

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^{ère} 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 GSTP1¹⁰⁵Val

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.

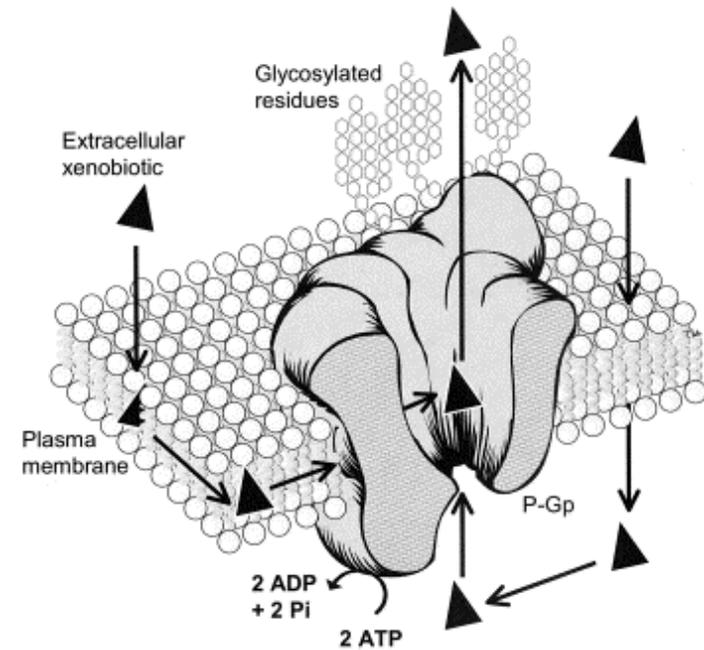
Mais plusieurs arguments montrent l'intérêt de cette recherche.

– 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

- Aminosides = 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.

