



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 25 mars 2016, sur un sujet dédié à :

**ETUDE DU PROFIL DE SECURITE DES
SPECIALITES A BASE DE DOXORUBICINE :
INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Audrey GALLANI

née le 16 juin 1989

Membres du Jury

Président :	Mr P. MAINCENT	Professeur de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Mme L. JAVOT	Docteur en Pharmacie, CRPV de Nancy
Juges :	Mr J. SCALA-BERTOLA Mr P. TRECHOT	Docteur en Pharmacie, CRPV de Nancy Docteur en Pharmacie, CRPV de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)Section
CNU

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

A mon président de thèse,

***Monsieur Philippe MAINCENT,
Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy***

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse,

***Madame Lucie JAVOT,
Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy***

Pour m'avoir proposé ce sujet et pour t'être autant investie,
Pour ta disponibilité et ton aide précieuse,
Pour ces quelques mois de stage de 5^{ème} année qui furent de loin mes préférés,
Ainsi que pour cette vision de la Pharmacovigilance que tu m'as transmise et que je tacherai
de ne pas oublier,
Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

***Monsieur Julien SCALA-BERTOLA,
Maître de Conférences en Pharmacologie et Toxicologie à la Faculté de Médecine de
Nancy***

***Monsieur Philippe TRECHOT,
Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy durant plusieurs
décennies***

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes proches :

A mon chéri, Guillaume

Pour ton aide à toute heure, tes relectures et tes conseils toujours avisés,
Pour ta patience durant la rédaction de cette thèse et tous les autres jours,
Pour ta présence et ton réconfort dans les moments de doute et de fatigue,
Je tiens à t'exprimer mon profond amour ainsi que toute ma gratitude.

A mes parents, Valérie et Frédéric

Pour m'avoir permis de faire ces études sans ne jamais manquer de rien,
Pour vous être autant soucieux de mon bonheur et de mon avenir,
Pour votre affection et votre soutien tout au long de ces années,
Trouvez ici l'expression de tout mon amour et de ma profonde reconnaissance.

A ma sœur, Margaux

Pour tous ces moments passés ensemble et pour tous ceux à venir,
Pour ces notes de piano qui sont finalement devenues un bon souvenir !
Je tiens à t'exprimer mon amour et ma fierté et te promets de t'aider autant que possible
lorsque tu devras rédiger ton mémoire puis ta thèse d'Histoire.

A mon grand-père, Jean

Pour ce goût des études que tu as su nous transmettre petites,
Pour ces devoirs de mathématiques qui sans toi auraient reçu de bien moins bonnes notes !
Pour ta gentillesse et ta générosité et pour toujours avoir été fier de nous,
Trouve ici l'expression de mon amour sincère.

A mes deux grands-mères qui me manquent tant et que j'aurais tellement aimé avoir à mes côtés aujourd'hui, Nicole et Suzanne

Cette thèse leur est dédiée.

A Jacqueline,

Pour votre gentillesse et votre grande générosité,
Pour votre soutien et vos encouragements.

A Clément,

Pour tes encouragements et ta gentillesse.

A Nathalie, Pierre, Cécile, François et Paula

Pour votre soutien bien que nous ne puissions pas nous voir très souvent.

A ma Fifi,

Pour ces ronrons qui font tant de bien !

A mon Bosco,

En souvenir de tous ces câlins et de toutes ces balades pendant les longues journées de révisions.

Mes remerciements vont aussi :

A Madame Elisabeth KRAFFT LAMBINET, pharmacien titulaire à Brin-sur-Seille

Pour m'avoir fait confiance au moment où j'en avais le plus besoin,
Pour cette vision simple de la pharmacie d'officine que vous m'avez transmise,
Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Claire DOUSSET, pharmacien titulaire à Saint-Max

Pour vous être autant impliquée dans le suivi de mon stage de 6^{ème} année,
Pour tout ce que vous m'avez permis d'apprendre au cours de ces six mois,
Pour votre investissement auprès de votre équipe et de vos patients,
Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Benoît DOUSSET, pharmacien titulaire à Marbache

Pour avoir été si compréhensif au cours de la longue rédaction de cette thèse,
Pour me permettre d'exercer mon métier au sein de votre officine,
Pour votre façon de nous faire partager vos connaissances,
Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes collègues, Andréa, Elisabeth, Julie, Lucie, Manon et Véronique

Pour votre soutien et vos encouragements,
Pour tous ces bons moments passés ensemble,
Et parce qu'il n'y a rien qui compte autant dans ce métier que de former une bonne équipe,
Merci les filles !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
ETAT DE LA QUESTION	22
I. Renseignements administratifs	22
1. ADRIBLASTINE [®] , solution injectable ou lyophilisat pour usage parentéral de doxorubicine (formes conventionnelles).....	22
a. Généralités.....	22
b. Avis de la HAS.....	24
2. MYOCET [®] , dispersion liposomale de doxorubicine pour perfusion (forme liposomale)	24
a. Généralités.....	24
b. Avis de la HAS [Commission de la Transparence, 5 septembre 2001].....	25
c. Précisions de l'ANSM.....	26
3. CAELYX [®] , solution à diluer pour perfusion de doxorubicine liposomale pégylée (forme liposomale pégylée)	27
a. Généralités.....	27
b. Avis de la HAS [Commission de la Transparence, 7 mars 2001 – 10 décembre 2003 – 13 mai 2009].....	29
c. Précisions de l'ANSM.....	30
II. Présentation de la doxorubicine et de ses formes galéniques	31
1. Présentation de la doxorubicine.....	31
a. Structure chimique	31
b. Propriétés physico-chimiques.....	32
2. Formes conventionnelles : ADRIBLASTINE [®]	33
a. Solution injectable pour perfusion en flacon.....	33
b. Lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon	33
3. Formes liposomales : MYOCET [®] et CAELYX [®]	34
a. Généralités sur les liposomes	34
b. Liposomes de MYOCET [®]	39
c. Liposomes de CAELYX [®]	41
III. Pharmacologie de la doxorubicine	45
1. Pharmacodynamie	45
a. Intercalation avec les ADN et ARN polymérases	45
b. Inhibition des topo-isomérases de type II.....	45
c. Formation de radicaux libres	46
d. Fixation sur les membranes cellulaires.....	46
2. Pharmacocinétique	46
a. ADRIBLASTINE [®] , doxorubicine de forme galénique conventionnelle.....	46

b.	MYOCET [®] , doxorubicine liposomale.....	48
c.	CAELYX [®] , doxorubicine liposomale pégylée.....	49
d.	Comparaison des paramètres pharmacocinétiques des trois formes de doxorubicine.....	50
e.	Facteurs de variabilité interindividuelle influençant la pharmacocinétique de la doxorubicine.....	51
IV.	Comparaison du profil de toxicité des trois formes galéniques.....	52
1.	Effets indésirables mentionnés dans les RCP.....	52
a.	Tableau comparatif.....	52
b.	Essais MYOCET [®] versus ADRIBLASTINE [®]	58
c.	Essais CAELYX [®] versus ADRIBLASTINE [®]	58
2.	Revue de la littérature.....	59
a.	Toxicité de la doxorubicine sous forme conventionnelle (ADRIBLASTINE [®]).....	59
b.	Particularités de la doxorubicine liposomale (MYOCET [®]).....	65
c.	Particularités de la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX [®]).....	72
	MATERIEL ET METHODES	88
I.	Extraction des cas.....	88
II.	Saisie des cas.....	88
III.	Codage des effets indésirables.....	89
IV.	Analyse des cas.....	90
	RESULTATS	91
I.	ADRIBLASTINE [®]	91
1.	Analyse globale des cas.....	91
a.	Profil des patients.....	92
b.	Profil des effets indésirables.....	93
2.	Analyses ciblées.....	94
a.	Réactions en relation avec la perfusion.....	94
b.	Affections hématologiques et du système lymphatique.....	97
c.	Affections cardiaques.....	98
d.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.....	99
e.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané.....	101
f.	Affections du système nerveux.....	102
g.	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées.....	104
h.	Affections gastro-intestinales.....	106
i.	Affections hépatobiliaires.....	107
j.	Affections du rein et des voies urinaires.....	109
k.	Cas « grossesse ».....	110
l.	Décès.....	111
II.	MYOCET [®]	113
1.	Analyse globale des cas.....	113
a.	Profil des patients.....	114

b.	Profil des effets indésirables.....	115
2.	Analyses ciblées	117
a.	Réactions en relation avec la perfusion	117
b.	Affections cardiaques	120
c.	Affections gastro-intestinales	121
d.	Affections hématologiques et du système lymphatique	122
e.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	123
f.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	124
g.	Affections hépatobiliaires.....	124
h.	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées.....	125
i.	Décès	125
III.	CAELYX®	126
1.	Analyse globale des cas.....	126
a.	Profil des patients	127
b.	Profil des effets indésirables.....	128
2.	Analyses ciblées	130
a.	Réactions en relation avec la perfusion	130
b.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	133
c.	Affections gastro-intestinales	137
d.	Affections hématologiques et du système lymphatique	138
e.	Affections du système nerveux	139
f.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	140
g.	Affections cardiaques	141
h.	Affections hépatobiliaires.....	143
i.	Affections musculo-squelettiques et systémiques	144
j.	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées.....	145
k.	Décès	145
	DISCUSSION	147
I.	Profil d'utilisation.....	147
1.	ADRIBLASTINE®	147
2.	MYOCET®	148
3.	CAELYX®	148
II.	Profil d'effets indésirables.....	149
1.	ADRIBLASTINE®, forme conventionnelle	149
2.	MYOCET® et CAELYX®, formes liposomales	154
3.	Limites et perspectives	161
	CONCLUSION	163

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Généralités sur ADRIBLASTINE® [BDM, 2015 - Thériaque, 2015 - ANSM, 2015].....	22
Tableau II : Généralités sur MYOCET® [BDM, 2015 - Commission Européenne, 2015 - Thériaque, 2015 - ANSM, 2015].....	24
Tableau III : Généralités sur CAELYX® [BDM, 2015 - Commission Européenne, 2015 - Thériaque, 2015 - ANSM, 2015].....	27
Tableau IV : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques (doxorubicine totale) d'ADRIBLASTINE®, MYOCET® et CAELYX®	51
Tableau V : Effets indésirables mentionnés dans les RCP d'ADRIBLASTINE®, MYOCET® et CAELYX® [BDM, 2015 - Commission Européenne, 2015].....	53
Tableau VI : Efficacité antitumorale et cardiotoxicité au cours de trois études de phases III de MYOCET® [Batist, Barton, Chaikin <i>et al.</i> , 2002].....	66
Tableau VII : Principaux symptômes observés lors de réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément [Szebeni, 2014].....	71
Tableau VIII : Différences observées entre les réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément et les réactions d'hypersensibilité de type I [Szebeni, Muggia, Gabizon <i>et al.</i> , 2011].....	72
Tableau IX : Principaux effets indésirables de CAELYX® en fonction de son indication [Commission Européenne, 2015].....	74
Tableau X : Fréquence des stomatites et de l'EPP en fonction de divers schémas posologiques [Lyass, Uziely, Ben-Yosef <i>et al.</i> , 2000].....	76
Tableau XI : Cardiotoxicité lors de l'étude de phase III CAELYX® versus doxorubicine conventionnelle conduite sur 509 patients atteints d'un cancer du sein métastatique [Safra, 2003].....	77
Tableau XII : Cardiotoxicité de CAELYX® et de la doxorubicine conventionnelle en présence de facteurs de risque de développer une insuffisance cardiaque congestive [Safra, 2003].....	77
Tableau XIII : Présentation des 13 cas de tumeurs secondaires de la cavité buccale survenus lors de traitements par doxorubicine liposomale pégylée et publiés dans la littérature.....	85
Tableau XIV : Profil d'effets indésirables d'ADRIBLASTINE® établi à partir des données de la BNPV.....	94
Tableau XV : Nature des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion d'ADRIBLASTINE®	96
Tableau XVI : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®	97
Tableau XVII : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®	98
Tableau XVIII : Nature des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLT) observées avec ADRIBLASTINE®	99
Tableau XIX : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec ADRIBLASTINE®	101
Tableau XX : Nature des affections du système nerveux (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®	102
Tableau XXI : Nature des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®	105

Tableau XXII : Nature des affections gastro-intestinales observées avec ADTRIBLASTINE®	106
Tableau XXIII : Nature des affections hépatobiliaires observées avec ADTRIBLASTINE®	107
Tableau XXIV : Nature des affections du rein et des voies urinaires (HLT) observées avec ADTRIBLASTINE®	109
Tableau XXV : Profil d'effets indésirables de MYOCET® établi à partir des données de la BNPV	116
Tableau XXVI : Nature des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de MYOCET®	119
Tableau XXVII : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec MYOCET®	120
Tableau XXVIII : Nature des affections gastro-intestinales (HLGT) observées avec MYOCET®	122
Tableau XXIX : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec MYOCET®	122
Tableau XXX : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec MYOCET®	123
Tableau XXXI : Natures des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLGT) observées avec MYOCET®	124
Tableau XXXII : Profil d'effets indésirables de CAELYX® établi à partir des données de la BNPV	129
Tableau XXXIII : Nature des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de CAELYX®	132
Tableau XXXIV : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec CAELYX®	133
Tableau XXXV : Nature des affections gastro-intestinales (HLGT) observées avec CAELYX®	137
Tableau XXXVI : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec CAELYX®	138
Tableau XXXVII : Nature des affections du système nerveux (HLT) observées avec CAELYX®	139
Tableau XXXVIII : Nature des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLGT) observées avec CAELYX®	140
Tableau XXXIX : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec CAELYX®	141
Tableau XL : Synthèse des cas d'insuffisance cardiaque identifiés avec CAELYX®	142
Tableau XLI : Nature des affections hépatobiliaires (HLT) observées avec CAELYX®	143
Tableau XLII : Nature des affections musculo-squelettiques et systémiques (PT) observées avec CAELYX®	144
Tableau XLIII : Nature des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (HLGT) observées avec CAELYX®	145

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique plane de la doxorubicine [Drugbank, 2015].....	31
Figure 2 : Structure chimique plane du chlorhydrate de doxorubicine [Drugbank, 2015].....	32
Figure 3 : Représentation d'une bicouche phospholipidique.....	34
Figure 4 : Représentation d'un liposome.....	34
Figure 5 : Classification des liposomes en fonction de leur nombre de bicouches phospholipidiques et de leur diamètre [Lorin, Flore, Thomas <i>et al.</i> , 2004].....	35
Figure 6 : Liposome unilamellaire de troisième génération [Astier, 2006].....	35
Figure 7 : Différence de perméabilité observée entre A : un vaisseau sanguin normal et B : un néo-vaisseau tumoral [Astier, 2006].....	37
Figure 8 : Spécificité des liposomes pour les néo-vaisseaux tumoraux et accumulation de la substance active au niveau des cellules tumorales [Allen et Martin, 2004].....	38
Figure 9 : Structure d'une molécule de phosphatidylcholine (R1 et R2 sont des acides gras) [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015].....	39
Figure 10 : Structure du cholestérol [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015].....	40
Figure 11 : Accumulation de la doxorubicine à l'intérieur des liposomes de MYOCET [®] suivant le gradient de pH créé par les solutions tampons [Swenson, Perkins, Roberts <i>et al.</i> , 2001].....	41
Figure 12 : Liposome pégylé de doxorubicine (CAELYX [®]) [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].....	42
Figure 13 : Structure d'une molécule de phosphatidyléthanolamine (R1 et R2 sont des acides gras) [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015].....	42
Figure 14 : Structure d'une molécule de MPEG-DSPE [Chang et Yeh, 2012].....	43
Figure 15 : Accumulation et précipitation de la doxorubicine à l'intérieur des liposomes de CAELYX [®] suivant le gradient de pH créé par le sulfate d'ammonium [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].....	44
Figure 16 : Substances actives de la famille des anthracyclines [Lansiaux et Pourquier, 2011].....	45
Figure 17 : Structure plane du doxorubicinol [Drugbank, 2015].....	47
Figure 18 : Protéines membranaires inhibitrices du système du complément [Szebeni, Muggia, Gabizon <i>et al.</i> , 2011].....	69
Figure 19 : Mécanisme « cascade » des réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément [Szebeni, 2014].....	70
Figure 20 : Radiographie d'un patient atteint d'un cancer du poumon ayant reçu 45 heures auparavant une administration de liposomes pégylés radiomarqués identiques aux liposomes de CAELYX [®] [Harrington, Mohammadtaghi, Uster <i>et al.</i> , 2001].....	75
Figure 21 : Diminution moyenne de la FEVG (%) en fonction de la dose cumulée de doxorubicine administrée : CAELYX [®] versus forme conventionnelle [Safra, 2003].....	78
Figure 22 : Mécanisme de toxicité de la doxorubicine pour le développement de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire [Yokomichi, Nagasawa et Coler-Reilly, 2013].....	81
Figure 23 : Ressemblance structurelle entre des liposomes pégylés de CAELYX [®] (à gauche) et des virus de type VIH-1 (à droite) [Szebeni, Muggia, Gabizon <i>et al.</i> , 2011].....	83
Figure 24 : Répartition des cas ADRIBLASTINE [®] en fonction de l'année de notification.....	91
Figure 25 : Répartition des cas ADRIBLASTINE [®] en fonction de l'indication.....	92
Figure 26 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion d'ADRIBLASTINE [®]	95

Figure 27 : Répartition des cas MYOCET [®] en fonction de l'année de notification.....	114
Figure 28 : Répartition des cas MYOCET [®] en fonction du sexe, de l'indication et de la posologie utilisée.....	115
Figure 29 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de MYOCET [®]	118
Figure 30 : Répartition des cas CAELYX [®] en fonction de l'année de notification.....	127
Figure 31 : Répartition des cas CAELYX [®] en fonction de l'indication.....	128
Figure 32 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de CAELYX [®]	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire
ADN : acide désoxyribonucléique
ALAT : alanine-aminotransférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
APAF-1 : de l'anglais *apoptotic peptidase activating factor 1*
ARN : acide ribonucléique
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASAT : aspartate-aminotransférase
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
AUC : de l'anglais *area under the curve*, aire sous la courbe
AVC : accident vasculaire cérébral
BAD : de l'anglais *Bcl-2 associated death protein*
BAX : de l'anglais *Bcl-2 associated X protein*
Bcl-2 : de l'anglais *B-cell lymphoma 2*
Bcl-xL : de l'anglais *Bcl-2-like protein 1*
BHE : barrière hémato-encéphalique
BRCA : de l'anglais *breast cancer*, gène relatif au cancer du sein
BNP : de l'anglais *brain natriuretic peptide*, peptide natriurétique de type B
BNPV : base nationale de pharmacovigilance
CARPA : de l'anglais *complement activation-related pseudoallergy*, pseudo-allergie liée à l'activation du complément
CD : cluster de différenciation
CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
CRP : de l'anglais *C-reactive protein*, protéine C réactive
CSP : code de la santé publique
DAF : de l'anglais *decay-accelerating factor*, facteur d'accélération de dissociation
DSPE : distéaroyl-phosphatidyléthanolamines
ECG : électrocardiogramme
EI : effet indésirable
EPP : érythrodysesthésie palmo-plantaire
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase
GGT : gammaglutamyl-transférase
GHS : groupe homogène de séjour
GI : gastro-intestinal
GSH-PX : glutathion peroxydase
GUV : de l'anglais *giant unilamellar vesicle*, liposome unilamellaire géant
HAS : haute autorité de santé
HDL : de l'anglais *high density lipoprotein*, lipoprotéines de haute densité
HLGT : de l'anglais *high level group terms*, groupe de termes de haut niveau
HLT : de l'anglais *high level term*, terme de haut niveau
HPV : de l'anglais *human papillomavirus*, papillomavirus humain
HR : de l'anglais *hazard ratio*, ratio des risques instantanés
HSPC : de l'anglais *hydrogenated soy phosphatidylcholine*, phosphatidylcholine de soja intégralement hydrogénée
HTA : hypertension artérielle
IC : insuffisance cardiaque
Ig : immunoglobuline
INCa : institut national du cancer

InVS : institut de veille sanitaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
IUPAC : de l'anglais *international union of pure and applied chemistry*, union internationale de chimie pure et appliquée
IVD : insuffisance ventriculaire droite
IVG : insuffisance ventriculaire gauche
LEEM : les entreprises du médicament
LLT : de l'anglais *lowest level term*, terme de plus bas niveau
LogP : coefficient de partage octanol/eau
LUV : de l'anglais *large unilamellar vesicle*, liposome unilamellaire de grande taille
MBL : de l'anglais *mannose-binding lectin*, lectine liant le mannose
MCP : de l'anglais *membrane cofactor protein*, protéine cofacteur membranaire
MedDRA : *medical dictionary for regulatory activities*, dictionnaire médical des affaires réglementaires
MPEG : méthoxy-polyéthylène-glycols
MLV : de l'anglais *multilamellar vesicle*, liposome multilamellaire
OMS : organisation mondiale de la santé
p : significativité statistique
P-gp : glycoprotéine P
PA : principe actif ou paquet-année
PAF : de l'anglais *platelet-activating factor*, facteur d'activation plaquettaire
PAL : phosphatase alcaline
PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée
PEG : polyéthylène-glycol
PT : de l'anglais *preferred term*, terme préférentiel
R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
RCP : résumé des caractéristiques du produit
ROS : de l'anglais *reactive oxygen species*, espèces réactives de l'oxygène
RR : risque relatif
SA : semaines d'aménorrhée
SDM : système de délivrance des médicaments
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SJS : syndrome de Stevens-Johnson
SMR : service médical rendu
SOC : de l'anglais *system organ class*, classification par discipline médicale
SOD : superoxyde dismutase
SPM : système des phagocytes mononucléés
SUV : de l'anglais *small unilamellar vesicle*, liposome unilamellaire de petite taille
TNF- α : de l'anglais *tumor necrosis factor α*
TXA₂ : thromboxane A₂
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Si la pratique de la pharmacie galénique commence très tôt dans l'histoire de l'humanité, ce n'est qu'au début des années soixante que l'importance de la forme galénique dans l'activité du médicament commence réellement à être prise en compte. J.-G. Wagner publie alors un article listant, pour chaque forme galénique, l'ensemble des facteurs pouvant influencer l'absorption de la substance active. Alors que la pharmacie galénique avait initialement pour rôle la présentation de la substance active sous une forme permettant une administration simple et garantissant la stabilité du médicament, de nouvelles spécifications font leur apparition : maîtrise du site et du moment de libération de la substance active, maîtrise de la cinétique de libération et de la durée d'action, amélioration quantitative de la biodisponibilité, modulation de la distribution dans l'organisme.

C'est ainsi qu'apparaît la notion de système de délivrance des médicaments (SDM) défini comme « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération, dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active ». Chaque SDM étant considéré comme innovant au moment de son développement, il est important de préciser que tout au long de cette thèse, l'expression « formes galéniques innovantes » fera référence aux SDM les plus récents, à savoir ceux à l'origine d'un ciblage des médicaments dans l'organisme.

Le ciblage d'un médicament dans l'organisme vise à augmenter la concentration en substance active au niveau des sites pharmacologiques et/ou à diminuer cette concentration au niveau des sites toxicologiques, ceci afin d'améliorer le rapport bénéfice/risque du médicament. Ce ciblage peut être actif ou passif. La réalisation d'un ciblage passif consiste en l'incorporation de la substance active dans un vecteur simple, généralement un liposome ou une nanoparticule, dit « de première génération ». Pour l'obtention d'un ciblage actif, deux méthodes sont couramment utilisées. La première technique implique un couplage du vecteur à des poly-éthylène-glycols (PEG). On parle alors de vecteur pégylé ou de vecteur « de deuxième génération ». La seconde technique consiste en un couplage du vecteur à un ligand capable de reconnaître spécifiquement une cible d'intérêt. Un tel vecteur est dit « de troisième génération ». Quelle que soit la génération du vecteur, ses propriétés physico-chimiques se substituent à celles de la substance active, impliquant une distribution dans l'organisme différente de celle de la substance active libre.

A ce jour, il n'existe aucune base de données répertoriant les médicaments commercialisés sous une forme galénique innovante et il est ainsi difficile de les dénombrer. Cependant, une étude réalisée par Bionest Partners pour les entreprises du médicament (Leem) dénombre 49 nanoproducts commercialisés, dont 42 seraient destinés à la médecine humaine, à savoir 35 médicaments et 7 dispositifs médicaux. En ce qui concerne plus particulièrement le marché français, les formes galéniques innovantes les plus représentées sont les liposomes. Ils sont utilisés pour la vectorisation d'anticancéreux : DAUNOXOME[®] (liposomes de

daunorubicine), DEPOCYTE[®] (liposomes de cytarabine), MYOCET[®] (liposomes de doxorubicine), CAELYX[®] (liposomes pégylés de doxorubicine), et d'antifongiques : AMBISOME[®] (liposomes d'amphotéricine B). Une seule forme nanoparticulaire est actuellement utilisée. Il s'agit d'ABRAXANE[®], une spécialité à base de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Le rôle des formes galéniques innovantes étant de modifier le devenir de la substance active dans l'organisme, il serait nécessaire qu'elles soient considérées comme des médicaments nouveaux même si le principe actif qu'elles contiennent est déjà commercialisé sous une forme galénique « conventionnelle ». Ces formes possèdent en effet leurs propres risques, lesquels devraient être pris en compte. Cependant, il n'existe pas à ce jour de textes de référence scientifiques ou réglementaires qui proposeraient des modalités d'évaluation spécifiques aux formes galéniques innovantes. En France, il existe un unique document issu d'un groupe de travail de l'ANSM, datant de 2011 et intitulé « recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme particulière ». Ce document propose des pistes de réflexion pour l'évaluation des médicaments sous forme particulière et stipule que, jusqu'à présent, c'est l'approche toxicologique « conventionnelle » qui a été acceptée par les autorités de santé pour l'enregistrement de ce type de médicaments.

De plus, les données de la littérature à ce sujet sont peu nombreuses. En effet, seules quelques études cliniques ont comparé l'efficacité et la sécurité d'une même substance active commercialisée à la fois sous forme galénique conventionnelle et sous forme galénique innovante et aucune n'a pris le parti d'analyser les résultats sous l'angle de la forme galénique. De même, aucune donnée en vie réelle n'est actuellement disponible à ce sujet.

C'est pourquoi cette thèse propose d'établir et de comparer les profils de sécurité en vie réelle de trois formes galéniques de doxorubicine actuellement utilisées en France via l'étude des notifications de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). La doxorubicine a été choisie car elle est disponible à la fois sous une forme conventionnelle (ADRIBLASTINE[®]) et sous deux formes galéniques innovantes : une forme liposomale (MYOCET[®]) et une forme liposomale pégylée (CAELYX[®]). Elle offre ainsi la possibilité d'étudier d'une part l'apport de la vectorisation et d'autre part celui de la pégylation. De plus, ces trois spécialités sont toutes commercialisées depuis au moins quinze ans, ce qui permet de bénéficier d'un certain recul sur leur profil de sécurité.

Une première partie bibliographique permet tout d'abord de faire un état des lieux de la littérature existant à ce jour à ce sujet. Ensuite, le matériel et les méthodes employées ainsi que les résultats du travail effectué font respectivement l'objet des deuxième et troisième parties. Enfin, une discussion établissant un parallèle entre les connaissances actuelles et les observations réalisées à partir des notifications de la BNPV est réalisée dans une quatrième partie.

ETAT DE LA QUESTION

La doxorubicine est commercialisée pour la première fois en 1993 sous la forme d'une solution injectable : ADRIBLASTINE[®]. Cette spécialité pharmaceutique possède de nombreuses indications et est largement utilisée en cancérologie. Cependant, elle est à l'origine d'une importante toxicité cardiaque. Afin de limiter la cardiotoxicité de cette forme « conventionnelle » de doxorubicine, deux autres formes galéniques, dites « innovantes », sont développées. En 1998, les laboratoires JANSSEN-CILAG commercialisent CAELYX[®], forme liposomale pégylée de doxorubicine. Puis, en 2001, les laboratoires TEVA mettent sur le marché MYOCET[®], forme liposomale non pégylée de doxorubicine.

Cette première partie bibliographique s'organise en quatre sous-parties. La première sous-partie permet, grâce à un ensemble de renseignements administratifs, de faire connaissance avec chacune des trois spécialités pharmaceutiques citées ci-dessus. La deuxième sous-partie consiste en une présentation de la molécule de doxorubicine ainsi que de ses différentes formes galéniques : conventionnelle et innovantes. La troisième sous-partie est pharmacologique. La pharmacodynamie de la doxorubicine y est développée ainsi que sa pharmacocinétique en fonction de chaque forme galénique. La quatrième sous-partie s'intéresse plus particulièrement aux effets indésirables à travers l'étude des RCP (résumé des caractéristiques du produit) d'une part et de la littérature d'autre part.

I. Renseignements administratifs

1. ADRIBLASTINE[®], solution injectable ou lyophilisat pour usage parentéral de doxorubicine (formes conventionnelles)

a. Généralités

Le tableau I présente la forme conventionnelle de doxorubicine, ADRIBLASTINE[®].

Tableau I : Généralités sur ADRIBLASTINE[®] [BDM, 2015 – Thériaque, 2015 – ANSM, 2015]

Dénomination de la spécialité	ADRIBLASTINE [®]
Dénomination commune internationale	Chlorhydrate de doxorubicine
Formes galéniques	Solution injectable ou lyophilisat pour usage parentéral (formes conventionnelles)
Appartenance à un groupe générique	Oui

Présentations et dosages	<u>Solution injectable pour perfusion en flacon :</u> ADRIBLASTINE® 10 mg / 5 ml, 50 mg / 25 ml, 200 mg / 100 ml <u>Lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon :</u> ADRIBLASTINE® 10 mg et 50 mg
Excipients	<u>Solution injectable :</u> acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables <u>Lyophilisat :</u> parahydroxybenzoate de méthyle, lactose
Classe pharmacothérapeutique	Anthracyclines et apparentés
Indications	Carcinomes du sein Cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac Cancers du poumon Sarcomes des os et des parties molles Tumeurs solides de l'enfant Maladie de Hodgkin Lymphomes non hodgkiniens Leucémies aiguës et chroniques
Contre-indications	Hypersensibilité à la doxorubicine ou à l'un des excipients ou à d'autres anthracyclines ou anthracènediones Myélosuppression persistante Insuffisance hépatique sévère Infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois) Arythmie sévère Traitements antérieurs par la doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones à la dose maximale cumulative
Posologie	<u>Forme lyophilisat tous dosages et forme injectable dosages 10 mg / 5 ml et 50 mg / 25 ml :</u> 40 à 75 mg/m² en dose unique (ou en 2 fois au cours de la journée ou répartie sur 2 à 3 jours), toutes les 3 à 4 semaines, pour une dose totale maximale de 550 mg/m² <u>Solution injectable dosage 200 mg / 100 ml :</u> En monothérapie, 60 à 90 mg/m² en dose unique (ou sur 3 jours successifs ou à J1 et J8), toutes les 3 à 4 semaines, ou encore 10 à 20 mg/m² en cycles hebdomadaires En association avec d'autres cytotoxiques, 30 à 60 mg/m², toutes les 3 à 4 semaines
Conditions de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (fonction cardiaque, paramètres hématologiques, fonction hépatique)

Prix ou tarif de responsabilité (à l'hôpital)	ADRIBLASTINE® 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral et ADRIBLASTINE® 10 mg / 5 ml, solution injectable : 4,00 € ADRIBLASTINE® 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral et ADRIBLASTINE® 50 mg / 25 ml, solution injectable : 14,00 € ADRIBLASTINE® 200 mg / 100 ml, solution injectable : 42,00 €
Prise en charge	Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %
Titulaire de l'AMM	PFIZER HOLDING FRANCE
Type de procédure d'enregistrement	Nationale
Date de première autorisation	31 juillet 1991
Déclaration de commercialisation	19 avril 1993

b. Avis de la HAS

Aucun avis de la HAS n'est disponible pour la forme lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon. Concernant la forme solution injectable, il existe seulement une mention pour le dosage 200 mg / 100 ml (avis de la HAS du 23 mai 2012 indisponible) [BDM, 2015].

- **Service Médical Rendu (SMR) :** Important
- **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :** ASMR V (Inexistante)
Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres présentations disponibles.

2. MYOCET® , dispersion liposomale de doxorubicine pour perfusion (forme liposomale)

a. Généralités

Le tableau II présente la forme liposomale non pégylée de doxorubicine : MYOCET®.

Tableau II : Généralités sur MYOCET®
[BDM, 2015 – Commission Européenne, 2015 – Thériaque, 2015 – ANSM, 2015]

Dénomination de la spécialité	MYOCET®
Dénomination commune internationale	Chlorhydrate de doxorubicine
Forme galénique	Liposomes

Appartenance à un groupe générique	Non
Présentation et dosage	Poudre et pré-mélanges adjuvants pour solution à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion : MYOCET [®] 50 mg
Excipients	<u>Poudre de chlorhydrate de doxorubicine</u> : lactose <u>Dispersion de liposomes</u> : lécithine, cholestérol, acide citrique, hydrate de sodium, eau pour préparations injectables <u>Solvant</u> : carbonate de sodium, eau pour préparations injectables
Classe pharmacothérapeutique	Anthracyclines et apparentés
Indication	Traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne, en association au cyclophosphamide
Contre-indication	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
Posologie	60 à 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
Conditions de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (fonction cardiaque, paramètres hématologiques, fonction hépatique)
Prix ou tarif de responsabilité (à l'hôpital)	615,00 € (un ensemble de 3 flacons)
Prise en charge	Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS)
Titulaire de l'AMM	TEVA B.V.
Type de procédure d'enregistrement	Centralisée
Date de première autorisation	13 juillet 2000
Déclaration de commercialisation	26 octobre 2001

b. Avis de la HAS [Commission de la Transparence, 5 septembre 2001]

- **Service Médical Rendu (SMR) : Important**
 - Le cancer du sein métastatique est une affection grave,
 - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative,
 - Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important,
 - Cette spécialité est un médicament de première intention,

– Il existe des alternatives médicamenteuses.

- **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :**

- Par rapport à l'épirubicine (FARMORUBICINE[®]), MYOCET[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu : ASMR V (Inexistante).
- Par rapport aux spécialités à base de doxorubicine, MYOCET[®] apporte une amélioration du service médical rendu modeste en termes de réduction des effets indésirables cardiaques : ASMR III (Modérée).

- **Stratégie thérapeutique recommandée :**

Le traitement par anthracyclines peut se compliquer de cardiomyopathie pouvant se traduire par une insuffisance cardiaque congestive. Celle-ci peut survenir durant le traitement ou à distance de celui-ci. Une surveillance particulière est donc nécessaire.

- Examens obligatoires :

- * Surveillance ECG (des modifications transitoires de l'ECG, comme l'aplatissement des ondes T, la dépression du segment ST et des arythmies bénignes, ne sont pas considérées comme des indications formelles pour l'arrêt du traitement par MYOCET[®]),
- * Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si une cardiomyopathie est suspectée et avant chaque administration supplémentaire de MYOCET[®] lorsqu'une patiente a dépassé une dose totale cumulée d'anthracyclines de 550 mg/m².

- Examens recommandés :

- * Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant et pendant le traitement.

- **Recommandations de la commission de la transparence :** Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM

c. Précisions de l'ANSM

MYOCET[®] fait partie des médicaments définis par l'ANSM comme hors-GHS (groupe homogène de séjour). Concernant les utilisations hors-AMM de ces médicaments, l'ANSM distingue deux cas de figure : des « situations temporairement acceptables » pour lesquelles il existe un rapport bénéfice/risque acceptable (démonstré par une ou plusieurs études cliniques de méthodologie rigoureuse), et des « situations non acceptables » pour lesquelles il existe soit une démonstration de l'absence d'efficacité dans la littérature, soit un usage dangereux démontré, soit un rapport bénéfice/risque non acceptable ou défavorable [ANSM, HAS, INCa, 2007]. L'ANSM indique également parfois certaines situations pour lesquelles une insuffisance de données n'a pas permis d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Concernant MYOCET[®], il existe :

- **Une situation non acceptable** : cancers du sein, en association avec trastuzumab (HERCEPTIN[®]), en raison de l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque avec cette association (dans l'étude princeps et dans différentes revues générales) et de l'absence de résultats récents et convaincants permettant de conclure que cette association n'est pas cardiotoxique [ANSM, 2011],
- **Une situation avec insuffisance de données** : cancers du sein métastatiques, en monothérapie [ANSM, 2011].

3. CAELYX[®], solution à diluer pour perfusion de doxorubicine liposomale pégylée (forme liposomale pégylée)

a. Généralités

Le tableau III présente la forme liposomale pégylée de doxorubicine : CAELYX[®].

Tableau III : Généralités sur CAELYX[®]
[BDM, 2015 – Commission Européenne, 2015 – Thériaque, 2015 – ANSM, 2015]

Dénomination de la spécialité	CAELYX [®]
Dénomination commune internationale	Chlorhydrate de doxorubicine
Forme galénique	Liposomes pégylés
Appartenance à un groupe générique	Non
Présentation et dosage	Solution à diluer pour perfusion : CAELYX [®] 2 mg/ml, flacon de 10 ml ou 25 ml
Excipients	Sel sodique de méthoxypolyéthylène glycol, phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja, cholestérol, sulfate d'ammonium, saccharose, histidine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium
Classe pharmacothérapeutique	Anthracyclines et apparentés

Indications	<u>Sarcome de Kaposi associé au SIDA</u> chez des patients ayant un faible taux de lymphocytes T CD4+ et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues <u>Cancer ovarien à un stade avancé</u> après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine (extension d'indication obtenue en 2000) <u>Cancer du sein métastatique</u> chez les patients avec un risque cardiaque augmenté, en monothérapie (extension d'indication obtenue en 2003) <u>Myélome multiple en progression</u> chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse, en association avec le bortézomib (extension d'indication obtenue en 2007)
Contre-indication	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
Posologie	<u>Sarcome de Kaposi</u> : 20 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines <u>Cancer du sein et cancer de l'ovaire</u> : 50 mg/m² toutes les 4 semaines <u>Myélome multiple</u> : 30 mg/m² à J4 d'un traitement par bortézomib, toutes les 3 semaines
Conditions de prescription	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (fonction cardiaque, paramètres hématologiques, fonction hépatique)
Prix ou tarif de responsabilité (à l'hôpital)	Flacon de 10 ml : 369,86 € Flacon de 25 ml : 925,00 €
Prise en charge	Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS dans les seules indications : cancer ovarien, cancer du sein métastatique, myélome multiple (dans les conditions vues ci-dessus)
Titulaire de l'AMM	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Type de procédure d'enregistrement	Centralisée
Date de première autorisation	21 juin 1996
Déclaration de commercialisation	19 mars 1998

b. Avis de la HAS [Commission de la Transparence, 7 mars 2001 – 10 décembre 2003 – 13 mai 2009]

L'avis de la HAS concernant son indication première (sarcome de Kaposi associé au SIDA) est indisponible, en revanche, des avis ont été donnés pour chacune des trois extensions d'indication dont a bénéficié CAELYX[®] depuis sa mise sur le marché (cancer ovarien, cancer du sein, myélome multiple).

• **Service Médical Rendu (SMR) :**

- Cancer ovarien : SMR Modéré [Commission de la Transparence, 2001]
Le cancer ovarien à un stade avancé est une affection grave. Le rapport efficacité/effets indésirables de CAELYX[®] est moyen dans cette indication. CAELYX[®] est un traitement de deuxième intention dans cette indication. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- Cancer du sein : SMR Important [Commission de la Transparence, 2003]
Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital. Il s'agit d'un traitement à visée curative. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Myélome multiple : SMR Important [Commission de la Transparence, 2009]
Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la médiane de survie est courte (3 à 5 ans). Il s'agit d'un traitement à visée palliative. Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CAELYX[®] dans cette indication. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Il s'agit d'un traitement de seconde intention et plus, lorsque la greffe de moelle osseuse a déjà été réalisée ou ne peut être envisagée. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

• **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :**

- Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine, par rapport aux autres doxorubicines, CAELYX[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu : ASMR V (Inexistante) [Commission de la Transparence, 2001].
- Dans le cancer du sein, bien que les libellés d'indication de CAELYX[®] et de doxorubicine ne soient pas strictement superposables, par rapport à doxorubicine, CAELYX[®] présente une amélioration du service médical rendu modérée : ASMR III, chez les patients à risque cardiaque augmenté, en termes de tolérance cardiaque [Commission de la Transparence, 2003].
- Dans le traitement du myélome multiple en progression après au moins un traitement antérieur et non éligible à une greffe de moelle osseuse, par rapport au bortézomib seul, l'association de CAELYX[®] au bortézomib n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu : ASMR V (Inexistante) ; cependant, cette association constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique [Commission de la Transparence, 2009].

- **Stratégie thérapeutique recommandée :**

- Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes, CAELYX[®] constitue un traitement de deuxième intention après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine [Commission de la Transparence, 2001].
- Dans le cancer du sein, CAELYX[®] peut être employé en monothérapie chez les patients à risque cardiaque augmenté, c'est à dire ayant une valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45% [Commission de la Transparence, 2003].
- Dans le traitement du myélome en échec ou en rechute à au moins une ligne de traitement, l'association doxorubicine liposomale pégylée/bortézomib représente une nouvelle option chez les patients n'ayant pas reçu antérieurement du bortézomib [Commission de la Transparence, 2009].

- **Recommandations de la commission de la transparence :** Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les trois extensions d'indications figurant ci-dessus.

c. Précisions de l'ANSM

CAELYX[®] fait partie des médicaments définis par l'ANSM comme hors-GHS. Concernant son utilisation hors-AMM, l'ANSM précise :

- **Trois situations non acceptables** [ANSM, 2011] :

- Cancers gynécologiques, en association avec les taxanes
Cette situation ne peut actuellement pas être envisagée par extrapolation des toxicités observées, en particulier cutanéomuqueuses, dans les essais réalisés dans d'autres localisations.
- Cancers du sein métastatiques, en association avec le trastuzumab
Aucune publication disponible à ce jour ne permet de démontrer une meilleure tolérance cardiaque de cette anthracycline liposomale associée au trastuzumab qu'avec une anthracycline non liposomale.
- Cancers du sein métastatiques, en association avec les taxanes
L'association de CAELYX[®] avec les taxanes ne peut pas être envisagée actuellement en raison des toxicités cutanéomuqueuses cumulées, particulièrement avec les schémas fractionnés.

- **De nombreuses situations avec insuffisance de données** [ANSM, 2011] :

- Cancers du sein métastatiques, en association avec la gemcitabine,
- Cancers du sein métastatiques, en association avec la vinorelbine,
- Lymphome non hodgkinien et hodgkinien chez des patients ayant déjà reçu des anthracyclines,
- Cancer du col de l'utérus en monothérapie,
- Cancer du col de l'utérus en rechute, en association au carboplatine,

- Cancer de l'endomètre,
- Chimiothérapie d'induction chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, non prétraités par chimiothérapie, avant radiothérapie, en monothérapie,
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute et/ou métastatique, chez des patients prétraités, en monothérapie,
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute, en association au paclitaxel.

II. Présentation de la doxorubicine et de ses formes galéniques

1. Présentation de la doxorubicine

Selon la nomenclature IUPAC, le nom de la doxorubicine est : (8S,10S)-10-{{(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl}oxy}-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,7,8,9,10,12-hexahydrotetracene-5,12-dione [Drugbank, 2015].

a. Structure chimique

La formule chimique brute de la doxorubicine est $C_{27}H_{29}NO_{11}$ et sa masse moléculaire est de 543,52 g/mol [Drugbank, 2015]. Sa structure chimique est présentée par la figure 1.

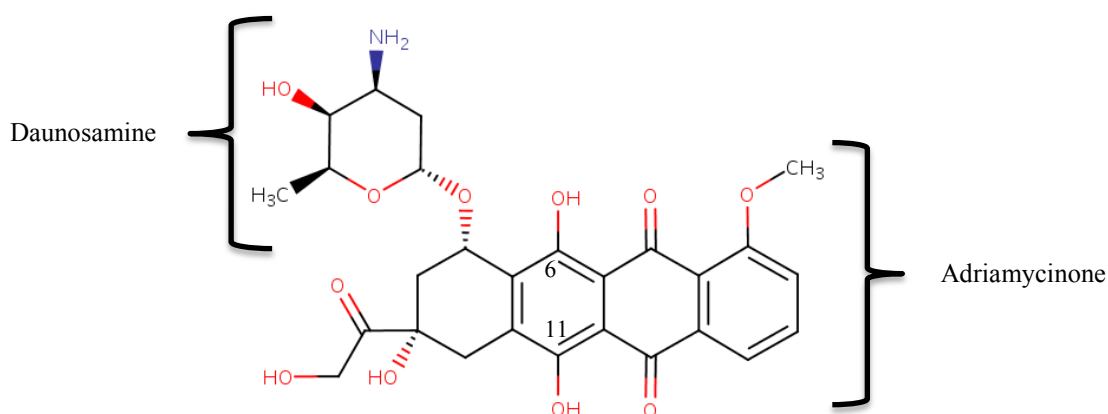


Figure 1 : Structure chimique plane de la doxorubicine [Drugbank, 2015]

La doxorubicine est une molécule amphiphile constituée d'une partie insoluble dans l'eau : l'adriamycinone ($C_{21}H_{18}O_9$) et d'une partie hydrosoluble : la daunosamine ($C_6H_{13}NO_3$). Ce caractère amphiphile permet à la doxorubicine de s'insérer dans la bicouche phospholipidique de liposomes ou de s'incorporer dans leur espace interne aqueux [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005].

Dans les spécialités médicamenteuses, la doxorubicine est toujours utilisée sous la forme d'un sel : le chlorhydrate de doxorubicine. Sa formule chimique brute est $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ et sa masse moléculaire est de 579,98 g/mol [Drugbank, 2015]. Sa structure chimique est présentée par la figure 2.

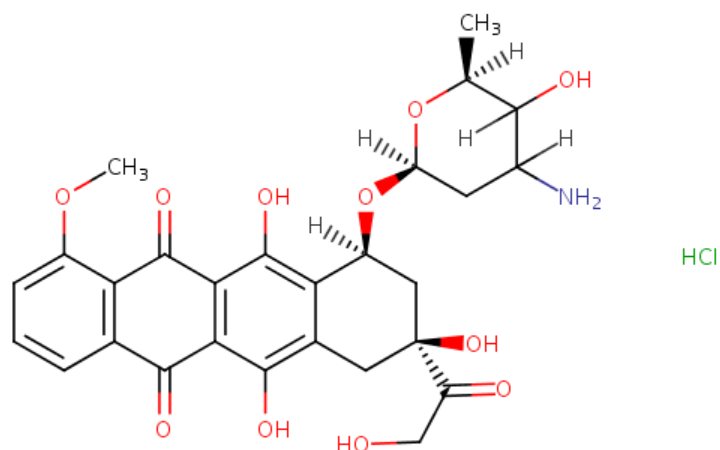


Figure 2 : Structure chimique plane du chlorhydrate de doxorubicine [Drugbank, 2015]

b. Propriétés physico-chimiques

La doxorubicine se présente sous la forme d'une poudre cristalline, rouge/orangée, hygroscopique [Martindale, 2014].

Ses principales propriétés physico-chimiques sont les suivantes :

- **Point de fusion** : 229 à 231°C [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]
- **Solubilité** :
 - Soluble dans l'eau à hauteur de 2,6 mg/L à 25°C [Pubchem, 2015]
 - Soluble dans le chlorure de sodium à 0,9 % [Martindale, 2014]
 - Soluble dans le méthanol [Martindale, 2014] et dans les alcools [Pubchem, 2015]
 - Pratiquement insoluble dans le chloroforme, l'éther et les autres solvants organiques [Martindale, 2014]
- **logP** (coefficient de partage octanol/eau) : 1,27 [Pubchem, 2015]
- **pK_a** : la doxorubicine possède trois pK_a [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005] :
 - pK_{a1} (NH₂) = 8,15
 - pK_{a2} (OH en C₁₁) = 10,16
 - pK_{a3} (OH en C₆) = 13,20
- **pH** : une solution aqueuse à 0,5 % possède un pH de 4,0 à 5,5 [Martindale, 2014]
- **Maximums d'absorption** (solution méthanolique) : 233, 252, 288, 479, 496 et 529 nm [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]

2. Formes conventionnelles : ADRIBLASTINE®

Deux formes conventionnelles de doxorubicine existent sur le marché. Elles sont commercialisées sous le nom de spécialité ADRIBLASTINE®. Il s'agit d'une solution injectable pour perfusion en flacon et d'un lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon.

a. Solution injectable pour perfusion en flacon

Cette forme correspond à une solution de chlorhydrate de doxorubicine et d'excipients (acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables). Il existe trois présentations : 10 mg / 5 ml, 50 mg / 25 ml et 200 mg / 100 ml. Le conditionnement est unitaire, en flacon en polypropylène. La conservation s'effectue au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C), à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine, pendant 24 mois [Thériaque, 2015].

La solution doit être injectée en 3 à 5 minutes minimum et en 10 minutes maximum (afin de réduire le risque de thrombose ou d'extravasation) dans la tubulure d'une perfusion veineuse de solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou de solution de glucose à 5 %. Il n'est pas nécessaire de procéder à une longue perfusion, celle-ci pouvant être installée peu de temps avant l'administration d'ADRIBLASTINE® et arrêtée quelques minutes après. Une injection directe en bolus n'est pas recommandée en raison du risque d'extravasation qui peut survenir même en présence d'un retour sanguin adéquat à l'aspiration. L'administration doit être strictement intraveineuse. Toute extravasation risquerait de produire une nécrose des tissus environnants. Dans ce cas, il convient d'interrompre immédiatement l'injection [Thériaque, 2015].

b. Lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon

Cette forme correspond à une poudre de chlorhydrate de doxorubicine et d'excipients (parahydroxybenzoate de méthyle et lactose). Il existe deux présentations : 10 mg et 50 mg. Le conditionnement est unitaire, en flacon en verre. La conservation s'effectue à température ambiante (ne pas dépasser 25°C), à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine, pendant 36 mois [Thériaque, 2015].

Pour reconstituer la solution, il est recommandé d'utiliser 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium. Cette reconstitution est généralement très rapide (moins de 15 secondes) et ne nécessite pas d'agitation. La solution obtenue doit ensuite être injectée en 3 à 5 minutes minimum et 10 minutes maximum dans la tubulure d'une perfusion veineuse de solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou de solution de glucose à 5 %. Les modalités de cette administration sont les mêmes que celles de la solution injectable prête à l'emploi [Thériaque, 2015].

3. Formes liposomales : MYOCET[®] et CAELYX[®]

Deux formes liposomales de doxorubicine existent sur le marché. Il s'agit d'une forme liposomale « classique » (de première génération) commercialisée sous le nom de MYOCET[®] et d'une forme liposomale pégylée (de deuxième génération) commercialisée sous le nom de CAELYX[®].

a. Généralités sur les liposomes

Caractéristiques

Un liposome est une vésicule de quelques dizaines à quelques milliers de nanomètres de diamètre, constituée d'une ou plusieurs bicouches de nature phospholipidique entourant un espace interne aqueux [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005]. Les phospholipides (glycérophospholipides et sphingolipides) sont des molécules amphiphiles constituées d'une « tête polaire » hydrophile et d'une « queue apolaire » hydrophobe. En milieu aqueux, ils s'organisent spontanément de façon à minimiser les interactions entre leurs composantes hydrophobes et les molécules d'eau. Les phospholipides forment ainsi une bicouche représentée par la figure 3 au centre de laquelle les queues apolaires sont protégées de l'eau par les têtes polaires exposées en périphérie. Cette structure se referme ensuite sur elle-même pour former une vésicule représentée par la figure 4 et isolant un compartiment interne aqueux : c'est la formation d'un liposome [Lorin, Flore, Thomas *et al.*, 2004].

