Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014
Thèse n°107

Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures tenant lieu de

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 octobre 2014 à Pessac

Par Caroline STREICHER

Née le 8 novembre 1987 à Belfort

« Le vismodegib : revue de la littérature et expérience dans la prise en charge du cancer basocellulaire au CHU de Bordeaux »

Directeur de thèse :
Mme Sarah DJABAROUTI, Maitre de conférences et Praticien Hospitalier

Jury :

Mme D. BREILH, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Présidente
M. F.PUISSET, Maitre de conférences et Praticien Hospitalier	Membre
M. F. XUEREB, Maitre de conférences et Praticien Hospitalier	Membre
Mme S. MOSNIER-THOUMAS, Assistant Spécialiste des hôpitaux	Membre
M. A. FAUCONNEAU, Chef de Clinique Assistant des hôpitaux	Membre

REMERCIEMENTS

A Madame la présidente du jury

Madame le Professeur Dominique Breilh

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pharmacien Chef de service

PUI Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Je suis très honorée que vous ayez accepté la présidence de mon jury de thèse.
Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour la confiance que vous m'avez accordée.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse

Madame Sarah Djabarouti

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, Pharmacien

PUI Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté la direction de cette thèse, c'est un honneur pour moi. Je te remercie de m'avoir fait partager tes connaissances et ton expérience. Ton exigence et ta rigueur m'ont poussé à me surpasser ; je suis heureuse d'avoir rencontré quelqu'un d'aussi (voir plus) perfectionniste que moi. Merci pour ta disponibilité, ta compréhension et ton écoute, ces deux dernières années à tes cotés ont été un réel plaisir.
Reçois ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury :

Madame Stéphanie Mosnier-Thoumas

Assistant Spécialiste des hôpitaux, Pharmacien

PUI Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et d'évaluer ce travail.
Reçois ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Monsieur Fabien Xuereb,

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, Pharmacien

PUI Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Je suis honorée que tu aies accepté de participer au jury de cette thèse. Je te remercie pour ta disponibilité et tes conseils.

Reçois ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Antoine Fauconneau

Chef de Clinique Assistant des hôpitaux, Médecin Dermatologue

Service de dermatologie, Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail. Merci pour toutes vos réponses à mes questions et vos conseils avisés. Veuillez trouver à travers ce travail, l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

Monsieur Florent Puisset

Maître de Conférences, Praticien Hospitalier, Pharmacien

Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je remercie également,

Madame le Professeur Marie Beylot-Barry

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Médecin Dermatologue

Service de dermatologie, Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude et pour l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce projet.

Madame Caroline Dutriaux

Praticien Contractuel, Médecin Dermatologue

Service de dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Pour votre disponibilité et pour m'avoir fait bénéficier de votre expertise de clinicien.

Monsieur le Professeur Thierry Couffinhal

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Médecin

Unité INSERM 1034

Monsieur Alain Gadeau

Enseignant Chercheur

Unité INSERM 1034

Pour toute l'attention que vous m'avez portée et pour m'avoir fait découvrir la voie de signalisation Hedgehog.

Madame Martine Bonnin,

Praticien Hospitalier, Pharmacien

PUI Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Pour l'aide que vous m'avez apportée dans le recueil des données et pour votre disponibilité.

A Vincent,

Je te remercie pour l'aide que tu m'as apporté dans ce travail et tout au long de mon internat. Merci pour ta disponibilité et ta patience que j'ai pu mettre à rude épreuve.

A Aude et Michèle,

Merci pour vos précieux conseils et pour m'avoir laissée du temps pour réaliser ce travail.

A l'ensemble de l'équipe de la PUI du Groupe Hospitalier Sud,

Je vous remercie pour votre accueil et votre bonne humeur. Travailler à vos côtés a été très agréable.

A mes co-internes de Limoges et de Bordeaux,

Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés et ces rencontres enrichissantes.

Je souhaite également remercier mes proches qui m'ont soutenu dans ce travail et tout au long de mes études,

- mes parents,

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ces longues études. Merci pour votre soutien et vos encouragements. J'espère que vous êtes fiers de moi et du parcours que j'ai accompli.

- ma sœur que j'aime,

Merci pour ta présence et la confiance que tu me portes.

- Jean-Philippe (mon Philou),

Merci pour ton soutien et ta grande patience.

De nouvelles aventures nous attendent… je suis heureuse et j'ai hâte de les partager avec toi.

- Clémence,

Merci pour ton amitié si précieuse et pour être toujours à mes côtés malgré la distance.

- mes amies de la fac, les « Les Pink Ladies » : Julie, Marie, Elise, Océane, Sab, Anne-Helene, Alix, Sophie et Fannie,

Merci pour tous ces bons moments que nous avons partagés sur les bancs de la fac et surtout ailleurs… et pour tous ceux qui nous restent à vivre ! « Should I stay or should I go… »

- la « team limougeauds » (Cécile, Seb, Juliette, Antoine, Sophie, Emilie, Nico, Bastien et Jennifer), MAG et Jenn,

Que de belles rencontres à Limoges ! Merci pour votre amitié et votre générosité qui m'ont fait oublier que j'étais loin de chez moi. J'ai passé de très belles années d'internat grâce à vous.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Trois sous-types cliniques de CBC définis par l'ANAES [5] 19
Tableau II : Quatre sous-types histologiques de CBC définis par l'ANAES [5] 20
Tableau III : Classification des groupes de pronostic définis par l'ANAES [5] 21
Tableau IV : Caractéristiques des patients à l'inclusion [44] 52
Tableau V : Résultats sur les critères secondaires [44] 54
Tableau VI : Nombre et cause d'arrêt de traitement [44] 54
Tableau VII : Résultats de l'étude de LoRusso *et al.* sur les interactions médicamenteuses [60] 58
Tableau VIII : Caractéristiques des patients à l'inclusion 71
Tableau IX : Délai d'apparition des effets indésirables. 74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Trois sous-types cliniques de CBC définis par l'ANAES..... 19
Figure 2 : Localisation du CBC et risque de récidive [1] 21
Figure 3 : Anatomo-pathologie du CBC [1] 22
Figure 4 : Algorithme décisionnel pour la biopsie à visée diagnostic [1] 23
Figure 5 : Maturation des ligands Hh [17] 28
Figure 6 : Changement de conformation de Smo après phosphorylation par PKA, CK1 et GRK2 chez la drosophile [21] 30
Figure 7 : Transduction du signal intracellulaire de la voie Hh chez la drosophile [21] 31
Figure 8 : Transduction du signal intracellulaire de la voie Hh..... 33
Figure 9 : Activation canonique de la voie Hedgehog..... 34
Figure 10 : Les différents mécanismes d'activation de la voie Hedgehog [24] 35
Figure 11 : Mécanismes tumoraux et hyperactivation de la voie Hh [33]..... 40
Figure 12 : Molécule de cyclopamine isolée à partir de maïs *Veratum californicum*. 41
Figure 13 : Cible d'action des différents inhibiteurs de la voie Hh [33]..... 43
Figure 14 : Place du vismodegib dans la prise en charge du CBC [42] 46
Figure 15 : Structure chimique du vismodegib..... 47
Figure 16 : Analyse des concentrations plasmatiques en vismodegib total et libre en fonction des doses administrées [49] 48
Figure 17 : Diagramme en cascade représentant la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient dans la cohorte des CBC métastatiques [55] 53
Figure 18 : Diagramme en cascade représentant la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient dans la cohorte des CBC localement avancé [55] 53
Figure 19 : Design de l'étude de LoRusso *et al.* sur les interactions médicamenteuses [60]..... 57
Figure 20 : Recommandations de contraception, pour les patients sous vismodegib60
Figure 21 : Mise en évidence de la mutation D473H sur la protéine Smo [62] 62

Figure 22 : Evolution de l'activité de Gli, mesurée par Gli-luciférase, sur culture cellulaire C3H1010T1/2 en fonction de concentrations croissantes en vismodegib [62] 63
Figure 23 : Evolution de la taille des tumeurs chez les souris Ptch +/- ; p53 -/- traitées par vismodegib [62]..... 63
Figure 24 : Identification de 21 cibles possibles de mutation de la protéine Smo pouvant empêcher la fixation du vismodegib [63]..... 64
Figure 25 : Nouvelles stratégies thérapeutiques pour limiter l'émergence de résistance au vismodegib [69]. 66
Figure 26 : Inclusion des patients dans l'étude..... 69
Figure 27 : Réponse au vismodegib dans la cohorte de patient du CHU de Bordeaux (2011-2014)..... 75

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence National Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCRP	*Breast Cancer Resistance Protein*
CBC	Cancer basocellulaire
Ci	Cubitus interruptus
CI50	Concentration inhibitrice médiane
Cos2	Protein costal 2
Dhh	Desert Hedgehog
DISP	Dispatched
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	*Epidermal Growth Factor Receptor*
EVC	*Ellis Van Creveld protein*
FDA	*Food and Drug Administration*
Fu	Protéine serine kinase fused
Hh	Hedgehog
HIP	*Hedgehog Interaction Protein*
Ihh	Indian Hedgehog
PATCH	Patched
Pgp	Phospho-glycoprotéine
RECIST	*Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumor*
Shh	Sonic Hedgehog
Smo	Smothened
SuFu	Protéine suppresseur de Fused
TEP	Tomographie par Emission de Proton
UGT	Glucuronosyltransferase

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 3

LISTE DES TABLEAUX 7

LISTE DES FIGURES 8

LISTE DES ABREVIATIONS 10

INTRODUCTION 15

I. LE CANCER BASOCELLULAIRE 16

A. Définition 16

B. Epidémiologie 16

C. Facteurs de risques 16

1. Génétiques 16
2. Environnementaux 17
3. L'immunodépression 17
4. L'âge 17
5. Les critères dermatologiques 17

D. Caractéristiques cliniques 18

1. Classification clinique et histologique de l'ANAES 18
2. Facteurs pronostiques 20
3. Cancer basocellulaire métastatique 22

E. Diagnostic 22

F. Prise en charge thérapeutique 23

1. L'exérèse chirurgicale 23
2. La radiothérapie 24
3. La photothérapie dynamique 25
4. Autres thérapeutiques 25

a) La cryothérapie 25

b) Le laser au CO2 25

c) Le curetage-électrocoagulation 26

d) La chimiothérapie anticancéreuse 26

II. LA VOIE DE SIGNALISATION HEDGEHOG 27

A. Description de la voie de signalisation Hedgehog 27

1. Synthèse des ligands 27
2. Activation « canonique » : transduction du signal intracellulaire..... 29

a) Fixation des ligands Hedgehog sur les récepteurs transmembranaires . 29

b) Activation de la protéine Smo 30

c) Migration dans la « primary cilia » 32

d) Activation de Gli et expression des gènes cibles..... 32

3. Activation « non-canonique » et « non-classique » de la voie Hedgehog .. 35

a) Activation « non-canonique » dépendante exclusivement de PTCH 36

b) Activation « non-canonique » dépendante de Smo 36

c) Activation « non-classique » 36

B. Rôle physiologique de la voie Hedgehog 37

C. Implications pathologiques de la voie Hedgehog 38

1. Malformations humaines congénitales 38
2. Cancers..... 38

a) Hyperactivation de manière indépendante des ligands 38

b) Hyperactivation de manière dépendante des ligands..... 39

D. Modulation pharmacologique de la voie Hedgehog.....41

1. La Cyclopamine : premier inhibiteur de la voie Hedgehog 41
2. Criblage de molécules inhibitrices de la voie Hedgehog 42

a) Inhibiteurs agissant en amont et en aval de Smo 42

b) Les inhibiteurs directs de Smo..... 42

III. LE VISMODEGIB, PREMIER INHIBITEUR DE LA VOIE HEDGEHOG DANS LE CANCER BASOCELLULAIRE 45

A. Généralités 45

B. Etudes cliniques.....47

1. Etudes cliniques de phase 1 47

a) Propriétés pharmacocinétiques 47

b) Premières données d'efficacité et posologie 49

2. Etude de phase II 50

3. Profil de tolérance 55
4. Interactions médicamenteuses 55
a) Interactions pharmacodynamiques 55
b) Interactions pharmacocinétiques 56
5. Contre-indications 58
6. Modalités pratiques de prescription et d'utilisation 59
a) Prescription et dispensation 59
b) Plan de gestion des risques 59
c) Conseils aux patients 59
C. Résistance au vismodegib 61
1. Découverte de la résistance 61
2. Autres mécanismes de résistances identifiés 63
IV. ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU VISMODEGIB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER BASOCELLULAIRE AU CHU DE BORDEAUX 67
A. Objectif 67
B. Matériel et méthodes 67
1. Schéma de l'étude 67
2. Sélection des patients et modalités de recueil 68
3. Données recueillies et analyse des résultats 68
C. Résultats 69
1. Caractéristiques des patients 69
a) Caractéristiques démographiques 69
b) Caractéristiques cliniques et histologiques au diagnostic 70
c) Instauration du vismodegib 72
2. Analyse de la réponse clinique au vismodegib 72
a) Efficacité du traitement 72
b) Tolérance du traitement 74
D. Discussion et perspectives 76
BIBLIOGRAPHIE 80

ANNEXE.....87

Annexe 1 : International Union against cancer (UICC) TNM classification of carcinoma of the skin [10]. 87
Annexe 2 : Status de performance ECOG [85]. 88
Annexe 3 : Grade de sévérité des effets indésirables : Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)..... 89
Annexe 4 : Définition des facteurs pronostic du cancer basocellulaire selon la National Health and Medical Research Council (NHMTRC) [5]. 90
Annexe 5 : Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire [1]. 91
Annexe 6 : Essais cliniques sur les inhibiteurs de Smo [34]. 92
Annexe 7 : Inhibiteurs de la voie Hedgehog agissant en amont ou en aval de Smo [34]. 94
Annexe 8 : Effets indésirables du vismodegib [58]. 95
Annexe 9 : Formulaire d'accord de soin et de contraception pour les patients sous vismodegib. 96

INTRODUCTION

Le cancer basocellulaire (CBC) est un des cancers cutanés les plus fréquents. C'est un cancer cutané de bon pronostic, l'apparition de métastase étant très rare. La prise en charge du CBC est principalement chirurgicale. Le traitement chirurgical consiste en l'excision de la zone atteinte. Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable, la radiothérapie est préconisée en seconde intention [1].

Son incidence augmente chaque année. Cette augmentation est liée d'une part à l'allongement de la durée de vie mais également aux changements des habitudes, en particulier à l'augmentation de l'exposition au soleil. Plusieurs mutations génétiques ont été identifiées dans le CBC. Ces mutations ont pour conséquence une hyperactivation la voie de signalisation Hedgehog (Hh). La voie Hh est principalement impliquée dans le développement embryonnaire. Elle est majoritairement quiescente chez l'adulte. Elle joue un rôle dans le renouvellement des cellules souches et dans le maintien de l'homéostasie tissulaire.

Depuis une dizaine d'années, l'industrie pharmaceutique développe de nouveaux médicaments capables d'inhiber la voie de signalisation Hh. Le vismodegib est le premier médicament, inhibiteur de la voie Hh, à avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il est indiqué dans la prise en charge du CBC localement avancé pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas possibles et dans la prise en charge du CBC métastatique [2] .

Dans ce manuscrit, une présentation générale sur le CBC et sa prise en charge seront détaillées. Puis, la voie de signalisation Hh sera décrite ainsi que son implication dans les processus tumoraux et plus particulièrement dans le CBC. Enfin, nous rapporterons les résultats d'une étude rétrospective sur l'utilisation du vismodegib au CHU de Bordeaux, dont l'objectif est de décrire l'utilisation de ce médicament dans la prise en charge du CBC.

I. LE CANCER BASOCELLULAIRE

A. Définition

Le CBC est une tumeur épithéliale localisée au niveau de la peau. Ce cancer entraîne une destruction tissulaire le plus souvent, très localisée pouvant fortement altérer la qualité de vie. C'est un cancer qui survient *de novo*, c'est-à-dire qu'il ne survient pas sur une lésion précancéreuse. L'évolution des CBC est lente et de bon pronostic, l'apparition de métastase restant rare (entre 0.003-0.5%) [3] .

B. Epidémiologie

Le CBC est le cancer cutané le plus fréquent avec une incidence entre 45000 et 85000 cas par an en France. L'augmentation de l'incidence des CBC est liée au vieillissement de la population mais également aux changements d'habitude d'exposition au soleil. De plus, l'augmentation de la consommation en immunosuppresseurs amplifie le risque de CBC [4].

C. Facteurs de risques

1. Génétiques

Des mutations génétiques ont été identifiées comme étant des facteurs de risques de CBC. En effet, certaines mutations peuvent entrainer un déficit de synthèse de l'enzyme permettant la réparation de l'ADN à l'origine de CBC. D'autres mutations peuvent induire une altération de la fonction du récepteur Patched, entrainant une hyperactivation de la voie Hh impliquée dans le développement des CBC.
De plus, le phénotype « cheveux clairs, yeux clairs » et l'incapacité à bronzer sembleraient être également des facteurs de risque de développement de CBC [1].

2. Environnementaux

L'exposition au soleil est un facteur de risque majeur reconnu de développement de CBC. Les expositions les plus à risques sont les expositions courtes mais répétées. Elles peuvent entrainer des mutations irréversibles de l'ADN, comme la mutation p53 dite mutation ultraviolet-induite. Elle est retrouvée dans 56% des CBC [5].
L'exposition aux psoralènes et à l'arsenic peuvent également intervenir dans le développement des CBC [1].

3. L'immunodépression

Il semblerait qu'il existe un lien entre l'immunosuppression et le risque de CBC. Les patients greffés rénaux traités par immunosuppresseurs seraient plus susceptibles de développer des CBC [5].

4. L'âge

L'incidence des CBC augmente avec l'âge selon les données du registre des cancers du Rhin, l'âge moyen des patients étant de 64 ans [5].

5. Les critères dermatologiques

Certaines atteintes dermatologiques peuvent évoluer vers un CBC tels que :

- Le *naevus* sébacé de Jadassohn : plaque jaune marron qui évolue à la puberté et qui peut donner lieu à un CBC.
- Le syndrome de Gorlin aussi connu sous le nom de naevomatose basocellulaire est une maladie autosomique caractérisée par une mutation d'un gène suppresseur de tumeur.
- Le syndrome de Bazex : est un syndrome lié à l'X paranéoplasique rare avec des éruptions ressemblant au psoriasis.
- Le *xeroderma pigmentosum :* est une génodermatose rare caractérisée par une sensibilité extrême aux ultraviolets (UV) induisant des lésions cutanées et oculaires et des cancers cutanés multiples.

- Le syndrome de Rombo : syndrome génétique associant différents symptômes dont l'albinisme [1].

D. Caractéristiques cliniques

Le CBC se développe au niveau des zones photo-exposées. Il ne se manifeste jamais au niveau des muqueuses. Les atteintes touchent, dans plus de 80% des cas, les zones de la région cervico-faciale : 25.5% au niveau du nez, 16% au niveau de la joue, 14% au niveau de la région pré-orbitaire et 11% au niveau du scalpe et de la zone péri-auriculaire. L'atteinte est généralement localisée mais elle peut s'étendre le long de tissus moins résistants. En fonction de l'ampleur de la zone atteinte, la qualité de vie des patients peut être fortement altérée [1].

1. Classification clinique et histologique de l'ANAES

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a élaboré un groupe de travail autour du CBC. Ce groupe de travail a défini des recommandations pratiques sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CBC de l'adulte. Ce travail a permis de proposer une classification clinique du CBC en trois sous-types : nodulaire, superficiel et sclérodermiforme (Tableau I, Figure 1). Ainsi qu'une classification histologique en quatre sous-types : nodulaire, superficiel, infiltrant et sclérodermiforme (Tableau II) [5].

Tableau I : Trois sous-types cliniques de CBC définis par l'ANAES [5]

CBC NODULAIRES	Papule ou nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la lésion élémentaire ou perle. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite de succession de perles. La forme dite « à bordure perlée » ou « plan cicatriciel » constitue une variété de CBC nodulaire avec extension centrifuge.
CBC SUPERFICIELS	Plaque rouge plane, bien limitée, à extension très lentement centrifuge. Elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes. Les perles caractéristiques ne sont en règle générale pas visibles à l'oeil nu. Le CBC superficiel peut être multiple d'emblée. Il prédomine en zone de peau couverte.
CBC SCLERODERMIFORMES	Plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge. Les limites de la tumeur sont très difficiles à préciser. Cette lésion peut rester longtemps méconnue et finir par être très étendue.



CBC nodulaire CBC superficiel CBC sclerodermiformes

Figure 1 : Trois sous-types cliniques de CBC définis par l'ANAES

Tableau II : Quatre sous-types histologiques de CBC définis par l'ANAES [5]

CBC NODULAIRES	Défini par la présence, dans le derme, d'un ou de plusieurs massifs ou lobules larges et bien circonscrits, constitués de cellules basaloïdes dont es noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artefacts de rétraction sont habituellement présents.
CBC SUPERFICIELS	Défini par la présence d'un nid tumoral appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artefacts de rétraction sont habituellement présents et séparent les cellules tumorales du stroma. Le plus souvent, les foyers tumoraux paraissent multiples, séparés par des intervalles de peau normale.
CBC INFILTRANTS	CBC trabéculaire ou micronodulaire. Dans sa forme trabéculaire, il est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou parfois dermohypodermiques. Ces foyers, peu cellulaires, ont une architecture variée, en îlots irréguliers ou en travées. L'agencement palissadique des noyaux périphériques est souvent discret ou absent. La prolifération tumorale s'étend dans le derme avec des limites floues selon un mode très infiltrant. Dans sa forme micronodulaire, il est caractérisé par une multitude de foyers tumoraux de petite taille formant des lobules bien limités.
CBC SCLERODERMIFORMES	Les foyers tumoraux sont des cordons effilés, parfois représentés par une seule assise cellulaire. Les cellules tumorales sont peu différenciées et l'agencement palissadique périphérique est absent. La tumeur infiltre un stroma tumoral très scléreux. Les éléments tumoraux occupent habituellement toute la hauteur du derme, parfois s'étendent à l'hypoderme.

Ces différents sous-types histologiques peuvent s'associer. Le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic doit alors être retenu. Il n'existe pas d'accord professionnel concernant la place nosologique de la tumeur fibro-épithéliale de Pinkus qui est retenue par certains comme une forme anatomoclinique rare de CBC.

2. Facteurs pronostiques

Les différents groupes pronostiques sont définis en fonction de plusieurs facteurs : le risque de récidive, le risque d'envahissement local et la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récidive. On distingue les groupes de mauvais pronostic, de pronostic intermédiaire et de bon pronostic (Tableau III). Le choix de la thérapeutique va dépendre de cette classification [5].

Tableau III : Classification des groupes de pronostic définis par l'ANAES [5]

MAUVAIS PRONOSTIC	- Les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives ; - Les formes récidivées (à l'exception des CBC superficiels) - Les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récidive et de taille supérieure à 1 cm.
PRONOSTIC INTERMEDIAIRE	- Tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus ; - Les CBC nodulaires primaires, bien limités, de moins de 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et de moins de 2 cm sur la zone à bas risque de récidive.
BON PRONOSTIC	- Les CBC superficiels récidivés ; - Les CBC nodulaires < 1 cm sur la zone à haut risque de récidive, > 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et > 2 cm sur la zone à bas risque de récidive.

Les facteurs cliniques de récidives dépendent notamment de la localisation de la tumeur. Trois zones ont été définies en fonction de leur risque de récidive : zone à haut, intermédiaire et bas risque de récidive. Le canthus interne (coin de l'œil), la base de la narine, la paupière inférieure et les zones pré- et post-auriculaires sont des zones à risque de récidive important (Figure 2). Le risque de récidive dépend également de la taille de la tumeur. Plus la tumeur est grande, plus le risque de récidive est grand. Ce risque est d'autant plus augmenté que la localisation de la tumeur est dans une zone à risque [5].

