

G. Jerusalem et G. Fillet

## LES TAXANES : UNE NOUVELLE CLASSE D'AGENTS CYTOTOXIQUES

**Paclitaxel et docetaxel sont de nouveaux agents cytotoxiques qui présentent un mécanisme d'action tout à fait original. Les taxanes favorisent la polymérisation des dimères alpha et bêta de la tubuline et sont responsables d'anomalies stables de la structure des microtubules ainsi que de la formation anarchique de nombreux astères non fonctionnels. Des résultats encourageants sont observés dans le traitement de deuxième ligne d'une grande variété de cancers. La toxicité est acceptable si l'on utilise une prémédication anti-allergique. Le paclitaxel est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer ovarien avancé et de deuxième ligne du cancer du sein métastatique réfractaire aux anthracyclines. Le remboursement dans d'autres indications est à l'étude dans les années à venir.**

**Mots-clés:** paclitaxel • docetaxel • taxanes

### Introduction

Les résultats thérapeutiques de la chimiothérapie systémique dans le traitement des tumeurs les plus fréquentes restent décevants. La découverte d'une nouvelle classe d'agents cytotoxiques présentant une activité anti-tumorale sur une grande variété de tumeurs est donc un événement important. Les taxanes se distinguent des autres classes de cytostatiques par une structure chimique et un mécanisme d'action tout à fait originaux.

Au début des années 60, le National Cancer Institute a étudié l'activité anti-tumorale d'extrait de plusieurs dizaines de milliers de plantes. Un extrait de l'écorce d'un if du Pacifique, le *Taxus brevifolia*, a montré une efficacité significative sur une grande variété de tumeurs murines. En 1971, Wall et coll. ont identifié le paclitaxel comme étant le principe actif extrait de l'écorce. Des difficultés d'approvisionnement d'une part, et des problèmes de solubilité de la drogue d'autre part, expliquent que le développement ait été retardé. En fait, les études cliniques avec ce nouveau cytostatique n'ont réellement commencées qu'après la découverte, en 1979, de son mécanisme d'action tout à fait original.

La recherche de taxanes dérivés de sources plus abondantes et renouvelables a amené au développement du docetaxel. Ce médicament est obtenu par semi-synthèse à partir du 10-deacetylbaecatin, précurseur inactif des taxanes, extrait des aiguilles d'une variété abondante d'if, comme l'if européen, le *Taxus baccata* (1).

### Mécanisme d'action (fig. 1)

Les taxanes sont des agents anti-microtubules qui ont la tubuline comme cible privilégiée. Les taxanes favorisent la polymérisation et sont responsables d'anomalies stables de la structure des microtubules empêchant leur dépolymérisation. Ils provoquent également la formation anarchique de nombreux astères non fonctionnels. Les cellules sont bloquées en phase G<sub>2</sub> tardive ou en phase M, ce qui conduit ultérieurement à la mort cellulaire. Les taxanes se distinguent donc des alcaloïdes de la pervenche qui inhibent la polymérisation des dimères alpha et bêta de la tubuline (2).

In vitro, le docetaxel est un inhibiteur plus puissant de la dépolymérisation que le paclitaxel. L'activité préclinique sur les souches cellulaires ou sur les tumeurs humaines transplantées est également en faveur du docetaxel.

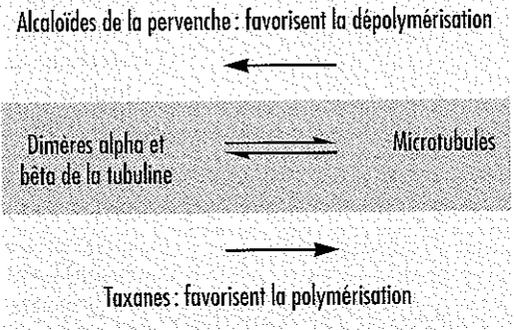


Fig. 1. Mécanisme d'action des taxanes.