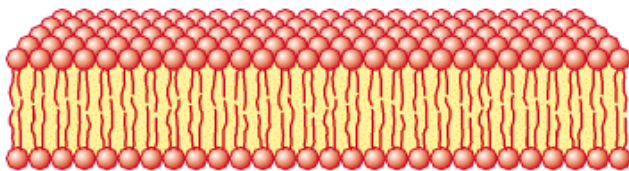


Figure 3 : Représentation d'une bicouche phospholipidique

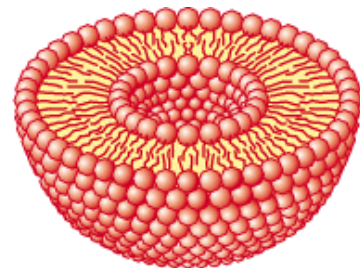


Figure 4 : Représentation d'un liposome

Le lieu d'incorporation d'une substance active dans un liposome dépend essentiellement de ses propriétés physicochimiques. De façon générale, un principe actif hydrosoluble s'incorpore au niveau de l'espace interne aqueux du liposome, un principe actif amphiphile s'insère dans la bicouche phospholipidique ou au niveau de l'espace interne aqueux, et un principe actif hydrophobe se place à l'intérieur de la bicouche phospholipidique, au contact des queues apolaires [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005].

Les liposomes se définissent en fonction de leur nombre de bicouches phospholipidiques. On distingue des liposomes unilamellaires composés d'une seule bicouche et des liposomes multilamellaires composés de plusieurs bicouches. Ces derniers sont appelés en anglais multilamellar vesicles (MLV). Les liposomes unilamellaires se différencient quant à eux en fonction de leur diamètre. Ceux de moins de 200 nm de diamètre sont appelés small

unilamellar vesicles (SUV), ceux de diamètre compris entre 200 et 1000 nm sont appelés large unilamellar vesicles (LUV) et ceux de diamètre supérieur à 1000 nm sont appelés giant unilamellar vesicles (GUV) [Lorin, Flore, Thomas *et al.*, 2004]. Cette classification des liposomes en fonction de leur nombre de bicouches et de leur diamètre est présentée par la figure 5.

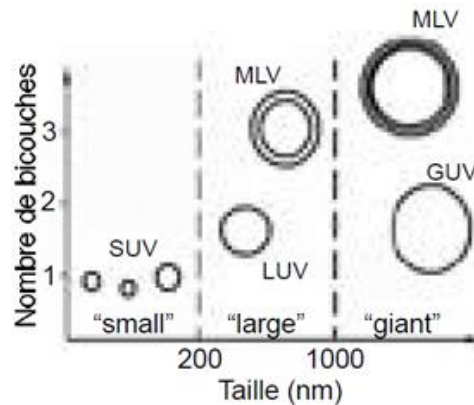


Figure 5 : Classification des liposomes en fonction de leur nombre de bicouches phospholipidiques et de leur diamètre [Lorin, Flore, Thomas *et al.*, 2004]

Les liposomes peuvent également se classer en fonction de leur génération. Les liposomes de première génération sont des liposomes « classiques », dont la durée de circulation sanguine est limitée par un phénomène de captation relativement rapide par les cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM). Les liposomes de deuxième génération sont recouverts de poly-éthylène-glycols (PEG), molécules qui permettent de retarder leur reconnaissance par les cellules du SPM. Les liposomes de troisième génération possèdent un ligand capable de reconnaître un antigène cible [Puisieux, Seiller et Devissaguet, 2006]. La figure 6 représente un liposome unilamellaire de troisième génération pégylé pourvu d'un ligand.

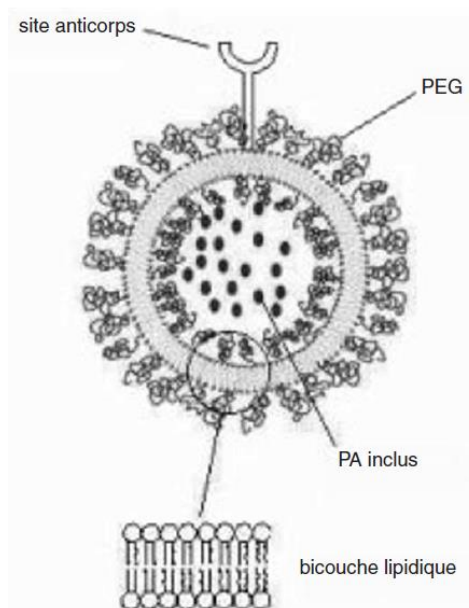


Figure 6 : Liposome unilamellaire de troisième génération [Astier, 2006]

Méthodes de préparation

Les méthodes d'encapsulation d'une substance active dans des liposomes peuvent se classer en deux grandes catégories : les méthodes passives et les méthodes actives.

Une encapsulation passive nécessite tout d'abord la formation d'un film lipidique. Pour cela, il suffit de procéder à l'évaporation du solvant organique dans lequel sont dissous les lipides. Le film lipidique obtenu est ensuite réhydraté avec une solution aqueuse contenant la substance active. Ceci conduit à la formation spontanée de bicouches qui se referment en emprisonnant une certaine quantité de solution, formant ainsi des liposomes multilamellaires de taille très hétérogène. Leur transformation en liposomes unilamellaires de taille homogène implique l'application d'un traitement physique, généralement des ultrasons ou des cycles de congélation/décongélation [Lorin, Flore, Thomas *et al.*, 2004]. Les méthodes passives ne sont pas les plus efficaces en termes d'encapsulation. Ainsi, les liposomes obtenus possèdent un rapport substance active/lipides faible [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005].

Une encapsulation active consiste à incorporer la substance active dans des liposomes préformés qui possèdent un gradient de pH transmembranaire. Dans des conditions appropriées, lorsque de tels liposomes sont mis en présence de la substance active, celle-ci se redistribue en traversant la bicouche phospholipidique et est ensuite prise au piège dans le compartiment interne aqueux des liposomes. Cette capture dépendante du pH implique des réactions chimiques qui conduisent parfois à la précipitation de la substance active à l'intérieur du liposome. Les méthodes actives sont les plus efficaces en termes d'encapsulation. Ainsi, les liposomes obtenus possèdent un rapport substance active/lipides élevé. Ces méthodes peuvent être utilisées quelle que soit la composition des liposomes choisis du moment qu'ils sont capables de maintenir un gradient de pH transmembranaire [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005].

Devenir dans l'organisme

Une fois administrés dans le compartiment sanguin, le devenir dans l'organisme des liposomes, quelle que soit leur génération, dépend de leurs caractéristiques propres : taille et répartition granulométrique, charge de surface, composition de la bicouche phospholipidique, nombre de bicouches et état physique de la paroi (fluidité, présence d'agents stabilisants). En effet, dans le sang, les liposomes sont soumis à l'influence de la température, laquelle modifie l'état de la paroi. De plus, les liposomes y interagissent avec différentes protéines telles que les opsonines ou des lipoprotéines telles que les HDL (lipoprotéines de haute densité). Ces diverses interactions peuvent provoquer une déstabilisation des liposomes plus ou moins importante selon le degré de stabilité initial de la paroi. La stabilité des liposomes conditionne ainsi de façon importante leur durée de vie dans la circulation sanguine [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005].

Deux mécanismes aujourd'hui largement documentés interviennent également dans le devenir des liposomes dans l'organisme : une spécificité démontrée pour les néo-vaisseaux tumoraux

(valable quelle que soit la génération des liposomes) et un phénomène d'opsonisation puis de captation par le système des phagocytes mononucléés (impactant principalement les liposomes de première génération).

Spécificité pour les néo-vaisseaux tumoraux

De par leur taille d'une centaine de nanomètres de diamètre, les liposomes (toutes générations confondues) présentent une spécificité pour les néo-vaisseaux tumoraux. En effet, l'endothélium des néo-vaisseaux tumoraux est très différent de celui des vaisseaux sains. Un endothélium vasculaire normal présente des espaces entre cellules adjacentes (liaisons intercellulaires) de 1 à 2 nm pour la majorité des organes. Ces espaces sont plus importants au niveau des glomérules rénaux (40 à 60 nm) et au niveau du foie et de la rate (jusqu'à 150 nm). L'endothélium des néo-vaisseaux tumoraux possède quant à lui des espaces entre cellules adjacentes qui varient de 200 à 780 nm (en fonction des organes) [Astier, 2006]. Un liposome peut ainsi diffuser à travers l'endothélium d'un néo-vaisseau tumoral alors qu'il ne peut pas traverser celui d'un vaisseau sain. Cette importante perméabilité des néo-vaisseaux tumoraux est caractéristique du phénomène de néo-angiogenèse tumorale. Ce processus, visant à permettre la croissance de la masse tumorale, conduit en effet à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins définis par un endothélium particulièrement poreux et une membrane basale souvent absente [Gabizon, Shmeeda et Grenader, 2012]. La figure 7 représente cette importante différence de perméabilité entre un vaisseau sanguin normal et un néo-vaisseau tumoral.

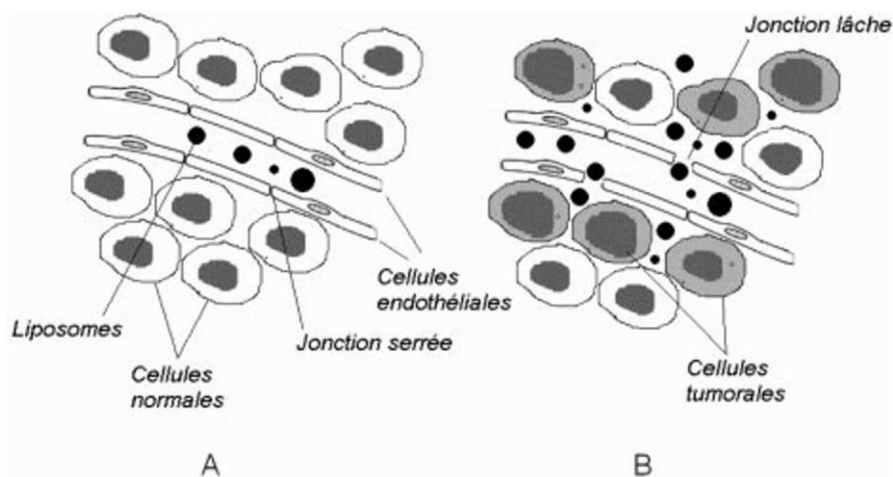


Figure 7 : Différence de perméabilité observée entre A : un vaisseau sanguin normal et B : un néo-vaisseau tumoral [Astier, 2006]

De plus, les néo-vaisseaux tumoraux forment ensemble un réseau sanguin très tortueux et souffrant d'un manque de drainage lymphatique efficace. Ainsi, lorsque les liposomes diffusent à travers l'endothélium d'un néo-vaisseau tumoral, le faible drainage lymphatique dont bénéficie l'environnement tumoral provoque leur rétention et leur accumulation au niveau des fluides extracellulaires. Cette situation conduit à la libération de la substance active dans ces liquides interstitiels au contact des cellules tumorales, impliquant ainsi une importante exposition des cellules cancéreuses au principe actif [Gabizon, Shmeeda et

Grenader, 2012]. Les néo-vaisseaux tumoraux, de par leur importante perméabilité et leur faculté à accumuler les liposomes au niveau des fluides extracellulaires, peuvent donc être considérés comme le talon d'Achille des tumeurs. A noter que ce phénomène de sélectivité a été observé dans de nombreux types de tumeurs expérimentales ainsi qu'en cancérologie humaine [Gabizon, 2001]. La figure 8 en représente les différentes étapes.

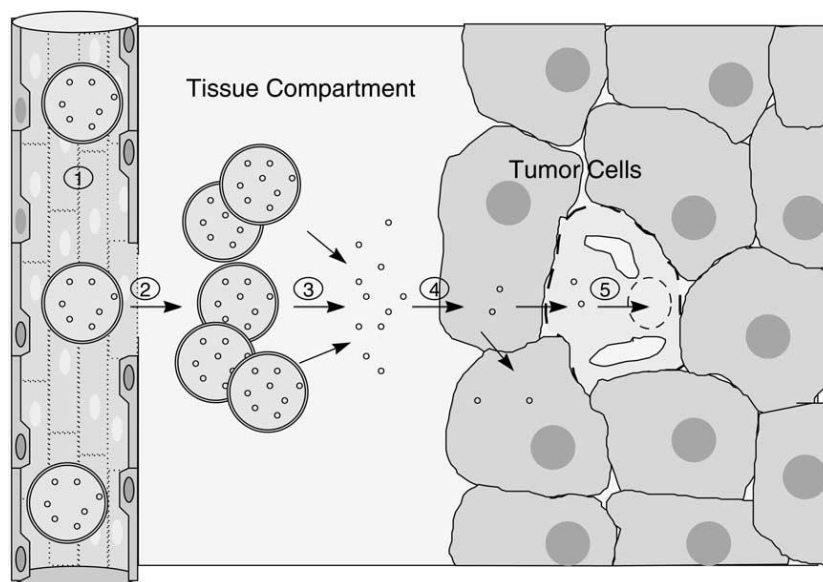


Figure 8 : Spécificité des liposomes pour les néo-vaisseaux tumoraux et accumulation de la substance active au niveau des cellules tumorales [Allen et Martin, 2004]

Opsonisation et captation par le système des phagocytes mononucléés

Une fois dans la circulation sanguine, les liposomes de première génération sont rapidement victimes d'un phénomène d'opsonisation. En effet, ils sont reconnus par l'organisme comme des antigènes sur lesquels les opsonines (immunoglobulines de type G spécifiques de l'antigène et fraction C3 du complément non spécifique de l'antigène) viennent se fixer. Ces opsonines sont ensuite reconnues par des récepteurs à la surface des macrophages, impliquant ainsi la captation des liposomes par un phénomène de phagocytose. Ceci entraîne leur accumulation dans les organes et tissus riches en macrophages : foie, rate, poumons, moelle osseuse. Ces liposomes de première génération peuvent ainsi permettre de cibler les sites riches en macrophages lorsqu'ils sont le siège de tumeurs mais aussi d'éviter l'atteinte d'autres organes tels que le cœur ou les reins, particulièrement sensibles aux effets toxiques de certaines substances actives [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005]. Cependant, lorsque les sites riches en macrophages ne sont pas la cible du traitement, cette capture préférentielle induit surtout une diminution de la biodisponibilité en substance active pour la cible thérapeutique.

Les liposomes de deuxième génération ont été spécifiquement développés pour pallier à ce mécanisme et ainsi prolonger la durée de résidence sanguine du couple liposome-substance active tout en réduisant leur accumulation dans les sites riches en macrophages. Les polyéthylène-glycols (PEG) recouvrant ces liposomes sont à l'origine d'une inhibition de capture

par les macrophages. Ces molécules hydrophiles induisent un encombrement stérique qui diminue les interactions électrostatiques et hydrophobes entre la paroi liposomale et les opsonines de la circulation sanguine [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2012]. Celles-ci ne peuvent donc pas envoyer les signaux nécessaires à la mise en œuvre du phénomène de phagocytose. Les liposomes de deuxième génération sont ainsi qualifiés de « furtifs » (« stealth liposomes ») car ils évitent l'identification « radar » des macrophages [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005]. Cet échappement implique une augmentation considérable de la durée de résidence sanguine de ces liposomes par rapport à celle des liposomes de première génération. Ce temps de circulation est d'ailleurs d'autant plus important que les chaînes de PEG sont longues et que leur densité à la surface des liposomes est élevée.

Les liposomes de troisième génération possèdent un ligand spécifique d'un antigène cible, ce qui permet le ciblage d'un tissu ou de cellules particulières. Ils sont généralement recouverts de PEG et échappent donc de la même façon à cette capture prématurée par les macrophages. Ceci leur permet de demeurer dans la circulation sanguine le temps nécessaire à ce que l'interaction ligand/antigène cible puisse avoir lieu.

b. Liposomes de MYOCET®

Caractéristiques

Dans le cas de MYOCET®, les liposomes utilisés sont des liposomes de première génération, unilamellaires, d'environ 150 nm de diamètre. Ils sont constitués de lécithine de jaune d'œuf (aussi appelée phosphatidylcholine) et de cholestérol, en proportion molaire 55:45 [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001].

La lécithine appartient à la famille des glycérophospholipides et est le principal constituant de la bicouche. Elle est composée d'une molécule d'acide phosphatidique (glycérol + 2 acides gras + acide phosphorique) et d'un alcool, la choline. Le glycérol et les deux acides gras forment la queue apolaire tandis que le groupement phosphate et la choline constituent la tête polaire. Au pH sanguin physiologique (7,35-7,45), la molécule de phosphatidylcholine est ionisée. Le phosphate est chargé négativement et la choline positivement [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]. La molécule est dite « zwitterionique ». Sa structure est présentée par la figure 9.

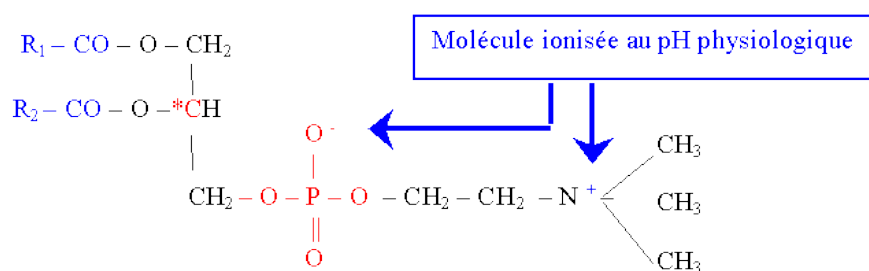


Figure 9 : Structure d'une molécule de phosphatidylcholine (R₁ et R₂ sont des acides gras)
[Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]

Le cholestérol possède, quant à lui, un caractère amphiphile beaucoup moins marqué que celui des phospholipides. En effet, l'ensemble de son squelette est apolaire à l'exception d'une fonction alcool en C₃. Ses quatre cycles carbonés lui confèrent une certaine rigidité [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]. Il influence ainsi la perméabilité et la stabilité de la bicouche phospholipidique [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]. Sa structure est présentée par la figure 10.

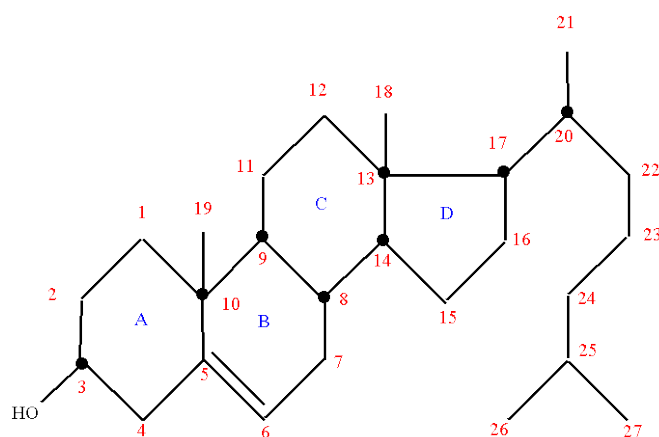


Figure 10 : Structure du cholestérol [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]

Conditionnement et méthode de préparation

MYOCET[®] est présenté sous forme d'un ensemble de trois flacons en verre contenant séparément une poudre de chlorhydrate de doxorubicine, une dispersion liposomale et une solution tampon. La conservation s'effectue au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C), pendant 18 mois. Après reconstitution puis dilution, la solution obtenue est une dispersion liposomale pour perfusion contenant la doxorubicine encapsulée dans des liposomes. Elle doit être administrée en une heure par perfusion intraveineuse. Elle ne doit ni être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée ni injectée sous forme de bolus [Thériaque, 2015].

L'étape de reconstitution correspond en pratique à l'encapsulation active de la doxorubicine dans les liposomes.

D'une part, il convient d'ajouter 20 ml de chlorure de sodium à 0,9 % (non fourni dans le kit de reconstitution) à la poudre de chlorhydrate de doxorubicine. Après dissolution complète, la solution doit être chauffée à l'aide d'un bloc chauffant (75 à 76°C pendant 10 minutes) ou d'un bain-marie (55 à 60°C pendant 10 minutes).

D'autre part, la dispersion liposomale, qui correspond à une suspension de liposomes dans une solution tampon de citrate de sodium (acide), doit être ajoutée à hauteur de 1,9 ml dans la solution tampon de carbonate de sodium (basique) [Thériaque, 2015]. Cette étape a pour conséquence la création d'un gradient de pH entre l'extérieur des liposomes (pH 7,8) et leur espace interne aqueux (pH 4) [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001].

La dispersion liposomale au pH ajusté peut alors être ajoutée à la solution de chlorhydrate de doxorubicine reconstituée et chauffée [Thériaque, 2015]. La doxorubicine suit alors le gradient de pH pour s'accumuler à l'intérieur des liposomes, comme l'indique la figure 11. En termes d'encapsulation, l'efficacité de cette méthode est de plus de 95 %. Les liposomes obtenus possèdent un rapport doxorubicine/lipides de 0,27 [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001].

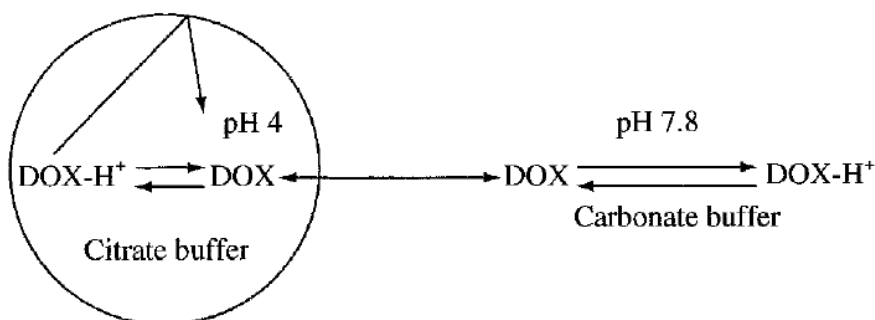


Figure 11 : Accumulation de la doxorubicine à l'intérieur des liposomes de MYOCET® suivant le gradient de pH créé par les solutions tampons [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001]

Devenir dans l'organisme

Une fois dans la circulation sanguine, les liposomes de MYOCET® libèrent assez rapidement la doxorubicine en raison de la stabilité modérée de leur paroi. N'étant pas pégylés, ils sont victimes d'un phénomène d'opsonisation et de captation par les cellules du système des phagocytes mononucléés. Ceci implique que leur durée de résidence sanguine, bien qu'augmentée par rapport à celle de la doxorubicine libre (environ trois fois plus importante), n'est pas très élevée par rapport à celle de liposomes pégylés de doxorubicine par exemple [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]. Cependant, de par leur taille d'environ 150 nm de diamètre, les liposomes de MYOCET® présentent une spécificité pour les néo-vaisseaux tumoraux. A l'inverse, ils ne peuvent théoriquement pas traverser l'endothélium des vaisseaux sains conduisant à certains organes sensibles tels que le cœur.

c. Liposomes de CAELYX®

Caractéristiques

Dans le cas de CAELYX®, les liposomes utilisés sont des liposomes de deuxième génération, unilamellaires, de 80 à 90 nm de diamètre. Leur bicouche phospholipidique est constituée de phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja, et de cholestérol. Ils sont de plus recouverts de méthoxy-poly-éthylène-glycols (MPEG) conjugués à des di-stéaroyl-phosphatidyl-éthanolamines (DSPE). Ces trois composants se trouvent en proportion molaire 56:38:5 [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]. La figure 12 représente un liposome de CAELYX®.

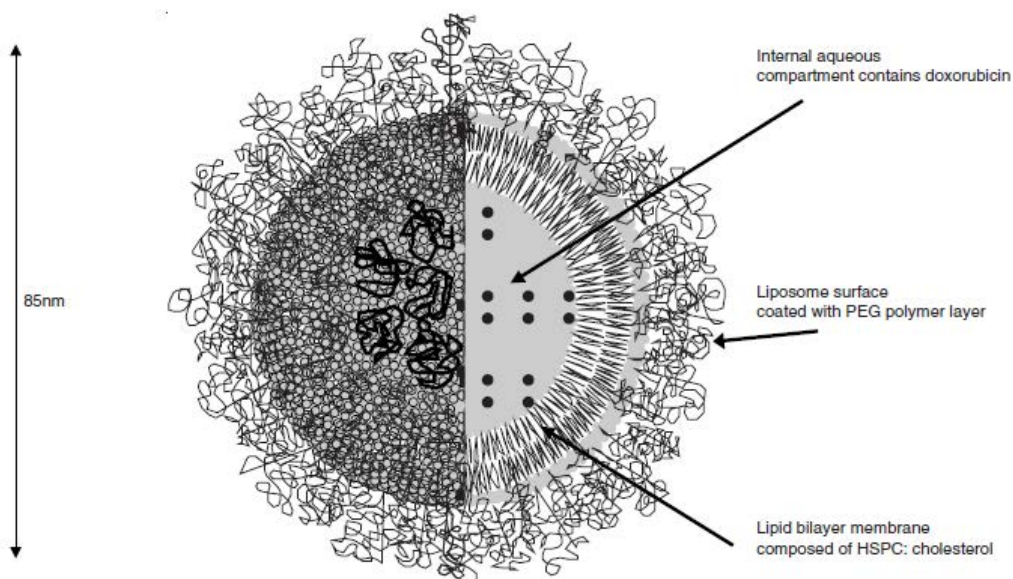


Figure 12 : Liposome pégylé de doxorubicine (CAELYX®)
[Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]

La phosphatidylcholine appartient à la famille des glycérophospholipides et est le principal constituant de la bicouche. Le cholestérol, de par sa rigidité, confère une certaine stabilité à la paroi des liposomes. Les DSPE sont des glycérophospholipides composés d'une molécule d'acide phosphatidique et d'un alcool, l'éthanolamine. Ce sont, comme la phosphatidylcholine et le cholestérol, des composants naturels des membranes cellulaires [Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]. Leur présence dans la bicouche phospholipidique constitue un point d'ancrage solide pour les MPEG qui sont liés de façon covalente aux éthanolamines. Leur structure est présentée par la figure 13.

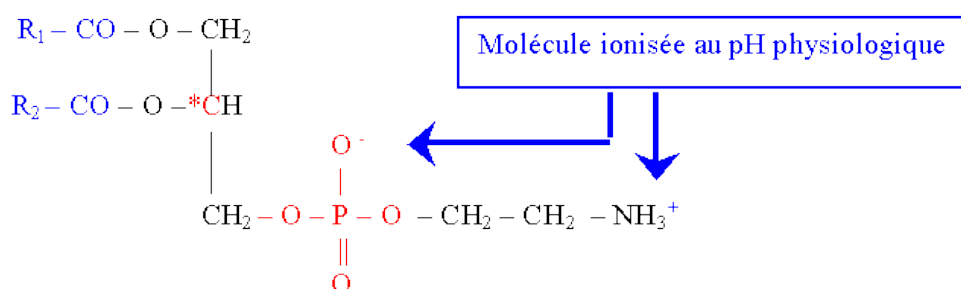


Figure 13 : Structure d'une molécule de phosphatidyléthanolamine (R₁ et R₂ sont des acides gras)
[Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2015]

Les MPEG sont des polymères hydrophiles et faiblement anioniques qui provoquent un encombrement stérique au niveau de la surface des liposomes. Ils protègent les liposomes de l'environnement extérieur et empêchent ainsi la mise en place de nombreuses interactions potentiellement déstabilisantes pour les liposomes [Gabizon, 2001]. La structure d'une molécule de MPEG-DSPE est présentée par la figure 14.

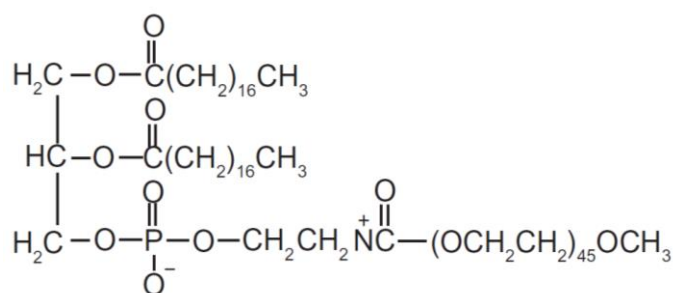


Figure 14 : Structure d'une molécule de MPEG-DSPE [Chang et Yeh, 2012]

Conditionnement et méthode de préparation

CAELYX[®] se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion en flacon en verre. La conservation s'effectue au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C), pendant 20 mois. La dose requise de CAELYX[®] doit être diluée avant administration dans une solution pour perfusion de glucose à 5% (50 mg/ml). L'utilisation de tout autre diluant risquerait de provoquer une précipitation du médicament. Pour des doses de CAELYX[®] inférieures à 90 mg, il est recommandé de réaliser la dilution dans 250 ml de glucose à 5% et pour des doses supérieures ou égales à 90 mg, dans 500 ml de glucose à 5%. La perfusion doit ensuite être branchée en Y sur une perfusion intraveineuse de glucose à 5% afin d'obtenir une meilleure dilution et de minimiser le risque de thrombose ou d'extravasation. CAELYX[®] ne doit jamais être administré sous forme de bolus ou par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La perfusion peut être réalisée en 30 minutes (sarcome de Kaposi), 60 minutes (cancer de l'ovaire, cancer du sein, myélome multiple) ou 90 minutes (en cas de réaction à la perfusion) [Thériaque, 2015].

Contrairement à MYOCET[®], CAELYX[®] ne nécessite pas de reconstitution. L'encapsulation de la doxorubicine dans les liposomes est déjà faite et utilise, comme pour MYOCET[®], une méthode active. Celle-ci consiste à encapsuler dans les liposomes du sulfate d'ammonium (NH₄)₂SO₄ puis à les placer en suspension dans une solution aqueuse de chlorure de sodium afin de créer un gradient de pH [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]. En effet, à l'intérieur des liposomes, le sulfate d'ammonium se dissocie facilement en deux ions NH₄⁺ et un ion SO₄²⁻. Les ions NH₄⁺ se dissocient ensuite en molécules d'ammoniac NH₃, lesquelles diffusent facilement hors des liposomes, et en ions H⁺ qui se concentrent à l'intérieur des liposomes, créant ainsi un gradient de pH. A l'extérieur, le chlorhydrate de doxorubicine DXR-NH₃Cl ajouté à la solution se dissocie en une forme ionique DXR-NH₃⁺ et en ions Cl⁻ puis cette forme ionique se dissocie en une autre forme non ionique DXR-NH₂ et en ions H⁺. Cette dernière forme de doxorubicine diffuse alors à travers la bicouche phospholipidique des liposomes qui ont été chauffés à une température élevée afin de les rendre perméables. La forme DXR-NH₂ se conjugue alors aux ions SO₄²⁻ et H⁺ présents à l'intérieur des liposomes pour former un précipité (DXR-NH₃)₂SO₄ [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]. Ce processus est schématisé par la figure 15.

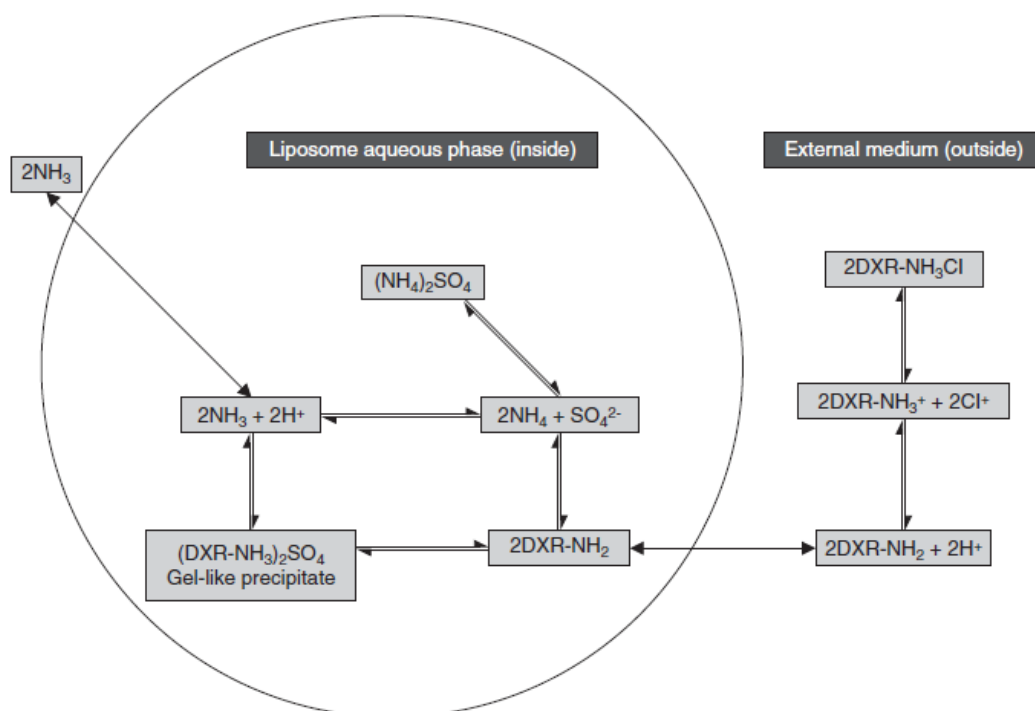


Figure 15 : Accumulation et précipitation de la doxorubicine à l'intérieur des liposomes de CAELYX® suivant le gradient de pH créé par le sulfate d'ammonium [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]

Cette méthode de préparation permet l'encapsulation de plus de 90 % de la doxorubicine présente. Les liposomes obtenus possèdent un rapport doxorubicine/lipides élevé avec environ 15 000 molécules de doxorubicine par liposome d'environ 85 nm de diamètre [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].

Devenir dans l'organisme

Une fois dans la circulation sanguine, les liposomes de CAELYX® libèrent très peu la doxorubicine en raison de l'importante stabilité de leur paroi et de la méthode d'encapsulation utilisée [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]. De plus, les molécules de MPEG qui les recouvrent leur permettent d'échapper aux cellules du système des phagocytes mononucléés. Ceci se traduit par une durée de résidence sanguine beaucoup plus importante que celle de la doxorubicine libre mais aussi plus élevée que celle des liposomes de MYOCET®. De par leur taille d'environ 85 nm de diamètre, les liposomes de CAELYX® présentent également une spécificité pour les néo-vaisseaux tumoraux. En effet, plus les liposomes sont de petite taille, meilleure est leur accumulation au niveau des cellules tumorales [Gabizon, 2001].

III. Pharmacologie de la doxorubicine

1. Pharmacodynamie

La doxorubicine est le chef de file de la famille des anthracyclines, antibiotiques d'origine naturelle extraits de levures du genre *Streptomyces peucetius* var. *caesius* [Abraham, Waterhouse, Mayer *et al.*, 2005]. Les autres substances actives de cette famille sont présentées par la figure 16. Il s'agit de la daunorubicine, de l'épirubicine, de l'idarubicine et de la pirarubicine. Le suffixe « rubicine » fait référence à leur couleur rouge intense.

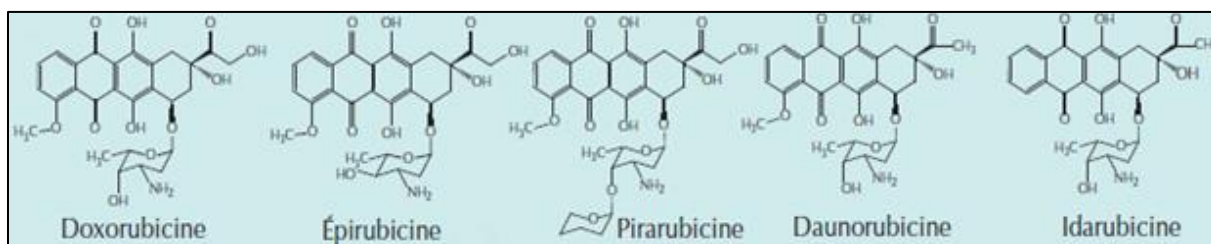


Figure 16 : Substances actives de la famille des anthracyclines [Lansiaux et Pourquier, 2011]

Les anthracyclines ne sont pas utilisées en tant qu'antibiotiques mais comme cytotoxiques. Elles possèdent une large activité anticancéreuse en raison de mécanismes d'action multiples : elles agissent comme substances intercalantes mais sont également inhibitrices des topo-isomérases de type II et productrices de radicaux libres. Enfin, elles seraient également capables de se fixer sur les membranes cellulaires [Commission Européenne, 2015].

a. Intercalation avec les ADN et ARN polymérases

La doxorubicine s'intercale à l'intérieur d'une paire de bases de la double hélice de l'ADN. Elle provoque ainsi la détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ADN polymérases et des ARN polymérases. Ce phénomène inhibe la réplication de l'ADN (via le blocage des ADN polymérases) ainsi que sa transcription en ARN (via le blocage des ARN polymérases). Cette interruption du cycle cellulaire conduit à la mort de la cellule [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2012].

b. Inhibition des topo-isomérases de type II

La doxorubicine est capable d'inhiber les topo-isomérases II. Ces enzymes nucléaires assurent la torsion et la détorsion de la molécule d'ADN au fur et à mesure de la réplication et de la transcription via des coupures transitoires des deux brins d'ADN suivies de religations de ces mêmes brins. En stabilisant le complexe de clivage ADN-topo-isomérase II obtenu après la coupure des brins d'ADN par l'enzyme, la doxorubicine empêche l'étape de religation, ce qui conduit à une coupure définitive des brins d'ADN et à la mort cellulaire [Lansiaux et Pourquier, 2011].

c. Formation de radicaux libres

La doxorubicine est à l'origine d'une production de radicaux libres. Ces espèces réactives peuvent provoquer divers dommages au niveau de l'ADN : déroulement de la molécule, séparation des deux brins, augmentation des réactions d'alkylation pouvant induire des coupures des brins d'ADN. Ces lésions conduisent à la mort de la cellule [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2012].

d. Fixation sur les membranes cellulaires

En se liant à certaines protéines plasmatiques, la doxorubicine peut subir une réaction de réduction enzymatique et ainsi acquérir la capacité d'agir directement au niveau de la membrane cellulaire. A ce jour, ce mécanisme d'action n'est pas documenté [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2012].

2. Pharmacocinétique

a. ADRIBLASTINE[®], doxorubicine de forme galénique conventionnelle

Absorption

L'administration d'ADRIBLASTINE[®] se faisant par voie intraveineuse, la biodisponibilité de la doxorubicine dans cette spécialité est par définition de 100 %.

Distribution

La doxorubicine se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 74 à 76 % [Drugbank, 2015]. Toutefois, elle quitte rapidement la circulation sanguine via un phénomène de diffusion passive et va se fixer dans les tissus sous forme active, non métabolisée. Le volume de distribution élevé ($1\,451 \pm 258$ L) témoigne de cette importante diffusion tissulaire [Commission Européenne, 2015].

Les concentrations intracellulaires observées sont largement supérieures aux concentrations mesurées dans les compartiments extracellulaires. De plus, les concentrations de doxorubicine sont 50 fois plus élevées à l'intérieur du noyau cellulaire que dans le cytoplasme. A noter une accumulation particulière de la doxorubicine dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et les globules blancs. Malgré cette importante capacité de diffusion, il convient de remarquer que la doxorubicine ne passe pas à travers la barrière hémato-encéphalique [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

Métabolisme

Le métabolisme de la doxorubicine est hépatique, via le cytochrome P450 (3A4, 2D6). Son principal métabolite, le doxorubicinol, est un métabolite actif [Tacar, Sriamornsak et Dass,

2012]. Il se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 74 à 76 % [Drugbank, 2015]. Sa structure est présentée par la figure 17.

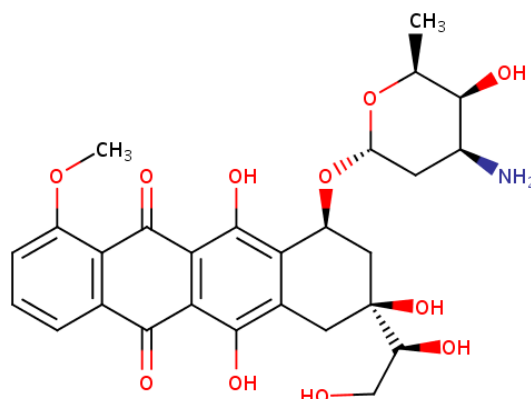


Figure 17 : Structure plane du doxorubicinol [Drugbank, 2015]

Les autres métabolites de la doxorubicine sont inactifs. En raison de ce métabolisme hépatique, toute administration concomitante d'un inducteur ou d'un inhibiteur enzymatique, ou simplement d'un autre substrat du cytochrome P450, est susceptible de modifier la pharmacocinétique d'ADRIBLASTINE[®] et donc son efficacité et/ou sa toxicité [BDM, 2015].

Elimination

La doxorubicine est éliminée essentiellement par excrétion biliaire (environ 90 % de la dose) sous forme inchangée (50 %) et sous forme de métabolites (50 %). Environ 40 à 50 % de la dose est ainsi éliminée dans la bile en 7 jours. L'excrétion urinaire est beaucoup moins importante (environ 10 % de la dose), principalement sous forme inchangée. Compte-tenu de cette élimination principalement hépatobiliaire, toute atteinte de la fonction hépatique peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de doxorubicine avec un risque accru de toxicité. Les taux de bilirubine sérique totale et d'ASAT (aspartate aminotransférases) doivent être déterminés avant le traitement puis avant chaque cure supplémentaire. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'ADRIBLASTINE[®] est contre-indiquée et, en cas d'atteinte plus modérée de la fonction hépatique, des réductions de doses sont recommandées [BDM, 2015].

La doxorubicine est également un substrat de la glycoprotéine P. Il s'agit d'une protéine de transport membranaire permettant l'efflux hors de la cellule de différents substrats toxiques et participant ainsi à la protection de l'organisme. Cette protéine est une des premières mises en évidence lors des phénomènes de résistance aux médicaments des cellules cancéreuses. La glycoprotéine P est présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hématoencéphalique, les voies biliaires et les tubules rénaux. L'administration concomitante d'un inducteur ou d'un inhibiteur de la P-gp, ou encore simplement d'un autre substrat de la P-gp, risque d'impliquer une modification de l'élimination de la doxorubicine [Commission Européenne, 2015].

La clairance de la doxorubicine sous forme conventionnelle est de $46,7 \pm 9,6$ L/h [Commission Européenne, 2015]. A noter que des clairances plus faibles ont été observées chez des patients obèses, nécessitant une adaptation des doses chez ces patients [BDM, 2015].

La courbe d'élimination plasmatique de la doxorubicine est triphasique avec une phase initiale rapide (demi-vie d'environ 5 minutes) et une phase terminale lente (demi-vie d'environ 36 heures) [BDM, 2015]. En 2012, Chang et Yeh rapportent une demi-vie apparente de 0,2 heures mesurée lors d'une étude comparative.

b. MYOCET[®], doxorubicine liposomale

Absorption

L'administration de MYOCET[®] est intraveineuse. Il a été estimé que 85 à 93 % de la quantité totale de doxorubicine présente dans le plasma se trouve sous forme encapsulée dans les liposomes [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001]. Aussi, un faible pourcentage de la doxorubicine administrée est directement disponible sous forme libre alors que la doxorubicine encapsulée ne devient disponible que lorsque les liposomes s'extravasent de la circulation sanguine et la libèrent dans le compartiment tissulaire [Commission Européenne, 2015]. Cette libération plasmatique précoce de doxorubicine s'explique d'une part par une déstabilisation des liposomes sous l'effet des conditions plasmatiques et d'autre part par l'action du système des phagocytes mononucléés sur ces liposomes de première génération [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001].

Distribution

A doses équivalentes, les concentrations plasmatiques de doxorubicine totale sont significativement plus élevées avec MYOCET[®] qu'avec ADRIBLASTINE[®]. Cependant, avec MYOCET[®], la concentration en doxorubicine libre est plus faible qu'avec ADRIBLASTINE[®], la majorité de la doxorubicine se trouvant encapsulée dans les liposomes [Commission Européenne, 2015]. L'aire sous la courbe (AUC) de MYOCET[®] est estimée à 123 $\mu\text{M}/\text{h}$ alors que celle de la forme conventionnelle est près de 100 fois plus faible, d'une valeur de 1,3 $\mu\text{M}/\text{h}$ [Swenson, Perkins, Roberts *et al.*, 2001].

Le volume de distribution de la doxorubicine totale est de $56,6 \pm 61,5$ L avec MYOCET[®] et témoigne d'une diffusion tissulaire beaucoup moins importante qu'avec ADRIBLASTINE[®] [Commission Européenne, 2015].

Métabolisme

Le métabolisme hépatique de la doxorubicine est plus lent avec MYOCET[®] qu'avec ADRIBLASTINE[®] et les concentrations plasmatiques maximales en doxorubicinol, le principal métabolite de la doxorubicine, sont observées plus tardivement [Commission

Européenne, 2015]. En cas d'atteinte hépatique, il existe les mêmes contre-indications et précautions d'emploi que celles évoquées pour ADRIBLASTINE®.

Elimination

Comme avec ADRIBLASTINE®, l'excrétion de la doxorubicine est principalement biliaire. La glycoprotéine P intervenant sur l'absorption et l'élimination de la doxorubicine, l'administration concomitante d'un inducteur ou d'un inhibiteur de la P-gp implique un risque de modification de sa pharmacocinétique.

La clairance de la doxorubicine totale est de $5,1 \pm 4,8$ L/h avec MYOCET®, ce qui représente une clairance beaucoup plus faible que celle mesurée avec la doxorubicine sous forme conventionnelle.

Les demi-vies d'élimination de la doxorubicine avec MYOCET® ne sont pas précisées dans le RCP. En 2012, Chang et Yeh rapportent une demi-vie apparente de 2,5 heures mesurée lors d'une étude comparative.

c. CAELYX®, doxorubicine liposomale pégylée

Absorption

L'administration de CAELYX® est intraveineuse. Il a été montré que 98 % de la totalité de la doxorubicine présente dans le plasma est encapsulée dans les liposomes [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003]. Ceux-ci sont particulièrement stables par comparaison avec les liposomes de MYOCET® en raison d'une composition différente de la bicouche phospholipidique et d'une moindre phagocytose par les cellules du système des phagocytes mononucléés grâce à leur pégylation. La majeure partie de la doxorubicine, présente sous forme encapsulée, ne devient disponible que lorsque les liposomes pégylés s'extravasent de la circulation sanguine et la libèrent dans le compartiment tissulaire [Commission Européenne, 2015].

Distribution

A doses équivalentes, les concentrations plasmatiques de doxorubicine totale sont significativement plus élevées avec CAELYX® qu'avec ADRIBLASTINE® [Commission Européenne, 2015]. L'AUC de la doxorubicine est estimée comme étant 300 fois plus importante avec CAELYX® qu'avec une forme conventionnelle. Cependant, avec CAELYX®, la concentration en doxorubicine libre est très faible et représente seulement 0,25 à 1,25 % de la concentration en doxorubicine totale, la majorité de la doxorubicine se trouvant encapsulée dans les liposomes [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].

Le volume de distribution de la doxorubicine totale est de 1,93 L/m² avec CAELYX[®] contre 700 à 1 100 L/m² avec une forme conventionnelle. Cette valeur confirme que CAELYX[®] est surtout confiné dans le compartiment vasculaire [Commission Européenne, 2015].

Métabolisme

Le métabolisme hépatique de la doxorubicine implique les mêmes contre-indications et précautions d'emploi pour CAELYX[®] que celles évoquées pour ADRIBLASTINE[®] [Commission Européenne, 2015].

Elimination

L'excrétion de la doxorubicine est principalement biliaire, comme avec ADRIBLASTINE[®]. La glycoprotéine P intervient également de la même façon et implique les mêmes interactions médicamenteuses.

La clairance de la doxorubicine totale est de 0,030 L/h/m² avec CAELYX[®] contre 24 à 73 L/h/m² avec une forme conventionnelle [Commission Européenne, 2015].

En effet, grâce à leur matrice lipidique de faible perméabilité et aux méthoxy-poly-éthylène-glycols qui les recouvrent, les liposomes de CAELYX[®] se maintiennent dans la circulation sanguine pendant des périodes prolongées. A faibles doses (10 à 20 mg/m²), la pharmacocinétique de CAELYX[®] est linéaire. A doses plus importantes (10 à 60 mg/m²), elle est non-linéaire. La demi-vie apparente varie de 24 à 231 heures avec une moyenne de 73,9 heures, supérieure à celle de la doxorubicine sous forme conventionnelle [Commission Européenne, 2015]. En 2012, Chang et Yeh rapportent une demi-vie apparente de 55 heures mesurée lors d'une étude comparative.

d. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques des trois formes de doxorubicine

Le tableau IV permet de comparer les paramètres pharmacocinétiques évoqués précédemment pour chacune des trois formes de doxorubicine.

**Tableau IV : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques (doxorubicine totale)
d'ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] et CAELYX[®]**

Spécialité	Volume de distribution (L)	Clairance (L/h)	Demi-vie
ADRIBLASTINE[®]	1 451,00 ± 258,00	46,70 ± 9,60	5 minutes en phase initiale et 36 heures en phase terminale Chang et Yeh, 2012 : 0,2 heures
MYOCET[®]	56,60 ± 61,50	5,10 ± 4,80	Chang et Yeh, 2012 : 2,5 heures
CAELYX[®]	3,34*	0,05*	24 à 231 heures avec une moyenne de 73,9 heures Chang et Yeh, 2012 : 55 heures

**Ces valeurs correspondent aux valeurs citées précédemment en L/m² et en L/h/m², converties en L et en L/h en utilisant la surface corporelle moyenne (1,73 m²)*

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques permet de mettre en évidence l'importance de la forme galénique quant au devenir de la doxorubicine dans l'organisme. Avec la forme conventionnelle (ADRIBLASTINE[®]), l'important volume de distribution témoigne d'une large diffusion tissulaire et donc d'un manque de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses. Avec les formes liposomales, le volume de distribution est significativement diminué, particulièrement avec CAELYX[®], indiquant une meilleure sélectivité. Une diminution de la clairance est également observée, d'où une durée de résidence sanguine plus importante et ainsi une exposition plus longue à la doxorubicine. Ces données sont confirmées par les valeurs de la demi-vie apparente, nettement augmentée avec les formes liposomales.

e. Facteurs de variabilité interindividuelle influençant la pharmacocinétique de la doxorubicine

La pharmacocinétique de la doxorubicine chez les patients sous MYOCET[®] et CAELYX[®] présente un degré élevé de variabilité interindividuelle, ce qui n'est pas le cas avec ADRIBLASTINE[®]. L'utilisation de posologies relatives à la surface corporelle ne suffit donc pas à obtenir un profil de pharmacocinétique homogène avec MYOCET[®] et CAELYX[®]. La qualité de la fonction hépatique du patient est également déjà théoriquement intégrée car à prendre en compte lors du choix de la posologie [Commission Européenne, 2015]. D'autres paramètres affectent la pharmacocinétique de ces formes liposomales. L'étude de La-Beck, Zamboni, Gabizon *et al.* menée en 2012 sur la doxorubicine liposomale péylée a permis d'identifier plusieurs de ces facteurs :

- **Le sexe** : l'étude rapporte une clairance plus faible chez les femmes que chez les hommes. Les nombreux effets des hormones sexuelles sur les cellules du système immunitaire pourraient être à l'origine de cette variabilité.
- **L'âge** : l'étude montre une clairance plus faible chez les patients âgés de 60 ans ou plus. Cette différence pourrait s'expliquer par le vieillissement du système immunitaire et notamment du système des phagocytes mononucléés qui serait moins efficace au niveau de la capture d'une certaine proportion des liposomes administrés.
- **Le taux de monocytes** : l'étude identifie une corrélation entre la diminution du taux de monocytes et la diminution de la clairance de la doxorubicine au fur et à mesure des cures de chimiothérapie. Les monocytes étant des cellules du système des phagocytes mononucléés, cette observation serait une preuve supplémentaire de l'importance du phénomène de captation partielle des liposomes, même pégylés, par ce système dans la circulation sanguine.

Plusieurs autres études menées sur différentes formes liposomales et liposomales pégylées (dont la doxorubicine) confirment que ces paramètres : sexe, âge et état du système des phagocytes mononucléés, jouent un rôle important dans la pharmacocinétique de ces médicaments innovants. Le rôle de l'indice de masse corporelle est également mis en évidence [Song, Wu, Yoshino *et al.*, 2012]. Ces facteurs pourraient être à l'origine du degré élevé de variabilité interindividuelle observé lors de l'étude de la pharmacocinétique au cours des essais cliniques de MYOCET[®] et CAELYX[®]. Leur maîtrise pourrait permettre une meilleure individualisation des schémas posologiques utilisés.

IV. Comparaison du profil de toxicité des trois formes galéniques

1. Effets indésirables mentionnés dans les RCP

a. Tableau comparatif

Le tableau V présente l'ensemble des effets indésirables répertoriés dans les RCP des trois formes galéniques de doxorubicine ainsi que leurs fréquences, lorsqu'elles sont précisées. Les effets indésirables communs aux trois formes figurent en noir. Ceux spécifiques d'ADRIBLASTINE[®] figurent en bleu, ceux spécifiques de MYOCET[®] en rouge et ceux spécifiques de CAELYX[®] en vert. Les effets indésirables notifiés avec deux des trois spécialités figurent en violet.

