de Kimozo® dont la concentration est de 40 mg/ml et à la lumière de ces observations, il aurait été indispensable de reformuler la préparation magistrale de temozolomide utilisée.

CONCLUSION

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'influence de la modification galénique lors du passage d'une forme orale solide à une forme buvable sur le profil de toxicité du temozolomide. Si l'incidence des effets indésirables, notamment hématologiques, paraît plus importante dans la cohorte de patients traités par la suspension buvable réalisée au préparatoire de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse que dans la littérature, il semble que cette observation soit plus liée au faible effectif de la cohorte et au biais de sélection. De plus, les caractéristiques pharmacocinétiques du temozolomide, notamment la biodisponibilité, ne laissent pas supposer une augmentation de l'exposition, et ainsi de la toxicité. Dans la cohorte de patients, aucune toxicité spécifique à la forme buvable n'a été observée.

Il faut aussi noter qu'aucun des patients n'a arrêté le traitement par suspension buvable à cause des effets indésirables, les arrêts étant plus liés au mauvais goût et aux volumes devant être administrés.

Les thérapies anticancéreuses par voie orale sont une alternative pratique à la chimiothérapie conventionnelle, avec de nombreux avantages, notamment une administration plus facile. Elles posent cependant le problème des patients ne pouvant avaler les formes orales solides autant pour les jeunes enfants que les adultes. Il est donc nécessaire de disposer d'alternatives acceptables permettant un traitement efficace de ces patients. Malheureusement, ces populations requérant une administration par le biais d'une formulation buvable sont de faible effectif et, malgré des incitations, sont délaissées par l'industrie pharmaceutique. Les pharmacies à usage intérieur sont capables de prendre le relais afin de fournir un traitement dont la galénique est adaptée. Si elles peuvent s'assurer de la stabilité physique et chimique de leurs formulations, l'impact de la modification galénique sur la pharmacocinétique qui en résulte est souvent difficilement prévisible. Dans le cas du temozolomide, sa pharmacocinétique linéaire ainsi que sa biodisponibilité très importante font de lui un candidat idéal pour la préparation d'une forme buvable adaptée.

Considérant aujourd'hui l'augmentation de chimiothérapies par voie orale, ces situations vont se multiplier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. N. Louis *et al.*, « The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary », *Neuro-Oncology*, vol. 23, n° 8, p. 1231-1251, août 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- [2] SPF, « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Système nerveux central - Glioblastomes ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-systeme-nerveux-central-glioblastomes> (consulté le 24 mars 2023).
- [3] H. Ohgaki et P. Kleihues, « Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma », *The American Journal of Pathology*, vol. 170, n° 5, p. 1445-1453, mai 2007, doi: 10.2353/ajpath.2007.070011.
- [4] D. Figarella-Branger, C. Colin, A. Tchoghandjian, N. Baeza, et C. Bouvier, « Glioblastomes : oncogénèse et bases biologiques », *Neurochirurgie*, vol. 56, n° 6, p. 441-448, déc. 2010, doi: 10.1016/j.neuchi.2010.07.010.
- [5] M. Lonjon, L. Mondot, N. Lonjon, et S. Chanalet, « Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie », *Neurochirurgie*, vol. 56, n° 6, p. 449-454, déc. 2010, doi: 10.1016/j.neuchi.2010.07.016.
- [6] J. P. Thakkar *et al.*, « Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma », *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 23, n° 10, p. 1985-1996, oct. 2014, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.
- [7] *Fundamentals of Cognitive Neuroscience*. Elsevier, 2018. doi: 10.1016/C2014-0-03767-7.
- [8] D. Fontaine et P. Paquis, « Glioblastomes : facteurs pronostiques cliniques, radiologiques et biologiques », *Neurochirurgie*, vol. 56, n° 6, p. 467-476, déc. 2010, doi: 10.1016/j.neuchi.2010.07.008.
- [9] M. E. Hegi *et al.*, « MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 10, p. 997-1003, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043331.
- [10] N. A. Mohile *et al.*, « Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline », *JCO*, vol. 40, n° 4, p. 403-426, févr. 2022, doi: 10.1200/JCO.21.02036.
- [11] R. Stupp *et al.*, « Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 10, p. 987-996, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043330.
- [12] J. Y. Nam et J. F. de Groot, « Treatment of Glioblastoma », *JOP*, vol. 13, n° 10, p. 629-638, oct. 2017, doi: 10.1200/JOP.2017.025536.
- [13] R. Stupp *et al.*, « Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 318, n° 23, p. 2306, déc. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.18718.
- [14] J. R. Perry *et al.*, « Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma », *N*

Engl J Med, vol. 376, n° 11, p. 1027-1037, mars 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1611977.

