

# OTOPLAT

## Cancer et surdité liée à l'utilisation des dérivés du platine chez l'enfant

### Investigateur Coordonnateur :

Pr Jean-Marc TRELUYER, URC Paris Centre – Hôpital Cochin

### Responsables Scientifiques :

Pr Francois DOZ, Institut Curie

Dr Carole GIRAUD, INSERM CIC0901– Hôpital Cochin

Gestionnaire : Unité de Recherche Clinique Paris Centre – Cochin

Chef de projet : Maryline DELATTRE

Technicien d'étude clinique : Anne GUEYE, Sandra LARREDE

# Sommaire

---

- ✓ **I. Rappels**
- ✓ **II. Sélection des patients**
  - Modalités de sélection
  - Critères d'inclusion et de non-inclusion
  - Bilan des patients sélectionnés
- ✓ **III. Inclusion des patients**
  - Consentement et prélèvement de salive
  - Bilan des inclusions
- ✓ **IV. Conclusion - Perspectives**

# I. Rappels

# Les dérivés du Platine en cancérologie pédiatrique

---

- Cisplatine et carboplatine = agents cytotoxiques efficaces fréquemment utilisés en 1<sup>ère</sup> intention dans de nombreuses tumeurs embryonnaires de l'enfant (hépatoblastome, médulloblastome...)
- Ms... Ototoxicité dose-limitante
  - Cisplatine : ototox. fréquente +++ ; 15% de grade 3 ou 4
  - Carboplatine : ototox. moins fréquente ; 1% de grade 4
- Ototoxicité peut apparaître et s'aggraver pendant les années suivant le traitement
- CQ +++ pour le développement social et éducationnel de l'enfant

# Détoxification des dérivés du platine

---

- Essentiellement par conjugaison au glutathion (GSH)  
⇒ ↓° cytotoxicité
- Réalisée par des glutathion-S-transférases (GSTs)
  - Famille multigénique d'enzymes du métabolisme (phase II)
  - Isoenzyme majeure pour les platines : GSTP1
- Intervention des transporteurs membranaires d'efflux (MRP2) dans l'élimination des conjugués au GSH

# Détoxification des dérivés du platine

---

- Association entre  $\downarrow$ ° activité de la TPMT et de la COMT et  $\uparrow$ ° de l'otoxicité du cisplatine
  - Rationnel de cette relation : ???
- Rôle potentiel des métallothionéines ?
  - Connues pr détoxification des métaux lourds
  - Aucun rôle clairement démontré pr dérivés du Pt

# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du Pt - Etudes chez l'adulte

---

- GSTM1 et GSTT1

Délétion d'une partie du gène  $\Rightarrow$  abolition de l'activité de l'enzyme  
= facteur prédisposant aux effets toxiques des dérivés du Pt

- GSTM3

Effet protecteur du variant GSTM3\*B contre l'ototoxicité du cisplatine

# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du Pt - Etudes chez l'adulte

---

- GSTP1

- A313G / Ile105Val

Allèle muté 105Val protecteur de :

- Neurotoxicité de l'oxaliplatine
- Ototoxicité liée au cisplatine
- Neuropathies périphériques liées au docétaxel

- C341T/Ala114Val

Localisation dans le site catalytique → Influence potentielle à étudier



# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du platines - Etudes chez l'enfant

---

## Barahmani *et al.*, 2009

- Association entre au moins un génotype « null » de la GSTM1 et/ou GSTT1 et toxicité  $\geq$  grade 3 liée au traitement d'un médulloblastome par chimiothérapie incluant du cisplatine
- Rôle du polymorphisme GSTP1 Ile105Val non évalué

## Limites de l'étude :

- Petits effectifs
  - 42 enfants, dont 19 ayant présenté une ototoxicité sévère
- Traitements hétérogènes
  - Difficulté à évaluer la toxicité spécifique du cisplatine

# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du platines - Etudes chez l'enfant