Tableau V : Effets indésirables mentionnés dans les RCP d'ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] et CAELYX[®] [BDM, 2015 – Commission Européenne, 2015]

Effets indésirables par SOC	ADRIBLASTINE [®]	MYOCET [®]	CAELYX [®]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Neutropénie Anémie Thrombopénie	Leucopénie ++ Neutropénie ++ Anémie ++ Thrombopénie ++ Lymphopénie + Pancytopenie +	Leucopénie ++ Neutropénie ++ Anémie ++ Thrombopénie ++ Lymphopénie +
Infections et infestations	Infections Sepsis/septicémie	Infections ++ Septicémie –	Infections + Septicémie –
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Leucémies secondaires	Ø	Leucémies secondaires Syndromes myélodysplasiques Tumeurs secondaires de la cavité buccale
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Stomatite/ulcération buccale Diarrhée/colite Douleurs abdominales Œsophagite Erosions gastriques Hémorragie du tractus GI	Nausées ++ Vomissements ++ Stomatite/ulcération buccale ++ Diarrhée ++ Constipation + Œsophagite + Ulcère gastrique –	Nausées ++ Vomissements ++ Stomatite/ulcération buccale ++ Diarrhée ++ Constipation ++ Douleurs abdominales + Œsophagite + Gastrite + Dyspepsie +

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Eruptions Démangeaisons Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Troubles de la pigmentation Photosensibilité Hypersensibilité de la peau irradiée Affections des ongles	Alopécie ++ Eruptions + Prurit – Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Peau sèche – Hypersensibilité de la peau irradiée Affections des ongles +	Alopécie ++ Eruptions ++ Prurit + Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ++ Peau sèche + Troubles de la pigmentation + Hypersensibilité de la peau irradiée Affections des ongles
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée Oligospermie Azoospermie	Ø	Douleur mammaire + Vaginite +
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Fièvre Frissons Malaise Toxicité locale	Asthénie/fatigue ++ Fièvre ++ Frissons ++ Douleur ++ Céphalées + Etourdissements + Malaise – Réaction au point d'injection –	Asthénie/fatigue ++ Fièvre ++ Frissons + Douleur + Céphalées ++ Etourdissements + Malaise + Œdèmes +
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Réactions aiguës associées à la perfusion	Réactions allergiques et anaphylactiques ++

Affections vasculaires	Bouffées de chaleur Choc Hémorragie Phlébite	Bouffées de chaleur + Hypotension –	Bouffées de chaleur + Hypotension (dont orthostatique) + Phlébite + Hypertension +
Affections cardiaques	Troubles du rythme cardiaque Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	Troubles du rythme cardiaque + Insuffisance cardiaque congestive + Cardiomyopathie + Epanchement péricardique – Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	Troubles du rythme cardiaque + Absence de cardiotoxicité ou cardiotoxicité faible Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Ø	Dyspnée + Epistaxis + Hémoptysie – Epanchement pleural – Pneumopathie inflammatoire –	Dyspnée + Epistaxis + Toux +
Affections du système nerveux	Ø	Anomalies de la démarche – Dysphonie – Somnolence –	Neuropathies ++ Névralgie ++ Paresthésie + Hypertonie + Dysgueusie + Somnolence + Léthargie + Syncope +

Affections psychiatriques	Ø	Insomnie + Agitation –	Insomnie + Anxiété + Dépression + Confusion –
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Ø	Douleur dorsale + Myalgie + Faiblesse musculaire –	Douleurs squelettiques + Myalgie + Faiblesse musculaire / crampes +
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases	Augmentation des transaminases + Augmentation des phosphatases alcalines – Augmentation de la bilirubine sérique – Ictère –	Augmentation des transaminases + Augmentation des phosphatases alcalines Augmentation de la bilirubine totale
Affections du rein et des voies urinaires	Coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration	Oligurie – Cystite hémorragique –	Dysurie + Augmentation du taux de créatinine sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Déshydratation	Anorexie ++ Déshydratation + Hypokaliémie + Hyperglycémie –	Anorexie ++ Déshydratation + Hyponatrémie + Hypokaliémie + Hyperkaliémie + Hypomagnésémie + Hypocalcémie +
	Hyperuricémie		
Affections oculaires	Conjonctivite Kératite Larmoiements	Ø	Conjonctivite + Rétinite + Larmoiements + Vision trouble +

Légende des fréquences :

- ++ Effet indésirable très fréquent c'est-à-dire de fréquence ≥ 10 %
- + Effet indésirable fréquent c'est-à-dire de fréquence comprise entre 1 et 10 %
- Effet indésirable peu fréquent c'est-à-dire de fréquence comprise entre 0,1 et 1 %

L'absence de signe (+ ou –) signifie que l'effet indésirable est de fréquence non précisée.

b. Essais MYOCET[®] versus ADRIBLASTINE[®]

Les analyses effectuées lors des essais cliniques permettent d'identifier, avec MYOCET[®], une diminution [Commission Européenne, 2015] :

- Des neutropénies de grade 4 (RR = 0,82 ; p = 0,005)
- Des nausées et vomissements de grade ≥ 3 (RR = 0,65 ; p = 0,04) et des diarrhées de grade ≥ 3 (RR = 0,33 ; p = 0,03)
- Des cas d'insuffisance cardiaque clinique (RR = 0,20 ; p = 0,02) et des cas d'insuffisance cardiaque clinique et infra-clinique combinés (RR = 0,38 ; p < 0,0001)
- Des cas de baisse significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :
 - MYOCET[®] 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² = 6 % contre doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² = 21 %
 - MYOCET[®] 75 mg/m² = 12 % contre doxorubicine 75 mg/m² = 27 %
- Des cas d'insuffisance cardiaque congestive :
 - MYOCET[®] 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² = 0 % contre doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² = 3 %
 - MYOCET[®] 75 mg/m² = 2 % contre doxorubicine 75 mg/m² = 8 %

Il est également observé une dose cumulée médiane de MYOCET[®] nécessaire à l'apparition d'un évènement indésirable cardiaque > 1 260 mg/m² contre 480 mg/m² pour la doxorubicine conventionnelle (en association au cyclophosphamide) [Commission Européenne, 2015].

A noter cependant que ces essais cliniques ont été réalisés chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie cardio-vasculaire [Commission Européenne, 2015]. Or, contrairement à ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance myocardique sévère, d'infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois) ou d'arythmie sévère. De plus, MYOCET[®] possède une ASMR de niveau III en raison de cette réduction des effets indésirables cardiaques.

c. Essais CAELYX[®] versus ADRIBLASTINE[®]

Les méta-analyses effectuées lors des essais cliniques permettent d'identifier, avec CAELYX[®], une diminution [Commission Européenne, 2015] :

- Des neutropénies : 4 % contre 10 % avec la doxorubicine conventionnelle (cancer du sein)
- Des nausées : 37 % contre 53 % avec la doxorubicine conventionnelle, et des vomissements : 19 % contre 31 % (cancer du sein)

- Des alopecies : 20 % contre 66 % avec la doxorubicine conventionnelle (cancer du sein)
- Du risque de développer une affection cardiaque (HR = 3,16 ; p < 0,001) (étude de phase III conduite chez 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont 254 traitées par CAELYX[®] et 255 par doxorubicine conventionnelle)
 - CAELYX[®] 50 mg/m² toutes les 4 semaines = 10 cas de baisse significative de la FEVG contre doxorubicine 60 mg/m² toutes les 3 semaines = 48 cas de baisse significative de la FEVG
 - CAELYX[®] 50 mg/m² toutes les 4 semaines = aucun cas de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive contre doxorubicine 60 mg/m² toutes les 3 semaines = 10 cas de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive

A noter que le RCP de CAELYX[®] ne précise pas si les patients traités lors des essais cliniques avaient des antécédents cardiovasculaires ou non. Or, contrairement à ADRIBLASTINE[®], CAELYX[®] n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance myocardique sévère, d'infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois) ou d'arythmie sévère. De plus, dans le cancer du sein, CAELYX[®] possède une ASMR de niveau III en raison de cette diminution de cardiotoxicité, chez les patients à risque cardiaque augmenté.

Il est également observé, lors des essais cliniques de CAELYX[®], une augmentation [Commission Européenne, 2015] :

- Des mucites : 23 % contre 13 % avec la doxorubicine conventionnelle, et des stomatites : 22 % contre 15 % (cancer du sein)
- Des cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (ou syndrome mains-pieds ou syndrome acral) :
 - Dans le cancer du sein et de l'ovaire, à la posologie de 50 mg/m² toutes les 4 semaines, les incidences rapportées sont de 44,0 % et 46,1 % respectivement, dont 17,0 % et 19,5 % de cas sévères (grade 3), et 3,7 % et 7,0 % de cas ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement
 - L'effet apparaît généralement après deux ou trois cycles de traitement, s'améliore en 1 à 2 semaines et peut nécessiter jusqu'à 4 semaines d'interruption pour disparaître complètement
 - Ce syndrome semble principalement lié au schéma thérapeutique utilisé et peut être réduit en augmentant l'intervalle entre les cures de 1 à 2 semaines supplémentaires

2. Revue de la littérature

a. Toxicité de la doxorubicine sous forme conventionnelle (ADRIBLASTINE[®])

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la forme conventionnelle (ADRIBLASTINE[®]) sont des hypoplasies médullaires (environ 2/3 des patients) parfois

accompagnées d'immunodépressions, des nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées, des stomatites, des alopecies (90 % des patients), des aménorrhées et azoospermies [BDM, 2015]. Ces toxicités ne sont pas spécifiques de la doxorubicine mais communes à plusieurs familles d'anticancéreux car elles touchent les cellules à renouvellement rapide.

D'autres effets indésirables de la doxorubicine, bien que moins fréquents, sont plus spécifiques. C'est le cas de la cardiotoxicité, caractéristique de la famille des anthracyclines, et des leucémies secondaires fréquemment observées avec les inhibiteurs de topo-isomérases II [Lao, Madani, Puértolas *et al.*, 2013]. La doxorubicine peut également provoquer des réactions d'hypersensibilité ainsi que des réactions au point d'injection (scléroses, phlébites) et des nécroses en cas d'extravasation (du fait d'un important potentiel irritant). Elle peut aussi être à l'origine d'une néphrotoxicité et surtout d'une hépatotoxicité, de par son métabolisme principalement hépatobiliaire [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

Toxicité hématologique

La doxorubicine sous forme conventionnelle ne ciblant pas spécifiquement les cellules tumorales, elle affecte, via ses différents mécanismes d'action, de nombreuses autres cellules de l'organisme, dont les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013]. Ceci se traduit par une myélosuppression. Les principales anomalies observées sont des leucopénies et des neutropénies mais des thrombocytopénies et des anémies sont également rapportées. Les conséquences peuvent être nombreuses : fatigue, fièvre, infections, sepsis/septicémie, choc septique, hémorragie, hypoxie tissulaire, décès [BDM, 2015].

Cette toxicité hématologique est dose-dépendante et non cumulative. Elle est également réversible car les cellules souches hématopoïétiques les plus primitives, qui sont pour la plupart quiescentes, sont épargnées par la doxorubicine. Auto-renouvelables, ces cellules sont capables de reformer toutes les lignées de cellules sanguines. Il s'agit de la toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente. Le nadir (valeur la plus basse) est atteint entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour suivant l'administration et les valeurs se normalisent la plupart du temps vers le 21^{ème} jour. A noter qu'une myélosuppression persistante est une contre-indication à l'administration de doxorubicine. Les paramètres hématologiques doivent ainsi être évalués avant et pendant chaque cycle de traitement [BDM, 2015].

Toxicité digestive

Le potentiel émétisant de la doxorubicine est moyen, ce qui correspond à une fréquence des vomissements de 30 à 90 % des patients. De plus, les vomissements peuvent être augmentés lors de l'administration concomitante d'autres anticancéreux [Lao, Madani et Puértolas, 2013].

Toxicité cutanéomuqueuse

Une mucite apparaît généralement en début de traitement, dans les 5 à 10 jours suivant la première cure de doxorubicine [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013]. Elle se manifeste le plus souvent au niveau de la bouche (stomatite), ou de l'œsophage (œsophagite) [Martindale, 2014] mais peut également toucher l'estomac ou encore les intestins. La plupart des patients guérissent vers la 3^{ème} semaine suivant la première administration. Cependant, en cas de gravité, la mucite peut évoluer en quelques jours vers une ulcération de la muqueuse [BDM, 2015]. Des cas de mucites ayant causé des nécroses et des infections graves au niveau des intestins ont ainsi déjà été rapportés [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

Une alopecie est observée chez la plupart des patients (90 %). Elle est réversible à l'arrêt du traitement [BDM, 2015].

De nombreuses autres manifestations cutanées peuvent survenir telles que des hyperpigmentations, des éruptions, des démangeaisons... [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

Toxicité cardiaque

Un risque de cardiotoxicité est associé aux traitements par anthracyclines et donc par doxorubicine sous forme conventionnelle. Cette cardiotoxicité peut se manifester de différentes façons.

- Cardiotoxicité aiguë : elle survient pendant l'administration ou dans les heures qui suivent la fin de la perfusion.

Il s'agit principalement de tachycardies sinusales ou d'anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) (modifications de l'onde T, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc de branche). Ces affections aiguës sont fréquentes mais rarement importantes sur le plan clinique et ne constituent généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Leur survenue est indépendante de la dose et n'est pas prédictive du développement d'une cardiotoxicité chronique [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006].

- Cardiotoxicité subaiguë : elle survient quelques jours ou quelques semaines après l'administration.

Elle se manifeste essentiellement sous la forme de troubles du rythme ventriculaire ou d'insuffisances cardiaques aiguës. Ces affections subaiguës sont moins fréquentes mais plus graves et peuvent engager le pronostic vital. En effet, les troubles du rythme ventriculaire (tachycardie, fibrillation) sont parfois responsables de mort subite. Quant aux insuffisances cardiaques aiguës, elles se manifestent par des péricardites et/ou des myocardites et peuvent, dans certains cas, conduire à la survenue d'un état de choc cardiogénique, d'un œdème pulmonaire aigu ou d'un collapsus cardiovasculaire. Une

amélioration sans séquelle est également possible avec un traitement adapté [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006].

- Cardiotoxicité chronique : elle survient tardivement, soit au cours du traitement, soit le plus souvent plusieurs semaines ou plusieurs mois (un à trois) après la dernière cure de chimiothérapie, voire quelques années après.

Il s'agit de cardiomyopathies dilatées pouvant évoluer à plus ou moins long terme vers des insuffisances cardiaques congestives, à prédominance gauche, sévères et irréversibles. Sur le plan clinique, ces insuffisances cardiaques chroniques se traduisent par une dyspnée d'effort puis de repos et un œdème aigu du poumon, des sueurs et une toux incessante. Sur le plan cardiaque, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), un accroissement de la taille des cavités et un remodelage du ventricule gauche sont observés [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006].

Au niveau histologique, cette cardiotoxicité se traduit par un épaissement endocardique et une fibrose interstitielle. Des anomalies quantitatives et qualitatives des cardiomyocytes sont également observées. Ils apparaissent petits, rétractés et pourvus d'un cytoplasme présentant une accumulation lipidique, des lysosomes nombreux, une perte myofibrillaire et une vacuolisation par distension du réticulum sarcoplasmique. Un œdème mitochondrial et une dégénérescence nucléaire surviennent ensuite, conduisant à la mort cellulaire des cardiomyocytes touchés ainsi qu'à une hypertrophie compensatrice des cardiomyocytes intacts et à une fibrose cicatricielle [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006].

Cette perte de fibres musculaires cardiaques est à l'origine d'une dilatation ventriculaire, laquelle s'accompagne d'une augmentation de la tension pariétale et d'une altération des fonctions de contraction et de relaxation, autant de phénomènes conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque congestive. Certains marqueurs biologiques tels que le peptide natriurétique de type B (BNP) et la troponine peuvent être augmentés et constituent des facteurs prédictifs précoces du développement d'une cardiotoxicité chronique lors d'un traitement par anthracyclines [Shi, Moon, Dawood *et al.*, 2011].

- Cardiotoxicité tardive : elle survient plusieurs années voire des décennies après la dernière administration.

Elle se manifeste en particulier chez des enfants qui, après être restés asymptomatiques pendant des années, présentent un jour des insuffisances cardiaques tardives. Chez ces enfants, l'administration de doxorubicine provoque une perte irréversible d'un nombre important de cardiomyocytes. Ce nombre étant fixé dès l'âge de six mois, la croissance cardiaque par hypertrophie des fibres restantes ne suffit pas à répondre à l'augmentation des besoins de l'enfant avec l'âge, d'où l'apparition d'une insuffisance cardiaque [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006].

La plus importante de ces formes de cardiotoxicité est la forme chronique car elle est relativement fréquente et irréversible. Elle est également dose-dépendante et cumulative, non seulement par rapport à la doxorubicine mais également par rapport aux autres anthracyclines. Il s'agit ainsi de la toxicité dose-limitante la plus importante de la doxorubicine sous forme conventionnelle.

Selon le RCP d'ADRIBLASTINE[®], « la probabilité de développer une insuffisance cardiaque congestive, estimée à 1 à 2 % pour une dose cumulée de 300 mg/m², augmente lentement jusqu'à des doses cumulatives de doxorubicine de 450 à 550 mg/m². Au-delà, le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente rapidement. Il est donc recommandé de ne pas dépasser une dose cumulative maximale de 550 mg/m² ». Néanmoins, il est également précisé que la toxicité cardiaque associée à la doxorubicine peut survenir à des doses cumulatives plus faibles [BDM, 2015].

A noter qu'en 2003, suite à l'analyse de trois études de phase III menées chez 630 patients traités par doxorubicine conventionnelle en association à d'autres anticancéreux ou à une radiothérapie, Swain, Whaley et Ewer ont suggéré que de tels effets indésirables cardiaques peuvent survenir plus fréquemment et à des doses cumulées plus faibles. Dans cette analyse, l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive était de 5 %, 7,9 %, 15,7 %, 26 % et 48 % pour des patients ayant reçu des doses cumulées de doxorubicine de respectivement 400, 450, 500, 550 et 700 mg/m². Des cas ont également été rapportés à des doses cumulatives faibles, de seulement 300 mg/m².

De plus, en 2014, Vejpongsa et Yeh ont rapporté que des modifications cardiaques histologiques avaient déjà été identifiées chez des patients ayant reçu des doses cumulatives de seulement 200 mg/m² et que la présence de troponine a parfois été objectivée dès la fin d'une première administration d'anthracycline. Aussi, il n'existe pas de dose cumulative minimale qui mettrait les patients à l'abri de tout effet indésirable cardiaque.

Outre l'importance de la dose cumulative, il existe plusieurs autres facteurs de risque de développer une cardiotoxicité chronique lors d'un traitement par doxorubicine conventionnelle :

- L'âge : le risque est supérieur chez les enfants et les adolescents [BDM, 2015] ainsi que chez les patients de plus de 70 ans [Lao, Madani et Puértolas, 2013]
- Le sexe : le risque est plus élevé chez les femmes que chez les hommes [BDM, 2015]
- Le mode d'administration : le risque est augmenté lorsque la doxorubicine est injectée sous forme de bolus par comparaison à la perfusion continue et ceci est en lien avec les pics plasmatiques observés lors d'administrations rapides [Lao, Madani et Puértolas, 2013]
- Des antécédents de pathologies cardiaques [Safra, 2003]
- Des antécédents d'hypertension [Lao, Madani et Puértolas, 2013]
- Des antécédents de radiothérapie médiastinale [Safra, 2003]

- Des traitements concomitants par cyclophosphamide, paclitaxel ou trastuzumab [Lao, Madani et Puértolas, 2013]
- Des traitements antérieurs par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones [BDM, 2015]

A ce jour, il est admis que les mécanismes impliqués dans le développement d'une cardiotoxicité lors de traitements par anthracyclines diffèrent des principaux mécanismes d'action mis en jeu au niveau des cellules tumorales, à savoir l'intercalation avec les ADN et ARN polymérase et l'inhibition des topo-isomérases de type II. En effet, ces dernières enzymes sont très peu exprimées au niveau des cellules cardiaques. Plusieurs hypothèses ont été formulées, impliquant la formation de radicaux libres ou de métabolites toxiques ou encore l'induction d'un niveau d'apoptose plus élevé. Un détail de ces hypothèses est présenté dans l'annexe 1.

La prévention de cette cardiotoxicité lors de traitements par doxorubicine conventionnelle nécessite, d'une part, le respect des facteurs de risque cités précédemment et, d'autre part, une surveillance attentive de la fonction cardiaque. Selon les recommandations, avant le traitement, chaque patient doit subir une évaluation clinique de sa fonction cardiaque, un ECG et soit une scintigraphie ventriculaire, soit une échocardiographie. Au cours du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée régulièrement par scintigraphie ventriculaire et/ou par échocardiographie, tout particulièrement lors de l'utilisation de doses élevées ou de doses cumulatives élevées de doxorubicine. Dès les premiers signes d'altération fonctionnelle, définie comme une diminution de la FEVG par rapport à sa valeur initiale de plus de 20 points jusqu'à une valeur finale supérieure à 50 % ou de plus de 10 points jusqu'à une valeur finale inférieure à 50 %, et/ou dès les premiers symptômes d'insuffisance cardiaque, un arrêt immédiat du traitement par doxorubicine est conseillé [BDM, 2015].

Il existe également un médicament cardioprotecteur : le dexrazoxane (CARDIOXANE[®]), pouvant être administré à titre préventif lors de chimiothérapies comprenant de la doxorubicine. Il s'agit d'un chélateur du fer intracellulaire capable de diminuer la formation du complexe $\text{Fe}^{3+}(\text{doxorubicine})_3$ et ainsi la formation de radicaux libres. Son effet cardioprotecteur, bien qu'incomplet, a été démontré par plusieurs études. Cependant, le dexrazoxane est à l'origine d'une diminution de l'activité antitumorale ainsi que d'une augmentation des myélosuppressions sévères, des infections graves et des cancers secondaires, en particulier chez les enfants. A ce jour, il est ainsi contre-indiqué chez les enfants et adolescents et réservé aux patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique [Castel, Despas, Modesto *et al.*, 2013].

Leucémies secondaires

Elles peuvent être, ou non, précédées d'une phase préleucémique et surviennent généralement après une période de latence de 1 à 3 ans. Certains facteurs de risque sont à ce jour identifiés tels qu'une association à d'autres anticancéreux agissant également au niveau de l'ADN, une

association à une radiothérapie, ou encore une dose cumulative élevée de doxorubicine [BDM, 2015].

Néphrotoxicité

L'action toxique de la doxorubicine au niveau des reins s'effectue via la production de radicaux libres et l'induction d'un stress oxydatif provoquant des lésions au niveau des mitochondries [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

La base de données de référence en termes de néphrotoxicité des médicaments rapporte 1 cas d'atteinte rénale biologique, 3 cas d'atteinte rénale aiguë, 1 cas d'atteinte rénale chronique, 1 cas de néphrite vasculaire, et des cas d'hématurie ou de protéinurie [NEPHROTOX[®], 2009].

Hépatotoxicité

Au cours du métabolisme hépatique de la doxorubicine, des quantités importantes de radicaux libres sont produites selon le mécanisme décrit précédemment. Le stress oxydatif induit peut provoquer de nombreux dégâts au niveau des hépatocytes [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

La base de données de références en termes d'hépatotoxicité des médicaments rapporte 9 cas d'atteinte hépatique biologique sans signes cliniques (fréquence maximale de 85 %), 17 cas d'hépatite aiguë (fréquence maximale de 23 %), 9 cas d'hépatite massive, 5 cas d'atteinte hépatique vasculaire et 1 cas de tumeur hépatique maligne [HEPATOX[®], 2014].

En raison de cette potentielle hépatotoxicité et du métabolisme hépatobiliaire de la doxorubicine, les taux de bilirubine sérique totale et d'ASAT doivent être déterminés avant et pendant le traitement [BDM, 2015].

b. Particularités de la doxorubicine liposomale (MYOCET[®])

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la doxorubicine liposomale (MYOCET[®]) sont hématologiques : leucopénies (70 % des patients), neutropénies (46 %), thrombocytopénies (31 %), anémies (30 %), gastro-intestinaux : nausées-vomissements (73 %), et cutanéomuqueux : stomatites/inflammations des muqueuses (42 %), alopecies (66 %) [Commission Européenne, 2015]. Ces toxicités non spécifiques touchant les cellules à renouvellement rapide sont également décrites avec la doxorubicine sous forme conventionnelle.

La littérature confirme, avec MYOCET[®], la diminution, déjà mentionnée dans le RCP, des neutropénies de grade 4, des nausées et vomissements de grade ≥ 3 , des diarrhées de grade ≥ 3 et de la cardiotoxicité. De plus, des études rapportent une réduction des stomatites de tous grades et des infections. Une amélioration du profil de toxicité connu de la doxorubicine sous forme conventionnelle est ainsi décrite avec la forme liposomale, en particulier au niveau cardiaque.

A noter également que la survenue d'une toxicité cutanée est rare (aucun syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade ≥ 3 n'a été observé lors des études de phase III), ce qui n'est pas le cas pour la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®) [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002]. De plus, sur 9 cas d'extravasation survenus lors des essais cliniques, aucun cas n'a été associé à une ulcération, une nécrose ou une lésion cutanée sévère, ce qui semble indiquer une diminution du potentiel irritant [BDM, 2015].

En revanche, contrairement à ADRIBLASTINE®, MYOCET® est en lien avec la survenue de nombreuses réactions associées à la perfusion [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002].

Diminution de la toxicité cardiaque

En 2002, Batist, Barton, Chaikin *et al.* ont effectué un bilan de l'efficacité antitumorale et de la cardiotoxicité de MYOCET® au cours de trois études de phase III. Leurs résultats sont présentés par le tableau VI.

Tableau VI : Efficacité antitumorale et cardiotoxicité au cours de trois études de phases III de MYOCET®
[Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002]

	Etude 1		Etude 2		Etude 3	
	MC	AC	M	A	MC	EC
Nombre de patients	142	155	108	116	80	80
Efficacité antitumorale						
Taux de réponse (%)	43	43	26	26	46	39
Cardiotoxicité						
Incidence de cardiotoxicité (%)	6	21	17	37	12	10
Cas d'insuffisance cardiaque congestive (nombre)	0	5	2	9	0	0
Dose cumulative moyenne de doxorubicine pour l'apparition d'un évènement cardiaque (mg/m ²)	> 2 220	480	785	533	-	-
Durée moyenne de traitement pour l'apparition d'un évènement cardiaque (mois)	> 22	10	9,8	6,9	-	-
Patients ayant une biopsie cardiaque de grade 3 (%)	-	-	0	7	-	-

Etude 1 : MC = MYOCET® 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² versus AC = ADRIBLASTINE® 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²

Etude 2 : M = MYOCET® 75 mg/m² versus A = ADRIBLASTINE® 75 mg/m²

Etude 3 : MC = MYOCET® 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² versus EC = épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²

Ce bilan démontre d'une part que l'encapsulation de la doxorubicine dans les liposomes de MYOCET® ne compromet pas son efficacité antitumorale et d'autre part qu'elle est à l'origine d'une baisse significative de la cardiotoxicité de la doxorubicine. Cette dernière est mise en évidence par la diminution de l'incidence de cardiotoxicité et l'augmentation de la dose cumulative moyenne nécessaire à la survenue d'un tel évènement.

Une efficacité antitumorale supérieure de l'association MYOCET[®]/cyclophosphamide par rapport à l'association épirubicine/cyclophosphamide est mise en évidence par l'étude 3, à doses équivalentes et pour une incidence de cardiotoxicité proche. Or, l'épirubicine (FARMORUBICINE[®]) est une molécule souvent employée comme solution alternative à ADRIBLASTINE[®], en raison de sa cardiotoxicité plus faible (dose cumulative totale conseillée de 900 mg/m² contre à 550 mg/m² pour ADRIBLASTINE[®]) [Delemasure, Vergely, Zeller *et al.*, 2006]. Aussi, MYOCET[®] pourrait constituer une meilleure alternative que l'épirubicine à ADRIBLASTINE[®] [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002].

Cependant, le biais majeur des études de phase III présentées ci-dessus est de n'avoir inclus que des patients n'ayant aucun antécédent cardiovasculaire. Or, contrairement à ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] n'est pas contre-indiqué en cas d'infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois) ou d'arythmie sévère ou encore en cas de traitements antérieurs par la doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine et/ou d'autres anthracyclines ou anthracènediones à la dose maximale cumulative [Commission Européenne, 2015]. Il serait donc intéressant de connaître son potentiel cardiotoxique chez ces patients à risque cardiaque augmenté.

C'est pourquoi, en 2009, Leonard, Williams, Tulpule *et al.* ont réalisé une étude sur 68 patients ayant reçu initialement un traitement par doxorubicine conventionnelle à des doses comparables et recevant pour la suite de leur chimiothérapie soit MYOCET[®] soit à nouveau de la doxorubicine conventionnelle. L'incidence des événements cardiaques était de 22 % pour le groupe MYOCET[®] contre 39 % pour le groupe doxorubicine conventionnelle. La dose cumulative moyenne nécessaire à l'apparition d'un événement indésirable cardiaque était de 780 mg/m² pour le groupe MYOCET[®] contre 580 mg/m² pour le groupe doxorubicine conventionnelle. Il existe ainsi une diminution du risque de cardiotoxicité de MYOCET[®] par rapport à la doxorubicine conventionnelle chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par doxorubicine conventionnelle et donc présentant un facteur de risque de développer une cardiotoxicité.

A noter qu'aucune étude n'est disponible quant aux autres facteurs de risque tels que des antécédents cardiovasculaires.

Alors que les résultats décrits ci-dessus pourraient inciter à administrer des doses cumulatives de doxorubicine plus importantes avec MYOCET[®] dans l'espoir d'obtenir une meilleure réponse tumorale tout en conservant une cardiotoxicité acceptable [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002], certaines études indiquent qu'il ne s'agit pas d'une bonne stratégie. En effet, en 1999, Shapiro, Ervin, Welles *et al.* ont réalisé une étude sur 52 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et recevant de hautes doses de doxorubicine liposomale (135 mg/m² par cure) en association à du filgrastim (5 µg/kg par cure). La dose cumulative moyenne de doxorubicine liposomale administrée était de 405 mg/m² (de 135 à 1 065 mg/m²), l'efficacité antitumorale n'était pas augmentée, 38 % des patientes ont développé un événement indésirable cardiaque et 13 % une insuffisance cardiaque congestive, ce qui correspond à une incidence de cardiotoxicité importante. A noter également le décès d'un patient ayant reçu

une dose cumulative de 1 035 mg/m², des suites d'une cardiomyopathie. Malgré une diminution de la cardiotoxicité de la doxorubicine avec MYOCET[®] lors de l'administration de doses modérées, il semblerait ainsi que l'administration de doses élevées soit capable d'annuler ce bénéfice [Safra, 2003].

Réactions en relation avec la perfusion

Ces réactions impliquent de nombreux symptômes tels que : rougeur, dyspnée, fièvre, œdème facial, céphalée, douleur lombaire, frissons, oppression thoracique et pharyngée, hypotension... [Commission Européenne, 2015]. Elles surviennent au cours de l'administration et sont souvent désignées par des termes spécifiques de l'hypersensibilité de type I, à savoir : « réactions d'hypersensibilité », « réactions anaphylactiques » ou encore « réactions allergiques ». Or, ces réactions observées lors des perfusions de MYOCET[®] sont très rarement en lien avec une hypersensibilité de type I. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément [Szebeni, 2014]. De ce fait, il est nécessaire de faire la distinction entre ces deux types de réactions.

Les réactions d'hypersensibilité de type I (ou immédiate ou anaphylactique), parfois nommées plus simplement « réactions allergiques », font intervenir le système immunitaire. Elles sont médiées par les IgE, anticorps spécifiques d'allergènes, dont la production nécessite un premier contact asymptomatique avec l'allergène et qui provoquent, lors d'une seconde exposition, la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles en se liant à leur récepteur à leur surface [Ghaffar et Hudrisier, 2014].

Les réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément (« C activation-related pseudoallergy » ou « CARPA » en anglais) sont appelées ainsi car elles font intervenir le système du complément. Ce système se compose d'un ensemble de plus de vingt protéines sériques différentes produites par plusieurs types cellulaires tels que les hépatocytes, les macrophages et les cellules épithéliales intestinales. Il ne fait pas partie à proprement parler du système immunitaire mais participe à la réponse immunitaire et en particulier à l'immunité innée via l'élimination des micro-organismes pathogènes. La mise en place de cette immunité innée ne nécessite pas de premier contact et les réactions impliquées ne sont donc pas des « réactions allergiques » au sens strict [Mayer et Hudrisier, 2012].

Comme indiqué précédemment, c'est aux CARPA qu'est due l'incidence élevée de réactions lors de perfusions de MYOCET[®]. En effet, même si des réactions d'hypersensibilité de type I peuvent survenir avec les formes liposomales, le principal mécanisme impliqué dans les phénomènes observés lors de l'administration de telles formes médicamenteuses correspond à une activation du système du complément [Szebeni, 2014]. Depuis 1986, ces réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément ont ainsi été décrites avec l'ensemble des formes liposomales mises sur le marché, notamment MYOCET[®], CAELYX[®], DAUNOXOME[®] (daunorubicine liposomale), ABELCET[®] (amphotéricine B sous forme de rubans lipidiques), et AMBISOME[®] (amphotéricine B liposomale) [Szebeni,

Muggia, Gabizon *et al.*, 2011]. A noter que de telles réactions surviennent également avec les formes micellaires, les anticorps, les protéines pégylées, les produits de contraste, les enzymes/protéines/peptides et divers autres médicaments [Szebeni, 2014].

Cette activation du système du complément lors de l'administration de formes liposomales est due à leur structure et à leur composition. D'une part, les liposomes possèdent une forme et une taille similaires à celles des micro-organismes pathogènes (virus, nano-bactéries...) et des débris cellulaires issus de l'apoptose (microparticules membranaires...) dont le système du complément assure la destruction. D'autre part, la bicouche phospholipidique des liposomes est dépourvue de certaines protéines membranaires dont la présence permet au système du complément de considérer un élément comme « non pathogène » pour l'organisme. Ces protéines membranaires, représentées par la figure 18, sont des inhibiteurs du système du complément tels que le récepteur du complément CR1, le facteur d'accélération de dissociation (DAF), la protéine cofacteur de membrane (MCP) ou encore la protéine CD59. En leur absence, les liposomes sont identifiés par le système du complément comme étant des éléments « pathogènes » pour l'organisme [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011].

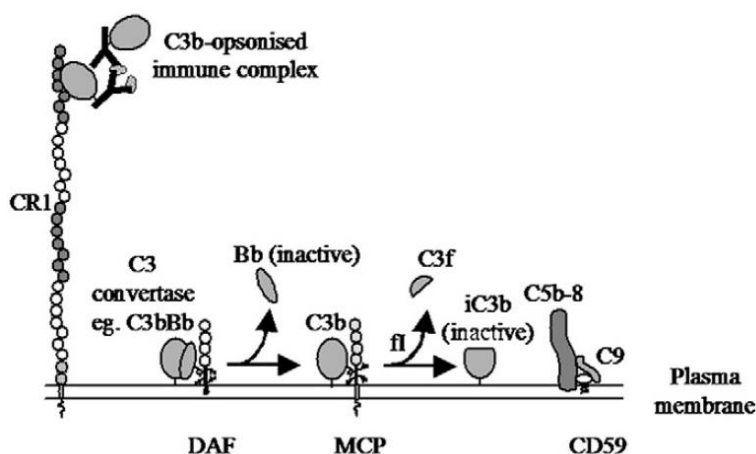


Figure 18 : Protéines membranaires inhibitrices du système du complément [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011]

Le système du complément peut être activé selon trois voies différentes : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Celles-ci sont présentées en détail dans l'annexe 2. Lors des réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément, les trois voies d'activation peuvent être impliquées, selon un ratio propre à chaque spécialité pharmaceutique. A noter que ce ratio n'est pas connu pour MYOCET[®]. Cette activation ne correspond en réalité qu'à la première étape d'un processus complexe présenté par la figure 19 et impliquant trois phénomènes majeurs [Szebeni, 2014] :

1. **Activation du système du complément** conduisant à la formation de plusieurs molécules biologiquement actives telles que les anaphylatoxines
2. **Stimulation des cellules sanguines et des cellules sécrétrices de médiateurs de l'allergie** (mastocytes, polynucléaires basophiles, macrophages) par les anaphylatoxines

3. Déclenchement de réponses variées au niveau des cellules effectrices via :

- D'une part, l'action directe des anaphylatoxines au niveau de ces cellules
- D'autre part, l'action des médiateurs de l'allergie libérés par les cellules sécrétrices elles-mêmes stimulées par les anaphylatoxines, à savoir : des médiateurs préformés (PAF, histamine, tryptase, TXA₂) libérés immédiatement, et des médiateurs synthétisés *de novo* par ces cellules et donc libérés plus tardivement

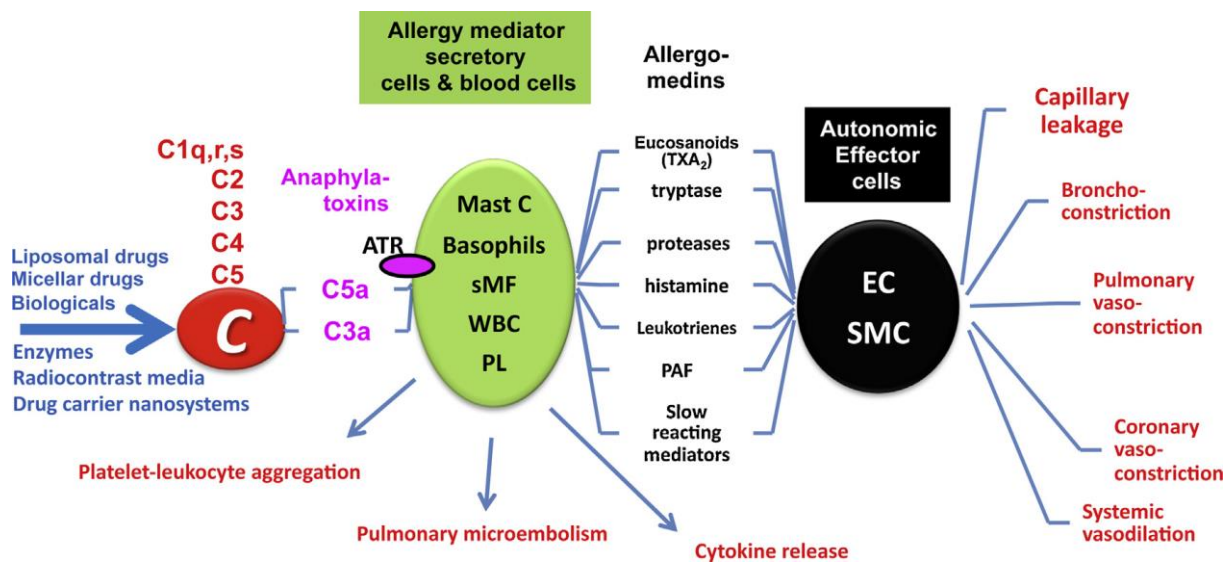


Figure 19 : Mécanisme « cascade » des réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément [Szebeni, 2014]

De ce processus multiphasique, il résulte des réactions cliniques en plusieurs temps (action directe des anaphylatoxines au niveau des cellules effectrices, action des médiateurs préformés puis action des médiateurs synthétisés *de novo*). Ainsi, il existe une grande variabilité interindividuelle des délais de survenue et de résolution de ces réactions [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011].

Une importante variabilité caractérise également l'ensemble des symptômes pouvant être observés lors de ce type de réactions. En effet, tous les organes peuvent être touchés, de façon plus ou moins importante, notamment en fonction de l'abondance des cellules impliquées à leur niveau [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011]. Les symptômes les plus fréquents sont présentés par le tableau VII.

Tableau VII : Principaux symptômes observés lors de réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément [Szebeni, 2014]

Type de symptômes	Symptômes les plus fréquents
Cardiovasculaires	Angioœdème – Arythmie – Choc cardiogénique – Œdème – Hypertension – Hypotension – Hypoxie – Infarctus du myocarde – Tachycardie – Fibrillation ventriculaire – Syncope
Broncho-pulmonaires	Pause respiratoire – Bronchospasme – Toux – Dyspnée – Enrouement – Hyperventilation – Laryngospasme – Détresse respiratoire – Essoufflement – Eternuement – Stridor
Hématologiques	Granulopénie – Leucopénie – Lymphopénie – Thrombocytopénie
Cutanéomuqueux	Cyanose – Erythème – Bouffées de chaleur – Congestion nasale – Eruption – Rhinite – Gonflement – Urticaire
Gastro-intestinaux	Ballonnements – Crampes – Diarrhée – Goût métallique – Nausée – Vomissements
Neuro-psycho-somatiques	Douleurs dorsales – Douleurs thoraciques – Oppression thoracique – Confusion – Vertige – Sensation de mort imminente – Peur – Céphalées – Panique
Systémiques	Frissons – Hypersudation – Sensations de chaleur – Fièvre – Perte de conscience – Rigidité – Transpiration

Les effets figurant en rouge dans le tableau sont ceux engageant le pronostic vital

La gravité de ces réactions est également très variable. Si elles sont la plupart du temps sans conséquences, elles peuvent parfois s'avérer fatales. Lorsque c'est le cas, le décès est généralement dû à une défaillance cardiaque [Szebeni, 2014].

Bien que ces réactions pseudo-allergiques ne se manifestent pas chez tous les patients par des symptômes spécifiques, il existe certaines caractéristiques permettant de les différencier des réactions d'hypersensibilité de type I avec lesquelles elles sont parfois confondues. Celles-ci sont présentées par le tableau VIII.

Tableau VIII : Différences observées entre les réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément et les réactions d'hypersensibilité de type I [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011]

	Réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément	Réactions d'hypersensibilité de type I, immédiate, anaphylactique
Incidence	Importante (2 à 10 % ou plus)	Faible
Médiateur	Système du complément	Système immunitaire (IgE)
Moment de survenue	Le plus souvent lors de la première administration du médicament (rarement lors de la deuxième ou troisième), sans exposition antérieure	Lors d'administrations ultérieures à une première exposition au médicament n'ayant pas donné lieu à une réaction
Réexposition	Réaction moins importante voire absente	Réaction de plus en plus importante
Influence de la vitesse de perfusion	Oui	Non
Résolution	Spontanée	Sous traitement
Prémédication	Efficace	Inefficace
Réponse aux tests allergiques	Non	Oui

Ces réactions associées à une activation du système du complément sont ainsi à l'origine de nombreux effets indésirables observés lors de premières perfusions de MYOCET[®] ne pouvant pas être attribués à l'hypersensibilité de type I. La prévention de ces réactions peut s'effectuer via une prémédication incluant des antihistaminiques ainsi que des corticoïdes [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011].

En cas de survenue d'une réaction, la diminution de la vitesse de perfusion a montré une certaine efficacité. A noter que le RCP de MYOCET[®] stipule que ces phénomènes aigus seraient observés lors de perfusions rapides et qu'ils pourraient être évités grâce à une durée de perfusion d'une heure. Cependant, la perfusion d'une heure est le mode d'administration recommandé pour tout patient traité par MYOCET[®], que celui-ci ait ou non des antécédents de réaction lors d'une perfusion [Commission Européenne, 2015]. Dans certains cas, un arrêt de l'administration ainsi que la mise en place d'un traitement symptomatique peuvent s'avérer nécessaires [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011].

c. Particularités de la doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX[®])

Par rapport à la doxorubicine sous forme conventionnelle, la littérature rapporte avec CAELYX[®] une diminution des cas de myélosuppression, de nausées et vomissements, d'alopécie et surtout de toxicité cardiaque. A l'inverse, une augmentation des cas de mucites/stomatites et surtout d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) est largement décrite. A noter que ces différences sont généralement étudiées dans les cancers du sein et de l'ovaire pour lesquels les posologies utilisées (50 mg/m² toutes les 4 semaines) sont les plus

proches de celle de la doxorubicine sous forme conventionnelle (40 à 75 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines). Il est également décrit avec CAELYX[®] de nombreuses autres réactions cutanées [Gabizon, 2001], des tumeurs secondaires de la cavité buccale [Commission Européenne, 2015] et des affections pulmonaires survenues lors de protocoles n'utilisant que CAELYX[®] [Inaba, Arimoto, Hoya *et al.*, 2012] [Nevadunsky, Mbagwu, Mizrahi *et al.*, 2013]. Enfin, comme avec MYOCET[®], des réactions en relation avec la perfusion sont fréquemment observées [Gabizon, Shmeeda et Grenader, 2012].

A noter que suivant l'indication du traitement, des différences dans le profil d'effets indésirables de CAELYX[®] sont identifiées. Dans les cancers du sein et de l'ovaire, pour lesquels les posologies utilisées sont de 50 mg/m² toutes les 4 semaines, les principaux effets indésirables sont l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) ainsi que les nausées et mucites/stomatites. Dans le myélome multiple et le sarcome de Kaposi associé au SIDA pour lesquels les posologies utilisées sont respectivement de 30 mg/m² toutes les 3 semaines et de 20 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines, l'incidence de l'EPP, effet indésirable dose-dépendant, est nettement plus faible. Les mucites/stomatites, autres effets indésirables dose-dépendants, sont également moins fréquentes. Au contraire, l'incidence des atteintes hématologiques est plus élevée. Cependant, dans ces deux pathologies, les affections hématologiques peuvent aussi être des conséquences de la maladie elle-même. En effet, dans le cas du myélome multiple, la moelle osseuse est le siège du cancer, ce qui conduit souvent au développement d'une insuffisance médullaire et dans le cas du sarcome de Kaposi associé au SIDA, le système immunitaire des patients est particulièrement fragilisé.

Le tableau IX présente, pour chaque indication de CAELYX[®], les effets indésirables dont la fréquence est précisément indiquée dans le RCP. A noter qu'une fréquence indicative de l'EPP a été rajoutée pour le sarcome de Kaposi associé au SIDA. Les effets indésirables figurant en rouge sont les plus caractéristiques de l'indication concernée.

**Tableau IX : Principaux effets indésirables de CAELYX® en fonction de son indication
[Commission Européenne, 2015]**

Indication	Cancers du sein et de l’ovaire	Myélome multiple	Sarcome de Kaposi associé au SIDA
Posologie	50 mg/m ² toutes les 4 semaines	30 mg/m ² toutes les 3 semaines	20 mg/m ² toutes les 2 à 3 semaines
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	EPP ~ 45 % Alopécie 20 %	EPP 16 %	EPP entre 0,1 et 1 %
Affections gastro-intestinales	Nausées 37 % Vomissements 19 % Mucite 23 % Stomatite 22 %	Nausées 40 % Vomissements 28 % Diarrhées 35 % Constipation 22 % Stomatite 16 %	
Affections hématologiques	Neutropénie 4 % (effets mettant en jeu le pronostic vital < 1 %)	Neutropénie 33 % Thrombopénie 29 % Anémie 7 % Fatigue 27 %	Myélosuppression ~ 50 % Infections respiratoires opportunistes Thrombopénie < 5 % Anémie < 5 %
Réactions en relation avec la perfusion	10,8 %	3 %	5 à 10 %

Variabilité du profil d’effets indésirables de CAELYX®

Influence de la distribution tissulaire des liposomes

De par sa forme liposomale pégylée, CAELYX® s’accumule au niveau des cellules tumorales. Ce phénomène a été démontré par de nombreuses études menées en cancérologie humaine. Par exemple, dans le sarcome de Kaposi associé au SIDA, les concentrations mesurées au niveau des tumeurs sont 10 à 15 fois plus élevées que celles mesurées au niveau de la peau saine adjacente à ces lésions. Autre exemple, dans le cas de métastases osseuses issues d’un cancer du sein, les concentrations mesurées au niveau des métastases sont 10 fois plus élevées que celles mesurées au niveau des muscles adjacents [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].

En 2001, Harrington, Mohammadtaghi, Uster *et al.* ont administré des liposomes pégylés radiomarqués de structure identique à celle des liposomes de CAELYX® à 17 patients porteurs de diverses tumeurs solides. Pour 15 des 17 patients, l’imagerie médicale a permis de visualiser la ou les tumeurs, démontrant ainsi une accumulation des liposomes au niveau des cellules tumorales. D’autres localisations préférentielles ont été mises en évidence au niveau des sites riches en macrophages (foie, rate et moelle osseuse), ce qui confirme l’existence du phénomène de capture des liposomes par le système des phagocytes mononucléés, même lors

de l'utilisation de liposomes pégylés. Enfin, une accumulation au niveau des muqueuses et de la peau a également été observée. La figure 20 correspond au résultat de cette expérience pour un patient atteint d'un cancer du poumon. La radiographie révèle une accumulation des liposomes pégylés radiomarqués au niveau de la tumeur ainsi qu'au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

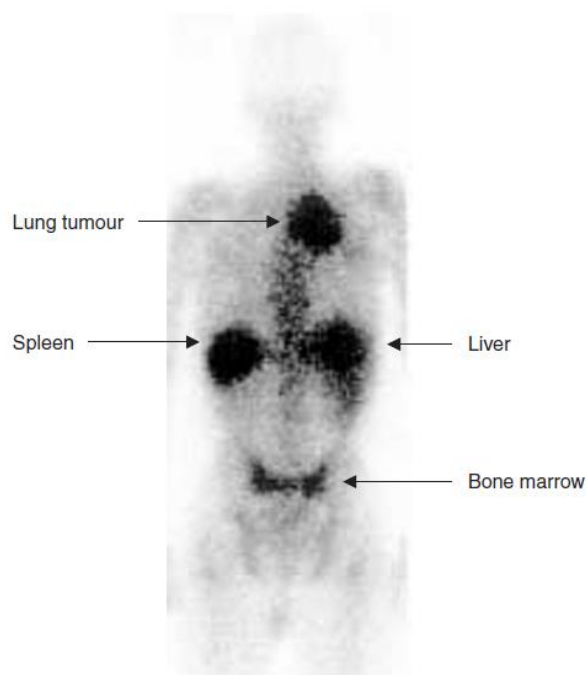


Figure 20 : Radiographie d'un patient atteint d'un cancer du poumon ayant reçu 45 heures auparavant une administration de liposomes pégylés radiomarqués identiques aux liposomes de CAELYX®
[Harrington, Mohammadtaghi, Uster *et al.*, 2001]

Cette distribution particulière explique qu'en fonction de la pathologie dont souffre le patient, les effets indésirables observés peuvent être différents. Par exemple, dans le cas du myélome multiple, les cellules de la moelle osseuse qui sont le siège du cancer sont ciblées par CAELYX®. Une importante fréquence d'effets indésirables hématologiques est ainsi observée.

Influence du schéma posologique

Le profil d'effets indésirables de CAELYX® dépend également du schéma posologique utilisé, en lien avec l'indication du traitement. En effet, les mucites (stomatites surtout et pharyngites parfois) sont plus fréquentes et plus sévères lorsque le schéma utilise une dose par cure élevée. Quant à l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), elle est plus fréquente et plus sévère lorsque le schéma utilise un intervalle entre les cures faible (trois semaines) en association à une dose par cure relativement élevée (35 mg/m²) que lorsqu'il utilise un intervalle entre les cures plus important (4 semaines) en association à une dose par cure plus élevée (50 mg/m²) [Lyass, Uziely, Ben-Yosef *et al.*, 2000]. Ces données sont détaillées par le tableau X.

Tableau IX : Fréquence des stomatites et de l'EPP en fonction de divers schémas posologiques
[Lyass, Uziely, Ben-Yosef *et al.*, 2000]

Schéma posologique	Pourcentage de patients développant une stomatite de grade 2 à 4	Pourcentage de patients développant une EPP de grade 2 à 3
35 mg/m² toutes les 3 semaines	36 %	73 %
45 mg/m² toutes les 3 semaines	20 %	40 %
50 mg/m² toutes les 4 semaines	80 %	20 %
60 mg/m² toutes les 4 semaines	83 %	33 %
65 mg/m² toutes les 5 semaines	67 %	17 %
70 mg/m² toutes les 6 semaines	83 %	33 %

En termes de paramètres pharmacocinétiques, la fréquence des stomatites est significativement corrélée à la dose et à la concentration plasmatique maximale observée ($C_{\max}$) alors que celle de l'EPP est significativement corrélée au temps de demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$). Enfin, en cas de myélosuppression, le nadir est significativement corrélé à la dose et à $C_{\max}$ [Lyass, Uziely, Ben-Yosef *et al.*, 2000].