- [15] W. Roa *et al.*, « Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial », *JCO*, vol. 22, n° 9, p. 1583-1588, mai 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.06.082.
- [16] W. Wick *et al.*, « Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 13, n° 7, p. 707-715, juill. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70164-X.
- [17] A. Malmström *et al.*, « Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 13, n° 9, p. 916-926, sept. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
- [18] « Medulloblastome et PNET », *Gustave Roussy*. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/medulloblastome-et-pnet> (consulté le 1 septembre 2023).
- [19] SPF, « Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/incidence-des-cancers-de-l-enfant-en-france-donnees-des-registres-pediatriques-nationaux-2000-2004> (consulté le 1 avril 2023).
- [20] B. Lhermitte, A. F. Blandin, A. Coca, E. Guerin, A. Durand, et N. Entz-Werlé, « Signaling pathway deregulation and molecular alterations across pediatric medulloblastomas », *Neurochirurgie*, vol. 67, n° 1, p. 39-45, févr. 2021, doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.003.
- [21] A. Rossi, V. Caracciolo, G. Russo, K. Reiss, et A. Giordano, « Medulloblastoma: From Molecular Pathology to Therapy », *Clinical Cancer Research*, vol. 14, n° 4, p. 971-976, févr. 2008, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2072.
- [22] L. Taillandier *et al.*, « Les médulloblastomes : revue générale », *Revue Neurologique*, vol. 167, n° 5, p. 431-448, mai 2011, doi: 10.1016/j.neurol.2011.01.014.
- [23] L. Yazigi-Rivard *et al.*, « Le médulloblastome de l'enfant », *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, n° 12, p. 1794-1804, déc. 2008, doi: 10.1016/j.arcped.2008.09.021.
- [24] V. Dangouloff-Ros *et al.*, « Imaging features of medulloblastoma: Conventional imaging, diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, and spectroscopy: From general features to subtypes and characteristics », *Neurochirurgie*, vol. 67, n° 1, p. 6-13, févr. 2021, doi: 10.1016/j.neuchi.2017.10.003.
- [25] SIOPE Embryonal Tumour group, « ESCP Medulloblastoma Clinical practice recommandations ». <https://siope.eu/media/documents/escp-medulloblastoma.pdf> (consulté le 24 août 2023).
- [26] S. Rutkowski *et al.*, « Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone », *N Engl J Med*, vol. 352, n° 10, p. 978-986, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa042176.

- [27] L. Lafay-Cousin *et al.*, « Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy: Molecular Characterization of Infant MB », *Pediatr Blood Cancer*, vol. 63, n° 9, p. 1527-1534, sept. 2016, doi: 10.1002/pbc.26042.
- [28] M. Mynarek *et al.*, « SIOP PNET5 MB Trial: History and Concept of a Molecularly Stratified Clinical Trial of Risk-Adapted Therapies for Standard-Risk Medulloblastoma », *Cancers*, vol. 13, n° 23, p. 6077, déc. 2021, doi: 10.3390/cancers13236077.
- [29] C. Dufour *et al.*, « Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high-risk medulloblastoma treated in the phase II trial PNET HR+5 », *Neuro-Oncology*, vol. 23, n° 7, p. 1163-1172, juill. 2021, doi: 10.1093/neuonc/noaa301.
- [30] « Neuroblastome », *Gustave Roussy*. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/neuroblastome> (consulté le 1 septembre 2023).
- [31] S. B. Whittle, V. Smith, E. Doherty, S. Zhao, S. McCarty, et P. E. Zage, « Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma », *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 17, n° 4, p. 369-386, avr. 2017, doi: 10.1080/14737140.2017.1285230.
- [32] J. A. Tomolonis, S. Agarwal, et J. M. Shohet, « Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development », *Cell Tissue Res*, vol. 372, n° 2, p. 245-262, mai 2018, doi: 10.1007/s00441-017-2747-0.
- [33] C. Chung *et al.*, « Neuroblastoma », *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 68, n° S2, mai 2021, doi: 10.1002/pbc.28473.
- [34] D. Valteau-Couanet, G. Schleiermacher, S. Sarnacki, et C. Pasqualini, « Prise en charge des neuroblastomes de haut risque : l'expérience du groupe européen SIOPEN », *Bulletin du Cancer*, vol. 105, n° 10, p. 918-924, oct. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.09.002.
- [35] R. Ladenstein *et al.*, « Randomized Trial of Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor During Rapid COJEC Induction in Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma: The European HR-NBL1/SIOPEN Study », *JCO*, vol. 28, n° 21, p. 3516-3524, juill. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.3524.
- [36] M. Elliott *et al.*, « Statement from CCLG Neuroblastoma SIG: Treatment and management of patients with high-risk neuroblastoma ».
- [37] R. Ladenstein *et al.*, « Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial », *The Lancet Oncology*, vol. 18, n° 4, p. 500-514, avr. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0.
- [38] D. Valteau-Couanet, V. Minard-Colin, et C. Pasqualini, « Neuroblastome de haut risque: Place actuelle