Néanmoins, cela n'implique pas nécessairement un index thérapeutique plus favorable. La toxicité peut également être accrue à concentration similaire et les caractéristiques pharmacologiques des deux médicaments se distinguent (3, 4).

### Mécanisme de résistance

Le mécanisme de résistance le plus important est la résistance pléiotropique ou Multi Drug Resistance (MDR). L'amplification du gène *mdr1* se traduit par l'hyper-expression d'une protéine membranaire (protéine P ou GPI70) responsable d'une augmentation importante de l'excrétion active de l'antimitotique hors de la cellule. Ce mécanisme de résistance est commun aux produits naturels (anthracyclines, vinca-alcaloïdes, épipodophyllotoxines et actinomycine D). Certaines tumeurs contiennent des dimères alpha et bêta de la tubuline qui ont une altération de la capacité de polymérisation. La réduction de la capacité de former des microtubules est rétablie lorsque ces cellules tumorales sont exposées aux taxanes (1).

### Pharmacologie clinique

La pharmacocinétique du paclitaxel n'est pas linéaire. Lorsque la dose de médicaments augmente, la clearance diminue. La dose totale, mais également le temps d'exposition au médicament, jouent un rôle important. La pharmacocinétique du docetaxel est linéaire pour des doses jusqu'à 115 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure. Les deux taxanes s'éliminent rapidement du plasma. L'élimination urinaire est faible. La métabolisation est essentiellement hépatique. Une adaptation des doses en cas d'atteinte hépatique même modérée est indispensable (1).

#### THE TAXANES: A NEW CLASS OF ANTICANCER AGENTS

Paclitaxel and docetaxel are new anticancer agents with a novel mechanism of action. They enhance microtubule assembly and inhibit the depolymerisation of tubulin, which can lead to bundles of microtubules in the cell. Promising responses in a wide variety of solid tumors persisting or recurring after first-line treatment are observed. The toxicity is manageable when prophylactic allergic premedication is given. Paclitaxel is indicated for first-line treatment of advanced ovarian and second-line treatment of anthracycline refractory metastatic breast cancer. Development of the full clinical potential of the taxanes is in progress and more approvals from regulatory authorities can be expected in the near future.

Méd et Hyg 1997; 55: 1501-4

## Effets secondaires et toxicité (tableau 1)

Les deux médicaments présentent des profils toxiques différents.

### A. Paclitaxel (Taxol®)

La neutropénie est le problème toxique principal observé avec le paclitaxel. Le nadir est habituellement précoce (jour 8 à 10) avec une récupération hématologique rapide (jour 15 à 21). La neutropénie est plus sévère lorsque la dose est plus importante ou lorsque la durée de perfusion est plus longue. Une thrombocytopenie sévère ou une anémie ne sont que rarement observées. Des réactions d'hypersensibilité ont posé des problèmes lors des premières études de phase I. Jusqu'à 30% des patients présentaient des réactions sévères caractérisées par une dyspnée avec bronchospasme, un urticaire et une hypotension apparue dans les dix minutes qui suivent le début du traitement. Une prémédication par antagonistes de la libération d'histamine anti H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> et par corticostéroïdes a permis de réduire fortement l'incidence et la sévérité des réactions d'hypersensibilité lors des études ultérieures. Le paclitaxel entraîne des problèmes de neuropathie périphérique dose-dépendante, surtout en association avec le cisplatine. Le phénomène est accentué chez des patients diabétiques ou alcooliques. Des myalgies apparaissant 2 à 4 jours après l'administration de paclitaxel sont fréquentes. Des troubles du rythme cardiaque ont également été observés. Il s'agit le plus souvent d'arythmie asymptomatique. Actuellement, un monitoring cardiaque continu pendant le traitement par paclitaxel chez des patients qui n'ont pas d'antécédents cardiaques n'est plus indiqué. Le traitement par anthracyclines en association avec du paclitaxel expose le patient à un risque accru de développer une cardiomyopathie congestive. Des études sont en cours pour définir la séquence idéale et la dose maximale tolérée d'anthracyclines en association avec du paclitaxel. Des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) sont exceptionnels. Des doses plus élevées peuvent entraîner des mucosites. Une alopecie réversible est habituellement observée (1-4).

