

Cancer gastrique

Cyramza Vivre plus longtemps

Par **Guy Sabourin**

C yramza est un nouveau médicament biologique pour combattre le cancer gastrique qui continue à progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine. Il a été approuvé par Santé Canada l'automne dernier. Cyramza est le premier produit biologique associé à un avantage sur le plan de la survie lorsqu'il est utilisé en traitement de deuxième intention d'un cancer gastrique.

Cyramza (ramucirumab) peut être utilisé en monothérapie ou associé au paclitaxel pour traiter les patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne au stade avancé ou métastatique.

Le cancer gastrique est difficilement détectable à un stade précoce. Ses symptômes sont vagues et non spécifiques et apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée. Par conséquent, le diagnostic arrive souvent trop tard et le pronostic est sombre pour la majorité des patients. Après cinq ans, le ratio de survie se situe autour de 25 %, ce qui le place au sixième rang de la liste des pires cancers. Environ 3 400 Canadiens ont appris en 2015 qu'ils en souffraient.

Taux de survie plus élevé

Cyramza prolonge la vie. Selon l'étude RAINBOW, combiné au paclitaxel, Cyramza permet au patient de gagner 2,2 mois de plus comparativement au paclitaxel seul avec les meilleurs soins de soutien (MSS). Selon l'étude REGARD, administré en monothérapie avec les MSS, Cyramza prolonge la survie de 1,4 mois par rapport au placebo. « Dans les deux études, Cyramza a permis d'obtenir une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie globale et de la survie sans progression », écrit Santé Canada dans le Sommaire des motifs de décision.

Les tumeurs ont besoin de l'oxygène et des nutriments du sang pour se développer et elles en ont

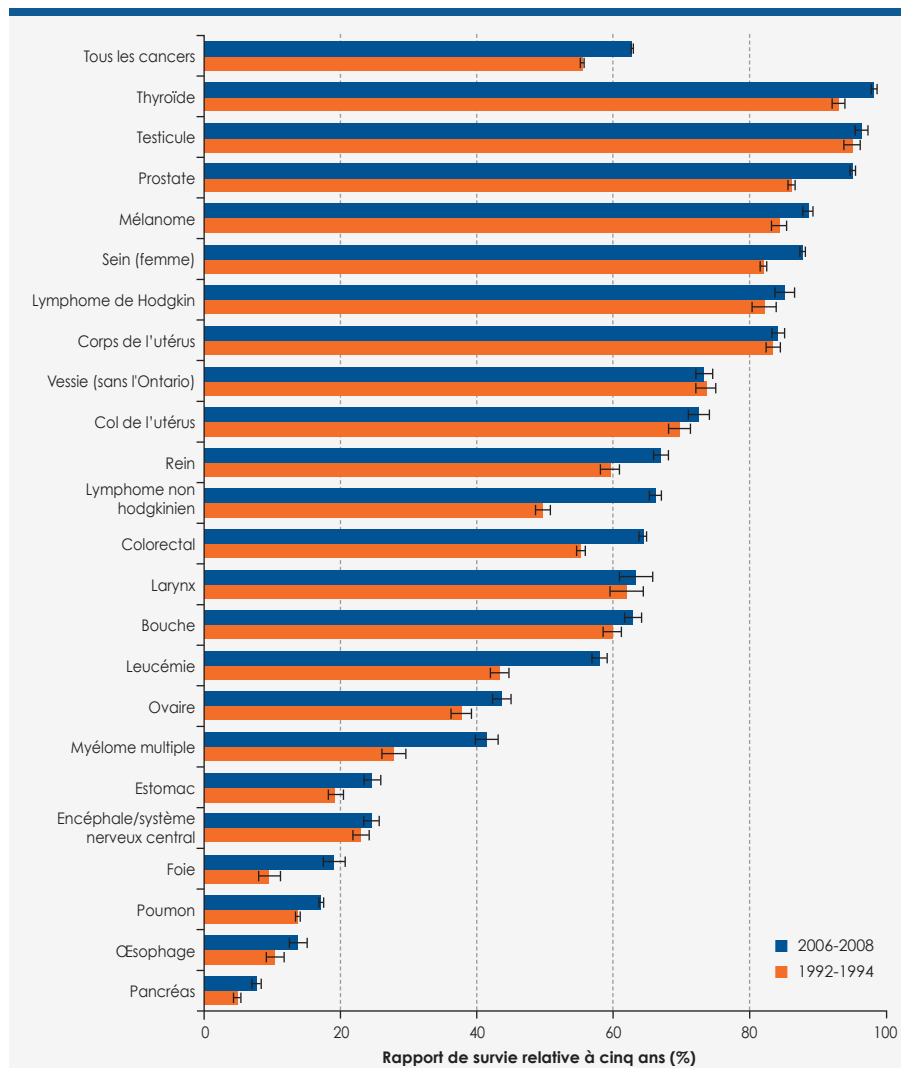
besoin de plus en plus à mesure qu'elles grossissent. Pour se nourrir, elles provoquent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, un processus appelé angiogenèse. Cyramza neutralise ce processus et prive la tumeur de nourriture. Il ne s'agit pas d'une chimiothérapie mais d'un traitement antiangiogénique