Diminution de la toxicité cardiaque

La littérature apporte des précisions sur l'étude de phase III citée dans le RCP. Celle-ci a été réalisée chez 509 patients atteints d'un cancer du sein métastatique et traités soit par CAELYX[®], soit par doxorubicine conventionnelle. Les deux échantillons possédaient une proportion comparable de patients ayant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque congestive (48 % pour le groupe CAELYX[®] et 47 % pour le groupe doxorubicine conventionnelle) et de patients ayant des antécédents de traitements par anthracyclines (15 % pour le groupe CAELYX[®] et 16 % pour le groupe doxorubicine conventionnelle) [Safra, 2003]. Les principaux résultats de cette étude relatifs à la cardiotoxicité sont présentés par le tableau XI.

Tableau X : Cardiotoxicité lors de l'étude de phase III CAELYX[®] versus doxorubicine conventionnelle conduite sur 509 patients atteints d'un cancer du sein métastatique [Safra, 2003]

	CAELYX[®] 50 mg/m² toutes les 4 semaines (n = 254)	Doxorubicine conventionnelle 60 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 255)
Cardiotoxicité (baisse significative de la FEVG)	4 %	19 %
Cardiotoxicité avec signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive	0 %	4 %
Cardiotoxicité sans signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive	4 %	15 %

Malgré la présence de facteurs de risque, une diminution de la toxicité cardiaque est observée avec CAELYX[®]. Ces facteurs ainsi que leur influence sur la cardiotoxicité de la doxorubicine sont détaillés par le tableau XII.

Tableau XI : Cardiotoxicité de CAELYX[®] et de la doxorubicine conventionnelle en présence de facteurs de risque de développer une insuffisance cardiaque congestive [Safra, 2003]

Facteur de risque	Nombre de patients	Absence de cardiotoxicité	Présence de cardiotoxicité	HR
Age > 55 ans				2,04
CAELYX [®]	159	96 %	4 %	
Doxorubicine conventionnelle	152	88 %	12 %	
Traitement antérieur par anthracyclines				7,27
CAELYX [®]	38	97 %	3 %	
Doxorubicine conventionnelle	40	72 %	28 %	
Facteurs de risque cardiaque				2,7
CAELYX [®]	122	96 %	4 %	
Doxorubicine conventionnelle	121	83 %	17 %	

HR = Hazard Ratio = rapport des risques instantanés

La diminution de toxicité cardiaque observée avec CAELYX[®] est particulièrement significative en cas de traitement antérieur par anthracyclines. Elle est également significative en cas d'âge de plus de 55 ans et en présence de facteurs de risque cardiaque.

A noter que parmi l'ensemble des patients ayant reçu, lors de cette étude, des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 500-550 mg/m², le risque de développer une cardiotoxicité était de 11 % pour le groupe CAELYX[®] contre 40 % pour le groupe doxorubicine conventionnelle. De plus, comme l'indique la figure 21, à partir de doses cumulées de doxorubicine supérieures à 450 mg/m², une baisse significative de la FEVG a été mise en évidence chez les patients traités par doxorubicine conventionnelle mais pas chez ceux traités par CAELYX[®] [Safra, 2003].

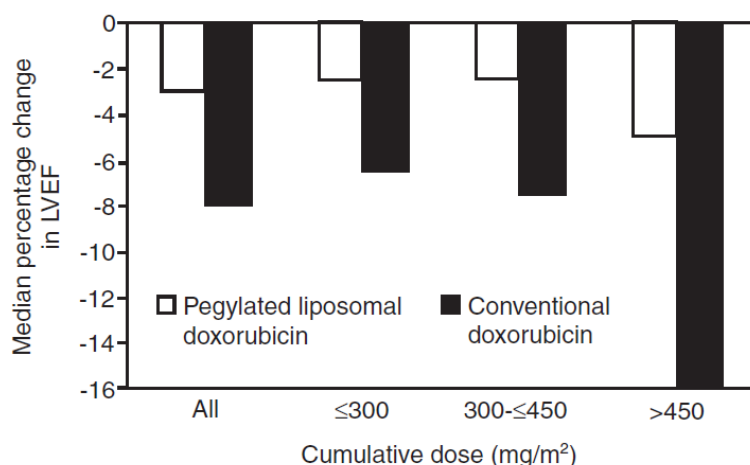


Figure 21 : Diminution moyenne de la FEVG (%) en fonction de la dose cumulée de doxorubicine administrée : CAELYX[®] versus forme conventionnelle [Safra, 2003]

Cette observation selon laquelle CAELYX[®] serait moins cardiotoxique que la doxorubicine conventionnelle même lors de l'utilisation de hautes doses cumulées est confirmée par plusieurs autres études.

Lors des essais cliniques de CAELYX[®], une analyse a été menée sur 88 patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, traitées à la posologie de 50 mg/m² toutes les 4 semaines et ayant reçu une dose cumulée supérieure à 400 mg/m² (jusqu'à 1 532 mg/m²). Treize patientes (environ 15 %) ont présenté une diminution significative de leur FEVG. Un arrêt du traitement a été décidé chez seulement une d'entre elles en raison de signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive [Duggan et Keating, 2011].

De plus, toujours lors des essais cliniques, des biopsies endomyocardiques effectuées chez 8 patients porteurs de tumeurs solides ayant reçu des doses cumulées de CAELYX[®] de 509 mg/m² à 1 680 mg/m² ont indiqué une absence de cardiotoxicité ou une cardiotoxicité faible [Duggan et Keating, 2011].

Aussi, pour des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 500 mg/m², le risque de développer une cardiotoxicité est plus faible avec CAELYX[®] qu'avec une forme conventionnelle. Certains auteurs ont ainsi suggéré que l'utilisation de CAELYX[®] pourrait permettre d'administrer des doses cumulées de doxorubicine plus importantes et de réaliser des traitements plus longs afin d'accroître l'exposition de la tumeur au médicament [Safra, 2003].

Augmentation des cas de mucites/stomatites

Les mucites représentent la principale toxicité aiguë dose-limitante de CAELYX[®]. Elles limitent la dose maximale pouvant être administrée par cure à 70 mg/m². En effet, la sévérité et la durée d'évolution des mucites observées à des doses supérieures interdisent l'utilisation de telles posologies [Gabizon, 2001].

Cet effet se produit le plus souvent après la première cure de CAELYX[®] et touche généralement la cavité buccale (stomatites). Cependant, des pharyngites et des œsophagites sont également rapportées ainsi que, plus rarement, des cas de vulvites, de vaginites ou encore de réactions péri-anales [Gabizon, 2001].

Suivant le grade de la mucite et le temps écoulé depuis la dernière administration, la conduite à tenir est indiquée dans le RCP. L'administration peut être retardée et/ou la dose réduite de 25 %. Généralement, une diminution de la dose suffit à éviter une récurrence ou à réduire la sévérité de la mucite de façon à la rendre supportable (grade 1). Dans les cas les plus graves, le traitement peut être arrêté [Commission Européenne, 2015]. Le détail de ces recommandations est présenté dans l'annexe 3.

L'augmentation des cas de mucites observée avec la forme liposomale pégylée serait due à une accumulation des liposomes pégylés au niveau des muqueuses [Gabizon, Shmeeda et Barenholz, 2003].

Erythrodysesthésie palmo-plantaire

L'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), aussi appelée syndrome mains-pieds ou encore érythème acral ou érythème palmo-plantaire, est une réaction dermatologique localisée et non-spécifique touchant principalement la paume des mains et/ou la plante des pieds. De nombreuses autres zones, particulièrement celles soumises à des pressions de contact et/ou à des frictions, peuvent également être atteintes mais le sont moins fréquemment (aisselles, régions inguinales, plis sous-mammaires, taille, face interne des genoux, face postérieure des coudes, face antérieure des poignets, région sacrale... [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008].

Initialement, l'EPP se manifeste par une sensibilité accrue et/ou une sensation de picotements au niveau de ces zones, généralement dans les 2 à 12 jours qui suivent la dernière cure de chimiothérapie. Quelques jours après la survenue de ces symptômes, un érythème et un gonflement se développent. Ceux-ci peuvent régresser en une à deux semaines mais la réaction peut également évoluer vers une desquamation, la formation de croûtes, d'ulcérations ou encore vers une nécrose cutanée [Lorusso, Di Stefano, Carone *et al.*, 2007]. Les aspects histologiques de l'EPP sont non-spécifiques et correspondent le plus souvent à une vacuolisation de la membrane basale de l'épiderme, une infiltration lymphocytaire du derme, une hyperkératose et une apoptose des kératinocytes [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008].

En fonction de la sévérité de la réaction, l'EPP peut s'accompagner de douleurs plus ou moins intenses et peut interférer avec certaines activités quotidiennes du patient telles que la préhension d'objets, la marche, le port de vêtements habituels... [Yokomichi, Nagasawa, Coler *et al.*, 2013].

Il existe quatre grades différents pour qualifier la sévérité de l'EPP. Le grade 1 se définit par la présence d'un érythème, d'un gonflement ou d'une desquamation n'interférant pas avec les activités quotidiennes du patient. Lorsque ces mêmes symptômes interfèrent avec ces activités, sans toutefois les empêcher, l'EPP est de grade 2. L'apparition d'ampoules ou d'ulcérations empêchant certaines activités quotidiennes du patient (marche, port de vêtements habituels...) caractérise le grade 3. Enfin, lorsque l'EPP entraîne des complications infectieuses, un alitement ou une hospitalisation, elle est de grade 4. Cette classification conditionne la conduite à tenir en cas de survenue d'une telle réaction lors d'un traitement par CAELYX® [Commission Européenne, 2015]. Celle-ci est détaillée dans l'annexe 4.

Lors d'une étude menée sur 91 patients atteints de cancers gynécologiques, 47 % des malades ayant développé une EPP au cours de leur programme de chimiothérapie l'ont identifié comme l'effet indésirable le plus difficilement supportable. Cette proportion était de 78 % en cas d'EPP de grade 3 [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008].

Comme vu précédemment, ces réactions surviennent le plus souvent après deux ou trois cycles de chimiothérapie et sont principalement corrélées à l'intensité du schéma posologique utilisé (en particulier à l'intervalle entre les cures) ainsi qu'au temps de demi-vie plasmatique de la doxorubicine. Ces observations sont en accord avec les différences d'incidence de l'EPP observées entre CAELYX® (demi-vie de 24 à 231 heures selon le RCP) et la doxorubicine sous forme conventionnelle (demi-vie de 5 minutes à 36 heures selon le RCP), à savoir, dans le cancer du sein, environ 48 % des patients sous CAELYX® contre 2 % seulement des patients sous doxorubicine conventionnelle [Duggan et Keating, 2011].

En raison de leur forme galénique et de leur longue durée de circulation sanguine, les liposomes pégylés de CAELYX® possèdent la faculté de s'accumuler au niveau de certains sites et notamment au niveau de la peau. Cette distribution cutanée n'est pas uniforme et s'effectue principalement au niveau de zones présentant une perméabilité vasculaire importante [Gabizon, 2001]. Cette perméabilité peut être la conséquence de la nature de l'architecture vasculaire de certaines zones. En effet, il existe une importante concentration de capillaires sanguins au niveau de l'extrémité des doigts et de la plante des pieds. De plus, la paroi de ces capillaires n'est composée que d'une seule couche de cellules endothéliales contre trois couches au niveau des artères et artéioles [Yokomichi, Nagasawa, Coler-Reilly *et al.*, 2013]. D'autres facteurs locaux peuvent également favoriser cette perméabilité vasculaire comme l'exposition à des gradients de température, des pressions de contact, des frictions ou des traumatismes [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008].

Les capillaires sanguins étant principalement présents au niveau du derme, c'est à cet endroit que s'accumule initialement la doxorubicine liposomale pégylée suite à son extravasation de la circulation sanguine [Yokomichi, Nagasawa et Coler-Reilly, 2013]. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que ce stockage avait lieu plus précisément dans les glandes sudoripares eccrines, très présentes au niveau du derme. La doxorubicine liposomale pégylée est ensuite transportée par l'intermédiaire de la sueur jusqu'au *stratum corneum* c'est-à-dire jusqu'à la

surface de la peau. A noter que ce transport serait facilité par le revêtement hydrophile des liposomes [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008].

Le mécanisme de toxicité alors mis en jeu consiste en la production d'espèces réactives de l'oxygène via l'interaction de la doxorubicine avec les ions Cu^{2+} présents au niveau de la peau. Les radicaux libres ainsi formés induisent d'une part l'apoptose des cellules de la peau via la production de cytokines inflammatoires et de chémokines par les kératinocytes et les cellules sanguines et, d'autre part, la destruction des fibres de collagène. La combinaison de ces divers phénomènes, représentés par la figure 22, conduit aux manifestations de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire [Yokomichi, Nagasawa et Coler-Reilly, 2013].

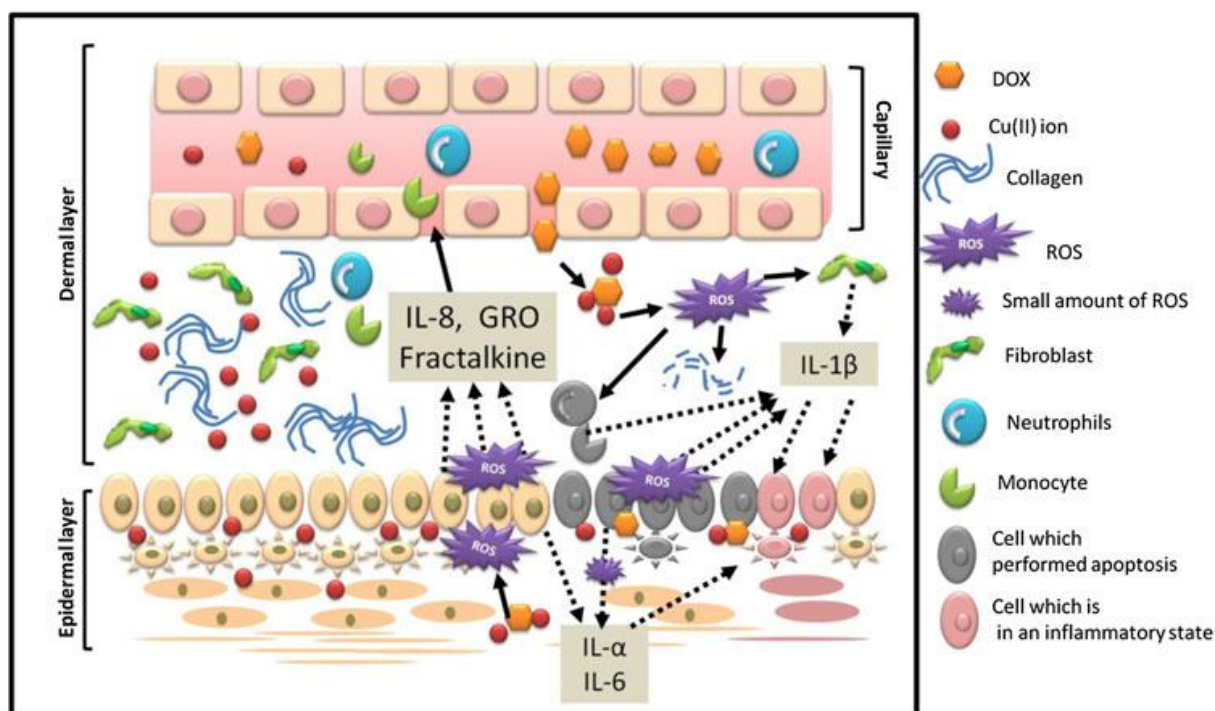


Figure 22 : Mécanisme de toxicité de la doxorubicine pour le développement de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire [Yokomichi, Nagasawa et Coler-Reilly, 2013]

En termes de prévention de l'EPP, le plus important est de respecter un intervalle entre les cures d'au moins 3 à 4 semaines et d'augmenter cet intervalle en cas de survenue de symptômes. A noter que le turnover des kératinocytes s'effectue en 3 à 4 semaines, ce qui pourrait expliquer l'importance du respect de cet intervalle [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008]. Afin de limiter le risque de développer une EPP, les patients peuvent également effectuer des applications de froid ou des bains d'eau froide pendant les 4 à 7 jours suivant l'administration de CAELYX[®]. Ils doivent également éviter l'exposition à l'eau chaude ou à la chaleur ainsi que toute compression des extrémités. Un traitement prophylactique par pyridoxine et corticoïdes peut être proposé dans certains cas [Commission Européenne, 2015].

Autres réactions cutanées

Outre les syndromes mains-pieds, trois autres catégories de réactions cutanées sont décrites avec CAELYX[®] :

- Des « pseudo-intertrigos » :
Ces réactions correspondent à des éruptions érosives des plis (aisselles, aines, taille) ou encore de certaines zones particulièrement soumises aux frottements (ceinture, sparadrap) [Lotem, Hubert, Lyass *et al.*, 2000]. A noter que, dans la littérature, ces pseudos-intertrigos sont parfois décrits comme des localisations insolites de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire [Von Moos, Thuerlimann, Apro *et al.*, 2008].
- Des éruptions folliculaires diffuses :
Ces atteintes des follicules pileux s'observent le plus souvent au niveau des parties latérales des membres mais peuvent aussi toucher le tronc. Elles sont souvent asymptomatiques [Lotem, Hubert, Lyass *et al.*, 2000].
- Des hyperpigmentations :
Ces atteintes correspondent à la formation de macules plates de couleur brune le plus souvent au niveau des extrémités ou du tronc et se traduisent, sur le plan histologique, par une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse de la membrane basale [Lotem, Hubert, Lyass *et al.*, 2000]. Ces hyperpigmentations peuvent, dans certains cas, faire suite à une érythrodysesthésie palmo-plantaire ou à un pseudo-intertrigo [Sibaud, Fricain, Baran *et al.*, 2013]. A noter le cas d'un patient atteint de vitiligo qui a présenté un érythème au niveau des zones dépigmentées et des hyperpigmentations au niveau des zones périphériques du vitiligo, ce qui semblerait indiquer un rôle protecteur de la mélanine vis-à-vis des érythèmes et des ulcérations [Yuan, Orlov, Curtin *et al.*, 2008].

Réactions liées à la perfusion

Selon le RCP de CAELYX[®], lors des essais cliniques, sur 929 patients porteurs d'une tumeur solide, 100 patients (10,8 %) ont développé une réaction liée à la perfusion caractérisée par des symptômes tels que : asthme, bouffée de chaleur, éruption urticarienne, douleur thoracique, fièvre, hypertension, tachycardie, prurit, sueurs, souffle court, œdème de la face, frissons, douleur dorsale, oppression thoracique et de la gorge et/ou hypotension. Rarement, des convulsions ont été observées [Commission Européenne, 2015].

Il est précisé que, chez tous les patients, ces réactions liées à la perfusion surviennent principalement au cours de la première administration de CAELYX[®] et réapparaissent rarement lors des cures ultérieures. Dans la plupart des cas, l'interruption temporaire de la perfusion, sans traitement additionnel, permet la régression des symptômes. Cependant, des réactions sérieuses mettant en jeu le pronostic vital ont parfois été observées et un arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez 2 % des patients. Les médicaments traitant les symptômes décrits ci-dessus doivent être disponibles pour une utilisation immédiate : anti-

histaminiques, corticoïdes, adrénaline et anticonvulsivants. De plus, afin de minimiser le risque de survenue d'une telle réaction, le traitement doit être administré à une vitesse inférieure ou égale à 1 mg/minute [Commission Européenne, 2015].

Les réactions observées se caractérisent par une incidence importante (10,8 %), une survenue le plus souvent lors de la première administration de CAELYX[®], une absence d'exposition antérieure à la doxorubicine, une atténuation voire une disparition en cas de réexposition, une résolution le plus souvent spontanée et une influence de la vitesse de perfusion. Ceci est typique des réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément (CARPA) qu'il convient de distinguer des réactions d'hypersensibilité de type I [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011].

Ces CARPA sont largement décrites pour MYOCET[®] dans la partie IV-2-b-réactions en relation avec la perfusion. A noter que pour CAELYX[®], l'activation du système du complément impliquerait davantage la voie classique que la voie alterne [Szebeni, 2014]. La capacité de CAELYX[®] à activer le système du complément est illustrée par la figure 23 qui met en évidence l'importante ressemblance existant entre des liposomes pégylés de CAELYX[®] et des virus de type VIH-1, que ce soit par rapport à leur taille, à leur forme ou à leur structure interne.

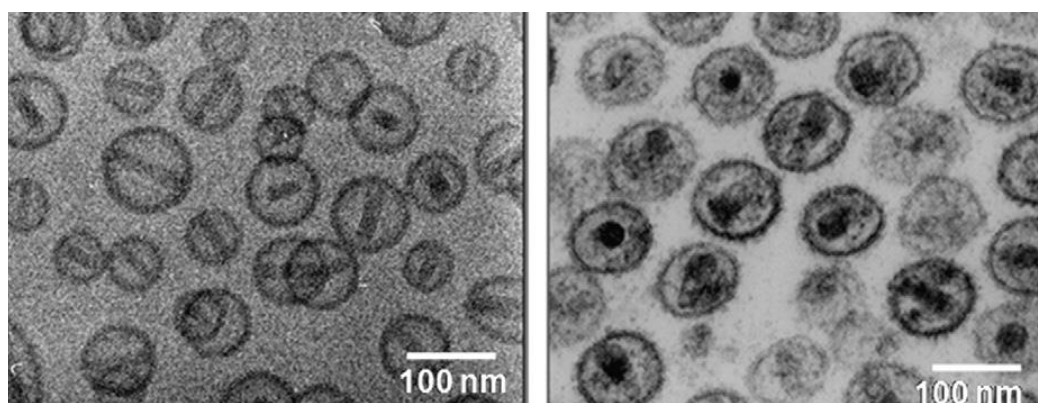


Figure 23 : Ressemblance structurelle entre des liposomes pégylés de CAELYX[®] (à gauche) et des virus de type VIH-1 (à droite) [Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.*, 2011]

Tumeurs secondaires de la cavité buccale

Selon le RCP, de très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale ont été observés chez des patients traités par CAELYX[®] pendant de longues périodes (plus d'un an) ou à des doses cumulées élevées (supérieures à 720 mg/m²). Ces tumeurs ont été diagnostiquées en cours de traitement ou à distance d'une dernière administration (jusqu'à 6 ans après). Aussi, les patients ayant reçu un traitement par CAELYX[®] doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à détecter d'éventuelles ulcérations ou gênes buccales [Commission Européenne, 2015].

A ce jour, un total de 13 cas a été publié dans la littérature [Cannon, Lai, Hirsch *et al.*, 2012 – Ben-David, Leiser, Kachta *et al.*, 2013 – Bonomi, Misiukiewicz, Posner *et al.*, 2012 – Matsuo, Blake, Yessaian *et al.*, 2012 – Gu, Wu, Sheu *et al.*, 2012 – Randon, Nicoletto, Milite *et al.*, 2014 – Pezzoli, Galvagno et Bongioannini, 2015]. Ceux-ci sont présentés par le tableau XIII.

Tableau XIII : Présentation des 13 cas de tumeurs secondaires de la cavité buccale survenus lors de traitements par doxorubicine liposomale pégylée et publiés dans la littérature

Source	Age Sexe	Cancer traité	Dose cumulative (mg/m ²)	Délai de survenue (Durée du traitement)	Cancer induit	Facteurs de risque	Evolution
Cannon, Lai, Hirsch <i>et al.</i>, 2012	76 F	Cancer des trompes de Fallope	1 800	8 ans (8 ans)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	Aucun	Décès dans un contexte de sepsis survenu suite à une intervention chirurgicale
Cannon, Lai, Hirsch <i>et al.</i>, 2012	67 F	Cancer ovarien	2 320	11 ans (11 ans)	Dysplasie sublinguale	BRCA-1 +	Favorable après résection
Cannon, Lai, Hirsch <i>et al.</i>, 2012	52 F	Cancer ovarien	3 000	7 ans (7 ans)	Carcinome épidermoïde buccal	BRCA-2 +	Décès des suites de la progression du carcinome buccal
Cannon, Lai, Hirsch <i>et al.</i>, 2012	71 F	Cancer ovarien	2 116	3 ans (3 ans)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	BRCA-1 +	Favorable après résection
Cannon, Lai, Hirsch <i>et al.</i>, 2012	54 F	Cancer ovarien	1 696	3 ans et 10 mois (2 ans et 6 mois)	Carcinome épidermoïde buccal (gencives)	BRCA-1 + Carcinome épidermoïde cutané de la main	Favorable après résection
Ben-David, Leiser, Kachta <i>et al.</i>, 2013	59 F	Cancer ovarien	<i>Inc.</i>	7 ans (<i>Inc.</i>)	Carcinome épidermoïde buccal (maxillaire)	Mucite grade 1	<i>Inc.</i> après résection
Ben-David, Leiser, Kachta <i>et al.</i>, 2013	59 F	Sarcome de Kaposi	<i>Inc.</i>	4 ans (<i>Inc.</i>)	Carcinome épidermoïde buccal (maxillaire)	VIH + Mucite grade 1	<i>Inc.</i> après résection

Bonomi, Misiukiewicz, Posner <i>et al.</i>, 2012	35 M	Tumeur desmoïde du mésentère	~ 1 200	7 ans et 3 mois (2 ans et 6 mois)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	Syndrome de Gardner	<i>Inc.</i> après résection, chimiothérapie et radiothérapie
Bonomi, Misiukiewicz, Posner <i>et al.</i>, 2012	47 M	Sarcome de Kaposi	<i>Inc.</i>	9 ans (~ 3 ans)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	VIH +	<i>Inc.</i> après résection et radiothérapie
Matsuo, Blake, Yessaian <i>et al.</i>, 2012	56 F	Cancer de l'utérus	3 924	<i>Inc.</i> (<i>Inc.</i>)	Carcinome épidermoïde buccal (gencives)	Mucite grade 1	Décès des suites de la progression du carcinome buccal (4 mois)
Gu, Wu, Sheu <i>et al.</i>, 2012	28 F	Tumeur osseuse à cellules géantes	1 260	6 ans (~ 2 ans)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	Aucun	<i>Inc.</i> après résection
Randon, Nicoletto, Milite <i>et al.</i>, 2014	65 F	Cancer ovarien	683	8 ans (16 mois en trois lignes)	Carcinome épidermoïde buccal (langue)	Aucun	<i>Inc.</i> après résection (à noter une rechute)
Pezzoli, Galvagno et Bongioannini, 2015	42 F	Cancer ovarien	~ 1 664	9 ans (~ 6 ans)	Dysplasie des gencives	BRCA-1 +	Favorable après résection

Inc. = inconnu

L'analyse de ces 13 cas est cohérente avec les données du RCP. En effet, ces tumeurs secondaires de la cavité buccale sont observées chez des patients traités par CAELYX[®] pendant de longues périodes (minimum de 16 mois) et à des doses cumulées élevées (minimum de 683 mg/m²). A noter qu'aucun patient ne présente des antécédents de consommation de tabac ou d'alcool ou d'infection à HPV (*Human Papilloma Virus*), lesquels sont les facteurs de risque du carcinome épidermoïde buccal les mieux identifiés à ce jour.

Affections pulmonaires

Bien que la toxicité pulmonaire de la doxorubicine soit considérée comme rare, la littérature rapporte plusieurs cas de pneumopathies interstitielles survenues lors de protocoles de chimiothérapies incluant de la doxorubicine sous forme conventionnelle ou liposomale ou liposomale pégylée. Dans la majorité des cas, les protocoles employés comportent plusieurs autres traitements anticancéreux qui pourraient également être à l'origine de la toxicité pulmonaire observée [Inaba, Arimoto, Hoya *et al.*, 2012]. A noter que deux cas sont survenus lors de traitements n'utilisant que la doxorubicine liposomale pégylée :

- Une femme de 48 ans, atteinte d'un cancer ovarien, présente de la fièvre, des frissons, une toux sèche et une dyspnée, 25 jours après une seconde cure de doxorubicine liposomale pégylée. Un scanner met en évidence une infiltration interstitielle bilatérale ainsi que des opacités pulmonaires. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle induite par la doxorubicine liposomale pégylée est posé. L'arrêt de la chimiothérapie et un traitement par corticoïdes conduisent à la guérison totale de la patiente [Inaba, Arimoto, Hoya *et al.*, 2012].
- Une femme de 57 ans, souffrant d'un cancer du col de l'utérus, décède des suites d'une pneumopathie interstitielle survenue après six cures de doxorubicine liposomale pégylée [Nevadunsky, Mbagwu, Mizrahi *et al.*, 2013].

MATERIEL ET METHODES

I. Extraction des cas

Trois requêtes ont été effectuées auprès de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) le 18 juillet 2014, selon les critères suivants :

- Produit : « ADRIBLASTINE[®] » ; imputabilité OMS : « suspect »
- Produit : « MYOCET[®] » ; imputabilité OMS : « suspect »
- Produit : « CAELYX[®] » ; imputabilité OMS : « suspect »

Tous les cas correspondants à ces critères ont été extraits sous forme de fiches denses, depuis la création de la base jusqu'au 18 juillet 2014, à savoir : 383 cas ADRIBLASTINE[®], 73 cas MYOCET[®] et 344 cas CAELYX[®].

II. Saisie des cas

L'intégralité de ces cas a ensuite été enregistrée dans trois tableurs Excel, un par spécialité médicamenteuse.

Les données saisies pour chaque cas ont été les suivantes :

- Numéro du cas
- Année de notification
- Mois et année de survenue du ou des effets indésirables
- Age, sexe, taille, poids et antécédents médicaux (hors cancer) du patient
- Présence ou absence d'une insuffisance hépatique et/ou rénale
- Type de cancer nécessitant le traitement, présence ou absence de métastases, type de métastases en leur présence
- Gravité du ou des effets indésirables
- Cause du décès en cas de décès
- Dose de doxorubicine administrée par cure, intervalle entre les cures, nombre de cures réalisées, dose totale de doxorubicine administrée
- Imputabilité chronologique, sémiologique, bibliographique et générale de la doxorubicine
- Autres médicaments suspects et leur imputabilité générale
- Autres médicaments concomitants
- Nature et grade du ou des effets indésirables
- Délai de survenue du ou des effets indésirables par rapport au début du traitement et par rapport à la dernière cure réalisée
- Evolution et traitement du ou des effets indésirables
- Arrêt ou poursuite du traitement et délai de régression du ou des effets indésirables

- Réintroduction ou non du traitement et réapparition ou non du ou des effets indésirables
- Présence ou absence d'une prémédication
- Examens complémentaires réalisés
- Résumé rapide du cas
- Remarques importantes

III. Codage des effets indésirables

Dans les fiches denses, les effets indésirables sont codés en Lowest Level Term (LLT). Il s'agit du premier niveau de l'arborescence des termes médicaux du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) dont voici l'organisation en cinq niveaux :

- Lowest Level Term (LLT) (terme de plus bas niveau)
- Preferred Term (PT) (terme préférentiel)
- High Level Term (HLT) (terme de haut niveau)
- High Level Group Term (HLGT) (groupe de termes de haut niveau)
- System Organ Class (SOC) (classification par discipline médicale)

Les LLT indiqués dans les fiches denses sont ainsi les termes médicaux les plus précis de cette arborescence. Afin de pouvoir décrire un profil d'effets indésirables, chaque LLT a été associé à son SOC dans les tableurs Excel. Les profils d'effets indésirables d'ADRIBLASTINE[®], de MYOCET[®] et de CAELYX[®] sont ainsi présentés selon les 26 SOC du dictionnaire MedDRA listés ci-dessous :

1. Actes médicaux et chirurgicaux
2. Affections cardiaques
3. Affections congénitales, familiales et génétiques
4. Affections de l'oreille et du labyrinthe
5. Affections de la peau et du tissu sous-cutané
6. Affections des organes de reproduction et du sein
7. Affections du rein et des voies urinaires
8. Affections du système immunitaire
9. Affections du système nerveux
10. Affections endocriniennes
11. Affections gastro-intestinales
12. Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
13. Affections hématologiques et du système lymphatique
14. Affections hépatobiliaires
15. Affections musculo-squelettiques et systémiques
16. Affections oculaires
17. Affections psychiatriques
18. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
19. Affections vasculaires

- 20. Caractéristiques socio-environnementales
- 21. Infections et infestations
- 22. Investigations
- 23. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
- 24. Troubles du métabolisme et de la nutrition
- 25. Troubles généraux et anomalies au site d'administration
- 26. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

IV. Analyse des cas

L'analyse des cas a ensuite été réalisée à partir des trois tableurs Excel via l'utilisation du mode trieur et des tableaux croisés dynamiques.

RESULTATS

I. ADRIBLASTINE®

La requête effectuée auprès de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a permis d'identifier 383 cas d'effets indésirables survenus lors d'un traitement par ADRIBLASTINE®.

Cinq cas ont été exclus : un cas pour lequel la première administration d'ADRIBLASTINE® avait lieu après la survenue des effets indésirables, un cas dont l'effet indésirable n'était pas renseigné, un cas doublon, un cas correspondant au rechallenge d'une précédente notification et enfin un cas d'accident professionnel.

Ainsi, 378 cas ont été retenus, parmi lesquels on distingue 225 cas graves dont 45 décès, et 153 cas non graves.

1. Analyse globale des cas

ADRIBLASTINE® a été autorisé pour la première fois le 31 juillet 1991 et sa commercialisation a débuté le 19 avril 1993. La figure 24 représente la répartition des 378 cas en fonction de l'année de notification. A noter que des cas ont été notifiés à partir de 1986.

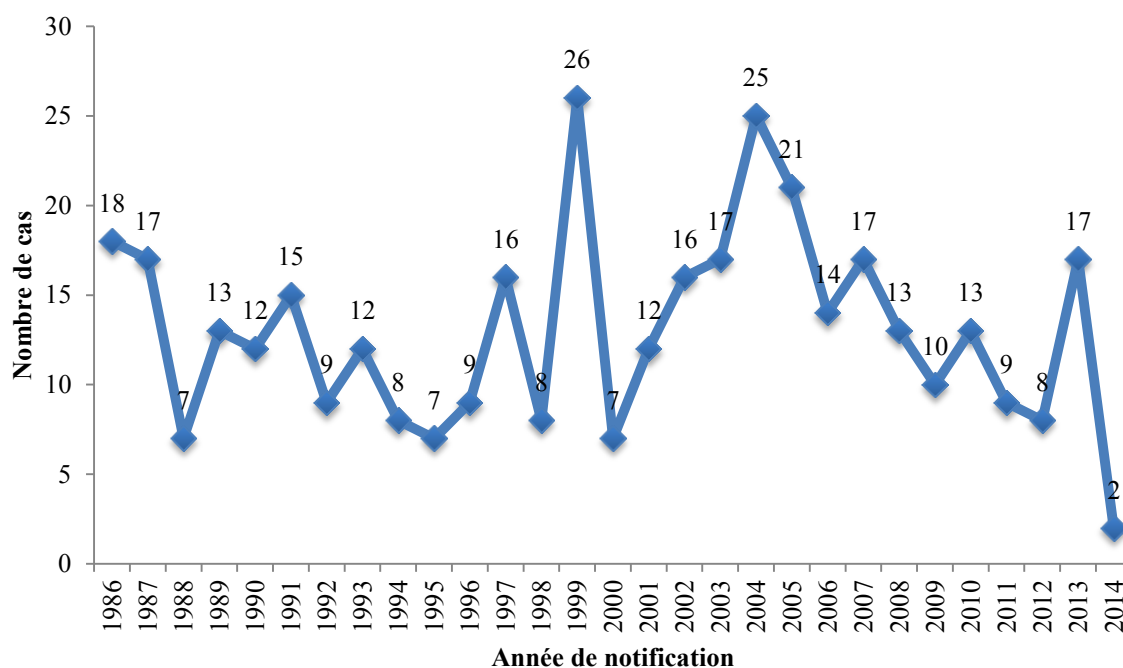


Figure 24 : Répartition des cas ADRIBLASTINE® en fonction de l'année de notification

a. Profil des patients

Sexe et âge des patients

Les 378 cas concernent 180 femmes, 194 hommes et 4 patients de sexe non précisé.

L'âge est indiqué pour 173 des 180 femmes. La moyenne d'âge est de 54 ans (écart-type égal à 17). A noter la présence de 4 cas relatifs à des bébés nés de mères traitées par ADRIBLASTINE® qui n'ont pas été pris en compte lors de ce calcul.

L'âge est renseigné pour 192 des 194 hommes. La moyenne d'âge est de 54 ans également (écart-type égal à 19).

Indication et posologie

Dans cette sous-partie, 377 cas seulement sont considérés suite à l'exclusion du cas d'un patient ne souffrant d'aucun cancer mais d'une démence vasculaire et s'étant présenté à une cure de chimioembolisation à la place d'un autre patient.

61 % des patients sont traités par ADRIBLASTINE® pour une indication figurant dans le RCP, avec une grande majorité de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. 13 % des patients reçoivent ADRIBLASTINE® dans le cadre d'une indication hors AMM (myélome multiple, carcinomes hépatocellulaires et autres tumeurs de localisations diverses). Enfin, l'indication n'est pas précisée pour 26 % des patients. La figure 25 représente la répartition des 377 cas en fonction de l'indication.

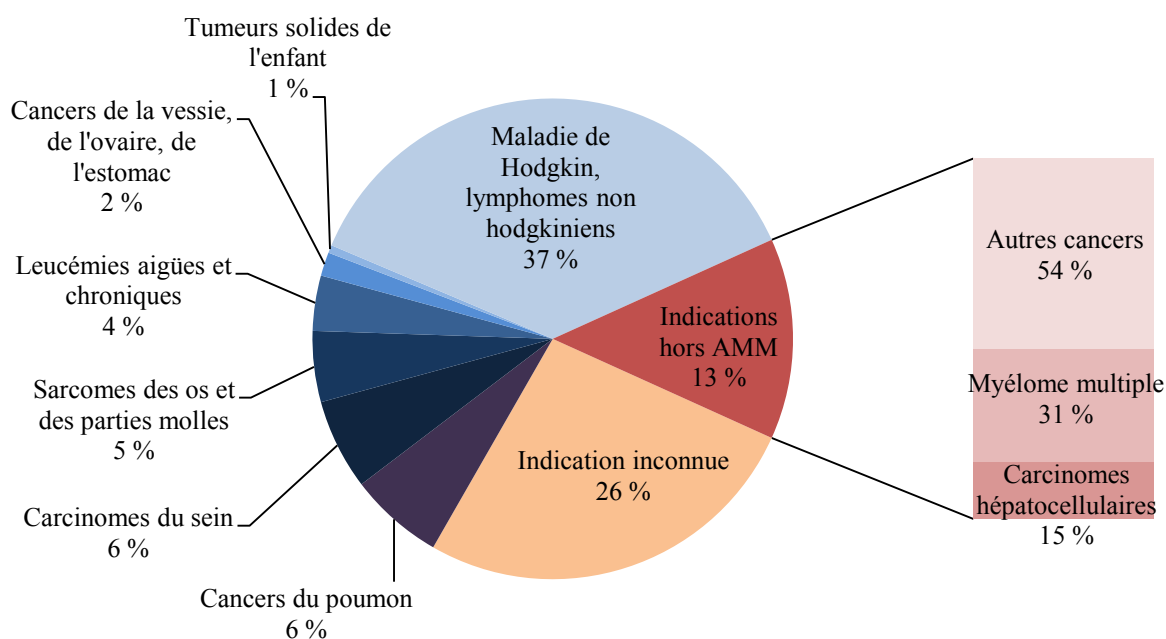


Figure 25 : Répartition des cas ADRIBLASTINE® en fonction de l'indication

Concernant la posologie en mg/m^2 , elle est renseignée ou calculable pour 94 des 377 patients. Pour 67 d'entre eux (71 %), elle est comprise entre 30 et 90 mg/m^2 , ce qui correspond à l'intervalle de doses par cure pouvant être utilisées selon le RCP pour un intervalle entre les cures de 3 à 4 semaines. Cependant, si le RCP indique que les posologies comprises entre 60 et 90 mg/m^2 doivent être réservées à des monothérapies, la présence concomitante d'autres cytotoxiques est renseignée pour 19 des 20 patients concernés. Pour 26 autres patients (28 %), la posologie utilisée est inférieure à 30 mg/m^2 mais le RCP prévoit l'utilisation de telles doses par cure pour un intervalle entre les cures réduit par rapport aux 3 à 4 semaines habituellement respectées. Enfin, pour un patient seulement, elle est supérieure à 90 mg/m^2 .

b. Profil des effets indésirables

Les 378 cas permettent de répertorier 619 effets indésirables dont 379 effets indésirables graves. Le tableau XIV présente leur répartition en fonction des différents SOC.

Le profil d'effets indésirables obtenu est dominé par des affections hématologiques ($n = 139$) décrites dans le RCP et codées comme graves dans plus de 75 % des cas.

D'autres atteintes figurant dans le RCP sont également bien représentées. Il s'agit des affections de la peau et du tissu sous-cutané ($n = 64$), des troubles généraux et anomalies au site d'administration ($n = 57$) et des affections cardiaques ($n = 57$). A noter que la majorité des cas de troubles généraux et anomalies au site d'administration correspondent en fait à des réactions en relation avec la perfusion.

Les tumeurs ($n = 36$), les affections gastro-intestinales ($n = 32$), les infections ($n = 30$) et les affections vasculaires ($n = 18$) sont d'autres affections listées dans le RCP.

Les affections respiratoires ($n = 53$), du système nerveux ($n = 44$), hépatobiliaires ($n = 16$) et du rein et des voies urinaires ($n = 13$) ne sont pas décrites dans le RCP.

Une première analyse ciblée porte sur les réactions en relation avec la perfusion. Ces réactions n'étant que rarement codées en tant que telles mais plutôt sous la forme d'une somme de symptômes, leur codage implique une dilution artificielle des effets indésirables caractéristiques de chaque SOC. C'est pourquoi il a été choisi de retirer des différents SOC les effets indésirables observés lors de ces réactions et de les analyser à part.

Des analyses ciblées des SOC les plus représentés, « nettoyés » des effets indésirables survenus lors d'une perfusion, sont ensuite proposées afin d'étudier le réel profil d'effets indésirables d'ADRIBLASTINE®.

A noter que les effets indésirables relatifs à 6 bébés de femmes traitées par ADRIBLASTINE® avant ou durant leur grossesse sont également traités à part.

Enfin, une analyse des cas de décès est réalisée.

Tableau XIV : Profil d'effets indésirables d'ADRIBLASTINE® établi à partir des données de la BNPV

Nature des effets indésirables (SOC)	Grave	Non grave	Total	Prépondérance
Affections hématologiques et du système lymphatique	109	30	139	Insuffisance médullaire, anémie non hémolytique, neutropénie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11	53	64	Erythème, éruptions diverses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30	27	57	Fièvre, frissons, malaise, réactions au site d'administration
Affections cardiaques	29	28	57	Insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, troubles du rythme
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	45	8	53	Dyspnée, pneumopathie
Affections du système nerveux	19	25	44	Neuropathie périphérique, paresthésie, dysesthésie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	33	3	36	Leucémie
Affections gastro-intestinales	19	13	32	Nausées, vomissement, stomatite et ulcération buccale
Infections et infestations	28	2	30	Septicémie, infections non précisées
Investigations	3	18	21	Explorations hépatobiliaires
Affections vasculaires	11	7	18	Hypotension
Affections hépatobiliaires	10	6	16	Hépatite
Affections du rein et des voies urinaires	8	5	13	Insuffisance rénale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	5	5	10	Troubles musculaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5	2	7	Hyponatrémie
Affections du système immunitaire	2	4	6	Réactions anaphylactiques
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	6	0	6	Souffrance fœtale
Affections psychiatriques	3	2	5	
Affections oculaires	2	1	3	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	1	1	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	0	1	
Total	379	240	619	

2. Analyses ciblées

a. Réactions en relation avec la perfusion

L'analyse des 378 cas a permis d'identifier 40 patients ayant présenté une réaction en relation avec la perfusion, ce qui représente environ 10 % des patients. Parmi ces 40 cas, 6 seulement

notifient un effet indésirable appartenant au SOC des affections du système immunitaire. Les 34 autres cas, moins faciles à identifier puisqu'ils notifient les symptômes des réactions auxquelles ils se rapportent et non ces réactions elles-mêmes, ont été repérés grâce à l'analyse complète des fiches denses.

ADRIBLASTINE® est le seul médicament suspect dans 18 cas. Son imputabilité est supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects dans 21 cas. Dans un cas, ONCOVIN® possède une imputabilité supérieure à ADRIBLASTINE®.

Au total, 83 effets indésirables ont été observés chez ces 40 patients. Seize d'entre eux (relatifs à 9 patients) sont en lien avec une extravasation survenue généralement dans un contexte d'erreur d'administration. La répartition en fonction des différents SOC des 67 autres effets indésirables (relatifs à 31 patients) est représentée par la figure 26.

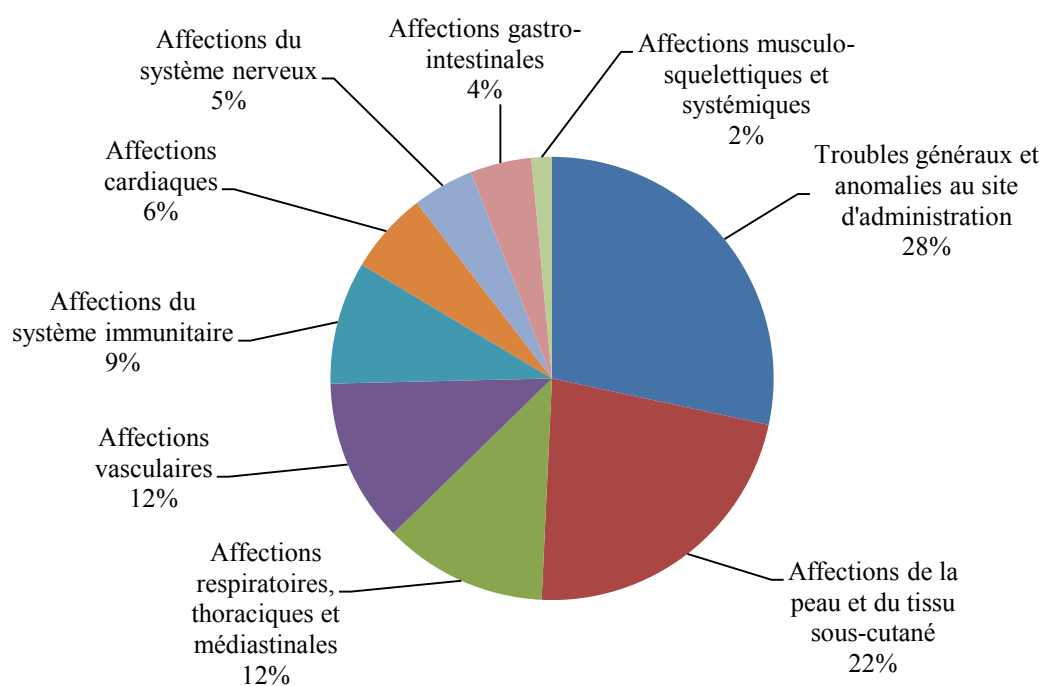


Figure 26 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion d'ADRIBLASTINE®

Une prédominance de troubles généraux et d'anomalies au site d'administration ainsi que d'affections de la peau et du tissu sous-cutané est mise en évidence. La nature de ces effets indésirables ainsi que de ceux des autres SOC est détaillée dans le tableau XV. Les effets indésirables figurant en gras sont les plus fréquemment observés.

**Tableau XV : Nature des effets indésirables observés lors des réactions
en relation avec une perfusion d'ADRIBLASTINE®**

SOC	Nombre d'EI	Nature des effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19	Malaise, fièvre, frissons , œdèmes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	15	Erythème, éruptions diverses, urticaire , prurit
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	8	Dyspnée , œdèmes
Affections vasculaires	8	Hypotension , hypertension
Affections du système immunitaire	6	Réactions et chocs anaphylactiques
Affections cardiaques	4	Bradycardie, ECG anormal
Affections du système nerveux	3	Tremblements
Affections gastro-intestinales	3	Nausées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	1	Contractures
Total	67	(-)

Ces réactions surviennent toutes en cours de perfusion, comme l'indique leur appellation. Le numéro de la cure incriminée est renseigné pour 19 des 31 patients. Dans la majorité des cas, la réaction est observée lors d'une première cure (n = 10) ou d'une deuxième cure (n = 5). Plus rarement, elle survient lors de cures suivantes (n = 1 pour les troisième, quatrième, cinquième et huitième cures).

L'évolution est généralement favorable (27 patients sont rétablis au moment de la notification et 3 cas ne sont pas documentés). A noter, cependant, le décès d'un patient des suites d'un choc anaphylactique lors d'une cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE®, VEHEM® et ENDOXAN® (imputabilités égales), de numéro inconnu.

La prise en charge de ces réactions consiste le plus souvent en une interruption ou un arrêt de la perfusion d'ADRIBLASTINE® et des injections d'antihistaminiques (POLARAMINE® principalement) et/ou de corticoïdes (SOLUMEDROL® principalement). D'autres traitements symptomatiques sont également parfois mis en place en cas de besoin tels qu'une oxygénothérapie, des bronchodilatateurs, un remplissage vasculaire ou encore des antalgiques. Dans les cas les plus graves, une injection d'adrénaline peut être réalisée. En cas de poursuite de la perfusion, la vitesse d'administration est généralement réduite.

Parmi ces 31 cas, 11 cas de rechallenge sont mentionnés dont 5 positifs (patients ayant de nouveau présenté une réaction lors de cette nouvelle administration) et 6 négatifs (patients n'ayant pas développé de réaction lors de cette nouvelle administration). A noter que la présence d'une prémédication est précisée pour 2 de ces 6 patients. Le traitement est définitivement arrêté pour 3 patients. Pour les 17 patients restants, la lecture des fiches denses ne permet pas de savoir si la chimiothérapie par ADRIBLASTINE® a été poursuivie.

Enfin, il convient de noter l'identification de 4 réactions dont deux réactions anaphylactiques de grade 2 survenant lors de chimioembolisations réalisées dans le cadre de carcinomes hépatocellulaires, ce qui correspond à une utilisation hors AMM d'ADRIBLASTINE®.

b. Affections hématologiques et du système lymphatique

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 139 appartiennent au SOC des affections hématologiques et du système lymphatique. Deux sont étudiés lors de l'analyse des cas « grossesse ». Il reste ainsi 137 effets indésirables hématologiques dont la nature est présentée par le tableau XVI.

Tableau XVI : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Anémies non hémolytiques et dépression de la fonction médullaire	68
Anomalies des leucocytes	54
Anomalies des thrombocytes	9
Hémolyses et troubles associés	3
Troubles hématologiques	2
Coagulopathies et diathèses hémorragiques	1
Total	137

Ces 137 effets indésirables sont relatifs à 111 patients.

Dans la grande majorité des cas (n = 101), ADRIBLASTINE® possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Il est le seul suspect ou possède une imputabilité supérieure dans 9 cas. Dans un cas, HOLOXAN® possède une imputabilité supérieure à celle d'ADRIBLASTINE®.

Parmi ces 111 patients, 105 présentent une ou plusieurs affections hématologiques listées dans le RCP d'ADRIBLASTINE® (dépression médullaire, anémie non hémolytique, neutropénie et/ou thrombopénie). Le délai moyen de survenue par rapport à la dernière cure réalisée est d'environ 10 jours, ce qui est typique de ce genre d'atteinte. La prise en charge consiste en la réalisation de transfusions et/ou l'administration de facteurs de croissance. Une antibiothérapie préventive ou curative en cas d'infection concomitante est également parfois mise en place. Si l'évolution est généralement favorable (75 patients rétablis ou en cours de guérison pour 100 cas d'évolution renseignée), 11 cas de décès sont rapportés ainsi que 14 cas de patients non rétablis lors de la notification.