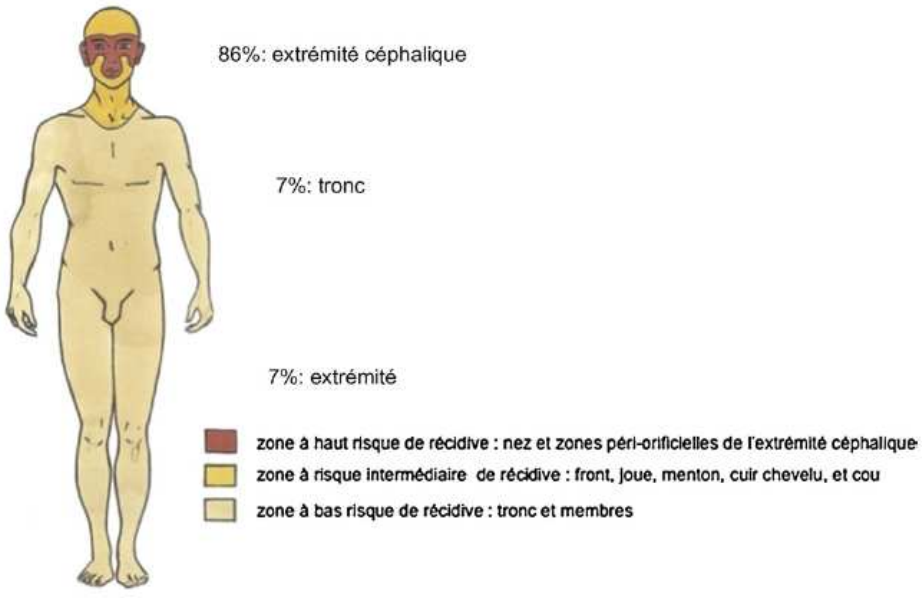


Figure 2 : Localisation du CBC et risque de récidive [1]

3. Cancer basocellulaire métastatique

Le CBC métastatique est rare. Cependant, il semblerait que son incidence soit en légère augmentation ces 30 dernières années. Certains facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs de risque d'évolution vers un CBC métastatique. Plus la taille de la tumeur est grande, plus le risque est important. Au delà de 10 cm, ce risque est estimé à 50%. De plus, certains types histologiques sont plus agressifs et peuvent évoluer vers une forme métastatique. Le nombre de lésions, leur profondeur et le nombre de récidives peuvent également être des facteurs de risque [6].
En cas métastases, les ganglions lymphatiques (40-83%), les poumons (35-53%) et les os (20-28%) sont majoritairement touchés [7].

E. Diagnostic

Le diagnostic se base principalement sur la clinique. L'analyse anatomo-pathologique des lésions permet la confirmation du diagnostic. Cette analyse est réalisée au cours de la chirurgie d'exérèse sur les lésions et sur les marges d'exérèse. Lorsque la prise en charge du CBC n'est pas chirurgicale, une biopsie cutanée peut être réalisée. L'examen anatomo-pathologique est caractérisé par un « amas cellulaire dermique compact de petites cellules basophiles à limites nettes, et à disposition périphérique palissadique » (Figure 3) [1].

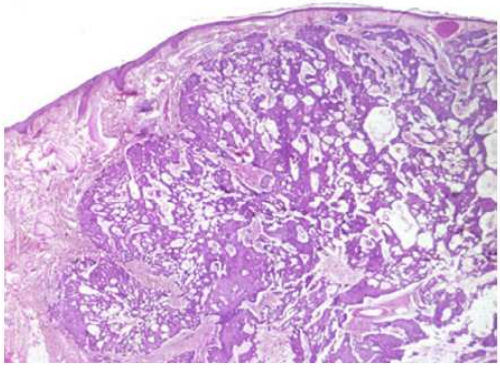


Figure 3 : Anatomo-pathologie du CBC [1]

Le CBC est formé d'amas cellulaire dermiques compacts de petites cellules basophiles à limites nettes, à disposition périphérique palissadique. Ces amas sont arrondis plus ou moins confluents entre eux.

La biopsie est notamment requise lorsque le diagnostic clinique est incertain, pour toutes les formes de mauvais pronostic et avant tout traitement non chirurgical [8]. Pinatel *et al.* ont proposé un algorithme décisionnel pour le recours de la biopsie (Figure 4).

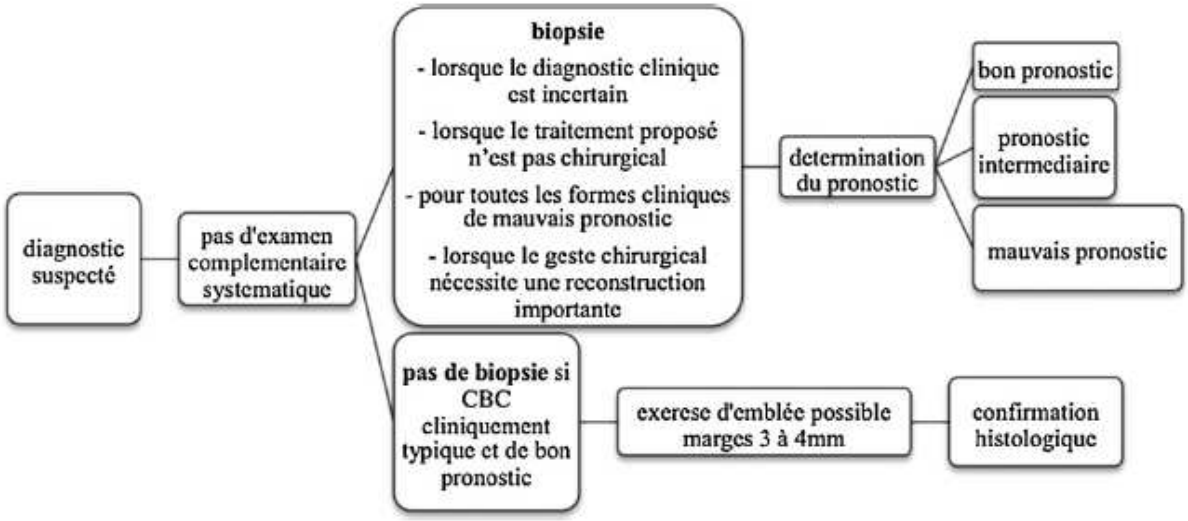


Figure 4 : Algorithme décisionnel pour la biopsie à visée diagnostic [1]

F. Prise en charge thérapeutique

Le choix de la prise en charge du CBC dépend de son avancée et de son groupe de pronostic. En règle générale, l'efficacité du traitement est évaluée sur le suivi clinique des lésions et sur le taux de récidive.

1. L'exérèse chirurgicale

C'est le traitement de première intention du CBC. La guérison est obtenue par exérèse complète de la tumeur. La lésion est retirée avec une marge dont la taille varie en fonction du pronostic de la tumeur. Pour les tumeurs de bon pronostic, la marge est de 3-4 mm ; pour les tumeurs de pronostic intermédiaire, supérieure ou égale à 4 mm ; et supérieure ou égale à 5-10 mm pour les mauvais pronostics. Une analyse histologique est réalisée sur la lésion et sur la marge retirée. Le respect de ces marges permet d'obtenir l'absence de récidive dans 95% des cas [9]. Lorsque l'exérèse de ces marges est impossible, pour des raisons esthétiques ou

d’accessibilité, il est recommandé de pratiquer une analyse anatomo-pathologique extemporanée ou une chirurgie en deux temps pour s’assurer que la marge est saine [5]. Lorsque l’exérèse est incomplète, il n’existe pas de consensus sur la stratégie à adopter. Après exérèse incomplète, le taux de récidive n’est pas négligeable (50%). Une reprise chirurgicale est envisageable pour les CBC de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic. La radiothérapie n’est à envisager qu’en deuxième intention si la chirurgie n’est pas réalisable [10].

Après exérèse, la reconstruction se fait majoritairement par simple suture voire, dans certains cas, par greffe de peau.

Dans certains cas de mauvais pronostic ou de CBC récurrent, une chirurgie micrographique de Mohs peut être réalisée. Cette technique associe une analyse microscopique et topographique permettant de diminuer les marges d’exérèse. Il s’agit d’une technique très coûteuse permettant d’obtenir de très bon résultats mais qui nécessite une équipe qualifiée [11].

2. La radiothérapie

La radiothérapie permet d’obtenir des résultats comparables à la chirurgie d’exérèse mais comporte plus d’effets indésirables. Elle n’est utilisée qu’en seconde intention quand la chirurgie n’est pas possible. Il existe différents types de radiothérapie : aux électrons ou aux photons de haute énergie, la Curiethérapie et les rayons X de moins en moins utilisés. Au préalable, une biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic et le type de CBC. L’utilisation de la radiothérapie est restreinte, elle ne peut pas être réalisée dans les syndromes génétiques, chez les sujets de mois de 60 ans et sur certaines zones trop sensibles. Les effets indésirables aigus de la radiothérapie sont réversibles et se caractérisent majoritairement par des épidermites, des desquamations sèches et des ulcérations superficielles. A l’inverse, les effets indésirables tardifs sont irréversibles et se caractérisent par une atrophie cutanée, une perte de la pilosité et de la sudation, des modifications pigmentaires et des télangiectasies [12]. La Curiethérapie est une technique de radiothérapie limitée au niveau de la zone de la tumeur. En effet, l’irradiation est ciblée grâce à l’introduction des sources radioactives au contact même ou à l’intérieur de la tumeur [5].

3. La photothérapie dynamique

La Haute Autorité de Santé recommande la photothérapie dynamique en seconde intention dans les CBC de bon pronostic, superficiels et non récidivants, confirmés par biopsie. Cette technique est réservée au CBC du tronc, des membres et du cou. Elle consiste à administrer un produit photo-sensibilisant par voie locale ou systémique. Pour être efficace, le produit photo-sensibilisant doit être capté préférentiellement par les cellules tumorales. Le produit photo-sensibilisant est activé par une source lumineuse de longueur d'onde adaptée. Cette activation entraine une destruction sélective des cellules tumorales grâce à des dérivés réactifs de l'oxygène [13]. Le principal produit photo-sensibilisant utilisé est l'aminolévulinate de méthyle METVIXIA®. Il s'agit d'une crème à appliquer sur la peau sur un rayon de 5 à 10 mm autour de la lésion. La zone est ensuite recouverte par un pansement occlusif pendant 3 heures. Le pansement est ensuite retiré, la zone nettoyée avant d'être soumise à l'exposition d'une lumière rouge de longueur d'onde 635 nm [14].

4. Autres thérapeutiques

a) La cryothérapie

La cryothérapie est une technique qui consiste à appliquer du froid sur la surface à détruire. Le froid est apporté par de l'azote liquide ou du protoxyde d'azote. Cette technique n'est utilisable que dans les CBC superficiels localisés sur une zone à faible risque de récidive ou dans les CBC nodulaires bien limités, d'une taille inférieure à 1 cm. Une biopsie préalable est nécessaire [1].

b) Le laser au CO2

Il n'existe pas de recommandation sur l'utilisation du laser au CO2 dans le traitement des CBC [5].

c) *Le curetage-électrocoagulation*

La technique de curetage-électrocoagulation est basée sur la différence de consistance entre le tissu tumoral et la peau normale. Cette technique n'est plus recommandée car il existe d'autres traitements ayant montré leurs preuves [5].

d) *La chimiothérapie anticancéreuse*

L'utilisation de chimiothérapie non ciblée est limitée dans la prise en charge du CBC, car son efficacité est controversée. En effet, il existe peu d'études comparatives randomisées permettant de conclure sur leur efficacité [15, 10]. Le 5 fluoro-uracile est un médicament anti-métabolite cytotoxique. Il peut être utilisé sous forme de gel pour application cutanée. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer son efficacité [15, 10].

L'imiquimod ALDARA® est un médicament immunomodulateur qui induit la libération de cytokines pro-inflammatoires. Il est utilisé sous forme de crème à laisser pénétrer sur huit heures [15, 10].

Le cisplatine est un sel de platine cytotoxique. Il peut être utilisé dans les formes sévères, en dernière ligne, par voie intra-veineuse [10]. Le cetuximab ERBITUX® est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). L'activation de cette voie de signalisation est à l'origine de processus tumoraux. L'utilisation du cetuximab dans le CBC se fait en dehors des indications validées dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché. Cette utilisation est de dernier recours et très controversée [16, 10].

En résumé, la prise en charge du CBC repose sur le traitement chirurgical, la radiothérapie et la photothérapie dynamique. Depuis quelques années, de nouvelles molécules ont révolutionné la prise en charge du CBC. Ces molécules sont des thérapies ciblées, elles inhibent la voie de signalisation Hedgehog (Hh), impliquée dans le CBC. Parmi ces molécules le vismodegib ERIVEDGE® est le premier médicament, par voie orale, à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2013. Il est indiqué dans la prise en charge du CBC localement avancé pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas réalisables et dans la prise en charge du CBC métastatique [5, 10].

II. LA VOIE DE SIGNALISATION HEDGEHOG

A. Description de la voie de signalisation Hedgehog

1. Synthèse des ligands

Les gènes codant pour les ligands Hedgehog (Hh) ont été découverts en 1980 par deux chercheurs, Nusslein-Volhard et Wieschaus, au cours de l'exploration des mutations pouvant affecter ou changer le développement des larves de mouches de fruit [17]. En effet, la mutation du gène Hh, a entrainé l'émergence d'un phénotype de larve de *Drosophila* dit en « hérisson ». C'est l'émergence de ce phénotype qui a donné son nom à la protéine *Hedgehog*, « hérisson » en anglais. Les gènes codant pour la voie Hh ont également été retrouvés chez les vertébrés. Chez les mammifères, trois gènes codant pour trois ligands différents on été identifiés : Sonic Hedgehog (Shh), Desert Hedgehog (Dhh) et Indian Hedgehog (Ihh).

La traduction de ces trois gènes aboutit à la formation des ligands Shh, Ihh et Dhh. Ces ligands doivent ensuite subir différentes étapes de maturation pour devenir actifs et être libérés de leur cellule productrice [17-18].

Le précurseur primaire, de 45 kDa, issu de la traduction de ces gènes, va se cliver en deux parties par auto-protéolyse. Les deux peptides libérés correspondent aux extrémités du précurseur : N-terminale de 19 kDa (HH-N) et C-terminale de 26 kDa (HH-C). L'autoprotéolyse est catalysée par la partie C-terminale du précurseur. En effet, dans un premier temps, la liaison qui maintient ensemble les deux extrémités C et N-terminale, est transformée en liaison thioester beaucoup plus instable. La fixation d'une molécule de cholestérol sur la liaison thioester va entrainer sa rupture. Cette rupture libère alors le peptide N-terminal couplé à du cholestérol et le peptide C-terminal. La partie C-terminale, n'étant plus utile, est dégradée. Dans un second temps, après l'autoprotéolyse, un fragment d'acide palmitique se fixe sur la partie N-terminale, permettant d'obtenir la forme finale et active de la protéine avec une extrémité couplée à du cholestérol et l'autre à de l'acide palmitique (Figure 5).

Grace à ses deux extrémités hydrophobes, l'insertion du ligand dans les membranes cellulaires phospholipidiques est facilitée [19]. Le mécanisme permettant la sécrétion

des ligands Hh n'est pas entièrement connu. Il semblerait qu'une protéine nommée Dispatched (DISP) jouerait un rôle dans le transport transmembranaire des ligands Hh [17].

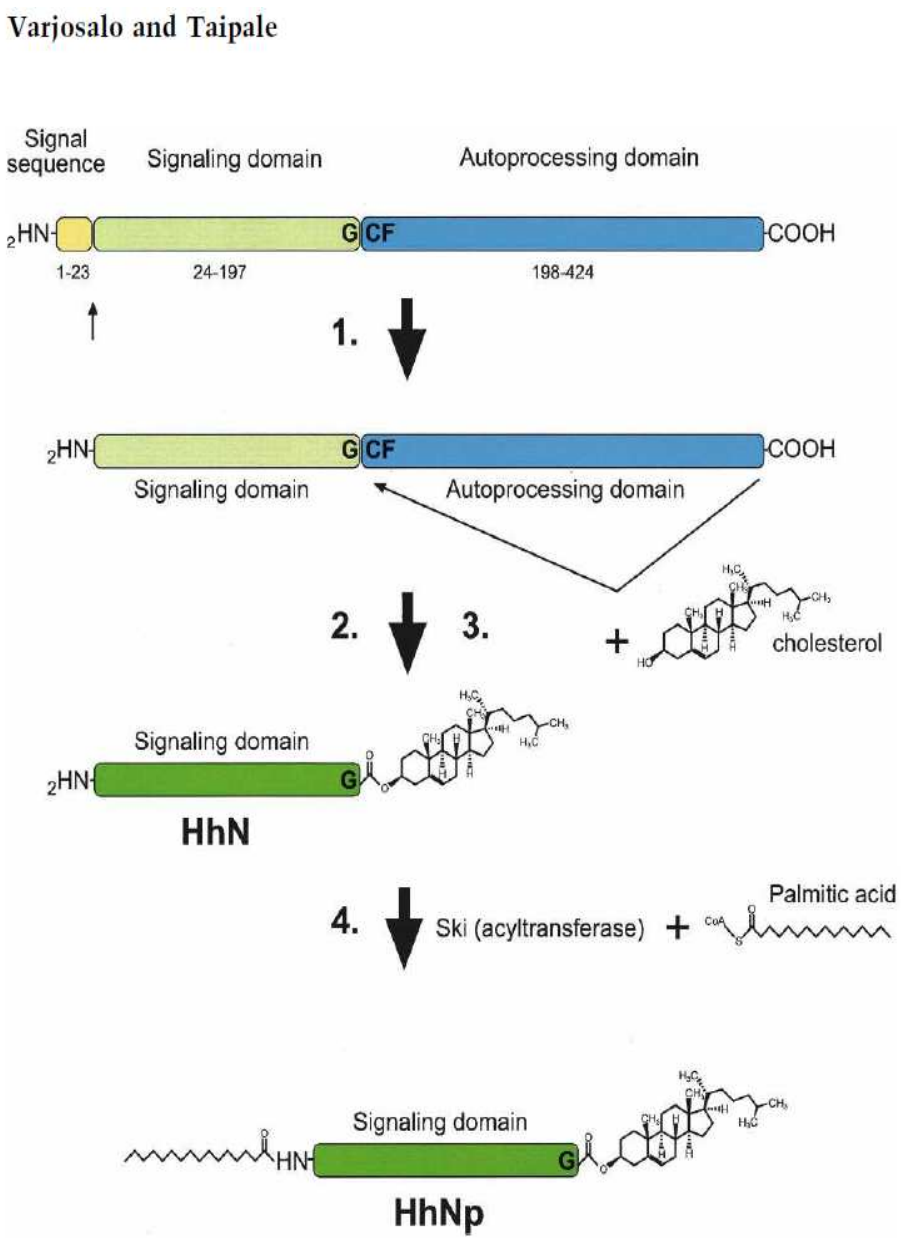


Figure 5 : Maturation des ligands Hh [17]

1) La séquence signal est clivée.
2)3) La partie C-terminale auto-protélolyse le peptide Hh. Une molécule de cholestérol se fixe sur la partie N-terminale qui est libérée.
4) Un fragment d'acide palmitique se fixe sur la partie N-terminale pour obtenir la forme finale et active du ligand Hh.

2. Activation « canonique » : transduction du signal intracellulaire

Les trois ligands, Shh, Ihh et Dhh, utilisent la même voie de signalisation intracellulaire. L'activation de la voie Hh se traduit au final par la transcription de gènes cibles qui contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaire, d'autres vont participer au rétrocontrôle négatif de la voie Hh. A la différence de la drosophile, où la cascade de signalisation intracellulaire est bien connue, chez les mammifères tout n'a pas encore été élucidé [18].

a) *Fixation des ligands Hedgehog sur les récepteurs transmembranaires*

Les ligands, **Shh, Ihh et Dhh vont se fixer sur un récepteur multi-transmembranaire, nommé Patched (PTCH)** présent à la surface des cellules. PTCH est un récepteur possédant 12 régions transmembranaires. Il existe sous deux formes, PTCH1 et PTCH2, dont les caractéristiques ne sont pas toutes connues. Le récepteur PTCH possède une structure très proche de celle de DISP. Il présente également un domaine dit « sensible aux stérols », qui facilite la liaison des ligands Hh couplés à une molécule de cholestérol. **La fixation des ligands sur PTCH est facilitée par des protéines transmembranaires Cdo et Boc** avec à leurs extrémités extracellulaires un fragment d'immunoglobuline et de fibronectine. L'expression de Cdo et Boc est, elle-même, rétrocontrôlée négativement par la voie Hh [17-18].

En l'absence de ligand Hh, le récepteur PTCH est actif, il agit en inhibant une autre protéine appelée Smothenned (Smo). **La fixation de ligand Hh sur PTCH entraîne son inhibition permettant l'activation de Smo [18]**.

Les mécanismes permettant à PTCH d'inhiber Smo ne sont pas totalement élucidés. Il semblerait que PTCH agisse grâce à la collaboration de stérols endogènes comme l'oxystérol ou grâce à des dérivés de la vitamine D3 [17].

Les ligands Hh peuvent également se fixer sur la protéine *Hedgehog Interaction Proteine* (HIP) avec une affinité comparable à la fixation sur PTCH. La liaison du ligand Hh sur HIP a un effet répresseur sur la voie Hh. En effet, si le ligand se fixe sur HIP il ne peut plus se fixer sur PTCH et la transduction du signal intracellulaire ne peut être faite [17].

b) Activation de la protéine Smo

Chez la drosophile, la fixation du ligand Hh sur le récepteur PTCH est facilitée par un autre corécepteur appelé Ihog. Lorsque Smo n'est pas activée, elle est dégradée *via* des lysosomes et des protéasomes [20]. **L'activation de Smo passe par sa phosphorylation et son expression à la surface cellulaire. Sa phosphorylation entraine un changement de sa conformation** au niveau de sa partie C-terminale, vers une conformation dite « ouverte » en comparaison à sa conformation maintenue « fermée » par des interactions intramoléculaires. La phosphorylation de Smo se fait en plusieurs étapes grâce à différentes protéines kinase : PKA, CK1 et Gprk2 (Figure 6). La phosphorylation de Smo par PKA active la cascade de phosphorylation et libère le site de phosphorylation de CK1 puis celui de Gprk2 [21-22]. L'activation de Smo entraine la dissociation d'un complexe intra-cytoplasmique formé entre la protéine costal-2 (Cos-2), la sérine-thréonine kinase fused (Fu), le suppresseur de fused (Su[Fu]) et le facteur de transcription à doigts de zinc cubitus interruptus (Ci) (Figure 7).

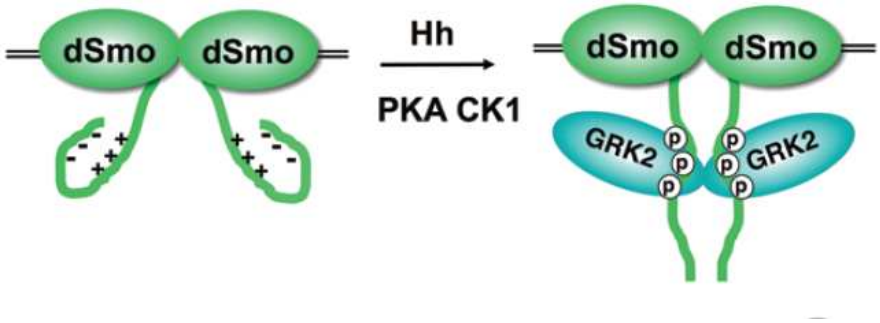


Figure 6 : Changement de conformation de Smo après phosphorylation par PKA, CK1 et GRK2 chez la drosophile [21]

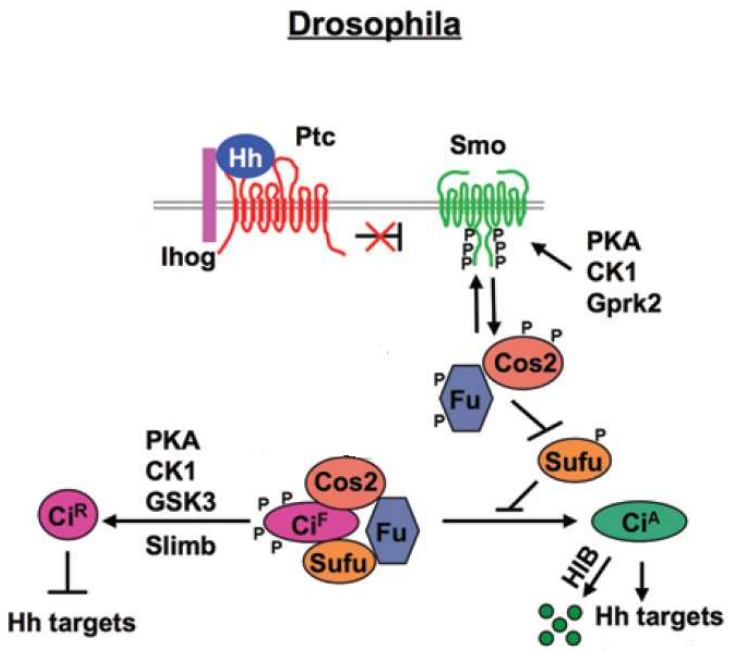


Figure 7 : Transduction du signal intracellulaire de la voie Hh chez la drosophile [21]
Ci est activé en CiA par Fu et va, grâce à sa structure en doigts de zinc, aller se fixer sur l'ADN et activer la transcription de gènes cibles. CiA est ensuite dégradé par un complexe de protéines appelées HIB. En absence de ligand Hh la voie est inactive et Ci est clivé en CiR, forme répressive qui agit en inhibant l'expression des gènes cibles. Ci est transformé en CiR par des phosphorylations successives par PKA, CK1 et GSK3. CiR est ensuite éliminé par un complexe appelé Slimb. En parallèle, SuFu bloque l'activation de la forme active CiA.