et perspectives de l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-GD2 », *Med Sci (Paris)*, vol. 35, n° 12, p. 997-1000, déc. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019197.

[39] Children's Cancer and Leukaemia Group, « Options for the treatment of patients with relapsed or progressive high-risk neuroblastoma ». https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Neuroblastoma_options_3.0_Nov_17.pdf (consulté le 2 juillet 2023).

[40] A. Di Giannatale *et al.*, « Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: A European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study », *European Journal of Cancer*, vol. 50, n° 1, p. 170-177, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.012.

[41] F. Sundquist *et al.*, « A Phase II Trial of a Personalized, Dose-Intense Administration Schedule of 177Lutetium-DOTATATE in Children With Primary Refractory or Relapsed High-Risk Neuroblastoma—LuDO-N », *Front. Pediatr.*, vol. 10, p. 836230, mars 2022, doi: 10.3389/fped.2022.836230.

[42] B. H. Kushner, S. Modak, K. Kramer, E. M. Basu, S. S. Roberts, et N.-K. V. Cheung, « Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: A high-dose salvage regimen and review of the literature », *Cancer*, vol. 119, n° 3, p. 665-671, févr. 2013, doi: 10.1002/cncr.27783.

[43] R. Stupp, M. Gander, S. Leyvraz, et E. Newlands, « Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours », *The Lancet Oncology*, vol. 2, n° 9, p. 552-560, sept. 2001, doi: 10.1016/S1470-2045(01)00489-2.

[44] J. Zhang, M. F.G. Stevens, et T. D. Bradshaw, « Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance », *CMP*, vol. 5, n° 1, p. 102-114, janv. 2012, doi: 10.2174/1874467211205010102.

[45] « Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System », *Cancer Network*, 15 novembre 2018. <https://www.cancernetwork.com/view/role-temozolomide-cns> (consulté le 1 septembre 2023).

[46] L. A. Hammond *et al.*, « Phase I and Pharmacokinetic Study of Temozolomide on a Daily-for-5-Days Schedule in Patients With Advanced Solid Malignancies », *JCO*, vol. 17, n° 8, p. 2604-2604, août 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2604.

[47] « Temozolomide », in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548816/>

[48] Sharyn D. Baker; *et al.*, « Absorption, metabolism, and excretion of 14C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037179/> (consulté le 2 septembre 2023).

- [49] P. Beale *et al.*, « Effect of gastric pH on the relative oral bioavailability and pharmacokinetics of temozolomide | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s002800050994> (consulté le 2 septembre 2023).
- [50] M. Brada *et al.*, « Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies », *Br J Cancer*, vol. 81, n° 6, p. 1022-1030, nov. 1999, doi: 10.1038/sj.bjc.6690802.
- [51] EMA, « Formulations of choice for the paediatric population - Scientific guideline », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline> (consulté le 1 septembre 2023).
- [52] K. Lingertat-Walsh *et al.*, « Stability of extemporaneously compounded temozolomide 10 mg/mL suspensions in Oral Mix SF® in glass and plastic bottles and plastic syringes », *J Oncol Pharm Pract*, vol. 27, n° 1, p. 78-87, janv. 2021, doi: 10.1177/1078155220914349.
- [53] L. A. Trissel, Y. Zhang, et S. E. Koontz, « Temozolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions », *Int J Pharm Compd*, vol. 10, n° 5, p. 396-399, 2006.
- [54] « ATU/RTU - Kimozo », *ANSM*. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/kimozo-40-mg-ml-suspension-buvable> (consulté le 1 septembre 2023).
- [55] M. Annereau *et al.*, « Development of a Hospital Compounded, Taste-Masked, Temozolomide Oral Suspension and 5-Year Real-Life Experience in Treating Paediatric Patients », *Pharmaceuticals*, vol. 15, n° 5, p. 555, avr. 2022, doi: 10.3390/ph15050555.
- [56] F. Ducray *et al.*, « A bioequivalence study of a novel liquid and ready-to-use temozolomide oral suspension and temozolomide capsules in patients with primary tumors central nervous system malignancies. », *JCO*, vol. 40, n° 16_suppl, p. e22008-e22008, juin 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22008.
- [57] EMA, « Guideline on the investigation of bioequivalence ».
- [58] M. Roskam-Kwint, P. Bollen, A. Colbers, M. Duisenberg-van Essenberg, V. Harbers, et D. Burger, « Crushing of dolutegravir fixed-dose combination tablets increases dolutegravir exposure », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, n° 9, p. 2430-2434, sept. 2018, doi: 10.1093/jac/dky191.
- [59] J. Stein, M. Milhem, et D. Vaena, « Clinical outcomes and toxicities of pazopanib administered orally in crushed form: Case reports and review of the literature », *J Oncol Pharm Pract*, vol. 26, n° 1, p. 232-235, janv. 2020, doi: 10.1177/1078155219841108.
- [60] J. L. Glade Bender *et al.*, « Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Pazopanib in Children With Soft Tissue Sarcoma and Other Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Report », *JCO*, vol. 31, n° 24, p. 3034-3043, août 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.