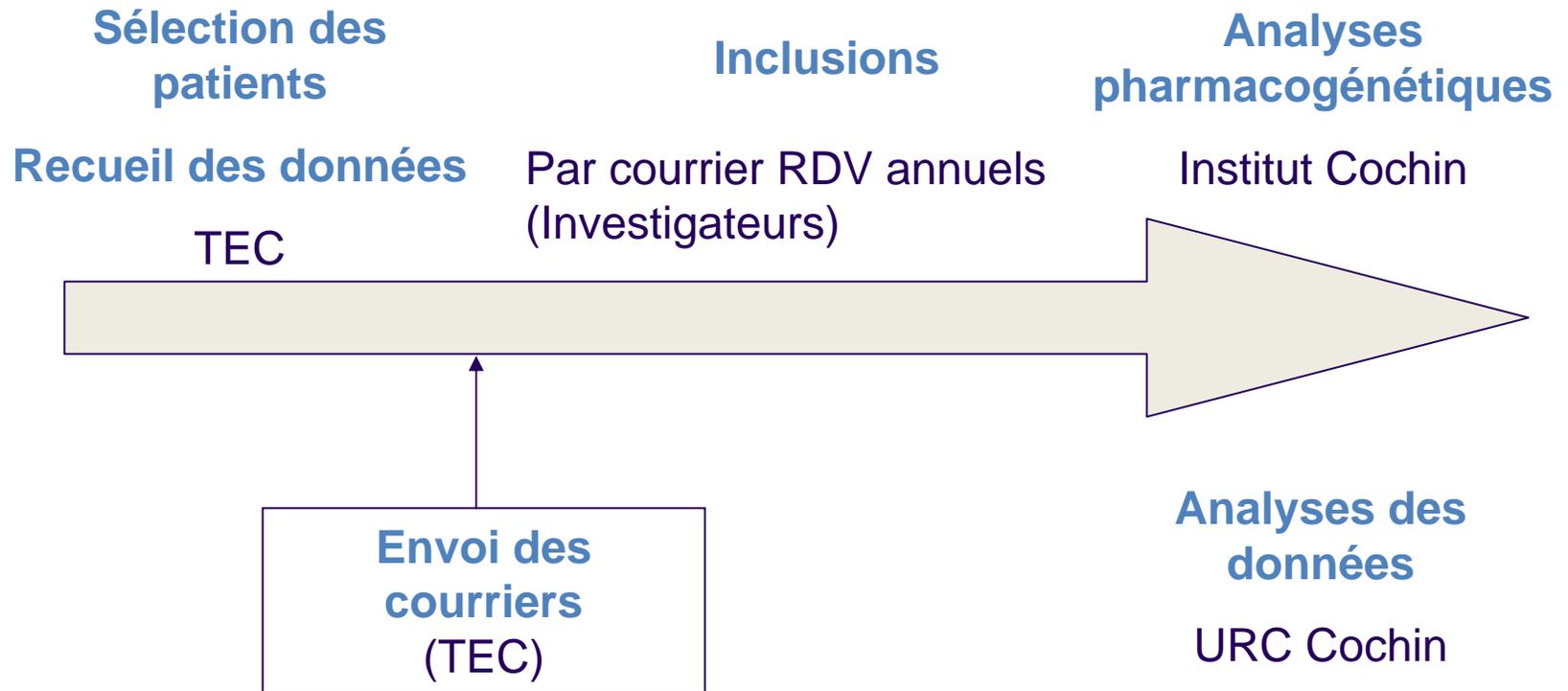
OTOPLAT

- 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
TOTAL	79	11	246

III. Inclusion des patients

Consentements et prélèvements de salive

Envoi des courriers (URC) :

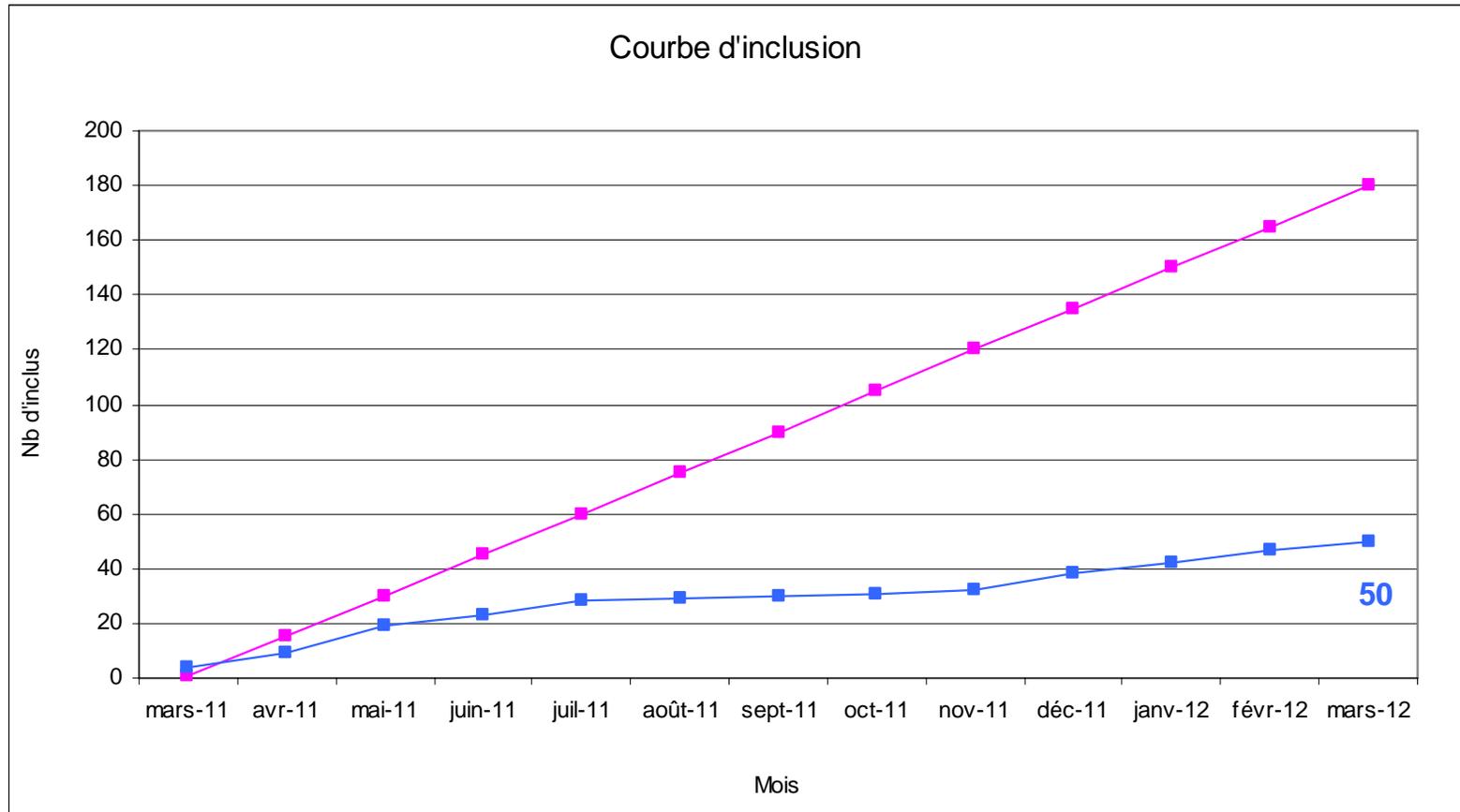
- Courrier du médecin référent
- Consentement et note d'information (à adapter selon âge) ;
préalablement signé par le médecin
- 2 écouvillons et notice explicative pour prélèvement de salive
- Enveloppe T pour retour