Le mécanisme de transduction du signal intracellulaire est différent chez les mammifères [21]. Chez les mammifères, la structure de Smo diverge au niveau de sa partie C-terminale. En effet, les sites de phosphorylation identifiés chez la drosophile ne sont pas conservés. De plus, les microtubules à la surface de la cellule « *primary cilia* » jouent un rôle important dans l'activation de la voie. Pour preuve, une perte des microtubules entraine une perte du signal Hh. Néanmoins, l'activation de Smo se fait par des mécanismes similaires. Elle nécessite également un changement de conformation et de multiples phosphorylations successives.
Tout comme chez la drosophile, en présence du ligand Hh, l'inhibition de PTCH sur Smo est levée. L'expression de Smo, à la surface de la cellule, est ainsi maintenue.

c) Migration dans la « primary cilia »

La protéine transmembranaire **Smo migre vers une zone membranaire appelée « *primary cilia* »**, qui va permettre son activation. La zone « *primary cilia* » grâce aux protéines EVC et EVC2 (Ellis-van Creveld Syndrome protein) joue un rôle de « signaling center ». Smo est phosphorylée par des protéines kinases CK1 et GRK2, ce qui entraine un changement de sa conformation. Gα semble également jouer un rôle dans cette phosphorylation [23].

d) Activation de Gli et expression des gènes cibles

Chez les mammifères, le complexe protéique intracytoplasmique est différent de celui de chez la drosophile. Gli, l'homologue de Ci, existe sous trois formes Gli1, Gli2 et Gli3. L'homologue de Cos2, s'appel Kif7. **Kif7 forme un complexe intracytoplasmique avec SuFu permettant d'activer Gli**. Chez les mammifères, Fu ne semble pas intervenir dans l'activation de la voie [22]. SuFu semble jouer un rôle à la fois dans l'activation et dans l'inactivation de Gli. En effet, chez les souris *Knock out,* pour le gène codant pour SuFu, la voie Hh est activée comme en cas de perte de PTCH [21]. Le rôle de Kif7 dans l'activation de Gli n'est pas encore bien élucidé. **L'activation de la voie, active Gli en GliA. GliA possède une structure lui permettant de se fixer sur l'ADN et d'activer l'expression de gènes cibles.** Parmi ces gènes cibles, le gène codant pour Gli1 va être activé et va permettre de prolonger la réponse cellulaire du signal [17]. La dégradation de GliA pourrait faire intervenir un complexe protéique appelé SPOP.
En absence de ligand Hh, Gli2 et Gli3 sont phosphorylés par PKA, CK1 et GSK3 pour ensuite être protéolysés en GliR par β-TRCP (Figure 8) [23].

L'activation de la voie Hh chez les mammifères est résumée dans la figure 9.

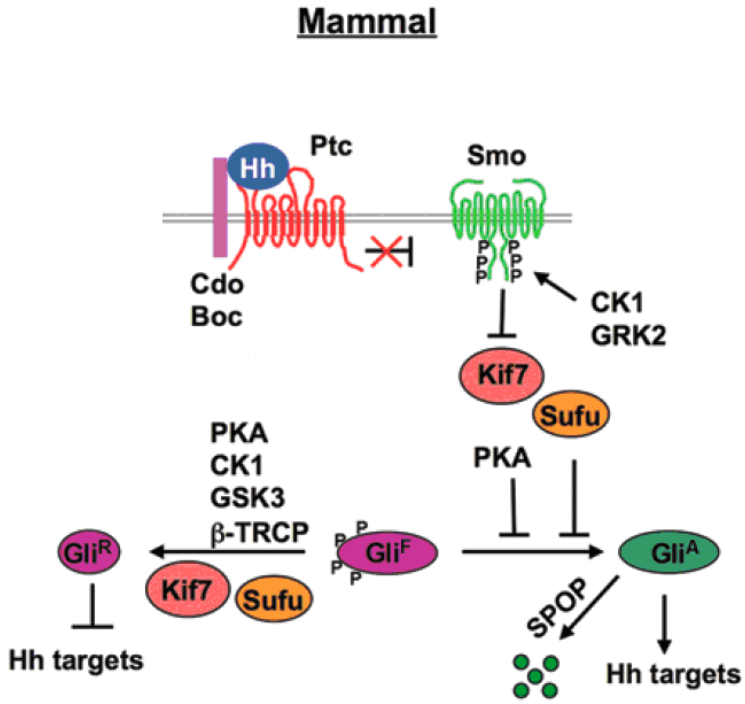
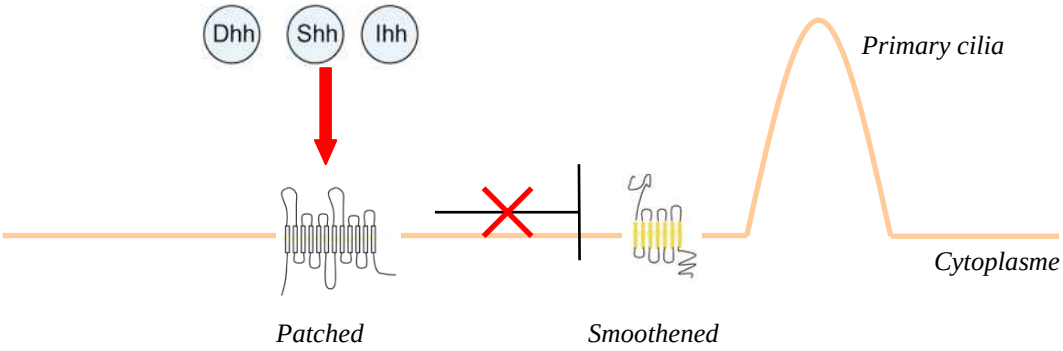


Figure 8 : Transduction du signal intracellulaire de la voie Hh chez les mammifères [21]

Gli est activé en GliA par Fu et va, grâce à sa structure en doigts de zinc, aller se fixer sur l'ADN et activer la transcription de gènes cibles. GliA est ensuite dégradé par un complexe de protéines appelées SPOP. En absence de ligand Hh la voie est inactive et Gli est clivé en CiR, forme répressive qui agit en inhibant l'expression des gènes cibles. Gli est transformé en GliR par des phosphorylations successives par PKA, CK1 et GSK3. GliR est ensuite éliminé par un complexe appelé β-TRCP.

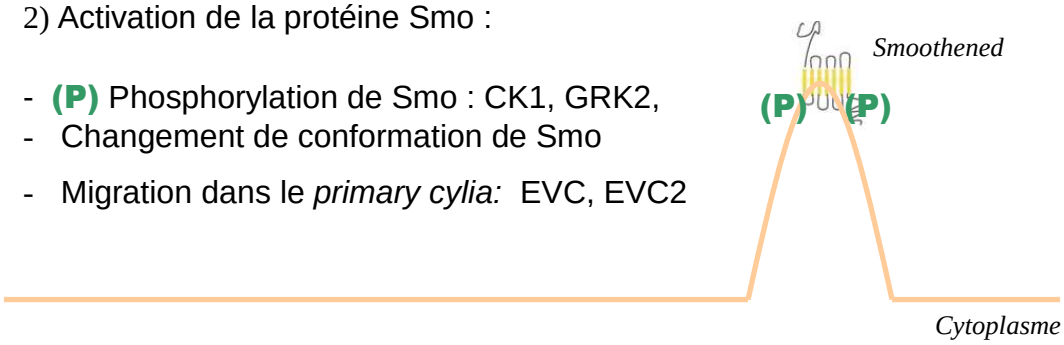
1) Fixation des ligands Hh sur le récepteur PTCH

↳ Levée de l'inhibition de PTCH sur Smo



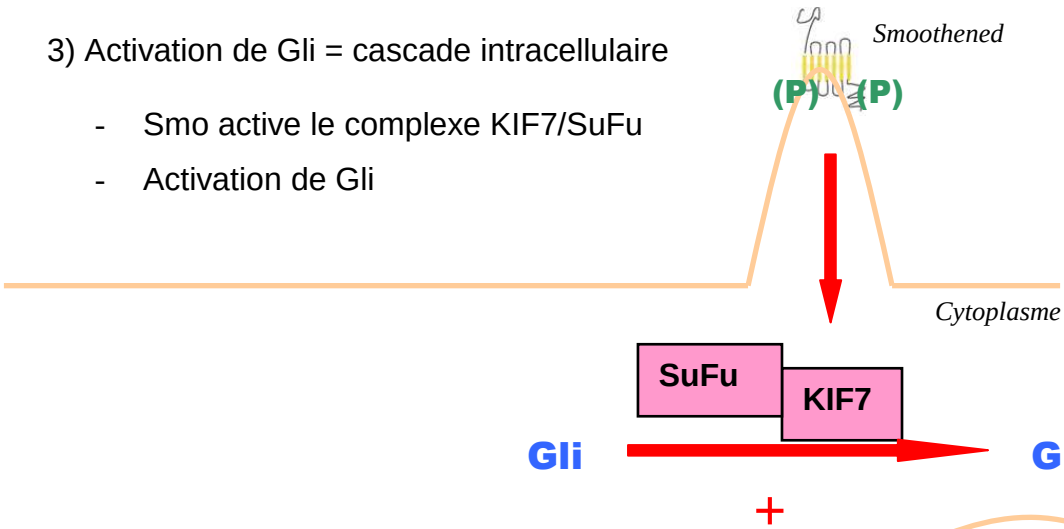
2) Activation de la protéine Smo :

- **(P)** Phosphorylation de Smo : CK1, GRK2,
- Changement de conformation de Smo
- Migration dans le *primary cylia:* EVC, EVC2



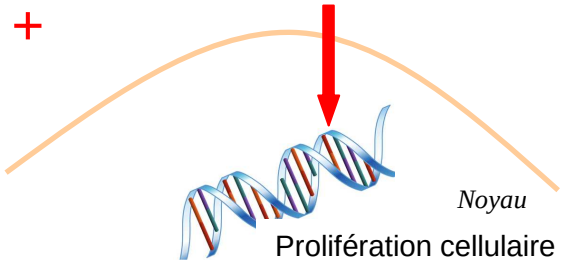
3) Activation de Gli = cascade intracellulaire

- Smo active le complexe KIF7/SuFu
- Activation de Gli



4) Expression des gènes cibles

- Fixation de Gli sur les gènes
- Transcription et traduction des protéines



Prolifération cellulaire

Autocontrôle de la voie

Figure 9 : Activation canonique de la voie Hedgehog

3. Activation « non-canonique » et « non-classique » de la voie Hedgehog

L'activation de la voie Hh de manière dépendante des ligands Hh mais indépendante de Gli est appelée, voie d'activation « non-canonique ». Alors que l'activation de la voie Hh, plus précisément de Gli et de la transcription des gènes cibles, indépendamment des ligands, est appelée voie d'activation « non-classique » (Figure 10).

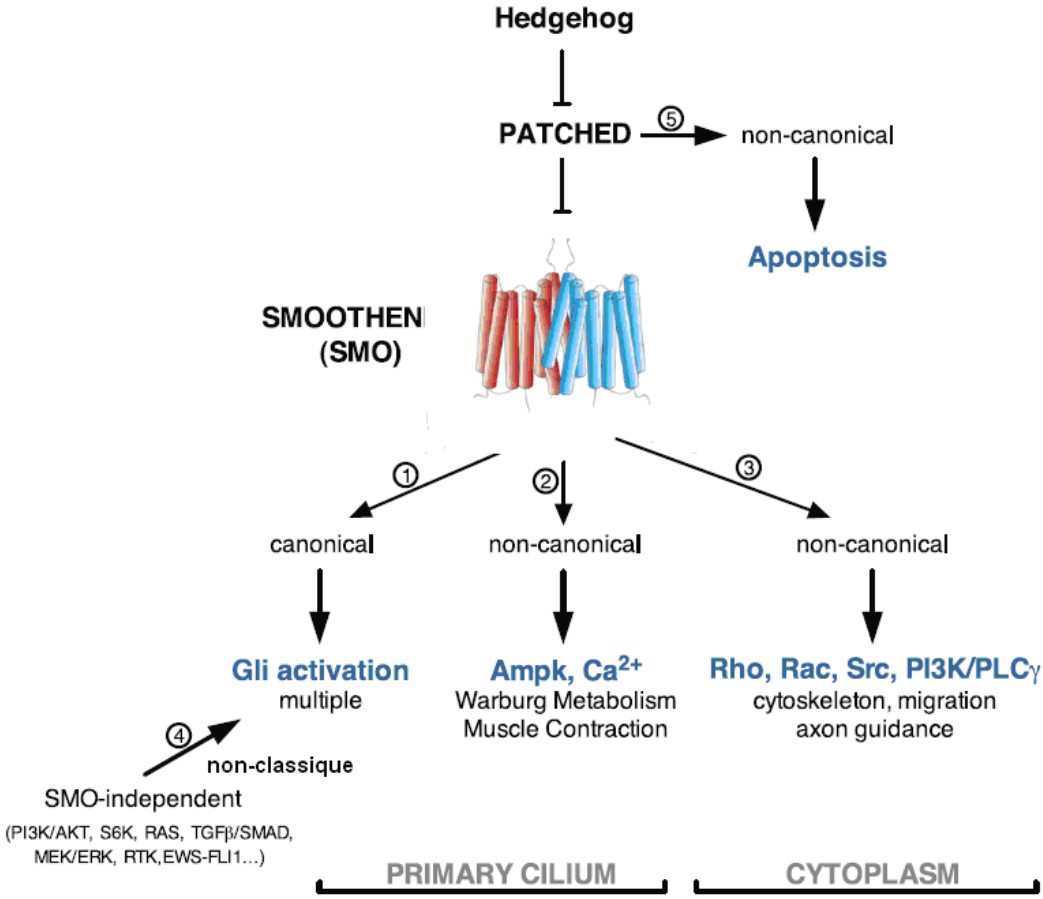


Figure 10 : Les différents mécanismes d'activation de la voie Hedgehog [24]
1) Activation canonique dépendante de ligand, de Smo et de Gli.
2) 3) Activation non-canonique dépendante de ligand et de Smo, indépendamment de Gli.
4) Activation non-classique dépendante de Gli, indépendamment de Smo et des ligands.
5) Activation non-canonique dépendante de ligand et de PATCH.

a) Activation « non-canonique » dépendante exclusivement de PTCH

Il semblerait que le récepteur PTCH soit un récepteur pouvant induire l'apoptose cellulaire. En effet, la survie cellulaire semblerait dépendre de la présence ou non de ligands Hh à leur surface. En absence de ligand Hh, le récepteur induirait une apoptose cellulaire indépendamment de la voie canonique.
Le récepteur PTCH semblerait également intervenir dans la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de la cycline B1. PTCH pourrait faire migrer la cycline B1 du noyau vers le cytoplasme, entrainant une inactivation de la prolifération cellulaire. Dans le CBC, la mutation de PTCH entraine une incapacité d'interaction entre la cycline B1 et PTCH, à l'origine d'une prolifération cellulaire non contrôlée [24-25].

b) Activation « non-canonique » dépendante de Smo

Le calcium ionisé, Ca^{2+}, est impliqué dans l'activation de nombreuses protéines kinases et dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Il joue un rôle de médiateur dans l'activation de la voie Hh. Le Ca^{2+} semblerait également capable d'influencer l'expression des gènes codant pour des ligands Hh [24-25].
La protéine Smo est un récepteur transmembranaire de structure très proche de celles des récepteurs couplés à la protéine G. Cette configuration lui procure la capacité d'activer de petites protéines GTPases telles que Rho, Rac et Src impliquées dans la réorganisation du cytosquelette [24-25].

c) Activation « non-classique »

La voie de signalisation Hh peut être stimulée de manière « non-classique ». En effet, la voie Hh peut être activée par des cytokines pro-inflammatoires ou par certains facteurs de croissance. La transcription des gènes cibles par Gli, peut être induite de manière indépendante de la protéine Smo. Des cytokines ou des chemokines produites par le microenvironnement de la tumeur ou par la tumeur elle-même peuvent activer Gli. La transformation oncogénique des protéines RAS/RAF/MEK/ERK dépendante de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) peut entrainer une activation de Gli et la transcription de gènes cibles. Gli peut également

être activé par d'autres protéines telles que l'ostéopontine, TGF-β, SDF-1/CXCR4, mTOR, PDGF-BB et la protéine kinase C ι/λ. Dans ce cas, l'activation de la voie Hh ne nécessite pas la présence de ligand et induit une propagation tumorale indépendamment de Smo compromettant l'efficacité thérapeutique des médicaments inhibiteurs de Smo [26].

B. Rôle physiologique de la voie Hedgehog

La voie de signalisation Hh est impliquée dans le développement embryonnaire. En effet, au cours de l'embryogénèse la voie Hedgehog est très active et participe au développement du système nerveux central. Shh agiraient de manière concentration-dépendante sur la spécification de la plupart des progéniteurs neuraux. La voie Hedgehog est également impliquée dans la morphogénèse de la tête et des yeux. Comme en témoigne le phénotype de cyclopie retrouvé en l'absence de Shh ou en présence d'inhibiteur de la voie Hh. Au cours du développement embryonnaire, Shh et Ihh sont fortement exprimés au niveau de l'endoderme intestinal, de l'épithélium de l'estomac et au niveau du colon. Ihh semble jouer un rôle dans le maintien des cellules souches intestinales [27]. Au niveau du poumon, la voie Hh joue un rôle important dans la morphogénèse de l'arbre pulmonaire et dans la régulation de la prolifération mésenchymateuse [28]. Shh est fortement exprimée au niveau de la langue, et joue un rôle dans la formation des cellules du goût et le développement des papilles. D'ailleurs, cette expression est maintenue tout au long de la vie [29]. Enfin, la voie Hh intervient dans le développement du pancréas et de la prostate.
Chez l'adulte, la voie Hh est majoritairement quiescente. Elle joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie de certains organes et tissus et dans le renouvellement des cellules souches.

C. Implications pathologiques de la voie Hedgehog

1. Malformations humaines congénitales

La survenue d'une mutation affectant les gènes impliqués dans la voie Hh peut entrainer des malformations humaines congénitales :

- La malformation des membres : formation d'une polydactylie préaxiale touchant 15 naissances sur 10 000. D'autres malformations peuvent atteindre les os, le tube digestif, les reins ou le cœur [30].

- Le syndrome de Gorlin : la mutation de PTCH entraîne des malformations des doigts, du faciès, des dents et des côtes [31].

- L'holoprosencéphalite : malformation cérébrale complexe due à un défaut de clivage, entrainant des manifestations neurologiques. L'holoencéphalite est souvent associée à une mort *in utero* [32].

- Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz : mutation du gène de l'enzyme 7-déshydrocholesterol réductase essentielle à la synthèse du cholestérol. Or, le cholesterol joue un rôle important dans la synthèse et le transport des ligands Hh [30].

2. Cancers

Dans certains processus cancéreux, la voie Hh est hyperactivée et contribue à la prolifération cellulaire. Cette hyperactivation peut se faire de deux manières : de manière dépendante des ligands Hh et de manière indépendante des ligands.

a) Hyperactivation de manière indépendante des ligands

Des mutations ont été identifiées comme éléments activateurs de la voie Hh.
La mutation du récepteur PTCH peut entrainer une levée de l'inhibition de la protéine Smo et donc une activation de la cascade intracellulaire (Figure 11 A). Cette mutation a été retrouvée dans le syndrome de Gorlin mais également dans plus de

90% des cas de CBC et dans 20% des médulloblastomes. Des mutations de la protéine Smo (L412F, R532Q, W535L) ont été également retrouvées dans des cas de CBC et dans des médulloblastomes. D'autres mutations à des niveaux différents, comme la mutation de Sufu, peuvent également être à l'origine d'un processus tumoral et d'une hyperactivation de la voie Hh [33-35].

b) Hyperactivation de manière dépendante des ligands

L'hyperactivation de la voie Hh par une augmentation du nombre de ligands est un mécanisme moins bien élucidé. L'augmentation de l'hyperactivation par les ligands dépend de plusieurs facteurs : du type de tumeur, de son microenvironnement, des interactions avec d'autres voies d'activation tumorales et d'autre facteurs moins bien identifiés [33-35].

(1) Activation autocrine

Les cellules tumorales secrètent d'avantage de ligands Hh, ce qui entraine une hyperactivation de la voie Hh. En effet, la cellule tumorale qui sécrète les ligands Hh va activer sa propre cascade intracellulaire (Figure 11 B). Cette hypothèse est envisagée dans le cancer du poumon, du sein, de l'estomac et de la prostate [33-35].

(2) Activation paracrine

Les cellules tumorales sécrètent davantage de ligands Hh qui peuvent stimuler les récepteurs PTCH des cellules du microenvironnement. L'hyperactivation de la cascade intracellulaire a lieu au niveau des cellules du microenvironnement, appelées également cellules du stroma (Figure 11 C). Cette hypothèse a été proposée dans des cancers du pancréas et des cancers colorectaux [33-35].

(3) Activation paracrine inversée

La voie Hh des cellules tumorales est stimulée par des ligands Hh sécrétés eux même par les cellules de son microenvironnement (Figure 11 D). Cette hypothèse a été proposée dans des cancers liquides comme le myélome multiple [33-35].

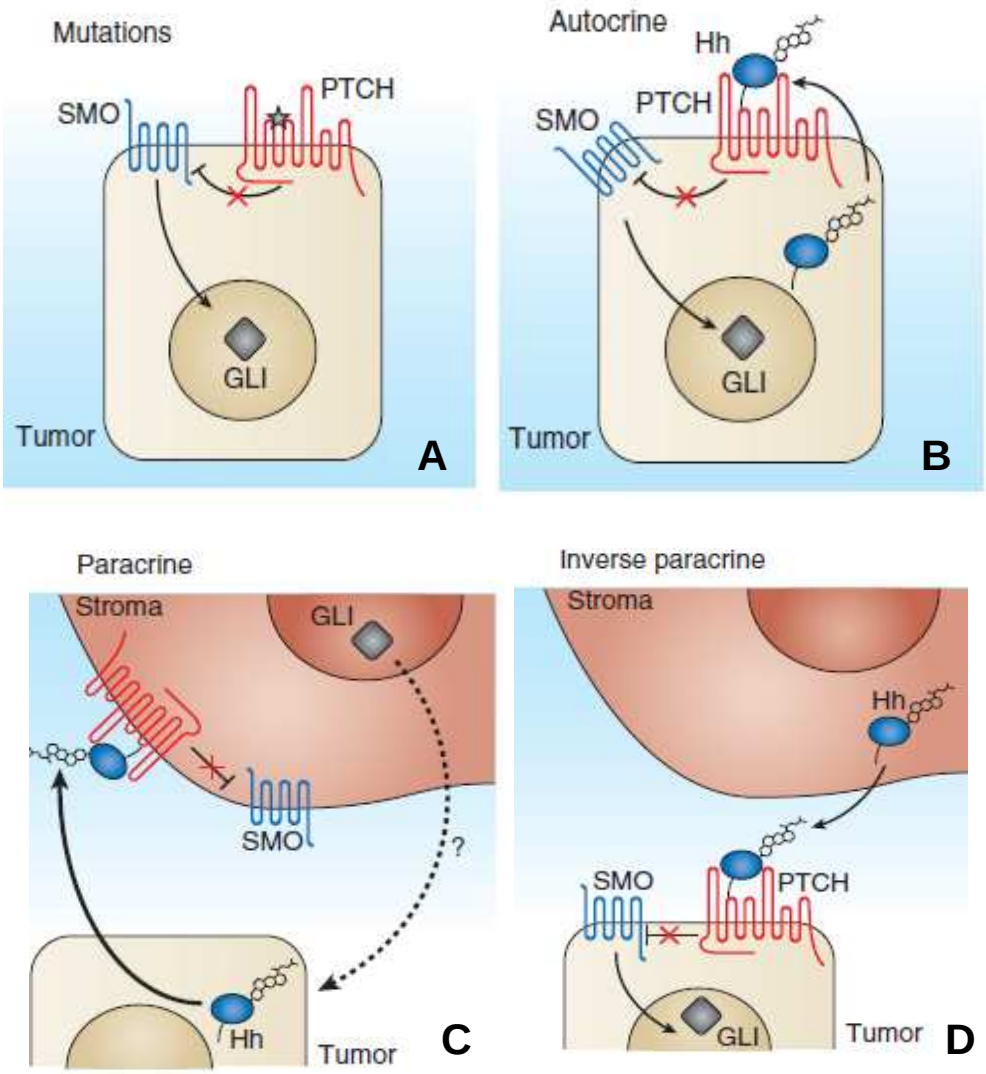


Figure 11 : Mécanismes tumoraux et hyperactivation de la voie Hh [33]
A : Hyperactivation de manière indépendante des ligands
B : Hyperactivation dépendante des ligands : autocrine
C : Hyperactivation dépendante des ligands : paracrine
D : Hyperactivation dépendante des ligands : paracrine inversée

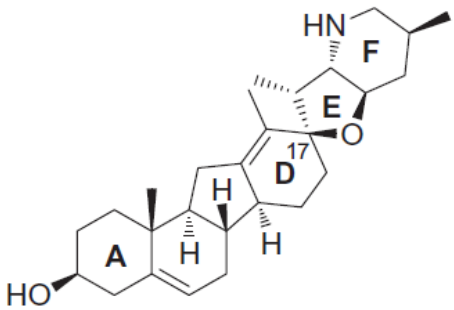
Ainsi, l'hyperactivation de la voie de signalisation Hh joue un rôle majeur dans la cancérogénèse des CBC. La mutation du gène codant pour le récepteur PTCH a été identifiée dans 90% des cas de CBC sporadique. Cette mutation se traduit souvent par la perte d'une portion de chromosome 9q rendant le récepteur PTCH non-fonctionnel. En effet, le récepteur PTCH n'est plus capable d'inhiber la protéine Smo entrainant une hyperactivation de la voie de signalisation Hh. Cette hyperactivation peut également être due à une mutation de la protéine Smo, mutation qui lui confère une résistance à l'inhibition de PTCH [36].