Les 6 autres patients sont victimes d'affections hématologiques ne figurant pas dans le RCP d'ADRIBLASTINE®. Il s'agit de 3 cas d'anémie hémolytique dont une serait due à une carence en G6PD (présence également d'une méthémoglobinémie), d'un cas d'éosinophilie, d'un cas de syndrome d'activation des macrophages (dans un contexte d'aplasie) et d'un cas de coagulation intravasculaire disséminée (avec thrombopénie).

c. Affections cardiaques

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 57 appartiennent au SOC des affections cardiaques. Trois sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 54 effets indésirables cardiaques dont la nature est présentée par le tableau XVII.

Tableau XVII : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Insuffisances cardiaques	19
Troubles du rythme cardiaque	14
Troubles du myocarde (cardiomyopathies)	12
Signes et symptômes de troubles cardiaques	5
Troubles artériels coronaires	4
Total	54

A ces 54 affections cardiaques, il convient d'ajouter deux effets indésirables de nature cardiaque appartenant au SOC des investigations (un ECG anormal et une augmentation de la troponine). Un total de 56 effets indésirables cardiaques est ainsi obtenu.

Ces 56 effets indésirables sont relatifs à 45 patients.

Dans de nombreux cas (n = 17), ADRIBLASTINE® est le seul médicament suspect ou possède une imputabilité supérieure à celle d'autres médicaments suspects. Dans 24 cas, son imputabilité est égale à celle d'autres médicaments suspects. Enfin, dans 4 cas, son imputabilité est inférieure ou non renseignée.

Parmi ces 45 patients, 17 manifestent une atteinte cardiaque aiguë et 28 développent une atteinte cardiaque chronique.

La plupart des atteintes cardiaques aiguës observées (n = 11) sont des troubles du rythme (effets indésirables listés dans le RCP) dont un cas d'extrasystoles ayant conduit au décès du patient. A noter également 3 cas d'infarctus du myocarde et 2 cas d'arrêt cardiaque (effets indésirables non listés dans le RCP) ainsi qu'un cas de cyanose associée à une dyspnée.

Les affections cardiaques chroniques observées sont des insuffisances cardiaques et des cardiomyopathies. Seuls 4 des 28 patients concernés présentent des antécédents cardiovasculaires (un cas d'infarctus du myocarde avec hypertension artérielle associée, deux cas d'hypertension artérielle et un cas d'insuffisance rénale). Pour 6 patients, l'atteinte cardiaque survient au cours du protocole de chimiothérapie et pour 17 patients, elle survient à distance de ce protocole. Cette information n'est pas communiquée pour les autres patients. Le délai de survenue par rapport au début du traitement est très variable. Il est compris entre 4 jours et plusieurs années. La dose totale d'ADRIBLASTINE® administrée n'est renseignée ou calculable que pour 7 patients. Cette dose est inférieure à 300 mg/m² (probabilité de

développer une insuffisance cardiaque congestive estimée à 1 ou 2 %) pour 4 de ces patients. Elle est comprise entre 300 et 550 mg/m² (augmentation lente de cette probabilité) pour 2 autres et elle est supérieure à 550 mg/m² (augmentation rapide de cette probabilité) pour un patient. A noter une évolution fatale pour 3 patients et une absence de rétablissement dans plus de la moitié des cas (n = 15). Une évolution favorable est rapportée pour 10 patients mais avec séquelles pour 6 d'entre eux. Pour les autres patients, l'évolution n'est pas précisée.

d. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 53 appartiennent au SOC des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Sept sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion et un lors de l'analyse des cas « grossesse ». Il reste ainsi 45 effets indésirables respiratoires dont la nature est présentée par le tableau XVIII. A noter qu'aucun n'est mentionné dans le RCP.

Tableau XVIII : Nature des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLT) observées avec ADRIBLASTINE®

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Pneumopathies (fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse)	20
Anomalies respiratoires (dyspnée, détresse respiratoire)	15
Œdèmes pulmonaires	4
Affections par perturbations des échanges gazeux	3
Thromboses et embolies pulmonaires	2
Toux et symptômes associés	1
Total	45

Ces 45 effets indésirables sont relatifs à 28 patients.

Dans la quasi-totalité des cas (n = 25), ADRIBLASTINE® possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Il est le seul suspect ou possède une imputabilité supérieure dans 2 cas (contexte d'atteinte cardiaque) et son imputabilité n'est pas renseignée dans 1 cas.

Parmi ces 28 patients, 19 développent une pneumopathie codée en tant que fibrose pulmonaire et/ou en tant que pneumopathie interstitielle diffuse. Cependant, 15 d'entre eux suivent un protocole de chimiothérapie comprenant également de la bléomycine (n = 13) ou du méthotrexate (n = 2), médicaments connus pour être à l'origine de pneumopathies. Les 4 cas pour lesquels ni la bléomycine ni le méthotrexate ne sont administrés en même temps qu'ADRIBLASTINE® sont les suivants :

- Un homme de 73 ans, traité pour un lymphome non hodgkinien, est hospitalisé pour une pneumopathie interstitielle diffuse 9 jours après une première cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE®, GEMZAR®, oxaliplatine, ENDOXAN®, vincristine et SOLUMEDROL®. Un traitement comprenant ROCEPHINE®, ZELITREX® et

GRANOCYTE[®] est mis en place mais le patient décède d'un choc septique. Devant l'absence d'efficacité des anti-infectieux, une présentation clinique aspécifique et une description radiologique d'infiltrats interstitiels bilatéraux, une étiologie médicamenteuse est fortement suspectée.

- Un homme de 68 ans, souffrant d'un lymphome non hodgkinien, décède des suites d'une fibrose pulmonaire environ 5 mois après la fin d'un protocole de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], ARACYTINE[®], ONCOVIN[®], CISPLATYL[®], ENDOXAN[®] et MABTHERA[®]. La corticothérapie mise en place ne suffit pas à faire régresser la fibrose pulmonaire.
- Un homme de 32 ans, atteint d'un cancer des testicules, développe une pneumonie interstitielle 5 jours après une première cure de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], ENDOXAN[®], étoposide et GRANOCYTE[®]. Malgré l'antibiothérapie, le patient meurt dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Une étiologie médicamenteuse est fortement suspectée.
- Une femme de 53 ans, traitée pour un cancer du poumon, manifeste une fibrose pulmonaire dans les jours qui suivent une première cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], cisplatine, ENDOXAN[®] et VEPESIDE[®]. Malgré l'arrêt de cette chimiothérapie et l'instauration d'une corticothérapie, la pneumopathie ne régresse pas. La patiente décède dans un contexte d'aggravation de l'état tumoral.

Les 9 autres patients présentent :

- Des anomalies respiratoires dans un contexte d'atteinte cardiaque (n = 4) dont un cas d'œdème pulmonaire aigu
- Une détresse respiratoire associée à une encéphalopathie (n = 1)
- Une dyspnée dans un contexte d'altération de l'état général (n = 1)
- Une embolie pulmonaire (n = 2)
- Un œdème pulmonaire (n = 1) survenant 2 jours après une cinquième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], ONCOVIN[®], ENDOXAN[®], MABTHERA[®], CARDIOXANE[®] et TOPALGIC[®], pour lequel les investigations menées permettent d'éliminer une cause infectieuse ou cardiaque, d'évolution fatale.

A noter que les 4 œdèmes pulmonaires mentionnés dans le tableau XVIII correspondent aux 2 cas cités ci-dessus ainsi qu'à 2 cas de « syndrome de détresse respiratoire de l'adulte » observés chez des patients victimes d'une pneumopathie et rattachés au HLT des œdèmes pulmonaires selon le dictionnaire MedDRA.

e. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 64 appartiennent au SOC des affections de la peau et du tissu sous-cutané. Vingt-deux sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 42 effets indésirables cutanés dont la nature est présentée par le tableau XIX.

Tableau XIX : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec ADRIBLASTINE®

Natures des EI (HLT)	Nombre d'EI
Erythèmes	7
Alopécies	4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (PT = syndrome acral)	4
Affections des ongles et du lit unguéal	4
Rash, éruptions et exanthème	4
Troubles d'hyperpigmentation	4
Affections dermiques et épidermiques	3
Modifications de la pigmentation	3
Prurit	3
Affections exfoliatrices	2
Affections papulosquameuses	2
Affections bulleuses	1
Dermites et eczémas	1
Total	42

Ces 42 effets indésirables sont relatifs à 33 patients.

Dans la majorité des cas (n = 26), ADRIBLASTINE® possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Il est le seul suspect dans 7 cas.

Si certains des effets indésirables listés dans le tableau XIX sont précisément cités dans le RCP d'ADRIBLASTINE® (alopécie, syndrome acral, troubles d'hyperpigmentation, modifications de la pigmentation, prurit), d'autres ne le sont pas. Cependant, le RCP utilisant plusieurs termes imprécis tels que « toxicité locale », « rash/démangeaisons » ou encore « changements cutanés », il est possible de considérer que l'ensemble de ces effets indésirables est concerné par ces expressions, exception faite des affections des ongles et du lit unguéal (n = 4). Ces dernières correspondent à un cas d'onycholyse (présence également d'une mélanose), un cas de « trouble unguéal » (avec pigmentation anormale) et un cas associant onychie et onycholyse.

A noter que 3 des 4 cas de syndromes mains-pieds identifiés surviennent lors de protocoles de chimiothérapie utilisant un intervalle entre les cures réduit par rapport aux 3 à 4 semaines habituellement respectées :

- Une femme de 71 ans, atteinte d'un cancer du sein, est traitée par ADRIBLASTINE® à raison d'une dose de 19 mg/m² toutes les semaines. 22 jours après la première administration, elle développe un syndrome acral. L'équipe médicale, plus habituée aux syndromes mains-pieds avec des formes liposomales de doxorubicine, s'étonne de la survenue d'un tel syndrome avec ADRIBLASTINE®. Elle met en cause la fréquence élevée des administrations (toutes les semaines).
- Une femme de 26 ans, souffrant d'un lymphome non hodgkinien, manifeste une EPP quelques jours après une deuxième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE®, ENDOXAN®, ELDISINE®, bléomycine, méthotrexate et SOLUMEDROL®. A noter pour ADRIBLASTINE® une dose de 75 mg/m² toutes les 2 semaines. La troisième cure est réalisée et le syndrome mains-pieds s'aggrave. Devant la rémission du lymphome, la chimiothérapie est arrêtée et l'effet indésirable régresse en un mois.
- Une femme de 89 ans, atteinte d'un lymphome non hodgkinien, développe un syndrome mains-pieds 11 jours après une deuxième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE® (72 mg/m² toutes les deux semaines), ELDISINE®, bléomycine et ENDOXAN®. L'effet cesse à l'arrêt de la chimiothérapie.

Le quatrième cas est celui d'une jeune fille de 14 ans, traitée pour un sarcome d'Ewing, qui présente un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire 7 jours après une deuxième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE®, ONCOVIN®, VEPESIDE®, HOLOXAN®, CARDIOXANE® et UROMITEXAN®. L'effet s'améliore durant l'inter-cure puis réapparaît 7 jours après la troisième cure. Le schéma posologique utilisé pour ADRIBLASTINE® n'est pas précisé.

f. Affections du système nerveux

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 44 appartiennent au SOC des affections du système nerveux. Trois sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 41 effets indésirables neurologiques dont la nature est présentée par le tableau XX. A noter qu'aucun n'est mentionné dans le RCP.

Tableau XX : Nature des affections du système nerveux (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Neuropathies périphériques	16
Troubles neurologiques (paresthésies et dysesthésies)	15
Crises épileptiques	3
Encéphalopathies	3
Troubles des mouvements	2
Troubles des nerfs crâniens	1
Troubles vasculaires du système nerveux central	1
Total	41

Ces 41 effets indésirables sont relatifs à 30 patients.

Dans la majorité des cas (n = 26), ADRIBLASTINE[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Il est le seul suspect dans 2 cas. Dans 1 cas, son imputabilité n'est pas renseignée et dans 1 cas, HOLOXAN[®] possède une imputabilité supérieure.

Parmi ces 30 patients, 19 présentent une atteinte neurologique périphérique codée en tant que neuropathie périphérique et/ou en tant que paresthésie ou dysesthésie. Cependant, 16 d'entre eux suivent un protocole de chimiothérapie comprenant également un vinca-alcaloïde (n = 12 dont une association à de la thalidomide et une autre à un sel de platine) ou un sel de platine (n = 4), médicaments connus pour être à l'origine de neuropathies périphériques. Les 3 cas pour lesquels de tels traitements concomitants ne sont pas stipulés sont les suivants :

- Un homme de 51 ans développe une polynévrite suite à une première cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], ENDOXAN[®] et VEPESIDE[®]. Une deuxième cure identique est réalisée puis une troisième sans VEPESIDE[®]. La polynévrite s'aggrave sur le plan électromyographique mais pas sur le plan clinique. Le patient n'est pas rétabli au moment de la notification.
- Une femme de 60 ans manifeste une neuropathie au cours d'un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], ENDOXAN[®], fluoro-uracile, MOSCONTIN[®] et ZOPHREN[®]. La neuropathie évolue favorablement.
- Un homme de 51 ans développe une neuropathie avec paresthésie au cours d'un protocole de chimiothérapie. ADRIBLASTINE[®] est le seul médicament suspect et aucun médicament concomitant n'est mentionné cependant il est évoqué une neuropathie « peut-être aggravée par l'introduction de CISPLATYL[®] ».

Les 11 autres patients présentent :

- Des convulsions (n = 3) :
Dans deux cas, une administration concomitante d'un vinca-alcaloïde, famille d'anticancéreux dont les RCP précisent un risque de convulsions, est mentionnée. Dans un troisième cas, le patient reçoit également un sel de platine, famille de molécules neurotoxiques mais qui ne sont pas décrites comme étant à l'origine de convulsions. A noter une amélioration totale de ces effets chez les trois patients.
- Une encéphalopathie (n = 3) :
 - Un garçon de 7 ans présente un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible associé à une aplasie et à un syndrome d'activation des macrophages 8 jours après une cure d'ADRIBLASTINE[®], KIDROLASE[®] et ONCOVIN[®]. L'évolution est favorable.

- Un homme de 48 ans développe une dépression respiratoire d'étiologie inconnue qui évolue vers une encéphalopathie 4 jours après avoir reçu un traitement associant ADRIBLASTINE[®], ONCOVIN[®], LASILIX[®], SOLUDECADRON[®] et SKENAN[®]. Le scanner est compatible avec une cause toxique.
- Un petit garçon de 21 mois présente une encéphalopathie associée à une tubulopathie rénale et à une agranulocytose un jour après une première cure de chimiothérapie. Les effets indésirables sont préférentiellement imputés à HOLOXAN[®] (ifosfamide), médicament connu pour être à l'origine d'encéphalopathies (10 à 25 % des cas) et de nécroses tubulaires rénales.
- Une confusion mentale avec somnolence ou un coma (n=3) :
 - Une femme de 53 ans, traitée par ADRIBLASTINE[®], ENDOXAN[®], VINCRIStINE[®] et KYTRIL[®] pour une tumeur au cerveau, présente une hyponatrémie provoquée par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. Après une crise convulsive, la patiente tombe dans le coma puis décède.
 - Une femme de 87 ans, atteinte d'un lymphome non hodgkinien, développe une hyponatrémie associée à une confusion mentale et à une somnolence 11 jours après une cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], ENDOXAN[®], ONCOVIN[®], SOLUMEDROL[®] et OGAST[®]. L'évolution est favorable sous régime salé et restriction hydrique.
 - Un homme de 59 ans, souffrant d'une maladie de Hodgkin, présente une aplasie 12 jours après une première cure d'ADRIBLASTINE[®], SOLUMEDROL[®], cisplatine, ETOPOPHOS[®], GEMZAR[®] et vincristine. Malgré la mise en place de transfusions et d'une antibiothérapie, des signes de confusion apparaissent (troubles de la parole, aphasie, changement d'attitude) puis le patient tombe dans le coma. Le mois suivant, il développe un syndrome de détresse respiratoire aiguë et décède d'un arrêt cardio-circulatoire. A noter que les examens réalisés (ponction lombaire, électroencéphalogramme et scanner cérébral) sont tous normaux.
- Une syncope (n=1) en lien avec une dysfonction du nœud sinusal, d'évolution favorable suite à l'implantation d'un pacemaker.
- Une hémorragie cérébrale (n=1) d'évolution fatale survenue dans un contexte d'aplasie médullaire et de bactériémie à *Acinetobacter* évoquant un accident vasculaire cérébral hémorragique sur anévrisme mycotique rompu.

g. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 36 appartiennent au SOC des tumeurs bénignes, malignes et non précisées. Leur nature est présentée par le tableau XXI.

Tableau XXI : Nature des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (HLGT) observées avec ADRIBLASTINE®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d’EI
Leucémies	18
Métastases	3
Tumeurs malignes diverses et de site non précisé	3
Tumeurs malignes et non précisées respiratoires et médiastinales	3
Tumeurs gastro-intestinales malignes et non précisées	3
Tumeurs du sein malignes et non précisées	1
Tumeurs malignes et non précisées de l'appareil reproducteur féminin	1
Tumeurs de la peau malignes et non précisées	1
Tumeurs bénignes cutanées	1
Tumeurs malignes et non précisées des tissus mous	1
Lymphomes	1
Total	36

Ces 36 effets indésirables sont relatifs à 33 patients.

Dans la majorité des cas (n = 31), ADRIBLASTINE® possède une imputabilité égale à celle d’autres médicaments suspects. Dans un cas, il est le seul suspect et dans un dernier cas, son imputabilité est inférieure à celle d’autres médicaments suspects.

Parmi ces 33 patients, 17 développent une leucémie, effet indésirable listé dans le RCP d’ADRIBLASTINE®. Tous ont été traités pour un lymphome ou un cancer du sein par un protocole de chimiothérapie associant quasi-systématiquement (n = 15) du cyclophosphamide (ENDOXAN®), substance active également pourvoyeuse de leucémies secondaires. Le délai de survenue par rapport à l’initiation du traitement est très variable. Il est compris entre 7 mois et 15 ans, avec une moyenne de 4,5 ans (écart-type égal à 3,7). Concernant l’évolution de ces leucémies, 3 patients sont en rémission complète au moment de la notification, 9 ne sont pas encore rétablis, un est décédé des suites de sa leucémie environ un an après le diagnostic et l’évolution de la maladie des 4 derniers patients n’est pas précisée.

Les 16 autres patients présentent des tumeurs non listées dans le RCP d’ADRIBLASTINE®. Les organes touchés sont variés (poumon, intestin, peau, sein, utérus...). Exception faite de deux cas observés rapidement après l’initiation du traitement (1 mois après et 4 mois après) relatifs à des métastases, le délai de survenue est compatible avec le développement d’une tumeur secondaire, compris entre 1 an et 17 ans, pour une moyenne de 5,5 ans (écart-type égal à 5). A noter parmi ces 16 cas, un cas de lymphome peu documenté survenant 8 ans après un traitement par ADRIBLASTINE® et pour lequel la doxorubicine est le seul médicament suspect.

h. Affections gastro-intestinales

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 32 appartiennent au SOC des affections gastro-intestinales. Trois sont étudiés au cours de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 29 effets indésirables gastro-intestinaux dont la nature est présentée par le tableau XXII.

Tableau XXII : Nature des affections gastro-intestinales observées avec ADRIBLASTINE®

Natures des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Signes et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements)	8
Troubles des tissus mous buccaux (stomatites et ulcérations)	8
Troubles de la motricité gastro-intestinale et de la défécation	5
Affections du pancréas exocrine (pancréatites)	4
Affections inflammatoires gastro-intestinales	2
Troubles vasculaires gastro-intestinaux	1
Sténoses et occlusions gastro-intestinales	1
Total	29

Ces 29 effets indésirables sont relatifs à 23 patients.

Dans la majorité des cas (n = 21), ADRIBLASTINE® possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Dans un cas, il est le seul suspect et dans un dernier cas, KIDROLASE® possède une imputabilité supérieure.

Parmi ces 23 patients, 8 présentent une stomatite (dont un en association à des diarrhées), 4 manifestent des nausées et/ou des vomissements (dont un en association à des douleurs abdominales), 2 souffrent de diarrhées et un autre présente une œsophagite ainsi qu'une gastrite. Tous ces effets indésirables sont listés dans le RCP d'ADRIBLASTINE®. A noter que pour les stomatites, le délai de survenue par rapport à la cure incriminée est compris entre 3 et 9 jours. Le numéro de la cure n'est renseigné que pour 4 de ces 8 patients. Pour 3 d'entre eux, il s'agit de la première cure et pour l'autre, de la troisième.

Les 8 autres patients développent des effets indésirables non listés dans le RCP d'ADRIBLASTINE® :

- Une pancréatite (n = 4) :

Trois cas de pancréatite aiguë et un cas de pancréatite chronique, très peu documentés, sont identifiés. Ils concernent des patients recevant d'autres traitements anticancéreux en association à ADRIBLASTINE®. L'imputabilité de celui-ci reste ainsi difficile à évaluer, d'autant plus que dans deux cas, KIDROLASE®, un médicament connu pour être responsable de pancréatites aiguës, est également mentionné comme suspect.

- Une constipation (n = 1) :
Cet effet indésirable est observé chez un homme de 76 ans traité par ADRIBLASTINE[®], CHLORAMINOPHENE[®], ONCOVIN[®] et SOLUDECADRON[®] pour un lymphome non hodgkinien. A noter la persistance de la constipation malgré la mise en place d'un traitement laxatif et l'ablation de deux polypes.
- Un iléus paralytique (n = 2) :
Un cas très succinct concerne un homme de 57 ans souffrant d'un cancer du poumon et recevant une chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], ONCOVIN[®] et ENDOXAN[®]. Un autre cas, plus détaillé, concerne un homme de 39 ans, séropositif au VIH et atteint d'une maladie de Hodgkin, traité par ADRIBLASTINE[®], dacarbazine, vinblastine, bléomycine, COMBIVIR[®] et KALETRA[®]. L'iléus paralytique survient suite à une quatrième cure et l'équipe médicale l'attribue à la vinblastine par neuropathie du système autonome. Une interaction médicamenteuse avec KALETRA[®], introduit avant la quatrième cure et inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine p, est également évoquée.
- Une nécrose intestinale (n = 1) :
Cet effet indésirable est observé chez une adolescente de 17 ans traitée par ADRIBLASTINE[®], vincristine, méthotrexate et ENDOXAN[®] pour un lymphome non hodgkinien. A noter la présence concomitante d'une mucite de grade 4.

i. Affections hépatobiliaires

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 16 appartiennent au SOC des affections hépatobiliaires. Leur nature est présentée par le tableau XXIII.

Tableau XXIII : Nature des affections hépatobiliaires observées avec ADRIBLASTINE[®]

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Lésions hépatocellulaires et hépatites	7
Cholestase et ictère	5
Cholécystites et lithiases biliaires	1
Affections structurales et autres du canal biliaire	1
Affections hépatiques vasculaires	1
Insuffisance hépatique et troubles associés	1
Total	16

A ces 16 affections hépatobiliaires, il convient d'ajouter 12 effets indésirables de nature hépatobiliaire appartenant au SOC des investigations (élévation des transaminases principalement et d'autres enzymes hépatiques). Un total de 28 effets indésirables hépatobiliaires est ainsi obtenu.

Ces 28 effets indésirables sont relatifs à 16 patients.

Dans la majorité des cas (n = 14), ADRIBLASTINE[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Dans deux cas, il est retenu comme étant le seul médicament suspect.

Parmi ces 16 patients, 4 présentent une augmentation des enzymes hépatiques, seul effet indésirable hépatobiliaire mentionné dans le RCP d'ADRIBLASTINE[®].

Les 12 autres patients développent des effets indésirables non listés dans le RCP :

- Une hépatite (n = 7) :
Trois cas d'hépatite cholestatique et un cas d'hépatite mixte (cholestatique et cytolytique) sont identifiés. La nature des trois autres hépatites n'est pas précisée. Les patients concernés ne sont pas traités pour un carcinome hépatocellulaire et n'ont pas d'antécédents d'insuffisance hépatique. Le délai de survenue par rapport à la dernière cure réalisée varie entre 1 et 28 jours. L'évolution est favorable pour 5 patients, avec un délai de régression compris entre 2 et 3 mois. Les 2 autres patients sont décédés au moment de la notification, l'un dans un contexte d'aggravation de son cancer et l'autre des suites de son hépatite. Ce dernier patient est une femme de 52 ans, atteinte d'un lymphome non hodgkinien. Elle décède deux jours après le diagnostic d'une hépatite, probablement des suites d'un hématome intra-abdominal consécutif à des troubles majeurs de la coagulation. L'équipe médicale suspecte une hépatite fulminante provoquée par la prise de DEROXAT[®], cependant son imputabilité est identique à celle d'ADRIBLASTINE[®].
- Une cytolysse hépatique (n = 2) :
Un premier cas concerne un homme de 87 ans qui reçoit ADRIBLASTINE[®] et LIPIODOL[®] en chimioembolisation par erreur après avoir répondu au nom d'un autre patient (antécédents de démence vasculaire). Le lendemain de l'administration, une cholécystite ainsi qu'une cytolysse hépatique sont observées. L'amélioration est partielle à partir de 7 jours. Un second cas implique un homme de 39 ans, atteint d'un liposarcome, qui développe une cytolysse hépatique modérée 20 jours après une deuxième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], HOLOXAN[®], UROMITEXAN[®] et BRISTOPEN[®]. Au moment de la notification, le patient est en cours de rétablissement.
- Une défaillance hépatique (n = 1) :
Cet effet indésirable est observé chez un homme de 69 ans, 5 jours après une cure associant ADRIBLASTINE[®], ONCOVIN[®], ENDOXAN[®] et prednisone. D'autres troubles sont associés : hypotension, acidose métabolique, cyanose et dyspnée. Le patient n'est pas rétabli au moment de la notification.
- Une cholécystite gangréneuse avec lésion biliaire de type ischémique (n = 1) :
Le patient concerné est un homme traité pour un carcinome hépatocellulaire et ayant de lourds antécédents (alcoolisme actif et cirrhose alcoolique notamment). Cependant, l'effet indésirable survient le lendemain d'une quatrième et dernière cure d'ADRIBLASTINE[®].

et une nécrose hépatique est mise en évidence autour du nodule chimioembolisé. A noter également que la doxorubicine est le seul médicament suspect.

- Un syndrome de Budd-Chiari (n = 1) :
Cet effet indésirable est observé chez une femme de 34 ans, traitée pour un sarcome de la mâchoire par ADRIBLASTINE[®], DETICENE[®], HOLOXAN[®], UROMITEXAN[®] et ZOPHREN[®]. L'effet se produit deux jours après une troisième cure de chimiothérapie. La patiente subit une greffe de foie. Les imputabilités des différents médicaments sont égales cependant DETICENE[®] est connu pour être à l'origine de ce type de syndrome.

j. Affections du rein et des voies urinaires

Parmi les 619 effets indésirables identifiés, 13 appartiennent au SOC des affections du rein et des voies urinaires. Leur nature est présentée par le tableau XXIV. A noter qu'aucun n'est mentionné dans le RCP.

Tableau XXIV : Nature des affections du rein et des voies urinaires (HLT) observées avec ADRIBLASTINE[®]

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Atteinte et insuffisances rénales	10
Néphropathies et troubles tubulaires	1
Affections rénales vasculaires et ischémiques	1
Anomalies urinaires	1
Total	13

Ces 13 effets indésirables sont relatifs à 13 patients.

Dans la quasi-totalité des cas (n = 12), ADRIBLASTINE[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Dans un cas, HOLOXAN[®] possède une imputabilité supérieure.

Parmi ces 13 patients, 10 développent une insuffisance rénale. Cependant, 6 d'entre eux suivent un protocole de chimiothérapie comprenant également du cisplatine, molécule connue pour être néphrotoxique. A noter que l'un de ces patients est traité de façon concomitante par du méthotrexate, également néphrotoxique par précipitation de son métabolite au niveau du rein. Les 4 autres patients ne sont pas traités par de tels médicaments mais 3 d'entre eux reçoivent de l'ifosfamide (HOLOXAN[®]), molécule connue pour être à l'origine d'atteintes tubulaires :

- Une femme de 20 ans subit une défaillance rénale aiguë au cours d'un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], ONCOVIN[®] et HOLOXAN[®].
- Une femme de 46 ans est victime d'une défaillance rénale chronique 10 mois après une douzième et dernière cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], DETICENE[®]

et HOLOXAN[®] (environ 4 ans après la première cure). Elle n'est pas rétablie au moment de la notification.

- Un homme de 54 ans subit une défaillance rénale aiguë après une troisième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], HOLOXAN[®] et UROMITEXAN[®] (médicament cytoprotecteur).
- Un homme de 68 ans manifeste une défaillance rénale aiguë au cours d'un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®] et ONCOVIN[®]. A noter RENITEC[®] en tant que médicament concomitant. L'évolution est favorable.

Les 3 autres patients présentent :

- Une nécrose tubulaire rénale (n = 1) :
Cet effet indésirable concerne un homme de 66 ans aux antécédents d'hypertension et de rein unique en forme de fer à cheval. L'effet se produit 10 jours après une première cure associant ADRIBLASTINE[®], HOLOXAN[®] et CISPLATYL[®]. Il s'accompagne d'une neutropénie avec septicémie. Le patient décède dans un contexte de choc septique anurique.
- Une tubulopathie rénale (n = 1) préférentiellement imputée à HOLOXAN[®]
- Une hématurie (n = 1) avec administration concomitante d'HOLOXAN[®], également connu pour être à l'origine de cystites hémorragiques causées par un de ses métabolites, l'acroléine.

k. Cas « grossesse »

L'analyse des 378 cas a permis d'identifier 6 cas d'effets indésirables survenus chez les bébés de femmes traitées par ADRIBLASTINE[®]. Ce traitement a eu lieu durant la grossesse pour 5 d'entre-elles :

- Une femme enceinte, diagnostiquée d'un cancer du sein au cours de sa grossesse, reçoit une cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®] et ENDOXAN[®]. Un accouchement par césarienne est pratiqué 11 jours après cette première cure. Le bébé présente une anémie, un ictère et une distension abdominale importante. Un traitement par RECORMON[®] et des transfusions de culots érythrocytaires phénotypés sont mis en place. L'anémie est résolue en 3 semaines.
- Une femme enceinte, diagnostiquée d'une maladie de Hodgkin au cours de sa grossesse, est traitée par ADRIBLASTINE[®], bléomycine et vinblastine. Elle reçoit 4 cures. Un accouchement par césarienne est réalisé à 35 SA. A la naissance, le bébé présente une bradycardie puis, au bout de 30 minutes de vie, il manifeste une détresse respiratoire. Le

diagnostic d'une maladie des membranes hyalines est posé. L'évolution est favorable en 3 jours sous surfactant et ventilation non invasive.

- Une femme porteuse d'un cancer du sein métastatique depuis plusieurs années subit une mastectomie au cours du premier trimestre d'une grossesse. Elle reçoit ensuite 3 cures associant ADRIBLASTINE[®] et ENDOXAN[®] durant le deuxième trimestre. A noter un traitement concomitant par RIFINAH[®] et éthambutol. Un accouchement par césarienne est pratiqué en urgence pour des causes maternelles. Le bébé présente une détresse respiratoire avec cyanose ainsi qu'une hyper-bilirubinémie (résolutive en 5 jours). On diagnostique une maladie des membranes hyalines en cours de rétablissement au moment de la notification.
- Une femme enceinte, diagnostiquée d'un sarcome à 6 mois de grossesse, reçoit 3 cures de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®] et HOLOXAN[®]. Le bébé, né à 35,5 SA, présente une hypotrophie qui avait été observée avant la naissance.
- Une femme enceinte, diagnostiquée d'une leucémie aiguë à 28 SA, commence un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], acide rétinoïque, ARACYTINE[®], amikacine et VANCOCINE[®]. Entre 33 et 34 SA, un anamnios est observé et traité par LASILIX[®] puis amnio-infusion. Il récidive à 35 SA et une césarienne est réalisée en urgence devant la souffrance chronique du bébé. A la naissance, il présente une hypotonie axiale ainsi qu'une hypotrophie.

Pour une autre femme, le traitement a eu lieu avant la grossesse :

- Une femme de 42 ans, aux antécédents de cancer du sein traité par chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], méthotrexate, ENDOXAN[®], fluoro-uracile et ONCOVIN[®], accouche d'un bébé mort *in utero*. A noter qu'avant son cancer, cette patiente avait déjà présenté une grossesse soldée par la mort intra-utérine du bébé. Il est précisé un autre événement similaire après son cancer ainsi que 2 autres grossesses avec multiples malformations et une trisomie 21. D'autre part, le mari de la patiente, plus âgé, est déjà père d'un enfant trisomique 21 d'une autre femme.

I. Décès

L'analyse des 378 cas a permis d'identifier 45 décès dont 38 sont imputés aux effets indésirables notifiés :

- 10 décès provoqués par des complications d'affections hématologiques :
 - 7 chocs septiques
 - 1 accident vasculaire cérébral sur anévrisme mycotique rompu
 - 1 hémorragie gastro-intestinale sur choc septique avec insuffisance rénale aiguë
 - 1 détresse respiratoire avec insuffisance rénale aiguë sur agranulocytose

- 8 décès de cause inconnue pour lesquels l'effet indésirable a pu jouer un rôle mais sans autres précisions
- 7 décès survenus des suites d'affections respiratoires :
 - 1 œdème pulmonaire (*cf.* affections respiratoires)
 - 3 fibroses pulmonaires dont 1 cas sans administration concomitante de bléomycine (*cf.* affections respiratoires) et 2 cas avec administration concomitante de bléomycine :
 - * Un homme de 56 ans, atteint d'une maladie de Hodgkin, développe une fibrose pulmonaire environ 4 mois après le début d'un protocole de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], bléomycine, DETICENE[®] et dexaméthasone. Malgré l'antibiothérapie et la corticothérapie, le patient décède des suites de la fibrose.
 - * Un homme de 48 ans, souffrant d'une maladie de Hodgkin, présente une fibrose pulmonaire environ 8 mois après le début d'un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], bléomycine, DETICENE[®] et VELBE[®]. Une cure supplémentaire est néanmoins réalisée puis tous les traitements sont arrêtés. Le patient décède environ 1 mois après le diagnostic de fibrose pulmonaire dans un contexte de détresse respiratoire aiguë. A noter un bilan infectieux négatif. La pneumopathie est imputée à la bléomycine.
 - 3 pneumopathies interstitielles diffuses dont 2 cas sans administration concomitante de bléomycine (*cf.* affections respiratoires) et 1 cas avec administration concomitante de bléomycine :
 - * Un homme de 60 ans, traité pour une maladie de Hodgkin, manifeste une pneumopathie interstitielle diffuse environ 5 mois après le début d'un protocole de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®], bléomycine, DETICENE[®], VELBE[®] et NEUPOGEN[®]. Malgré la prise en charge, le patient décède d'une défaillance cardiorespiratoire.
- 3 décès survenus des suites de défaillances cardiaques :
 - Une femme de 77 ans, traitée pour un lymphome non hodgkinien, aux antécédents d'hypertension, présente une cardiomyopathie 13 jours après une sixième et dernière cure de chimiothérapie (5 mois après la première cure). Malgré le traitement mis en place, elle décède d'une décompensation cardiaque. La dose totale d'ADRIBLASTINE[®] reçue est de 263 mg/m².
 - Un homme de 62 ans, atteint d'un myélome multiple, développe une cardiomyopathie 4 jours après une première cure de chimiothérapie et décède des suites de cet effet.
 - Une femme de 57 ans décède d'une défaillance cardiaque 35 mois après le début de son protocole de chimiothérapie. Une insuffisance cardiaque avait été diagnostiquée 3 mois plus tôt mais n'avait pas régressé malgré les traitements mis en place. La dose totale d'ADRIBLASTINE[®] reçue est supérieure à 550 mg/m².
- 3 décès survenus des suites de l'évolution de tumeurs développées à distance du traitement

- 2 morts subites :
 - Une femme de 35 ans, sans antécédents, traitée pour un liposarcome, décède 9 jours après une sixième cure de chimiothérapie associant ADRIBLASTINE[®] et HOLOXAN[®].
 - Un homme de 37 ans, sans antécédents, atteint d'un myélome multiple, est victime d'une mort subite 65 jours après le début d'un protocole de chimiothérapie comprenant ADRIBLASTINE[®], vincristine et VELCADE[®].
- 2 arrêts cardio-circulatoires dont 1 faisant suite à un coma (*cf.* affections du système nerveux) et 1 autre survenant chez une femme de 49 ans, traitée pour un myélome multiple, environ 6 semaines après le début d'une chimiothérapie par ADRIBLASTINE[®] et après une prise de LAROXYL[®]
- 1 décès probablement dû à un hématome intra-abdominal consécutif à des troubles majeurs de la coagulation dans un contexte d'hépatite (*cf.* affections hépatobiliaires)
- 1 décès par nécrose ischémique
- 1 choc anaphylactique d'évolution fatale (*cf.* réactions en relation avec la perfusion)

II. MYOCET[®]

La requête effectuée auprès de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a permis d'identifier 73 cas d'effets indésirables survenus lors d'un traitement par MYOCET[®]. Aucun cas n'a été exclu. On distingue 54 cas graves dont 9 décès, et 19 cas non graves.

1. Analyse globale des cas

MYOCET[®] a été autorisé pour la première fois le 13 juillet 2000 et sa commercialisation a débuté le 26 octobre 2001. La figure 27 représente la répartition des 73 cas en fonction de l'année de notification.

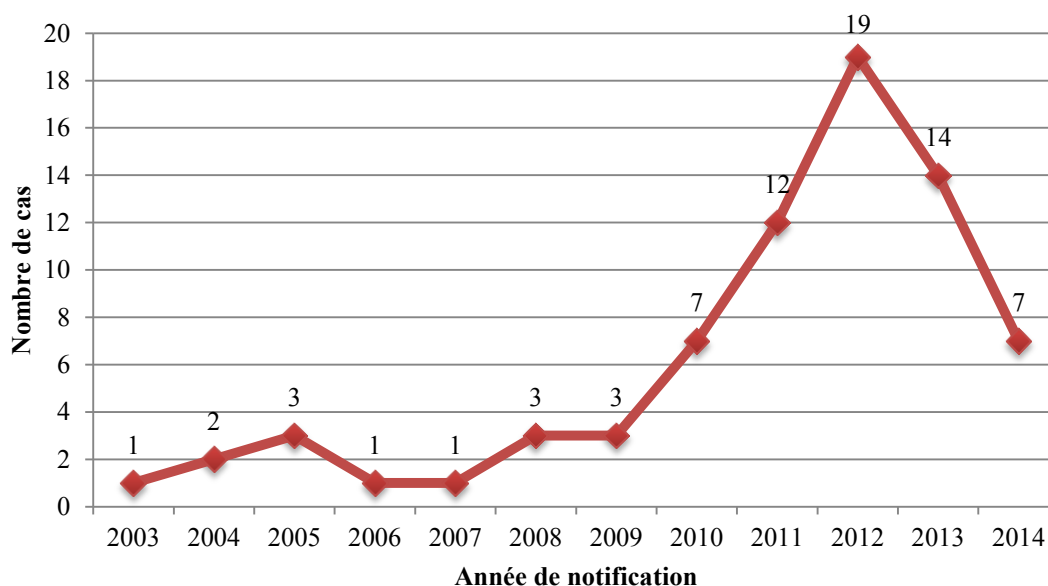


Figure 27 : Répartition des cas MYOCET® en fonction de l'année de notification

a. Profil des patients

Sexe et âge des patients

Les 73 cas concernent 69 femmes et 4 hommes.

L'âge est indiqué pour 67 des 69 femmes, avec une moyenne de 60 ans (écart-type égal à 11). L'âge des 4 hommes est renseigné, avec une moyenne de 68 ans (écart-type égal à 12).

Indication et posologie

84 % des patients (n = 61) sont traités par MYOCET® dans le cadre de l'indication du RCP, c'est-à-dire le cancer du sein de la femme adulte.

Le RCP indique également que le cancer doit être métastatique. Aussi, 46 des 61 cas mentionnent la présence de métastases. Les autres cas ne précisant pas cette information, l'absence de métastases ne peut pas être affirmée. Concernant la posologie utilisée, lorsque celle-ci est renseignée (n = 35), elle est conforme au RCP (60 à 75 mg/m²) dans 51 % des cas (n = 18). Enfin, le RCP prévoit également que le traitement par MYOCET® soit réalisé en association à un traitement par cyclophosphamide (ENDOXAN®). Aussi, ce dernier figure en tant que médicament suspect ou concomitant dans 29 des 61 cas. Sa présence ne peut pas être formellement exclue dans les autres cas.

Ainsi, un respect strict du RCP (traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, à une posologie comprise entre 60 et 75 mg/m², en association à un traitement par cyclophosphamide) est identifié dans 12 % des cas (n = 9).

Chez la femme, 3 cas d'utilisation hors AMM sont identifiés. Il s'agit d'un cancer des ovaires et de deux maladies de Hodgkin.

L'utilisation de MYOCET® chez l'homme est hors AMM. Les 4 cas observés correspondent à un lymphome de type B, un mycosis fongoïde, un myélome à IgA et une indication inconnue.

Concernant la posologie en mg/m^2 , toutes indications confondues, elle est renseignée ou calculable pour 41 patients. Pour 20 d'entre eux, elle est comprise entre 60 et 75 mg/m^2 , ce qui correspond à l'intervalle de doses par cure pouvant être utilisées selon le RCP. Pour 20 autres patients, elle est inférieure à 60 mg/m^2 . Enfin, pour un patient seulement, elle est supérieure à 75 mg/m^2 .

La figure 28 représente la répartition des 73 cas en fonction du sexe des patients, de l'indication et de la posologie utilisée.

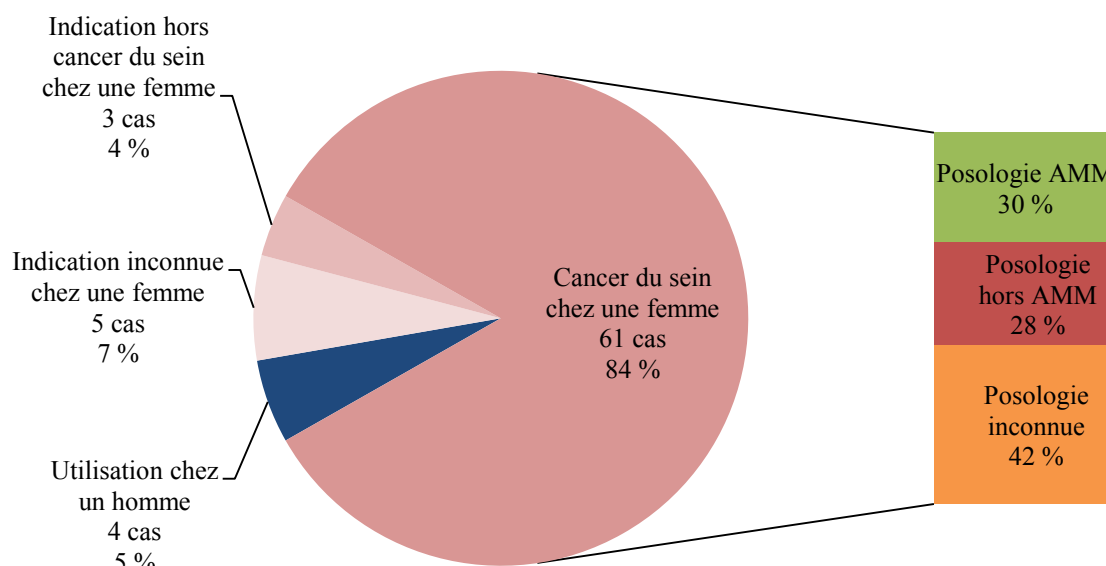


Figure 28 : Répartition des cas MYOCET® en fonction du sexe, de l'indication et de la posologie utilisée

b. Profil des effets indésirables

Les 73 cas étudiés répertorient au total 145 effets indésirables dont 108 effets indésirables graves. Le tableau XXV présente leur répartition en fonction des différents SOC.

Tableau XXV : Profil d'effets indésirables de MYOCET® établi à partir des données de la BNPV

Nature des effets indésirables (SOC)	Grave	Non grave	Total	Prépondérance
Affections cardiaques	32	2	34	Insuffisance cardiaque, cardiomyopathie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	10	8	18	Dorsalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7	9	16	Erythème, éruptions diverses, syndrome mains-pieds
Investigations	11	2	13	Diminution de la fraction d'éjection
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	11	1	12	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	9	2	11	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissement
Affections hématologiques et du système lymphatique	7	1	8	Aplasie, anémie
Affections vasculaires	6	1	7	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4	2	6	Douleurs
Affections du système nerveux	2	4	6	Céphalées et autres troubles lors des perfusions
Infections et infestations	3	0	3	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	2	0	2	
Affections hépatobiliaires	1	1	2	
Affections oculaires	0	2	2	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	2	2	
Affections des organes de reproduction et du sein	1	0	1	
Affections des reins et des voies urinaires	1	0	1	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0	1	
Total	108	37	145	

Le profil d'effets indésirables obtenu est dominé par des affections cardiaques (n = 34), décrites dans le RCP et codées comme graves dans 94 % des cas. A noter que la quasi-totalité des effets indésirables du SOC des investigations correspondent à des diminutions de la fraction d'éjection, ce qui confirme la prépondérance des effets indésirables cardiaques.

D'autres atteintes figurant dans le RCP sont également bien représentées. Il s'agit des affections musculo-squelettiques et systémiques (n = 18) et des affections de la peau et du tissu sous-cutané (n =16), dont la plupart sont notifiées dans un contexte de réaction en relation avec la perfusion.

A noter que c'est également le cas pour une grande partie des affections respiratoires (n = 12), vasculaires (n = 7) et du système nerveux (n = 6), ainsi que pour les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 6).

Les affections gastro-intestinales (n = 11) et hématologiques (n = 8), largement décrites dans le RCP, sont peu représentées.

Une première analyse ciblée porte sur les réactions en relation avec la perfusion. Ces réactions n'étant que rarement codées en tant que telles mais plutôt sous la forme d'une somme de symptômes, leur codage implique une dilution artificielle des effets indésirables caractéristiques de chaque SOC. C'est pourquoi il a été choisi de retirer des différents SOC les effets indésirables observés lors de ces réactions et de les analyser à part.

Des analyses ciblées des SOC les plus représentés, « nettoyés » des effets indésirables survenus lors d'une perfusion, sont ensuite proposées afin d'étudier le réel profil d'effets indésirables de MYOCET[®].

Enfin, une analyse des cas de décès est réalisée.

2. Analyses ciblées

a. Réactions en relation avec la perfusion

L'analyse des 73 cas a permis d'identifier 26 patients victimes d'une réaction en relation avec la perfusion, ce qui représente environ 36 % des patients. Parmi ces 26 cas, aucun ne notifie d'effet indésirable appartenant au SOC des affections du système immunitaire et seulement 2 cas indiquent une « réaction en relation avec la perfusion » (SOC des lésions, intoxications et complications liées aux procédures). Les 24 autres cas, moins faciles à identifier puisqu'ils notifient les symptômes des réactions auxquelles ils se rapportent et non ces réactions elles-mêmes, ont été repérés grâce à l'analyse complète des fiches denses.

Dans la majorité des cas (n = 23), MYOCET[®] est le seul médicament suspect. Dans les 3 autres cas, son imputabilité est supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects.

Au total, 56 effets indésirables ont été observés chez ces 26 patients. Leur répartition en fonction des différents SOC est représentée par la figure 29.

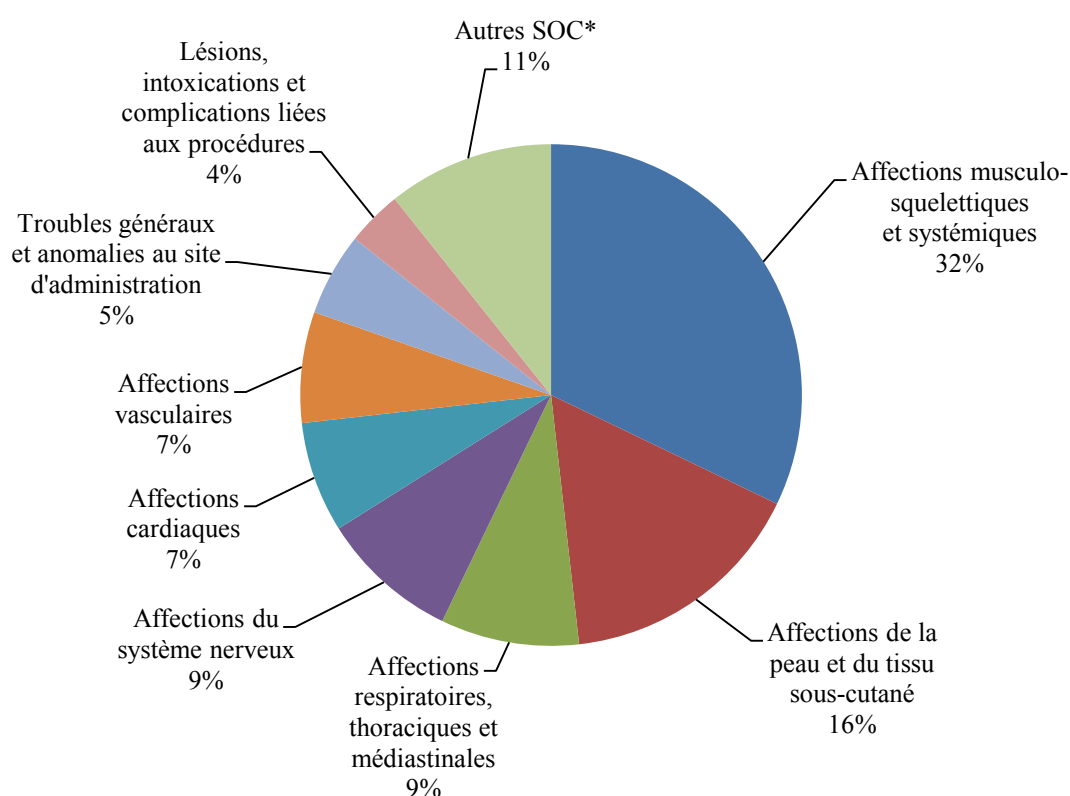


Figure 29 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de MYOCET®

** Autres SOC : affections de l'oreille et du labyrinthe ($\approx 4\%$), affections oculaires ($\approx 4\%$), affections gastro-intestinales ($\approx 4\%$)*

Une prédominance d'affections musculo-squelettiques et systémiques ainsi que d'affections de la peau et du tissu sous-cutané est mise en évidence. La nature de ces effets indésirables ainsi que de ceux des autres SOC est détaillée dans le tableau XXVI. Les effets indésirables figurant en gras sont les plus fréquemment observés.

**Tableau XXVI : Nature des effets indésirables observés lors des réactions
en relation avec une perfusion de MYOCET®**

SOC	Nombre d'EI	Nature des effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et systémiques	18	Dorsalgie (niveau lombaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	9	Erythème, éruptions diverses
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	5	Dyspnée
Affections du système nerveux	5	Céphalées, dysesthésie
Affections cardiaques	4	Tachycardie
Affections vasculaires	4	Hypotension, hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3	Douleurs
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	2	Réactions à la perfusion
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	Vertiges
Affections oculaires	2	Perturbations visuelles
Affections gastro-intestinales	2	Gonflement des lèvres
Total	56	(-)

Ces réactions surviennent toutes en cours de perfusion, comme l'indique leur appellation. Le numéro de la cure incriminée est renseigné pour 18 des 26 patients. Dans la majorité des cas (n = 12), la réaction est observée lors d'une première cure. Plus rarement, elle survient lors de cures suivantes (n = 3 pour la deuxième cure, n = 1 pour la quatrième cure et n = 2 pour la septième cure).

L'évolution est généralement favorable (25 patients rétablis et un en cours de rétablissement au moment de la notification). Cependant, 13 cas graves sont identifiés dont deux mises en jeu du pronostic vital. Un premier cas concerne un patient développant une myocardite ainsi qu'une détresse respiratoire au cours d'une première perfusion de MYOCET®. Au moment de la notification, le patient est en cours de rétablissement malgré la persistance d'une tachycardie et d'une dyspnée. Un second cas concerne un patient victime d'un choc avec hypotension, tachycardie et difficulté respiratoire, 5 minutes après le début d'une première perfusion de MYOCET®.