### B. Docetaxel (Taxotère®)

Comme pour le paclitaxel, la neutropénie est le problème toxique le plus important. Le nadir est précoce (J8) et la récupération hématologique rapide. Une thrombopénie et une anémie ne sont habituellement pas observées. Il existe le même risque de réaction d'hypersensibilité qu'avec le paclitaxel si l'on n'utilise pas une prémédication par corticostéroïdes. Une toxicité caractéristique du docetaxel est la rétention hydrique qui est proportionnelle à la dose cumulative administrée. Peu fréquente en dessous de 400 mg/m<sup>2</sup>, cette rétention se manifeste rapidement lorsqu'on dépasse cette dose. Une prise de poids, des

œdèmes périphériques, des épanchements pleuraux et de l'ascite sont observés. Ce phénomène est probablement dû à une perméabilité capillaire accrue, puisque ces patients ne présentent pas de problèmes cardiaque, hépatique, rénal ou une hypoalbuminémie concomitante. Une toxicité cutanée est fréquemment observée. La prémédication par corticostéroïdes réduit ce risque. Un érythème prurigineux maculo-papuleux des avant-bras et des mains caractérise la toxicité cutanée du docetaxel. Une desquamation de la peau au niveau des mains et des pieds peut également être observée. Le docetaxel entraîne habituellement une onycholyse douloureuse et une alopecie réversible. Des neuropathies périphériques, surtout après traitement par cisplatine, ne sont pas inhabituelles mais ne sont que rarement sévères sauf pour des patients qui présentent déjà des neuropathies périphériques préalablement au traitement par docetaxel. Des myalgies transitoires, quelques jours après la chimiothérapie, peuvent apparaître. Les problèmes de stomac sont plus fréquents qu'avec le paclitaxel. Bien que des nausées, des vomissements et de la diarrhée puissent être observés, une toxicité gastro-entérologique sévère est très rare (3, 4).

	Toxicité	
	Paclitaxel	Docetaxel
• Neutropénie	+	+
• Réactions d'hypersensibilité	+	+
• Neuropathie périphérique	+	±
• Myalgies	+	±
• Troubles rythme cardiaque (Souvent asymptomatique)	±	-
• Troubles digestifs	±	±
• Mucosite	±	+
• Alopecie	+	+
• Rétention hydrique (dose dépendant)	-	+
• Toxicité cutanée	-	+
• Onycholyse	-	+

Tableau 1. Effets secondaires et toxicité des taxanes.

+ : fréquent; ± : possible; - : habituellement absent.

## Schéma d'administration

En monothérapie, le paclitaxel est habituellement administré à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures ou 135 à 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 24 heures. Le docetaxel est perfusé à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> en 1 heure. Les taxanes sont réadministrés toutes les 3 à 4 semaines (1-4). A l'heure actuelle, de nombreuses études en cours tentent de définir

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 ■ Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy: Paclitaxel (Taxol®). *N Engl J Med* 1996; 332: 1004-14.
- 2 ■ Chazard M, Pellae-Cosset B, Garef F, et al. Taxol® (paclitaxel), première molécule d'une nouvelle classe d'agents cytotoxiques: les taxanes. *Bull Cancer* 1994; 81: 173-81.
- 3 ■ Gelmon K. Drug profile. The taxoids: Paclitaxel and docetaxel. *Lancet* 1994; 344: 1267-72.
- 4 ■ Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®): Not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994; 5: 495-505.
- 5 Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
- 6 Sledge GW Jr, Neuberg D, Ingle J, Martino S, Wood W. Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A + T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): An intergroup trial. *Proc ASCO* 1997; 16 (abst.): 1A.