---

## Peters *et al.*, 2000

- Effet protecteur du variant GSTM3\*B contre l'ototoxicité du cisplatine
- Pas d'effet protecteur retrouvé, ni pour les « génotypes null » des GSTM1 et GSTT1, ni pour l'allèle GSTP1<sup>105</sup>Val

## Limites de l'étude :

- Effectifs faibles
  - 20 patients avec ototoxicité *versus* 19 patients sans ototoxicité
- Ototoxicité des patients inclus de grade 2 ou 3, sans cas de grade 4
- Inclusions enfants et adultes jeunes (ttmt reçu entre 3 et 22 ans)

# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du platines - Etudes chez l'enfant

---

## Ross et al., 2000

Association très significative de l'ototoxicité du cisplatine avec des variants génétiques de la TPMT (OR = 17, p = 0.00022) et de la COMT (OR = 5.5, p = 0.00018).

## Limites de l'étude :

Implication de ces enzymes dans la détoxification du cisplatine inconnue

## Enfin :

Aucune étude consacrée à l'exploration des facteurs génétiques potentiels impliqués dans l'ototoxicité liée au carboplatine chez l'enfant

# Facteurs génétiques et toxicité des dérivés du platines – Transporteurs membranaires

A ce jour, aucune donnée chez l'homme sur ce lien potentiel.

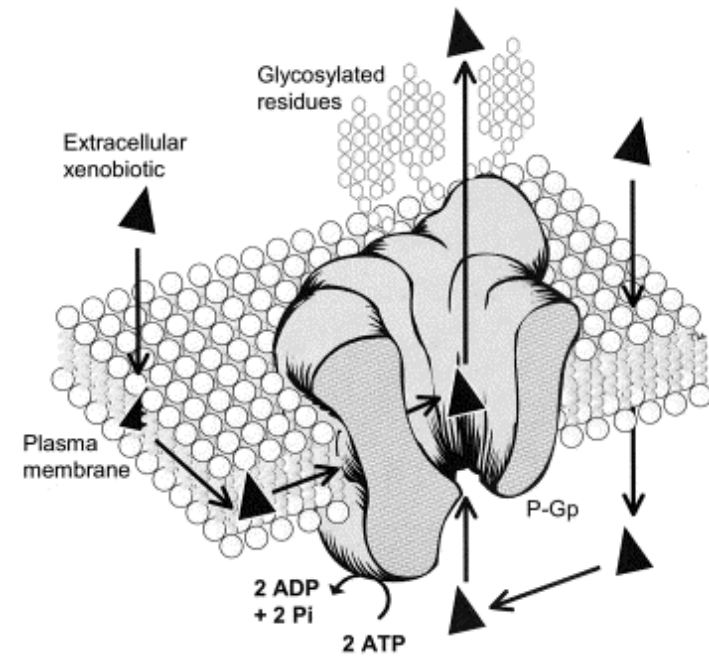
Mais plusieurs arguments montrent l'intérêt de cette recherche.

## – MRP2

- Intervient dans l'élimination des conjugués au GSH
- Association du polymorphisme (-24C>T) du promoteur du gène avec une meilleure réponse aux chimios à base de dérivés du Pt

## – OCT2

Chez la Souris, polymorphisme G808T / Ala270Ser → effet protecteur contre néphrotoxicité et ototoxicité du cisplatine



Transporteur d'efflux

# Facteurs génétiques prédisposant à l'ototoxicité des aminosides

---

- Aminocyclitol = médicaments ototoxiques souvent associés aux chimiothérapies
- Ototoxicité favorisée par présence de certaines mutations dans l'ADN mitochondrial
- A1555G / C1494T / delT961Cn / T961G / A827G = mutations situées dans le gène codant pour l'ARNr 12S, prédisposant à la survenue de cette ototoxicité

# OTOPLAT

---

- Etude rétrospective de type cas/témoins portant sur des enfants ayant été traités par cisplatine ou carboplatine ayant entraîné une ototoxicité de grade 3 ou 4 *versus* pas d'ototoxicité.
- Etude multicentrique : 11 centres
- Objectif principal : Identifier des facteurs génétiques (enzymes de détoxification, transporteurs) pouvant prédisposer à l'ototoxicité du cisplatine et du carboplatine chez l'enfant.
- Objectif secondaire :
  - Permettre une meilleure prévention de l'ototoxicité liée à l'utilisation des dérivés du platine, notamment par une adaptation du schéma thérapeutique
  - Fournir un rationnel au traitement préventif de l'ototoxicité par des médicaments antioxydants.