La découverte de l'implication de la voie Hh dans le développement de certains cancers a orienté la recherche sur cette voie de signalisation, afin de développer des traitements inhibant l'hyperactivation à l'origine du processus tumoral. L'inhibition de la protéine Smo s'est avérée être une cible thérapeutique intéressante.

D. Modulation pharmacologique de la voie Hedgehog

1. La Cyclopamine : premier inhibiteur de la voie Hedgehog

Le premier inhibiteur de la voie Hh est un inhibiteur de la protéine Smo. Il a été découvert en 1963, suite à la naissance d'agneaux présentant des malformations congénitales (cyclopie) et mis au monde par des brebis ayant ingéré du maïs du genre « *Veratrum californicum* ». L'analyse des plantes de maïs a permis d'isoler la molécule responsable de ce phénotype : la cyclopamine (Figure 12) (37).



cyclopamine

EC_{50} ~ 300 nM

Figure 12 : Molécule de cyclopamine isolée à partir de maïs *Veratum californicum*

Le mécanisme d'action de la cyclopamine n'a été élucidé que quarante ans plus tard. Cette molécule est le premier inhibiteur de la protéine Smo à être identifié [38].
En raison de son effet inhibiteur modéré et de ces propriétés pharmacocinétiques peu intéressantes (faible solubilité), les essais cliniques sur cette molécule n'ont pas été concluants [39].

2. Criblage de molécules inhibitrices de la voie Hedgehog

L'industrie pharmaceutique a développé le criblage de molécules à grande échelle à la recherche d'autres inhibiteurs de la voie Hh (Figure 13).

a) Inhibiteurs agissant en amont et en aval de Smo

Certains inhibiteurs agissent en amont de la protéine Smo. Ils agissent au niveau des ligands Shh, Ihh et Dhh, en empêchant leur fixation sur le récepteur PTCH.
Les inhibiteurs, ci-dessous, agissent en amont de Smo :

- Robotnikinin : inhibiteur de Shh,
- 5^{E1} : anticorps monoclonal qui empêche la fixation du ligand Hh sur PTCH,
- SANT,
- CA1 et CA2,
- ALLO1 et ALLO2,
- Composant 5 [33-35;39-40].

D'autres inhibiteurs agissent en aval de Smo, dans la cascade intracellulaire. Ce sont des inhibiteurs de Gli qui empêchent l'expression des gènes cibles. Leur potentiel thérapeutique est intéressant.
Les inhibiteurs, ci-dessous, agissent en aval de Smo en inhibant Gli :

- GANT58 et GANT61 : inhibiteurs de Gli,
- Arsenic trioxide,
- HPI 1 à 4,
- Rapamycine,
- Myristoylated [33-35;39-40].

b) Les inhibiteurs directs de Smo

La jervine est une molécule isolée à partir des plantes de maïs possédant également des propriétés anti-Smo. Le premier inhibiteur semi-synthétique de Smo est un dérivé de la cyclopamine, plus puissant, appelée KAAD-cyclopamine.
De nombreux autres inhiteurs de Smo ont été identifiés, chacun ayant des sites d'antagonisme de Smo différents les uns des autres [39].

Les inhibiteurs de Smo, ci-dessous, sont en cours de développement :

- GDC 0449 = vismodegib (Curis/Roche), AMM en 2013, études de phase I et II encore en cours dans d'autres indications,
- LDE225 = Sonidegib (Novartis), études de phase I, II et III,
- BMS-833923 (Bristol-Myers Squibb), études de phase I et II,
- PF-04449913 (Pfizer), études de phase I et II,
- LY2940680 (Eli Lilly), études de phase I et II,
- SANT-2 SANT-75,
- Itraconazole, étude de phase 2,
- IPI 269609 et IPI 926 = Saridegib, études cliniques stoppées,
- TAK-441, études cliniques stoppées [33-35;39-40].

L'itraconazole est un médicament largement utilisé pour ses propriétés anti-fongiques. Les études *in vivo* et *in vitro* ont montré que l'itraconazole est également un inhibiteur de la voie de signalisation Hh. Il est notamment capable d'inhiber la voie Hh en cas de mutation de Smo [10].

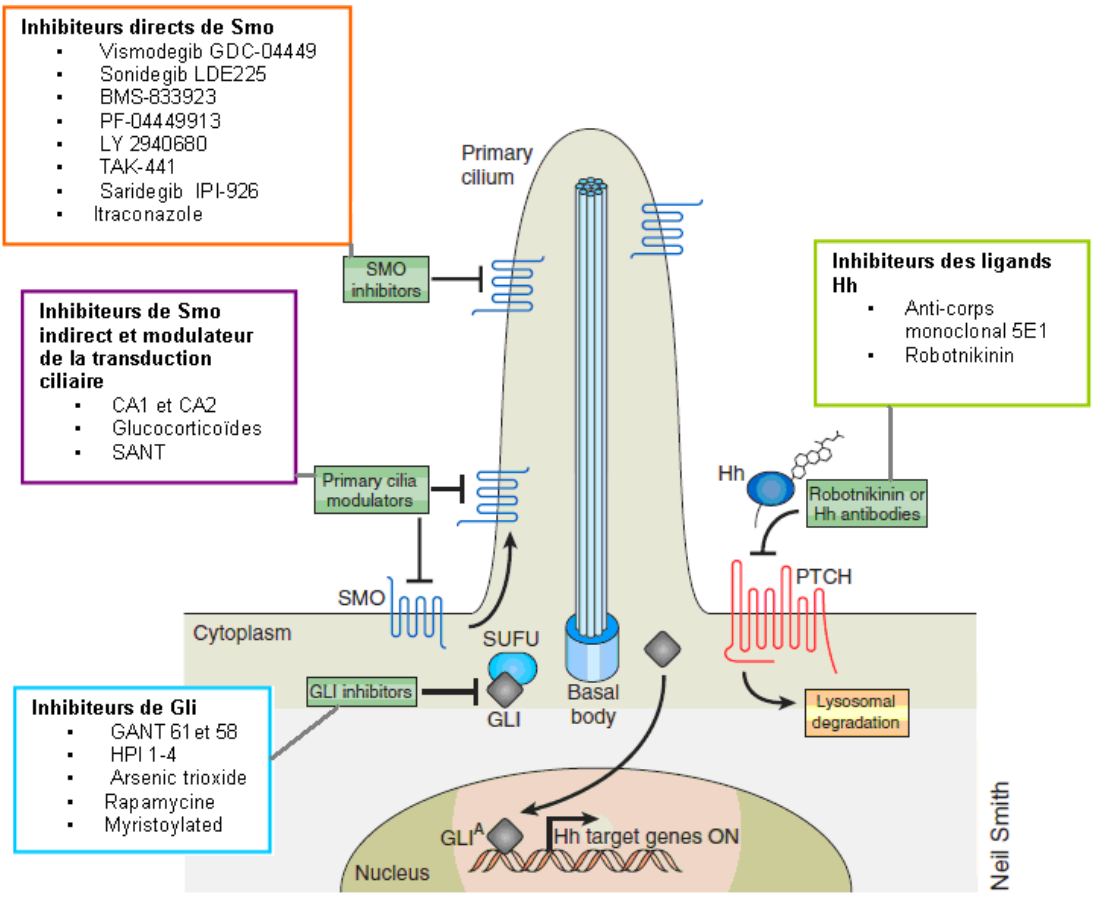


Figure 13 : Cible d'action des différents inhibiteurs de la voie Hh [33]

Pour la plus part, ces inhibiteurs sont encore en cours de développement dans des études de phase I, II ou III. La majorité des études cliniques sont ou ont été faites sur des patients atteints de CBC. Le sonidegib et le vismodegib ont également été testés dans le traitement du médulloblastome [41].

L'inhibiteur de la protéine Smo, appéle Vismodegib, ou GDC-0449 au cours de son développement, est la molécule la plus avancée. Elle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en 2013. En effet, dès les premiers tests cliniques, le vismodegib a montré une efficacité anticancéreuse chez les patients atteints de CBC.

III. LE VISMODEGIB, PREMIER INHIBITEUR DE LA VOIE HEDGEHOG DANS LE CANCER BASOCELLULAIRE

A. Généralités

Le vismodegib ERIVEDGE®, appelé GDC-0449 pendant sa phase de développement, est le premier inhibiteur de la voie Hh utilisé en clinique. Depuis janvier 2012, la US Food and Drug Administration (FDA) a autorisé sa commercialisation. Il a obtenu son AMM dans le traitement des patients adultes atteints de CBC en 2013, en France. Le vismodegib a obtenu l'indication dans le traitement des CBC métastatiques symptomatiques et des CBC avancés pour lesquels la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (Figure 14) [43]. En effet, dans certains cas, la chirurgie n'est pas envisageable, d'une part parce qu'elle pourrait entrainer une mutilation post-chirurgicale (ablation d'une partie du visage), d'autre part parce qu'elle pourrait être à l'origine d'une importante morbidité. De plus, après plusieurs opérations chirurgicales dans les CBC avancés, en cas de récidive, la reprise chirurgicale est difficile et peu prometteuse. Les indications à la radiothérapie sont également restreintes. Elle n'est pas réalisable dans certains syndromes génétiques, sur certaines localisations tumorales et en cas de surexposition aux rayons.

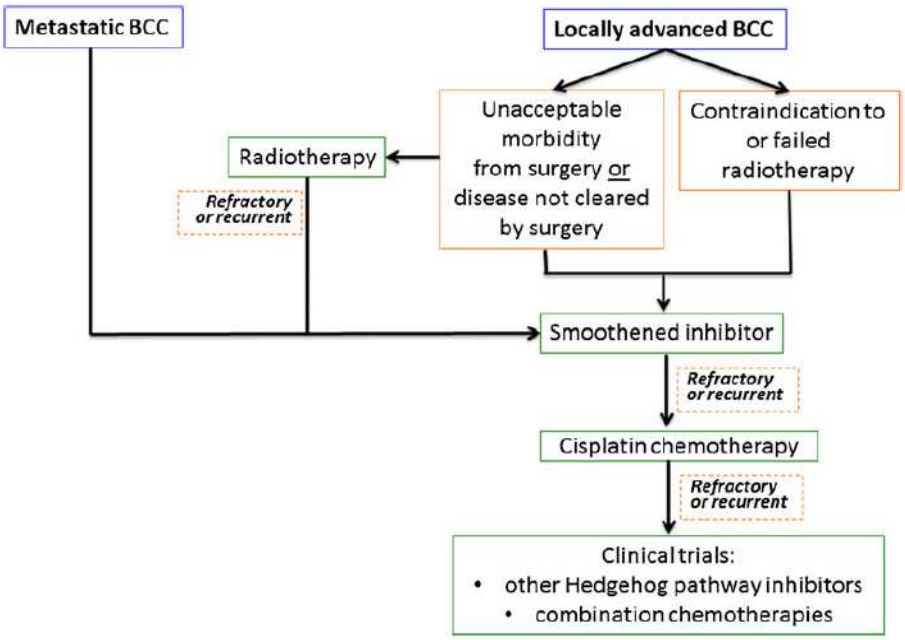


Figure 14 : Place du vismodegib dans la prise en charge du CBC [42]

Le vismodegib est considéré comme un traitement de recours. La commission de la transparence a donné un avis favorable à l'inscription de ERIVEDGE® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et sur la liste des spécialités agréés à l'usage des collectivités [44]. L'AMM européenne a été octroyée le 12 juillet 2013 par European Medicines Agency. En France, le vismodegib a été disponible dans un premier temps dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative avant d'être disponible sur le marché.

Le vismodegib se présente sous forme de gélule de 150 mg et la posologie recommandée est de 150 mg par jour. La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie. En effet, au cours des différents essais cliniques, les traitements sont poursuivis jusqu'à progression du cancer ou arrêtés en cas d'intolérance majeure. Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être évalué régulièrement pour chaque patient [43].

Le vismodegib ($C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_3S$) est une base cristalline avec un pka à 3.8 (Figure 15). Il se caractérise par une très forte lipophilie avec une solubilité dépendante du pH. Son poids moléculaire est de 421.3 g/mol [45].

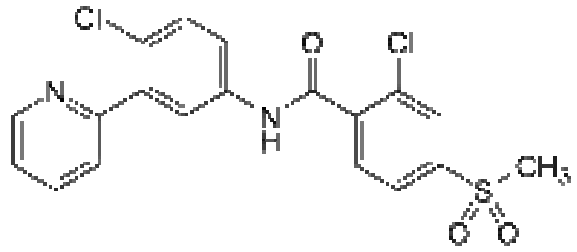


Figure 15 : Structure chimique du vismodegib

Le vismodegib est un inhibiteur de la voie Hh. Il se fixe sur la protéine transmembranaire Smo et entraîne son inhibition. Cette inhibition inactive la cascade de signalisation intracellulaire et l'expression des gènes cibles [46].

B. Etudes cliniques

1. Etudes cliniques de phase 1

Les études de phase I ont permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques du vismodegib et de définir un schéma posologique.

a) Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du vismodegib est non linéaire. Sa résorption et sa fixation aux protéines plasmatiques sont saturables [47-48].

(1) Résorption

La résorption, *per os*, du vismodegib est limitée. En effet, cette molécule est peu hydrophile et sa solubilité est dépendante du pH gastro-intestinal. A la suite de l'administration successive d'une dose de 150 mg, puis de 270 mg la concentration plasmatique en vismodegib augmente. Mais au-delà d'une dose de 540 mg, la concentration maximale en vismodegib reste identique par rapport à celle obtenue précédemment (Figure 16). Ce phénomène s'explique par un mécanisme de saturation de la résorption du vismodegib. La biodisponibilité du vismodegib est de 31.8% (CV = 14.5%) [5,43,47].

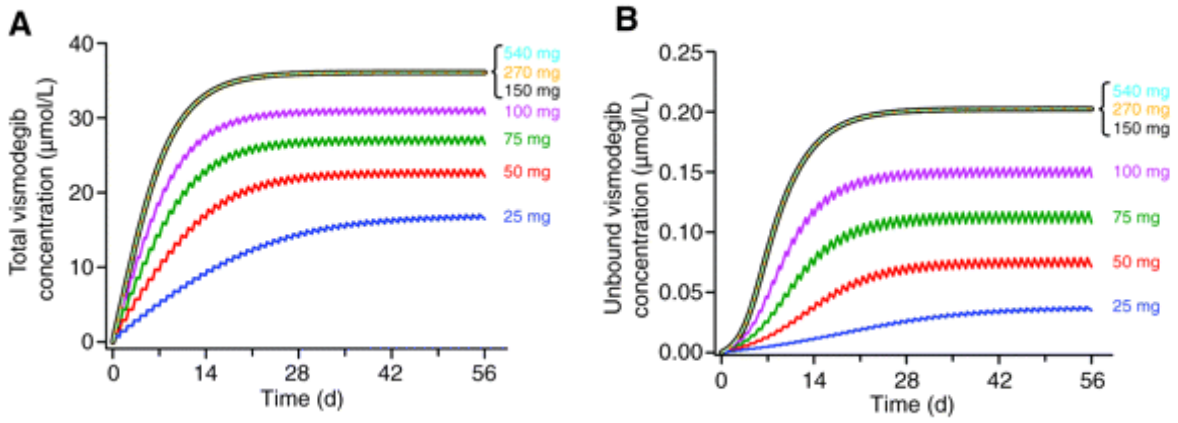


Figure 16 : Analyse des concentrations plasmatiques en vismodegib total et libre en fonction des doses administrées [49]

Simulation des concentrations plasmatiques en vismodegib total (A) et en vismodegib libre (B) après administration quotidienne de doses de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 270 mg et 540 mg de vismodegib.

(2) Distribution

Après administration d'une dose unique de 150 mg, le volume de distribution du vismodegib est de 16.4L et de 26.6L lorsque l'état d'équilibre plasmatique est atteint, en moyenne après 7 à 21 jours de traitement. Le vismodegib est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97%), majoritairement à l'alpha-1-globuline acide mais également à l'albumine [43,47-48]. L'exposition plasmatique du vismodegib est uniquement liée au taux d'alpha-1-globuline acide [50].

(3) Métabolisme et élimination

Le vismodegib est métabolisé au niveau hépatique par oxydation *via* les isoformes 3A4 et 2C9 du cytochrome (CYP) 450. Cette oxydation permet d'obtenir les métabolites M1, M3 et M14. Il subit également une glucuronidation par l' Uridyl Glucuronide Transferase (UGT) permettant d'obtenir les métabolites M4 et M5 et le clivage du cycle pyridine les métabolites M13 et M18. Il semblerait que le vismodegib soit un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et possiblement du BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) ce qui pourrait être à l'origine d'interactions médicamenteuses. La demi-vie du vismodegib est de 12 jours après une dose unique et de 4 jours après des administrations quotidiennes répétées. L'élimination

du médicament et de ses métabolites se fait majoritairement dans les *faeces* (82%) [43,47].
La prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur sa pharmacocinétique. Après administration d'une dose unique de 150 mg de vismodegib, la prise d'un repas riche en graisse augmente significativement l'exposition plasmatique du vismodegib en comparaison à une situation de jeûne. Mais après des doses répétées, à l'état d'équilibre, la prise d'un repas n'influence pas significativement la pharmacocinétique du vismodegib [50].

(4) Pharmacocinétique de population

L'analyse pharmacocinétique de population, des paramètres pharmacocinétiques du vismodegib, a mis en évidence une variabilité pharmacocinétique interindividuelle modérée et une variabilité intra-individuelle de 27%. Le patient type, pris dans cette étude, était âgé de 60 ans, pour un poids de 75 kg et avec un taux d'alpha-1-globuline de 30mM [5].

b) Premières données d'efficacité et posologie

Les premières données d'efficacité dans le CBC sont prometteuses : 54% de réponse objective, 33% de stabilité des lésions et 12% de progression [51].
Une étude de phase IB a montré qu'une diminution de dose ou un espacement des prises de vismodegib pourrait entrainer des concentrations plasmatiques sub-optimales pouvant compromettre l'efficacité du traitement. En effet, après une administration d'une dose de 150 mg de vismodegib trois ou une fois par semaine, les concentrations plasmatiques en fraction libre de vismodegib sont diminuées de 60% et de 85% respectivement et de 47% après l'administration de dose quotidienne de 75 mg [49].

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus. Cependant, il n'existe aucune donnée d'adaptation de posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ni pour les patients pédiatriques. En effet, à l'heure actuelle, aucune étude clinique n'a été réalisée dans ces populations spécifiques [5,43].

2. Etude de phase II

L'étude pivotale ERIVANCE BCC (SHH4476g) a évalué l'efficacité du vismodegib dans la prise en charge du CBC [52]. Il s'agit d'une étude multicentrique, non comparative, à deux cohortes de patients, CBC métastatique et CBC localement avancé pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées. L'étude ERIVANCE est non comparative car il n'existe pas de comparateur pertinent dans la prise en charge du CBC métastatique et localement avancé.
Les deux cohortes de patients ont reçu tous les jours 150 mg *per os* de vismodegib jusqu'à progression de la maladie et/ou toxicité sévère nécessitant l'arrêt du traitement.
Tous les patients inclus sont âgés de plus de 18 ans. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), évaluant l'état général du patient, devait être inférieur ou égal à 2 permettant aux patients de pratiquer des activités de la vie courante [53]. Les patients devaient avoir une numération de la formule sanguine satisfaisante (hémoglobine > 8.5 g/dl, granulocyte ≥ 1000/µl et plaquettes ≥ 75000/µl) et une fonction hépatique satisfaisante : aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) ≤ 3 fois et bilirubine ≤ 1.5 fois à la limite supérieure normale.
Dans la cohorte de CBC avec métastases, les métastases devaient être confirmées histologiquement et évaluées selon les Critères d'Evaluation de Réponse des Tumeurs Solides (RECIST) [54].
Dans la cohorte de CBC localement avancé, les lésions devaient mesurer au moins 10 mm de diamètre et être inappropriées à la chirurgie et/ou à la radiothérapie.

Le critère d'évaluation principal, en termes d'efficacité, était défini comme « une réponse complète ou partielle déterminée sur deux évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines » par un comité de revue indépendant. Dans la cohorte de patients métastatiques, la réponse tumorale était évaluée selon le score RECIST. Dans la cohorte des patients avec un CBC localement avancé, l'évolution de la tumeur était basée sur une analyse visuelle, sur photographie, de la tumeur externe, et par mesure des lésions tumorales par imagerie plus ou moins accompagnée d'une biopsie. Dans les deux cohortes, la réponse objective était

définie comme une réduction de la taille des lésions cibles supérieure ou égale à 30%.

Les critères secondaires de l'étude étaient :

- Le pourcentage de réponse objective, évalué cette fois ci par l'investigateur,
- La durée médiane de la réponse objective et la survie sans progression, évaluées par le comité de revue indépendant et par l'investigateur
- La survie globale, évaluée par l'investigateur,
- La qualité de vie, évaluée par un questionnaire spécifique SF-36.

Une différence de réponse objective de plus de 10% dans le CBC métastatique et de plus de 20% dans le CBC localement avancé ont validé le bénéfice clinique du vismodegib.

Au total, 104 patients ont été inclus dans l'étude, 33 dans la cohorte de patients avec un CBC métastatique et 71 dans la cohorte de patients avec un CBC localement avancé. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau IV. Dans les deux cohortes, certains patients avaient déjà été traités antérieurement, 93% par chirurgie et 42.5% par radiothérapie. Dans cette étude, l'âge médian des patients était de 62 ans (46 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans) avec un sexe ratio homme/femme de 61/39.

Tableau IV : Caractéristiques des patients à l'inclusion [44]

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCla (n=63)
Age (années)		
Moyenne (écart-type)	61,6 (11,4)	61,4 (16,9)
Médiane	62,0	62,0
Min – Max	38 – 92	21 – 101
Sexe		
Homme	24 (72,7%)	35 (55,6%)
Femme	9 (27,3%)	28 (44,4%)
Indice de performance ECOG		
0	13 (39,4%)	48 (76,2%)
1	19 (57,6%)	13 (20,6%)
2	1 (3,0%)	2 (3,2%)
Nombre de lésions cibles		
1	9 (27,3%)	40 (63,5%)
2	4 (12,1%)	12 (19,1%)
3	9 (27,3%)	6 (9,5%)
> 3	11 (33,3%)	5 (7,9%)
Principales localisations des lésions		
Poumon	22 (66,7%)	-
Ganglions lymphatiques	7 (21,2%)	-
Médiastin	3 (9,1%)	-
Cuir chevelu	-	18 (28,6%)
Front	-	15 (23,8%)
Nez	-	9 (14,3%)
Joue	-	8 (12,7%)
Oreille	-	8 (12,7%)

Les patients ont été traités en moyenne sur une durée de 9,7 mois. La médiane de survie est similaire dans les deux cohortes et est de 11,6 mois. Le pourcentage de réponse objective est de 30,3% dans la cohorte de patients métastatiques (P = 0,0011) et de 42,9% dans chez les patients avec un CBC localement avancé (P < 0,0001). La réduction maximale de la taille de la lésion est représentée dans les diagrammes en cascades, pour les CBC métastatiques figure 17 et pour les CBC localement avancés figure 18. Le temps nécessaire pour obtenir une réduction de la masse tumorale a été estimé entre 5 à 7 mois. Les résultats sur les critères secondaires sont présentés dans le tableau V. Au total, 42% des patients de la cohorte CBC métastatique et 55% de la cohorte de CBC localement avancé, ont arrêté leur traitement au cours de l'étude. 23% de ces arrêts sont dus aux effets indésirables et 38% par décision des patients (Tableau VI).