## Adresse des auteurs:

Dr G. Jerusalem  
 Résident spécialiste  
 Pr G. Fillet  
 Département de médecine interne  
 Service d'oncologie médicale  
 Centre hospitalier universitaire  
 du Sart Tilman  
 4000 Liège 1  
 Belgique

des schémas de polychimiothérapie. Il convient de déterminer le type d'association, la dose des différents médicaments et la meilleure séquence thérapeutique.

## Résultats thérapeutiques

## 1. Cancer ovarien

Les deux taxanes ont une activité significative chez des patients réfractaires au traitement à base de cisplatine. L'association de cisplatine et paclitaxel a été comparée en étude prospective à l'association de cisplatine et cyclophosphamide. Sur base de cette étude, la combinaison avec le paclitaxel est maintenant le traitement standard de première ligne du cancer ovarien avancé (5).

## 2. Cancer du sein

Le paclitaxel présente une activité antitumorale très significative dans le cancer du sein métastatique même en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne. Les études de phase II semblent indiquer un effet dose-dépendant mais, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude randomisée de phase III qui confirme cet effet dose-dépendant. Le docetaxel semble au moins aussi efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique. Le taux de réponse obtenu chez des patients présentant des métastases hépatiques ou des patients réfractaires aux anthracyclines est impressionnant. Une étude de phase III présentée récemment à l'American Society of Clinical Oncology indique que le paclitaxel est, avec les anthracyclines, la drogue la plus efficace en monothérapie dans le traitement du cancer du sein avancé (6). La place des taxanes en chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est actuellement à l'étude.

## 3. Cancer pulmonaire non à petites cellules

En monothérapie, les taxanes donnent des taux de réponse de l'ordre de 20 à 30%. Des

taux de réponse de l'ordre de 20% sont maintenus en chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne.

## 4. Autres tumeurs

Les taxanes présentent également une activité antitumorale significative dans le traitement des cancers de la sphère ORL, du cancer œsophagien, du cancer pulmonaire à petites cellules, du cancer de la vessie et des tumeurs germinales. On observe également une activité modérée dans le traitement du cancer pancréatique et du mélanome. Le docetaxel a une certaine activité antitumorale dans le traitement du cancer gastrique et des sarcomes des tissus mous. Par contre, les taxanes ne donnent pas de résultats encourageants dans le traitement des cancers colorectaux, rénaux et prostatiques. Les études en onco-hématologie ne viennent que de débuter. On peut déjà retenir une certaine activité des taxanes dans le traitement des lymphomes (1-4).

## Conclusion et perspectives

Les taxanes présentent une activité antitumorale incontestable. Leur place est déjà bien définie dans le traitement du cancer avancé de l'ovaire en première ligne et dans le traitement du cancer du sein métastatique réfractaire au traitement par anthracycline. Une activité antitumorale significative est démontrée dans de nombreuses autres indications. Des études en cours essaient de trouver les meilleures associations de polychimiothérapie.

La qualité de vie, mais également le coût économique, doivent être étudiés avant d'utiliser les taxanes à large échelle dans le traitement palliatif de nombreuses tumeurs. On espère, dans les années à venir, d'autres molécules de la classe des taxanes, présentant de meilleurs index thérapeutiques.

## IMAGERIE DES TUMEURS DU REIN

## Sous la direction du Pr F. Terrier

Après avoir abordé la pathologie des tumeurs du rein, puis la clinique et la stratégie diagnostique, l'auteur précise les différentes techniques d'imagerie et présente les imageries des tumeurs les plus fréquentes (adénocarcinome rénal, tumeurs du système pyélocaliciel, tumeurs kystiques, métastases rénales...), des tumeurs rares, et des tumeurs pédiatriques.

1996, 218 pages FS 159.50

Editions

Médecine et Hygiène

Commandes à adresser à : **Médecine et Hygiène**, Librairie,  
 CP 456, 1211 Genève 4, Fax : (022) 702 93 55.

E-mail : [Librairie@medecinehygiene.ch](mailto:Librairie@medecinehygiene.ch)