# OTOPLAT

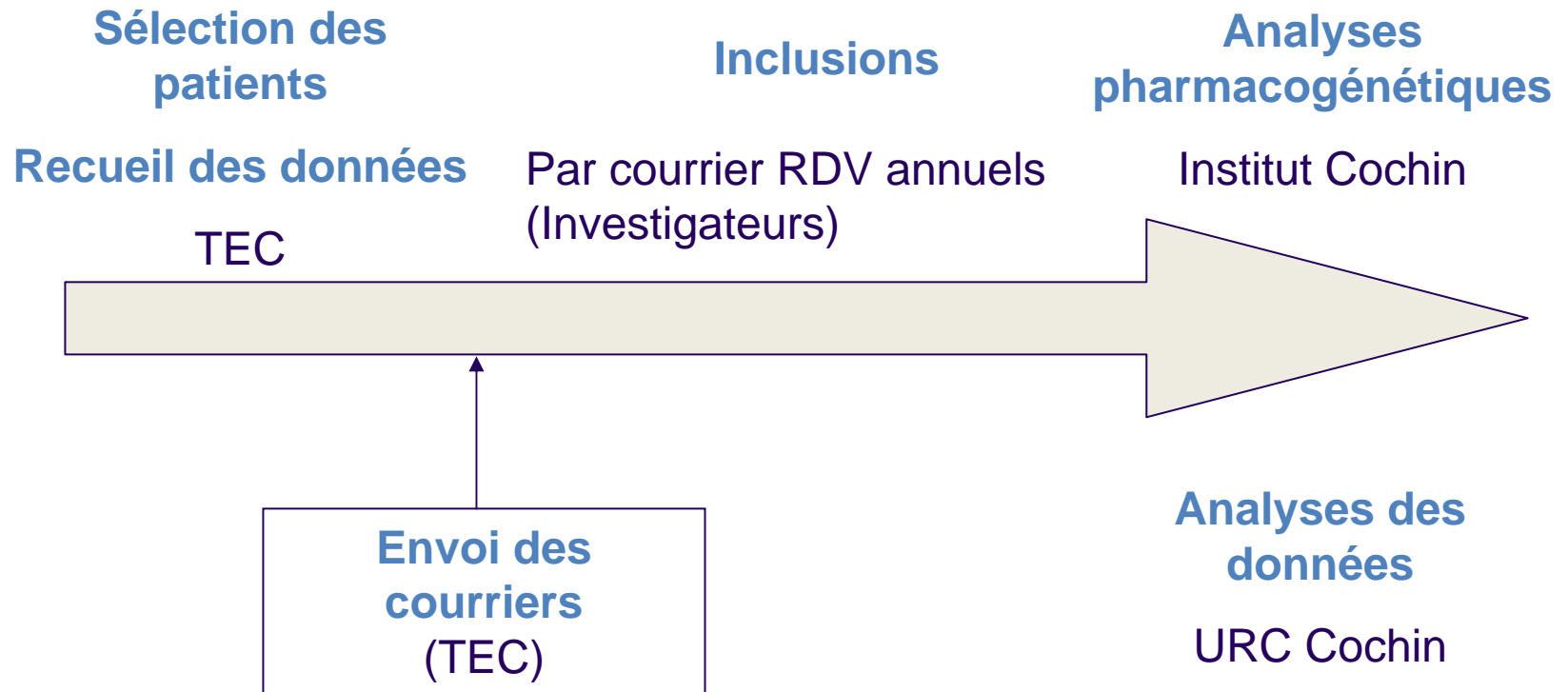
---

- Critère de jugement principal : Etude des polymorphismes de différents enzymes du métabolisme et transporteurs membranaires, et comparaison de leur prévalence chez les cas et les témoins
- Nb de sujets nécessaire : 60 cas / 120 témoins
- Durée prévue initialement de l'étude : 15 mois

On prévoit maintenant une période d'inclusions jusqu'en décembre 2013.