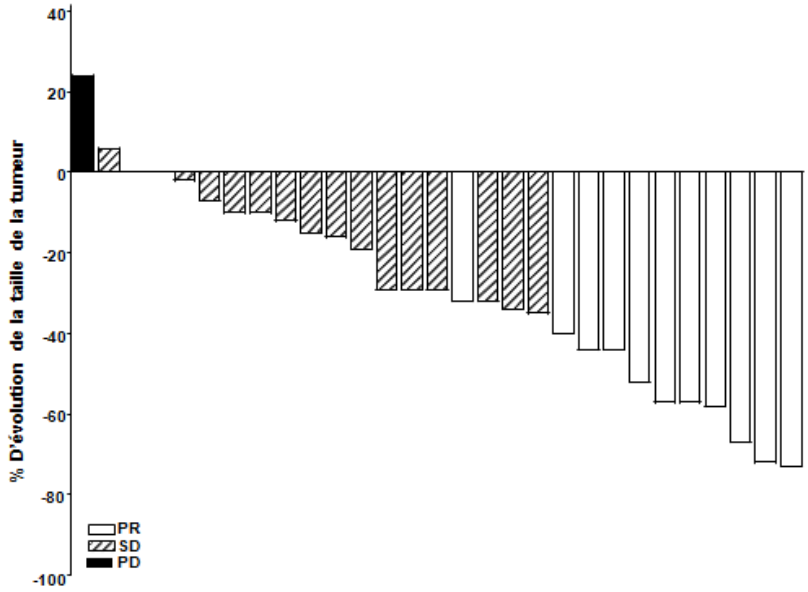


Figure 17 : Diagramme en cascade représentant la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient dans la cohorte des CBC métastatiques [55]

La taille de la tumeur est basée sur la somme des plus grands diamètres des lésions cibles.
PD = progression de la maladie, SD = maladie stable, PR = réponse partielle.
Chez 3 patients, il n'a pas été observé de réduction de la taille tumorale (meilleure réponse en pourcentage). Ces patients sont représentés par des barres minimales positives sur le diagramme. Quatre patients ont été exclus du diagramme: 3 patients avec une maladie stable n'ont été évalués que pour des lésions non-ciblées et 1 patient était non évaluable.

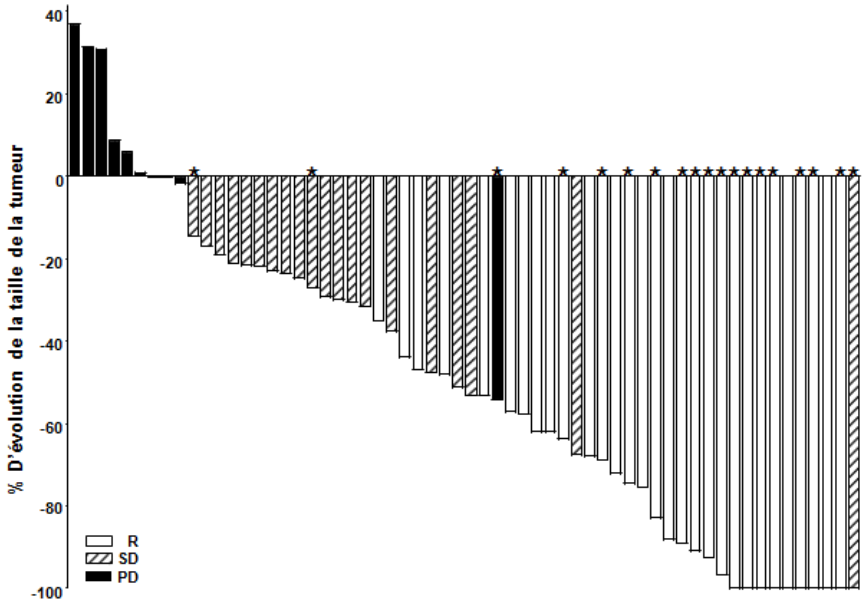


Figure 18 : Diagramme en cascade représentant la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient dans la cohorte des CBC localement avancé [55]

La taille de la tumeur est basée sur la somme des dimensions des plus grandes lésions cibles.
*PD= progression de la maladie, SD = maladie stable, R = réponse, * = disparition complète de(s) ulcération(s). Quatre patients n'ont pas eu de mesure de lésion et n'ont pas été intégrés dans le graphique.*

Tableau V : Résultats sur les critères secondaires [44]

Critères secondaires	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCIa (n=63)
Pourcentage de réponse objective - évalué par l'investigateur	15 (45,5%)	38 (60,3%)
Durée médiane de la réponse objective - évalué par un comité de revue indépendant - évalué par l'investigateur	7,6 mois 12,9 mois	7,6 mois 7,6 mois
Survie sans progression (durée médiane) - évalué par un comité de revue indépendant - évalué par l'investigateur	9,5 mois 9,2 mois	9,5 mois 11,3 mois
Survie globale (durée médiane) - évalué par l'investigateur	Non évaluable	Non évaluable
Qualité de vie - score PCS (état de santé physique) - score MCS (état de santé psychologique)	– 1,9 points + 2,3 points	

Tableau VI : Nombre et cause d'arrêt de traitement [44]

Causes des arrêts de traitement	Cohorte CBCm (n=33)	Cohorte CBCIa (n=71)
Décision du patient	2 (6,1%)	18 (25,4%)
Événement indésirable	1 (3%)	11 (15,5%)
Progression de la maladie	6 (18,2%)	5 (7,0%)
Décès	1 (3,0%)	2 (2,8%)
Décision médicale	2 (6,1%)	1 (1,4%)
Perte de suivi	2 (6,1%)	1 (1,4%)
Non renseignée	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Total	**14 (42,4%)**	**39 (54,9%)**

L'efficacité du vismodegib a également été évaluée au cours d'un essai clinique de phase II dans le traitement du syndrome de Gorlin. Le vismodegib a permis de diminuer de 71% la taille des lésions tumorales, contre 21% de diminution dans le bras placebo. *P* = 0,003 [56].

3. Profil de tolérance

La tolérance a été évaluée au cours de l'étude pivotale ERIVANCE mais également par une étude de phase II appelée STEVIE dont c'était l'objectif principal [52,57].
Au cours de l'étude ERIVANCE, 56,7% des patients ont rapporté des effets indésirables imputables au vismodegib, avec 16,3% des patients ayant arrêté leur traitement à cause de ces effets indésirables. Dans la moitié des cas, il s'agissait d'effets indésirables de grade 3 à 5. L'étude STEVIE a rapporté que 93% des patients déclaraient au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents sont : des spasmes musculaires (74,6 %), l'alopécie (65,2 %), la dysgueusie (57,2 %), la perte de poids (48,6 %), la fatigue (44,9 %) et les nausées (34,8 %). Ces effets indésirables sont souvent d'apparition tardive et de grade 1 et 2.
Le vismodegib est un médicament tératogène. De manière générale, tous les inhibiteurs de la voie Hh sont des molécules embryo-toxiques et tératogènes du fait de leur mécanisme d'action. L'utilisation du vismodegib peut entrainer la mort embryo-faetale ou des anomalies congénitales. C'est pourquoi il est contre-indiqué chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement. Un programme de prévention de la grossesse a été mis en place pour les femmes en âge de procréer.

4. Interactions médicamenteuses

a) Interactions pharmacodynamiques

La solubilité du vismodegib dépend du pH, il existe donc une forte probabilité d'interaction médicamenteuse avec les médicaments modifiant le pH gastro-intestinal. En effet, les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-sécrétoires et les antiacides peuvent modifier la solubilité du vismodegib et diminuer sa biodisponibilité. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore d'étude clinique ayant prouvée que cette interaction pouvait diminuer les concentrations plasmatiques du vismodegib [45].

b) Interactions pharmacocinétiques

(1) Effet des traitements concomitants sur le vismodegib

Le vismodegib est substrat des CYP3A4, CYP2C9 et de la P-gp. L'administration concomitante au vismodegib, de médicament inhibiteur ou inducteur du CYP3A4, du CYP2C9 et de la P-gp pourrait respectivement augmenter ou diminuer son exposition plasmatique. Il existe encore peu d'étude *in vivo* permettant de confirmer ces interactions [5,45].

Le vismodegib pourrait également inhiber la protéine BCRP. Ce qui pourrait avoir pour conséquence d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par cette protéine comme la rosuvastatine [58].

(2) Effet du vismodegib sur les traitements concomitants

D'après des études *in vitro*, Il semblerait que le vismodegib soit un inhibiteur du CYP2C9, CYP2C8 ainsi qu'un inducteur du CYP3A4 [59]. Pour vérifier cette hypothèse, LoRusso *et al.* ont étudié l'effet du vismodegib sur la rosiglitazone et sur les hormones contraceptives par voie orale chez des patients atteints de CBC localement avancé ou métastatique (Figure 19). La rosiglitazone est un médicament anciennement commercialisé pour la prise en charge du diabète. C'est un médicament fortement métabolisé par le CYP2C8, ce qui en fait un bon candidat pour étudier l'effet inhibiteur du vismodegib sur ce cytochrome. En effet, si le vismodegib a un effet inhibiteur sur le CYP2C8, les concentrations plasmatiques en rosiglitazone vont augmenter. Les concentrations plasmatiques de la rosiglitazones et des hormones contraceptives sont mesurées à J1, en absence de vismodegib, puis à J8 après association au vismodegib. L'analyse comparative des concentrations maximales et de l'exposition plasmatique n'a mis en évidence aucune différence significative entre les deux périodes, avant et après l'association au vismodegib. Les résultats sont présentés dans le tableau VII [60].

Les hormones contraceptives orales sont métabolisées par le CYP3A4. Elles permettent d'étudier l'effet du vismodegib sur ce cytochrome grâce au suivi de leurs concentrations plasmatiques. Les hormones utilisées par M. LoRusso *et al*. sont la norethindrone et l'éthynylestradiol). L'effet du vismodegib sur l'exposition plasmatique en contraceptifs oraux est une donnée essentielle en raison de son

pouvoir tératogène. Les concentrations plasmatiques en hormones contraceptives sont mesurées selon le même schéma que pour la rosiglitazone. Aucune différence significative, sur l'exposition plasmatique en contraceptifs oraux, n'a été retrouvée, en présence de vismodegib (Tableau VII). Cependant, ces données sont à interpréter avec précaution, car l'étude n'a été menée que sur sept jours et il est probable que l'effet inducteur devienne significatif au-delà de cette période. C'est pourquoi, par mesure de précaution, les hormones contraceptives ne sont pas retenues comme méthode contraceptive efficace au cours du traitement par vismodegib.

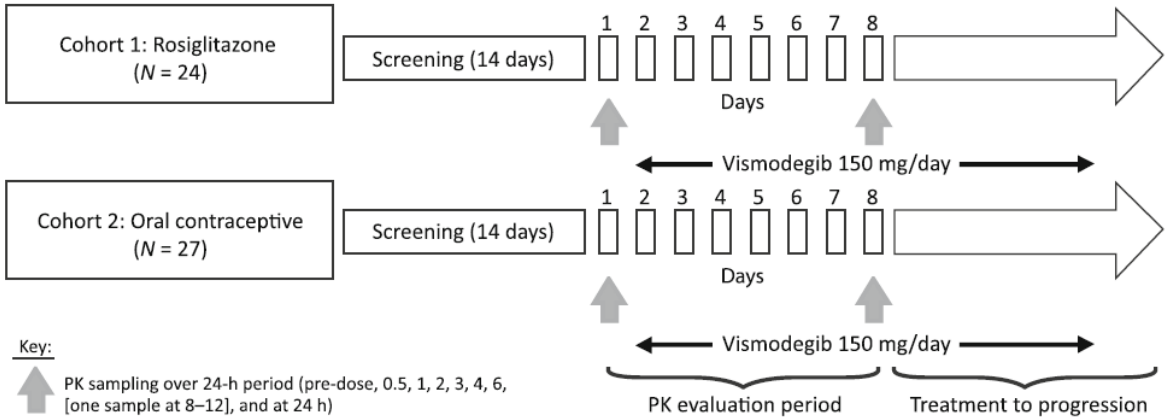


Figure 19 : Design de l'étude de LoRusso *et al.* sur les interactions médicamenteuses [60]

Tableau VII : Résultats de l'étude de LoRusso *et al.* sur les interactions médicamenteuses [60]

Parameter	Mean ± SD		GMR (90 % CI)
	Day 1	Day 8	
Rosiglitazone ($N = 24$)			
AUC_{0-inf} (ng/mL h)	1,300 ± 560	1,190 ± 487	92.0 (87.4–96.8)
C_{max} (ng/mL)	209 ± 66.4	197 ± 73.3	93.1 (85.0–102)
t_{max} (h)[a]	1.00 (0.500–6.00)	1.42 (0.0800–3.28)[b]	NA
$t_{½}$ (h)	4.23 ± 1.32	4.02 ± 1.07	NA
Ethinyl estradiol ($N = 27$)			
AUC_{0-inf} (ng/mL h)	0.851 ± 0.302	0.850 ± 0.319	99.6 (92.9–107)
C_{max} (ng/mL)	0.0873 ± 0.0434	0.0920 ± 0.0428	105 (94.4–116)
t_{max} (h[a])	1.00 (0.500–5.00)	1.42 (0.0800–4.47)[c]	NA
$t_{½}$ (h)	15.4 ± 7.28	14.4 ± 10.3	NA
Norethindrone ($N = 27$)			
AUC_{0-inf} (ng/mL h)	64.4 ± 34.4	77.0 ± 36.5	123 (115–131)
C_{max} (ng/mL)	8.44 ± 3.97	9.43 ± 4.38	112 (101–124)
t_{max} (h[a])	1.00 (0.500–4.00)	1.48 (0.330–4.47)[c]	NA
$t_{½}$ (h)	11.9 ± 4.95	10.9 ± 3.64	NA

AUC_{0-inf} total area under the concentration–time curve, *CI* confidence interval, *C_{max}* maximal plasma concentration, *GMR* geometric mean ratio × 100, *NA* not applicable, *SD* standard deviation, *$t_{½}$* half-life, *t_{max}* time to maximal concentration

[a] Median (range)

[b] Reported relative to the last dose of rosiglitazone

[c] Reported relative to the last dose of oral contraceptive

5. Contre-indications

Le vismodegib est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- En cas d'hypersensibilité au vismodegib ou à l'un de ces excipients (lactose monohydraté, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium, povidone, carboxyméthylamidon sodique, talc et stéarate de magnésium).
- Chez la femme enceinte ou allaitante en raison d'un risque tératogène majeur.
- Chez la femme en âge de procréer ne respectant pas le Programme de Prévention de Grossesse.
- En cas d'administration concomitante au millepertuis entrainant un risque majeur d'interaction médicamenteuse [55].

6. Modalités pratiques de prescription et d'utilisation

a) Prescription et dispensation

Lors de l'initiation d'un nouveau traitement, les patients doivent signer un formulaire d'accord de soin et de contraception. En l'absence de signature, le vismodegib ne peut pas être délivré par la pharmacie. Le vismodegib est rétrocédable, il est disponible à la pharmacie de l'hôpital. Les patients reçoivent également une brochure explicative du laboratoire et une carte d'information sur le vismodegib. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en oncologie [55].

b) Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour les patients sous ERIVEDGE®. Ce plan permet de renforcer les données disponibles sur le médicament et de surveiller l'apparition de risques liés à son utilisation dans des conditions réelles (hors essais cliniques) [55].

c) Conseils aux patients

Les gélules doivent être avalées entièrement avec un grand verre d'au. Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire de l'entourage. En cas d'oubli d'une prise médicamenteuse, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le traitement à la prochaine dose prévue. En cas d'oubli répété, le patient doit impérativement en avertir son médecin. Les patients ont l'interdiction de donner leur sang pendant leur traitement et dans les vingt-quatre mois qui suivent son arrêt. Le don de sperme est aussi proscrit au cours du traitement et dans les deux mois qui suivent l'arrêt.

La tératogénicité du vismodegib conduit à prendre des précautions particulières pour les femmes en âge de procréer. Un Programme de Prévention de la Grossesse a été mis en place. Ce programme définit la femme en âge de procréer comme : « Une femme mature qui a eu des menstruations à n'importe quel moment ces 12 derniers mois, n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou qui n'est pas

atteinte d'insuffisance ovarienne précoce médicalement confirmée, n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine, est en aménorrhée suite à un traitement anticancéreux, comprenant le traitement par ERIVEDGE®. »

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque encouru en cas de grossesse. Avant la mise sous traitement par vismodegib, elles doivent réaliser un test de grossesse qui doit être négatif dans les sept jours précédents. Tous les mois, un test de grossesse doit être réalisé, même pour les patientes en aménorrhée. Ces mesures doivent être poursuivies jusqu'à vingt-quatre mois après l'arrêt du vismodegib. Les patientes doivent avoir recours à deux méthodes contraceptives. L'injection hormonale à forme retard, la stérilisation tubaire et le dispositif intra-utérin sont des méthodes recommandées, dites très efficaces. Elles doivent être associées à des méthodes barrières tel que le préservatif masculin et le diaphragme avec un spermicide si possible (Figure 20).

Chez les hommes, le vismodegib est excrété dans le sperme. Des mesures particulières doivent également être prises, comme des rapports sexuels protégés et cela jusqu'à deux mois après la dernière prise. La protection recommandée est l'utilisation d'un préservatif avec un spermicide [55].

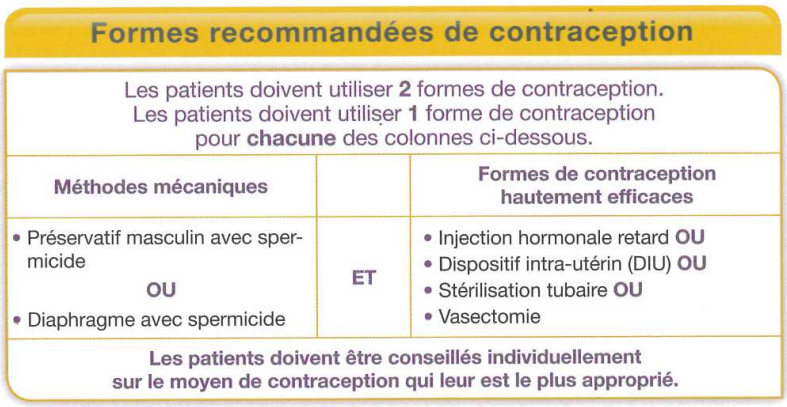


Figure 20 : Recommandations de contraception, pour les patients sous vismodegib

C. Résistance au vismodegib

1. Découverte de la résistance

Le premier cas de résistance au vismodegib a été décrit chez un patient traité pour un médulloblastome. L'histoire de ce patient a débuté en 2004 lorsque le diagnostic de medulloblastome a été posé. Dans un premier temps, le patient a été traité par de la chirurgie et de la radiothérapie adjuvante. Dans un second temps, le patient a bénéficié de chimiothérapie à base de carboplatine, d'étoposide, de cyclophosphamide et de vincristine. Deux ans plus tard, le patient a rechuté et des métastases osseuses et tissulaires ont été retrouvées. En raison du manque d'alternative thérapeutique, le patient a pu être inclus dans un essai clinique testant le vismodegib malgré le fait qu'il ne répondait pas aux critères d'inclusion. Après un mois et demi de traitement par vismodegib à 540 mg par jour, les masses tumorales n'étaient plus palpables et le patient n'était plus douloureux. Cependant à 3 mois de traitement, la Tomographie par Émission de Positrons (TEP) a montré l'apparition de nouvelles lésions et une croissance de la masse tumorale. En raison de la progression de son cancer, le patient sort de l'essai clinique et décède malheureusement quelques mois plus tard [61].

L'analyse génétique du patient *post-mortem* a montré qu'il était porteur d'une mutation PTCH1-W844C. Or, cette mutation est à l'origine d'une activation de Smo indépendamment des ligands Hh. L'analyse du gène codant pour la protéine Smo ne montre pas d'amplification mais a permis d'identifier une mutation faux-sens. La mutation se traduit par un remplacement de la base guanine en cytosine en position 1697, ce qui entraine le changement du codon 473 d'asparaginase en histidine (D473H) après traduction (Figure 21).

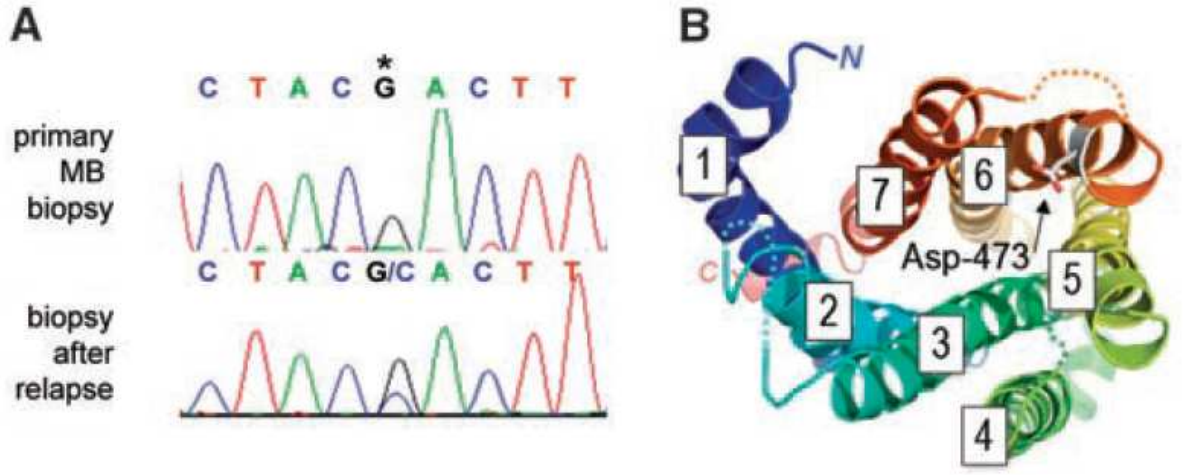


Figure 21 : Mise en évidence de la mutation D473H sur la protéine Smo [62]
A) Analyse de la séquence de nucléotide avant la mise sous traitement par vismodegib et après la rechute du medulloblastome du patient
B) Structure tridimensionnelle de la protéine Smo, identification de la mutation D473H

Afin d'évaluer l'impact de cette mutation, Yauch *et al.* ont utilisé des cellules C3H10T1/2 qu'ils ont co-transfectées par des vecteurs codants pour la protéine Smo sauvage (Smo-WT) ou pour Smo mutée (Smo-D473H). Les protéines Smo-WT et Smo-D473H sont exprimées de manière similaire. L'activation de la voie Hh par Smo-D473H est comparable à celle de Smo-WT. En revanche, la mutation D473H est associée à une modification du site de liaison du vismodegib sur Smo expliquant la résistance au médicament. En effet l'analyse de la concentration inhibitrice médiane (CI50) du vismodegib dans les cellules C3H1010T1/2 montre une CI50 de 20nM pour Smo-WT et de 3 µM pour Smo-D476H (Figure 22). Un modèle de souris $Ptch^{+/-}$;$p53^{-/-}$ a été développé pour étudier les mécanismes de résistance par mutation de Smo. Une mutation faux-sens, similaire à celle retrouvée chez l'homme, affecte la protéine Smo et modifie l'adenosine en guanine en position 1944 (Figure 23) [62].