La prise en charge de ces réactions consiste le plus fréquemment en une interruption ou un arrêt de la perfusion de MYOCET® et des injections d'antihistaminiques (POLARAMINE® principalement) et/ou de corticoïdes (SOLUMEDROL® principalement). Des traitements symptomatiques sont également souvent mis en place tels que des antalgiques (PERFALGAN® principalement mais antalgiques de palier supérieur lorsque c'est nécessaire), une oxygénothérapie, des bronchodilatateurs ou encore des anxiolytiques. Dans les cas les plus graves, une injection d'adrénaline peut être réalisée. En cas de poursuite de la perfusion, la vitesse d'administration est généralement réduite.

Parmi ces 26 cas, 16 cas de rechallenge sont mentionnés dont 6 positifs (patients ayant de nouveau présenté une réaction lors de cette nouvelle administration) et 9 négatifs (patients n'ayant pas développé de réaction lors de cette nouvelle administration). A noter que la présence d'une prémédication est précisée dans 2 des 6 cas de rechallenge positif et dans 7 des 9 cas de rechallenge négatif, ce qui indique qu'une prémédication ne permet pas totalement d'éviter la récurrence d'une telle réaction. Le traitement est définitivement arrêté pour 6 patients. Pour les 4 patients restants, la lecture des fiches denses ne permet pas de savoir si la chimiothérapie par MYOCET[®] a été poursuivie.

Enfin, il convient d'évoquer le cas d'un homme de 69 ans, traité pour un myélome à IgA, qui développe une réaction associant douleur lombaire aiguë, tachycardie, hypertension artérielle et sueurs abondantes au cours d'une première perfusion de MYOCET[®]. Le traitement consiste en des injections de morphine et de POLARAMINE[®] faisant suite à l'arrêt de la perfusion de MYOCET[®]. L'amélioration est totale mais il est décidé de ne pas réintroduire MYOCET[®] mais une doxorubicine non liposomale. Aucun incident ne survient lors des cures suivantes.

b. Affections cardiaques

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, 34 appartiennent au SOC des affections cardiaques. Quatre sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 30 effets indésirables cardiaques dont la nature est présentée par le tableau XXVII.

Tableau XXVII : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec MYOCET[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Insuffisances cardiaques	20
Troubles du myocarde (cardiomyopathies)	7
Signes et symptômes de troubles cardiaques	2
Troubles du rythme cardiaque	1
Total	30

A ces 30 affections cardiaques, il convient d'ajouter 11 effets indésirables de nature cardiaque appartenant au SOC des investigations (10 diminutions de la fraction d'éjection et une augmentation de la troponine). Un total de 41 effets indésirables cardiaques est ainsi obtenu.

Ces 41 effets indésirables sont relatifs à 30 patients, ce qui représente environ 41 % des patients.

Dans plus de la moitié des cas (n = 17), MYOCET[®] est le seul médicament suspect. Dans les autres cas (n = 13), son imputabilité est supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects.

Parmi ces 30 patients, 29 développent une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque ou une diminution de la fraction d'éjection. A noter que ces termes décrivent des pathologies

cardiaques chroniques similaires mais désignent soit la maladie elle-même (cardiomyopathie), soit l'ensemble des symptômes impliqués par cette maladie (insuffisance cardiaque), soit le résultat de l'exploration fonctionnelle cardiaque témoignant de cette maladie (diminution de la fraction d'éjection). Tous ces effets indésirables sont mentionnés dans le RCP de MYOCET[®].

Ces 29 patients sont des femmes dont la moyenne d'âge est de 60 ans. Des antécédents cardio-vasculaires sont précisés pour 8 d'entre-elles (hypertension artérielle essentiellement, port de prothèse valvulaire cardiaque, trouble du rythme). La valeur de la FEVG avant le début des cures de MYOCET[®] n'est que très rarement précisée mais elle est normale lorsqu'elle est mentionnée.

Pour 11 patientes, l'atteinte cardiaque survient au cours du protocole de chimiothérapie et pour 15 patientes, elle survient à distance de ce protocole. Cette information n'est pas communiquée pour les 3 autres patientes. Le délai de survenue par rapport au début du traitement varie de 3 jours à 22 mois avec une moyenne d'environ 5 mois (écart-type environ égal à 4). Cependant, pour 27 des 29 patientes, il est compris entre un mois et un an.

La dose totale de doxorubicine administrée est renseignée ou calculable pour 14 patientes. Elle est comprise entre 98 et 660 mg/m², avec une moyenne de 432 mg/m² (écart-type égal 153). Pour quatre patientes, cette dose est supérieure à la dose cumulative maximale de 550 mg/m² que le RCP de MYOCET[®] recommande de ne pas dépasser. A noter également que trois patientes avaient reçu plusieurs années auparavant des cures d'épirubicine et une autre des cures d'épirubicine et de CAELYX[®].

Au moment de la notification, seules 6 patientes sont rétablies (dont 5 avec séquelles) et 3 sont en cours de rétablissement. Les autres patientes ne sont pas rétablies (n = 12) ou sont décédées dans un contexte de défaillance cardiaque (n = 8). Ces derniers cas sont détaillés dans l'analyse ciblée des cas de décès.

Enfin, une trentième patiente développe un effet indésirable non listé dans le RCP de MYOCET[®]. Il s'agit d'une femme de 72 ans, traitée par MYOCET[®] (seul suspect) pour un cancer du sein métastatique. Trois jours après une deuxième cure, elle présente une myocardite associée à une augmentation de la troponine. Deux semaines plus tard, la patiente est complètement rétablie.

c. Affections gastro-intestinales

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, 11 appartiennent au SOC des affections gastro-intestinales. Deux sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 9 effets indésirables gastro-intestinaux dont la nature est présentée par le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Nature des affections gastro-intestinales (HLGT) observées avec MYOCET®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements)	5
Troubles de la motricité gastro-intestinale (diarrhées)	3
Hémorragies gastro-intestinales	1
Total	9

Ces 9 effets indésirables sont relatifs à 3 patients.

Dans les trois cas, MYOCET® possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects.

Deux patients développent un ensemble d'affections gastro-intestinales quelques jours après une première cure de MYOCET® et ENDOXAN® : douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements pour l'un, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements et rectorragies pour l'autre. A noter que les douleurs abdominales et les rectorragies ne figurent pas dans le RCP de MYOCET®. Des traitements symptomatiques sont mis en place mais le délai de régression est supérieur à deux semaines pour les deux patients. Pour le patient présentant des rectorragies, le traitement par MYOCET® n'est pas repris. Pour l'autre patient, une seconde cure est réalisée mais les symptômes réapparaissent et il est décidé d'arrêter le traitement par MYOCET® en raison d'une anorexie et d'une asthénie jugées trop importantes.

Le troisième patient présente simplement des diarrhées dans un contexte d'atteinte hématologique.

d. Affections hématologiques et du système lymphatique

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, 8 appartiennent au SOC des affections hématologiques et du système lymphatique. Leur nature est présentée par le tableau XXIX.

Tableau XXIX : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec MYOCET®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Anémies non hémolytiques et dépressions de la fonction médullaire	6
Anomalies des leucocytes (leucopénies)	1
Anomalies des plaquettes (thrombopénies)	1
Total	8

Ces 8 effets indésirables sont relatifs à 7 patients.

Dans 6 cas, MYOCET® possède une imputabilité supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects et dans un cas, il est le seul suspect.

Quatre patients développent une dépression de la fonction médullaire, affection hématologique annoncée par le RCP de MYOCET[®]. Au moment de la notification, deux patients sont rétablis, un autre n'est pas encore rétabli et une femme de 54 ans est décédée dans un contexte de choc septique. Ce dernier cas est détaillé dans l'analyse ciblée des cas de décès.

Les trois autres patients présentent un ou plusieurs troubles hématologiques également listés dans le RCP de MYOCET[®] : une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie. Au moment de la notification, un patient est rétabli et une femme de 52 ans est décédée dans un contexte d'atteinte cardiaque. L'évolution n'est pas renseignée pour le dernier patient.

e. Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, 16 appartiennent au SOC des affections de la peau et du tissu sous-cutané. Neuf sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 7 effets indésirables cutanés dont la nature est présentée par le tableau XXX.

Tableau XXX : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec MYOCET[®]

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (PT = syndrome acral)	3
Erythèmes	2
Alopécies	1
Rash, éruptions et exanthème	1
Total	7

Ces 7 effets indésirables sont relatifs à 6 patients.

Dans 4 cas, MYOCET[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects et dans 2 cas, il est le seul suspect.

Trois patients développent un syndrome mains-pieds, effet indésirable listé dans le RCP de MYOCET[®] :

- Une femme de 66 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, présente un syndrome mains-pieds 5 jours après une première cure de MYOCET[®] et ENDOXAN[®]. A noter des antécédents de mêmes symptômes lors de cures antérieures de XELODA[®]. L'amélioration est partielle sous DEXERYL[®] durant l'inter-cure.
- Une femme de 43 ans, traitée pour un cancer du sein métastatique, souffre d'un syndrome mains-pieds survenu 56 jours après le début d'une chimiothérapie par MYOCET[®] (seul suspect). Le syndrome régresse en 10 jours.

- Une femme de 66 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, présente un syndrome mains-pieds 15 jours après une huitième cure de MYOCET[®]. Le syndrome cède en 10 jours puis survient de nouveau après la neuvième et dernière cure avant de régresser sans séquelles.

Les trois autres patients développent des affections cutanées figurant également dans le RCP de MYOCET[®] : une alopecie, une éruption à type de macules érythémateuses et prurigineuses sur tout le corps et un érythème faisant suite à une extravasation.

f. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, 12 appartiennent au SOC des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Cinq sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 7 effets indésirables respiratoires dont la nature est présentée par le tableau XXXI.

Tableau XXXI : Natures des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLGT) observées avec MYOCET[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Troubles respiratoires (dyspnées, toux)	5
Troubles des voies aériennes inférieures (œdème aigu du poumon)	1
Troubles vasculaires pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire)	1
Total	7

Ces 7 effets indésirables sont relatifs à 5 patients.

Dans 4 cas, MYOCET[®] possède une imputabilité supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects et dans un cas, il est le seul suspect.

Quatre patients présentent des affections respiratoires symptomatiques d'une atteinte cardiaque : dyspnées, œdème aigu du poumon, hypertension artérielle pulmonaire. Le cinquième patient manifeste une toux dans un contexte d'aplasie médullaire en association à de la fièvre ainsi qu'à des diarrhées, ce qui évoque davantage une pathologie infectieuse qu'une atteinte strictement respiratoire.

g. Affections hépatobiliaires

Parmi les 145 effets indésirables identifiés, deux appartiennent au SOC des affections hépatobiliaires. Ces deux effets indésirables ne figurent pas dans le RCP de MYOCET[®] et sont relatifs à deux patients :

- Une femme de 57 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, présente une cholestase associée à une augmentation des transaminases 19 jours après une deuxième cure de MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilités égales). L'évolution n'est pas précisée.

- Une femme de 46 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, développe une atteinte hépatique cytolytique associée à une aplasie médullaire 14 jours après une première cure de MYOCET[®] (seul suspect). Un mois plus tard, la patiente est rétablie.

h. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Un seul des 145 effets indésirables identifiés appartient au SOC des tumeurs bénignes, malignes et non précisées. Cet effet indésirable ne figure pas dans le RCP de MYOCET[®]. Il s'agit d'un adénocarcinome du poumon observé chez un homme de 71 ans, aux antécédents de cancer du rectum et de lymphome B. Le délai de survenue est de 6 mois par rapport au début de la chimiothérapie du lymphome B associant MYOCET[®], MABTHERA[®], ENDOXAN[®], CORTANCYL[®] et ONCOVIN[®] (imputabilités égales) et de 2 mois par rapport à la sixième et dernière cure de ce protocole. La prise en charge consiste en une exérèse chirurgicale complète de la tumeur.

i. Décès

L'analyse des 73 cas a permis d'identifier 9 décès tous imputés aux effets indésirables notifiés.

Huit décès surviennent dans un contexte d'atteinte cardiaque :

- Une femme de 55 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, décède d'un choc cardiogénique sur dysfonctionnement ventriculaire gauche majeur post-chimiothérapie, 5 mois après le début d'une chimiothérapie associant MYOCET[®] et TAXOTERE[®] (imputabilités égales). La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 350 mg/m².
- Une femme de 45 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, développe une insuffisance cardiaque environ 5 mois après le début d'un traitement par MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilités égales). Elle meurt un mois plus tard des suites d'un choc cardiogénique. La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 420 mg/m².
- Une femme de 58 ans, traitée pour un cancer du sein métastatique, est hospitalisée pour une insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche environ 6 mois après le début d'une chimiothérapie associant MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilité supérieure pour MYOCET[®]). Elle décède 8 jours plus tard d'une décompensation cardiaque. Il est précisé que le dernier bilan cardiologique datant de deux mois avant l'hospitalisation ne contre-indiquait pas la poursuite du traitement par anthracyclines. La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 480 mg/m². A noter que 4 ans auparavant, la patiente avait reçu de l'épirubicine.
- Une femme de 52 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, décède d'un choc cardiogénique 7 mois après le début d'un traitement par MYOCET[®] et ENDOXAN[®]

(imputabilité supérieure pour MYOCET[®]). La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 300 mg/m².

- Une femme de 74 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, meurt d'une décompensation cardiaque environ 22 mois après le début d'une chimiothérapie associant MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilité supérieure pour MYOCET[®]).
- Une femme de 64 ans, traitée pour un cancer du sein métastatique, décède d'un choc cardiogénique dans un contexte de cardiomyopathie environ 5 mois après le début d'un traitement par MYOCET[®] (seul suspect).
- Une femme de 47 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, développe une insuffisance cardiaque terminale environ 8 mois après le début d'une chimiothérapie associant MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilités égales). Elle décède d'une défaillance cardiaque. La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 660 mg/m².
- Une femme de 51 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, est hospitalisée pour une décompensation cardiaque environ 3 mois après le début d'un traitement par MYOCET[®] (seul suspect). Elle meurt d'une défaillance multiviscérale 7 mois plus tard. La dose totale de MYOCET[®] reçue est de 375 mg/m². La patiente avait reçu 5 ans plus tôt de l'épirubicine à hauteur de 300 mg/m² au total.

A noter que la dose totale de MYOCET[®] reçue est inférieure aux 550 mg/m² que le RCP recommande de ne pas dépasser dans 5 des 8 cas.

Enfin, un neuvième décès est observé en dehors d'un contexte d'atteinte cardiaque. Il concerne une femme de 54 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique. Celle-ci décède des suites d'un choc septique survenu dans un contexte d'aplasie médullaire au cours d'une chimiothérapie par MYOCET[®] et ENDOXAN[®] (imputabilités égales) et ayant entraîné une insuffisance rénale aigüe ainsi qu'une instabilité hémodynamique.

III. CAELYX[®]

La requête effectuée auprès de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a permis d'identifier 344 cas survenus lors d'un traitement par CAELYX[®]. Deux cas ont été exclus. Ainsi, 342 cas ont été retenus, parmi lesquels on distingue 217 cas graves dont 8 décès, et 125 cas non graves.

1. Analyse globale des cas

CAELYX[®] a été autorisé pour la première fois le 21 juin 1996 et sa commercialisation a débuté le 19 mars 1998. La notification de cas commence l'année suivante et augmente progressivement, exception faite de l'année 2012 durant laquelle le nombre de cas enregistrés

est particulièrement faible. La figure 30 représente la répartition des 342 cas en fonction de l'année de notification.

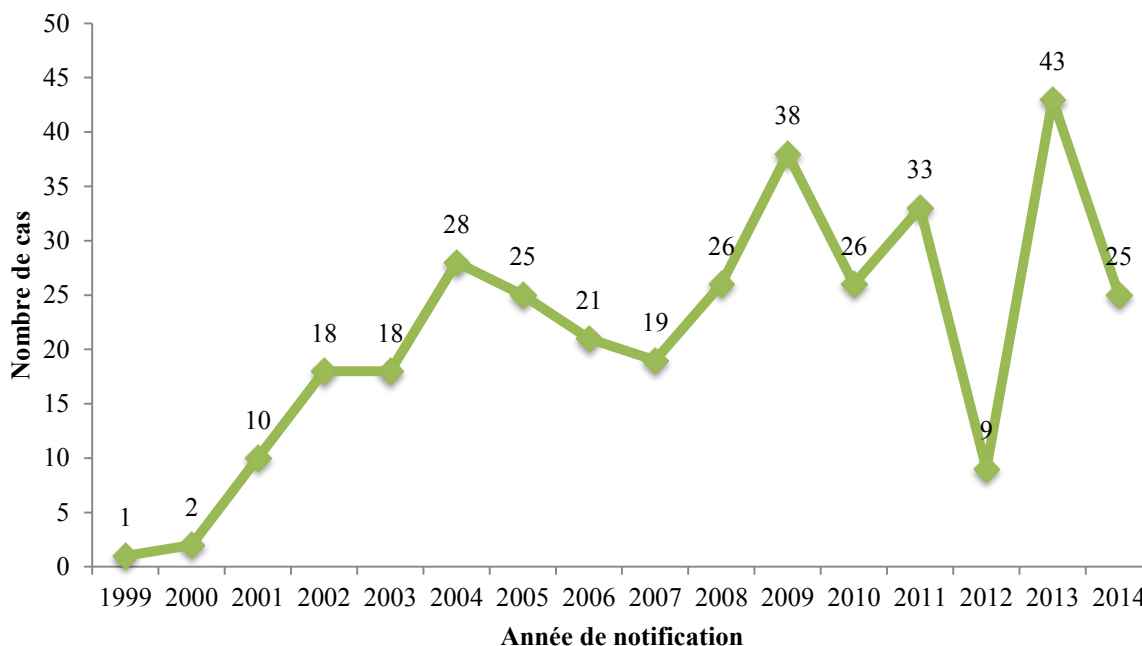


Figure 30 : Répartition des cas CAELYX® en fonction de l'année de notification

a. Profil des patients

Sexe et âge des patients

Les 342 cas concernent 295 femmes, 46 hommes et 1 patient de sexe non précisé.

L'âge est indiqué pour 291 des 295 femmes, avec une moyenne de 61 ans (écart-type égal à 12) et pour 45 des 46 hommes, avec une moyenne de 54 ans (écart-type égal à 18).

Indication et posologie

75 % des patients sont traités par CAELYX® pour une indication figurant dans le RCP, avec une grande majorité de cancers ovariens et de cancers du sein. 15 % des patients reçoivent CAELYX® dans le cadre d'une indication hors AMM (maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancers de l'appareil reproducteur de la femme hors ovaires et autres tumeurs de localisations diverses). Enfin, l'indication n'est pas précisée pour 10 % des patients. La figure 31 représente la répartition des 342 cas en fonction de l'indication.

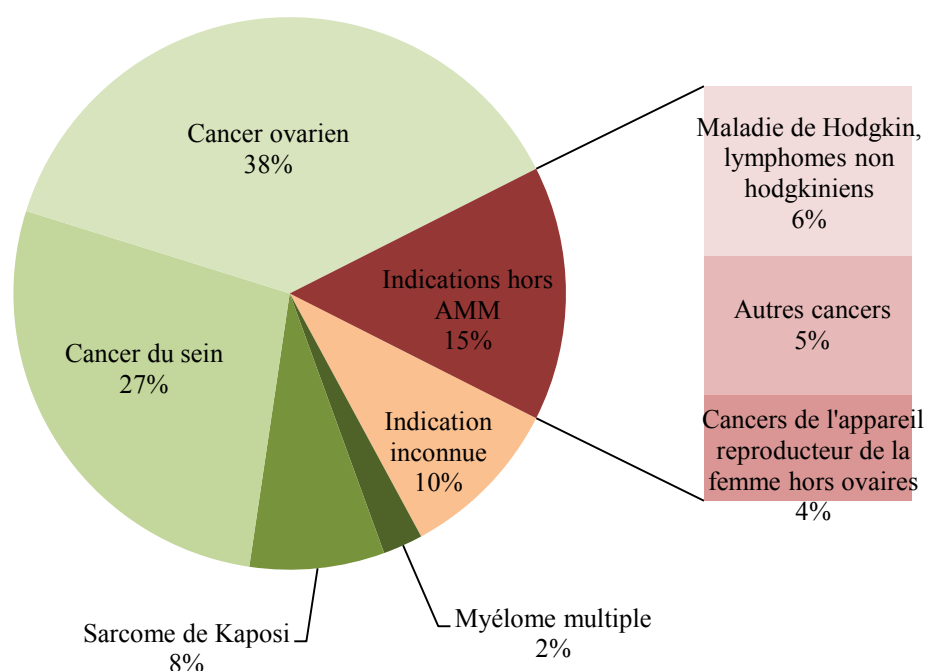


Figure 31 : Répartition des cas CAELYX® en fonction de l'indication

Concernant la posologie en mg/m^2 , elle est renseignée ou calculable pour 97 des 123 patientes atteintes d'un cancer ovarien ou d'un cancer du sein. Dans la majorité des cas ($n = 75$), elle est inférieure à $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ (posologie recommandée par le RCP). Dans 16 cas, elle est égale à $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ et dans 6 cas seulement, elle est supérieure.

Cette dose par cure est également renseignée ou calculable pour 6 des 27 patients traités par CAELYX® dans le cadre d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA. Dans 3 cas, elle est égale à $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (posologie recommandée par le RCP). Dans un cas, elle est inférieure et dans 2 cas, elle est supérieure.

Enfin, cette posologie est renseignée ou calculable pour 4 des 8 patients souffrant d'un myélome multiple. Dans 2 cas, elle est égale à $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (posologie recommandée par le RCP). Dans un cas, elle est inférieure et dans un cas, elle est supérieure.

b. Profil des effets indésirables

Les 342 cas permettent de répertorier 759 effets indésirables dont 511 effets indésirables graves. Le tableau XXXII présente leur répartition en fonction des différents SOC.

Tableau XXXII : Profil d'effets indésirables de CAELYX® établi à partir des données de la BNPV

Nature des effets indésirables (SOC)	Grave	Non grave	Total	Prépondérance
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	183	125	308	Erythème, éruptions diverses, syndrome mains-pieds, hyperpigmentation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	64	27	91	Malaise, douleur, fièvre, frissons
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	41	15	56	Dyspnée, bronchospasme
Affections gastro-intestinales	27	15	42	Stomatite, douleurs abdominales, gastralgie, nausées, vomissement
Affections vasculaires	25	12	37	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur
Affections du système immunitaire	29	4	33	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	20	11	31	Paresthésie, dysesthésie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	20	10	30	Dorsalgie, douleur au niveau du thorax
Affections cardiaques	21	4	25	Troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	19	3	22	Anémie, leucopénie, thrombopénie, dépression médullaire
Investigations	17	4	21	Augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la fraction d'éjection, diminution de la saturation en oxygène
Infections et infestations	10	4	14	Infections cutanées, infections fongiques, septicémie
Affections hépatobiliaires	9	1	10	Cholestase, ictère, cytolyse hépatique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	4	6	10	Réactions en relation avec la perfusion
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	6	0	6	Leucémie
Affections oculaires	4	2	6	Troubles visuels
Affections congénitales, familiales et génétiques	3	2	5	Anomalies de la peau et du tissu sous-cutané
Affections des organes de reproduction et du sein	1	3	4	
Affections psychiatriques	3	0	3	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	0	2	
Affections du rein et des voies urinaires	2	0	2	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	1	
Total	511	248	759	

Le profil d'effets indésirables obtenu est dominé par des affections de la peau et du tissu sous-cutané (n = 308) décrites dans le RCP et codées comme graves dans près de 60 % des cas.

D'autres atteintes sont également bien représentées. Il s'agit des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 91) ainsi que des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 56), dont la plupart sont notifiés dans un contexte de réaction en relation avec la perfusion.

A noter que c'est également le cas pour une grande partie des affections de la peau et du tissu sous-cutané, vasculaires (n = 37), du système nerveux (n = 31), musculo-squelettiques et systémiques (n = 30), et cardiaques (n = 25). Les lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n = 10) ainsi que les affections du système immunitaire (n = 33) entrent aussi, de façon plus logique, dans ce contexte de réaction en relation avec la perfusion.

Les affections gastro-intestinales (n = 42) et hématologiques (n = 22), largement décrites dans le RCP, sont également représentées.

Une première analyse ciblée porte sur les réactions en relation avec la perfusion. Ces réactions n'étant que rarement codées en tant que telles mais plutôt sous la forme d'une somme de symptômes, leur codage implique une dilution artificielle des effets indésirables caractéristiques de chaque SOC. C'est pourquoi il a été choisi de retirer des différents SOC les effets indésirables observés lors de ces réactions et de les analyser à part.

Des analyses ciblées des SOC les plus représentés, « nettoyés » des effets indésirables survenus lors d'une perfusion, sont ensuite proposées afin d'étudier le réel profil d'effets indésirables de CAELYX®.

Enfin, une analyse des cas de décès est réalisée.

2. Analyses ciblées

a. Réactions en relation avec la perfusion

L'analyse des 342 cas a permis d'identifier 119 patients ayant présenté une réaction en relation avec la perfusion, ce qui représente environ 35 % des patients. Parmi ces 119 cas, 29 seulement notifient au moins un effet indésirable appartenant au SOC des affections du système immunitaire. Neuf autres cas indiquent une « réaction en relation avec la perfusion » ou des « symptômes liés à la perfusion » (SOC des lésions, intoxications et complications liées aux procédures). Les 81 autres cas, moins faciles à identifier puisqu'ils notifient les symptômes des réactions auxquelles ils se rapportent et non ces réactions elles-mêmes, ont été repérés grâce à l'analyse complète des fiches denses.

Dans la quasi-totalité des cas (n = 110), CAELYX® est le seul médicament suspect ou possède une imputabilité supérieure à celle d'autres médicaments suspects. Dans 6 cas, son

imputabilité est égale à celle d'autres médicaments suspects et dans 3 cas, d'autres médicaments possèdent une imputabilité supérieure à celle de CAELYX®.

Au total, 321 effets indésirables ont été observés chez ces 119 patients, ce qui signifie qu'un patient présente en moyenne 2 à 3 symptômes lors d'une telle réaction. La répartition de ces effets indésirables en fonction des différents SOC est représentée par la figure 32. A noter que les effets indésirables du SOC des investigations ont été rattachés à d'autres SOC plus significatifs.

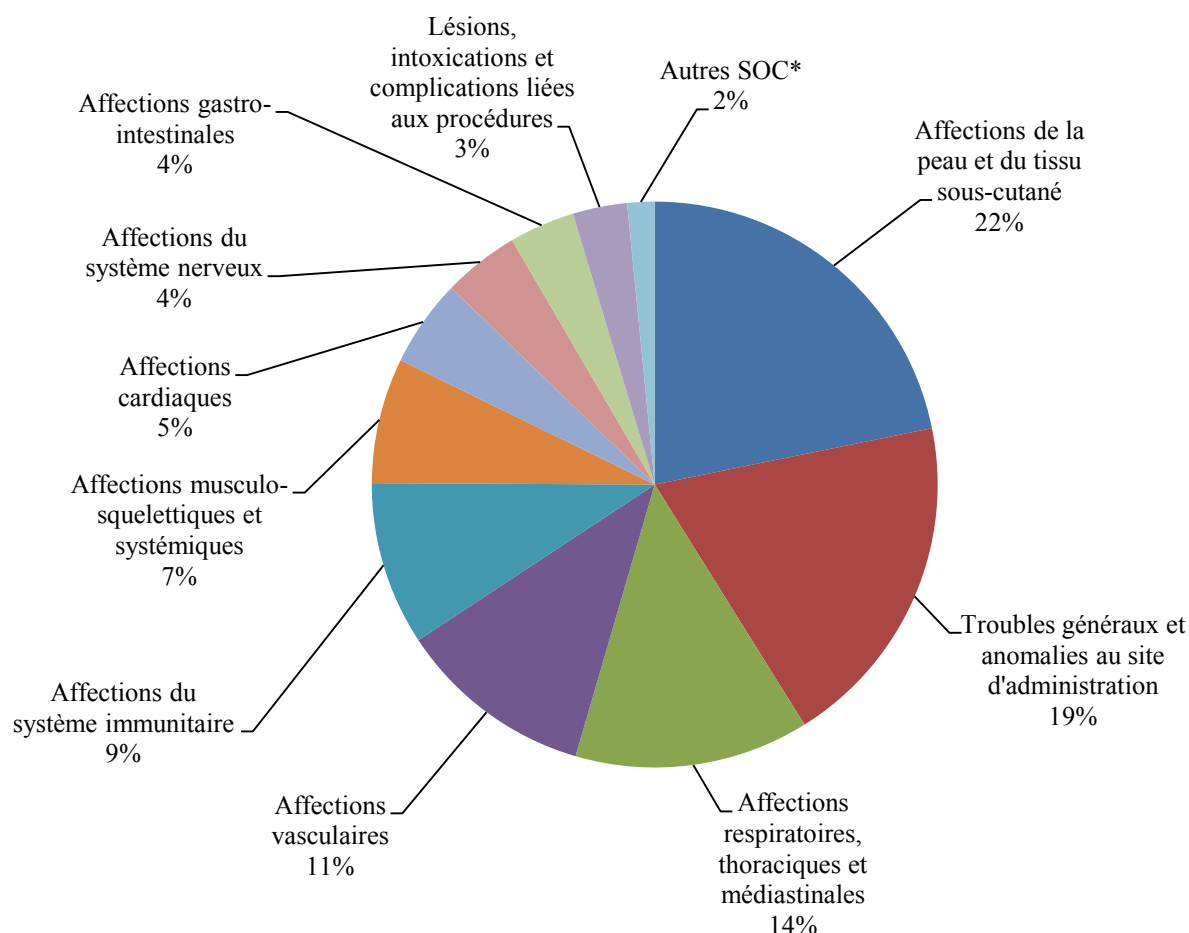


Figure 32 : Répartition par SOC des effets indésirables observés lors des réactions en relation avec une perfusion de CAELYX®

* Autres SOC : affections oculaires (1%), affections de l'oreille et du labyrinthe (< 1%), infections et infestations (< 1%)

Une prédominance d'affections de la peau et du tissu sous-cutané ainsi que de troubles généraux est mise en évidence. La nature de ces effets indésirables ainsi que de ceux des autres SOC est détaillée dans le tableau XXXIII. Les effets indésirables figurant en gras sont les plus fréquemment observés.

**Tableau XXXIII : Nature des effets indésirables observés lors des réactions
en relation avec une perfusion de CAELYX®**

SOC	Nombre d'EI	Nature des effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	70	Erythème, éruptions diverses , prurit, urticaire, sueurs
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	62	Malaise, douleur et gêne thoracique , sensation de chaleur, œdème du visage
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	43	Dyspnée , bronchospasme
Affections vasculaires	36	Hypotension, hypertension , bouffées de chaleur
Affections du système immunitaire	30	Réactions anaphylactiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques	23	Dorsalgie , sensibilité thoracique
Affections cardiaques	16	Troubles du rythme cardiaque , cyanose
Affections du système nerveux	14	Perturbations de l'état de conscience , sensation de vertiges, dysesthésie
Affections gastro-intestinales	12	Douleurs abdominales , douleurs gastriques
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	10	Réactions à la perfusion
Affections oculaires	3	Troubles visuels, œdème des paupières
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1	Vertiges
Infections et infestations	1	Conjonctivite
Total	321	(-)

Ces réactions surviennent toutes en cours de perfusion, comme l'indique leur appellation. Le numéro de la cure incriminée est renseigné pour 71 des 119 patients. Dans la grande majorité des cas (n = 65), la réaction est observée lors d'une première cure. Rarement, elle survient lors de cures suivantes (n = 2 pour les deuxième et troisième cures, n = 1 pour les quatrième et sixième cures).

L'évolution est favorable dans la quasi-totalité des cas (114 patients sont rétablis au moment de la notification, un est en cours de rétablissement et 4 cas ne sont pas documentés). Cependant, 73 cas graves sont identifiés dont 11 mises en jeu du pronostic vital.

La prise en charge de ces réactions consiste le plus souvent en une interruption ou un arrêt de la perfusion de CAELYX® et des injections d'antihistaminiques (POLARAMINE® principalement) et/ou de corticoïdes (SOLUMEDROL® principalement). D'autres traitements symptomatiques sont parfois mis en place tels qu'une oxygénothérapie, des bronchodilatateurs, un remplissage vasculaire ou des antalgiques. Dans les cas les plus graves, une injection d'adrénaline peut être réalisée. En cas de poursuite de la perfusion, la vitesse d'administration est généralement réduite.

Enfin, 26 cas de rechallenge sont mentionnés dont 11 positifs (patients ayant de nouveau présenté une réaction lors de cette nouvelle administration) et 13 négatifs (patients n'ayant pas développé de réaction lors de cette nouvelle administration). A noter que la présence d'une prémédication est précisée dans 4 des 11 cas de rechallenge positif et dans 10 des 13 cas de rechallenge négatif, ce qui indique qu'une prémédication ne permet pas totalement d'éviter la récurrence d'une telle réaction. Le traitement est définitivement arrêté pour 26 patients. Pour les 67 patients restants, la lecture des fiches denses ne permet pas de savoir si la chimiothérapie par CAELYX[®] a été poursuivie.

b. Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 308 appartiennent au SOC des affections de la peau et du tissu sous-cutané. 70 sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 238 effets indésirables cutanés dont la nature est présentée par le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Nature des affections de la peau et du tissu sous-cutané (HLT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Erythèmes	37
Rash, éruptions et exanthème	35
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (PT = syndrome acral)	28
Affections bulleuses	27
Dermes dues à des agents spécifiques (PT = éruption cutanée toxique)	26
Prurit	17
Troubles d'hyperpigmentation	14
Affections dermiques et épidermiques	11
Affections exfoliatrices	10
Ulcérations cutanées et du tissu sous-cutané	8
Dermes et eczémas	5
Modifications de la pigmentation	4
Urticaires	4
Affections des ongles et du lit unguéal	3
Purpura et troubles apparentés	3
Affections pustuleuses	2
Affections des glandes sudorales apocrines et eccrines	1
Alopécies	1
Hyperkératoses	1
Télangiectasies et troubles apparentés	1
Total	238

A ces 238 affections de la peau et du tissu sous-cutané, il convient d'ajouter 14 effets indésirables appartenant à d'autres SOC mais faisant référence à une atteinte cutanée :

- Affections congénitales, familiales et génétiques (n = 5) : deux syndromes mains-pieds-organes génitaux, une épidermolyse, une kératose folliculaire, une porokératose
- Infections et infestations (n = 4) : éruptions pustuleuses
- Affections du système immunitaire (n = 3) : « réactions allergiques » correspondant à des éruptions cutanées survenues à distance d'une perfusion de CAELYX®
- Affections vasculaires (n = 1) : « rougeur de la peau » correspondant à un érythème
- Affections du système nerveux (n = 1) : « dysesthésie » correspondant à un syndrome mains-pieds

Un total de 252 effets indésirables cutanés est ainsi obtenu.

Ces 252 effets indésirables sont relatifs à 161 patients, ce qui représente environ 47 % des patients.

Dans 73 % des cas (n = 118) CAELYX® est le seul médicament suspect. Dans les autres cas (n = 43), il possède une imputabilité supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects.

Analyse générale de l'ensemble des atteintes cutanées observées

Le numéro de la cure incriminée est précisé dans 129 des 161 cas. Dans plus de 80 % des cas, il s'agit d'une des trois premières cures. Le délai de survenue de l'atteinte cutanée par rapport à la dernière cure de CAELYX® réalisée est mentionné dans 112 des 161 cas. Dans 55 % des cas, il est compris entre une semaine et un mois et dans 44 % des cas, il est inférieur à une semaine.

L'évolution de l'atteinte cutanée est renseignée dans 146 des 161 cas. Elle est favorable dans 76 % des cas (86 patients sont rétablis au moment de la notification dont seulement deux ont gardé des séquelles et 25 sont en cours de rétablissement). Les autres patients (n = 35) ne sont pas rétablis au moment de la notification.

Parmi ces 161 cas, 72 cas de rechallenge sont identifiés dont 55 positifs (patients ayant de nouveau développé une atteinte cutanée suite à cette nouvelle administration), 10 négatifs (patients n'ayant pas présenté de nouvelle atteinte cutanée) et 7 dont l'issue n'est pas renseignée. Dans 47 cas, le traitement par CAELYX® est définitivement arrêté et dans les 42 cas restants, la lecture des fiches denses ne permet pas de savoir s'il a été poursuivi ou non.

Analyse des atteintes cutanées les plus caractéristiques

Un syndrome mains-pieds a été identifié chez 67 patients, ce qui représente environ 42 % des patients. Il s'agit de l'atteinte cutanée la plus fréquemment observée. Elle se manifeste initialement par un érythème accompagné d'une dysesthésie et peut évoluer vers une desquamation ou une ulcération. Dans 27 % des cas seulement (n = 18), le syndrome mains-

pieds est la seule atteinte cutanée développée par le patient. Dans 61 % des cas (n = 41), il est associé à une atteinte cutanée d'autres zones telles que les plis, le tronc, les fesses, le périnée, les membres ou encore les organes génitaux. Enfin, dans 12 % des cas (n = 8), une généralisation de l'atteinte cutanée est précisée. A noter également que dans 9 cas, la présence d'une hyperpigmentation concomitante est mentionnée.

Une atteinte érosive des plis a été identifiée chez 59 patients, ce qui représente environ 37 % des patients. Il s'agit de l'atteinte cutanée la plus fréquemment observée après le syndrome mains-pieds. Dans 24 % des cas seulement (n = 14), l'atteinte érosive des plis est la seule atteinte cutanée développée par le patient. Dans 66 % des cas (n = 39), elle est associée à une atteinte cutanée d'autres zones telles que les mains et les pieds, le tronc, les fesses, le périnée, les membres ou encore les organes génitaux. Enfin, dans 10 % des cas (n = 6), une généralisation de l'atteinte cutanée est précisée. A noter également que dans 9 cas, la présence d'une hyperpigmentation concomitante est mentionnée.

Une atteinte bulleuse a été identifiée chez 16 patients en dehors d'un contexte de syndrome mains-pieds ou d'atteinte érosive des plis. A noter notamment un cas de syndrome de Lyell (CAELYX[®] seul suspect), un cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (CAELYX[®], ZOPHREN[®], NEURONTIN[®], TAXOTERE[®] et BECILAN[®] d'imputabilités égales) et un cas de pemphigoïde bulleuse (CAELYX[®], ALDALIX[®], ANAFRANIL[®] et TRIFLUCAN[®] d'imputabilités égales). Pour les autres atteintes bulleuses identifiées (n = 13), le diagnostic n'a pas été posé. Dans la majorité des cas (n = 10), CAELYX[®] est le seul médicament suspect. Dans les autres cas (n = 3), son imputabilité est égale à celle d'autres médicaments suspects. Dans 5 cas, l'atteinte bulleuse est localisée au niveau de zones telles que les membres (jambes principalement) ou l'abdomen. Dans 7 cas, la localisation de l'atteinte n'est pas précisée et dans un cas, une généralisation à tout le corps est renseignée. Enfin, une hyperpigmentation séquellaire est mentionnée dans un cas d'atteinte bulleuse des jambes et de l'abdomen.

Une hyperpigmentation sans atteinte cutanée concomitante a été observée chez 8 patients. Il s'agit de 3 atteintes généralisées (lésions brunâtres évoquées dans deux des trois cas), de 2 atteintes de la paume des mains et de la plante des pieds (coloration noire dans les deux cas), d'une atteinte de la face antérieure des doigts (petites taches brunes), d'une atteinte des ongles et de la paume des mains (coloration noire) et d'une atteinte de localisation non précisée.

Une urticaire a été diagnostiquée chez 3 patients. Dans chaque cas, CAELYX[®] est le seul médicament suspect. Dans un cas, l'urticaire est généralisée à tout le corps et dans deux cas, sa localisation n'est pas précisée. Dans deux cas, plusieurs rechallenges positifs sont mentionnés, ceci malgré la présence d'une prémédication dans un cas. A noter pour ce patient des antécédents d'allergie au soja (CAELYX[®] contenant un excipient issu de cette plante : la phosphatidylcholine intégralement hydrogénée de soja).

Un purpura a été identifié chez 3 patients. Dans deux cas, CAELYX[®] est le seul médicament suspect et dans un cas, il possède une imputabilité égale à celle de DEBRIDAT[®] et de MEDROL[®].

Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a été objectivée chez 2 patients. Dans un cas, CAELYX[®] possède une imputabilité supérieure à celle de XGEVA[®] et dans l'autre cas, son imputabilité est égale à celle du carboplatine.

Une atteinte des kératinocytes associée à une hyperpigmentation a été identifiée chez 2 patients. Dans les deux cas, CAELYX[®] est le seul médicament suspect. Un premier cas concerne une femme de 42 ans qui présente une éruption papuleuse pigmentée de la racine des membres quelques jours après une première cure de CAELYX[®]. Les lésions s'aggravent après une seconde cure et prennent l'aspect d'une dermite lichénoïde atrophiante et pigmentée confirmée par une biopsie. Le traitement par CAELYX[®] est arrêté. Un second cas concerne un patient qui manifeste une aggravation d'une porokératose actinique préexistante.

Une dermite de rappel a été observée chez 2 patients. Dans un cas, CAELYX[®] est le seul médicament suspect et dans l'autre cas, son imputabilité est supérieure à celle de VELCADE[®].

Analyse des cas de switch de CAELYX[®] suite à la survenue d'une atteinte cutanée

Pour terminer cette analyse ciblée, il convient d'évoquer 5 cas mentionnant un switch de CAELYX[®] pour MYOCET[®] suite à la survenue d'effets indésirables cutanés avec CAELYX[®].

- Une femme de 66 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, développe une toxidermie des plis après une deuxième cure de CAELYX[®]. Suite à une troisième cure, l'atteinte cutanée se généralise. CAELYX[®] est alors remplacé par MYOCET[®] en association au cyclophosphamide. Les lésions cutanées régressent et le nouveau protocole de chimiothérapie est bien toléré.
- Une femme de 74 ans, souffrant d'un cancer du col de l'utérus, présente une éruption cutanée importante (de nature non précisée) suite à une troisième cure de CAELYX[®]. L'éruption s'accompagne d'un prurit et prédomine au niveau du thorax. CAELYX[®] est remplacé par MYOCET[®] dont la première cure est bien tolérée par la patiente.
- Une femme de 64 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, développe un syndrome mains-pieds au cours d'un traitement par CAELYX[®]. L'atteinte cutanée s'étend par la suite aux plis et au tronc. CAELYX[®] est remplacé par MYOCET[®] qui sera finalement arrêté en raison d'une mauvaise tolérance digestive.
- Une femme de 22 ans, atteinte d'un cancer ovarien métastatique, développe un syndrome mains-pieds ainsi qu'une atteinte des plis suite à une deuxième cure de CAELYX[®] et

AVASTIN[®]. CAELYX[®] est remplacé par MYOCET[®] également utilisé en association à AVASTIN[®]. Après 4 cures de ce nouveau protocole, les lésions cutanées sont en régression.

- Une femme de 59 ans, souffrant d'un cancer du sein métastatique, présente un syndrome mains-pieds après une deuxième cure de CAELYX[®] et TAXOTERE[®]. L'atteinte cutanée est attribuée à CAELYX[®] qui est remplacé par MYOCET[®]. L'évolution suite au switch n'est pas renseignée.

A noter que deux cas mentionnent une régression des lésions cutanées. Les trois autres cas ne renseignent pas cette information cependant l'un d'eux indique une bonne tolérance de MYOCET[®] et un autre précise une mauvaise tolérance digestive (et non cutanée) de MYOCET[®].

c. Affections gastro-intestinales

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 42 appartiennent au SOC des affections gastro-intestinales. Douze sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 30 effets indésirables gastro-intestinaux dont la nature est présentée par le tableau XXXV.

Tableau XXXV : Nature des affections gastro-intestinales (HLGT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Troubles des tissus mous buccaux (stomatites, ulcérations buccales)	12
Signes et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, gastralgies)	9
Troubles de la motricité gastro-intestinale (diarrhées)	4
Affections du pancréas exocrine (pancréatites)	2
Ulcérations et perforations gastro-intestinales	2
Affections inflammatoires gastro-intestinales (colite)	1
Total	30

Ces 30 effets indésirables sont relatifs à 23 patients.

Dans la moitié des cas (n = 11), CAELYX[®] est le seul médicament suspect et dans l'autre moitié des cas (n = 12), son imputabilité est supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects.

Parmi ces 23 patients, 12 présentent une stomatite (effet indésirable listé dans le RCP) dont 9 en association à une atteinte cutanée des mains et des pieds et/ou des plis. A noter que dans un cas, une ulcération de l'anus est également observée. La posologie en mg/m² n'est renseignée que pour 5 patientes atteintes d'un cancer ovarien ou d'un cancer du sein. Dans les 5 cas, elle est inférieure ou égale à 50 mg/m² (posologie recommandée par le RCP pour ces indications).

Sept patients manifestent des nausées et/ou des vomissements et/ou des gastralgies et/ou des diarrhées (effets indésirables également listés dans le RCP).

Enfin, 4 patients sont atteints d'affections gastro-intestinales qui ne sont pas listées dans le RCP de CAELYX[®]. Il s'agit de deux cas de pancréatite aiguë non lithiasique (imputabilité supérieure à celle de YONDELIS[®] dans un cas et seul suspect dans l'autre cas), d'un cas de colite ischémique (seul suspect) et d'un cas de perforation intestinale associée à une neutropénie et à une thrombopénie (imputabilité égale à celle d'AVASTIN[®]). Ce dernier cas concerne une femme de 68 ans, atteinte d'un cancer ovarien métastaté au niveau péritonéal et décédée des suites d'un choc septique. A noter que la perforation gastro-intestinale est un effet indésirable fréquent d'AVASTIN[®].

d. Affections hématologiques et du système lymphatique

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 22 appartiennent au SOC des affections hématologiques et du système lymphatique. Leur nature est présentée par le tableau XXXVI.

Tableau XXXVI : Nature des affections hématologiques et du système lymphatique (HLGT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Anémies non hémolytiques et dépressions de la fonction médullaire	7
Anomalies des plaquettes (thrombopénies)	7
Anomalies des leucocytes (leucopénies)	6
Coagulopathies et diathèses hémorragiques	1
Hémolyses et troubles associés	1
Total	22

Ces 22 effets indésirables sont relatifs à 16 patients.

Dans 10 cas, CAELYX[®] possède une imputabilité supérieure ou égale à celle d'autres médicaments suspects et dans 6 cas, il est le seul médicament suspect.

Parmi ces 16 patients, 11 présentent un ou plusieurs troubles hématologiques listés dans le RCP de CAELYX[®] : une anémie, une thrombopénie et/ou une leucopénie, et 3 développent une dépression de la fonction médullaire, effet indésirable également annoncé par le RCP de CAELYX[®]. Au moment de la notification, 8 de ces 14 patients sont rétablis ou en cours de rétablissement. Quatre patients ne sont pas rétablis et deux sont décédés, une femme de 73 ans des suites d'une défaillance multiviscérale survenue dans un contexte d'aplasie fébrile avec pneumopathie associée, et une femme de 68 ans des suites d'un choc septique.

Enfin, 2 patients sont atteints d'une microangiopathie thrombotique, effet indésirable hématologique non listé dans le RCP de CAELYX[®]. Dans un cas, CAELYX[®] possède une imputabilité égale à celle du carboplatine et dans un cas, il est le seul médicament suspect. Ce dernier cas concerne un homme de 36 ans, traité par CAELYX[®] dans le cadre d'une maladie

de Castleman associée au SIDA, qui présente un purpura thrombotique thrombocytopénique (forme particulière de microangiopathie thrombotique) 4 jours après une seconde cure. Le patient décède environ deux semaines plus tard des suites de cette atteinte associant thrombopénie et anémie hémolytique.

e. Affections du système nerveux

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 31 appartiennent au SOC des affections du système nerveux. Quatorze sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 17 effets indésirables neurologiques dont la nature est présentée par le tableau XXXVII.

Tableau XXXVII : Nature des affections du système nerveux (HLT) observées avec CAELYX®

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Paresthésies et dysesthésies	12
Céphalée	2
Encéphalopathies	1
Perturbations de la conscience	1
Signes et symptômes neurologiques (étourdissement)	1
Total	17

Ces 17 effets indésirables sont relatifs à 17 patients.

Dans de nombreux cas (n = 10), CAELYX® est le seul médicament suspect. Dans 6 cas, son imputabilité est égale à celle d'autres médicaments suspects et dans un cas, AVASTIN® possède une imputabilité supérieure.

Parmi ces 17 patients, 12 présentent des paresthésies et/ou des dysesthésies, effets indésirables listés dans le RCP de CAELYX®. Dans la quasi-totalité des cas (n = 10), une atteinte cutanée associée principalement à type de syndrome mains-pieds est identifiée. A noter que des troubles de la sensibilité sont souvent les premiers symptômes d'un syndrome mains-pieds. Dans les deux autres cas, aucune atteinte cutanée associée n'est mentionnée. Un premier cas pour lequel CAELYX® est le seul médicament suspect concerne une femme de 75 ans qui présente des paresthésies des membres ainsi que du visage. Un second cas semble plutôt imputable au traitement antirétroviral du patient concerné.

Quatre autres patients développent des effets indésirables également listés dans le RCP de CAELYX® : céphalées (n = 2), étourdissements orthostatiques (n = 1) et perte de connaissance (n = 1).

Enfin, une femme de 33 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, présente une leucoencéphalopathie, effet indésirable absent du RCP de CAELYX®. Cependant, celui-ci survient suite à une troisième cure de chimiothérapie associant CAELYX® à AVASTIN®,

médicament connu pour être à l'origine de leucoencéphalopathies. Son imputabilité est ainsi supérieure à celle de CAELYX[®].

f. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 56 appartiennent au SOC des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Quarante sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 16 effets indésirables respiratoires dont la nature est présentée par le tableau XXXVIII.

Tableau XXXVIII : Nature des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (HLGT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Troubles respiratoires (dyspnées)	7
Troubles des voies aériennes inférieures (pneumopathies, œdèmes)	4
Troubles vasculaires pulmonaires (embolie, hypertensions)	3
Affections des voies aériennes supérieures (œdème de la gorge)	1
Troubles pleuraux (épanchement pleural)	1
Total	16

Ces 16 effets indésirables sont relatifs à 10 patients.

Chez 3 d'entre eux, les affections respiratoires observées sont symptomatiques d'une atteinte cardiaque, c'est pourquoi ces trois cas seront étudiés lors de l'analyse ciblée des affections cardiaques.

Ainsi, seuls 7 patients présentent une atteinte strictement respiratoire. Dans la majorité des cas (n = 5), CAELYX[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects. Dans les deux autres cas, il est le seul suspect.

Parmi ces 7 patients, 4 présentent des effets indésirables listés dans le RCP de CAELYX[®] : une pneumopathie d'origine infectieuse, une toux associée à une dyspnée, un œdème de la gorge et une hypertension pulmonaire mineure.

Les 3 autres patients développent des effets indésirables qui ne figurent pas dans le RCP de CAELYX[®]. Deux sont atteints d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Dans un cas, l'imputabilité de CAELYX[®] est égale à celle de nombreux autres médicaments suspects et dans l'autre cas, d'issue fatale, il est le seul suspect. Le troisième patient est un homme de 22 ans, atteint d'une maladie de Hodgkin, qui développe un épanchement pleural environ 5 mois après le début d'un protocole de chimiothérapie associant CAELYX[®], GEMZAR[®] et NAVELBINE[®] (imputabilités égales). A noter que deux mois plus tard, l'épanchement pleural persiste.

g. Affections cardiaques

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 25 appartiennent au SOC des affections cardiaques. Quinze sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 10 effets indésirables cardiaques dont la nature est présentée par le tableau XXXIX.

Tableau XXXIX : Nature des affections cardiaques (HLGT) observées avec CAELYX®

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Insuffisances cardiaques	6
Troubles du myocarde (myocardite, cardiomyopathie)	2
Troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire)	1
Troubles péricardiques (péricardite)	1
Total	10

A ces 10 affections cardiaques, il convient d'ajouter 3 effets indésirables de nature cardiaque appartenant au SOC des investigations (diminutions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche). Un total de 13 effets indésirables cardiaques est ainsi obtenu.

Ces 13 effets indésirables sont relatifs à 9 patients.

