

Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique

Specificity of paediatric oncology pharmacology

N. André^{1,2}, P. Leblond³, A. Verschuur¹

¹Service d'oncologie pédiatrique, hôpital pour enfants de La Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

²UMR-911 Inserm, Cismet (cytosquelette et intégration des signaux du microenvironnement tumoral), CR02, université d'Aix-Marseille, Marseille, France
<nicolas.andre@ap-hm.fr>

³Service d'oncologie pédiatrique, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

Article reçu le 23 mai 2009,
accepté le 16 septembre 2009

Tirés à part : N. André

Résumé. La chimiothérapie tient une place centrale dans le traitement des cancers de l'enfant et contribue à guérir plus de trois quarts des enfants avec les protocoles actuels. Néanmoins, le quart des enfants qui meurent encore de cancers et les complications aiguës ou chroniques de la chimiothérapie justifient la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Parallèlement, de nombreux agents anticancéreux sont prescrits hors AMM, et une meilleure connaissance des « vieux médicaments » doit être obtenue. Nous verrons ici les besoins liés à l'enfant et les distinctions par rapport à l'oncologie adulte qui imposent la réalisation d'études pédiatriques spécifiques. Ces études sont maintenant encouragées par une législation européenne et facilitées par des consortiums internationaux tels que l'*Innovative Therapies for Children with Cancer* (ITCC), permettant de mieux étudier les nouveaux et les anciens agents conventionnels ainsi que les thérapies ciblées émergentes. ▲

Mots clés : oncologie, pédiatrie, traitement, pharmacologie, recherche, éthique, législation

Abstract. Anticancer chemotherapy plays a key role in the treatment of cancer in children. Following its increased efficacy, three children out of four can now be cured. Nevertheless, given the fact that 25% of the children with cancer are not cured and chemotherapy-induced long-term side effects are numerous there is a need to keep developing new agents and new strategies to fight cancer. Moreover studies investigating off-patents drugs should be stimulated in paediatric oncology in order to improve our knowledge of "old" drugs. Here we will review the specificities of children as compared to adults in the context of clinical drug development and pharmacology research in paediatric oncology. Such a research is now encouraged and facilitated by a European regulation as well as by international consortia such as "Innovative Therapies for Children with Cancer" (ITCC). ▲

Key words: oncology, paediatric, chemotherapy, pharmacology, research, ethic, law

Introduction

Dans les pays industrialisés, les cancers représentent la première cause de décès en pédiatrie après l'âge d'un an [1], et on recense environ 1 800 nouveaux cas annuels en France.

Chez l'enfant, les principales tumeurs observées sont les leucémies (30 %), les tumeurs du système nerveux central (20 %), puis, avec des fréquences moindres (5/10 %), les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin, les neuroblastomes, les néphroblastomes,

les tumeurs osseuses et, plus rarement, les rétinoblastomes, les hépatoblastomes, etc. [1].

Certaines de ces tumeurs sont qualifiées d'« embryonnaires » et atteignent principalement les enfants de moins de cinq ans. Les tumeurs de l'enfant sont à évolution rapide mais régressent fréquemment vite sous l'effet de la chimiothérapie à laquelle elles sont particulièrement sensibles. En revanche, les carcinomes, majoritaires chez l'adulte, sont rares chez l'enfant, chez qui, ils ne constituent qu'environ 3 % des tumeurs.

Aujourd'hui, environ 75 % des enfants atteints de cancer guérissent dans les pays industrialisés [1]. Les objectifs actuels sont donc non seulement d'augmenter les taux de guérison mais également de diminuer les séquelles. En effet, plus de 70 % des survivants à long terme d'un cancer survenu dans l'enfance présentent au moins une séquelle [2].