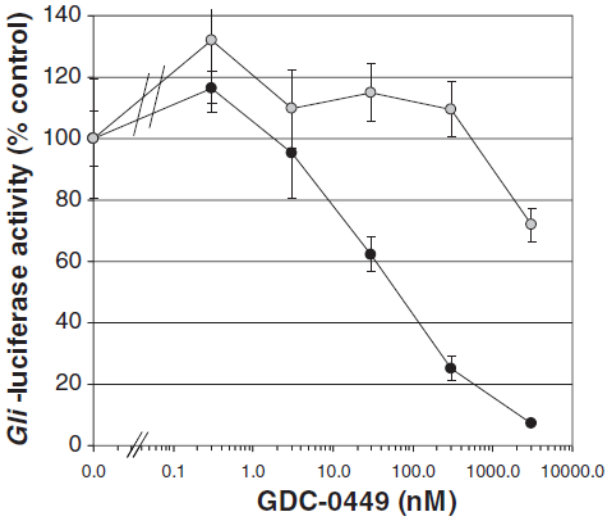


Figure 22 : Evolution de l'activité de Gli, mesurée par Gli-luciférase, sur culture cellulaire C3H1010T1/2 en fonction de concentrations croissantes en vismodegib [62]
Les ronds pleins correspondent aux cellules codant pour la protéine Smo sauvage et les ronds vides pour la protéine Smo mutée D473G.

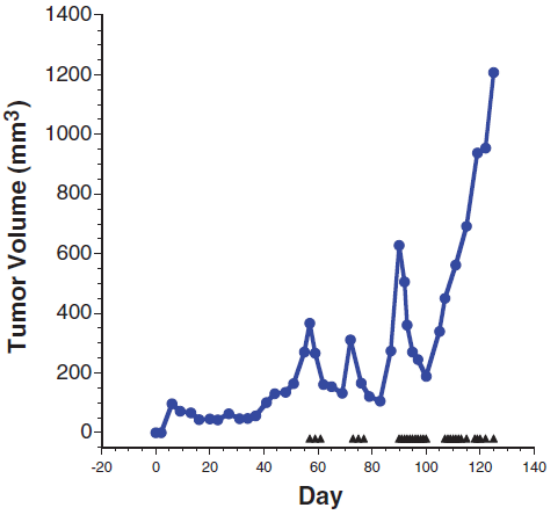


Figure 23 : Evolution de la taille des tumeurs chez les souris Ptch +/- ; p53 -/- traitées par vismodegib [62]
Les jours de traitement par vismodegib sont représentés par des triangles.

2. Autres mécanismes de résistances identifiés

Différentes études ont été menées afin d'identifier d'autres mutations potentielles. La substitution de l'asparaginase vers d'autres acides aminés a permis d'obtenir différents mutants. Tous les mutants obtenus sont capables d'activer la voie Hh et ils sont tous moins sensibles au vismodegib. De plus, 21 mutations pouvant empêcher

la fixation du vismodegib, ont été identifiées (Figure 24). La majorité de ces mutations inactive la protéine Smo ou empêche sa fixation à la surface de la cellule. Néanmoins, la mutation E518 conserve une activité comparable à la protéine Smo sauvage tout en étant résistante au vismodegib en empêchant sa fixation (CI50 > 1 µmol/l) [63].

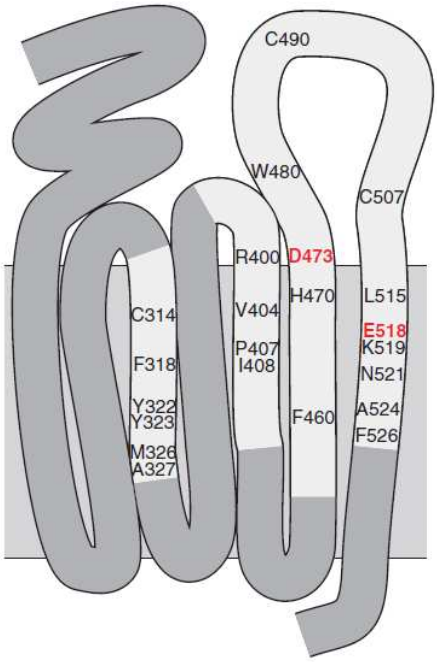


Figure 24 : Identification de 21 cibles possibles de mutation de la protéine Smo pouvant empêcher la fixation du vismodegib [63]

Seules les mutations D473, identifiées chez l'homme, et la mutation E518 peuvent entrainer une résistance au vismodegib, car elles conservent l'activité de Smo.

D'autres mécanismes de résistance, indépendant de la protéine Smo, peuvent être envisageables. L'amplification des gènes *Ccnd1* and *Gli2* pourrait notamment être à l'origine de résistance. Les gènes *Ccnd1* et *Gli2* stimulent la prolifération des cellules tumorales et leur expression est dépendante de la voie Hh. L'amplification de l'expression de ces gènes, de manière indépendante de Smo, pourrait rendre les cellules tumorales insensibles au vismodegib [63].

De plus en plus de *case report*, témoignent de l'émergence de nouveaux cas de résistance au vismodegib [64-67]. Après 7 mois de traitement par vismodegib, un patient atteint d'un CBC métastatique a développé une récidive après avoir obtenu une réponse clinique [64]. Ces descriptions ne concernent que des cas de résistance secondaire au traitement par vismodegib. Ces résistances secondaires ou acquises sont à différencier de la résistance primaire qui elle ne répond jamais au traitement. Il existe encore peu de données sur les mécanismes de résistance primaire. Il semblerait qu'en fonction du type de mutation à l'origine de l'hyperactivation de la voie Hh, la réponse au vismodegib pourrait varier [68].

Afin de limiter l'émergence de phénomène de résistance, les associations thérapeutiques sont à privilégier [63,69]. En effet, la résistance au vismodegib ne confère pas une résistance à l'ensemble des inhibiteurs de Smo car ils ne se fixent pas tous sur la même cible au niveau de Smo. Une seconde génération d'inhibiteurs de la voie de Hh est en cours de développement. Cette seconde génération est capable à la fois d'inhiber la protéine Smo non mutée et la protéine Smo-D473H [63,70,71].

Les associations d'inhibiteur de Smo et d'inhibiteur de Gli présentent un potentiel thérapeutique important. De plus, la prolifération des cellules tumorales dépend également d'autres voies d'activation oncogéniques comme la voie des phosphoinositides 3 kinase PI3K/AKT. Or les mécanismes de résistances secondaires au vismodegib semblent être associés à une amplification de Gli2 et de PI3K-mTOR. L'association avec des inhibiteurs de PI3K et de mTOR est une stratégie thérapeutique intéressante [72]. Ces associations sont actuellement en cours d'étude (Figure 25).

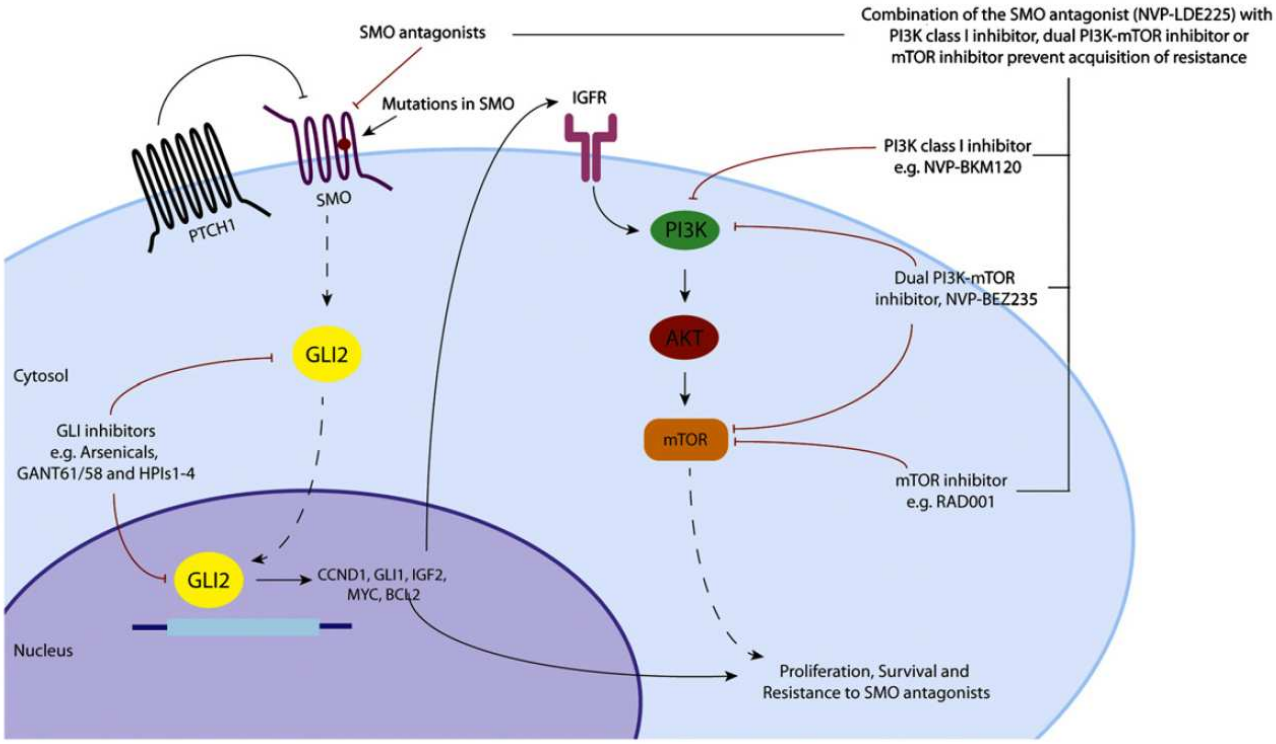


Figure 25 : Nouvelles stratégies thérapeutiques pour limiter l'émergence de résistance au vismodegib [69].

IV. ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU VISMODEGIB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER BASOCELLULAIRE AU CHU DE BORDEAUX

A. Objectif

A l'heure actuelle, il existe peu d'études réalisées après la mise sur le marché du vismodegib [73-75]. Au cours d'une étude, Chang *et al.* ont rapportés des données d'efficacité et de tolérance similaires à celles de l'étude de phase II ayant permis l'obtention de l'AMM [52]. Une réponse complète a été obtenue que chez 8,4% des patients alors que 97,5% des patients ont présenté au moins un effet indésirable limitant l'utilisation du vismodegib dans le temps, par l'apparition d'effets indésirables.

Au CHU de Bordeaux, le vismodegib est utilisé depuis juin 2011, dans un premier temps dans le cadre de l'essai clinique STEVIE (à partir de juin 2011) puis sous ATU nominative (de 2012 à juillet 2013) et, depuis octobre 2013, dans le cadre de son AMM.
L'objectif de cette étude est d'analyser rétrospectivement l'utilisation du vismodegib dans la prise en charge de CBC localement avancés et métastatiques entre 2011 et 2014, au CHU de Bordeaux.

B. Matériel et méthodes

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée chez des patients atteints d'un CBC et traités par vismodegib. Ces patients sont suivis dans les services de dermatologie des Hôpitaux de Haut-Lévêque et de Saint-André au CHU de Bordeaux, entre Juillet 2011 et Juillet 2014.

2. Sélection des patients et modalités de recueil

Les délivrances hospitalières de vismodegib sont analysées pour identifier tous les patients traités par vismodegib. Ces patients sont vus tous les mois dans les services de dermatologie de l'hôpital Haut-lévêque (Pr M.S. Doutre, Pr M. Beylot-Barry, Dr A. Fauconneau) et de l'hôpital Saint-André (Pr A. Taeib, Dr C. Dutriaux) au CHU de Bordeaux. Les patients inclus doivent avoir 18 ans ou plus, être traités par vismodegib pour plus d'un mois, avoir un diagnostic de CBC ou de carcinome annexiel histologiquement prouvé et un dossier médical complet permettant de recueillir les données cliniques initiales et évolutives. Les données sont recueillies grâce aux dossiers patients informatisés sur le logiciel DxCare™, éventuellement complétés par les cliniciens responsables.

3. Données recueillies et analyse des résultats

Les caractéristiques du CBC, au moment de l'initiation du vismodegib, sont recueillies : CBC primitif (première atteinte de CBC) ou de récidive (réapparition du CBC), type histologique (superficiel, nodulaire, infiltrant ou sclérodermiforme), localisation, nombre et taille des lésions (évalué par la classification TNM), le groupe pronostic des lésions (bas-intermédiaire ou haut risque). L'histoire clinique et thérapeutique du patient est également étudiée (traitements antérieurs au vismodegib et co-morbidités du patient).

La réponse clinique est évaluée tous les mois à chaque consultation, et classée en 4 catégories : progression, stabilité, réponse partielle et réponse complète (73). La progression est définie par une augmentation de la taille et du volume de la lésion préexistante et/ou par l'apparition de nouvelles lésions par rapport à la consultation précédente. La maladie est dite stable lorsque la taille des lésions n'a pas diminué, ni progressé depuis la mise sous traitement. La réponse partielle est caractérisée par la persistance histologique du CBC avec une diminution de la lésion. La réponse complète est définie par la disparition clinique et histologique du CBC. La durée de traitement par vismodegib, le délai d'apparition des effets indésirables, leur type et leur grade, sont recueillis pendant et après l'arrêt du traitement.

Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et pourcentages, les variables quantitatives en médiane et interquartiles (25%, 75%).

C. Résultats

Dix-neuf patients ont au moins eu une délivrance hospitalière du vismodegib entre juillet 2011 et juillet 2014. Deux patients perdus de vue et un patient n'ayant pas continué volontairement son traitement au-delà d'un mois ont été exclus de l'analyse. En raison d'un diagnostic initial erroné de CBC, un quatrième patient avec un carcinome épidermoïde a été exclu de l'étude. Au total, 15 patients ont été inclus et analysés : 13 avec un CBC localement avancé (86,6%) et 2 avec des carcinomes annexiels localement avancés (13,3%) : un carcinome trichoblastique et un carcinome eccrine syringomateux (Figure 26).

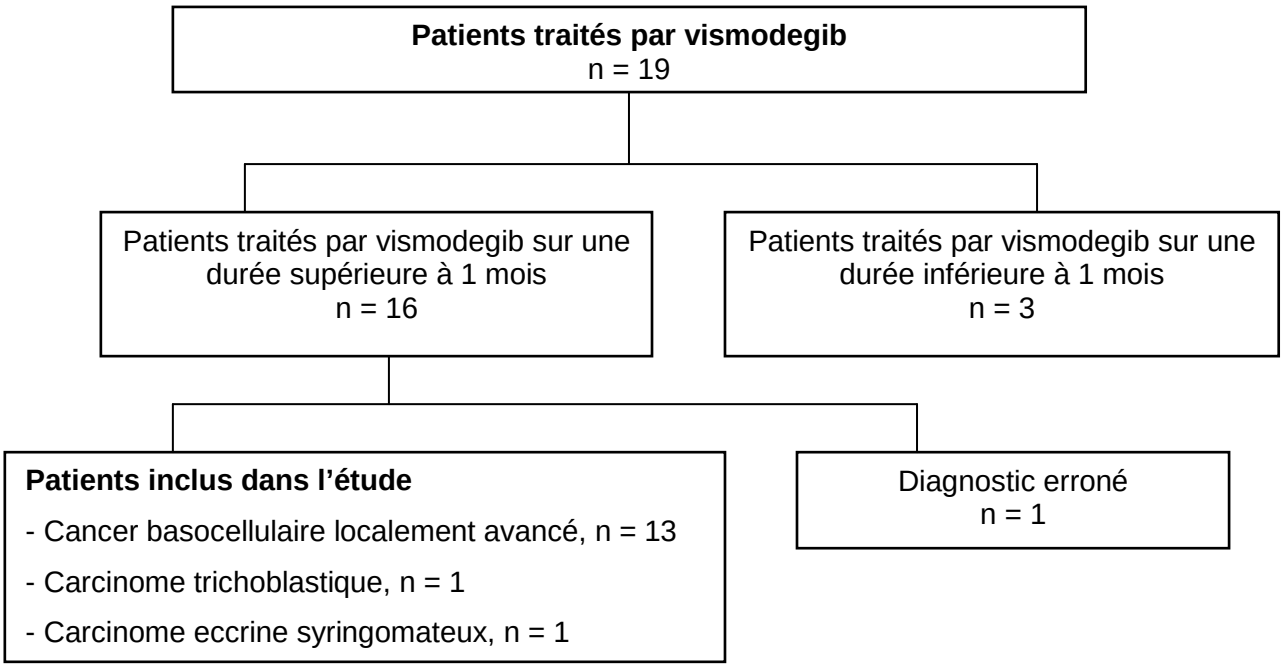


Figure 26 : Inclusion des patients dans l'étude

1. Caractéristiques des patients

a) Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau VIII. Quinze patients sont inclus pour l'analyse, 11 hommes et 4 femmes. L'âge médian des patients est de 77 ans (60,5-82), 67% ayant plus de 65 ans. Le poids médian

des patients est de 73 kg (64,5-80,5). Dix patients présentent des co-morbidités associées à leur CBC, majoritairement cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, arythmie) et métaboliques (diabète, trouble de la thyroïde, dyslipidémie). A l'inclusion, 27% (n = 4) des patients ont un statut de performance ECOG (état général du patient) à 0 ; 40% (n = 6) à 1 ; 6% (n = 1) à 2 et 27% (n = 4) entre 1 et 2. Aucun des patients n'est immunodéprimé. Deux d'entre eux présentent des syndromes génétiques : un syndrome de Gorlin (n = 1) et un syndrome de Bazex Dupré (n = 1). Trois patients présentent plus d'une lésion de CBC (trois à quatre lésions).

b) Caractéristiques cliniques et histologiques au diagnostic

Chez 9/15 patients (60%), il s'agit d'une récidive de CBC après un traitement chirurgical (89%) et par radiothérapie (22%) et pour 6 d'entre eux au moins de la troisième récidive. A l'initiation du traitement, tous ces patients présentent au moins une lésion de haut risque située au niveau du visage avec une prédominance pour la pyramide nasale et la zone palpébrale : 33% de lésions sclérodermiformes et 33% de lésions infiltrantes.

Quatre sur les quinze patients (27%) sont atteints de CBC primitifs : 1 patiente avec des lésions nodulaires multiples du cuir chevelu de groupe pronostic intermédiaire, 1 patient avec une lésion nodulaire très étendue au niveau de la cheville de bas risque, et 2 patients avec des lésions infiltrantes au niveau du visage de haut risque. Aucun d'entre eux n'a bénéficié d'un traitement antérieur par chirurgie, seule la patiente avec les lésions au niveau du cuir chevelu a été traitée antérieurement par imiquimod.

Chez 2/15 patients (13%), le vismodegib a été prescrit hors AMM dans la prise en charge de carcinomes annexiels (carcinome trichoblastique, n = 1 ; et carcinome eccrine syringomateux, n = 1). L'un d'entre eux, atteint du carcinome eccrine syringomateux présente de multiples lésions déjà traitées par chirurgie, radiothérapie et par cetuximab. L'autre atteint du carcinome trichoblastique n'a jamais été traité auparavant.

Au total, 13 patients ont été traités par vismodegib dans la prise en charge de CBC et 2 pour des carcinomes anexiels. Parmi les patients atteints de CBC, 3 présentent

des lésions nodulaires, 4 des lésions infiltrantes et 3 des sclérodermiformes, les autres étant non documentés.

Tableau VIII : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Données démographiques	**Patients n = 15**
Homme/Femme (nombre)	11/4
Age médian (Q1;Q3)	77 (60,5-82)
Poids médian (Q1;Q3)	73 (64,5-80,5)
Statuts de performance ECOG	
0	4 (27%)
1	6 (40%)
1-2	4 (27%)
2	1 (6%)
CBC localement avance (nombre)	13 (87%)
Carcinome annexiels (nombre)	2 (13%)
Taille de la lésions, classification TNM	
T2N0M0	3 (20%)
T3N0M0	4 (27%)
T3NxMx	1 (6%)
T4N0M0	7 (47%)
Localisation des lésions	
Zone palpébrale	3
Nez	4
Ensemble de la face	5
Cuir chevelu	1
Autres	2
Type Histologique	
Nodulaire	3
Sclérodermiforme	3
Infiltrant	4
Superficiel	0
Annexiel	2
Groupe pronostic	
Bas risque	1
Risque intermédiaire	1
Haut risque	13
Traitement antérieurs	
Imiquimod	1 (6,6%)
Chirurgie	9 (60%)
Radiothérapie	3 (20%)

c) Instauration du vismodegib

Pour tous les patients, l'instauration du traitement par vismodegib est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Tous les patients sont traités par vismodegib lorsque la chirurgie était impossible (exérèse trop délabrante, préjudice esthétique ou fonctionnel), ou lorsque la radiothérapie était jugée inappropriée (âge du patient, effets indésirables). Tous les patients ont reçu le schéma posologique de 150 mg par jour, sur des cycles de 28 jours, indépendamment de leur clinique. Trois patients ont reçu pour la première fois le traitement dans le cadre du protocole STEVIE, 2 en ATU, et les autres au cours de son AMM.

2. Analyse de la réponse clinique au vismodegib

a) Efficacité du traitement

La durée médiane de traitement par vismodegib est de 4,5 mois (3-5,7). Le schéma posologique a été maintenu pendant toute la durée de l'étude. A la fin de l'analyse, 2 patients sont toujours en cours de traitement. L'analyse des patients est résumée dans la figure 27.

(1) Réponse complète

Le vismodegib a permis d'obtenir une rémission complète, clinique et anatomopathologique, chez 2/15 patients (13,3%) au bout de 3 mois et 6 mois respectivement. Pour ces deux patients, le vismodegib a été prescrit dans le cadre d'une récidive de CBC, au niveau du visage de groupe pronostic de haut risque, après un traitement chirurgical.

(2) Réponse partielle

Onze patients sur 15 (73,3%) ont répondu partiellement au vismodegib (diminution de la taille des lésions mais persistance du CBC). Trois des patients sont toujours en cours de traitement. En dépit d'une réponse partielle, le traitement n'a pas été poursuivi chez les 8 autres patients. La durée médiane de traitement chez ces patients est de 4,5 mois (3,3-5,5). Le traitement a été arrêté chez trois patients afin de mettre en place un traitement complémentaire, chez 1 patient en raison de

l'absence d'évolution depuis quelques mois et chez 4 patients pour des raisons d'intolérance. Parmi les 4 arrêts de traitement pour effets indésirables, chez 3 patients, la progression du CBC a rendu nécessaire la réintroduction du vismodegib. La durée médiane de la pause thérapeutique est de 20 mois (10,8-21). La réintroduction du vismodegib a permis d'obtenir une réponse partielle chez 2 patients : le traitement a été arrêté au bout de 4 mois chez l'un, l'autre patient est toujours en cours de traitement (1,5 mois). Le dernier patient a progressé après la réintroduction du vismodegib après une durée de traitement de 1,5 mois.

Trois patients avec une réponse partielle ont pu bénéficier d'un traitement complémentaire. Le traitement par vismodegib a réduit la taille des lésions ce qui a permis de proposer à ces patients un traitement complémentaire par radiothérapie (n = 1), par chirurgie de Mohs (n = 1) et par photothérapie dynamique (n =1). Ces traitements n'étaient pas envisageables avant la mise sous vismodegib. La durée médiane de traitement par vismodegib, ayant permis la diminution des lésions, est de 4,5 mois (3,3-4,5).

(3) Stabilité

Au cours du traitement par vismodegib, l'évolution des lésions est restée stable chez un seul patient. Le traitement a été arrêté après 3 mois en raison d'effets indésirables. Le vismodegib n'a pas été réintroduit par la suite.

(4) Progression

Lors de la première administration, seul un patient a progressé sous traitement, avec une bonne réponse initiale (réponse partielle) puis un échappement au bout de 12 mois de traitement. Ce patient est atteint d'un CBC localement avancé très étendu (T4N0M0). Les lésions, de type infiltrantres, s'étendent sur la totalité de l'hémiface. Il s'agit d'un CBC primitif très agressif d'évolution très rapide non traité auparavant. Après une pause thérapeutique de 4 mois, le vismodegib a été réintroduit car il avait permis dans un premier temps d'obtenir une réponse partielle. Malheureusement la réintroduction du vismodegib a conduit à une progression à 7 mois et à un arrêt du traitement.

b) Tolérance du traitement

Tous les patients ont déclaré au moins un effet indésirable au cours de leur traitement. En moyenne les patients ont présenté trois effets indésirables : 92% de dysgueusie, 77% d'asthénie, 69% de crampes musculaires et 46% d'alopécie. Le grade des effets indésirables n'est pas toujours renseigné dans le dossier patient mais dans la majorité de ceux retrouvés il s'agit de grades 1 et 2. Aucun patient n'a présenté d'atteinte hépatique. Les délais d'apparition des effets indésirables varient de 1,5 à 5 mois de traitement (Tableau IX). La dysgueusie et l'alopécie ont persisté jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Des bains de bouche à base d'eau citronnée ont été proposés aux patients afin d'améliorer leur dysgueusie. Malheureusement, la dysgueusie a souvent évolué vers une agueusie totale entrainant une perte de poids chez 4 patients (1-3 kg). Des compléments alimentaires ont alors été prescrits chez ces patients. Le benzoate de quinine et le magnésium ont été instaurés pour limiter les crampes musculaires. Au final, les effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement chez 5 patients (33,3%).