biologique. Cyramza est un anticorps humain de la famille des anticorps monoclonaux et il est administré par voie intraveineuse.

Effets secondaires

Le traitement ne va pas sans effets secondaires : fatigue, neutropénie, leucopénie, diarrhée, épistaxis et

Graphique 1 Rapport de survie relative à cinq ans (%), taux normalisés selon l'âge (à l'exception du Québec*)
Comparaison 2006 à 2008 et 1992 à 1994



*Les données relatives au Québec ont été exclues de l'analyse en raison de l'emploi par la province d'une méthode de détermination de la date du diagnostic de cancer différente de celle des autres provinces et territoires de même que pour des raisons relatives à la détermination exacte du statut vital.

Source : Base de données et tables de mortalité du Registre canadien du cancer, Statistique Canada (SCC, 2015).

hypertension en sont les principaux. Des effets encore plus importants, qu'on dit supérieurs au grade 3, ont également été signalés : protéinurie, réactions liées à la perfusion et perforations gastro-intestinales.

L'incidence des effets indésirables est plus élevée lorsque Cyramza est combiné au paclitaxel, précise Santé Canada. La monographie du produit comporte une section *Mises en garde et précautions importantes* qui souligne les risques accrus d'hémorragie, de perforation gastro-intestinale et de trouble de la cicatrisation. Le fabricant a également soumis un plan de gestion des risques que Santé Canada a accepté. « Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de Cyramza en monothérapie ou en association avec le paclitaxel est acceptable et gérable », estime Santé Canada.

Le fabricant s'engage à suivre l'évolution des patients prenant le médicament et à fournir les données et évaluations à Santé Canada, notamment au chapitre de l'hypertension, de la protéinurie, de la neutropénie et de l'innocuité à des doses plus élevées. ■

Sources

Eli Lilly Canada. « Nouveau médicament contre le cancer gastrique approuvé et offert au Canada » (communiqué), 21 sept. 2015. [En ligne : www.newswire.ca/fr/news-releases/nouveau-medicament-contre-le-cancer-gastrique-approuve-et-offert-au-canada-528481731.html] (Page consultée le 5 octobre 2015.)

Fuchs, C.S., J. Tomasek, C.J. Yong, F. Dumitru, R. Passalacqua, C. Goswami et al. « Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial », *Lancet*, vol. 383, n° 9911, 4 janv. 2014, p. 31-39.

Santé Canada. « Sommaire des motifs de décision ». [En ligne : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_cyramza_176810-fra.php] (Page consultée le 5 octobre 2015.)