- Polymorphismes étudiés :
  - Enzymes (GST, COMT, TPMT) + transporteurs (MRP2, OCT2)
  - Ceux prédisposant à ototoxicité des aminosides

# Schéma de l'étude





## **II. Sélection des patients**

# Modalités de sélection des patients

---

1. Obtenir des listes de patients éligibles
2. Vérifier les critères d'inclusion dans chaque dossier médical
3. Valider la sélection auprès des médecins référents

# Liste de patients éligibles

---

- Mémoire des investigateurs
- Patients participants aux protocoles de recherche (*centres, V. Giacobbini-Milet, L. Brugières...*) :
  - SIOPEL 1, 2, 3, 4
  - DETOP
  - NB02 Toulouse
  - NBL87, 90, 92, 93, 94
  - TGM85, 90, 9
  - OS87, 90, 94
- Lecture des audiogrammes : exemple de Curie et IGR

# Critères d'inclusion

---

- antécédent de traitement par cis ou carboplatine
- âge supérieur ou égal à 4 ans
- audiogramme comportemental complet oreille séparées ayant été réalisé dans le cadre du suivi habituel
- consentement éclairé et écrit des deux parents ou du tuteur légal
- affiliation de l'enfant à un régime de sécurité sociale
- antécédent de traitement par dérivés du platine pour neuroblastome, hépatoblastome, rétinoblastome, tumeur germinale maligne, ostéosarcome, néphroblastome de haut risque ou en récurrence, rhabdomyosarcome non para-méningé

CAS : ototoxicité de grade 3 ou 4 de Brock

TEMOINS : grade 0 de Brock, délai supérieur à 3 ans depuis la fin du traitement

# Critères de non-inclusion

---

- Patients atteints d'une tumeur cérébrale
- Patients atteints de tumeur paraméningée (tel que rhabdomyosarcome du rocher) ou d'un carcinome du nasopharynx
- Patients ayant présenté une toxicité rénale (Grade 2) au moment du traitement par dérivé du platine
- Patient présentant une évaluation pré-thérapeutique pathologique de l'audition
- Traitement chimiothérapeutique en cours

➤ Validation des patients sélectionnés auprès des médecins référents

# Bilan des patients sélectionnés

Centre	Nb de patients sélectionnés	En cours de validation par le médecin	Nb de dossiers médicaux à vérifier
01-Curie	31	1	40
02-Nancy	1	0	23
03-Nantes	3	0	25
04-Strasbourg	5	0	4
05-Lyon	5	0	32
06-IGR	21	7	66
07-Bordeaux	2	0	3
08-Trousseau	4	3	0
09-Lille	2	0	18
10-Toulouse	3	0	12
11-Marseille	2	0	23
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>11</b>	<b>246</b>

# **III. Inclusion des patients**

# Consentements et prélèvements de salive

---

## Envoi des courriers (URC) :

- Courrier du médecin référent
- Consentement et note d'information (à adapter selon âge) ;  
préalablement signé par le médecin
- 2 écouvillons et notice explicative pour prélèvement de salive
- Enveloppe T pour retour