Tableau IX : Délai d'apparition des effets indésirables.

Effet indésirable	Délai médian d'apparition en mois (25%;75%)
Asthénie	1,5 (1-2,8)
Dysgueusie	2 (2-3)
Crampe	2 (1-2)
Alopécie	5 (5-6)

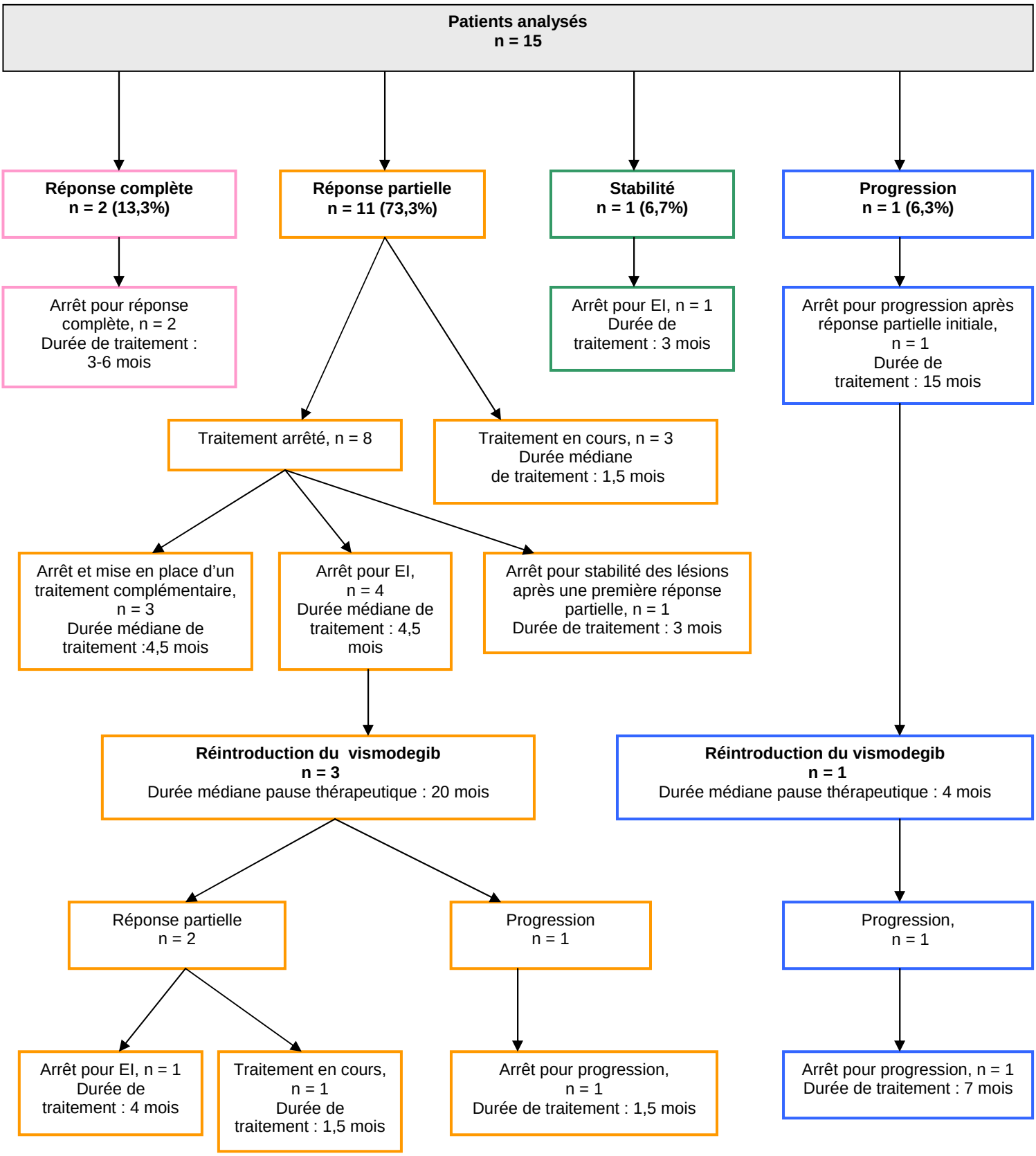


Figure 27 : Réponse au vismodegib dans la cohorte de patient du CHU de Bordeaux (2011-2014)

N : nombre de patient, EI : Effets indésirables

D. Discussion et perspectives

Les données démographiques de notre cohorte de patients sont similaires à celles de la littérature [52,57,73]. Néanmoins, on peut noter que la population de notre étude est plus âgée (77 ans *vs.* 62 ans) et que les patients ont bénéficié de moins de traitements antérieurs au vismodegib. De plus, notre étude porte sur des CBC localement avancés et des carcinomes annexiels. Les carcinomes annexiels sont très proches histologiquement des CBC ce qui a justifié la mise sous traitement par vismodegib.

Dans la cohorte de patients étudiée, l'efficacité du vismodegib semble modérée, une réponse complète n'ayant été obtenue que chez 13,3% des patients avec uniquement une réponse partielle pour la majorité des patients. Ces données se rapprochent de celles obtenues au cours des études ERIVANCE (30% de réponse objective dans le CBC métastatique et 42.9% dans le CBC localement avancé) et STEVIE (17,5% de réponse complète, 39.8% de réponse partielle et 39% de réponse stable). Une étude américaine post-mise sur le marché du vismodegib, réalisée en quelques années, rapporte des taux de réponse complète également faibles (8,4%) [73]. A l'heure actuelle, nous n'avons pas encore assez de recul sur nos patients pour savoir si la réponse complète est maintenue dans le temps.

Ces données laissent suggérer que la réponse au vismodegib peut varier d'un patient à un autre. Les facteurs cliniques, histologiques ou liés au patient et associés à une meilleure réponse au vismodegib ne sont à ce jour pas connus. Chang *et al.* ont étudié l'influence de divers facteurs sur la réponse au vismodegib tels que l'âge, les antécédents de traitement par radiothérapie ou par chimiothérapie anticancéreuse et le nombre de lésions. Le traitement par chimiothérapie anticancéreuse était le seul facteur significativement corrélé au taux de réponse objective ($P = 0.002$). En raison du faible nombre de patients dans notre étude, nous n'avons pas pu identifier de tels facteurs de réponse. Néanmoins, le faible taux de réponse complète peut suggérer que le traitement n'est pas optimisé. La variabilité de la réponse au traitement pourrait être liée à d'autres facteurs notamment d'ordre pharmacocinétique. Le vismodegib est métabolisé par CYP3A4, CYP2C9 et l'UGT pour lesquels a été décrit un polymorphisme génétique. Compte tenu du fort métabolisme hépatique du vismodegib, il serait intéressant d'étudier la variabilité

interindividuelle de sa pharmacocinétique, grâce à des études de pharmacocinétique de population, et déterminer si l'administration d'une dose unique, fixée à 150mg, permet d'obtenir des concentrations en vismodegib total et libre efficace chez tous les patients. Si cette variabilité pharmacocinétique s'avère importante, il serait intéressant de réaliser, dans un second temps, une étude pharmacocinétique-pharmacodynamique analysant la corrélation entre l'exposition plasmatique du vismodegib et l'efficacité clinique.
De plus, à l'heure actuelle, la durée optimale du traitement par vismodegib n'est pas définie ni le délai permettant d'obtenir une réponse complète. Pour certains auteurs, une durée minimale de 3 mois de traitement est nécessaire pour obtenir une réponse au vismodegib [76]. Dans notre cohorte, seulement 2 patients ont été traités sur une période inférieure à 3 mois : le traitement a été arrêté, malgré une réponse partielle, en raison des effets indésirables chez l'un et pour entreprendre un traitement complémentaire par photothérapie dynamique chez l'autre.

Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable au cours de notre étude. La majorité des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Ces données sont similaires à celles retrouvées dans la littérature [52,57,73]. Dans notre étude, 33% des patients ont arrêté leur traitement en raison des effets indésirables contre 16,3% dans l'étude ERIVANCE, 11,7% dans l'étude STEVIE et 6% dans l'étude post-AMM américaine. La durée de traitement semble être limitée dans le temps par les effets indésirables difficilement acceptables sur le long terme. Dans une autre étude réalisée chez des patients traités par vismodegib dans le cadre de syndrome de Gorlin, jusqu'à 54% des patients ont arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables tels que la dysgueusie, les crampes musculaires et l'alopécie [56]. Ces effets indésirables sont dans la majorité des cas liés au mécanisme d'action du vismodegib. En effet, la voie de signalisation Hh et plus particulièrement Shh, est impliquée dans la formation et la maintenance des papilles gustatives par l'intermédiaire de mécanismes autocrine et paracrine [77]. Shh joue également un rôle dans la régularisation de la myogenèse postnatale des muscles squelettiques chez l'adulte, ce qui pourrait expliquer les spasmes musculaires et les crampes générés par le vismodegib [78]. De plus une étude a montré, grâce à des souris *Shh*$^{-/-}$ et *Gli2*$^{-/-}$, que Shh est indispensable à l'initiation de la croissance du follicule pileux, pouvant expliquer l'alopécie [79]. La prise en charge de ces effets

indésirables et l'information du patient semblent essentielles pour garantir l'efficacité du traitement. En effet, l'altération de la qualité de vie des patients, en raison des effets indésirables, risque de compromettre l'observance médicamenteuse.

L'efficacité modérée et la durée de traitement limitée par l'apparition d'effets indésirables, ont conduit les cliniciens vers de nouvelles stratégies d'utilisation du vismodegib : 1) une stratégie discontinue, 2) l'utilisation du vismodegib en néoadjuvant à la chirurgie ou la radiothérapie.

En effet, en raison de la tolérance médiocre, l'intérêt d'une stratégie discontinue alternant des cycles de vismodegib et des pauses thérapeutiques peut être considéré. Une étude rapporte le cas d'un CBC sclérodermiforme inopérable ayant répondu à 2 reprises au vismodegib. Il s'agissait d'un CBC multi-récidivant déjà traité par chirurgie, imiquimod et photothérapie dynamique. La première réponse clinique avait été obtenue au bout de 3 mois de traitement. Le traitement avait ensuite été arrêté à 8 mois, compte tenu de la régression clinique et de la tolérance médiocre. Après 3 mois de pause thérapeutique, la lésion avait récidivé et le vismodegib avait été réintroduit. Une seconde réponse thérapeutique avait alors été obtenue au bout de 4 semaines [80]. Au sein de notre cohorte, 4 patients ont reçu du vismodegib de manière discontinue. L'évolution a été rapidement favorable chez 2 patients mais 2 autres ont progressé malgré la reprise du vismodegib. Des études supplémentaires sont nécessaires pour justifier l'intérêt d'une stratégie thérapeutique discontinue, car de par son mécanisme d'action, le vismodegib ralentit l'hyperactivation de la voie Hh et l'arrêt du traitement pourrait entrainer une reprise évolutive du cancer [81].

Une seconde stratégie thérapeutique consiste en l'utilisation du vismodegib en tant que traitement néoadjuvant de la chirurgie et de la radiothérapie [82-84]. Mina Sarah Ally et al. ont montré que l'utilisation du vismodegib, en tant que traitement néoadjuvant à la chirurgie, sur une période moyenne de 4 mois, permettait de diminuer la taille de la tumeur rendant la chirurgie moins délétère [76]. Un essai clinique multicentrique randomisé est actuellement en cours (VISMONEO, NCT01543581), il permettra de compléter ces données pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance au vismodegib en tant que traitement néoadjuvant à la chirurgie de Mohs, l'objectif secondaire étant de caractériser le type de lésion permettant d'obtenir l'éradication complète du CBC.

Pour conclure, le vismodegib a permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de CBC localement avancés. Dans notre étude, 86,6% des patients ont été répondeurs au traitement (réponse partielle 73,3% et complète 13,3%). Cependant, il faut noter que la prévalence des effets indésirables est importante et à prendre en compte : l'éducation des patients est indispensable pour assurer l'observance médicamenteuse. En raison d'une efficacité modérée et d'une durée de traitement limitée par des effets indésirables, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'étude afin de mieux définir la place du vismodegib dans l'arsenal thérapeutique du CBC. Si les stratégies discontinue et néoadjuvante sont à évaluer, d'autres pistes peuvent être explorées : l'intérêt d'adapter la dose en fonction des concentrations plasmatiques en vismodegib si celles-ci s'avèrent liées à l'efficacité, l'intérêt d'associer des inhibiteurs de la voie Hh agissant à différents niveaux, l'intérêt d'associer le vismodegib à des inhibiteurs d'autres voies de signalisation impliquées dans le processus tumoral et l'intérêt des thérapies séquentielles ou concomitantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pinatel B, Mojallal A. Diagnosis and treatment management of basal cell skin carcinoma - guidelines analysis. Ann Chir Plast Esthét. 2012;57(2):92-105.

2. Rudin CM. Vismodegib. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3218-22.

3. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA *et al.* Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev. 2004;23(3-4):389-402.

4. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. Curr Dermatol Rep. 2014;3:40-5.

5. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte, recommandations mars 2014 [Internet]. Disponible sur :http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_v2.pdf

6. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2005;353(21):2262-9.

7. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. J Cutan Med Surg. 2005;9(1):10-5.

8. Dandurand M, Petit T, Martel P *et al.* Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol. 2006;16(4):394-401.

9. Staub G, Revol M, May P *et al*. Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases. Ann Chir Plast Esthét. 2008;53(5):389-98.

10. Peris K, Tambone S, Kostaki D *et al*. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr. 2014; *Epub ahead of print.*

11. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH *et al*. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008;9(12):1149-56.

12. Petit JY, Avril MF, Margulis A *et al*. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. Plast Reconstr Surg. 2000;105(7):2544-51.

13. Huguier V, Wierzbicka-Hainaut E, Fray J *et al*. Gorlin syndrome: photodynamic therapy, as a useful adjunct to surgery. Ann Chir Plast Esthét. 2012;57(2):173-6.

14. Dictionnaire Vidal® METVIXIA [Internet].
Disponible sur: http://vidal/showProduct.html?productId=76325

15. Berking C, Hauschild A, Kölbl O *et al*. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. Dtsch Ärztebl Int. 2014;111(22):389-95.

16. Wollina U. Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer. Expert Opin Biol Ther. 2014;14(2):271-6.

17. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. Genes Dev. 2008;22(18):2454-72.

18. Ingham PW. Hedgehog signalling. Curr Biol CB. 2008;18(6):R238-41.

19. Eaton S. Multiple roles for lipids in the Hedgehog signalling pathway. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9(6):437-45.

20. Zhang C, Williams EH, Guo Y *et al*. Extensive phosphorylation of Smoothened in Hedgehog pathway activation. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(52):17900-7.

21. Chen Y, Jiang J. Decoding the phosphorylation code in Hedgehog signal transduction. Cell Res. 2013;23(2):186-200.

22. Østerlund T, Kogerman P. Hedgehog signalling: how to get from Smo to Ci and Gli. Trends Cell Biol. 2006;16(4):176-80.

23. Roberg-Larsen H, Strand MF, Krauss S et al. Metabolites in vertebrate Hedgehog signaling. Biochem Biophys Res Commun. 2014;446:669-74.

24. Teperino R, Aberger F, Esterbauer H *et al*. Canonical and non-canonical Hedgehog signalling and the control of metabolism. Semin Cell Dev Biol. 2014;33C:81-92.

25. Brennan D, Chen X, Cheng L et al. Noncanonical Hedgehog signaling. Vitam Horm. 2012;88:55-72.

26. Shevde LA, Samant RS. Nonclassical hedgehog-GLI signaling and its clinical implications. Int J Cancer J Int Cancer. 2014;135(1):1-6.

27. Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. Dev Camb Engl. 2000;127(12):2763-72.

28. El Agha E, Al Alam D, Carraro G *et al*. Characterization of a novel fibroblast growth factor 10 (Fgf10) knock-in mouse line to target mesenchymal progenitors during embryonic development. PloS One. 2012;7(6):e38452.

29. Miura H, Kato H, Kusakabe Y *et al*. Shh signaling and regulatory gene expression in mouse taste buds. Chem Senses. 2005;30 Suppl 1:i50-1.

30. McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. Curr Top Dev Biol. 2003;53:1-114.

31. Mehta D, Raval N, Patadiya H *et al*. Gorlin-goltz syndrome. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(2):279-82.

32. Roessler E, Du Y-Z, Mullor JL et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(23):13424-9.

33. Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. Nat Med. 2013;19(11):1410-22.

34. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(6):303-12.

35. Shelton CA, Gilmartin AG. Novel receptor antagonists for cancer therapy: hedgehog pathway inhibitors. Drug Discov Today Ther Strateg. 2009;6(2):63-9.

36. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer. 2008;8(10):743-54.

37. Binns W, James LF, Keeler R *et al*. Effects of teratogenic agents in range plants. Cancer Res. 1968;28(11):2323-6.

38. Chen JK, Taipale J, Cooper MK *et al*. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. Genes Dev. 2002;16(21):2743-8.

39. Heretsch P, Tzagkaroulaki L, Giannis A. Modulators of the hedgehog signaling pathway. Bioorg Med Chem. 2010;18(18):6613-24.

40. Li Y, Maitah MY, Ahmad A *et al*. Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. 2012;16(1):49-66.

41. Ruat M, Hoch L, Faure H et al. Targeting of Smoothened for therapeutic gain. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(5):237-46.

42. Item n° 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés. Ann Dermatol Vénéréologie. 2005;132(10, Supplement 1):127-33.

43. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. Clin Ther. 2012;34(10):2039-50.

44. HAS. Commission de la transparence. Avis 18 décembre 2013 - ERIVEDGE 150 mg [Internet].
Disponible sur:
http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Erivedge/Erivedge_SC_18-12-2013_.pdf

45. Abidi A. Hedgehog signaling pathway: A novel target for cancer therapy: Vismodegib, a promising therapeutic option in treatment of basal cell carcinomas. Indian J Pharmacol. 2014;46(1):3-12.

46. Aditya S, Rattan A. Vismodegib: A smoothened inhibitor for the treatment of advanced basal cell carcinoma. Indian Dermatol Online J. 2013;4(4):365-8.

47. Graham RA, Hop CECA, Borin MT *et al*. Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in healthy female subjects. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(5):788-96.

48. Graham RA, Lum BL, Cheeti S *et al*. Pharmacokinetics of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: the role of alpha-1-acid glycoprotein binding. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2011;17(8):2512-20.

49. Lorusso PM, Jimeno A, Dy G et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2011;17(17):5774-82.

50. Sharma MR, Karrison TG, Kell B et al. Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2013;19(11):3059-67.

51. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM *et al*. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2009;361(12):1164-72.

52. Sekulic A, Migden MR, Oro AE *et al*. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366(23):2171-9.

53. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American Journal of Clinical Oncology [Internet]. Disponible sur: http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1982/12000/Toxicity_and_response_criteria_of_the_Eastern.14.aspx

54. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

55. EMA. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf

56. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M *et al*. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med. 2012;366(23):2180-8.

57. Grob J-J, Kunstfeld R, Jouary T *et al.* Vismodegib (V), un inhibiteur de la voie Hedgehog (HPI), dans le carcinome basocellulaire avancé (CBCa) : analyse intermédiaire de l'étude STEVIE. Ann Dermatol Vénéréologie. 2013;140(12):S394.

58. Dictionnaire Vidal® ERIVEDGE [Internet]. Disponible sur: http://vidal/showProduct.html?productId=132555

59. Wong H, Chen JZ, Chou B et al. Preclinical assessment of the absorption, distribution, metabolism and excretion of GDC-0449 (2-chloro-N-(4-chloro-3-(pyridin-2-yl)phenyl)-4-(methylsulfonyl)benzamide), an orally bioavailable

systemic Hedgehog signalling pathway inhibitor. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. 2009;39(11):850-61.

60. LoRusso PM, Piha-Paul SA, Mita M *et al*. Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: a pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(1):193-202.

61. Rudin CM, Hann CL, Laterra J *et al*. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. N Engl J Med. 2009;361(12):1173-8.

62. Yauch RL, Dijkgraaf GJP, Alicke B *et al*. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. Science. 2009;326(5952):572-4.

63. Dijkgraaf GJP, Alicke B, Weinmann L *et al*. Small Molecule Inhibition of GDC-0449 Refractory Smoothened Mutants and Downstream Mechanisms of Drug Resistance. Cancer Res. 2011;71(2):435-44.

64. Meani RE, Lim S-W, Chang ALS *et al*. Emergence of chemoresistance in a metastatic basal cell carcinoma patient after complete response to hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449). Australas J Dermatol. 2014;55(3):218-21.

65. Chang ALS, Oro AE. Initial Assessment of Tumor Regrowth After Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. Arch Dermatol. 2012;148(11):1324-5.

66. Metcalfe C, de Sauvage FJ. Hedgehog fights back: mechanisms of acquired resistance against Smoothened antagonists. Cancer Res. 2011;71(15):5057-61.

67. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M *et al*. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothened mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2014; *Epub ahead of print.*

68. Kool M, Jones DTW, Jäger N *et al*. Genome Sequencing of SHH Medulloblastoma Predicts Genotype-Related Response to Smoothened Inhibition. Cancer Cell. 2014;25(3):393-405.

69. Queiroz KCS, Spek CA, Peppelenbosch MP. Targeting Hedgehog signaling and understanding refractory response to treatment with Hedgehog pathway inhibitors. Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother. 2012;15(4):211-22.

70. Kim J, Aftab BT, Tang JY *et al*. Itraconazole and Arsenic Trioxide Inhibit Hedgehog Pathway Activation and Tumor Growth Associated with Acquired Resistance to Smoothened Antagonists. Cancer Cell. 2013;23(1):23-34.

71. Ishii T, Shimizu Y, Nakashima K *et al*. Inhibition mechanism exploration of investigational drug TAK-441 as inhibitor against Vismodegib-resistant Smoothened mutant. Eur J Pharmacol. 2014;723:305-13.

72. Buonamici S, Williams J, Morrissey M *et al*. Interfering with Resistance to Smoothened Antagonists by Inhibition of the PI3K Pathway in Medulloblastoma. Sci Transl Med. 2010;2(51):51ra70.

73. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD *et al*. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. J Am Acad Dermatol. 2014;70(1):60-9.

74. O'Kane GM, Lyons T, McDonald I et al. Vismodegib in the treatment of advanced BCC. Ir Med J. 2014;107(7):215-6.

75. Ventarola DJ, Silverstein DI. Vismodegib-associated hepatotoxicity: a potential side effect detected in postmarketing surveillance. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):397-8.

76. Ally MS, Aasi S, Wysong A et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2014; *Epub ahead of print.*

77. Liu HX, Ermilov A, Grachtchouk M *et al*. Multiple Shh signaling centers participate in fungiform papilla and taste bud formation and maintenance. Dev Biol. 2013;382(1):82-97.

78. Piccioni A, Gaetani E, Palladino M *et al.* Sonic hedgehog gene therapy increases the ability of the dystrophic skeletal muscle to regenerate after injury. Gene Ther. 2014;21(4):413-21.

79. Woo W-M, Zhen HH, Oro AE. Shh maintains dermal papilla identity and hair morphogenesis via a Noggin-Shh regulatory loop. Genes Dev. 2012;26(11):1235-46.

80. Gaudy-Marqueste C, Archier E, Monestier S *et al.* Mallet S, Grob J-J, Richard M-A. Nouvelle réponse d'un carcinome basocellulaire au vismodegib. Ann Dermatol Vénéréologie. 2013;140(12, Supplement 1):S448.

81. Gill HS, Moscato EE, Silkiss RZ. Indications and limitations of vismodegib for basal cell carcinoma--reply. JAMA Ophthalmol. 2014;132(7):906.

82. Gathings RM, Orscheln CS, Huang WW. Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):e88-9.

83. Surgical excision after neoadjuvant therapy with vismodegib for locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin syndrome. Chang AL. Eur J Cancer. sept 2013;49, (Supplement 2):S1-93.

84. Kahana A, Worden FP, Elner VM. Vismodegib as eye-sparing adjuvant treatment for orbital basal cell carcinoma. JAMA Ophthalmol. 2013;131(10):1364-6.

85. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncol. 1984;2(3):187-93.

ANNEXE

Annexe 1 : International Union against cancer (UICC) TNM classification of carcinoma of the skin [10].