Dans plus de la moitié des cas (n = 5), CAELYX® est le seul médicament suspect. Dans les autres cas (n = 4), son imputabilité est égale à celle d'autres médicaments suspects.

Parmi ces 9 patients, 7 développent une insuffisance cardiaque, effet indésirable non listé dans le RCP de CAELYX®. Une synthèse de ces cas est présentée dans le tableau XL.

Un autre patient présente une myocardite associée à une péricardite (effets indésirables non listés dans le RCP de CAELYX®) trois semaines après une cinquième cure de CAELYX® (seul suspect). A noter une diminution de la FEVG à 30 %. Un traitement comprenant CARDENSIEL®, TRIATEC®, LASILIX® et aspirine est instauré et la chimiothérapie par CAELYX® est arrêtée. Trois semaines plus tard, une diminution de l'épanchement péricardique est observée ainsi qu'une amélioration de la FEVG à 45 %.

Enfin, un patient manifeste une fibrillation auriculaire paroxystique (effet indésirable listé dans le RCP de CAELYX®) suite à une cure de CAELYX® (seul suspect). A noter que l'effet est identifié par l'ECG. Seuls des antécédents d'hypertension artérielle sont précisés. L'amélioration est totale et une troisième cure est réalisée sans récurrence du trouble du rythme.

Tableau XL : Synthèse des cas d'insuffisance cardiaque identifiés avec CAELYX®

Sexe, âge	Effets indésirables (EI)	ATCD CV	Autres suspects	FEVG avant CAELYX®	FEVG au moment des EI	Dose cumulée de CAELYX®	Délai de survenue (début du traitement)	Arrêt du traitement, évolution
F, 56	IVG, insuffisance respiratoire aiguë	Tabagisme actif 60 PA	Doxorubicine intra-péritonéale	63 %	30 %	INC	4 mois	OUI, rétabli
F, 64	IVD, choc cardiogénique	HTA, embolies pulmonaires	HALAVEN® COUMADINE® CARDENSIEL® TRACLEER® ZOPHREN® PRIMPERAN®	INC	55 %	INC	1 an et 3 mois	OUI, en cours de rétablissement
F, 48	IC	HTA mal contrôlée	YONDELIS®	70 %	45 %	180 mg/m ²	5 mois	OUI, non rétabli
F, 74	Cardiomyopathie dilatée, IVG	HTA, IC	ABS	45 - 50 %	27 %	80 mg/m ²	1,5 mois	OUI, non rétabli
F, 68	Défaillance du cœur, IVG	INC	ABS	INC	INC (altérée)	INC	1,5 mois	INC, non rétabli
M, 69	Défaillance du cœur, IVG, œdème aigu du poumon	HTA réfractaire, AVC, diabète	SOPROL® AMLOR® Insuline EPIVIR® ZERIT®	INC (normale)	28 %	170 mg	6,5 mois	OUI, non rétabli
F, 61	IVG, œdème aigu du poumon	ACFA, HTA	ABS	70 %	25 - 30 %	83 mg/m ²	1 mois	OUI, en cours de rétablissement

ATCD CV = antécédents cardiovasculaires ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IVG = insuffisance ventriculaire gauche ; IVD = insuffisance ventriculaire droite ; IC = insuffisance cardiaque ; HTA = hypertension artérielle ; INC = inconnu ; ABS = absence

h. Affections hépatobiliaires

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 10 appartiennent au SOC des affections hépatobiliaires. Leur nature est présentée par le tableau XLI. A noter qu'aucun n'est mentionné dans le RCP.

Tableau XLI : Nature des affections hépatobiliaires (HLT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLT)	Nombre d'EI
Cholestase et ictère	5
Lésions hépatocellulaires et hépatites (cytolyses hépatiques)	4
Infections et inflammations du canal biliaire (cholangite)	1
Total	10

A ces 10 affections hépatobiliaires, il convient d'ajouter 6 effets indésirables de nature hépatobiliaire appartenant au SOC des investigations : deux augmentations des phosphatases alcalines (PAL), une augmentation des transaminases, une augmentation des aspartate-amino-transférases (ASAT), une augmentation des alanine-amino-transférases (ALAT) et une augmentation des gamma-glutamyl-transférases (GGT). A noter que si les augmentations des transaminases et des PAL figurent dans le RCP, l'augmentation des GGT n'y est pas mentionnée. Un total de 16 effets indésirables hépatobiliaires est ainsi obtenu.

Ces 16 effets indésirables sont relatifs à 6 patients.

Dans 4 cas, CAELYX[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects et dans 2 cas, il est le seul suspect.

Parmi ces 6 patients, 4 présentent une cytolysé hépatique et/ou une cholestase :

- Une femme de 43 ans, aux antécédents de cholécystectomie et atteinte d'un cancer ovarien métastaté, est victime d'une cytolysé hépatique 7 jours après avoir reçu une première cure de CAELYX[®] associé à YONDELIS[®]. Le bilan hépatique se normalise en une semaine. Les deuxième et troisième cures sont réalisées à posologie réduite sans récurrence de la cytolysé hépatique.
- Une femme de 67 ans, aux antécédents de cholécystectomie et souffrant d'un cancer ovarien métastaté au niveau hépatique et péritonéal, développe une cytolysé hépatique ainsi qu'une cholestase anictérique suite à une seconde cure de CAELYX[®] (seul suspect).
- Une femme de 69 ans, atteinte d'un myélome multiple, est hospitalisée le lendemain d'une première cure de CAELYX[®] et VELCADE[®] pour une pneumopathie communautaire dans un contexte d'aplasie liée à la progression de son myélome. Elle présente également une cytolysé hépatique associée à une cholestase. Le bilan hépatique se normalise en 12 jours.

- Une femme de 52 ans, souffrant d'un cancer ovarien métastasé, développe une cholestase intra hépatique associée à un ictère 7 jours après avoir reçu une cinquième cure de CAELYX[®]. Les examens sérologiques réalisés se révèlent positifs pour l'hépatite C. La date de la séroconversion de la patiente reste incertaine et l'évolution de son atteinte hépatobiliaire n'est pas précisée.

Un autre patient développe une cholangite associée à une cholestase anictérique et à une cytolysé hépatique. Il s'agit d'une femme de 84 ans atteinte d'un cancer du sein métastatique. L'atteinte est observée un mois après une troisième cure de CAELYX[®] (seul suspect). La patiente se rétablit en 2 à 3 semaines. CAELYX[®] ne sera pas repris.

Un dernier patient présente une augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, PAL et GGT) qui régresse spontanément en une semaine.

i. Affections musculo-squelettiques et systémiques

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 30 appartiennent au SOC des affections musculo-squelettiques et systémiques. Vingt-trois sont étudiés lors de l'analyse des réactions en relation avec la perfusion. Il reste ainsi 7 effets indésirables musculo-squelettiques dont la nature est présentée par le tableau XLII.

Tableau XLII : Nature des affections musculo-squelettiques et systémiques (PT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (PT)	Nombre d'EI
Ostéonécrose de la mâchoire	3
Myalgie	3
Douleur osseuse	1
Total	7

Ces 7 effets indésirables sont relatifs à 6 patients.

Dans 5 cas, CAELYX[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects et dans un cas, il est le seul suspect.

Parmi ces 6 patients, 3 développent une ostéonécrose de la mâchoire, effet indésirable non listé dans le RCP de CAELYX[®]. Deux cas mentionnent la présence d'un traitement par bisphosphonate (ZOMETA[®]), classe pharmaceutique largement décrite comme étant à l'origine de ce type d'atteintes. Le troisième cas concerne une femme de 51 ans qui, dans le cadre d'un cancer ovarien métastasé, reçoit 4 cures de CARBOPLATINE[®] et TAXOL[®] puis 2 cures de CARBOPLATINE[®] et TAXOTERE[®] puis 8 cures de CAELYX[®] et enfin 3 cures d'ALKERAN[®]. Dix-neuf mois après le début du traitement par CAELYX[®] (10 mois après son arrêt), elle présente une ostéonécrose de la mâchoire. A noter que l'imputabilité de CAELYX[®] est égale à celle des autres médicaments cités précédemment. L'évolution est

favorable en deux mois et 4 cures supplémentaires d'ALKERAN[®] sont réalisées sans récurrence de l'effet indésirable.

Les 3 autres patients présentent des douleurs musculo-squelettiques, effet indésirable listé dans le RCP de CAELYX[®].

j. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Parmi les 759 effets indésirables identifiés, 6 appartiennent au SOC des tumeurs. Leur nature est présentée par le tableau XLIII.

Tableau XLIII : Nature des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (HLGT) observées avec CAELYX[®]

Nature des EI (HLGT)	Nombre d'EI
Leucémies	5
Tumeurs gastro-intestinales malignes et non précisées (carcinome épidermoïde de la langue)	1
Total	6

Ces 6 effets indésirables sont relatifs à 5 patients.

Dans tous les cas, CAELYX[®] possède une imputabilité égale à celle d'autres médicaments suspects.

Parmi ces 5 patients, 4 développent une leucémie, effet indésirable listé dans le RCP de CAELYX[®]. Le délai de survenue par rapport à l'initiation du traitement est compris entre 14 mois et 3 ans, avec une moyenne d'environ 2 ans (écart-type égal à 0,8). L'évolution de ces leucémies n'est renseignée que pour 2 des 4 patients. Il s'agit de deux femmes de 52 et 53 ans, atteintes d'un cancer ovarien. L'une d'elles décède dans un contexte de progression de son cancer primaire deux mois après le diagnostic de leucémie et l'autre décède en moins d'un mois des suites de sa leucémie.

Le cinquième patient présente un carcinome épidermoïde de la langue, effet indésirable également listé dans le RCP de CAELYX[®]. Il s'agit d'une femme de 75 ans, atteinte d'un cancer du sein métastatique, ayant été traitée par plusieurs lignes de chimiothérapie dont CAELYX[®] à la dose cumulée de 637,5 mg/m². La tumeur est identifiée trois ans après l'initiation de ce traitement (deux ans après sa fin). Une exérèse complète est réalisée.

k. Décès

L'analyse des 342 cas a permis d'identifier 8 décès dont 4 sont imputés aux effets indésirables notifiés.

Ces 4 décès sont cités dans les analyses ciblées correspondantes. Pour rappel, il s'agit des cas suivants :

- Une femme de 68 ans, traitée par CAELYX[®] et AVASTIN[®] (imputabilités égales) pour un cancer ovarien métastasé au niveau péritonéal, décède des suites d'un choc septique dans un contexte de neutropénie associée à une thrombopénie et à une perforation de l'intestin.
- Un homme de 36 ans, traité par CAELYX[®] (seul suspect) pour une maladie de Castleman, développe une microangiopathie thrombotique associant une profonde thrombopénie et une anémie hémolytique. Il décède environ deux semaines plus tard.
- Une femme de 73 ans, traitée par CAELYX[®] (seul suspect) pour un cancer ovarien métastasé au niveau péritonéal, est victime d'une défaillance multiviscérale dans un contexte de pneumopathie interstitielle diffuse associée à une aplasie médullaire.
- Une femme de 53 ans, ayant été traitée par CAELYX[®], CARBOPLATINE[®] et TAXOL[®] (imputabilités égales) dans le cadre d'un cancer ovarien, décède en moins d'un mois d'une leucémie aiguë secondaire.

DISCUSSION

Le travail effectué avait pour objectif d'établir, à partir des notifications de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), le profil d'effets indésirables de trois formes galéniques différentes de doxorubicine : une solution injectable ou forme « conventionnelle » (ADRIBLASTINE[®]), une forme liposomale non pégylée (MYOCET[®]) et une forme liposomale pégylée (CAELYX[®]). Les données collectées ont également permis de réaliser un panorama des conditions d'utilisation en vie réelle de ces trois spécialités. Celui-ci est présenté dans un premier temps. Une comparaison des profils d'effets indésirables obtenus est ensuite proposée afin de déterminer si la forme galénique est à l'origine d'un profil de sécurité spécifique.

I. Profil d'utilisation

1. ADRIBLASTINE[®]

ADRIBLASTINE[®] est généralement utilisé dans le traitement de pathologies pour lesquelles il possède une AMM. Il s'agit le plus souvent d'une maladie de Hodgkin ou d'un lymphome non hodgkinien et plus rarement d'un cancer du poumon, du sein, d'un sarcome, d'une leucémie ou d'une tumeur solide de l'enfant. En raison de ces nombreuses indications, l'étude de la répartition hommes/femmes et de la moyenne d'âge n'est pas pertinente puisque ces résultats ne peuvent pas facilement être comparés aux données épidémiologiques de référence de ces différentes pathologies. Cette variabilité des indications explique également que les écart-types décrivant l'âge des patients sont importants.

Des utilisations d'ADRIBLASTINE[®] hors AMM ont néanmoins été constatées, principalement dans le traitement du myélome multiple (hémopathie maligne pour laquelle CAELYX[®] possède une AMM) et du carcinome hépatocellulaire. Pour cette dernière pathologie, de nombreuses publications décrivent le procédé utilisé, à savoir une chimioembolisation endoartérielle qui consiste en l'association d'une chimiothérapie intra-artérielle (doxorubicine) et d'une embolisation artérielle (le plus souvent par gélatine résorbable ou par microparticules). Cette technique est basée sur la nature essentiellement artérielle de la vascularisation tumorale du carcinome hépatocellulaire [Ruiz, Féray, 2015].

La conformité des posologies aux recommandations du RCP, toutes indications confondues, est difficilement vérifiable étant donné que les doses par cure d'ADRIBLASTINE[®] préconisées dépendent d'une éventuelle association à d'autres cytotoxiques et de l'intervalle entre les cures, informations souvent indisponibles dans les notifications. Cependant, alors que les posologies supérieures à 60 mg/m² par cure devraient, selon le RCP, être réservées à des monothérapies, la présence concomitante d'autres cytotoxiques est précisée dans la quasi-totalité des cas, indiquant ainsi le non-respect de cette recommandation en vie réelle.

2. **MYOCET[®]**

MYOCET[®] est principalement utilisé dans le traitement du cancer du sein de la femme adulte, unique pathologie pour laquelle il possède une AMM. Les patients sont ainsi essentiellement des femmes dont la moyenne d'âge est de 60 ans. Cette dernière observation est conforme aux données épidémiologiques françaises du cancer du sein dont le diagnostic s'effectue à un âge moyen de 63 ans [INCa, 2015]. Le respect des autres précisions du RCP relatives à l'indication de MYOCET[®] (présence de métastases, utilisation en tant que traitement de première ligne, association au cyclophosphamide) n'est pas évaluable, ces informations étant rarement précisées dans les notifications.

Les rares utilisations de MYOCET[®] hors AMM qui ont été constatées concernent des hémopathies malignes et un cancer ovarien, pathologies pour lesquelles les autres formes galéniques de doxorubicine possèdent une AMM.

Dans la moitié des cas, les posologies, toutes indications confondues, sont comprises dans l'intervalle de doses par cure allant de 60 à 75 mg/m² préconisé par le RCP. Dans l'autre moitié des cas, elles sont inférieures à ces recommandations. Le RCP prévoit des réductions de posologie en cas d'insuffisance hépatique, de toxicité hématologique ou d'inflammation des muqueuses. Cependant, les posologies considérées sont celles utilisées avant la survenue des effets indésirables notifiés. Il semble donc que MYOCET[®] soit souvent prescrit lors de l'initiation du traitement, à une posologie inférieure aux préconisations, posant ainsi la question de sa tolérance réelle aux posologies prévues par le RCP.

3. **CAELYX[®]**

CAELYX[®] est principalement utilisé dans le traitement du cancer ovarien ou du cancer du sein, pathologies pour lesquelles il possède une AMM. Les patients sont ainsi essentiellement des femmes dont la moyenne d'âge est de 61 ans. Cette dernière observation se rapproche des données épidémiologiques françaises du cancer ovarien (âge moyen au diagnostic : 65 ans) et du cancer du sein (âge moyen au diagnostic : 63 ans) [INCa, 2015].

Des utilisations de CAELYX[®] hors AMM ont néanmoins été constatées, majoritairement dans le traitement de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et de cancers de l'appareil reproducteur de la femme (hors ovaires). Or, en 2011, l'ANSM a précisé l'existence d'une insuffisance de données quant à l'emploi de CAELYX[®] dans le traitement de ces pathologies (lymphome non hodgkinien et hodgkinien chez des patients ayant déjà reçu des anthracyclines, cancer du col de l'utérus en monothérapie, cancer du col de l'utérus en rechute, en association au carboplatine et cancer de l'endomètre). Les utilisations observées (exception faite des lymphomes dont les notifications ne précisent pas si les patients ont déjà reçu des anthracyclines) impliquent donc soit une méconnaissance, soit un non-respect de ces avis. D'éventuelles prescriptions en connaissance de cause pourraient s'expliquer par l'existence de publications récentes qui encourageant l'utilisation de CAELYX[®] dans le

traitement de ces cancers [Mian, Wasle, Gamerith *et al.*, 2014], [Goldfinger, Diaz et Muggia, 2014].

Dans le sarcome de Kaposi et le myélome multiple, les posologies sont relativement conformes aux recommandations du RCP. Dans les cancers de l'ovaire et du sein, elles sont le plus souvent inférieures aux 50 mg/m² recommandés par le RCP. Celui-ci prévoit des réductions de posologie en cas d'insuffisance hépatique, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de stomatite ou de toxicité hématologique. Cependant, les posologies considérées sont celles utilisées avant la survenue des effets indésirables notifiés. Il semble donc que CAELYX[®], comme MYOCET[®], soit souvent prescrit lors de l'initiation du traitement, à une posologie inférieure à celles préconisées, posant ainsi la question de sa tolérance réelle aux posologies prévues par le RCP. Il convient de remarquer qu'avec ADRIBLASTINE[®], la forme conventionnelle, cette tendance n'est pas observée.

II. Profil d'effets indésirables

Les profils d'effets indésirables obtenus pour ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] et CAELYX[®], à partir des données de la BNPV, sont très différents les uns des autres, ce qui tend à prouver que la forme galénique joue un rôle déterminant.

Dans le profil obtenu pour ADRIBLASTINE[®], différents SOC sont notablement représentés, ce qui témoigne de la capacité de la doxorubicine sous forme conventionnelle à exercer sa cytotoxicité au niveau de nombreux organes et systèmes, de par son importante capacité de diffusion tissulaire et son manque de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses.

Dans les profils obtenus pour MYOCET[®] et CAELYX[®], certains SOC caractéristiques de la doxorubicine sous forme conventionnelle sont sous-représentés tels que les affections hématologiques (MYOCET[®] et CAELYX[®]) ou les affections cardiaques (CAELYX[®] seulement), ce qui semble indiquer une diminution de la cytotoxicité de la doxorubicine sous forme liposomale au niveau de ces systèmes et organes. De plus, plusieurs SOC comprennent essentiellement des effets indésirables correspondant à des symptômes de réactions en relation avec la perfusion (MYOCET[®] et CAELYX[®]), dépendantes de la forme liposomale. Enfin, ces profils sont dominés par une majorité d'affections cardiaques dans le cas de MYOCET[®] et par une majorité d'affections de la peau et du tissu sous-cutané dans le cas de CAELYX[®].

1. ADRIBLASTINE[®], forme conventionnelle

Toxicités listées dans le RCP

Le profil d'effets indésirables obtenu pour ADRIBLASTINE[®] à partir des données de la BNPV met en évidence les différentes toxicités annoncées par son RCP. Certaines concernent les cellules à taux de renouvellement rapide qui constituent la cible principale des cytotoxiques et sont ainsi communes à l'ensemble de ces médicaments. Il s'agit des toxicités hématologique, cutanée, muqueuse et digestive.

La toxicité hématologique est la principale toxicité identifiée. Elle est mentionnée dans le RCP d'ADRIBLASTINE® en tant que toxicité aiguë dose-limitante la plus fréquente, s'exprimant chez environ 2/3 des patients [BDM, 2015]. Il s'agit d'une dépression de la fonction médullaire qui se manifeste principalement par des anomalies des leucocytes (leucopénies ou neutropénies). Le délai de survenue, d'environ 10 jours après une cure, correspond également à ce qui est précisé dans le RCP, à savoir un nadir entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour [BDM, 2015]. A noter que l'importance de cette toxicité hématologique est liée à l'accumulation de la doxorubicine sous forme conventionnelle dans la moelle osseuse ainsi que dans les leucocytes [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013].

La toxicité cutanée observée est conforme aux descriptions du RCP d'ADRIBLASTINE® (érythèmes, éruptions diverses, troubles de la pigmentation, syndromes mains-pieds, alopecies, affections des ongles). A noter qu'en cas de syndrome mains-pieds, lorsque l'intervalle entre les cures est précisé, celui-ci est toujours inférieur aux 3 à 4 semaines habituellement respectées. Ceci laisse penser qu'une diminution de cet intervalle constitue un facteur de risque de développer une érythrodysesthésie palmo-plantaire. A noter également que très peu de cas d'alopecie sont répertoriés alors que celle-ci est supposée affecter 90 % des patients [BDM, 2015], ce qui semble indiquer une importante sous-notification de cet effet indésirable très fréquent probablement considéré comme peu grave.

La toxicité muqueuse identifiée correspond à des stomatites dont les caractéristiques correspondent aux descriptions du RCP. Leur délai de survenue est d'environ 6 jours après une cure (5 à 10 jours selon le RCP) et la cure incriminée est souvent la première du protocole de chimiothérapie [BDM, 2015].

La toxicité digestive observée se compose principalement d'effets indésirables annoncés par le RCP d'ADRIBLASTINE® à type de nausées-vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. Quelques effets indésirables graves non listés dans le RCP, à savoir des pancréatites et des iléus paralytiques, ont été identifiés mais restent difficilement imputables à ADRIBLASTINE®. Concernant les iléus paralytiques, la littérature ne mentionne pas de cas survenus lors d'un traitement par doxorubicine. De plus, des vinca-alcaloïdes, substances actives connues pour être à l'origine de ce type d'atteintes, ont été administrés de façon concomitante. Concernant les pancréatites aiguës, la littérature rapporte quelques cas survenus lors d'associations à d'autres molécules responsables d'atteintes du pancréas telles que l'ifosfamide [Ben Kridis, Khanfir et Frikha, 2013] ou lors de chimioembolisations de tumeurs hépatiques, en cas de passage de billes chargées en doxorubicine dans des artères extra-hépatiques [Chey, Chopin-Ialy, Micol *et al.*, 2011]. Par conséquent, la doxorubicine peut être suspectée de participer à la survenue de pancréatites aiguës en cas d'administration concomitante d'autres substances actives pancréatotoxiques ou de chimioembolisation conduisant à une importante concentration pancréatique. Cependant, aucune publication ne décrit une éventuelle pancréatotoxicité d'ADRIBLASTINE® utilisée seule.

Les autres toxicités d'ADRIBLASTINE® annoncées par son RCP et mises en évidence par le profil d'effets indésirables obtenu à partir des données de la BNPV sont plus spécifiques des

anthracyclines. Il s'agit de la cardiotoxicité, de la carcinogénicité, du potentiel irritant et de l'immunogénicité de la doxorubicine.

Deux types de cardiotoxicité sont identifiés, tous deux décrits dans le RCP : d'une part, une cardiotoxicité immédiate à type de troubles du rythme et d'autre part, une cardiotoxicité retardée à type de cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque et/ou de diminution de la FEVG [BDM, 2015]. Les doses cumulées d'ADRIBLASTINE[®] étant rarement précisées dans les notifications, il est difficile de vérifier les relations entre dose cumulée et probabilité de développer une insuffisance cardiaque énoncées dans le RCP. Cependant, une dose cumulée supérieure aux 550 mg/m² que le RCP recommande de ne pas dépasser n'est indiquée que pour un seul des patients ayant développé une cardiotoxicité retardée. Ceci laisse penser que cette recommandation ne suffit pas à prévenir la survenue de ces atteintes.

La carcinogénicité observée se compose principalement de leucémies secondaires qui présentent un délai de survenue légèrement supérieur à celui indiqué dans le RCP : 4,5 ans contre 1 à 3 ans [BDM, 2015]. Les patients concernés ont été traités soit pour un lymphome soit pour un cancer du sein par un protocole de chimiothérapie associant à la doxorubicine, de façon quasi-systématique, du cyclophosphamide, un agent alkylant également connu pour être à l'origine de leucémies secondaires [Diamandidou E., Buzdar A.-U., Smith T.-L. *et al.*, 1996]. Si les patients séropositifs au VIH et traités pour un lymphome sont décrits dans la littérature comme présentant un risque particulier de développer une leucémie secondaire [Mani, Dorer et Aboulafia, 2009], aucun cas similaire n'a été identifié. A noter également la notification d'autres types de tumeurs secondaires, absents du RCP, dont l'imputabilité à ADRIBLASTINE[®] reste difficile à évaluer du fait des antécédents des patients concernés et de l'administration concomitante d'autres cytotoxiques. Dans la littérature, seul un cas de carcinome épidermoïde a été rapporté au niveau d'une zone d'extravasation de doxorubicine, 10 ans après l'incident [Lauvin, Miglianico et Hellegouarc'h, 1995].

Le potentiel irritant de la doxorubicine a été démontré par l'identification de réactions au point d'injection, consécutives ou non à une extravasation. Son immunogénicité a quant à elle été mise en évidence via l'observation de réactions d'hypersensibilité. Bien que ces risques soient décrits dans le RCP et que le potentiel anaphylactique de la doxorubicine soit connu depuis longtemps [Solimando et Wilson, 1984], l'identification de quelques réactions d'hypersensibilité survenant lors d'une première cure d'ADRIBLASTINE[®] interroge sur le mécanisme mis en jeu. En effet, une réaction d'hypersensibilité nécessite toujours un premier contact asymptomatique. Trois hypothèses sont alors envisageables, à savoir une exposition antérieure du patient à la doxorubicine (sous forme conventionnelle ou liposomale), à une substance chimiquement apparentée conduisant à la mise en place d'une réaction croisée ou à un excipient d'ADRIBLASTINE[®]. Concernant la deuxième hypothèse, la possibilité d'un tel phénomène entre les anthracyclines, dont la doxorubicine, et un autre antibiotique : la clindamycine, a déjà fait l'objet de publications [Arena et Sherlock, 1990]. Ces réactions lors de premières cures d'ADRIBLASTINE[®] étant peu nombreuses, ces trois hypothèses pourraient suffire à les expliquer. Cependant, les notifications ne mentionnent pas la réalisation de tests allergologiques qui permettraient de confirmer l'une des hypothèses. A

noter également que plusieurs réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors de chimioembolisations réalisées hors AMM dans le cadre de carcinomes hépatocellulaires, ce qui pose la question du rapport bénéfice-risque de cette pratique.

Toxicités non listées dans le RCP

Le profil d'effets indésirables obtenu pour ADRIBLASTINE® à partir des données de la BNPV met également en évidence des toxicités peu décrites voire non mentionnées dans son RCP. Il s'agit de toxicités hépatique (hépatites essentiellement), rénale (insuffisances rénales principalement, nécrose tubulaire rénale, tubulopathie rénale), pulmonaire (pneumopathies interstitielles diffuses essentiellement) et neurologique (neuropathies périphériques principalement, encéphalopathies, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma). Ces atteintes restent difficilement imputables à ADRIBLASTINE® du fait de l'administration concomitante quasi-systématique d'autres cytotoxiques connus pour être à l'origine des effets indésirables décrits. Cependant, les données de la littérature ne permettent pas d'exclure le rôle de la doxorubicine dans leur survenue.

La toxicité rénale observée est *a priori* difficilement imputable à ADRIBLASTINE® en raison de sa faible excrétion urinaire, de l'ordre de 10 % seulement [BDM, 2015]. Cependant, il est intéressant de noter l'existence de publications décrivant l'utilisation de la doxorubicine pour la réalisation de modèles expérimentaux de glomérulosclérose avec protéinurie stable chez l'animal. Selon les publications, l'administration se fait sous forme d'une injection simple ou double d'une dose comprise entre 2 et 25 mg/kg [Wapstra, Van Goor, De Jong *et al.*, 1999 – Jeansson, Björck, Tenstad *et al.*, 2009]. Une autre étude menée chez le rat à la dose de 12 mg/kg a confirmé la néphrotoxicité de la doxorubicine. Cette étude propose également quelques pistes quant au mécanisme de cette toxicité. Il a été observé parallèlement à une augmentation des marqueurs rénaux (azote uréique et créatinine) un stress oxydatif avec surexpression de protéines pro-apoptotiques (APAF-1, caspase-3, BAX, BAD) et diminution de l'expression de gènes anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-xL) [Lahoti, Patel, Thekkemadom *et al.*, 2012]. A noter que la dose maximale d'ADRIBLASTINE® pouvant être utilisée selon le RCP (90 mg/m²) équivaut à une dose poids de 2,2 mg/kg pour un homme adulte de taille moyenne et de corpulence moyenne (1,75 m pour 77 kg soit une surface corporelle d'environ 1,9 m²) [De Saint Pol, 2007]. Ceci correspond à la plus faible dose utilisée dans certains modèles expérimentaux chez l'animal. En médecine humaine, très peu de cas cliniques d'atteinte rénale ont été rapportés dans la littérature [Burke, Laucius, Brodovsky *et al.*, 1977] et la base de données de référence NEPHROTOX® signale simplement quelques cas d'hématurie, de protéinurie et de néphrite interstitielle. Des études épidémiologiques seraient nécessaires afin de préciser le réel potentiel néphrotoxique de la doxorubicine chez l'homme.

La toxicité hépatique identifiée semble plus facilement imputable à ADRIBLASTINE® en raison de son métabolisme hépatique et de son excrétion biliaire de l'ordre de 90 % [BDM, 2015]. De plus, une possible accumulation au niveau du foie a été mise en évidence [Tacar, Sriamornsak et Dass, 2013]. Outre des augmentations isolées des enzymes hépatiques, la littérature rapporte plusieurs cas d'atteintes hépatiques survenues pour la plupart lors de poly-

chimiothérapies, dont quelques cas d'atteintes sévères [Patakfalvi, Gelencsér et Sípós, 1987 – Schlangen et Wils, 1984 – Minow, Stern, Casey *et al.*, 1976]. Deux cas de maladie veino-occlusive survenus suite à un traitement par doxorubicine associé à une radiothérapie ont également été publiés [Kun et Camitta, 1978]. Seul un cas de rechallenge positif a pu être identifié [Avilés, Herrera, Ramos *et al.*, 1984]. Concernant le mécanisme de cette hépatotoxicité, Sznol, Ohnuma et Holland, ont suggéré, en 1987, que la doxorubicine serait un potentialisateur des atteintes hépatiques causées par d'autres substances actives. Enfin, des cas d'atteintes hépatiques d'issue fatale ont été décrits dans le cadre de réactivations de l'hépatite B chez des patients porteurs de l'antigène HBs et immunodéprimés suite à une polychimiothérapie contenant de la doxorubicine [Soh, Ang, Sng *et al.*, 1992 – Faggioli, De Paschale, Tocci *et al.*, 1997 – Ma, Yeo, Hui *et al.*, 2002]. Le RCP d'ADRIBLASTINE® ne mentionnant qu'un simple risque d'augmentation des enzymes hépatiques, une éventuelle potentialisation de l'hépatotoxicité d'autres substances actives devrait y être ajoutée.

Concernant l'observation d'une toxicité pulmonaire, la recherche bibliographique identifie uniquement des cas survenus dans des conditions d'administration particulières ou lors d'une utilisation chez des patients aux antécédents médicaux spécifiques. Ainsi, deux cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés suite à une chimioembolisation d'un carcinome hépatocellulaire [Kim, Yoo, Lee *et al.*, 2015 – Aladdin et Ilyas, 2011]. Un des auteurs avance que les billes chargées en doxorubicine ont migré au niveau pulmonaire via le réseau artério-veineux. Un cas additionnel a été identifié chez un patient ayant reçu un traitement intrapéritonéal par doxorubicine et mitomycine C, substance active à l'origine d'atteintes pulmonaires [Zappa, Savady, Humphries *et al.*, 2009]. Enfin, deux cas de pneumopathie de rappel ont été décrits chez des patients aux antécédents d'atteinte pulmonaire causée par une radiothérapie [Ma, Taylor, Wharam *et al.*, 1993 – McNerney et Bullimore, 1977]. La doxorubicine peut ainsi être suspectée de participer à la survenue de pneumopathies interstitielles diffuses en cas d'antécédents de radiothérapie pulmonaire mal tolérée ou lors de l'administration concomitante d'autres substances actives pneumotoxiques ou encore en cas de chimioembolisation conduisant à une importante concentration pulmonaire. Cependant, aucune publication ne mentionne une éventuelle pneumotoxicité d'ADRIBLASTINE® utilisée seule dans les conditions prévues par son RCP.

Concernant l'observation d'une neurotoxicité, la recherche bibliographique identifie de nombreux cas de leucoencéphalopathie réversible ou non survenus lors de protocoles CHOP ou R-CHOP [Haefner, Siciliano, Widmer *et al.*, 2007 – Hosoi, Yamamoto, Imai *et al.*, 2010 – Edwards, Walker, Vinnicombe *et al.*, 2001 – Cain, Burton et Holcombe, 1998 – Blaes, Santa-Cruz, Lee *et al.*, 2008]. Si ces atteintes semblent difficilement imputables à ADRIBLASTINE® en raison de l'incapacité de la doxorubicine à franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), une récente publication vient remettre en cause ce postulat en proposant un mécanisme pouvant expliquer la survenue d'atteintes centrales. Selon cet article, la doxorubicine serait capable d'induire des atteintes neurologiques à type de troubles cognitifs via la production de radicaux libres responsables d'une oxydation des protéines plasmatiques et d'une augmentation du TNF- α périphérique capable de passer la BHE [Keeney, Miriyala, Noel *et al.*, 2015]. Par ailleurs, la neurotoxicité de la doxorubicine en elle-même a été décrite

il y a longtemps, notamment suite à une administration intrathécale involontaire [Aricó, Nespoli, Porta *et al.*, 1990].

Ainsi, la doxorubicine sous forme conventionnelle exerce sa cytotoxicité au niveau de nombreux organes et systèmes. Ceci s'explique par son manque de sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses et son importante capacité de diffusion tissulaire dont témoigne son important volume de distribution. Les formes liposomales sont à l'origine d'une amélioration de la sélectivité de la doxorubicine vis-à-vis des cellules cancéreuses et d'une diminution de sa diffusion tissulaire. Les profils d'effets indésirables obtenus pour ces formes sont par conséquent beaucoup plus spécifiques.

2. MYOCET[®] et CAELYX[®], formes liposomales

Réactions en relation avec la perfusion

Les profils d'effets indésirables obtenus pour MYOCET[®] et CAELYX[®], à partir des données de la BNPV, mettent tous deux en évidence de nombreux effets indésirables correspondant à des symptômes de réactions en relation avec la perfusion. Le travail réalisé a permis d'établir que ces réactions représentent environ un tiers des notifications de la BNPV relatives à chacune des deux formes liposomales. Cette proportion laisse supposer que leur fréquence de survenue est relativement importante. Cependant, aucune donnée épidémiologique concernant ces réactions n'est disponible à ce jour et les seuls chiffres qui ont été communiqués sont ceux d'études cliniques qui estiment que leur fréquence de survenue est comprise entre 0 et 25 % avec une moyenne de 8 % [Chanan-Khan, Szebeni, Savay *et al.*, 2003 - Alberts et Garcia, 1997 – Dezube, 1996]. Ces données sont cohérentes avec le RCP de CAELYX[®] qui renseigne des fréquences de survenue de 10,8 % pour les patients avec tumeurs solides (sein et ovaires), de 3 % pour les patients atteints d'un myélome multiple et de 5 à 10 % pour les patients traités pour un sarcome de Kaposi associé au SIDA [Commission Européenne, 2015]. Le RCP de MYOCET[®] n'indique aucune fréquence de survenue de ces réactions, celles-ci n'étant même pas mentionnées dans la section des effets indésirables.

Dans la grande majorité des cas identifiés au cours de ce travail, la réaction est survenue lors de la première administration de doxorubicine liposomale. Comme pour ADRIBLASTINE[®], seules trois hypothèses pourraient permettre d'expliquer cette observation, à savoir une exposition antérieure du patient à la doxorubicine (sous forme conventionnelle ou liposomale), à une substance chimiquement apparentée conduisant à la mise en place d'une réaction croisée ou à un excipient présent dans la forme liposomale utilisée. Concernant la première hypothèse, il convient de mentionner que les antécédents d'exposition des patients sont peu renseignés dans les notifications. Concernant la deuxième hypothèse, la possibilité d'un tel phénomène entre la doxorubicine et la clindamycine a déjà été décrite [Arena et Sherlock, 1990]. Concernant la troisième hypothèse, il est important de rappeler que les liposomes de MYOCET[®] contiennent de la lécithine d'œuf et ceux de CAELYX[®] de la lécithine de soja. Ces excipients contiennent un certain taux de protéines résiduelles d'œuf ou de soja (11,3 % et 3,5 % respectivement) [Palm, Moneret-Vautrin, Kanny *et al.*, 1999].

Celles-ci étant allergisantes, il existe dans la littérature quelques cas de réactions d'hypersensibilité à des médicaments contenant de la lécithine de soja chez des patients aux antécédents d'allergie au soja [Barni, Mori, Pantano *et al.*, 2015] ou aux arachides [Béliveau, Gaudreault, Goulet *et al.*, 2008]. Bien qu'il n'existe pas de cas similaires chez des patients aux antécédents d'allergie à l'œuf, la possibilité d'un même mécanisme doit être prise en compte. Pour rappel, un cas d'urticaire aiguë survenue à distance d'une administration de CAELYX® chez une patiente aux antécédents d'allergie au soja confirmée par des tests cutanés a été identifié au cours de l'étude des notifications de la BNPV, tendant ainsi à prouver la validité de cette troisième hypothèse. Cependant, dans la grande majorité des cas, la réalisation de tests cutanés n'a pas été documentée.

Bien que les hypothèses décrites précédemment se trouvent parfois illustrées dans la littérature, elles ne suffisent pas à expliquer l'important nombre de cas de réaction en relation avec la perfusion identifiés avec les deux formes liposomales de doxorubicine. Par comparaison au faible nombre de cas identifiés avec la forme conventionnelle, la forme liposomale apparaît déterminante quant à la survenue de ces réactions. L'explication la plus plausible est finalement que ces réactions ne sont pas de véritables réactions d'hypersensibilité, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas médiées par les IgE du système immunitaire. Cette théorie a été développée en 2011 par Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.* dont la publication explique que, même si des réactions d'hypersensibilité peuvent parfois survenir avec les formes liposomales, le principal mécanisme impliqué dans les réactions observées lors de l'administration de telles formes médicamenteuses consiste en une activation du système du complément. Celle-ci est due d'une part à la structure des liposomes qui possèdent une forme et une taille similaires à celles des micro-organismes pathogènes (virus, nanobactéries...) et des débris cellulaires issus de l'apoptose (microparticules membranaires...) dont le système du complément assure la destruction. Elle est due d'autre part à leur composition, leur bicouche phospholipidique étant dépourvue de certaines protéines membranaires dont la présence permet au système du complément de considérer un élément comme « non pathogène » pour l'organisme. Les réactions associées sont nommées « réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément » ou « CARPA » en anglais. A noter qu'elles ont été observées avec l'ensemble des formes liposomales présentes sur le marché ainsi qu'avec les formes micellaires, confortant ainsi l'idée du rôle primordial de la forme galénique quant à leur survenue.

Si Szebeni, Muggia, Gabizon *et al.* (2011) décrivent précisément les caractéristiques permettant de différencier les CARPA des réactions d'hypersensibilité (incidence élevée, survenue le plus souvent lors de la première administration du médicament, sans exposition antérieure, réaction moins importante voire absente en cas de réexposition...), leur sémiologie reste moins bien définie en raison d'une grande variabilité des symptômes pouvant être observés. Cette variabilité est liée au fait que tous les organes et systèmes peuvent être touchés notamment en fonction de l'abondance des cellules impliquées à leur niveau. Le travail effectué à partir des notifications de la BNPV a permis de mettre en évidence pour MYOCET® une prédominance d'effets indésirables musculo-squelettiques (lombalgies) ainsi que de nombreuses affections cutanées (érythèmes, éruptions diverses). Pour CAELYX®, une

prédominance d'effets indésirables cutanés (érythèmes, éruptions diverses) et de troubles généraux (maaises, douleurs et gênes thoraciques) a été observée ainsi que de nombreuses affections respiratoires (dyspnées) et vasculaires (hypotensions, hypertensions).

A noter qu'aucun décès n'a été rapporté parmi l'ensemble des cas de réactions en relation avec la perfusion identifiés grâce à la BNPV. Ceci est en accord avec la description de Szebeni, en 2014, selon laquelle les CARPA seraient la plupart du temps sans gravité. Cependant, ces réactions peuvent parfois s'avérer fatales, particulièrement si elles sont mal prises en charge. Les RCP de CAELYX[®] et surtout de MYOCET[®] sont incomplets au sujet de ces « réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément » qu'ils mentionnent de façon imprécise en tant que « réactions en relation avec la perfusion ». Ainsi, il conviendrait que leur nature et leur mécanisme de survenue y soient davantage développés, tout comme les moyens de prévention et de prise en charge de ces réactions (diminution de la vitesse d'administration, antihistaminiques, corticoïdes).

Si les profils d'effets indésirables obtenus pour les deux formes liposomales à partir des données de la BNPV ont en commun les symptômes de ces réactions pseudo-allergiques, ils présentent également deux différences majeures. Le profil obtenu pour MYOCET[®] est largement dominé par des affections cardiaques, peu nombreuses avec CAELYX[®] alors que le profil obtenu pour CAELYX[®] est largement dominé par des affections de la peau et du tissu sous-cutané, peu nombreuses avec MYOCET[®].

Cardiotoxicité

De façon inattendue, le profil d'effets indésirables obtenu pour MYOCET[®] présente une importante prédominance d'affections cardiaques. Pour rappel, celles-ci concernent 41 % des notifications de la BNPV relatives à la forme liposomale et une issue fatale par insuffisance cardiaque congestive a été rapportée dans plus de 25 % des cas. De plus, les doses totales de doxorubicine administrées sont, pour la majorité des patients, inférieures à la dose maximale cumulative de 550 mg/m² que le RCP recommande de ne pas dépasser. Le délai moyen de survenue par rapport à l'initiation du traitement est relativement court, de l'ordre de cinq mois. En comparaison, les affections cardiaques ne concernent que 12 % des notifications de la BNPV relatives à ADRIBLASTINE[®], la forme conventionnelle. Bien que les pourcentages de notifications ne doivent pas être confondus avec des fréquences de survenue d'effets indésirables, cette observation interpelle en raison des résultats des essais cliniques de MYOCET[®] qui démontrent une diminution significative de l'incidence de cardiotoxicité (à la dose de 60 mg/m², en association au cyclophosphamide, 4,2 % contre 13,5 %) [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002]. Différentes pistes peuvent être envisagées afin d'expliquer cette part importante de notifications relatives à MYOCET[®] indiquant une toxicité cardiaque.

Une notification plutôt exhaustive des cas de cardiotoxicité peut être supposée du fait de la gravité de ces affections et de la mention d'une diminution significative de leur incidence par le RCP de MYOCET[®]. Parallèlement, une sous-notification des effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études cliniques de MYOCET[®], à savoir hématologiques,

gastro-intestinaux et cutanéomuqueux, est suspectée devant le faible nombre de notifications se rapportant à ces événements (par exemple, un cas d'alopécie pour une incidence de 66 % selon le RCP) [Commission Européenne, 2015]. A noter que le caractère attendu de ces atteintes constitue un facteur de risque de sous-notification [Cerruti, Lebel et Bussièrès, 2015]. Ainsi, une notification rigoureuse des atteintes cardiaques couplée à une sous-notification des effets indésirables considérés comme moins graves augmenterait artificiellement la proportion des notifications d'affections cardiaques.

De plus, une utilisation de MYOCET[®] en vie réelle chez des patients plus à risque de développer une affection cardiaque que ceux ayant participé aux études cliniques peut être suspectée. En effet, les essais cliniques de MYOCET[®] ont été menés chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire [Commission Européenne, 2015]. Cependant, contrairement à ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance myocardique sévère, d'infarctus du myocarde récent, d'arythmie sévère ou encore de traitements antérieurs par des anthracyclines ou des anthracènediones à la dose maximale cumulative [BDM, 2015]. Or, il est admis que ces éléments constituent des facteurs de risque de développer une pathologie cardiaque lors d'un traitement par doxorubicine [Safra, 2003 – BDM, 2015]. Ainsi, plus d'un tiers des patients identifiés à partir des notifications de la BNPV avaient des antécédents cardiovasculaires ou de traitements antérieurs par des anthracyclines. Pour les autres patients, l'absence de telles prédispositions ne peut pas être catégoriquement affirmée, les notifications souffrant souvent d'un certain manque d'informations.

Une méta-analyse a montré que s'il existe bien une diminution de la cardiotoxicité de la doxorubicine avec la forme liposomale, les données ne sont cependant pas suffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de cette forme galénique innovante de doxorubicine chez les patients à risque élevé de développer une cardiotoxicité [Smith, Cornelius, Plummer *et al.*, 2010]. De plus, une étude observationnelle menée sur plus de 300 patients, dont 72 % présentaient une comorbidité cardiovasculaire, a décrit la survenue d'une toxicité cardiaque chez 13 % d'entre eux. Dans la moitié des cas, ces atteintes étaient de grade supérieur ou égal à III et sept cas de décès ont été rapportés [Wasle, Gamerith, Kocher *et al.*, 2015]. Ceci laisse penser que l'incidence de cardiotoxicité de MYOCET[®] en vie réelle pourrait être plus élevée que lors des essais cliniques, en raison de son utilisation chez des patients aux antécédents cardiovasculaires ou ayant déjà reçu des anthracyclines.

Dans le cas de CAELYX[®], les affections cardiaques concernent moins de 3 % des notifications de la BNPV alors que plus de 85 % des patients concernés présentaient des facteurs de risque de développer une cardiotoxicité. L'utilisation de la forme liposomale pégylée chez ces patients est cohérente avec son indication dans le cancer du sein métastatique chez les patients à risque cardiaque augmenté [Commission Européenne, 2015]. De plus, aucun cas de décès survenu dans un contexte d'atteinte cardiaque n'a été identifié avec cette forme liposomale pégylée de doxorubicine. Ces observations sont en accord avec les résultats des essais cliniques de CAELYX[®] qui démontrent une diminution significative de l'incidence de cardiotoxicité, ceci même en présence de facteurs de risque de développer une

insuffisance cardiaque congestive [Safr, 2003]. Cependant, les seules affections cardiaques figurant au RCP de CAELYX[®] sont des troubles du rythme et des diminutions de la FEVG. Or, la majorité des cas de cardiotoxicité identifiés correspondent à des insuffisances cardiaques survenues à des doses cumulées faibles, inférieures à 180 mg/m² et suite à un délai par rapport à l'initiation du traitement d'environ cinq mois en moyenne. S'il est bien précisé dans le RCP de CAELYX[®] qu'une toxicité cardiaque peut survenir à des doses cumulées d'anthracyclines inférieures à 450 mg/m², ce n'est qu'à partir de cette dose qu'une évaluation de la fonction ventriculaire gauche est « requise avant chaque nouvelle administration de CAELYX[®] » [Commission Européenne, 2015]. Une surveillance cardiaque pourrait être nécessaire même lors de l'utilisation de doses cumulées faibles de CAELYX[®]. De plus, l'insuffisance cardiaque pourrait être rajoutée au RCP de cette spécialité pharmaceutique.

La pégylation semble ainsi limiter l'incidence des atteintes cardiaques de même que leur gravité, par rapport à une simple encapsulation de la doxorubicine dans des liposomes. Néanmoins, aucune étude comparant doxorubicine liposomale non pégylée et doxorubicine liposomale pégylée n'a pu être identifiée. La réalisation d'une étude observationnelle comparative serait nécessaire afin de faire le point sur la cardiotoxicité en vie réelle de ces formes galéniques innovantes de doxorubicine, notamment chez les patients aux antécédents cardiovasculaires.

Toxicité cutanéomuqueuse

Le profil d'effets indésirables obtenu pour CAELYX[®] présente une importante prédominance d'affections de la peau et du tissu sous-cutané. Pour rappel, celles-ci concernent 47 % des notifications de la BNPV relatives à la forme liposomale pégylée et sont principalement à type de syndrome mains-pieds survenant généralement après une deuxième ou une troisième cure. Ces observations sont en accord avec le RCP de CAELYX[®] qui indique que l'érythrodysesthésie palmo-plantaire est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques réalisés dans le cadre des cancers du sein et de l'ovaire (population majoritaire des notifications étudiées) avec une incidence d'environ 45 % [Commission Européenne, 2015].

Dans plus de la moitié des cas de syndrome mains-pieds identifiés, une atteinte concomitante des plis était mentionnée. Dans la littérature, ces éruptions érosives des plis sont généralement désignées comme des « pseudo-intertrigos » [Lotem, Hubert, Lyass *et al.*, 2000]. Cependant, dans certaines publications, elles sont décrites comme correspondant à des localisations rares de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008]. De plus, une atteinte concomitante d'autres zones telles que le tronc, les fesses, les membres ou les organes génitaux était également parfois précisée. Il est ainsi difficile de déterminer si ces atteintes concomitantes constituent des localisations atypiques de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou s'il s'agit d'un autre type de toxicité cutanée [Mangana, Zipser, Conrad *et al.*, 2008]. A noter, concernant cette interrogation, que des éruptions érosives des plis ont aussi été rapportées sans syndrome mains-pieds associé.

Des atteintes cutanées similaires ont également été observées avec la forme conventionnelle de doxorubicine ainsi qu'avec la forme liposomale non pégylée, démontrant ainsi le potentiel cutanéotoxique de la molécule de doxorubicine. Cependant, dans le cas de MYOCET[®], les affections de la peau et du tissu sous-cutané concernent seulement 8 % des notifications de la BNPV, ce qui est en accord avec les descriptions de la littérature selon lesquelles les atteintes cutanées seraient rares avec la forme liposomale non pégylée [Batist, Barton, Chaikin *et al.*, 2002]. A noter que cette différence de toxicité cutanée existant entre les deux formes liposomales semble être connue des médecins puisque ce travail a permis d'identifier plusieurs switches de CAELYX[®] pour MYOCET[®] effectués suite à la survenue d'effets indésirables cutanés.

La pégylation semble ainsi être à l'origine d'une potentialisation de la toxicité cutanée de la doxorubicine. Pour rappel, celle-ci est à l'origine d'une augmentation significative de la durée de circulation sanguine des liposomes [Plats, Baudrant et Ratsimbazafy, 2005]. Le temps de demi-vie moyen de la doxorubicine est ainsi de 55 heures pour CAELYX[®] contre 2,5 heures seulement pour MYOCET[®] [Chang et Yeh, 2012]. Une importante corrélation entre ce temps de demi-vie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été mise en évidence par Lyass, Uziely, Ben-Yosef *et al.* en 2000. De plus, lors d'une étude menée en 2008 par Solomon et Gabizon, les patients ayant présenté un temps de demi-vie particulièrement élevé, supérieur à 80 heures, ont été associés à un risque accru de développer une toxicité cutanée sous CAELYX[®].

Parallèlement, une accumulation des liposomes pégylés au niveau de la peau a été mise en évidence chez l'homme grâce à l'administration de liposomes pégylés radiomarqués [Harrington, Mohammadtaghi, Uster *et al.*, 2001]. Chez l'animal, un pic de concentration survenant deux jours après une administration a pu être déterminé [Charrois et Allen, 2003]. Il a également été observé que l'accumulation des liposomes pégylés au niveau cutané n'est pas uniforme et qu'elle s'effectue principalement au niveau de zones présentant une importante perméabilité vasculaire [Gabizon, 2001]. Le mécanisme admis à ce jour correspond à une extravasation des liposomes pégylés depuis les capillaires sanguins du derme, très abondants au niveau des mains et des pieds [Yokomichi, Nagasawa, Coler-Reilly *et al.*, 2013]. Cette extravasation est liée à la composition de la paroi de ces capillaires qui ne compte qu'une seule couche de cellules endothéliales, ainsi qu'à l'exposition à certains facteurs locaux à l'origine d'une augmentation de la perméabilité (gradients de température, pressions de contact, frictions, traumatismes). Suite à leur extravasation, il a été montré que les liposomes pégylés sont stockés dans les glandes sudoripares eccrines puis transportés jusqu'au *stratum corneum* par l'intermédiaire de la sueur grâce à leur revêtement hydrophile [Von Moos, Thuerlimann, Aapro *et al.*, 2008]. Une diminution de l'incidence de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire a ainsi pu être démontrée lors de l'utilisation d'un anti-transpirant [Templeton, Ribí, Surber *et al.*, 2014]. A noter que ceci pourrait expliquer l'observation de nombreuses atteintes des plis, ces zones étant très concentrées en glandes sudoripares eccrines.