Les médicaments sont des éléments capitaux pour le traitement des cancers en pédiatrie. Ils peuvent être utilisés isolément — comme pour certains lymphomes ou la plupart des leucémies — ou encore être associés à la chirurgie et à la radiothérapie [3]. La chimiothérapie cytotoxique a démontré son efficacité dans la plupart des cancers de l'enfant et a ainsi largement contribué à l'amélioration du pronostic global. Elle est habituellement utilisée en phase néoadjuvante pour diminuer la morbidité des traitements locaux. Le choix des molécules et de leurs combinaisons repose sur des études pré-cliniques, des consensus d'experts et des essais cliniques prospectifs nationaux ou internationaux.

Il est fréquent qu'un intervalle long, de plusieurs années, s'écoule entre le développement d'un nouvel anticancéreux chez l'adulte et son utilisation chez l'enfant. Actuellement, les efforts internationaux de développement des médicaments en pédiatrie se basent sur les nouvelles connaissances des voies de signalisation impliquées dans le cancer. Aussi, se concentrent-ils davantage sur de nouvelles molécules ciblant les voies de signalisations impliquées que sur les analogues de structure de médicaments déjà connus ou sur le développement de formes galéniques adaptées, par exemple à la prise orale.

Même si, dans les pays industrialisés, la majorité des enfants atteints de cancer guérit aujourd'hui, un long chemin reste à parcourir pour les pédiatres oncologues. En particulier, le ralentissement de l'amélioration des courbes de survie et les résultats des études des séquelles tardives montrent combien la recherche de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies thérapeutiques est une priorité [4, 5].

Spécificités pédiatriques

Âge et poids : les nourrissons

Chez l'enfant, les données pharmacocinétiques de la majorité des agents anticancéreux montrent une grande variabilité et sont différentes de celles des adultes [6]. Il est admis que cette variabilité interdivi-

duelle est essentiellement due à des différences génotypiques des enzymes impliqués dans le métabolisme de ces médicaments [7], mais également à la maturation physiologique, rénale et hépatique, pour les enfants les plus petits [8]. Ainsi, qu'un adolescent de 60 kg ne reçoive pas la même quantité de médicament qu'un enfant de 12 mois pesant 13 kg est une évidence qui s'impose à chacun. La dose des médicaments cytotoxiques prescrite est donc calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle. En effet, leur index thérapeutique est étroit, et la définition de la posologie optimale chez l'enfant est un enjeu majeur afin d'éviter deux écueils : un sous-dosage responsable d'inefficacité et de mauvais contrôle de la maladie ou un surdosage mettant potentiellement en jeu le pronostic vital ou contribuant au non-contrôle de la maladie en raison des retards imposés par les toxicités aiguës et à long terme. Pour atteindre ce premier objectif, des études spécifiques de recherche de dose (phase I avec pharmacocinétique) sont donc conduites pour tous les nouveaux médicaments chez l'enfant [3], ce qui n'avait pas été le cas pour de nombreux « anciens » agents.

Grâce à une meilleure tolérance des traitements cytotoxiques, la dose administrée chez l'enfant peut souvent être proportionnellement plus élevée que chez l'adulte. Cela est d'autant plus important que les tumeurs pédiatriques sont souvent plus chimiosensibles. Si la meilleure méthode pour calculer la dose des médicaments est basée sur l'évaluation de la surface corporelle chez les plus grands enfants, celle qui est la plus adaptée aux enfants de moins de 1 an et/ou pesant moins de 10 kg fait toujours débat [9]. L'étude comparative des différentes doses utilisées pour des molécules classiques de chimiothérapie montre que les recommandations concernant les nourrissons et les jeunes enfants diffèrent fréquemment, en fonction du type tumoral et des protocoles thérapeutiques employés [10], le tout sans rationnel scientifique évident. La réduction des doses peut être décidée en fonction du poids ou de l'âge. Par exemple, le protocole de prise en charge des néphroblastomes recommande une diminution de 33 % des doses pour les enfants de moins de 12 kg, tandis que les enfants de moins d'un an ou de moins de 10 kg traités pour un rhabdomyosarcome reçoivent une dose protocolaire diminuée de 50 %. Pour ces patients, le calcul de dose est fonction du poids et non de la surface corporelle. Enfin, ce type d'adaptation de dose soulève le problème des patients

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979463>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979463>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)