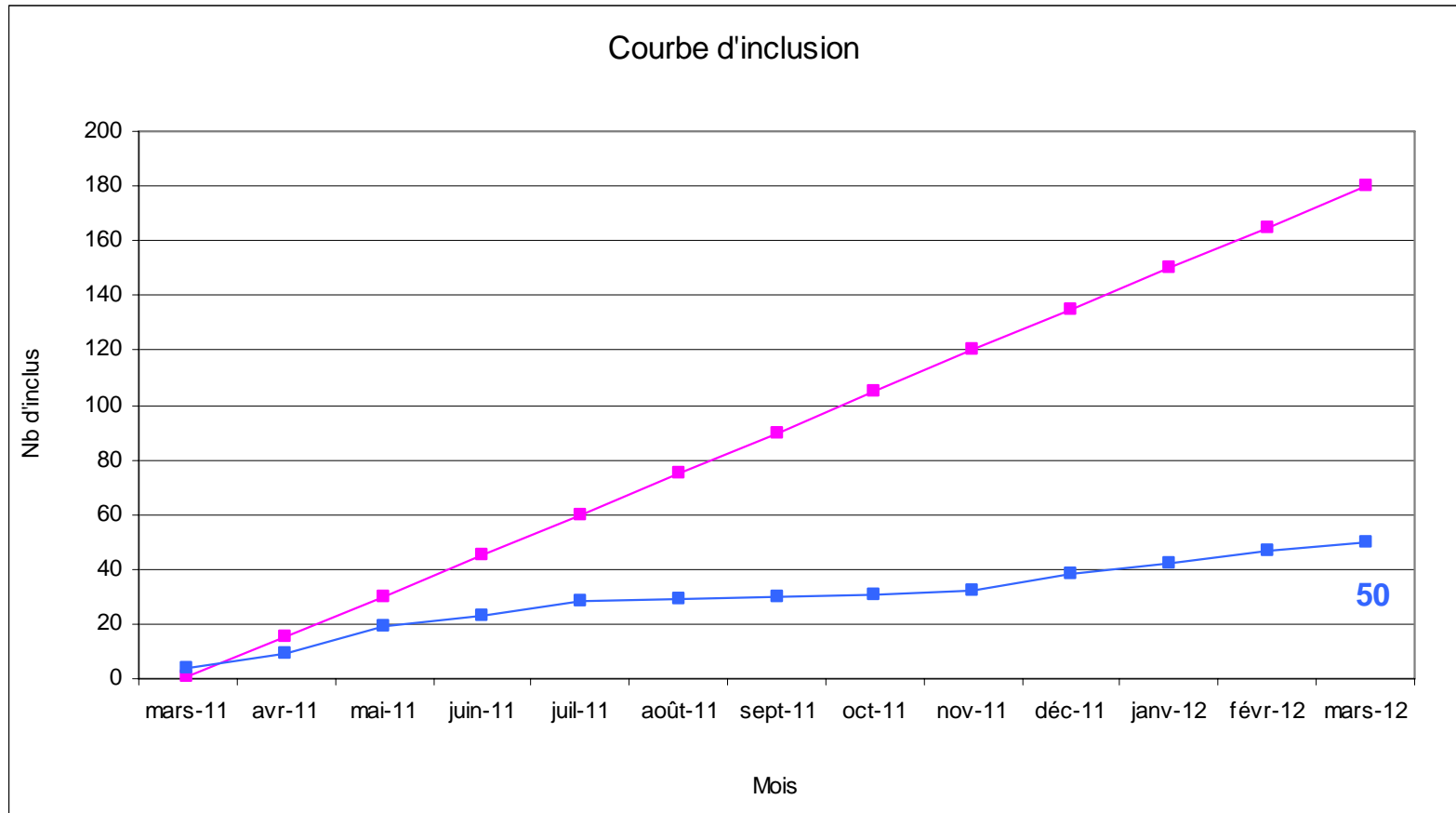


## RDV annuels (Investigateur) :

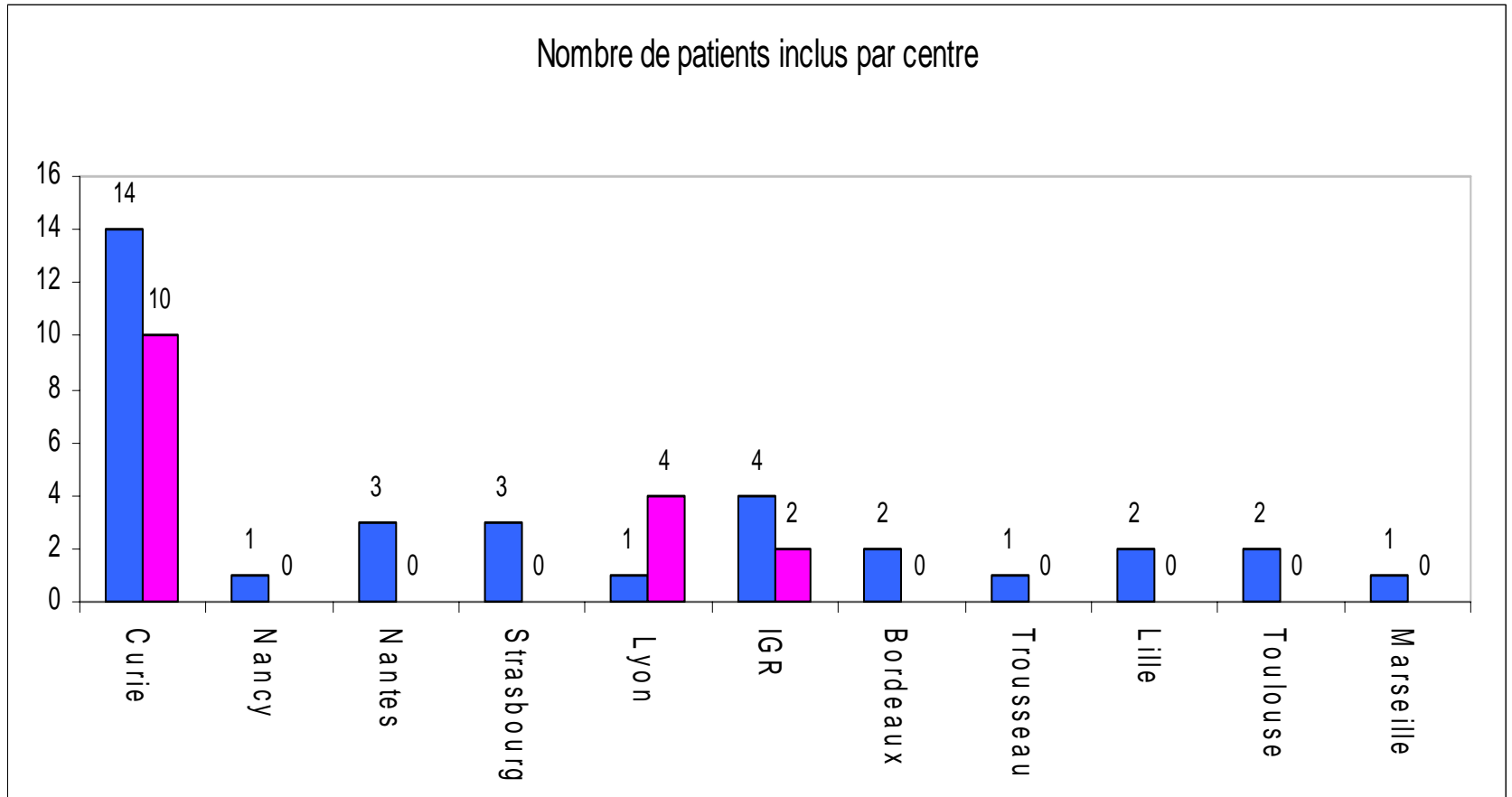
- Faits dans chaque centre par les investigateurs
- Matériel à disposition :
  - Notes d'information et consentements parents / adultes / enfants
  - Écouvillons et notice explicative pour prélèvement de salive
  - Enveloppes T pour retour



# Bilan des inclusions



# Bilan des inclusions



34 cas et 16 témoins

Cas

Témoins

# **IV. Conclusion - Perspective**

- **50** patients inclus
- **9** patients sélectionnés non validés par investigateur
- **10** réponses familles en attente (*Curie : 3, IGR : 5, Toulouse : 1, Marseille : 1*)
- **246** dossiers médicaux à vérifier par les TEC
- Déplacements prévus dans les centres pour finaliser la sélection
- Inclusions à prévoir lors des visites de suivi par l'investigateur

**Merci de votre attention**