Pour rappel, des hyperpigmentations ont également été identifiées à partir des données de la BNPV. Leurs caractéristiques sont similaires aux descriptions de la littérature : elles sont de

couleur brune, parfois noire, localisées préférentiellement au niveau des extrémités ou du tronc [Lotem, Hubert, Lyass *et al.*, 2000] et peuvent faire suite à un syndrome mains-pieds ou à un pseudo-intertrigo [Sibaud, Fricain, Baran *et al.*, 2013]. Un cas d'hyperpigmentation noire des paumes des mains et des plantes des pieds, de régression spontanée entre les cures, a notamment été remarqué chez un sujet à la peau noire. A noter qu'un possible rôle protecteur de la mélanine a été évoqué par Yuan, Orlow, Curtin *et al.*, en 2008, suite à l'observation chez un patient atteint de vitiligo d'un érythème au niveau des zones dépigmentées alors que les zones épargnées par le vitiligo présentaient une hyperpigmentation.

Enfin, la toxicité cutanée de CAELYX[®] s'exprime également au niveau des muqueuses où une accumulation des liposomes pégylés a aussi été mise en évidence [Harrington, Mohammadtaghi, Uster *et al.*, 2001]. Plusieurs cas de stomatite survenue de façon concomitante à une atteinte cutanée ont ainsi été identifiés à partir des données de la BNPV. Leur nombre restant faible, une sous-notification est suspectée, probablement due au caractère attendu des stomatites ou au fait qu'elles peuvent être considérées comme peu graves. Il convient également d'évoquer le cas d'un carcinome épidermoïde de la langue survenu deux ans après une chimiothérapie par CAELYX[®]. En effet, ces tumeurs secondaires de la cavité buccale peuvent être considérées comme une autre forme de toxicité cutanéomuqueuse et n'ont pas été décrites lors de traitements par ADRIBLASTINE[®] ou MYOCET[®]. Alors que le RCP de CAELYX[®] indique que ces cancers ont été observés chez des patients ayant reçu une dose cumulée de CAELYX[®] supérieure à 720 mg/m² [Commission Européenne, 2015], la patiente concernée n'avait reçu qu'une dose cumulée de 637 mg/m². La littérature rapporte plusieurs cas similaires dont celui d'une femme sans facteurs de risque ayant reçu une dose de 683 mg/m² [Randon, Nicoletto, Milite *et al.*, 2014]. Un autre article décrit un cas de triple cancer secondaire localisé au niveau de la bouche, des lèvres et du pénis, observé chez un homme séropositif au VIH et traité par CAELYX[®] pour un sarcome de Kaposi. A noter que ce patient était atteint d'un papillomavirus. Les auteurs suggèrent que l'accumulation des liposomes pégylés de doxorubicine au niveau des muqueuses serait à l'origine d'une immunodépression locale qui aurait conduit à l'augmentation de la réplication du papillomavirus [Volkow, Lizano, Carrillo-García *et al.*, 2014].

La pégylation est ainsi à l'origine d'une augmentation de la toxicité cutanéomuqueuse de la doxorubicine. Ceci s'explique à la fois par son impact sur le temps de circulation sanguine des liposomes et à la fois par le revêtement hydrophile qu'elle leur confère, celui-ci leur permettant d'être transportés par la sueur du derme à la surface de la peau.

Autres toxicités

Concernant les autres effets indésirables classiquement observés avec ADRIBLASTINE[®], ils ne sont que peu représentés dans les profils de sécurité de CAELYX[®] et de MYOCET[®]. Cependant, les résultats obtenus n'étant pas des fréquences d'effets indésirables, toute comparaison reste difficilement réalisable.

3. Limites et perspectives

Limites

Les données utilisées proviennent des déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), basées sur le principe de la notification spontanée. En effet, l'article R5121-161 du code de la santé publique (CSP) mentionne que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent « immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament [...] au centre régional de pharmacovigilance. Or, il a été estimé qu'au moins 90 % des effets indésirables ne sont pas déclarés [Hazell et Shakir, 2006], faisant de la sous-notification la principale limite de ce type de source de données.

Par ailleurs, il convient de préciser que les chiffres de vente d'ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] et CAELYX[®], non disponibles, n'ont pas pu être intégrés à ce travail. Ainsi, le nombre de patients ayant été exposés en France à ces trois médicaments reste inconnu, tout comme la fréquence de survenue d'effets indésirables.

Enfin, les indications d'ADRIBLASTINE[®], MYOCET[®] et CAELYX[®] sont différentes, ce qui implique que les profils des patients exposés à ces trois spécialités ne sont pas identiques. Ceci constitue un biais supplémentaire puisqu'il n'est pas possible de savoir si les profils d'effets indésirables observés sont le résultat d'un terrain particulier en lien avec la pathologie du patient ou s'ils résultent des différences de forme galénique.

Perspectives

Ce travail pourrait être poursuivi selon deux axes.

Le premier axe consisterait en l'utilisation des données de la BNPV relatives à d'autres substances actives commercialisées sous une ou plusieurs formes galéniques innovantes, afin de confirmer les observations réalisées avec la doxorubicine. Il pourrait s'agir de la daunorubicine, une autre anthracycline existant sous forme conventionnelle (CERUBIDINE[®]) et sous forme liposomale (DAUNOXOME[®]), ou de l'amphotéricine B injectable, un antifongique existant sous forme conventionnelle (FUNGIZONE[®]), sous forme liposomale (AMBISOME[®]) et sous forme de complexe phospholipidique à type de rubans (ABELCET[®]). Les formes pégylés d'interférons alpha pourraient également être choisies afin d'étudier davantage les conséquences de la pégylation (VIRAFERONPEG[®] et PEGASYS[®]). En raison d'une commercialisation datant seulement de 2011, les données concernant la seule forme nanoparticulaire actuellement sur le marché (ABRAXANE[®]) sont actuellement trop limitées pour pouvoir envisager un tel travail avec cette spécialité à base de paclitaxel.

Le second axe consisterait en la réalisation d'études observationnelles comparatives des différentes formes galéniques des substances actives citées ci-dessus. Ceci permettrait de s'affranchir des principales limites de l'utilisation des données de la BNPV, à savoir la non

exhaustivité des notifications d'effets indésirables recensées et l'ignorance du nombre total de patients exposés. Ce type d'étude offrirait la possibilité de déterminer et de comparer les incidences des différents effets indésirables.

CONCLUSION

Ce travail a établi, à partir des notifications de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les profils d'effets indésirables des spécialités pharmaceutiques à base de doxorubicine : une forme conventionnelle (ADRIBLASTINE[®]), une forme liposomale non pégylée (MYOCET[®]) et une forme liposomale pégylée (CAELYX[®]). Les profils obtenus pour chacune de ces formes galéniques sont très différents, suggérant que celle-ci exerce une influence sur le profil de sécurité.

La forme conventionnelle de doxorubicine (ADRIBLASTINE[®]) a servi de comparateur. Une cytotoxicité s'exprimant au niveau de nombreux organes et systèmes, expliquée par la large capacité de diffusion tissulaire de la doxorubicine, a été observée. Les atteintes hématologiques, cutanées et gastro-intestinales sont particulièrement représentées, la moelle osseuse, la peau et les muqueuses digestives étant constituées de cellules présentant un taux de renouvellement rapide. Une cardiotoxicité caractéristique de la famille des anthracyclines ainsi qu'une carcinogénicité à type de leucémies secondaires, liée à la capacité de la doxorubicine à inhiber les topo-isomérases de type II, ont également été mises en évidence. Des affections des systèmes respiratoire, nerveux, hépatique et rénal composent également le profil d'effets indésirables d'ADRIBLASTINE[®]. Cependant, le rôle de la doxorubicine dans la survenue de ces atteintes reste difficilement appréciable du fait de la présence concomitante d'autres agents anticancéreux dont certains sont pourvoyeurs des affections décrites.

Concernant la forme liposomale, il a été observé que l'encapsulation de la doxorubicine dans des liposomes, pégylés ou non, est associée à la survenue de réactions en cours de perfusion. Celles-ci ont récemment été désignées dans la littérature comme des « réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément » (CARPA en anglais). Elles seraient dues à un repérage des liposomes par le système du complément en tant qu'éléments pathogènes pour l'organisme, en raison de leur forme, de leur taille et de l'absence de protéines du soi au niveau de leur bicouche phospholipidique. Ces réactions ne nécessitent pas de premier contact asymptomatique et s'observent généralement lors de premières administrations. Les profils d'effets indésirables de MYOCET[®] et CAELYX[®] sont ainsi dominés par les symptômes de ces réactions pseudo-allergiques. Dans le cas de MYOCET[®], il s'agit principalement de dorsalgies et d'érythèmes alors que dans le cas de CAELYX[®], il s'agit d'érythèmes, de sensations de malaise ou d'oppression thoracique, de dyspnées et de troubles de la tension. Le mécanisme de ces réactions reste peu connu des professionnels de santé et pourrait être davantage décrit dans les RCP des spécialités pharmaceutiques concernées.

Concernant la pégylation des liposomes de CAELYX[®], il a été observé qu'elle est associée à une prédominance d'effets indésirables cutanéomuqueux dont une majorité de syndromes mains-pieds et d'atteintes érosives des plis. En effet, la présence de chaînes de poly-éthylène-glycols sur les liposomes de CAELYX[®] leur permet d'échapper au radar du système des

phagocytes mononucléés et de rester confinés dans le système vasculaire. Une extravasation peut ainsi avoir lieu au niveau des capillaires sanguins du derme, très présents au niveau des mains et des pieds, suite à une exposition à des facteurs locaux responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, l'hydrophilie de surface apportée par la pégylation permettrait aux liposomes de CAELYX[®] d'être stockés dans les glandes sudoripares puis véhiculés jusqu'à la surface de la peau via la sueur.

Enfin, concernant les effets indésirables classiquement observés avec la forme conventionnelle de doxorubicine, ils ne sont que peu représentés dans le profil de sécurité de CAELYX[®]. C'est notamment le cas pour les affections hématologiques et cardiaques, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Cependant, les résultats obtenus n'étant pas des fréquences d'effets indésirables, toute comparaison reste difficilement réalisable. La même chose est observée avec MYOCET[®], exception faite des atteintes cardiaques. L'importante notification de ces dernières soulève la question du réel potentiel cardiotoxique de la forme liposomale de doxorubicine, notamment chez les patients aux antécédents cardiovasculaires ou de traitements antérieurs par anthracyclines. A ce sujet, il est important de souligner que les essais cliniques de MYOCET[®] n'ont pas été menés chez ces patients à risque mais qu'en pratique, cette spécialité semble particulièrement utilisée dans cette population.

Afin de pouvoir confirmer les premiers résultats de l'étude de l'influence de la forme galénique sur le profil de sécurité, des études complémentaires seraient nécessaires. D'une part, des travaux similaires pourraient être effectués à partir des données de la BNPV avec d'autres substances actives telles que la daunorubicine ou l'amphotéricine B. D'autre part, des études observationnelles comparatives des trois formes galéniques de doxorubicine pourraient être réalisées afin de déterminer des fréquences de survenue des différents effets indésirables de ces spécialités.

ANNEXE 1 :

Mécanismes de toxicité cardiaque des anthracyclines

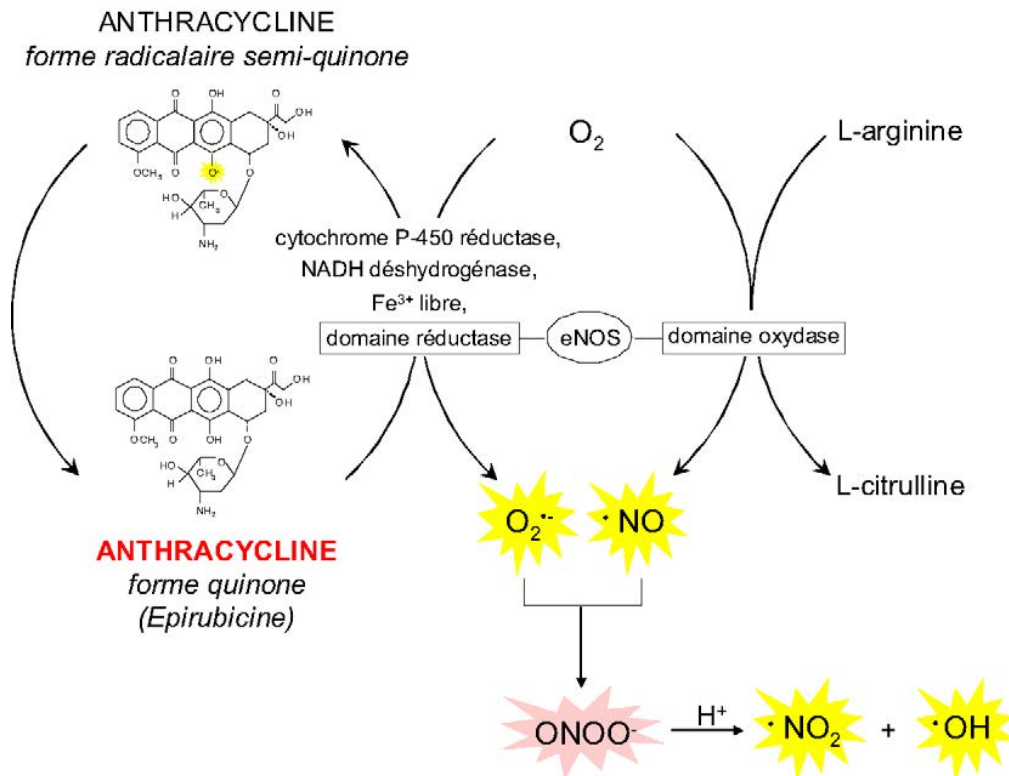
Trois principales hypothèses ont été formulées pour expliquer la toxicité cardiaque des anthracyclines.

Formation de radicaux libres

Cette hypothèse, schématisée un peu plus loin, est aujourd'hui la plus documentée. Elle fait intervenir les phénomènes suivants [Delemasure, Vergely, Zeller, 2006] :

- Formation d'espèces réactives de l'oxygène lors du métabolisme des anthracyclines : La structure des anthracyclines étant de type quinone, elle peut subir une réduction catalysée par les flavines réductases et ainsi former un dérivé semi-quinone radicalaire. Pour retourner à la forme quinone, celui-ci doit céder son électron célibataire à l'oxygène moléculaire, produisant ainsi des radicaux superoxydes $O_2^{\cdot -}$.
- Formation d'espèces réactives de l'oxygène via la formation d'un complexe organométallique entre les anthracyclines et le fer : A l'intérieur de la cellule, l'ion ferrique Fe^{3+} libre se  à trois molécules d'anthracyclines pour former un complexe très stable : $Fe^{3+}(anthracycline)_3$. Ce complexe peut ensuite subir un cycle interne d'oxydoréduction et ainsi former un complexe radicalaire $Fe^{2+}(anthracycline)_3^{\cdot -}$ qui peut céder son électron célibataire à l'oxygène moléculaire, aboutissant ainsi à la formation de radicaux superoxydes $O_2^{\cdot -}$.
- Induction d'une déplétion en enzymes antioxydantes : Certaines études ont montré que les anthracyclines sont capables de provoquer, au niveau des cellules myocardiques, une déplétion en superoxyde dismutase (SOD), enzyme responsable de la transformation des radicaux superoxydes $O_2^{\cdot -}$ en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ainsi qu'une déplétion en glutathion peroxydases (GSH-PX), enzymes permettant la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire. Ceci implique une accumulation de radicaux superoxydes et de peroxyde d'hydrogène, à l'origine d'une production accrue de radicaux hydroxyles $\cdot OH$.
- Formation d'espèces réactives de l'azote par interactions entre les espèces radicalaires : Du fait du contexte inflammatoire induit par les anthracyclines, une grande quantité de monoxyde d'azote NO est produite à partir de la L-arginine. Or, la production concomitante de quantités importantes de radicaux superoxydes et de monoxyde d'azote induit la formation de peroxynitrite $ONOO^{\cdot -}$ capable de générer le radical hydroxyle.

- Toxicités cellulaires des espèces oxydantes produites : Les radicaux libres provoquent une peroxydation lipidique au niveau des membranes des cellules myocardiques et sont ainsi responsables de l'altération des fonctions membranaires et notamment de l'homéostasie calcique. Ceci implique une diminution de la contractilité myocardique ainsi qu'un défaut de relaxation. De plus, ce stress oxydatif peut directement induire des lésions au niveau des mitochondries des cellules myocardiques, avec pour conséquences une altération des processus de transferts membranaires et une évolution des cellules vers l'apoptose.



Hypothèse radicalaire de la cardiotoxicité des anthracyclines [Delemasure, Vergely, Zeller, 2006]

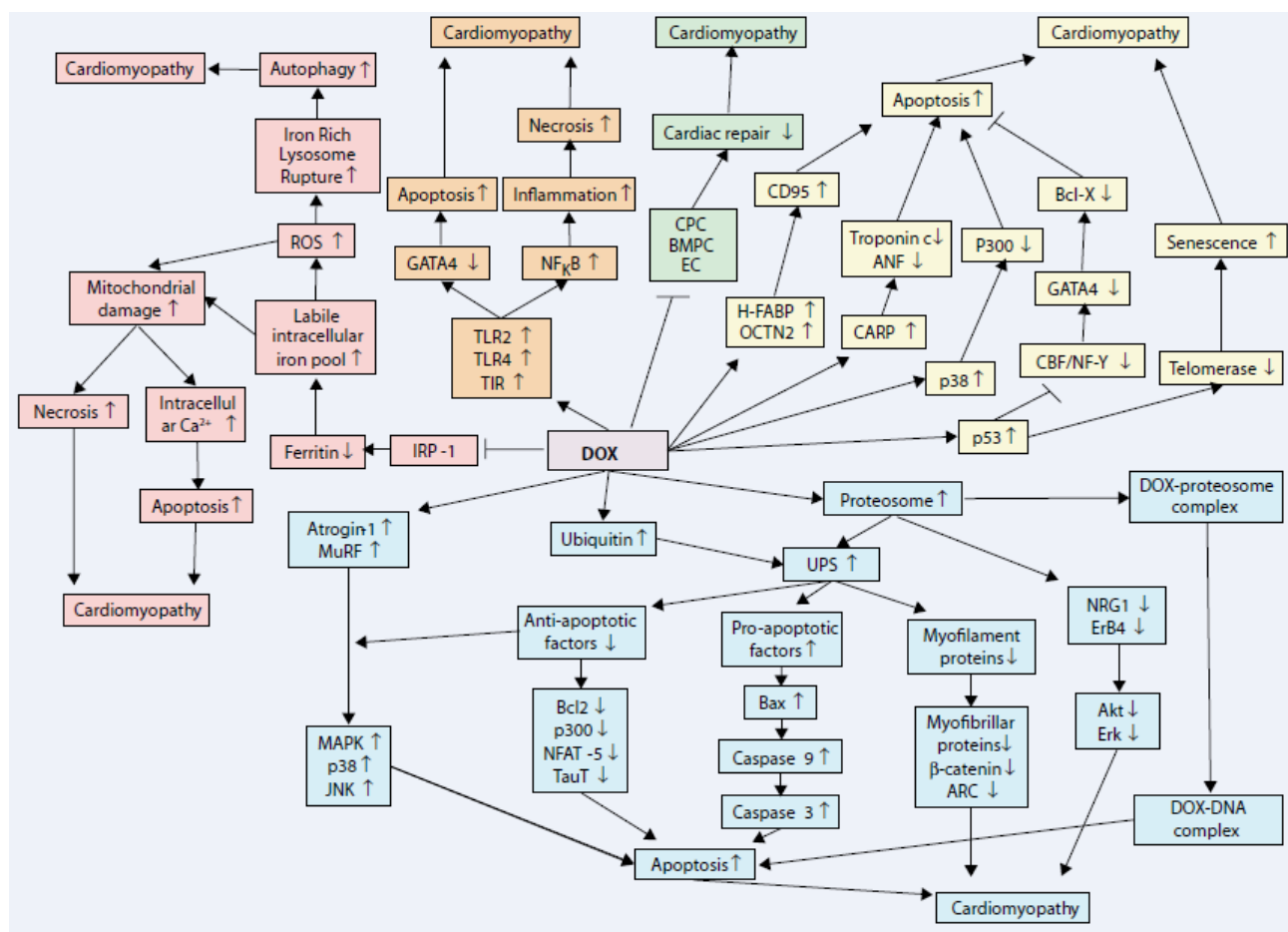
Formation de métabolites toxiques

Selon cette hypothèse, certains métabolites des anthracyclines auraient la capacité, via des actions membranaires, de perturber les mouvements ioniques et en particulier les transferts calciques [Delemasure, Vergely, Zeller, 2006].

Induction d'un niveau d'apoptose plus élevé

De nombreuses études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que les anthracyclines pouvaient conduire à une perte de cellules cardiaques par apoptose [Delemasure, Vergely, Zeller, 2006]. Cette apoptose peut être provoquée par le phénomène de stress oxydatif décrit ci-dessus mais peut également être directement induite via la surexpression de facteurs pro-apoptotiques tels que la protéine Bax, la caspase 9 et la caspase 3 [Tacar, Sriamornsak, Dass, 2013]. Ce

mécanisme est très complexe et n'a été que récemment élucidé. Il est présenté en détails par Shi, Moon, Dawood *et al.* en 2011 via le schéma suivant :



Mécanismes de toxicité cardiaque des anthracyclines [Shi, Moon, Dawood *et al.*, 2011]

Rose : Production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) via des perturbations du métabolisme du fer

Brun : Induction de la mort cellulaire et activation de l'immunité innée

Vert : Perturbation des mécanismes de réparation cardiaque

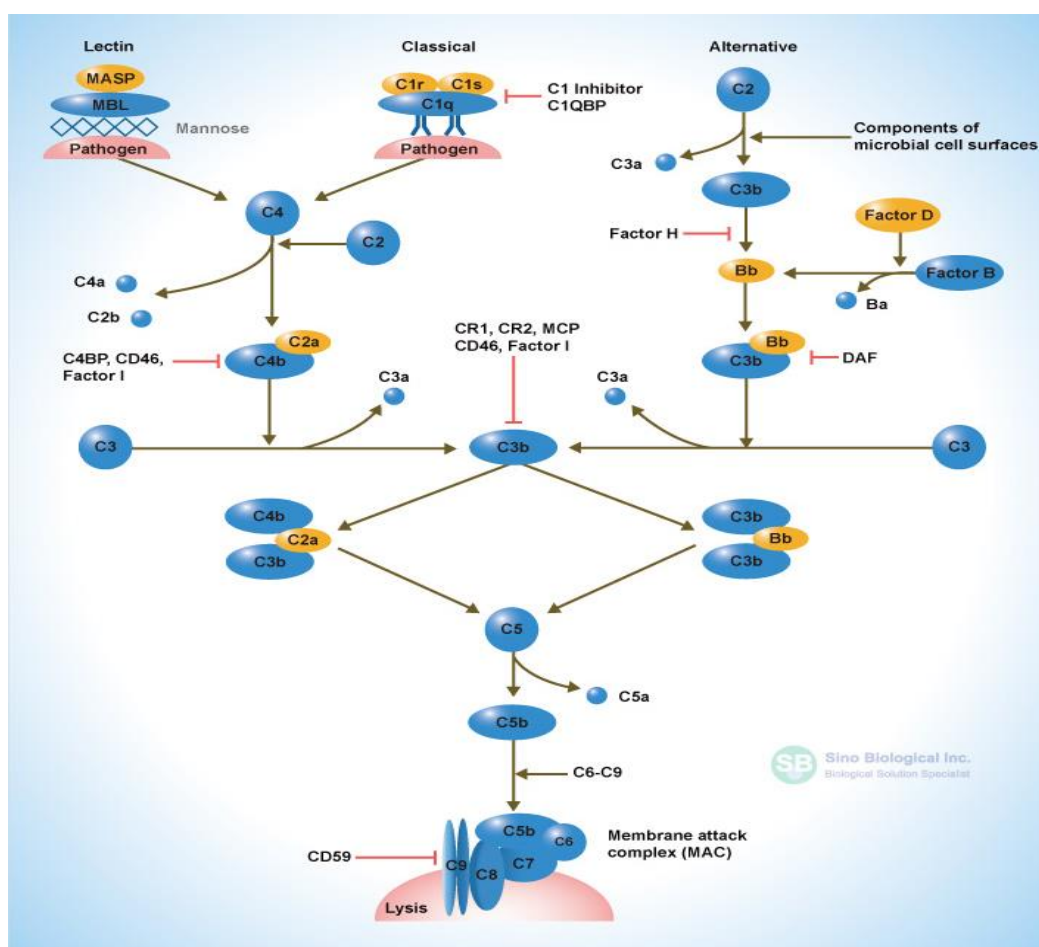
Jaune : Modification de l'expression de gènes

Bleu : Activation du système ubiquitine-protéasome

ANNEXE 2 :

Voies d'activation du système du complément

Le système du complément peut être activé selon trois voies différentes schématisées ci-dessous : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. La voie classique est déclenchée par l'interaction du composant C1 avec le fragment Fc d'anticorps ayant réagi avec leur antigène. La voie alterne résulte de la fixation du fragment C3b, formé de façon spontanée, à un activateur de surface (composants présents à la surface des agents reconnus comme « pathogènes »). La voie des lectines est quant à elle initiée par la liaison d'une lectine liant le mannose (MBL) à des polysaccharides contenant du mannose (mannanes) présents sur certaines surfaces membranaires. Ces trois voies distinctes conduisent chacune à la formation d'un complexe enzymatique C5 convertase dont le rôle est de cliver le composant C5 en fragments C5a et C5b. Le fragment C5b ainsi obtenu permet alors la formation d'un complexe d'attaque membranaire capable de former des pores dans les membranes cellulaires reconnues comme cibles. Ce processus est appelé voie lytique et est commun aux trois voies d'activation [Mayer, Hudrisier, 2012].



Voies d'activation du système du complément : voie des lectines, voie classique et voie alterne
[www.sinobiological.com, 2015]

ANNEXE 3 :

Conduite à tenir en cas de stomatite sous CAELYX[®]

Conduite à tenir en cas de stomatite sous CAELYX[®] en fonction du délai écoulé depuis la dernière cure et du grade de la stomatite [Commission Européenne, 2015]

	4 semaines après la dernière cure	5 semaines après la dernière cure	6 semaines après la dernière cure
Stomatite de grade 1 (érythème ou ulcères, non douloureux ou douleur faible)	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une stomatite de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 %, revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Stomatite de grade 2 (érythème, œdème ou ulcères, douloureux mais peut manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 %, revenir à un intervalle de 4 semaines ou exclure le patient selon l'évaluation du médecin
Stomatite de grade 3 (érythème, œdème ou ulcères, douloureux et ne peut pas manger)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
Stomatite de grade 4 (nécessite une alimentation parentérale ou entérale)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

ANNEXE 4 :

Conduite à tenir en cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) sous CAELYX[®]

Conduite à tenir en cas d'EPP sous CAELYX[®] en fonction du délai écoulé depuis la dernière cure
et du grade de l'EPP [Commission Européenne, 2015]

	4 semaines après la dernière cure	5 semaines après la dernière cure	6 semaines après la dernière cure
EPP de grade 1 (érythème, gonflement ou desquamation, n'interférant pas avec les activités quotidiennes)	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Réadministrer sauf si le patient a présenté précédemment une toxicité cutanée de grade 3 ou 4, dans ce cas attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 %, revenir à un intervalle de 4 semaines
EPP de grade 2 (érythème, gonflement ou desquamation, interférant avec les activités quotidiennes mais ne les empêchant pas)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Diminuer la dose de 25 %, revenir à un intervalle de 4 semaines
EPP de grade 3 (ampoules ou ulcérations empêchant certaines activités quotidiennes)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient
EPP de grade 4 (complications infectieuses, alitement ou hospitalisation)	Attendre une semaine supplémentaire	Attendre une semaine supplémentaire	Exclure le patient

REFERENCES

Abraham S., Waterhouse D., Mayer L. *et al.* The liposomal formulation of doxorubicin. *Methods in enzymology*, 2005, 391 : pp. 71-97.

Aladdin M. et Ilyas M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads complicated by interstitial pneumonitis. *Seminars in interventional radiology*, 2011, 28 : pp. 218-221.

Alberts D.-S. et Garcia D.-J. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs*, 1997, 54 : pp. 30-35.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). ADRIBLASTINE 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon In : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [en ligne], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64367525> (page consultée le 08/04/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). MYOCET 50 mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion In : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [en ligne], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68974273> (page consultée le 08/04/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion In : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [en ligne], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68974273> (page consultée le 08/04/2015).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). MYOCET, situations non acceptables, cancers du sein en association avec trastuzumab (HERCEPTIN). Référentiel de bon usage, cancers du sein, 2011 : 1 p.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). MYOCET, insuffisance de données. Référentiel de bon usage, cancers du sein, 2011 : 2 p.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). CAELYX, situations non acceptables, cancers gynécologiques en association avec les taxanes. Référentiel de bon usage, cancers du sein, 2011 : 1 p.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). CAELYX, situations non acceptables, cancers du sein métastatiques en association avec le trastuzumab ou avec les taxanes. Référentiel de bon usage, cancers du sein, 2011 : 5 p.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). CAELYX, insuffisance de données. Référentiel de bon usage, cancers du sein, 2011 : 16 p.
ANSM, HAS, INCa. Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS. 2007 : 5 p.

Arena F.-P. et Sherlock S. Doxorubicin hypersensitivity and clindamycin. *Annals of internal medicine*, 1990, 112 : p. 150.

Aricó M., Nespoli L., Porta F. et al. Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration. *Medical and pediatric oncology*, 1990, 18 : pp. 261-263.

Astier A. Formes galéniques nouvelles en cancérologie In : *Pratiques pharmaceutiques en cancérologie : de l'hôpital à l'officine. Annales pharmaceutiques françaises*, 2006, 64 : pp. 23-35.

Avilés A., Herrera J., Ramos E. et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Archives of pathology and laboratory medicine*, 1984, 108 : pp. 912-913.

Barni S., Mori F., Pantano S. et al. Adverse reaction to benzathine benzylpenicillin due to soy allergy : a case report. *Journal of medical case reports*, 2015, 9 : p. 134.

Batist G., Barton J., Chaikin P. et al. Myocet (liposome-encapsulated doxorubicin citrate) : a new approach in breast cancer therapy. *Expert opinion of pharmacotherapy*, 2002, 3 : pp. 1739-1751.

BDM (Base de Données publique des Médicaments). ADRIBLASTINE 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion en flacon [en ligne], disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65488729> (page consultée le 08/04/2015).

BDM (Base de Données publique des Médicaments). MYOCET 50 mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion [en ligne], disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68974273> (page consultée le 08/04/2015).

BDM (Base de Données publique des Médicaments). CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [en ligne], disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62362369> (page consultée le 08/04/2015).

Béliveau S., Gaudreault P., Goulet L. et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts : was soy allergy to blame ? *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 2008, 12 : pp. 27-30.

Ben-David Y., Leiser Y., Kachta O. et al. Does long-term treatment with Doxil predispose patients to oral cancer ? *International journal of clinical oncology*, 2013, 18 : pp. 554-555.

Ben Kridis W., Khanfir A. et Frikha M. Acute pancreatitis induced by anticancer chemotherapy. *Acta clinica belgica*, 2013, 68 : pp. 309-310.

Blaes A.-H., Santa-Cruz K.-S., Lee C.-K. et al. Necrotizing leukoencephalopathy following CHOP chemotherapy. *Leukemia research*, 2008, 32 : pp. 1611-1614.

Bonomi M., Misiukiewicz K., Posner M. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in two patients previously exposed to long-term pegylated liposomal doxorubicin. *The oncologist*, 2012, 17 : pp. 1594-1595.

Burke J.-F. Jr., Laucius J.-F., Brodovsky H.-S. *et al.* Doxorubicin hydrochloride-associated renal failure. *Archive of internal medicine*, 1977, 137 : pp. 385-388.

Cain M.-S., Burton G.-V. et Holcombe R.-F. Fatal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy and high-dose steroids. *The American journal of the medical sciences*, 1998, 315 : pp. 202-207.

Cannon T., Lai D., Hirsch D *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity in nonsmoking women : a new and unusual complication of chemotherapy for recurrent ovarian cancer ? *The oncologist*, 2012, 17 : pp. 1541-1546.

Castel M., Despas F., Modesto A. *et al.* Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. *La presse médicale*, 2013, 42 : pp. 26-39.

Cerruti L., Lebel D. et Bussi res J.-F. Perception de la pharmacovigilance par les pharmaciens hospitaliers québécois. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2015, 9 p.

Chanan-Khan A., Szebeni J., Savay S. *et al.* Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Annals of oncology*, 2003, 14 : pp. 1430-1437.

Chang H.-I. et Yeh M.-K. Clinical development of liposome-based drugs : formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *International journal of nanomedicine*, 2012, 7 : pp. 49-60.

Charrois G.-J. et Allen T.-M. Rate of biodistribution of STEALTH liposomes to tumor and skin: influence of liposome diameter and implications for toxicity and therapeutic activity. *Biochimica et biophysica acta*, 2003, 1609 : pp. 102-108.

Chey V., Chopin-Ialy X., Micol C. *et al.* Acute pancreatitis after transcatheter arterial chemoembolization for liver metastases of carcinoid tumors. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2011, 35 : pp. 583-585.

Commission de la Transparence. Avis de la Commission MYOCET 50 mg, poudre et pré-adjuvants pour solution à diluer de dispersion liposomale pour perfusion. 5 septembre 2001.

Commission de la Transparence. Avis de la Commission CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 7 mars 2001.

Commission de la Transparence. Avis de la Commission CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 10 décembre 2003.

Commission de la Transparence. Avis de la Commission CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 13 mai 2009.

Commission Européenne. Résumé des caractéristiques du produit MYOCET [en ligne], disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2000/200007133707/anx_3707_fr.pdf (page consultée le 08/04/2015).

Commission Européenne. Résumé des caractéristiques du produit CAELYX [en ligne], disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf (page consultée le 08/04/2015).

Diamandidou E., Buzdar A.-U., Smith T.-L. et al. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of clinical oncology*, 1996, 14 : pp. 2722-2730.

Delemasure S., Vergely C., Zeller M. et al. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu, relations avec les données cliniques. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 2006, 55 : pp. 104-112.

De Saint Pol T. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent. *INSEE Première*, 2007, 1123 : 4 p.

Dezube B.-J. Safety assessment: DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) in refractory AIDS-related Kaposi's sarcoma. *DOXIL Clinical Series*, 1996, 1 : pp. 1-8.

Drugbank. Doxorubicin [en ligne], disponible sur : <http://www.drugbank.ca/drugs/db00997> (page consultée le 09/05/2015).

Duggan S.-T. et Keating G.-M. Pegylated liposomal doxorubicin : a review of its use in metastatic breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma and AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs*, 2011, 71 : pp. 2531-2558.

Edwards M.-J., Walker R., Vinnicombe S. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of oncology*, 2001, 12 : pp. 1327-1329.

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Biochimie : structure des glucides et lipides [en ligne], disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/index.html> (page consultée le 09/05/2015)

Faggioli P., De Paschale M., Tocci A. et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 1997, 82 : pp. 38-42.

Gabizon A. Stealth liposomes and tumor targeting : one step further in the quest for the magic bullet. *Clinical cancer research*, 2001, 7 : pp. 223-225.

Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin : metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer investigation*, 2001, 19 : pp. 424-436.

Gabizon A., Shmeeda H. et Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics*, 2003, 42 : pp. 419-436.

Gabizon A., Shmeeda H. et Grenader T. Pharmacological basis of pegylated liposomal doxorubicin : Impact on cancer therapy. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2012, 45 : pp. 388-398.

Ghaffar A. et Hudrisier D. Réactions d'hypersensibilité In : Immunologie, mise à jour 10/2014 [en ligne], disponible sur : <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm> (page consultée le 18/05/2015).

Goldfinger M., Diaz I. et Muggia F. Systemic treatment of endometrial cancer : what is doxorubicin's role ? Journal of clinical oncology, 2014, 32 : pp. 2181-2182.

Gu P., Wu J., Sheu M. et al. Aggressive squamous cell carcinoma of the oral tongue in a woman with metastatic giant cell tumor treated with pegylated liposomal doxorubicin. The oncologist, 2012, 17 : pp. 1596-1597.

Haefner M.-D., Siciliano R.-D., Widmer L.-A. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Onkologie, 2007, 30 : 138-140.

Harrington K.-J., Mohammadtaghi S., Uster P.-S. et al. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. Clinical cancer research, 2001, 7 : pp. 243-254.

Hazell L. et Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug safety, 2006, 5 : pp. 385-396.

HEPATOX®. Doxorubicine, synthèse des données bibliographiques validées, mise à jour 10/2014 [en ligne], disponible sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=540 (page consultée le 17/05/2015).

Hosoi M., Yamamoto G., Imai Y. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. Annals of hematology, 2010, 89 : pp. 207-208.

Inaba K., Arimoto T., Hoya M. et al. Interstitial pneumonitis induced by pegylated liposomal doxorubicin in a patient with recurrent ovarian cancer. Medical oncology, 2012, 29 : pp. 1255-1257.

INCa (Institut National du Cancer). Epidémiologie nationale du cancer du sein - Données essentielles In : Les données - Les types de cancer - Le cancer du sein [en ligne], disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/5-epidemiologie-nationale-cancer-sein-donnees-essentielles.html> (page consultée le 15/12/2015).

INCa (Institut National du Cancer). Développement du cancer de l'ovaire In : Patients et proches - Les cancers [en ligne], disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Developpement-du-cancer-de-l-ovaire> (page consultée le 15/12/2015).

Jeansson M., Björck K., Tenstad O. et al. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. Journal of the american society of nephrology, 2009, 20 : pp. 114-122.

Keeney J.-T., Miriyala S., Noel T. *et al.* Superoxide induces protein oxidation in plasma and TNF- α elevation in macrophage culture: Insights into mechanisms of neurotoxicity following doxorubicin chemotherapy. *Cancer letters*, 2015, 367 : pp. 157-161.

Kim A.-R., Yoo K.-H., Lee K.-Y. *et al.* A Case of Cryptogenic Organizing Pneumonia after Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Tuberculosis and respiratory disease*, 2015, 78 : pp. 469-472.

Kun L.-E. et Camitta B.-M. Hepatopathy following irradiation and adriamycin. *Cancer*, 1978, 42 : pp. 81-84.

La-Beck N.-M., Zamboni B.-A., Gabizon A. *et al.* Factors affecting the pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin in patients. *Cancer chemotherapy pharmacology*, 2012, 69 : pp. 43-50.

Lahoti T.-S., Patel D., Thekkemadom V. *et al.* Doxorubicin-induced in vivo nephrotoxicity involves oxidative stress-mediated multiple pro- and anti-apoptotic signaling pathways. *Current neurovascular research*, 2012, 9 : pp. 282-295.

Lansiaux A. et Pourquier P. Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérases II. *Bulletin du cancer*, volume 98, 2011, 11 : pp. 1299-1310.

Lao J., Madani J., Puértolas T. *et al.* Liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer patients : a review. *Journal of drug delivery*, 2013, article ID 456409 : 12 p.

Lauvin R., Miglianico L. et Hellegouarc'h R. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. *The new england journal of medicine*, 1995, 332 : p. 754.

Leonard R.-C.-F., Williams S., Tulpule A. *et al.* Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy : Focus on liposomal doxorubicin (Myocet). *The breast*, 2009, 18 : pp. 218-224.

Lorin A., Flore C., Thomas A. *et al.* Les liposomes : description, fabrication et applications. *Biotechnologie agronomie société et environnement*, 2004, 8 : pp. 163-176.

Lorusso D., Di Stefano A., Carone V. *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome). *Annals of oncology*, 2007, 18 : pp. 1159-1164.

Lotem M., Hubert A., Lyass O. *et al.* Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Archives of dermatology*, 2000, 136 : pp. 1475-1480.

Lyass O., Uziely B., Ben-Yosef R. *et al.* Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 89 : pp. 1037-1047.

Ma B., Yeo W., Hui P. *et al.* Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer - a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series. *Radiotherapy and oncology*, 2002, 62 : pp. 185-189.

Ma L.-D., Taylor G.-A., Wharam M.-D. *et al.* "Recall" pneumonitis: adriamycin potentiation of radiation pneumonitis in two children. *Radiology*, 1993, 187 : pp. 465-467.

Mangana J., Zipser M.-C., Conrad C. *et al.* Skin problems associated with pegylated liposomal doxorubicin-more than palmo-plantar erythrodysesthesia syndrome. *European journal of dermatology*, 2008, 18 : pp. 566-570.

Mani D., Dorer R.-K. et Aboulafia D.-M. Therapy-related acute myeloid leukemia following HIV-associated lymphoma. *Clinical lymphoma and myeloma*, 2009, 9 : pp. 316-319.

Martindale. The Complete Drug Reference. 38^{ème} édition. Pharmaceutical Press Ed. London, United Kingdom. 2014, pp. 783-786.

Matsuo K., Blake E., Yessaian A. *et al.* Long-term pegylated liposomal doxorubicin use and oromaxillary squamous cell carcinoma in endometrial cancer. *The oncologist*, 2012, 17 : pp. 1598-1599.

Mayer G. et Hudrisier D. Le complément In : *Immunologie*, mise à jour 10/2012, disponible sur : <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter2.htm> (page consultée le 18/05/2015).

McInerney D.-P. et Bullimore J. Reactivation of radiation pneumonitis by adriamycin. *The British journal of radiology*, 1977, 50 : pp. 224-227.

Mian M., Wasle I., Gamerith G. *et al.* R-CHOP versus R-COMP : are they really equally effective ? *Clinical oncology*, 2014, 26 : pp. 648-652.

Minow R.-A., Stern M.-H., Casey J.-H. *et al.* Clinico-pathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-mercaptopurine and Adriamycin. *Cancer*, 1976, 38 : pp. 1524-1528.

NEPHROTOX[®]. Doxorubicine, synthèse des données bibliographiques validées, mise à jour 05/2009 [en ligne], disponible sur : http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstractnep.cfm?id_dci=540 (page consultée le 17/05/2015).

Nevadunsky N.-S., Mbagwu C., Mizrahi N. *et al.* Pulmonary fibrosis after pegylated liposomal doxorubicin in a patient with uterine papillary serous carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 2013, 31 : pp. 167-169.

Palm M., Moneret-Vautrin D.-A., Kanny G *et al.* Food allergy to egg and soy lecithins. *Allergy*, 1999, 54 : pp. 1116-1117.

Patakfalvi A., Gelencsér E. et Sípó J. Drug hepatitis of cholestatic type in association with a FAC-regimen for breast cancer. *Acta medica hungarica*, 1987, 44 : pp. 377-385.

Pezzoli M., Galvagno M.-B. et Bongioannini G. Oral squamous cell carcinoma in a patient treated with long-term pegylated liposomal doxorubicin for recurrent ovarian cancer. *BMJ case report*, 2015 : 3 p.

Plats D., Baudrant M. et Ratsimbazafy V. Liposomes et formes pégylées : revue des médicaments disponibles. Actualités pharmaceutiques hospitalières, 2005, 3 : pp. 46-60.

Puisieux F., Seiller M. et Devissaguet J.-P. Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique. Annales pharmaceutiques françaises, 2006, 64 : pp. 219-259.

Pubchem. Doxorubicin [en ligne], disponible sur : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/doxorubicin> (page consultée le 09/05/2015).

Randon G., Nicoletto M.-O., Milite N. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in a woman with a 9-year history of ovarian cancer : is exposure to pegylated liposomal doxorubicin a factor ? The oncologist, 2014, 19 : p. 429.

Ruiz I. et Féray C. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. Cancer/radiotherapy, 2015, 19 : pp. 410-415.

Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. The oncologist, 2003, 8 : pp. 17-24.

Schlangen J. et Wils J. Liver calcifications following hepatic artery infusion with 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM). Röfo, 1984, 140 : pp. 607-608.

Shapiro C.-L., Ervin T., Welles L. et al. Phase II trial of high-dose liposome-encapsulated doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology, 1999, 17 : pp. 1435-1441.

Shi Y., Moon M., Dawood S. et al. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. Herz, 2011, 36 : pp. 296-305.

Sibaud V., Fricain J.-C., Baran R. et al. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux, première partie : les chimiothérapies. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2013, 140 : pp. 183-196.

Sino Biological Inc. Complement activation pathways [en ligne], disponible sur : www.sinobiological.com (page consultée le 03/11/2015).

Smith L.-A., Cornelius V.-R., Plummer C.-J. et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC cancer, 2010, 10 : p. 337.

Soh L.-T., Ang P.-T., Sng I. et al. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy. European journal of cancer, 1992, 28A : pp. 1338-1339.

Solimando D.-A. Jr. et Wilson J.-P. Doxorubicin-induced hypersensitivity reactions. Drug intelligence and clinical pharmacy, 1984, 18 : pp. 808-811.

Soloman R. et Gabizon A.-A. Clinical pharmacology of liposomal anthracyclines: focus on pegylated liposomal Doxorubicin. Clinical lymphoma and myeloma, 2008, 8 : pp. 21-32.

Song G., Wu H., Yoshino K. *et al.* Factors affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposomal drugs. *Journal of liposome research*, 2012, 22 : pp. 177-192.

Swain S.-M., Whaley F.-S. et Ewer M.-S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin : a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003, 97 : pp. 2869-2879.

Swenson C.-E., Perkins W.-R., Roberts P. *et al.* Liposome technology and the development of Myocet (liposomal doxorubicin citrate). *The breast*, 2001, Supplement 2 : pp. 1-7.

Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy : a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Molecular immunology*, 2014, 61 : pp. 163-173.

Szebeni J., Muggia F., Gabizon A. *et al.* Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products : Prediction and prevention. *Advanced drug delivery reviews*, 2011, 63 : pp. 1020-1030.

Sznol M., Ohnuma T. et Holland J.-F. Hepatic toxicity of drugs used for hematologic neoplasia. *Seminars in liver disease*, 1987, 7 : pp. 237-256.

Tacar O., Sriamornsak P. et Dass C.-R. Doxorubicin : an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2013, 65 : pp. 157-170.

Templeton A.-J., Ribi K., Surber C. *et al.* Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08). *Breast*, 2014, 23 : pp. 244-249.

Thériaque. ADRIBLASTINE In : Recherche simple [en ligne], disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=7949> (page consultée le 18/04/2015).

Thériaque. MYOCET In : Recherche simple [en ligne], disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=14168> (page consultée le 18/04/2015).

Thériaque. CAELYX In : Recherche simple [en ligne], disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=10439> (page consultée le 18/04/2015).

Vejpongsa P. et Yeh E. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Journal of the american college of cardiology*, 2014, 64 : pp. 938-945.

Volkow P., Lizano M., Carrillo-García A. *et al.* Triple secondary neoplasms: penis, lip and oral cavity in an AIDS patient treated with pegylated liposomal doxorubicin for cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 2014, 28 : pp. 2327-2329.

Von Moos R., Thuerlimann B., Aapro M. *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome : recommendations of an international panel of experts. *European journal of cancer*, 2008, 44 : pp. 781-790.

Wapstra F.-H., Van Goor H., De Jong P.-E. *et al.* Dose of doxorubicin determines severity of renal damage and responsiveness to ACE-inhibition in experimental nephrosis. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 1999, 41 : pp. 69-73.

Wasle I., Gamerith G., Kocher F. *et al.* Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. *Annals of hematology*, 2015, 94 : pp. 593-601.

Yuan Y., Orlow S.-J., Curtin J. *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) : enhanced skin toxicity in areas of vitiligo. *Ecancer*, 2008, 2 : p. 111.

Yokomichi N., Nagasawa T., Coler-Reilly A. *et al.* Pathogenesis of hand-foot syndrome induced by PEG-modified liposomal doxorubicin. *Human cell*, 2013, 26 : pp. 8-18.

Zappa L., Savady R., Humphries G.-N. *et al.* Interstitial pneumonitis following intrapleural chemotherapy. *World journal of surgical oncology*, 2009, 7 : p. 17.

N° d'identification :

TITRE :

ETUDE DU PROFIL DE SECURITE DES SPECIALITES A BASE DE DOXORUBICINE : INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE

Thèse soutenue le 25 mars 2016
Par Audrey GALLANI

RESUME :

Introduction

La doxorubicine est un anticancéreux commercialisé au début des années 1990 sous forme d'une solution injectable (ADRIBLASTINE®). Elle est à l'origine de graves cas de cardiotoxicité. Aussi des formes galéniques innovantes, visant à mieux cibler la tumeur tout en réduisant cette toxicité cardiaque, ont été développées : CAELYX®, une forme liposomale pégylée, et MYOCET®, une forme liposomale non pégylée. Le but de ce travail est d'étudier les profils de sécurité de ces trois spécialités en vie réelle et de déterminer l'influence de la forme galénique.

Matériel et Méthodes

Une extraction de tous les cas d'effets indésirables notifiés avec ADRIBLASTINE®, CAELYX® et MYOCET® en tant que produits suspects a été réalisée dans la base nationale de pharmacovigilance, de sa création jusqu'au 18/07/2014.

Résultats

Avec ADRIBLASTINE®, 378 cas ont été analysés. Le profil de sécurité est composé d'atteintes touchant la quasi-totalité des organes, les plus représentées sont hématologiques (29 % des cas, myélosuppression) et cardiaques (12 %, cardiomyopathie et insuffisance cardiaque).

Avec MYOCET®, 73 cas ont été analysés. Le profil de sécurité est dominé par des atteintes cardiaques (41 %, nature similaire à celles observées avec ADRIBLASTINE®) et des réactions survenant lors de la perfusion (36 %). Les autres systèmes organes classe ne sont que peu représentés.

Avec CAELYX®, 342 cas ont été analysés. Le profil de sécurité est dominé par des affections cutanées (47 %, syndromes main-pieds et atteintes érosives des plis) et des réactions survenant lors de la perfusion (35 %). Les autres systèmes organes classe ne sont que peu représentés.

Discussion / Conclusion

L'encapsulation sous forme de liposomes, pégylés ou non, est à l'origine de réactions survenant lors des perfusions de mécanisme original, appelées « réactions pseudo-allergiques associées à une activation du système du complément ». En raison de leur taille similaire à des micro-organismes et de l'absence de protéines du soi à leur surface, les liposomes activent le système du complément. Ces réactions sont généralement observées suite à une première administration.

La pégylation s'accompagne d'un nombre élevé d'atteintes cutanées. Ceci s'explique par une accumulation cutanée des liposomes pégylés résultant d'un phénomène d'extravasation du compartiment sanguin où ils circulent de façon prolongée et de leur hydrophilie.

Ces observations confirment l'influence de la forme galénique sur le profil de sécurité de ces spécialités.

MOTS CLES :

Doxorubicine, Liposomes, Pégylation, Pharmacovigilance, Effets indésirables

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Lucie JAVOT	Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie CRPV de Nancy	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☒

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/03/2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Mme Audrey GALLANI <u>Sujet :</u> ETUDE DU PROFIL DE SECURITE DES SPECIALITES A BASE DE DOXORUBICINE : INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE <u>Jury :</u> Président : Mr Philippe MAINCENT, Professeur Directeur : Mme Lucie JAVOT, Docteur Juges : Mr Julien SCALA-BERTOLA, Docteur Mr Philippe TRECHOT, Docteur	Vu, Nancy, le 24/02/16 <table><tr><td>Le Président du Jury</td><td>Directeur de Thèse</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>Mr Philippe MAINCENT</td><td>Mme Lucie JAVOT</td></tr></table>	Le Président du Jury	Directeur de Thèse			Mr Philippe MAINCENT	Mme Lucie JAVOT
Le Président du Jury	Directeur de Thèse						
							
Mr Philippe MAINCENT	Mme Lucie JAVOT						
Vu et approuvé, Nancy, le 7.03.2016 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS 	Vu, Nancy, le 15 MARS 2016 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT  N° d'enregistrement : 9100						