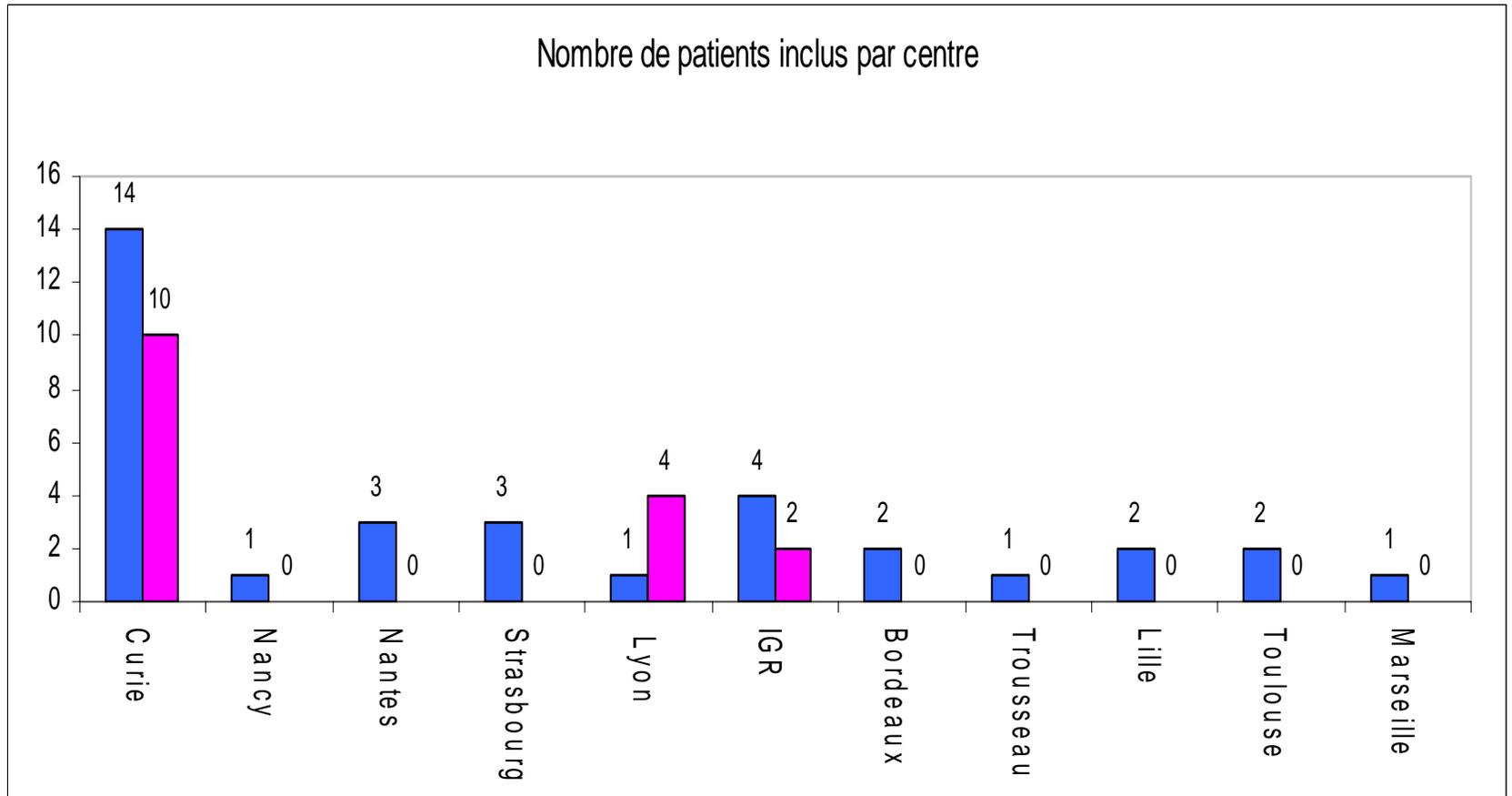
RDV annuels (Investigateur) :

- 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