TNM classification

T- Primary tumour
Tx Primary tumour cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumour
Tis Carcinoma in situ

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2 Tumour more than 2 cm but not more than 5cm in greatest dimension
T3 Tumour more than 5 cm than greatest dimension
T4 Tumour invades deep extradermal structures, i.e. cartilage, skeletal muscle or bone
Note: In case of multiple simultaneous tumours, the tumour with the highest T category is classified and the number of separate tumours is indicated in parentheses, e.g. T2(5)

N- Regional lymph nodes
Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Regional lymph node metastasis

M- Distant metastasis
Mx Distant metastais cannot be assessed
M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis

Stage grouping

Stage 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage III	T4 any T	N0 N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Annexe 2 : Status de performance ECOG [85].

Généralités	*Cotation*	*Cotation*	*État général*
	100%		
	90%	0	Normal
Travail possible	80%	1	Petits travaux possibles
Vie à domicile	70%		Travail impossible - Autonome
Travail impossible	60%	2	Debout > 50 % du temps de veille
	50%		Au lit ou au fauteuil > 50 %
Hospitalisation	40%		du temps de veille
ou équivalent	30%	3	
	20%		Confiné au lit
	10%	4	Incapable de s'occuper de lui-même
	0%	5	Décès

Annexe 3 : Grade de sévérité des effets indésirables : Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE).

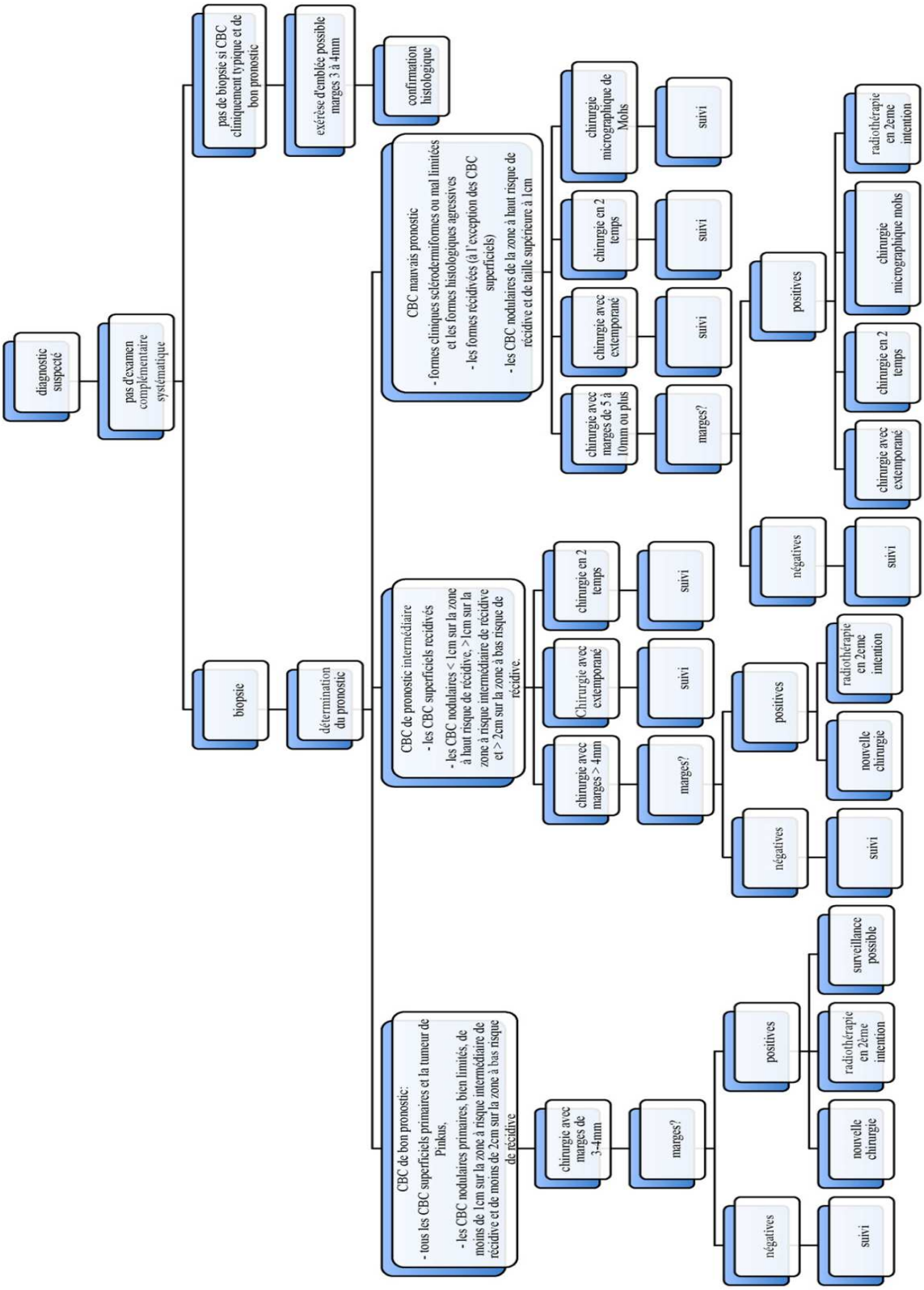
La sévérité des toxicités induites par les traitements peut être classée en fonction de l'intensité de leurs conséquences. Pour préciser l'importance des toxicités, il existe des échelles ou des scores validés sur un plan international. Le Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) est un système de cotation en cinq niveaux de sévérité des toxicités et des complications précoces ou tardives.

SEVERITE	**CRITERES**
Grade 1 (légère)	N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patien. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
Grade 2 (modérée)	Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement
Grade 3 (sévère)	Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
Grade 4 (très sévère)	Menace le pronostic vital Impose des mesures de réanimation
Grade 5 (décès)	Complication mortelle

Annexe 4 : Définition des facteurs pronostic du cancer basocellulaire selon la National Health and Medical Research Council (NHMTRC) [5].

Facteur pronostique	Critères retenus		
	Stade	**Taille**	**Taux de contrôle à 5 ans**
Taille et profondeur d'invasion	T1	≤ 2 cm	95
	T2	> 2 cm et ≤ 5 cm	88
	T3	> 5 cm	50
	T4	Invasion des tissus sous-cutanés	
Sous-type clinique et histologique	Les formes superficielles et nodulaires ont des limites souvent plus nettes que les formes sclérodermiformes et infiltrantes qui ont des taux de récidive plus élevés. La forme métatypique a également des taux de récidive plus élevés.		
Localisation	Les tumeurs situées sur la face et particulièrement sur et autour du nez, des paupières et des oreilles ont des taux de récidive plus élevés.		
Récidive	La récidive est un facteur de mauvais pronostic.		
Modalité thérapeutique	La chirurgie d'exérèse reste le traitement de choix. La radiothérapie, le curetage-électrocoagulation, la cryothérapie donnent des taux de contrôle qui vont respectivement en diminuant. L'interféron, le laser, la photothérapie dynamique doivent être considérés comme expérimentaux.		
Exérèse incomplète	Le risque de récidive après exérèse incomplète est de 30 %. Il est plus important si les marges profondes et latérales sont atteintes.		
Extension périneurale	Rare, elle nécessite un avis spécialisé.		
Nævomatose basocellulaire	La fréquence de carcinomes basocellulaire est élevée tout au long de la vie.		

Annexe 5 : Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire [1].



Annexe 6 : Essais cliniques sur les inhibiteurs de Smo [34].

SMO inhibitor	Phase; NCT identifier (http://www.clinicaltrials.gov/)	Patient population	Combination agent(s) or comparator; other comments	Maximum tolerated dose and safety	Efficacy
Vismodegib (GDC-0449, Curis/Roche)	1; NCT00607724	Advanced or metastatic solid tumors ($n = 68$)		RP2D: 150 mg per d; frequent AEs: muscle spasms, dysgeusia, fatigue, alopecia, nausea, decreased appetite, diarrhea, weight decrease[80]	Overall response rate: 29% (58% in BCC; 1 unconfirmed response in MB)[80]
	1; NCT00822458	Recurrent or refractory childhood MB			
	1; NCT01537107	Advanced solid tumors, including pancreatic cancer	Administered with sirolimus		
	1; NCT01071564	Advanced breast cancer	Administered with pan-NOTCH inhibitor RO4929097		
	1; NCT00878163	Metastatic pancreatic cancer	Administered with erlotinib, gemcitabine		
	1b; NCT01330173	High-risk first remission or relapsed multiple myeloma	Given after autologous stem cell transplantation		
	1/2; NCT01601184	Recurrent or refractory adult MB with Hh pathway activation	Administered with temozolomide (compared to temozolomide alone)		
	2; NCT00939484	Recurrent or refractory adult MB ($n = 32$)	Patients stratified based on SHH activity (assessed by IHC)	Grade 3 AEs: decrease in lymphocytes, hypophosphatemia, back pain, syncope, myalgia, seizure (grade 4 thromboembolic event)[85]	Sustained response in 15% of patients with Hh-activated MB ($n = 20$; 6 patients on treatment for >6 months)[85]
	2; NCT00833417	Locally advanced or metastatic BCC ($n = 96$)		Frequent AEs (>30%): muscle spasms, alopecia, dysgeusia, weight loss, fatigue[44]	Response rate: 30% for locally advanced BCC; 43% for metastatic BCC; median duration of response, 7.6 months (all patients)[44]
	2; NCT00636610	Metastatic CRC (first-line setting) ($n = 199$)	Administered with FOLFOX/FOLFIRI, bevacizumab (compared to placebo with FOLFOX/FOLFIRI, bevacizumab)	AEs reported more frequently in vismodegib arm: fatigue, nausea, asthenia, mucositis, peripheral sensory neuropathy, weight loss, decreased appetite, dehydration[11]	ORR: vismodegib, 46% compared to placebo, 51%; median PFS hazard ratio (vismodegib compared to placebo): 1.25 (ref. 11)
	2; NCT00739661	Ovarian cancer in second or third complete remission ($n = 104$)	Randomized compared to placebo (maintenance therapy)	Common AEs (vismodegib arm): dysgeusia/ageusia, muscle spasms, alopecia[12]	Median PFS: vismodegib, 7.5 months compared to placebo, 5.8 months[12]
	2; NCT00957229	BCNS ($n = 41$)	Randomized compared to placebo	Frequent AEs: dysgeusia, muscle cramps, alopecia, weight loss[45]	Number of newly occurring BCCs: vismodegib, 2 compared to placebo, 29; reduction in size of existing BCCs: vismodegib, −65% compared to placebo, −11% (ref. 45)
	2; NCT01195415	Advanced pancreatic cancer	Administered with gemcitabine		
	2; NCT00982592	Advanced gastric and gastroesophageal junction cancer ($n = 124$)	Administered with FOLFOX (compared to FOLFOX alone)	Common grade ≥3 AEs: neutropenia, neuropathy, fatigue, thrombosis, anemia, gastrointestinal hemorrhage, hypokalemia, nausea[128]	Median PFS: vismodegib + FOLFOX, 7.3 months compared to FOLFOX, 8.0 months; median OS: vismodegib + FOLFOX, 11.5 months compared to FOLFOX, 14.9 months; response rate: 35% in both arms[128]
Sonidegib (LDE225, Novartis)	1; NCT00880308	Advanced solid tumors, including MB and BCC ($n = 76$)[a]		MTD: 800 mg per day; DLT: reversible CTCAE G3/4 CK elevation; other frequent AEs: nausea, vomiting, dysgeusia, anorexia, myalgia, muscle spasms, fatigue[83]	Response rate: 9%; in BCC, 4 PR, 1 CR; in MB, 1 PR, 1 metabolic PR[83]
	1; NCT01579929	Extensive stage SCLC	Administered with etoposide, cisplatin		
	1b; NCT01456676	Chronic myeloid leukemia	Administered with nilotinib		

(continued)

SMO inhibitor	Phase; NCT identifier (http://www.clinicaltrials.gov/)	Patient population	Combination agent(s) or comparator; other comments	Maximum tolerated dose and safety	Efficacy
Sonidegib (LDE225, Novartis)	1b; NCT01485744	Advanced pancreatic cancer	Administered with FOLFIRINOX		
	1b; NCT01487785	Advanced pancreatic cancer	Administered with gemcitabine		
	1b; NCT01576666	Recurrent GBM, CRC, breast and pancreatic cancer	Administered with BKM120 (a PI3K inhibitor)		
	1b/2; NCT01787552	Myelofibrosis	Administered with INC424 (a JAK inhibitor)		
	1b/2; NCT01125800	Advanced solid tumors in children, including MB ($n = 33$)[a]		DLT: creatine phosphokinase[78]	Response rate: 6% (2 CRs in patients with Hh-activated MB)[78]
	2; NCT01327053	Locally advanced and metastatic BCC	Randomized (800 and 200 mg QD)		
	2; NCT01826214	Relapsed/refractory acute leukemia			
	2; NCT01757327	Triple-negative breast cancer with disseminated tumor cells post-chemotherapy	Randomized compared to placebo		
	3; NCT01708174	Hh pathway–activated relapsed MB	Randomized compared to temozolomide		
BMS-833923 (Bristol-Myers Squibb)	1; NCT01413906	Advanced solid tumors			
	1; NCT00670189	Advanced or metastatic solid tumors (including BCC and BCNS; $n = 18$)[a]		AEs of note: lipase elevation, pancreatitis[82]	1 PR (patient with Gorlin syndrome)[82]
	1b; NCT00909402	Inoperable metastatic gastric, gastroesophageal or esophageal cancer	Administered with cisplatin, capecitabine		
	1b; NCT00884546	Relapsed or refractory multiple myeloma ($n = 19$)[a]	Administered alone or with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib	Common AEs: muscle spasms, dysgeusia, ageusia, lipase increased, alopecia, decreased appetite, nausea, fatigue[129]	Median treatment duration: BMS-833923, 31 d compared to BMS-833923 + SOC, 90 d (ref. 129)
	1/2; NCT01218477	CP CML	Administered with dasatinib		
	2; NCT01357655	CP CML	Administered with dasatinib		
PF-04449913 (Pfizer)	1; NCT01286467	Advanced solid tumors			
	1; NCT00953758	Relapsed or refractory hematologic malignancies ($n = 32$)[a]		Frequent AEs: dysgeusia, alopecia, arthralgia, anorexia, nausea, vomiting[87]	Preliminary efficacy in AML: complete remission with incomplete blood count recovery (1 patient) and ≥50% reduction in bone marrow blast counts (5 patients); CML: major cytogenetic response with loss of the *T315I* mutation (1 patient); MF: >50% reduction in extramedullary disease (1 patient)[87]
	1/2; NCT01546038	Relapsed/refractory AML and high-risk MDS	Administered with low-dose Ara C or decitabine or daunorubicin or cytarabine		
LY2940680 (Eli Lilly)	1; NCT01226485	Advanced solid tumors			
	1/2; NCT01722292	SCLC	Administered with carboplatin and etoposide		

[a]Indicates preliminary data. AEs, adverse events; AML, acute myeloid leukemia; BCNS, basal cell nevoid syndrome; CK, creatine phosphokinase; CP, chronic phase; CR, complete response; CRC, colorectal cancer; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT, dose-limiting toxicity; DoR, duration of response; FOLFOX, folinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin; FOLFIRI, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan; FOLFIRINOX, bolus and infusional 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin; GBM, glioblastoma; IHC, immunohistochemistry; JAK, Janus kinase; MDS, myelodysplastic syndrome; MF, myelofibrosis; MTD, maximum tolerated dose; NCT, national clinical trial; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; QD, every day; RP2D, recommended phase 2 dose; SOC, standard of care.

Annexe 7 : Inhibiteurs de la voie Hedgehog agissant en amont ou en aval de Smo [34].

Hh pathway modulator	Mechanism of action	Comment	Status[b]
Upstream of or at SMO			
SMANT	Inhibits cilia accumulation, distinct binding mode on SMO[92]	Weak competition with cyclopamine; active on *SMO* M2	Research
CA1 and CA2	Inhibit cilia biogenesis, do not bind SMO[91]		Research
Glucocorticoids[a], class I (FA and TA)	Induce SMO accumulation in cilia[93]	Compete with cyclopamine; enhance Hh pathway activation; interfere with action of SMO inhibitors	Research (in clinical use for other indications)
Glucocorticoids[a], class II (Bud and Cic)	Inhibit cilia accumulation of SMO[93]	Do not compete with cyclopamine; active on resistant mutation D473H and *SMO* M2	Research (in clinical use for other indications)
Itraconazole[a]	Prevents cilia translocation of SMO[95,96]	Does not compete with cyclopamine; active on resistant mutation D473H but not *SMO* M2	In clinical evaluation for Hh-driven cancers; phase 2 study in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: 24-week PPFS, 48% (600 mg dose, $n = 29$), 11.8% (200 mg dose, $n = 17$); median PFS, 35.9 weeks (600 mg dose) compared to 11.9 weeks (200 mg dose)[97]
ALLO1 and ALLO2	Distinct binding mode on SMO[109]	Active on D473H (ALLO1 and ALLO2) and *SMO* M2 (ALLO1)	Research
Compound 5	Binds SMO and inhibits cilial translocation[102]	Active on D473H, inhibits *in vivo* growth of vismodegib-resistant tumors	Research
Robotnikinin	Binds to SHH and blocks pathway activity[101]	Different MOA than SMO inhibitors	Research
RU-SKI	Inhibits Hh acyltransferase[100]	Interferes with SHH palmitoylation and blocks SHH signaling	Research
Hh-specific monoclonal antibody 5E1	Blocks binding of Hh ligands to PTCH1 (refs. 98,99)	Used widely to demonstrate Hh dependency in tumor models	Research
Downstream of SMO			
GANT58 and GANT61	Block GLI1- and GLI2-mediated reporter activity; GANT61 interferes with DNA binding of GLI1 (ref. 104)		Research
HPI 1–4	Act at or downstream of SUFU; modulate GLI1 processing, activation and or trafficking[105]		Research
Arsenics[a]	Act at level of GLI[106,107]	Two proposed mechanisms: inhibition of Hh-induced ciliary accumulation of GLI2 (ref. 106) or direct binding and inhibition of GLI1 independent of primary cilia[107]	Research (in clinical use for other indications; http://www.fdaapproveddrugs.us/trisenox.html)
Myristoylated aPKC peptide inhibitor (PSI)	Inhibits the phosphorylation and activation of GLI1 by aPKC-ι/λ[112]	Inhibits growth of SMO inhibitor–resistant mouse BCC lines	Research
Rapamycin	Inhibits TNF-α–induced and mTOR-S6K–mediated phosphorylation and activation of GLI1 in EAC lines[93]		Research

[a]High dose needed to achieve efficacious plasma levels. [b]Status in regard to Hh-driven cancers. Bud, budesonide; Cic, ciclesonide; FA, fluocinolone acetonide; MOA, mechanism of action; PPFS, prostate-specific antigen progression-free survival; TA, triamcinolone acetonide.

Annexe 8 : Effets indésirables du vismodegib [58].

Effets indésirables	Fréquence
Perte d'appétit	Très fréquent (29%)
Dysgueusie, agueusie	Très fréquent (57%) (11%)
Nausées, diarrhée, constipation, vomissements	Très fréquent (35%, 33%, 23%, 16%)
Alopécie, prurit	Très fréquent (65%, 10%)
Spasmes musculaires	Très fréquent (75%)
Aménorrhée	Très fréquent (30%)
Perte de poids, fatigue	Très fréquent (49%, 45%)
Enzymes hépatiques augmentées	Fréquent (<10%)
Déshydratation, hyponatrémie	Fréquent (<10%)
Hypogueusie	Fréquent (<10%)
Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale	Fréquent (<10%)
Rash, madarose, croissance anormale des cheveux	Fréquent (<10%)
Arthralgie, douleur des extrémités, dorsalgie, douleur de la paroi thoracique, myalgie, douleur au niveau des flancs, douleur musculosquelettique	Fréquent (<10%)
Douleur, asthénie	Fréquent (<10%)

Annexe 9 : Formulaire d'accord de soin et de contraception pour les patients sous vismodegib.

Roche

Erivedge® vismodegib

Formulaire d'accord de soin et de contraception

AVERTISSEMENT : DÉCÈS DE L'EMBRYON OU DU FŒTUS ET MALFORMATIONS CONGÉNITALES SÉVÈRES	Initiales
Erivedge® peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte. Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres. *Erivedge*® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.	

Pour tous les patients	Initiales
Je comprends que :	
• *Erivedge*® peut provoquer des malformations congénitales graves et entraîner la mort du bébé à naître.	
• Je ne dois pas donner *Erivedge*® à une autre personne. *Erivedge*® m'a été prescrit personnellement.	
• Je dois conserver *Erivedge*® hors de la vue et de la portée des enfants.	
• Je ne dois pas donner mon sang pendant que je prends *Erivedge*® ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière dose.	
• Je dois rapporter toutes les gélules non utilisées à la fin de mon traitement au pharmacien.	

Pour les femmes pouvant être enceintes	Initiales
Je comprends que :	
• Je ne dois pas prendre *Erivedge*® si je suis enceinte ou si j'envisage une grossesse.	
• Je ne dois pas tomber enceinte pendant que je prends *Erivedge*® ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière dose.	
• Mon médecin m'a parlé des formes recommandées de contraception : – je dois utiliser 2 formes recommandées de contraception en même temps pendant que je prends *Erivedge*®, – à moins de m'engager à n'avoir aucune relation sexuelle à aucun moment (abstinence).	
• Je dois avoir un résultat négatif à un test de grossesse réalisé par un professionnel de santé dans les 7 jours précédant le début de mon traitement par *Erivedge*®, puis tous les mois pendant le traitement.	
• Je dois consulter immédiatement mon médecin durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent ma dernière dose : – si je suis enceinte ou si, pour une raison quelconque, je pense que je suis peut-être enceinte, – si j'ai un retard dans mes règles, – si j'arrête d'utiliser ma contraception, – si je dois changer de méthode de contraception pendant le traitement.	
• En cas de grossesse durant le traitement par *Erivedge*®, je dois immédiatement arrêter le traitement.	
• Je ne dois pas allaiter pendant que je prends *Erivedge*® ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière dose.	
• Mon médecin rapportera toute grossesse à Roche, fabricant de *Erivedge*®.	

Pour les hommes	Initiales
Je comprends que :	
• Je dois toujours utiliser un préservatif lorsque j'ai un rapport sexuel avec une partenaire pendant que je prends ***Erivedge***® et au cours des 2 mois qui suivent ma dernière dose, même si j'ai eu une vasectomie.	
• J'informerai mon médecin (ou professionnel de santé) si ma partenaire tombe enceinte pendant que je prends ***Erivedge***® ou au cours des 2 mois qui suivent ma dernière dose.	
• Je ne dois pas donner mon sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent ma dernière dose de ce médicament.	

SIGNALER TOUTE GROSSESSE ET TOUT ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE À ROCHE en téléphonant au 01 47 61 47 00 ou par fax : 01 47 61 77 77 ou par e-mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

- Sexe du patient (cocher une réponse) : H ☐ F ☐ Age : ⌊_⌋⌊_⌋ ans
- Femme en âge de procréer (entourer une réponse) : Oui Non
- Résultats du test de grossesse avant traitement (entourer une réponse) : Positif Négatif
- Date du test de grossesse avant traitement : ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

Confirmation par le patient/la patiente

Mon médecin m'a expliqué les risques pour un enfant à naître ou pour un nourrisson exposé à ***Erivedge***® pendant la grossesse ou pendant l'allaitement. Il / elle a répondu à toutes mes questions concernant ces risques et comment les prévenir.

Nom du patient/de la patiente (en majuscules) :

Signature du Patient/de la patiente :

Date : ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

Confirmation par le médecin ou le professionnel de santé

J'ai expliqué au patient nommé _____ (ou au parent ou représentant légal si le patient présente un handicap mental) les risques du traitement par ***Erivedge***®, y compris les risques liés à l'exposition d'un enfant à naître/ou d'un nourrisson pendant la grossesse et l'allaitement. J'ai demandé au patient (et au parent ou représentant légal si le patient présente un handicap mental) s'il/elle avait des questions sur le traitement, et j'ai répondu de mon mieux à ces questions.

Nom du médecin ou professionnel de santé :

Signature du médecin ou professionnel de santé :

Date : ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

VEUILLEZ CONSERVER LE DOCUMENT ORIGINAL SIGNÉ ET EN REMETTRE UNE COPIE AU PATIENT

Les professionnels de santé doivent confirmer que ce formulaire d'accord de soin et de contraception est complété pour tout nouveau patient prenant *Erivedge*® dans le portail internet de prévention de la grossesse (http://ppg.roche.fr).

SERMENT DE GALIEN

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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.