- [61] E. I. Heath *et al.*, « A phase I pharmacokinetic and safety evaluation of oral pazopanib dosing administered as crushed tablet or oral suspension in patients with advanced solid tumors », *Invest New Drugs*, vol. 30, n° 4, p. 1566-1574, août 2012, doi: 10.1007/s10637-011-9725-2.
- [62] S. Logripo *et al.*, « Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! », *CIA*, vol. Volume 12, p. 241-251, janv. 2017, doi: 10.2147/CIA.S121905.
- [63] J. G. Schier, M. A. Howland, R. S. Hoffman, et L. S. Nelson, « Fatality from Administration of Labetalol and Crushed Extended-Release Nifedipine », *Ann Pharmacother*, vol. 37, n° 10, p. 1420-1423, oct. 2003, doi: 10.1345/aph.1D091.
- [64] National Cancer Institute, « Common toxicity criteria ». https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf (consulté le 4 septembre 2023).
- [65] W. K. A. Yung *et al.*, « A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse », *Br J Cancer*, vol. 83, n° 5, p. 588-593, sept. 2000, doi: 10.1054/bjoc.2000.1316.
- [66] FDA, « Clinical pharmacology and biopharmaceutics review : temozolomide ». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21029_Temodar_clinphmr.pdf (consulté le 24 août 2023).
- [67] Orphélia Pharma, « Résumé des caractéristiques du produit Kimozo ».

TITLE: Influence of compounding on the toxicity of medicine: the case of the oral suspension of temozolomide in neuro-oncology

Temozolomide is an oral alkylating agent widely used in neuro-oncology, available in capsule form. To make its use possible for young children and adults with dysphagia, an oral suspension is prepared. However, compounding might alter its toxicity profile. An observational retrospective study was conducted to evaluate the influence of compounding on the toxicity profile of temozolomide in patients treated at the Cancer University Institute of Toulouse. The results highlight that the oral suspension toxicity may not be more significant than the toxicity of capsules, which is confirmed by the pharmacokinetic properties of temozolomide, in favour of an absence of increase in drug exposure related to the change of galenic formulation.

KEYWORDS: oncology, temozolomide, compounding, toxicity

AUTEUR : Laura Pantel

TITRE : Influence de la modification galénique sur la toxicité des médicaments : utilisation de la suspension buvable de temozolomide en neuro-oncologie

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Pauline Claraz

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 15 Septembre 2023, Salle du Conseil, Faculté de Pharmacie de Toulouse

RESUME : Le temozolomide est un agent alkylant utilisé en neuro-oncologie, administré par voie orale sous forme de gélules. Afin de permettre son utilisation chez les jeunes enfants et les adultes atteints de troubles de la déglutition, une suspension buvable est réalisée, mais la modification galénique pourrait impacter son profil de toxicité. Une étude observationnelle rétrospective a donc été menée pour évaluer l'influence de la modification galénique sur le profil de toxicité du temozolomide pour les patients traités à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Les résultats montrent que la toxicité de la forme buvable ne serait pas plus importante que celle des gélules, ce qui est renforcé par les caractéristiques pharmacocinétiques du temozolomide, en faveur d'une absence d'augmentation de l'exposition liée au passage à une forme buvable.

MOTS CLES : oncologie, temozolomide, modification galénique, toxicité

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Toulouse III Paul Sabatier -Faculté de Santé -Département des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 9