Société canadienne du cancer (SCC). *Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Sujet particulier : Prévisions concernant le fardeau futur du cancer au Canada*, Toronto, SCC, juin 2015, 160 p. [En ligne : <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf>]

Wilke, H., K. Muro, E. Van Cutsem, S.C. Oh, G. Bodoky, Y. Shimada et al. « Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial », *Lancet Oncology*, vol. 15, n° 11, oct. 2014, p. 1224-1235.

Les macrolides

Pas de risque de malformations durant la grossesse.

Des chercheurs affirment aujourd'hui que les antibiotiques de la classe des macrolides utilisés durant le premier trimestre d'une grossesse ne sont pas associés à un risque accru de malformation congénitale majeure ou de malformation cardiaque.

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus prescrits durant la grossesse et les macrolides sont ceux les plus prescrits après la pénicilline.

Or, dans les dernières années, les macrolides ont été associés à des malformations cardiaques du nourrisson. Voilà ce qui ressortait d'une étude suédoise menée en 2005 et selon laquelle l'exposition principalement à l'érythromycine durant les premiers mois de grossesse doublait le risque de malformation cardiaque. Cependant, des études subséquentes en Norvège, en Israël, en Corée et en Amérique du Nord n'ont pu confirmer cette association.

En raison de résultats inconsistants et d'études faites uniquement sur de petits échantillons, une équipe de chercheurs, menée par la D^{re} Anick Bérard, professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et directrice de l'unité de recherche Médicaments et grossesse au centre de recherche du CHU Sainte-Justine, a voulu en avoir le cœur net.

Cohorte

Afin de s'appuyer sur un très large échantillon, les chercheurs ont tiré leurs données de *La cohorte des grossesses du Québec* qui contient les informations médicales et sociodémographiques de 289 723 grossesses de 1998 à 2008, notamment les médicaments utilisés et leurs conséquences sur la mère et l'enfant.

Plusieurs types de grossesses ne répondaient pas aux critères d'admissibilité et ont donc été exclus, par exemple les avortements spontanés, les accouchements sans suivi sur un an, ceux où la mère a été

exposée à plus d'un antibiotique ou à un tératogène connu durant le premier trimestre.

L'analyse a porté sur 135 859 grossesses. De ce nombre, 92 % (124 467 femmes) n'ont pas reçu d'antibiotiques, 6,7 % (9 106 femmes) ont été exposées à la pénicilline et 1,7 % (2 286 femmes) aux macrolides durant leur premier trimestre. L'azithromycine, l'érythromycine et la clarithromycine sont les macrolides qui leur ont été les plus prescrits.

Après avoir tenu compte de tous les facteurs de risques de malformation congénitale sur la plus grande cohorte ayant jamais été analysée, les chercheurs n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre les macrolides, la pénicilline et les malformations congénitales majeures, y compris les malformations cardiaques.

Ils ont aussi fait remarquer que si des risques de malformations congénitales majeures ont été relevés dans d'autres études à la suite d'expositions à l'azithromycine et à la clarithromycine, il s'agit probablement d'effets liés à l'indication et non pas aux macrolides en tant que classe de médicaments. L'azithromycine, qui s'élimine moins rapidement du système et peut donc s'accumuler dans les tissus, est surtout prescrite pour des infections à la chlamydia qui, non ou mal traitées, sont associées à des malformations congénitales.

Les chercheurs estiment que d'autres études à grande échelle seront nécessaires pour déterminer le risque des macrolides moins utilisés. ■ **G.S.**

Sources

Bérard, A., O. Sheehy, J.P. Zhao et H. Nordeng. « Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 24, n° 12, déc. 2015, p. 1241-1248.

Échange de courriels avec D^{re} Anick Bérard.

Après avoir tenu compte de tous les facteurs de risques, les chercheurs n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre les macrolides, la pénicilline et les malformations congénitales.